**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**5-HT2A T102C GEN POLİMORFİZMİNİN ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA DÜRTÜSELLİK VE AGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ezgi hancı**

DANIŞMAN

doç. dr. a. cem şengül

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**5-HT2A T102C GEN POLİMORFİZMİNİN ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA DÜRTÜSELLİK VE AGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ezgi hancı**

DANIŞMAN

doç. dr. a. cem şengül

**DENİZLİ- 2015**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nin 11.04.2015 tarih ve 2014TPF016 proje nolu- 2 nolu kararı ile desteklenmiştir

**Doç.Dr. A. Cem ŞENGÜL danışmanlığında Dr. Ezgi HANCI tarafından yapılan “Alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve agresyonun 5-HT2A T102C gen polimorfizmi ile ilişkisi” başlıklı tez çalışması 08/06/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN: Doç.Dr.A.Cem ŞENGÜL**

**ÜYE Prof.Dr.R.Filiz KARADAĞ**

**ÜYE Doç.Dr.M.Ceyhan BALCI ŞENGÜL**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. …/…./2015.**

**Prof. Dr.**

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

**TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimimin her döneminde bilgi ve deneyimlerini bize cömertçe sunup, sürekli bizi destekleyen, akademik çalışmalarımızda hep arkamızda olan ve yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. A. Cem ŞENGÜL’e, tezde emeği geçen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr.Emre TEPELİ’ ye, psikiyatri uzmanı olarak yetişmemde hepsinin ayrı ayrı katkıları olan, tecrübelerini paylaşıp, bilimsellik yolunda attığımız her adımı büyük bir heyecanla destekleyen, bize ışık tutan, bana çok büyük emekler vermiş ve örnek aldığım değerli tüm bölüm hocalarım olan Prof. Dr. Hasan HERKEN’ e, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU’ na, Prof. Dr. Figen ATEŞCİ’ ye, Prof. Dr. Osman ÖZDEL’ e, yolun yarısındayken şehirler ayrılsa da oradan da bize varlığını ve desteğini hissettiren Prof. Dr. R. Filiz KARADAĞ’ a, Doç. Dr. Gülfizar VARMA’ ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA’ ya, Doç. Dr. M. Ceyhan Balcı ŞENGÜL’ e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İnci KENAR’ a, Uzm. Dr. Hüseyin ALAÇAM’ a, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ, Doç. Dr. Çağatay ÖNCEL başta olmak üzere Çocuk Psikiyatrisi, Nöroloji ve ayrıca Acil Tıp Ana Bilim Dalındaki tüm hocalarıma, her zaman desteğini gördüğüm, her süreçte beraber yol alıp, bu dört yılı bitirmemde en büyük katkılardan birine sahip olan değerli eşkıdemlim Dr. Ceren BİNGÖL O’ ya, hem tezimdeki büyük katkıları ve sonsuz sabırla, esirgemekten çekinmedikleri emeklerinden hem de asistanlık sürecindeki desteklerinden dolayı kıymetli dostlarım ve çalışma arkadaşlarım Uzm.Dr.Selcan ZEYBEK’ e, Hande ŞENOL’ a, Uzm. Dr. Kamuran KARAKÜLAH’ a, Dr.Burcu ALBUZ ’a, Dr.Y. Emre YILDIZ’ a, Dr.Işıl Güneş’e, 4 yıllık asistanlık süresi içerisinde ihtiyacım olan her daim yanımda ve bana destek olan kıymetli dostlarım başta Dr. Y. Ozan TÜRKMENOĞLU, Dr. Öznur ve eşi Zafer ATAMAN, Uzm. Dr. Güngör BİNGÖL O, Dr. Serdar AVUNDUK ve Dr. Neşe ve eşi Uzm. Dr. Çağdaş ATKAYA, Dr. Elif Nurgül SUNGUR başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım ve yakınlarıma, asistanlık hayatımda benim yetişmemde ayrı ayrı emekleri geçmiş olan başta Uzm. Dr. Duygu KIRTAŞ, Uzm. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU ve Uzm. Dr. Taçlan DUMAN başta olmak üzere tüm değerli kıdemlilerime, başhemşiremiz Nursel KARAGÖZ başta olmak üzere değerli tüm hemşire, psikolog, sekreter ve personel arkadaşlarıma, dekanlık ve rektörlük çalışanlarımıza, tezimde bana destek olan başta kuzenim Bedri TUNA olmak üzere tüm yakınlarıma ve gelecekteki meslektaşlarım, tüm sevgili tıp öğrencisi arkadaşlarıma, bu zamana kadar her zaman her türlü destekleriyle yanımda ve bugüne gelmemde en büyük emeği olan, sonsuz saygı ve minnet duyduğum babam Metin HANCI’ ya, annem Gülfiye HANCI’ ya, babaannem Necibe HANCI’ ya ve kardeşim Dr.Burcu HANCI’ ya ve şu an tez heyecanıyla ismini yazmayı atlamış olabileceğim bu yüzden aflarına sığındığım bana, uzmanlığıma, benim yetişmeme ve tezime emeği geçen herkese teşekkürlerimle…

**Dr.Ezgi HANCI**

**İÇİNDEKİLER**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ONAY SAYFASI ………………………………………………………………** | | iii |
| **TEŞEKKÜR ……………………………………………………………………** | | iv |
| **İÇİNDEKİLER ..……………………………………………………………….** | | v |
| **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ………………………………….** | | viii |
| **TABLOLAR DİZİNİ …………………………………………………………..** | | x |
| **ÖZET ……………………………………………………………………………** | | xi |
| **İNGİLİZCE ÖZET .……………………………………………………………** | | xiii |
| **GİRİŞ …………………………………………………………………………...** | | 1 |
| **GENEL BİLGİLER ……………………………………………………….......** | | 3 |
| **ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU(AKB) ....................................** | | 3 |
|  | **Tanım ……….…………………………………………………..** | 3 |
|  | **Epidemiyoloji ……………………………………………….......** | 5 |
| **Etiyoloji..........................................................................................** | | 6 |
| **Çevresel Faktörler........................................................................** | | 8 |
| **AKB ve Genetik ............................................................................** | | 10 |
| **5-HT2A T102C Gen Polimorfizmi ................................................** | | 12 |
| **AKB ve Serotonin..........................................................................** | | 13 |
| **DÜRTÜSELLİK** | |  |
| **Tanım …………………………......................................................** | | 15 |
| **Dürtüsellik ve Serotonin ………………………..........................** | | 18 |
| **Dürtüsellik ve AKB ………………………...................................** | | 19 |
| **AGRESYON** | | 21 |
| **Tanım ……………………………………………………………...** | | 21 |
| **Agresyon ve Alkol ………………………………………………...** | | 22 |
| **Agresyon, AKB ve Serotonin……………………………….........** | | 23 |
| **Agresyon ve Genetik ……………………………………………...** | | 24 |
| **DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE ve AKB………………** | | 25 |
| **AŞERME…………………………………………………………………** | | 26 |
| **GEREÇ VE YÖNTEM ……………………………………………………….** | | 27 |
| **ÖRNEKLEM..........................................................................................** | | 27 |
| **VERİ TOPLANMASI............................................................................** | | 28 |
| **Barratt Dürtüselliği Değerlendirme Ölçeği (BDÖ)……..............** | | 28 |
| **Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ)………………….................** | | 28 |
| **Wender Utah Ölçeği (WUÖ) ...........................................................** | | 28 |
| **Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği (PAAÖ) ….......................................** | | 28 |
| **Alkol Kullanım Bozukluklarını Tarama Testi (AKBTT) .............** | | 28 |
| **Beck Anksiyete Envanteri (BAE) ...…...........................................** | | 28 |
| **Beck Depresyon Envanteri (BDE)…..............................................** | | 28 |
| **LABORATUVAR ANALİZLERİ ………..............................................** | | 29 |
| **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.............................................................** | | 30 |
| **BULGULAR ………………….………………………………………………..** | | 31 |
| **SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....................................................** | | 32 |
| **KLİNİK VERİLER................................................................................** | | 33 |
| **KORELASYON ANALİZLERİ............................................................** | | 43 |
| **TARTIŞMA …..………………………………………………………………..** | | 57 |
| **SONUÇLAR ……………………………………………….…………………..** | | 68 |
| **KAYNAKLAR ………………………………………….……………………..** | | 70 |
| **EKLER**  Sosyodemografik Veri Formu  Barratt Dürtüselliği Değerlendirme Ölçeği (BDÖ)  Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ)  Wender Utah Ölçeği (WUÖ)  Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği (PAAÖ)  Alkol Kullanım Bozukluklarını Tarama Testi (AKBTT)  Beck Anksiyete Envanteri (BAE)  Beck Depresyon Envanteri (BDE)  Gönüllü Hasta Olur Formu  Gönüllü Sağlıklı Olur Formu | |  |

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**BDÖ:** Barratt Dürtüselliği Değerlendirme Ölçeği

**BPAÖ:** Buss Perry Agresyon Ölçeği

**WUÖ:** Wender Utah Ölçeği

**PAAÖ:** Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği

**AKBTT:** Alkol Kullanım Bozukluklarını Tarama Testi

**BAE:** Beck Anksiyete Envanteri

**BDE:** Beck Depresyon Envanteri

**APA:** American Psychiatric Association

(Amerikan Psikiyatri Birliği)

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**5-HT:** Serotonin

**5-HIAA:** 5-HidroksiİndolAsetikAsit

**AKB:** Alkol Kullanım Bozukluğu

**AKBBY:** Alkol Kullanım Bozukluğu Başlangıç Yaşı

**PFK:** Prefrontal Korteks

**OFK:** Orbitofrontal korteks

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **TABLOLAR DİZİNİ** |  |
|  |  | **Sayfa No** |
| **Tablo 1** | Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri | 33 |
| **Tablo 2** | AKB ve Kontrol grubunun 5-HT2A T10C gen polimorfizmine göre genotip dağılımları | 34 |
| **Tablo 3** | Tablo 3. Agresyon ve dürtüsellik açısından AKB tanılı hasta - kontrol karşılaştırmaları | 34 |
| **Tablo 4** | DEHB, Anksiyete ve Depresyon açısından AKB tanılı hasta - kontrol karşılaştırmaları | 35 |

**Tablo5** Çalışmadaki tüm katılımcıların dürtüsellik, agresyon ve Wender Utah ölçeği skor

ortalamalarının 5HT2A T102C genotiplerine göre dağılımları 36

**Tablo 6** AKB hastalarında Barratt ve Buss Perry ölçek toplam skorlarının 5HT2A T102C

genotiplere göre dağılımları 36

**Tablo 7** Hastalarda BDÖ ve BPAÖ alt ölçek skorlarının 5HT2A T102C genotip dağılımları. 37

**Tablo 8** Kontrol grubunda BDÖ, BPAÖ ve alt ölçek skorlarının genotip dağılımları 38

**Tablo 9** Hasta grubu 5HT2A T10C allellerinin diğer ölçek skorlarıyla karşılaştırılması 39

**Tablo 10** Kontrol grubu 5HT2A T10C allellerinin diğer ölçek skorlarıyla karşılaştırılması 40

**Tablo 11** AKB tanılı hasta grubunun alkol başlangıç yaşlarının allellere göre karşılaştırılması 40

**Tablo 12.** AKB tanılı hasta grubunun alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşlarının

allellere göre karşılaştırması 40

**Tablo 13.** AKB olan hastaların Ailede Alkol Kullanımı olmasına göre genotip dağılımı 41

**Tablo 14.** AKB başlangıç yaşı(AKB BY) ile Alkol kullanımına başlangıç yaşı(BY) ile Ölçekler 42

arasındaki ilişki(hem tüm grupta hem de ayrı ayrı alleller arasında).

**Tablo 15.** Wender Utah puanlarına göre AKB hastalarının alleler arası dağılımı 43

**Tablo 16.** Kontrol grubu Wender Utah puanlarına göre allel dağılımları 43

**Tablo 17.** DEHB tanılı AKB hastalarıyla DEHB tanılı olmayanların ölçek karşılaştırmaları 44

**Tablo 18.** DEHB tanılı kontrollerle DEHB tanılı olmayanların ölçek karşılaştırmaları 45

**Tablo 19**. Hasta grubu heterozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve

PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 47

**Tablo 20.** Hasta grubu TT homozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve

PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 49

**Tablo 21.** Hasta grubu CC homozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve

PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 51

**Tablo 22.** Kontrol grubu heterozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının

kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 53

**Tablo 23.** Kontrol grubu TT homozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının

kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 54

**Tablo 24.** Kontrol grubu CC homozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının

kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları 55

**Tablo 25.** Alkol kullanım ve Alkol bağımlılık süreleriyle Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam ve

alt ölçek puanlarının karşılaştırılması 56

**Tablo 26.** Alkol kullanım ve AKB sürelerinin hastalarda genotip dağılımlarına göre Barrat

Dürtüsellik Ölçeği toplam ve alt ölçeklerinin karşılaştırmaları 56

**5-HT2A T102C polimorfizminin alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve agresyon ile ilişkisi**

**Dr. Ezgi Hancı**

**ÖZET**

Bu çalışmada alkol kullanım bozukluğunda(AKB) dürtüsellik ve agresyonun değerlendirilip, 5-HT2A T102C gen polimorfizmiyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmamız 18-75 yaş arasında AKB tanısı almış 100 hasta ve AKB bulunmayan 100 gönülüden oluşan kontrol grubundan oluşmaktadır. Tüm katılımcılara yapılandırılmış psikiyatrik görüşme (SCID-I), sosyodemografik veri formu, Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ), Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BeckDÖ), Wender Utah Ölçeği (WUÖ) ayrıca hasta grubuna ek olarak da Alkol kullanım bozukluklarını tarama testi (AKBTT) ve Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği (PAAÖ) uygulanmıştır, 5- HT2A T102C gen polimorfizmi genetik olarak incelenmiştir. Çalışmamızda hastalarda BDÖ, BPAÖ, BAÖ, BeckDÖ ve WUÖ puanları kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Genotip dağılımları açısından hastalarla kontroller arasında farklılık saptanmamıştır. BDÖ ve BPAÖ toplam ve alt ölçek puanları AKB olan hastalarda CC, TT homozigot ve heterozigot genotiplere göre ayrılarak incelendiğinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Kontrol grubunda da aynı ölçek puanları genotipler arasında farklılık göstermemiştir. AKB olan grupta diğer ölçekler puanlarında da genotipler arasında fark bulgulanmamıştır. BDÖ, BPAÖ toplam puanlarıyla PAAÖ arasında diğer genotiplerden farklı olan TT genotipe sahip hastalarda zayıf da olsa ilişki saptanmıştır. Ayrıca AKB ve alkol kullanım süreleri ile BDÖ ve BPAÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. CC genotipe sahip hastalarda AKB süreleri BDÖ toplam ve tüm alt ölçeklerde ilişki saptanırken, AKB süresi ile bu ilişki heterozigot genotipli hastalarda sadece BDÖ toplam ve dikkat alt ölçeğiyle arasında bulunmuş olup, bu ilişkiye TT genotipe sahip hastalarda rastlanmamaktadır. Bu AKB’da dürtüselliğin 5-HT2A T102C gen polimorfizmindeki C alleliyle ilişkisini saptayan çalışmaları destekler niteklikte olup, diğer bulgumuz olan dürtsellik, agresyonla aşermenin ilişkisi, alkolizmin başka bir boyutu olan aşermede T allelinin etkisinin de araştırılması gereken bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda hem AKB olan grupta hem de kontrol grubunda yüksek DEHB belirtileri olan bireylerle diğer bireyler arasında tüm ölçek skorları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu da DEHB’nin başlı başına başta dürtüsellik, agresyon olmak üzere birçok psikiyatrik komorbidite de ayrı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Alkol kullanım bozukluğu, dürtüsellik, agresyon, 5-HT T102C polimorfizmi, DEHB, aşerme

**The relationship between 5-HT2A gene polymorphism and agression and impulsivity in patients with Alcohol Use Disorder**

**Dr. Ezgi Hancı**

**SUMMARY**

In this study we investigated the relationship between impulsivity and agression with 5-HT2A T102C gene polimorphism in patients diagnosed with Alcohol Use Disorder(AUD). Our study included 100 patients diagnosed with AUD and 100 volunteer(not ever diagnosed with AUD in any period of their lifes’) in the age period between 18-75. We applied to Structured Clinical İnterview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), socio-demographic data form, Barratt Impulsivity Scale(BIS), Buss Perry Agression Scala(BPAS), Beck Anxiety Inventory(BAI), Beck Depression Inventory(BDI), Wender Utah Scale (WUS) to the all the participants, and also AUDIT and Penn Alcoholism Craving Scale to the group of patients. 5- HT2A T102C gene polimorfism had been examinde genetically. In patients the score of BIS, BPAS, BAI, BDI and WUS has been greater than the control group. There is no dfference in the distribution of genotypes between the controls and the patients. And again there was no significance in the scores of BIS, BPAS total and subscales when we compare between CC, TT, CT genotypes neither in the patients nor in the control group. Patients with TT genotype has a correlation in betwenn the BIS, BPAS and PACS, even it is a wek correlation we could not find that association in the other genotypes. Also there was a significant correlation between the time period of being diagnosed with AUD, the time period of using alcohol and impulsivity. In patients with CC genotype there was an association between BIS total and subscale scores and the time period of being diagnosed with AUD, in patients with heterozygote genotype there was only an association between the total score and the subscale of attention in BIS and the time period of being diagnoes with AUD. There was not any association in patients with TT genotype. This supports the previous studies that suggets the role of impulsivty of C allele in 5-HT T102C polimorphism in patients with AUD. Additionally, we found a correlation between impulsivity,agression and craving in patients with TT genotype. This may be another dimeonsion of craving in alcoholism. Both in the patients’ and in the control group there was a significant difference between the participants who have higher ADHD(Attention deficit and hiperactiviy disorder) symptoms and the others in all the scales. This can be a proof to the role of ADHD in both AUD and the other psychiatric comorbidities.

Key Words: Alcohol Use Disorder, impulsivity, agression, 5-HT T102C polimorfism, ADHD,craving

**GİRİŞ**

Alkol (etil alkol) dünyada kafein ve tütünden sonra en yaygın tüketilen ve kötüye kullanılan maddedir(1). Alkol dünya sağlığını tehdit eden sebeplerdendir, dünya üzerindeki ölümlerin % 3- 8' inin direkt ya da indirekt sebebi alkol tüketimidir(2).

Alkol kullanımına bakıldığında; bir uçta sosyal içicilik diğer uçta ise bağımlılık bulunmaktadır(3).

Bağımlılık tanımı ilk kez alkol için kullanılmıştı(4). DSM-4’ e göre alkol bağımlılığı; bireyin içmeyi kesmek ya da durdurmak için çaba sarf etmesine karşın başaramama, içmeyi günün belli zamanına sınırlayamama, alkol kullanımının oluşturduğu ya da kullanımla kötüleşen fiziksel, ruhsal ve sosyal sorunlara rağmen içmeye devam etmesi, istenen etkiyi sağlamak için artan miktarlarda alkol alma ihtiyacının olmasıdır(5). DSM-5’ te tıpkı diğer madde kullanım bozuklukları gibi alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı tanıları tek başlık olarak ‘Alkol kullanım bozuklukları’ altında birleştirilmiştir.(6)

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) sıklığı ülkeler arasında değişmekte olup, müdahale edilmesi gereken önlenebilir kronik hastalıklar arasında yer almaktadır(7,8). AKB dünyadaki hastalık yükünün %4’ ünü oluşturmaktadır(9). Çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır fakat maddeye tekrardan başlama riski hep vardır(3). Bu yüzden AKB oluşmadan bu bozukluk açısından riskli bireylerde yatkınlık yaratan faktörlerin araştırılması; etyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak hem gerekli koruyucu önlemlerin hem de yeni tedavi seçeneklerinin bulunmasında faydalı olacaktır.

Son yıllarda AKB’na yatkınlık yaratan biyolojik belirteçleri(karakter belirteçleri) araştıran birçok çalışma yapılmıştır(8). Bunlar arasında genetik araştırmalar da bulunmaktadır. Bu bozukluğun gelişiminde alkol ve aldehit dehidrogenaz enzimleri, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik, opioid, kolinerjik ve serotonerjik sistemle ilgili genlerdeki genetik varyantların olası etkileri araştırılmaktadır(10).

Serotonerjik sistem özellikle dürtüsel ve agresif içme davranışı, klinikte sıklıkla alkol bağımlılığının depresyon, anksiyete, bulimiya ve intihar davranışlarıyla komorbid oluşundan yola çıkılarak ele alınmıştır(10). Serotonin reseptörlerinin çeşitli subtiplerinin örneğin 5HT2A, 5HT2C, 5HT1B' nin aktivasyonu etanol tüketimini azaltmaktadır(11).

Presinaptik 5HT2A reseptörleri bağımlılıkta ve ödül sisteminde önemli rol oynayan ventral tegmental alanda (VTA) ve nukleus akumbens (NA) ’teki dopaminerjik nöronlarda yerleşmiştir. 5HT2A reseptör agonisti maddeler etanol tüketimini ve etanol seçimini azaltmaktadır(12). Serotonin 2A reseptör (HTR2A) geni; 102. nukleotidinde yaygın bir polimorfizmine sahiptir(12). HTR2A geni T102C polimorfizmindeki CC genotipine sahip olgular, bu genin daha düşük ekspresyonuna, daha az 5HT2A reseptörüne ve düşük serotonerjik aktiviteye eğilimli bulunmuşlardır(2).

Kötü dürtü denetiminin ve agresyonun da düşük serotonerjik fonksiyonla ilişkisi bilinmektedir(11). Dürtüsellik ve agresyon da madde kullanımı olan hastalarda sağlıklı gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Dürtüsel bireyler madde kullanımını deneyimleme, madde kötüye kullanımı, maddeyi bırakamama, daha erken yaşlarda kullanıma başlama ve yasadışı madde kullanımına yatkındırlar(13,14). Hem davranışsal dürtüsellik (dürtüsel eylem, başlamış olan bir eylemi durduramama) hem de bilişsel dürtüsellik (davranışlarının sonuçlarını öngörememe/ ihmal etme) alkol bağımlılığında relaps ve olumsuz prognozun önemli öngörücülerindendir(2).

Ayrıca erken başlangıçlı agresif davranışların AKB başlangıç yaşını da erkene çeken parametrelerden olduğu düşünülmektedir, agresyon AKB’ da kötü gidişat belirteçlerindendir(13,14). Yapılan bir çalışmada CC genotipi indirekt olarak erkek alkol bağımlılarında agresif davranış gibi dürtüsellik içeren klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir(2).

Bu polimorfizmin hem AKB hem de AKB’ da görülen agresyon ve dürtüsellikle ilişkisini araştırmak biyolojik belirteçleri saptamak, tedavi seçeneklerini geliştirmek, nüksleri önlemek için önlemler almak açısından mantıklı bir hedeftir.

**GENEL BİLGİLER**

**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU**

Alkol bilinen en eski psikoaktif ajanlardandır, alkol kullanımı ile ilişkili sorunlar eski çağlara kadar uzanır. Ancak alkol bağımlılığının tıbbi bir sorun olarak kabul edilmesi son yüzyıllar içinde olmuştur(15,16).

Alkolün aşırı tüketiminin zararlı bir davranıştan öte bir hastalık olduğunu ilk savunanlar Büyük Britanya’ dan Thomas Rotter ve Amerika’ dan Benjamin Rush’tır. Rush sarhoşluğu karakteristik özelliği bireyin içme davranışı üzerindeki kontrolünün kaybı olan alkolün sebep olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır, kesin tedavisinin ise alkolü tamamen bırakmak olduğunu belirtmiştir. Alkolizm terimi Magnus Huss tarafından ortaya atılmıştır. Amerika’da 1920-1932 yılları arasında alkol üretimi, dağıtımı yasaklanmıştır. 1940’ta Jellinek ve arkadaşları alkolün beyin üzerine etkilerini özetleyen bir derleme yazmış, Wernicke ve Korsakoff’un önceden tanımladığı patolojik değişikliklere değinmişlerdir. 1952 yılında çıkan DSM(Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders)’ ın ilk baskısında ve aynı zamanda 1968 yılında çıkan ikincisinde de alkolizmi “Kişilik bozuklukları ve diğer psikotik olmayan bozukluklar” ın arasında sınıflandırılmıştır. Ki bu şu anlama gelmektedir; aşırı alkol tüketimi; bir kişilik bozukluğuna ya da olumsuz etkili bir yaşam olayı neticesinde gelişmektedir. Lawrence Kolb da bu dönemlerde maymun ve insanlar üzerinde yaptığı çalışmalarla bunu desteklemiştir. (1962’ de çalışmalarını kitap haline getirmiştir.) Alan Leshner 1997’ de “Bağımlılık bir beyin hastalığıdır ve önemlidir.” isimli makalesini yayınlamış, burada maddenin beyindeki etkisinin sonucu olan bağımlılığa dikkati çekmiş, madde tarafında beyinde meydana gelen değişimlerden(nöroadaptasyondan) bahsetmiştir. Bu görüş birçok nörobiyolog tarafından benimsenmiş ve popüler hale gelmiştir(17-18).

**Tanım**

**Alkol Bağımlılığının Tanımı**

Alkol Bağımlılığının Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırması olan DSM-IV’ e göre tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (19)

Alkol bağımlılığı; 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 alkol kullanım örüntüsü:

1)Aşağıdakilerden biri ile tanımladığı üzere direnç artımı olması:

a)Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma

b)Sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanımı ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması

2)Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:

a)Alkole özgü yoksunluk sendromu

b)Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için alkol alımı

3)Alkol çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır.

4)Alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır.

5)Alkolü sağlamak, alkol kullanmak ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama

6)Alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır.

7)Alkolün neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da

yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın alkol kullanımı sürdürülür.

Varsa belirtiniz:

Fizyolojik bağımlılık gösteren: Direnç artımı ya da yoksunluğun kanıtı vardır.

Fizyolojik bağımlılık göstermeyen: Direnç artımı ya da yoksunluğun kanıtı yoktur.

**DSM-5 ve Bağımlılık**

Madde kullanım bozuklukları ile ilgili DSM-IV’ deki madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı kategorileri birleştirilerek DSM-5’ de boyutsal bir şekilde, kullanım şiddetine göre tanımlanan tek bir bozukluk olarak ele alınmıştır, yasal sorunlar ölçütlerden çıkartılmış, aşerme ile ilgili bir ölçüt eklenmiştir ve madde kullanım bozuklukları yerine madde kullanım ve alışkanlık bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Kafein hariç her bir madde için “Alkol kullanım bozukluğu, uyarıcı kullanım bozukluğu gibi” ayrı tanım yapılmıştır fakat tanı ölçütleri neredeyse tüm maddeler için aynı kapsayıcı niteliktedir. Kumar oynama davranışı, madde kullanım bozukluklarına benzer ödül mekanizmalarını etkinleştirmesi ve benzer davranışsal belirtilere neden olması sebebi ile bu bölüme dahil edilmiştir. DSM-IV’ de madde kötüye kullanımı için bir ölçüt yeterli iken DSM-5’ de hafif madde kullanım bozukluğu tanısı konabilmesi için 11 ölçütün tanımlandığı listeden 2 veya 3 ü karşılanmalıdır(20).

Alkol Bağımlılığının Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırması olan DSM-5’ e göre tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (6).

Alkol kullanım bozukluğu;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11) Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a) Alkole özgü yoksunluk sendromu (alkol yoksunluğu için A ve b tanı ölçütlerine başvurun,

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

Varsa belirtiniz:

Erken yatışma evresinde

Sürekli yatışma ile giden

Varsa belirtiniz:

Denetimli çevrede

O sıradaki ağırlığına göre kodlayınız:

Ağır olmayan: İki- üç belirtinin olması.

Orta derecede: Dört- beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması.

Alkol bağımlılığı aile öyküsü, özgeçmişinde bireyin kendi psikopatoloji öyküsü ve nörobiyolojik altyapısı göz önünde bulundurularak yapılan bir sınıflama da Lesch tipolojisidir. Buna göre tip bir AKB olan grupta bireyler olası dopamin eksikliğine bağlı olduğu düşünülen ağır alkol geri çekilme semptomları yaşadığı ve alkolü de bu geri çekilme semptomlarını hafifletmek için kullandığı, 2. tipteki bireyler ise alkolü anksiyolitik etkisinden dolayı kullandığı düşünülür. Tip 3’te ise alkolün duygudurum bozukluğu bulunanlarda ve antidepresan etki amacıyla kullanıldığı, tip 4’te ise adaptasyon amaçlı içen bireylerin premorbid serebral defektlere, davranış problemlerine ve yüksek sosyal yüke sahip olan bireyler olduğu iddia edilmektedir (21.)

**Epidemiyoloji**

Birleşmiş Milletler Madde Kontrol Programı’nın 2005’ te açıklanan verilerine göre dünya nüfusunun ya­rısının alkol kullandığı tahmin edilmektedir(22). Dünya genelinde erkeklerin %54’ ü, kadınlarınsa %27’ sinin alkol kullandığı düşünülmektedir(16).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2004 verilerine göre yaklasık 77 milyon insanda alkol kullanım bozukluğu bulunmaktadır(23). ABD’de 43093 yetişkininin örneklem olarak alındığı NESARC(National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) çalışmasında DSM-4’ e göre Alkol bağımlılığı oranı; %12.5’ ken, Alkol kullanım bozukluğu oranı %17.8 olarak saptanmıştır(24).

Yılda 200.000 ölüm alkol kötüye kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu insanlarda ölümlerin en sık sebepleri; özkıyım, kanser, kalp ve karaciğer hastalıklarıdır(25).

Ergenlerde madde kullanımı, motorlu araç kazası, acil servis başvurusu, intihar riskinde artışla ilişkilidir. İlk kez 15 yaş öncesi alkol kullananlarla 21 yaş sonrası kulanlar karşılaştığında erken başlayanların alkol bağımlılığı gelişimi açısından 5 kat riskli olduğu saptanmıştır(16).

Epidemiyolojik calısmalarda alkol bağımlılığı; bölgelere göre değisiklik göstermektedir. Kuzey Amerika’daki bir çalışmada yaşam boyu alkol bağımlılığı prevalansı erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.7 olarak bulunmuştur(26).

Birçok ülkede yapılmış ESPAD (Avrupa Alkol Madde Okul Projesi) çalışmasında ülkeler karşılaştırılmış, alkol kullanımının Danimarka, İngiltere ve Polonya' da çok yüksek olduğu gözlenmiştir(27).

Ülkemize bakacak olursak; Arıkan ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada erkeklerde alkol bağımlılığı oranı %1.9 olarak belirtilmiştir. Çalışmada düzenli içme ve alkol bağımlılığının 15 yaşından sonra arttığı, 45- 65 yaş aralığında azaldığı bildirilmiştir(28). 2000 yılında İstanbul’ da 707 kişilik bir araştırmada son bir ay içinde her gün alkol kullanımı en sık 36- 45 yaş grubunda saptanmıştır(29).

“Türkiye Ruh Sağlığı Profili” çalışmasında, son 12 ay için, alkol bağımlılığı yaygınlığı %0.8 bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerde alkol bağımlılığı yaygınlığı %1.7, kadınlarda %0.1 olarak bildirilmiştir(3-30). Dünya Sağlık Araştırması' na göre 2003 yılında Türkiye'de 18 yaş ve üzeri 11152 kişiyi içeren çalışmada yaşam boyu alkol kullanmama oranı % 91.6' dır. Yaşam boyu alkol kullanım oranı % 18.9, ağır ve zararlı içme oranı % 1. 1'dir(23). (DSÖ 2004).

2002 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise Selçuk Üniversitesindeki 323 öğrencinin %2.2’ sinde alkol kötüye kullanımı, %1.2’ sinde alkol bağımlılığı bulunmuştur(31). 2005 tarihli Ege Üniversitesi Fen Edebiyat fakültesindeki 300 öğrenci ile yapılan çalışmada öğrencilerin %76’sının alkol kullanımının olduğu, bunlardan %14 oranında kötüye kullanım, %8.8 oranında ise bağımlılık düzeyinde kullanım bulunduğu belirlenmiştir(16-32). 2008 yılında yine aynı üniversitede 593 öğrenci ile yapılan başka bir çalışmada yaşam boyu alkol kullanımı 64.1 olarak bulunmuştur(16).

**Etyoloji**

Psikodinamik kuramlar; aşırı baskıcı üstbenlik ve ruhsal-cinsel gelişimin oral dönemindeki saplanmalar üzerinde durmuştur. Psikanalitik kurama göre aşırı katı üstbenlikleri olanlar alkolü bilinçdışı gerginliklerini azaltmak için içerler. Freud oral döneme saplanmış kişilerin bunaltılarını alkol gibi maddeleri ağız yoluyla alarak azaltıp, oral doyum sağladıklarını ve kendilik değerlerini yükseltip, anksiyetelerini yatıştırdıklarını ileri sürmüştür(5).

Bilişsel-davranışçı kuram ise; görece rijit bilişsel yapılar ve disfonksiyonel şemaların varlığında, alkolü hatırlatan içsel- dışsal uyaranlar ya da çeşitli yaşam stresörleri ile ilişkili yüksek riskli durumlarda bu inançların aktive olduğunu, otomatik düşüncelerin alkol isteğine, bu isteğin de inançların güçlenmesine neden olduğunu söylemektedir. Ayrıca emosyonların nasıl değerlendirildiği ve başa çıkıldığı ile ilgili olan düşük engellenme eşiği, olumsuzluk duygulara dayanıksızlığın da bağımlılık oluşumu ve devamında önemli olarak düşünülmektedir(33).

**Çevresel faktörler**

Ailesinde alkol kullanan ya da alkol zehirlenmesi geçiren birinin varlığı, alkole kolay ulaşım, alkolden pozitif beklentiler içme davranışını, içme sıklığını ve miktarını etkileyen faktörlerdendir. Ergenlik döneminde gencin akranları tarafından sosyal kabul görmesi, özsaygıda artış gibi sebeplerle önem kazanmakta fakat bu kişinin beraberinde alkol kullanımının da dahil olduğu birçok riskli davranıştan daha çok etkilenmesi ile sonuçlanabilmektedir. Ergenlerde; yaşça büyük ve daha fazla miktarda alkol kullanan arkadaşlarla geçirilen vakit arttıkça alkol kullanım oranı da artmaktadır(34). 2010-2011 eğitim döneminde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ile yapılmış bir çalışmada yaşam boyu alkol kullanma sıklığı %35.6 saptanmıştır, ailesinde alkol kullanımı olan öğrencilerde alkol kullanım sıklığı kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(35).

Yaşamın erken döneminde stresli olaylara maruziyetin patolojik davranış ve psikopatolojilerin gelişiminde spesifik olmayan bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Tedavi alan alkol ve madde bağımlıları %30-80 oranlarında çocuklukta kötü muamele öyküsü vermektedir, bu olayların etkisinin kadınlarda daha fazla olduğu düşünülmektedir. Çocuklukta en az iki stres dolu yaşam olayı yaşantılanmasının AKB açısından artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur NESARC çalışmasında. Alkol ya da maddeye kullanımı kısıtlayıcı ya da bunlara izin verici çevre koşullarının bağımlılıkta önemli faktörler olduğunu da unutmamak gerekir. ABD’ de fiziksel, cinsel istismar ve ihmale maruz kalmış mahkemece kayıtları bulunan 900 çocuğun dahil olduğu uzunlamasına bir çalışmada çocukluk çağında kötü muamele öyküsü; kadınlarda AKB gelişiminin öngörücülerinden olarak saptanmış, aynı sonuçlar erkekler için bulgulanmamış(24).

Alkol tüketiminde genetik etkilerin çevresel olarak (aile denetimi, içkiye ulaşım yolu, olumsuz sosyal davranışlar, akranlara uyma gibi) düzenlenmesinin ergenlikte erişkinliğe göre daha fazla etkili olduğu ikiz çalışmalarında gösterilmiştir(24).

**AKB ve Genetik**

Tüm diğer bağımlılıklarda olduğu gibi alkol kullanım bozukluklarında da kalıtsallık önemli bir rol oynamaktadır. İkiz ve evlat edinme çalışmaları alkol bağımlılığının gelişiminde kalıtsal özelliklerin yaklaşık %50 oranınında etkili olduğunu göstermiştir(10,24). Ebeveynlerinde bağımlılık öyküsü alkol ve madde bağımlılığı için kuvvetli bir belirleyici olup, aynı zamanda daha fazla ciddi semptomla gidişatla da ilişkilendirilmiştir(24). İkiz çalışmaları günlük alkol tüketim miktarı, tüketim ve intoksikasyon sıklığı, alkol metabolizması ölçütleri, alkol kan tepe konsantrasyonu, eliminasyon hızı gibi alkol kullanımının boyutlarının genetik olarak etkilendiğini göstermiştir(36).

Alkol bağımlılığında kalıtsallığı ve bağımlılığa yatkınlığı gösterebilmek ve daha iyi araştırabilmek amacıyla aileler üzerinde çalışan çok sayıda örneklemden oluşan çalışmalar vardır. Bu strateji ile oluşturulmuş iki büyük çalışmadan birisi “Pittsburg-temelli çoklu aile çalışması” ve Alkolizm genetiği üzerine işbirliği çalışması olarak Türkçe’ye çevirebileceğim “Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism(COGA)” çalışmasıdır(37).

Yeni Zelanda doğum kohort prospektif çalışmasının verilerine göre; aile öyküsü AKB’nun güçlü bir yordayıcısı olup, daha fazla rekürrens ve kötüleşmeyle ilişkilendirilmiştir. Yapılmış geniş genom ilişkilendirme çalışmalarında birçok SNP bulunmuştur. Geniş genom çalışmaları sonucunda; alkolizm için genetik riskin, bazı nadir varyanların büyük etkili olabileceği düşünülse de sıklıkla her biri küçük etkiye sahip olan birçok gendeki yaygın varyantlara bağlı olduğu fark edilmiştir(38). Genotipleme teknolojisi geliştikçe aday gen ve yaygın genom ilişkilendirme teknikleri AKB için artmış riske sebep olan genetik varyantları tanımlamak için kullanılmaktadır. Yeni DNA sekanslama methodları hem yaygın hem de nadir gözlenen varyantların(tek nükleotid polimorfizmi(SNP) ya da yapısal varyantlar) tanımlanmaları için gerekli olmaktadır(39). Alkol ilişkili fenotipler üzerine yapılan çalışmalar içinde ciddi etkilenmiş bireyleri barındıran alkol bağımlılığı tanısı almış aileleri temel alan bağlantı(linkage) ve toplumu temel alan ilişkilendirme çalışmalarını kullanmaktadır(40).

Alkol bağımlılığı konusundaki genetik çalışmalarda en sık olarak bağımlılık gelişmesinde farklı genetik varyantların ne kadar etkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Çalışmalarda alkolü metabolize eden enzimler, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik, opioid, kolinerjik, serotonerjik ve diğer yolaklardaki reseptörler ve taşıyıcılarda saptanan genetik farklılıkların etkileri araştırılmıştır.Saptanan hedef genin polimorfizleri açısından alkol bağımlılarında ve onlarla yaş, cinsiyet gibi parametrelerle eşleştirilmiş sağlıklı bireyler arasında bir fark olup olmadığı araştırılmış ve iki grup arasında bir fark bulunursa, o genin alkol bağımlılığı patogenezinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur. İlk çalışmalar alkol bağımlılığı gelişmesinde rol oynadığı konusunda üzerinde yeterince kanıt olan enzim ve nörotransmitterle yapılmış, daha sonraları daha az sorumlu tutulan yapılardaki polimorfik farklılıkların olası etkileri incelenmiştir(10).

Ventral tegmental alan ve nukleus akumbensi içine alan nörotransmitter yolaklarındaki bazı aday genler alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir, bunlar şunlardır; kolinerjik reseptör, muskarinik 2(CHRM2), kolinerjik reseptör, nikotinik, alfa 5 (CHRNA5), katekolamin-O-metiltransferaz (COMT), GABA A reseptörü, alfa 2(GABRA2), glutamat reseptör, metabotropik 8(GRM8), serotonin transporter (5-HTT) , B hücrelerindeki kappa hafif zincir polipeptid gen arttırıcı(nın) nükleer faktörü (NFKB1), monoaminoksidaz A(MAOA), nöropeptid Y reseptör 2(NPY2R), opioid reseptör, kapa 1(OPRK1), opioid reseptör mu 1(OPRM1), prodinorfin(PDYN) ve taşikinin reseptör 3(TACR3)(40).

Yaygın genom ilişkilendirme çalışmalarında bulunan sonuçlardan bahsedecek olursak; Alman erkeklerdeki bir çalışmada peroksizomal yağ asit zinciri uzama yolağındaki anahtar enzim olan peroksizomal trans-2-enoil-CoA redüktaz enzimini kodlayan genin 3’ bölgesinde iki SNP(tek nükleotid polimorfizmi) alkol bağımlılığı için anlamlı bulunmuş. Avusturalya toplumunda yaşamları boyunca alkol bağımlılığı, nikotin bağımlılığı ya da komorbit alkol ve nikotin bağımlılığı öyküsü bulunanlardan alınan DNA örneklerini çalışmış bir araştırma ise komorbid alkol ve nikotin bağımlılığı için anlamlı olan 3 tane SNP saptamıştır. Bu genler; mikrotübül afinite-düzenleyici kinaz 1(MARK1), bir RNA helikaz olduğu varsayılan DEAD kutu polipeptid 6 (DDX6) ve Na-kanalının bir parçasını kodlayan KIAA1409’dur(40).

Diğer çok çalışılmış alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmuş diğer genlere bakacak olursak;

**Alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH):** Alkolün karaciğerdeki metabolizmasından sorumlu olan ADH ve ALDH enzimlerinin polimorfizmleri üzerinde çok durulmuştur(10,36). Çalışmalarda ADH1B\*2 ve ADH1B\*3 alellerinin enzim aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir(10). ADH1B\*2 ve ADH1C\*1 alellerinin alkol bağımlılarında daha az gözlendiği(37), ADH1B\*1 allelinin ADH1B\*2 alleline göre alkol bağımlılığı için 3 kat risk taşıdığı(37), ADH1B\*2 alelinin kadınlarda değil ama erkeklerde hem alkol kullanımında hem de bağımlılığında düşük düzeylerle ilişkili olduğu(37), ADH1B\*3 ve ADH1C\*2 alellerinin alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir(10).

Asetaldehidin aseteta metabolizmasında rol oynayan ALDH enzimini kodlayan genlerle yapılmış çalışma sayısı daha azdır. ALDH2\*2 alelinin varlığı enzim aktivitesinde bozukluğa, bu durumda alele sahip olan bireylerin asetaldehidin toksik etkilerine daha fazla maruz kalmalarına neden olmaktadır. Özellikle bu alelin daha sık gözlendiği Asya toplumlarında genin alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir(10). ALDH2\*2’nin alkol bağımlılığında riski 10 kat azalttığı düşünülmektedir(36). ADH ve ALDH ile ilgili genetik farklılıklar genel olarak alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur.

**MAOA:** MAOA geni promoter bölgesinde gen aktivitesini etkileyen bir polimorfizme sahiptir. Düşük aktiviteli alleli cinsel istismara uğramış kadınlarda alkol bağımlılığıyla(24), aynı zamanda bu düşük MAOA aktivitesine sebep olan allele sahip olan bireylerde agresyon için de artmış riskle de ilişkili bulunmuştur(21). İsveçli lise öğrencilerinde yapılmış geniş çaplı bir çalışmada psikososyal risk faktörü düşük aktiviteli varyanta sahip erkeklerde yüksek alkol tüketimi ile, çelişkili olarak yüksek aktiviteli varyanta sahip kızlarda fazla miktarda alkol tüketimi ve suç ilişkili davranışlarla ilişkili bulunmuş(24).

**Dopaminerjik sistem:**Alkol bağımlılığında mezolimbik dopaminerjik sistemin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dopaminin hem beyin ödüllendirme sistemine etki etmesi, hem de pozitif pekiştirici etkiye katkı sağlaması bağımlılık genetiğinde dopamini en sık çalışılan nörotransmitterler arasına sokmuştur(10). Beş dopaminerjik reseptör bulunmaktadır(36). D2 reseptör geni(DRD2) dopamin salınımı ve dopamin sentezini düzenler. En çok araştırılan da yine bu gen olmuştur dopaminerjik sistem ve alkolizm ilişkisinde(36). Bu konudaki ilk çalışma 1990 yılında Blum ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada dopamin reseptöründe gözlenen DRD2 TaqI-A1 polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. DRD2 TaqI-A1 polimorfizmi ile alkol bağımlılığı ilişkisi daha sonra başka araştırmacılar tarafından yinelenmiş, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(10,39). Yine bu birbirine zıt sonuçlar DRD2 geninin TaqI-B alleli için de mevcuttur(39). Smith ve arkadaşları son olarak dopamin DRD2 TaqI-A1 polimofizmiyle alkol bağımlılığı arasında ilişkiyi gösteren çalışmaları bir metaanaliz ile ele almışlar ve A1A1 ve A1A2 genotipine sahip olanların A2A2 genotipine sahip olanlara göre 1.38 kat risk altında olduğunu bildirmişlerdir(10). Yine de çalışmaların farklı neticeleri nedeniyle DRD2 için alkol bağımlılığından çok bazı alkol ilişkili fenotiplerle ilişkili olabilir yorumu da yapılmaktadır(36). DR2 reseptörü dışında DR4 reseptöründe gözlenen DRD4 E8 48-bp VNTR polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu polimorfizm toplumda 2–11 arası yinelemeler şeklinde saptanmış, 6 yinelemeden az olanlar kısa alel, 6 ve fazlası uzun alel şeklinde adlandırılmıştır. Uzun alelle alkol bağımlılığı arasında ilişki bulunmuşsa da, tekrar çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(10).DRD3 polimorfizmleri ile AKB arasında ilişki gösterilememiştir(36).Alkol bağımlılarında DRD2 geni ile yüksek yenilik arayışı ve zarardan kaçınma arasında ilişki saptanmıştır. Zarardan kaçınma davranışından yola çıkarak strese duyarlı kişilerin alkol bağımlılığına yatkın olabilecekleri düşünülmektedir(41).

Reseptörlerin yanında dopamin taşıyıcı sistemde gözlenen genetik farklılıkların da alkol bağımlılığı ile ilişkisine bakılmış, Dopamin taşıyıcısında görülen DAT VNTR polimorfizminin araştırıldığı çalışmalarda farklı etnik topluluklarda değişik sonuçlar bulunmuştur.Almanya’ da bu polimorfizm üzerine yapılan bir çalışmada 9 yineleme alelinin daha şiddetli yoksunluk sendromu belirtileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(10).

**GABAerjik sistem:** GABA merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve alkolün sedasyon, motor koordinasyon bozukluğu ve yoksunluk gibi birçok davranışsal etkisinden sorumludur(10). GABAA ve GABAB olmak üzere iki tip reseptörü vardır. Bunlardan GABAA reseptörü α,β,γ,δ,p,€ alt üniteleri olan bir iyon kanalı reseptörüdür(36). GABAA α1 alt ünitesinde gözlenen genetik farklılıklarla alkole erken yaşta başlama ve şiddetli yoksunluk sendromu belirtileri arasında da ilişki saptanmıştır. GABAB ise çok az sayıda araştırmada incelenmiş olup olumsuz sonuçlar elde edilmiştir(10). β1 GABA reseptörü geni (GABRB1) alkol bağımlılığı ve ayrıca antisosyal davranış, yüksek yenili arayışı davranışı ile ilişkili bulunmuştur. GABRB3 ve alkolizm şiddeti arasında ilişki olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur. AKB’ da GABRA1, GABRA6, GABRB2, GABRG2 ile yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklı bulunmuştur, bazılarında ilişkili, bazılarındaysa ilişkisiz saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında kemirgenlerin 11. Kromozomda bulunan Gabrg2 (GABA A reseptör geni) alkol geri çekilme şiddeti, etanol ilişkili motor dengesizlik ve hipotermi ile ilişkili bulunmuştur(36). GABRA2 geni çocuklukta ciddi bir kötü muameleye maruz kalmış bireylerde kokain, alkol, eroin bağımlılığıyla ilişkili bulunmuştur(25). Reseptörler dışında GABA sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan glutamat dekarboksilaz enziminin sentezinde rol oynayan gende gözlenen genetik polimorfizmlerin de alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Özetle GABAerjik sistemle ilgili çalışmalarda elde edilen pozitif sonuçlar, bu sistemin alkol bağımlılığı gelişmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir(10).

**Glutamaterjik sistem:** Glutamat aminoasit yapılı, merkezi sinir sisteminin ana eksitatör nörotransmitteri olup, eksitatör aminoasit reseptörleri içinde alkole en duyarlı olan NMDA (N metil D aspartat) reseptörleridir. NMDA’ nın alt ünitelerinden NMDAR1, NMDAR2A, NMDAR2B alkol tarafından inhibe edilir. Pastor ve arkadaşları; NMDAR2A ve NMDAR2B reseptörlerinin fosforilizasyonunda rol oynayan Fyn tyrosine kinase geninde gözlenen -93A/G polimorfizminde G aleli taşıyanlarda alkol bağımlılığının daha sık gözlendiğini bulmuştur. Bunun dışındaki çalışmalarda ise genel olarak negatif sonuçlar saptanmıştır.(10)

**Opioid sistem*:*** Gerek insan, gerekse hayvan çalışmaları alkolün opioidi, özellikle beta endorfin salınımını stimüle ettiğini, opioid antagonistlerinin alkol içmeyi azalttığını göstermiştir, buradan yola çıkarak yapılan çalışmalarda mu-opioid reseptörünü kodlayan OPRM1 geninde bulunan Asn40Asp (A118G) polimorfizmi araştırılmış ve yaklaşık 30 çalışmanın bir metaanalizde değerlendirilmesi sonucunda bu polimorfizm alkol bağımlılığı ile ilişkisiz bulunmuştur.Bu polimorfizmin naltreksona yanıtla ilişkisi de araştırılmış olup farklı sonuçlar bildirilmiştir. Anton ve arkadaşlarınca yapılan çok merkezli bir çalışmada naltreksona yanıtla OPRM1 Asn40Asp polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur(10).

**Serotonejik sistem*:*** Serotonin duygudurum, uyku, öğrenme, istek, uyarılma, dürtüsellik, suisidal davranışta anahtar role sahiptir. Serotonin sistemindeki disregülasyon alkol kullanım bozukluklarının da dahil oluğu birçok psikopatolojide bildirilmiştir. Serotonini arttıran farmakolojik ajanların hem hayvanlarda hem de insanlarda alkol alımında azalmaya yol açtığı bulunmuştur. (can gen) 5-HT taşıyıcısını kodlayan gen 17q11.2’de lokalize olup, fonksiyonel bir polimorfizme sahiptir, kısa alleli düşük transkripsiyonel etkinliktedir.(10,42) Feinn ve arkadaşları, 5-HTTLPR ile alkol yoksunluğu şiddetli ve komorbid psikiyatrik bozukluğu olan alkol bağımlıları arasında ilişki olduğunu, S aleline sahip olanların risk altında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca S alelinin alkol bağımlılığında relaps ile ilişkili olduğu, bir diğer çalışmada ise S aleli ile erkek alkol bağımlılarında gözlenen intihar davranışı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir(10). L allelini erken başlangıçlı alkolizmle ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (42). Bunun yanı sıra Choi ve ark.ları 110 alkol bağımlısı erkek hastalar ile 123 alkolik olmayan sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında genotip dağılımı açısından hiçbir anlamlı farklılık bulmamışlardır(43). Yine Kore’de Lee ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır hasta ve kontroller arasında. (42) Ülkemizden yapılan çalışmalarda da alkol bağımlılığı ile serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir(10).

İnsan hidroksitriptamin 1B reseptör geni(HTR1B) agresif davranışlar, etanol ilişkili ataksiye azalmış duyarlılık ve başka psikopatolojilerde araştırılan bir reseptörü kodladığından dikkat çekmiştir. HTR1B yaygın bir HincII polimorfizmine (861G›C) sahiptir. Finlandiyalılarda yapılmış bir çalışmada HTR1B 861 G›C reseptör polimorfizmi antisosyal alkolizmle ilişkili bulunmuş. Fehr ve arkadaşlarının yaptıkları Alman alkol bağımlısı hastalarda yaptıkları yine aynı polimorfizmi araştıran başka bir çalışmada da sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hasta grubunda HTR1B 861G allellerinin sıklığı daha fazla saptanmış, özellikle bu erkek hastalarda belirginken, kadınlarda anlamlı bulunmamıştır(44).

5-HT1A reseptör geni C(-1019)G tek nükleotid polimorfizmine sahiptir. G alleli; 5-HT1A reseptör ekspresyonunun inhibisyonuna neden olarak serotonin nörotransmisyonunu azaltmaktadır. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 5-HT1A CC genotip sıklığı alkol bağımlısı grupta kontrollere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Fakat CIWA-Ar skorlarını CC genotipine göre G+ genotipte daha yüksek bulgulamışlardır(42).

Kim ve arkadaşlarının çalışması, HTR7 (adenilat siklaz bağlantılı 5-hidroksitriptamin 7 reseptörü) polimorfizmleri ile alkol bağımlılığına yatkınlık arasında bağlantı olabileceğini düşündürmüştür(45).

5HT2A reseptör genine ilişkin alkol bağımlılığı ile pozitif bir ilişkiyi genin promoter bölgesindeki bir polimorfizmle ilişkilendiren Nakamura ve arkadaşlarıdır(46).

Presinaptik 5HT2A reseptörleri bağımlılıkta ve ödül sisteminde önemli rol oynayan ventraltegmental alanda(VTA) ve nukleusakumbens(NA)’ teki dopaminerjik nöronlarda yerleşmiştir. Serotonin 2A reseptör (HTR2A) geni; 102. nukleotidinde yaygın bir polimorfizmine sahiptir(12).

HTR2A geni T102C polimorfizmindeki CC genotipine sahip olgular, bu genin daha düşük ekspresyonuna, daha az 5HT2A reseptörüne ve düşük serotonerjik aktiviteye eğilimli bulunmuşlardır. Yapılan bir çalışmada CC genotipi indirekt olarak erkek alkol bağımlılarında agresif davranış gibi dürtüsellik içeren klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir(2). Fehr ve arkadaşları 5-HT2A reseptöründeki T 102 C polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasında bir korelasyon bulmazken, Lee ve arkadaşları çalışmalarında kontrol ve hasta grupları arasında farklılık saptamışlardır fakat geri çekilme belirtilerinin şiddeti açısından genotipler arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır(12,42).

Ayrıca nöropeptit Y, galanin, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ve kolinerjik sistemde gözlenen genetik polimorfizmlerle alkol bağımlılığının ilişkisi araştırılmış ve bazı çalışmalarda ilişkili bulunmuştur. Bunların alkol bağımlılığı üzerine etkileri hakkında daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır(10).

Alkol metabolizmasında rol oynadığı kabul edilebilecek bir enzim de sitokrom oksidaz enzimlerinden olan CYP2E1 proteinini kodlayan gen 10. Kromozoma lokalize olup, bu gen için çoğu ‘promoter’ bölgesinde olan on ayrı polimorfizm bölgesi belirlenmiştir. Bu polimorfizmlerin bir kısmının sonucunda oluşan yapısal değişiklikler, enzim işlevinde de değişikliklere yol açmaktadır. Örneğin CYP2E1 c2/c2 alelinde görülen artmış transkripsiyonel aktivite (sonucunda artmış protein sentezi) veya CYP2E1\*1D aleli taşıyıcılarında görüldüğü gibi alkol alınmasından sonra enzim aktivitesinde artma sonucu alkolik karaciğer hastalığı gelişmesi riskinde artış olduğu bildirilmiştir. CYP2E1 enziminin fetal hayatta altıncı haftadan itibaren aktif olması fetal alkol sendromu veya alkole bağlı diğer intra uterin anomaliler için bir aracı olduğu düşüncesini gündeme getirmiştir(47).

NESARC’ın yeni bir sınıflaması heterojen olan alkolizmi aile hikayesi, AKB başlangıç yaşı, DSM-IV AKB kriterleri ve komorbiditeye göre 5 alt tipe ayırmıştır. Son dönemde de artarak giden birçok bilgi AKB gelişiminde çevre ve genetik faktörlerin birlikte bozukluğun gelişiminde çeşitli roller aldığını düşündürmektedir. Çocukluk döneminde belirgin stres deneyimleyen çocuklarda AKB açısından artmış risk bulunmaktadır. Ciddi kötü muameleye maruz kalan çocukların sadece yarısında ya da yarısından azında içlerinde AKB’nun da bulunduğu psikopatolojiler geliştiği düşünülürse, genetik risk ve çevresel faktörler arasından da bir etkileşim olduğu ileri sürülmektedir(24).

**5HT2A T102 Gen polimorfizmi**

5-HT reseptör alt tipi 2A geni (HTR2A) 13. kromozomda yerleşmiş T102C tek nükleotid polimorfizmine sahiptir(46).Bu polimorfizm aminoasid sekansında değişikliğe sebep olmamaktadır(2). Fakat üretilen mRNA ve protein miktarı ile ilişkilidir. T alleli SSS’ deki 5-HT2A reseptör sayısında artışla ilişkilidir(47). Ekspresyondaki bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar halan netlik kazanmamıştır. Ayrıca bu T102C polimorfizminin mRNA stabilitesini ya da HTR2A geninin promoter bölgesindeki metilasyonu de etkileyebileceği yönünde varsayımlar bulunmaktadır.HTR2A gen polimorfizmindeki CC genotipine sahip olguların genin düşük ekspresyonuna, düşük sayıda 5-HT2A reseptörleri ve düşük serotonin aktivitesi ile ilişkilendirmiştir(2).

**AKB ve Serotonin**

Serotonerjik disfonksiyonun deprese duygudurum, anksiyete ya da dürtüselliğe sebep olarak alkol bağımlılığına yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Raphe nukleusundaki serotonerjik nöronlar; duygudurum, agresyon, uyku, apati ve alkole tolerans gelişiminde etkilidirler. Birçok stres ilişkili psikiyatrik bozukluk ve alkol-ilişkili hastalıklara serotonerjik sistemdeki değişiklikler eşlik etmektedir(46).

**DÜRTÜSELLİK**

**Tanım**

Dürtüsellik; içsel ve dışsal uyaranlara bireyin kendisinde ya da çevresinde gelişebilecek olumsuz sonuçları dikkate almadan yaptığı hızlı ve planlanmamış tepkileridir(48)

Dürtüsel bireylerde sabırsızlık, heyecan ve zevk arama, risk alma, dışadönüklük sıklıkla gözlenip, zarar görme ihtimalini olabileceğinden az hesaplama şeklinde özellikler bulunur(49).

Genellikle dürtüsellik; birincisi büyük ama daha geç gerçekleşecek olan ödüle, küçük ama hemen gerçekleşen ödülün tercih edilmesi, ikincisi başlamış bir etkinliğin seyrini değiştirmek için davranışı inhibe etmekte veya yanıtı durdurmadaki yetersizlik, üçüncüsü ise eylemlerin sonuçlarını düşünmek için eldeki bilgileri kullanamamanın olduğu üç alanla değerlendirilir(49,50).

Dürtüsellik kişinin kendisine ve/veya çevresine potansiyel olarak zararlı olabilecek isteğe engel olamama ile sık görülen bir klinik problem olup, insan davranışının da temel bir özelliğini oluşturmaktadır. Dürtü kasıtsız ve çabuktur, kısa süreli ve ani olabildiği gibi aynı zamanda gerilimi artarak kendini ve diğerlerini dikkate almadan patlayıcı bir şekilde de ortaya çıkabilir(51).

Cloninger dürtüsel davranışı dört kalıtımsal mizaç özelliğinin bir arada bulunuşu ile tanımlamaktadır. Bunlar; yenilik arayışı ve ödül bağımlılığında artış, zarardan kaçınma ve sebat etmede azalmadır(52).

Dürtüsellikte yürütücü işlevlerde bozulma olduğu düşünülmektedir. Bu kısaca şöyle düşünülebilir; güçlü bir uyaran ve inhibitör işlevini yerine getiremeyen mekanizmaların eş zamanlı birlikteliği sonucunda dürtüsel davranış oluşmaktadır. Güçlü bir istek, dürtü ya da alışkanlık olmadığında inhibisyona gerek kalmayacaktır ya da inhibitör süreçler tamamen işlevsel olduğunda dürtüsel yanıt engellenecektir(53).

Frontal korteksin dürtüselliğin nöroanatomik temellerinde önemli rolü bulunmaktadır. Prefrontal korteks inhibitör kontrol, karar verme, yanıt seçme süreçlerinde görev almaktadır(49).

Nörogörüntüleme çalışmaları davranışsal yani motor yanıt inhibisyonunun sağ ventral frontal korteks aktivasyonu ve negatif olarak da dorsolateral frontal korteks aktivasyonu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.(54)

Yine orbitofrontal korteks lezyonları gelişenlerde dürtüsel davranışların geliştiği bilinmektedir(55).

Ayrıca nukleusakumbens, bazolateralamigdala, subtalamik çekirdek lezyonlarında da dürtüsel yanıtta artmanın olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(49).

Dürtüselliğin heterojen olup, nöroanatomik ve nörofarmakolojik düzeyde ayrışabilir birçok farklı davranış fenomenini içerdiğini öne süren veriler git gide çoğalmaktadır(56).

Dürtüselliğin nöroanatomisine kısaca değinilecek olursa; dürtüsel eylem için yanıt engellenmesi ve dürtüsel seçimin, ödül gecikmesinin tolere edilmemesinin farklı frontostriatal döngülerce düzenlendiği, dorsal prefrontal korteks ve anterior singulat korteksin inhibitör süreçleri düzenlediği, orbitofrontal korteks ve bazolateral amigdalanın dürtüsel karar vermede rol oynadığı, nukleus akumbenesle subtalamik nukleusun her iki sinir devresinde de etkili olduğu düşünülmektedir(49).

Dürtüselliğe boyutsal olarak bakıldığında bir uçta tehlikeden tamamen uzak durmaya çalışan, riskli algıladıkları tehditleri nötralize etmeye çalışan ve ritüalistik davranışlar sergileyen kompulsif bireyler bulunurken diğer yanda tehlikeli sonuçları azımsayarak risk alan, hatalarından ders alamayan dürtüsel bireyler yer almaktadır. Her iki komponent de aynı kişide hastalığın seyri süresince farklı dönemlerde bulunabilirler. Kompulsivitede anksiyeteyi azaltmaya yönelmiş olan güç, dürtüsellikte haz ve ödüle yöneliktir(51). Nöroanatomik olarak farklı nöronal devrelerle eşleşmekte olup, dürtüsellik ventral bağımlı bir sonuç öğrenme sistemiyken, kompulsivite dorsal bir alışkanlık sistemidir. Birçok davranış, motivasyon ve ödül ventral döngüdeki uyarılardan başlar, fakat bazıları zamanla nöroadaptasyon ve nöroplastisite ile dorsal bölgeye göç ederek alışkanlık sistemine dönüşür, bu impulsivitenin kompulsiviteye dönüşümü demektir. Yüksek dürtüsellik, kompulsiyonların gelişimine yatkınlık hazırlar ve alışkanlık öğrenmesinin çok kullanıldığının bir göstergesidir(50).

Dürtüsellik çok boyutlu bir kavram olduğundan değerlendirme yöntemleri de ölçeklerle ve aynı zamanda davranışsal testlerle de olabilmektedir. Dürtüselliği değerlendirmek için bizim de kullandığımız ölçek olan Barratt Dürtüsellik Ölçeğinin dikkat, plansızlık, motor olarak farklı 3 alt ölçeği bulunmaktadır. Bazıları deneysel hayvan testlerini model almış olan davranışsal testler de; dürtüselliği değerlendirme araçlarındandır. Zamansal azaltma finansal ödüller için ertelemelere toleransı ölçer. Sinyal durdurma reaksiyon zamanı ise bireyin, bir hareket bir kere başladıktan sonra onu ne kadar hızlı olarak durdurabildiğini ölçer. Ölçeklerle davranışsal testler arasında korelasyon olduğunu bulan çalışmalar çok fazla olmamakla birlikte, daha çok sayıda bireyde yapılan ve bireyleri yüksek ve düşük dürtüsellik olarak ayıran çalışmalarda bu korelasyonu saptama eğilimi daha fazladır. Özetle insanlarda yapılan ölçeklerle yapılan davranışsal testler aynı sonuçları yansıtmayabilir. Bu değerlendirmelerdeki ayrılmalar; farklı dürtüsellik tiplerinin farklı nörokimyasalların etkisiyle geliştiğinden de kaynaklanabilir(57).

Kısaca davranışsal testlerin dürtüsellikte ortaya çıkardığı iki ana temayı özetleyecek olursak; birinci bakılan parametre: dürtüselliğin ödülü erteleme boyutudur, (ki bu dürtüsel bireylerde ortaya çıkan, ertelenmiş ama daha büyük ödüller yerine hemen ama küçük ödülleri seçme eğilimindeki artıştır), ikincisi ise dürtüselliğin hızlı yanıt boyutudur, bu da çevresel ve sosyal bağlamda işlem hatalarına yol açacak olan doğru yanıt tepkilerini verememedir, bu boyut go/ no-go ile ölçülebilmektedir(54).

**Dürtüsellik ve Serotonin**

Serotoninin dürtüsellik açısından bir fren görevi gördüğü, yani azalmış transmisyonunun agresyonda artış, inhibisyon kontrolünde azalmayla ilişkili olduğu düşünülüyordu, fakat en azından 14 farklı 5HT reseptör alt tipi olduğu hesaba katılınca dürtüsellikteki rolünün daha karışık olduğu, önceki görüşe ek bazı bilgilerin bulunduğunu söylemek mantıklı olacaktır. Örneğin bazı çalışmalar; mediofrontal korteksteki artmış 5HT salınımının dürtüsel yanıtta artma ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Bu alanda farklı sonuçlar bulgulayan çalışmalar mevcuttur. 5HT1-2 reseptör ailelerinin (özellikle 5HT1A/1B/1D, 5HT2A/2B/2C) dürtüsellikle ilişkisi son yıllarda gözde bir konudur. 5HT’ nin dürtüsellikte etkili olduğu kesindir fakat mekanizmaları net olarak bilinmemektedir(56).

Triptofanın azaltılarak serotonin nörotransmisyonunun azaltıldığı çalışmalarda dürtüsel ve agresif davranışların arttığı bildirilmiştir. Davranım problemlerinde paroksetin gibi serotonerjik ajanların dürtüselliği azaltması da aradaki bağlantıyı destekler niteliktedir. 5-HT2A reseptör bağlanmasını saptamak için [18F] altanserinin kullanıldığı Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışması dürtüsellik gösteren kadınlarda ventral frontal kortekste 5-HT2A bağlanmasında azalma tespit etmiştir(54).

Dürtüselliğin nörokimyasında rol oynayan diğer nörotransmitterlerden dopamine baktığımızda nukleus akumbensteki dopamin aktivitesindeki artış motor dürtüselliği arttırırken, prefrontal ve onun parçası olan orbitofrontal korteksteki artışlar dürtüsel karar vermeyi azaltmaktadır. Bu dürtüsellik üzerinde dopaminin heterojen rolüne bağlıdır. Noradrenaline gelince noradrenalin iletimindeki artma motor dürtüselliği ve dürtüsel seçimleri azaltmaktadır fakat hangi reseptör düzeyinde nerede etkili olduğuna yönelik bilgiler netlik kazanmamıştır. Glutamatın dürtüsellikteki işlevine bakıldığında ise sıçanlarda yapılmış çalışmalarda medial prefrontal kortekste ve prefrontal korteksin infralimbik alanındaki glutamat iletim azalmalar motor dürtüsellik artışı ile ilişkilendirilmiştir(49).

**Dürtüsellik ve AKB**

Dürtüsellikle AKB arasında ilişkiye iki farklı açıdan bakılabilir. Dürtüselliğin AKB için risk faktörü olabileceği yönünde çalışmalar artmakta olup, ayrıca uzun ve fazla miktardaki alkolün nörobiyolojik etkilerle inhibitör süreçlerin bozulmasına yol açarak dürtüselliğe neden olabileceğine yönelik de sonuçlar bulan çalışmalar bulunmaktadır(58).

Dürtüsellik; aynı zamanda alkol kullanımı ve problemli içme ile bağlantılı riskli cinsel davranışlar, agresyon ve çoklu madde kullanımı gibi birçok uyumsuz davranışla ilişkilidir(59).

AKB’ na yatkınlaştırıcı belirteç olarak görülebilen ya da sonuç olarak gelişebilen dürtüselliğin AKB’ yla ilişkisi önemlidir. AKB gelişiminde dürtüselliğin önemli olduğunu savunan çalışmalar bulunmakla birlikte bu tezi araştırmış ama kanıtlayamamış çalışmalar da mevcuttur. Bunlar; örneklemler arasındaki farklılıklara ve dürtüselliğin çok boyutlu olmasına bağlı olabilir(60). Ayrıca dürtüsellikteki plansızlık, acelecilik, heyecan arama vb. özelliklerin hangilerinin alkol kullanımının başlangıç, artış, AKB gelişimi gibi hangi farklı sonuçlarıyla ilişkili olduğu da net değildir(59).

Shin ve arkadaşları; alkol kullanan 190 genç erişkinde; Whiteside ve Lynam’ın oluşturduğu dürtüselliği heyecan arayışı, sebatsızlık, tasarlama eksikliği ve sıkışıklık olarak 4 boyutta değerlendiren UPSS dürtüsel davranış ölçeği yardımıyla alkol ve dürtüselliğin ilişkisini araştırmışlar. Alkol kullanım sıklığı ve alkol ilişkili problemlerle; sıkışıklık ve heyecan arayışı arasında pozitif ilişkili saptanmış.(59)

Ülkemizde yapılan 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada Güngör ve arkadaşları 85 hastada yaptıkları çalışmada motor dürtüselliğin erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır(61).

Jakubczyk ve arkadaşları, 304 alkol bağımlılığı tanısı almış hasta ile yaptıkları çalışmada dürtüselliğin psikososyal belirteçlerini araştırmışlar. Çocukluk döneminde fiziksel ya da cinsel taciz öyküsü bulunan, sosyal desteği düşük olan ve alkol bağımlılığı dönemleri daha ciddi seyreden hastaların daha dürtüsel olduğunu saptamışlar, özellikle de bilişsel alanda(62).

Kötü işlem belleğine sahip olanların, kötü seçimler ve problemli alkol kulanımına yatkın olduğu ve bu bağlamda dürtüsellik ve alkol kullanımıyla ilişkili olabileceğini savunanlar bulunmaktadır(63).

Dürtüselliğin bir mizaç özelliği olarak AKB risk faktörü olabileceği üzerinde durulmaktadır. AKB’na sahip olan hastalar kontrollere göre daha dürtüseldir. Dürtüsellik erken başlangıçlı alkolizm için erkeklerde risk faktörü olarak bulunmuştur. Kişilik özelliği olarak dürtüselliği alkolün agresyon üzerindeki etkilerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir, suisid girişimlerini anlamlı ölçüde arttırmakta aynı zamanda da gerek poliklinikte gerekse hastanede yatışı sırasında hastaların tedavilerinde bölünmelere yol açabilmektedir(53).

Aşırı alkol tüketiminde davranışın inhibisyonu, düzenlenmesi, dizginlenmesi önemlidir. Dürtüselliğin yanıt inhibisyonu, dikkat üzerinde azalmış kontrol, ödül arayışı ve risk alma gibi davranışsal komponentlerinin araştırıldığı bir çalışmada hem kötü davranış inhibisyonu hem de risk alma davranışı yüksek alkol miktarları ile ilişkili bulunmuştur (64).

Dürtüselliğin AKB gelişimi dışında ayrıca prognozunda da önemli rolü vardır. Dürtüsel davranışlar yüksek oranda tedaviyi bırakma ile ilişkilendirilmiştir(65).

**Agresyon**

**Tanım**

Agresyon, bedensel ve ruhsal açıdan başkalarına zarar verme amacıyla, kızgınlık, öfke ve nefret dolu yıkıcı davranış olarak tanımlanmaktadır(66). Agresyon fiziksel saldırı ile sınırlı olmayıp, alaycılıkta, dedikodu, ilişkileri bozma gibi birçok durumda da bulunmaktadır. Agresyon amaçlı bir davranış olarak tanımlanmaktadır. Öfke ise belli bir amaca ihtiyacı duymayan duygudur(67).

Bireyin günlük hayattaki karşılaştığı engellenmelerde öfke, öfkenin kontrol edilemediği zaman da saldırganlık ortaya çıkabilmekte, agresif davranışlar, bireylerin yaşına, cinsiyete, eğitim seviyesine, içinde bulunduğu ortama göre farklılaşabilmektedir(68).

Son otuz yıldır biyolojik faktörlerle ilgili yürütülen araştırmalar, serotonerjik sistemin davranışsal bir inhibitör sistemi olduğunu, dürtüsellik ve agresyon gelişiminde ciddi etkileri olduğunu ortaya koymuştur. İntihar edenlerde, impulsif suç işleyenlerde, savaşan askerlerde 5-HİAA düşük bulunmuştur. Kişilik bozukluklarında düşük 5-HİAA seviyeleri hem dışa hem de kendine yönelik agresyonla paralellik göstermektedir. Bu etkiler norepinefrin için de düşünülmekle birlikte, dopaminin agresyonu kolaylaştırdığı görülmektedir. L-dopanın agresif davranışı arttırdığı, dopamin antagonisti antipsikotiklerin ise kavga davranışını baskıladığı bilinmektedir. Santral kolinerjik artış yine afektif ve şiddete yönelik agresyonu arttırmaktadır. GABAerjik artışlar şiddet davranışını azaltmaktadır. Ayrıca sadece kadınlarda olmak üzere artmış prolaktin fonksiyonu ile agresyon arasında ilişkinin saptayanlar bulunmaktadır(46,66).

Freud’ a göre agresyon libido ile birlikte temel dürtülerdendir. Yakınlığa karşı olup uzaklaştırır, yıkıp dağıtır. Fakat psikanalitik yaklaşımda bunun yanısıra agresyon bu özellikler dışında ruhsal gelişimdeki yapıcı etkilere sahiptir. Ayrımlaşmada, kimliğin örgütlenmesinde, kişinin kendisini kabul ettirmesinde, rekabet çatışmalarında, bireysel sınırların gelişiminde, yaratıcılıkta olumlu etkilere de sahiptir(69).

Birçok bilginin de eklenmesiyle agresyonu nöral ve davranışsal profillere göre iki ana sınıfta toparlanmanın mümkün olacağı düşünülmektedir. Birincisi proaktif agresyon olarak tanımlanan tipik olarak hesaplanmış, ödül kazanmaya aracılık eden, diğeri ise potansiyel tehlikelere karşı stresle mücadele yöntemi olarak dürtüselce ortaya çıkan reaktif agresyondur(70). Başka bir deyişle agresyon tek bir boyut olmayıp “dürtüsel agresyon” ve “tasarlanmış agresyon” olarak iki kategoride ele alınabilmektedir. Dürtüsel agresyonda esas motivasyon ve niyet bir başkasına zarar vermek olup, agresyonun emosyonel olarak yüklü (öfke ile ortaya çıkan ve davranışsal kontrolün kaybedilmesiyle karakterize) ve dürtüsel olduğu, provokasyon sonucu ortaya çıktığı kabul edilirken, tasarlanmış agresyonda ise amaç birine zarar vermek değil bir takım yararlar, avantajlar ya da ödüller elde etmektir. Amaca yönelik olup, provakasyona ya da öfkeye gerek yoktur(66).

**Agresyon ve alkol**

Alkolün agresyon üzerine etkisi iki farklı şekildedir. Yüksek dozlarda sedatif ve intoksik etkileri agresif davranışı baskılayabilirken, aktivasyon fazında düşük doz alımı sonrasında artmış agresyon gözlenebilmektedir. Alkol nukleus akumbens, frontal korteks, striatum ve amigdalada dopaminerjik aktiviteyi arttırır(71). Alkol ve madde kötüye kullanımı olan bireylerde kendine zarar verici davranış riskinin arttığı birçok çalışma ile bulgulanmıştır. Öfke, agresyon ve madde kullanım bozuklukları arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır(72). Alkol ilişkili agresyon her yıl belirgin sayıda kişinin zarar görmesine ve sosyoekonomik kayıplara yol açmaktadır. Tüm dünyadaki cinsel saldırılarda ve şiddet içerikli suçlarda akut alkol intoksikasyonunun rol aldığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca istatistikler göstermiştir ki Amerika’ da alkol ilişkili agresyon prevelansında (özellikle cinayetle sonuçlanan davranışlarda) son 50 yılda artış olmuştur. Almanya’ da şiddet üzerine bir araştırmada şiddet uygulayan bireylerin 1/3’ ünün bu esnada alkol etkisi altında olduğu saptanmıştır. Alkol ABD’deki cinayetlerin yaklaşık %32’ sinde önemli role sahiptir(73).

Alkolün agresyonla ilişkisinde, hem bireylerin kişilik özellikleri, hem o anki koşullar hem de alkolün kendi etkilerinin rolü bulunmaktadır(74). Alkol ilişkili agresyon sadece akut kullanımda ortaya çıkmamaktadır, aynı zamanda kronik alkol tüketimi ve alkol bağımlılığında da görülmektedir. Alkol bağımlısı erkeklerin eşlerine alkol bağımlısı olmayan erkeklere göre daha fazla şiddet uyguladıkları saptanmıştır(73).

Alkol ilişkili agresyonun gelişiminde alkolün etkisi altındayken agresif davranış ortaya çıkaran arkadaşları ya da akrabalarıyla yaşadıkları deneyimleri içeren sosyal öğrenme de önemli rol oynamaktadır. Graham’ ın disinhibisyon hipotezine göre alkol kişinin kendi denetimini, bilgi işlemlemesini, dikkatini ve karar verme yetilerini etkileyerek agresif davranışları arttırmaktadır. İntoksikasyon durumunda kişinin dikkati alkol miyopisi olarak bilinen şekilde daralır. Ayrıca sosyal iletişimde algı hostilite yönüne kayabilir. Bireylerde alkolün etkisi altındayken ortaya çıkan agresif davranışlar alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiş daha önceden depolanmış bilgilere dayanan beklentileri yani sosyal öğrenme kuramı ile de açıklanmaktadır. İçme davranışını başa çıkma gibi maladaptif mekanizmalar sonucu geliştirme de agresyonda etkilidir. Alkol ilişkili agresif davranışları arttıran diğer faktörler; erkek cinsiyet, yenilik arama davranışı gibi kişilik özellikleri, altta yatan irritabilite, empati yoksunluğudur(73).

Alkolün herkeste agresyon açısından aynı etkiyi oluşturmadığı bilinmektedir, metanalizlerin sonucunda alkolün agresyon üzerinde orta düzeyde bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu orta etkinin de alkol alımıyla agresyon ortaya çıkan yani “risk” altındaki bireylerin bulunduğu bir grupta olduğu ve bu gruptaki kişilerin de alkol alımı dışında bireysel özellikler açısından da agresyona yatkın olabileceği teorisi üzerinde durulmaktadır. Bu durumda risk profili açısından araştırmalar yapılmış, mizaç özelliği olarak öfkenin birçok saldırı işlemiş bireyde agresif davranışların ardında bulunan belirleyicilerden olduğu ortaya çıkmıştır(67).

Wells ve arkadaşlarının üniversite öğrencilerinde yaptıkları içme miktarları, içki tüketim şekilleri ile ilgili bir çalışmada tüketilen içki miktarının sayısı ile agresyon arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Her bir standart içkinin eklenmesiyle tartışmaya ya da kavgaya girme oranının %12 arttığı saptanmıştır(74).

**Agresyon, Alkol ve Serotonin**

Yıllardır agresyonla 5-HT ilişkisi “5-HT eksiklik” hipotezi ile açıklanmakta olup, bu görüşü eksik bulan bazı kanıtlara rağmen, günümüzde de impulsif- agresif davranışların 5-HT sistemindeki değişik homeostatik değişikliklerin final noktası olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (70).

Agresyon ve serebral serotoninde azalma ilişkisi hem hayvan hem de insanlarda gösterilmiş olup, buna benzer bir ilişki alkole bağlı agresyonda da bulunmaktadır. Öyküsünde alkolle tetiklenmiş ya da alkol ilişkili agresif davranış bulunan kişilerde BOS (Beyin omurilik sıvısı)’ ta serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HİAA) oranları düşük olarak saptanmıştır. Etanol verildikten sonra deney hayvanlarının beyninde alkolün akut etkisinin öncelikli bir artışı takiben inhibisyonla devam eden bifazik serotonin değişimi şeklinde olduğunu bulan çalışmalar vardır. Sosyal içicilerde bile alkolün beynin serotonin sentezinde %20’ lik bir azalma yaratacağı düşünülmektedir. Birçok sosyal içicide agresyonun tetiklenmemesi ise beynin ılımlı düzeydeki serotonin sentezi azalmalarında dürtü kontrol mekanizmalarındaki inhibisyonunu sürdürebilmesine bağlanmaktadır. Serotonin eksikliğine bağlı alkol ilişkili agresyon, ya zaten düşük serotonin düzeyleri bulunan ya da metabolik mekanizmaları alkole daha duyarlı olan bu agresyona “yatkın” bireylerde alkolün de etkisiyle olan azalmayla bu inhibitör mekanizmaların kalkmasına bağlamaktadırlar(75). Diğer çalışmalar da kişilik bozukluğu, davranış bozukluğu tanılı alan agresif davranış veya suisid girişiminde bulunmuş genç erkeklerde BOS serotonin metabolitleri düşük saptanmıştır. Yüksek agresyon düzeyine sahip ratlarda somatodendritik 5-HTR1A ve terminal 5-HTR1B otoreseptör overekspresyonu gözlenmektedir(76).

**Agresyon ve genetik**

Birçok ikiz çalışması agresyonun kalıtsallığını vurgulamıştır. Agresif davranış riskinin % 40-50’ sinde genetik altyapının etkili olduğu düşünülmektedir(76). İntihar davranışı, impulsif agresyon davranışlarının kalıtsal temellerinin olduğu ikiz ve evlat edinme çalışmalarınca desteklenmiştir. Monozigot ikizlerin dizigotlara göre intihar davranışı için daha yüksek konkordansa sahip olduğu bulunmuştur. Dürtüsel agresyon için kalıtsallık oranı çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte, %20-62 arasında olduğu bildirilmektedir(77). Agresyonun kalıtımında cinsiyetin de rolü üzerinde durulmaktadır. Erkeklerde agresyon ilişkili genetik faktörlerin daha etkili olduğu ileri sürülmektedir(76).

Günümüze kadar agresyona yatkınlık yaratan genetik faktörleri araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Agresyonla ilgili düzenleyici ve metabolik yolaklardaki enzimleri ve reseptörleri kodlayan fonksiyonel aday genlerin polimorfik belirteçlerinin analizi üzerinde durulmuştur. Yaygın genom ilişkilendirme çalışmasında insan genomunda agresyona yatkınlık yaratan genetik varyantlar araştırılmıştır. Serin palmitoil transferanzı kodlayan genle saldırganlık arasında muhtemel bir ilişkiye dair ipucu bulunmuştur(76).

Serotonin reseptör ailesine bakacak olursak bugüne kadar agresyonla ilişkisi açısından en üstünde durulanlar arasında ilk sırada 5-HTR1A ve 5-HTR1B yer almaktadır. İki reseptör de serotoninin nöronal iletimini inhibe etmektedir. 5HTR1A C-1019G polimorfizmi promoter bölgesinde yer almaktadır, G alleli artmış ekspresyon ve azalmış serotonin sinir iletimi ile ilişkilidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda G allel taşıyıcıları daha az agresif fakat depresyona daha yatkın bulunmuşlardır. G allelini taşıyanların C allel taşıyıcılarına göre davranış kalıbı açısından daha kaçıngan olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar depresyon G alleli ile ilişkilendirilmiş olsa da suisid C alleli ile ilişkilendirilmiştir. 5-HTR1B ise ligand-reseptör etkileşiminde afiniteyi etkileyen G861C fonksiyonel polimorfizmine sahiptir ve çelişkili sonuçlara rağmen, antisosyal alkolizm Finlandiya’daki ve güneybatı Amerikalı yerlilerdeki HTR1B G816C ile ilişkili bulunmuştur(76,77).

Ayrıca homozigot C/C genotipi ise çocuklarda artmış agresyonla ilişkilendirilmiştir. Yine HTR1B’deki farklı bir polimorfizm A(-161)T dürtüsel-saldırgan davranışlarla bağlantılı bulunmuştur. Diğer serotonin reseptörlerine bakacak olursak 5-HTR2A T102C gen polimorfizmi de agresyonla çalışılmıştır, Alzheimer hastalarında CC genotipi ajitasyon ve agresyonla ilişkili saptanmıştır. Bazı diğer hasta gruplarında saptamasalar bile alkoliklerde de bu polimorfizm artmış dürtüsellikle ilişkilendirilmiştir. Serotonin taşıyıcısını kodlayan genin de agresyonla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(76).

MAO-A değişik sayıda tandem tekrarları(variable number of tandem repeats) (VTNR) agresyon ve şiddet davranışı için çok çalışılmıştır. Triptofan hidroksilaza (TPH) baktığımızda TPH1’i kodlayan gende bulunan iki polimorfizmin (A218C ve A779C) agresyon ve dürtüsellikte çalışıldığını görüyoruz. Dürtüsel alkolik suçlularda 779C /C homozigot genotipine sahiplerde 5-HIAA düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca farklı bir çalışmada 218A alleli ile saldırganlık arasında da bir ilişki saptanmıştır. TPH 2’ yi kodlayan gendeki bazı polimorfizmler agresyon, özkıyım riski, borderline kişilik bozukluğuna yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. DAT (Dopamin taşıyıcısı)’ nı kodlayan gen DAT1 ile de şiddet davranışı arasında ilişki bulan araştırmalar vardır. Dopamin reseptörlerini kodlayan genlere baktığımızda DRD2 C957T polimorfizmi TT genotipi ve DRD4’ ün 7 tekrarlı VNTR alleli görece olarak yüksek dopamin düzeylerine sahip sağlıklı erişkinlerde disfonksiyonel dürtüsellikle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu iki gen antisosyal davranışlarla da bağlantılı bulunmuştur. Katekolamin O-metiltransferanz (COMT) geni Val158Met polimorfizmine sahiptir. Met 158 alleli agresif kişilik özellikleri ilgili saptanmıştır(76).

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU(DEHB) ve AKB**

DEHB çocuklukta prevelansı %5-10 arasında değişmekte olup, vakaların 2/3’ ünün semptomları erişkinlikte de devam etmektedir(78).

DEHB, dikkatte bozulmuş, tekrarlayan semptomlar, hiperaktivite, dürtüsellikle karakterize olup, depresyon, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalıkla yüksek oranda eşzamanlı göstermektedir. DEHB’li ergen ve erişkinlerde AKB için artmış risk olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(79). Erişkin DEHB’ li bireylerde madde kullanım oranı toplam oranları olan %3-7’ den çok daha yüksek olup, %14-44 arasındadır(78). İki bozukluğun bir arada bulunduğu durumlarda bireylerde diğer psikiyatrik hastalıklar için komorbidite oranı da artmakta ve kötü hayat kalitesi ve olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmektedir(79).

DEHB’si olan bireylerin ortalama %10-30’unda madde kullanım bozukluğu olduğu düşünülmektedir. AKB’da DEHB yaygınlığı, kokain bağımlılığına göre daha fazladır. DEHB ve madde kullanım bozukluğu komorbid vakalarda en az ek bir psikiyatrik hastalığın sıklıkla da anksiyete ve duygudurum bozuklukları olmak üzere bulunma oranı %80’dir(80).

**AŞERME**

Aşerme bir maddeye özgü güçlü istek duyma olarak tanımlanabilir en kısa şekilde**.** Alkol aşermesi, alkol almaya karşı kontrol edilemeyen bir arzu ve alkolün elde edilememesi durumunda ortaya çıkan anksiyete, asteni, anoreksi, insomnia gibi belirtileri içermektedir. Kişi alkol kullanmaya başlayınca, öncelikle alkole karşı çok güçlü bir istek gelişmekte ve bu istek uzunca sürmektdir. Sonuçta, ciddi yan etkilerine ve önemli olumsuz sonuçlarına rağmen kişi alkolü kullanmaya devam etmektedir. Obsesif kompulsif içme isteği, Penn alkol aşerme ölçeği gibi ölçeklerle aşermenin çeşitli boyutları araştırılmıştır. Aşerme ile ilişkisi üzerinde durulan sistemlerin başında dopaminerjik sistem yer almaktadır diğer üstünde durulan sistemlerden birisi de serotonerjik sistemdir. Serotonerjik sistemde, özellikle serotonin taşıyıcısında (5HTT) gözlenen genetik polimorfizmler üzerinde durulmuştur. 5HTT geninde gözlenen uzun-kısa (l/s) polimorfizmi ile aşerme arasındaki ilişki araştırılmış ve l alelini taşıyanların daha fazla aşerme gösterdikleri, yine aynı gen üzerinde bulunan rs1042173 polimorfizminde, TT genotipine sahip hastaların daha yüksek aşerme gösterdiği tespit edilmiştir. Bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur(81).

Alkol aşermesi relaps ve tedavi sonuçlarıyla yakından ilişkilidir. Alkol aşermesi, bilişsel ve davranışsal özellikler açısından obsesif kompulsif bozukluğa da benzetilmektedir. Obsesif- kompulsif alkol aşermesi zorlayıcı düşünceler üzerindeki kontrolün kaybı, kompulsif içme ve alkolü kullanmak üzerine olan düşüncelere ve kompulsiyonlara direnmede güçlükler olarak tanımlanabilir. Bunun bir serotonin eksiklik durumu olduğu her ne kadar düşünülmüşse de günümüze buna dair az sayıda çalışma bulunmaktadır ne yazık ki(82).

**GEREÇ-YÖNTEM**

**ÖRNEKLEM**

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Ana Bilim Dalında AKB tanısı almış 100 kişi ve 100 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’una sunularak, onay alınmıştır. Genetik analizler için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon’undan ödenek alınmıştır. Vaka grubu Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD polikliniklerine başvuran kişiler arasında; DSM- V’ e göre ‘AKB’ tanı kriterlerini karşılayan, erişkin, çalışmaya onay veren, gönüllülerden oluşturulmuştur. Kontrol grubu; hayatının herhangi bir döneminde DSM- V’ e göre ‘AKB’ tanı kriterlerini karşılamayan, vaka grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, çalışmaya onay veren, sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Çalışmaya alınan ve bilgilendirilmiş onamla çalışmayı kabul eden hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik belirtileri kaydedilmiştir. Hasta grubuna BeckAnksiyete Envanteri(BAE), Beck Depresyon Envanteri (BDE), BarrattDürtüsellik ölçeği-11, Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi, Buss-Perry Ölçeği, Penn Alkolizm Aşerme ölçeği, WenderUtah ölçeği, kontrol grubuna ise Beckanksiyete ve depresyon, Barratt impulsivite, Buss-Perry, Wender Utah ölçekleri uygulanmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilen Gönüllülerin Niteliği

Sağlam Erişkin (Kontrol grubu için DSM-5'e göre herhangi bir madde kullanım bozukluğu, herhangi bir psikotik bozukluk tanısı almamış olma)

 Hasta Erişkin (DSM-5'e göre Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış olma)

Gönüllüler ile İlgili Diğer Bilgiler:

 Öngörülen gönüllü hasta sayısı, Yaş Aralığı: 100, 18- 75

Öngörülen gönüllü kontrol sayısı, Yaş Aralığı: 100, 18-75

Gönüllüler için dışlama kriterleri:

Hasta grubu: Aktif psikotik belirtisinin ya da yönelim bozukluğunun olması (deliryum tremenste olma), herhangi bir psikotik bozukluk tanısının olması

Kontrol grubu: Herhangi bir madde kullanım bozukluğu tanısının olması, herhangi bir psikotik bozukluk tanısı almış olma

**VERİ TOPLANMA ARAÇLARI**

**Beck Anksiyete Envanteri(BAE):** Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesinde kullanılan, Beck tarafından gelistirilen 4’lü likert tipi kendini değerlendirme ölçeğidir. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirligi Ulusoy ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmış olup, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.93 olarak bulunmuştur. Ölçekten alınacak toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. 13 madde fizyolojik semptomları değerlendirir, 5 madde kavrama yönünü açıklar ve 3 madde hem somatik, hem de kavrama semptomlarını simgeler.)

**Beck Depresyon Envanteri (BDE)**: Denekte depresyon yönünden riski belirlemek ve depresyon düzeyini ve şiddetini ölçmek için kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir, toplam 21 değerlendirme cümlesi içermektir, formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Hisli (1989) tarafından yapılmıs olup, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Ölçekten alınacak toplam puan 0-63 arasında değişmektedir.

**Barratt Dürtüsellik ölçeği-11:** Hem klinik hem de klinik olmayan örneklemin dürtüsellik yönünden toplam ve boyutsal değerlendirmesini yapmak ve bu boyutların düzeyini ve şiddet değişimini ölçme imkanı vermektedir, kendi bildirim ölçeğidir, toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik- güvenilirlik çalışması 2008 yılında yapılmıştır, Cronbach alfa katsayısı 0.81 olarak bulunmustur.

**Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi**: Bu ölçek bağımlılığının araştırılması, alkolün zarar verici derecede kullanıp kullanmadığını satanmasını sağlayan bir testtir,10 maddeden oluşur, görüşmecinin değerlendirdiği ölçektir, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği 2002 yılında yapılmıştır, Cronbach alfa katsayısı 0.59'dur.)

**Buss-Perry Ölçeği**: Kişilik özellikleri bağlamında kişide bulunan saldırganlığı fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık, öfke ve düşmanlık boyutlarıyla değerlendirir, kendini değerlendirme ölçeğidir,28 maddeden oluşmaktadır, Türkçe geçerlilik -güvenlilirliği 2011 yılında C.Evren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır,iç tutarlılık katsayısı faktör 1-fiziksel agreasyon için ;0.89, faktör 2- hostilite için 0.84,faktör 3 için 0.82 ve faktör 4 için 0.59 saptanmıştır.

**Penn Alkolizm Aşerme ölçeği:** Ölçek alkol kullanım bozukluğu olanlarda, alkolü bıraktıkları dönemde çeşitli yönleriyle aşermeyi değerlendirmek ve klnik yansımalarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. 5 maddelik özbildirime dayalı soru formudur,2008 yılında Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır, cronbach alfa katsayısı 0.88 olarak bulunmuştur.

**Wender Utah ölçeği:** Çocuklukta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtilerini geriye yönelik sorgulamak ve erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanısının konmasına yardımcı olmak amacı ile geliştirilmiştir. Kendini değerlendirme ölçeğidir,25 maddelik kısa formu kullanılacaktır, Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 2005 yılında yapılmıştır, cronbach alfa katsayısı 0.93 olarak saptanmıştır.

Hastalara ve kontrol grubuna çalışma açıklanıp, her iki gruptan da yazılı onamları alınarak 5HT2A T102C analizi için periferik damarlardan 2cc venöz kan alındı, alınan kan cbc tüpünde -20 derecede saklandı.

**MOLEKÜLER ANALİZ**

DNA Ekstraksiyonu:

Hastalara ait genomik DNA'lar periferik kandan DNA Ekstraksiyon Kiti kullanılarak izole edilecektir. Bu izolasyon için Moleküler Genetik Laboratuarında bulunan DNA Ekstraksiyon Robotu kullanılmıştır..

Serotonin 2A Reseptör Geni (*HTR2A*) T102C Polimorfizminin Realtime PCR Yöntemi ile İncelenmesi:

*HTR2A* geni 13q14-q21 bölgesinde lokalize bir gendir. *HTR2A* geninde tanımlanmış, rs6313 (T102C) polimorfizmi çalışmamızda incelenecek polimorfizm bölgesidir. *HTR2A* geni üzerindeki tanımlanmış bu polimorfizm bölgesi çoğaltmak üzere, daha önceden literatürde tanımlanmış, polimorfizm bölgelesine spesifik dizayn edilmiş primer-prob dizileri (Taqman, TIB-MolBiol, Berlin, Germany) kullanılacaktır. Çalışmamızda polimorfizmi inceleme yöntemi olarak RealTime PCR yöntemi seçilmiştir. Bu seçim literatürde daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda yapılmıştır.

Tanımlı bölgelere ait primer dizileri kullanılarak oluşturulacak PCR reaksiyonunda 12,5μl PCR miks ve 2,5 μl’lik alel ayırışım miksi kullanılmıştır. Yapılan PCR reaksiyon şartları da daha önceden literatürde bildirilen şekliyle kurulmuştur. Cihazda elde edilen pik yerleşimlerine göre genotipler belirlenmiştir.

**İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sürekli değişkenler arasında ilişki bakmak için ise Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır.

**BULGULAR**

Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında alkol kullanım bozukluğu(AKB) tanısı olan 100 hasta, 18-65 yaş arası 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan AKB olan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve yaşadığı yer açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1, p>0.05, Mann Whitney U test, Pearson ki-kare testi). Hasta ile kontrol grubu arasında medeni hal(p:0.001, ki-kare test), iş(p:0.019, ki-kare test), ailede alkol kullanımı(p:0.000, ki-kare test) ve başka madde kullanımları(p:0.000, ki-kare test) açısından istatistiksel fark saptanmıştır. (Tablo 1, p<0.05, ki-kare test). AKB olan grubun %34’ ü ek fiziksel hastalığa sahip olduğunu tanımlarken, AKB olmayan grupta bu oran %9 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hasta grubunun % 82’sinde AKB’ na ek başka ruhsal hastalık yokken, %4’ ünde Anksiyete Bozukluğu, %9’ unda unipolar depresyon, %3’ ünde bipolar bozukluk, %2’ sinde OKB ek tanıları bulunmaktaydı. Kontrol grubuna baktığımızda ise %80’ inde herhangi bir ruhsal hastalık tanısı bulunmazken, %3’ ünde anksiyete bozukluğu, %8 ’inde unipolar depresyon, %6’ sında bipolar bozukluk, %2’ sinde OKB, %1’ inde ise bu bozukluklar dışındaki bir ruhsal bozukluk saptanmıştır.

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Gruplar | | P  Değeri |
| Hasta | Kontrol |  |
| Yaş | | 40,5 ± 13,36 | 42,49 ± 16,21 | 0,554# |
| Cinsiyet | Kadın | 6 (%6) | 5 (%5) | 0,756 º |
| Erkek | 94 (%94) | 95 (%95) |
| Medeni hal | Evli | 33 (%33) | 34 (%34) | 0,001 º\* |
| Bekar | 55 (%55) | 66 (%66) |
| Boşanmış | 12 (%12) | 0 (%0) |
| Eğitim Düzeyi | OkumaYazmaBilmeyen | 0 | 1 (%1) | 0,344 º |
| İlköğretim | 27 (%27) | 29 (%29) |
| Ortaöğrenim | 35 (%35) | 25 (%25) |
| Üniversite | 38 (%38) | 45 (%45) |
| İş | Yok | 13 (%13) | 24 (%24) | 0.019 º\* |
| Var | 60 (%60) | 45 (%45) |
| Öğrenci | 12 (%12) | 6 (%6) |
| Emekli | 15 (%15) | 25 (%25) |
| Yaşadığı Yer | Kırsal | 20 (%20) | 15 (%15) | 0,352 º |
| Kentsel | 80 (%80) | 85 (%85) |
| BaşkaMaddeKullanımı | Yok | 17 | 69 | 0,000 º\* |
| Sigara | 75 | 31 |
| Çoklu madde | 8 | 0 |
| AiledeAlkol  Kullanımı | Yok | 43 | 95 | 0,000 º\* |
| Var ama AKB değil | 17 | 3 |
| Var ve AKB tanısını karşılıyor | 40 | 2 |

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

# Mann Whitney U test, º Ki-kare test

Tablo 1’deki bilgiler ışığında AKB olan hasta grubuyla kontrol grubu arasındaki iş, medeni durum, başka madde kullanımı ve ailede alkol kullanımı açısından farklılık gözlenmesi dikkat çekicidir.

AKB olan ve kontrol grubunun çalışılan kan örneklem sonucuna göre AKB olan grupta T alleline sahip 29, Heterozigot alleli olan 42, C alleline sahip 29 kişi vardır. Kontrol grubunda da T alleline sahip 24, heterozigot allele sahip 52, C alleline sahip 24 kişi vardır. Bunların arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. (Tablo 2, Ki-kare test, p:0.367)

Tablo 2. AKB ve Kontrol grubunun 5-HT2A T102C gen polimorfizmine göre genotip dağılımları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | 5-HT2A T102C | | | Toplam |
| TT | HETEROZİGOT | CC |
| GRUP | ALKOL KULLANAN | n | 29 | 42 | 29 | 100 |
| % | 54,7% | 44,7% | 54,7% | 50,0% |
| KONTROL | n | 24 | 52 | 24 | 100 |
| % | 45,3% | 55,3% | 45,3% | 50,0% |
| Toplam | | n | 53 | 94 | 53 | 200 |
| % | 26,5% | 47,0% | 26,5% | 100,0% |

P:0.367, ki-kare testi

Çalışmamızda AKB tanısını karşılayan grupla kontrol gruplarını agresyon ve dürtüsellik açısından karşılaştırabilmek açısından kullandığımız Buss Perry Agresyon ölçeği, Barrat Dürtüsellik ölçekleri toplam puanları ve alt ölçekleri(Buss Perry fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık, öfke, düşmanlık alt ölçekleri ile Barratt dikkat, motor, plansızlık) puanları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir(Tablo 3).

Tablo 3. Agresyon ve dürtüsellik açısından AKB tanılı hasta - kontrol karşılaştırmaları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart Sapma | Medyan (min- maks) | P |
| BussPerryToplam | 0 | 19,37 ± 22,97 | 7,5 (0 - 83) | 0,000\* |
| 1 | 45,9 ± 27,1 | 42,5 (0 - 108) |
| BussPerryFiziksel  SaldırganlıkAltÖlçeği | 0 | 5,5 ± 6,97 | 0 (0 - 25) | 0,000\* |
| 1 | 14,04 ± 9,11 | 13,5 (0 - 36) |
| BussPerrySözel  SaldırganlıkAltÖlçeği | 0 | 4,32 ± 5,16 | 0 (0 - 20) | 0,000\* |
| 1 | 10,15 ± 5,49 | 10 (0 - 20) |
| BussPerryÖfke  AltÖlçeği | 0 | 5,16 ± 6,68 | 0,5 (0 - 23) | 0,000\* |
| 1 | 12,13 ± 8,21 | 11 (0 - 28) |
| BussPerryDüşmanlık  AltÖlçeği | 0 | 4,39 ± 6,71 | 0 (0 - 35) | 0,000\* |
| 1 | 9,58 ± 7,92 | 8 (0 - 31) |
| BarrattToplam | 0 | 9,95 ± 15,7 | 0 (0 - 65) | 0,000\* |
| 1 | 35,63 ± 16,36 | 35,5 (0 - 73) |
| BarrattDikkat | 0 | 4,55 ± 7,78 | 0 (0 - 38) | 0,000\* |
| 1 | 17,26 ± 9,24 | 17 (0 - 39) |
| BarrattMotor | 0 | 1,72 ± 3,14 | 0 (0-15) | 0,000\* |
| 1 | 6,1 ± 3,45 | 6 (0 -13) |
| BarrattPlansızlık | 0 | 3,68 ± 5,43 | 0 (0-18) | 0,000\* |
| 1 | 12,27 ± 5.04 | 13 (0-22) |

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Mann Whitney U test uygulanmıştır.

0: Kontrol grubu, 1:Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Grup

Hasta ve kontrol grupları arasında Buss Perry ve Barratt ölçekleri toplam puanları ve her iki ölçeğin de alt ölçek puanları teker teker karşılaştırıldığında AKB olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 3, p<0,05)

Hasta grubu ve kontrol grubundaki anksiyete, depresyon belirtilerini ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunu değerlendirmek için sırasıyla verdiğimiz Beck Anksiyete, Beck Depresyon ve Wender Utah ölçekleri puanları da iki grup arasında karşılaştırdık. Bulgular tablo 4’tedir.

Tablo 4. DEHB, Anksiyete ve Depresyon açısından AKB tanılı hasta - kontrol karşılaştırmaları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| WenderUtah | 0 | 8,9 ± 17,97 | 0 (0 - 64) | 0,000\* |
| 1 | 31,05 ± 23,65 | 29 (0 - 82) |
| BeckAnksiyete | 0 | 7,12 ± 11,2 | 0 (0-43) | 0,000\* |
| 1 | 16,85 ± 14,39 | 14,5 (0-58) |
| BeckDepresyon | 0 | 5,82 ± 10,25 | 0 (0-49) | 0,000\* |
| 1 | 14,89 ±14,32 | 10,5 (0-49) |

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Mann Whitney U test uygulanmıştır.

0: Kontrol grubu, 1:Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Grup

İki grup arasında Beck Anksiyete(p:0.000, Mann-Whitney U test), Beck Depresyon(p:0.000, Mann-Whitney U test), ve Wender Utah ölçek(p:0.000, Mann-Whitney U test), skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ( Tablo 4,p<0,05)

Çalışmaya tüm katılan kişileri hasta ya da kontrol olarak ayırmadan dürtüsellik, agresyon ve DEHB açısından sırasıyla Barratt, Buss Perry ve Wender Utah ölçekleri skorlarının genetik olarak 5HT2A T102C allelleri (TT genotipi, Heterozigot ve CC genotipi) açısından dağılımına bakacak olursak, veriler tablo 5’te mevcuttur. Genetik allel grupları arasında çalışmaya katılan tüm kişilerin Buss Perry, Barratt, Wender Utah toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p>0.05)

Tablo 5. Çalışmadaki tüm katılımcıların dürtüsellik, agresyon ve Wender Utah ölçeği skor ortalamalarının 5HT2A T102C genotiplerine göre dağılımları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart sapma | Medyan(min-max) | P |
| BussPerryToplam | TT genotipi | 36,22±31.68 | 33 (0-108) | 0.664 º |
| Heterozigot | 30.19±26.97 | 28 (0-102) |
| CC genotipi | 33.37±27.37 | 38 (0- 98) |
| BarrattToplam | TT genotipi | 24,03±21.3 | 22 (0-66) | 0.445 º |
| Heterozigot | 20.52±18.87 | 20.5 (0-64) |
| CC genotipi | 25.56±22.44 | 27 (0- 73) |
| WenderUtahToplam | TT genotipi | 18,64±22,1 | 8 (0-75) | 0.949 º |
| Heterozigot | 20.6±24.3 | 10 (0-82) |
| CC genotipi | 20.17±24.56 | 7 (0- 82) |

º -Kruskal Wallis

Barratt ve Buss Perry Ölçekleri skorlarını üç allel açısından hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı incelediğimizde elde ettiğimiz bulgular ise sırasıyla hasta grubu tablo 6’da, kontrol grubu ise tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 6. AKB hastalarında Barratt ve Buss Perry ölçek toplam skorlarının 5HT2A T102C genotiplere göre dağılımları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart sapma | Medyan(min-max) | P |
| BussPerryToplam | TT genotipi | 52,31±30.55 | 48 (9-108) | 0.303ª |
| Heterozigot | 42.35±25.95 | 41 (2-102) |
| CC genotipi | 44.62±24.77 | 42 (0- 98) |
| BarrattToplam | TT genotipi | 37,96±16,45 | 40 (10-66) | 0.678º |
| Heterozigot | 33.78±13.83 | 34.5 (0-64) |
| CC genotipi | 35.96±19,61 | 34 (0- 73) |

ª – Tek yönlü varyans analizi, º -Kruskal Wallis

Çalışmamıza katılan AKB olan hastalar arasında 5HT2A T102C genotipleri (TT, heterozigot, CC) arasında Buss Perry ve Barratt toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 6, p>0.05).

Yine AKB olan hastalarda 5HT2A T102C allellerinin Buss Perry ve Barratt alt ölçek skorlarını karşılaştırdığımızda da istatistikel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadık.(Tablo 7, p>0.05).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart sapma | Medyan(min-max) | P |
| BussPerryFiziksel  Saldırganlık | TT genotipi | 15,44±10,47 | 14 (0-35) | 0.575ª |
| Heterozigot | 13.80±9.25 | 13,5 (0-36) |
| CC genotipi | 12.96±7.45 | 13 (0- 28) |
| BussPerrySözel  Saldırganlık | TT genotipi | 11,44±5,40 | 10 (2-20) | 0.251ª |
| Heterozigot | 9,23±5,45 | 8 (0-20) |
| CC genotipi | 10,17±5,54 | 10 (0-20) |
| BussPerryÖfke | TT genotipi | 14,03±8,92 | 15 (0-28) | 0,281 º |
| Heterozigot | 10,5±7,89 | 10 (0-25) |
| CC genotipi | 12,58±7,73 | 12 (0-28) |
| BussPerry  Düşmanlık | TT genotipi | 11,37±9,38 | 8 (0-30) | 0,515 º |
| Heterozigot | 8,80± 6,58 | 8 (0-24) |
| CC genotipi | 12,58±7,73 | 7 (0-31) |
| BarrattDikkat | TT genotipi | 17,65±9,40 | 19 (2-36) | 0,739ª |
| Heterozigot | 16,42±7,96 | 16,5 (0-33) |
| CC genotipi | 18,06±10,89 | 17 (0-39) |
| BarrattMotor | TT genotipi | 6,93± 3,84 | 7 ( 1-13) | 0,266ª |
| Heterozigot | 5,57±2,93 | 5 (0-13) |
| CC genotipi | 6,03±3,69 | 7 (0-13) |
| BarrattPlansızlık | TT genotipi | 13,37±4,16 | 14 (3-21) | 0,376ª |
| Heterozigot | 11,78±4,71 | 12,5 (0 -21) |
| CC genotipi | 11,86±6,19 | 13 (0 -22) |

Tablo 7. Hastalarda BDÖ ve BPAÖ alt ölçek skorlarının 5HT2A T102C genotip dağılımları

ª – Tek yönlü varyans analizi, º Kruskal-Wallis

Aynı karşılaştırmaları kontrol grubunda yaptığımızda da, 5HT2A T102C polimorfizminin TT, heterozigot ve CC genotipleri arasında hem Buss Perry, Barratt ölçekleri toplam skorları hem de Buss Perry ve Barratt alt ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu elde edilememiştir (Tablo 8, p>0.05).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ortalama**±**Standart sapma** | **Medyan(min-max)** | P |
| **BussPerryToplam** | TT genotipi | 16,79±20.32 | 0 (0-54) | 0.834 |
| Heterozigot | 20,36±23.77 | 10 (0-80) |
| CC genotipi | 19.79±24.39 | 4 (0- 83) |
| **BarrattToplam** | TT genotipi | 7,20±12,51 | 0 (0-45) | 0.616 |
| Heterozigot | 9.80±15.28 | 0 (0-61) |
| CC genotipi | 13±19,23 | 0 (0- 65) |
| **BussPerryFiziksel**  **Saldırganlık** | TT genotipi | 4,83±6,19 | 0 (0-18) | 0.917 |
| Heterozigot | 5.78±7.14 | 0 (0-23) |
| CC genotipi | 5.54±7.54 | 2 (0- 25) |
| **BussPerrySözel**  **Saldırganlık** | TT genotipi | 4,08±5,17 | 0 (0-17) | 0.980 |
| Heterozigot | 4,32±5,11 | 3,5 (0-20) |
| CC genotipi | 4,54±5,92 | 0 (0-15) |
| **BussPerryÖfke** | TT genotipi | 4,20±5,92 | 0 (0-19) | 0,703 |
| Heterozigot | 5,13±6,41 | 2 (0-23) |
| CC genotipi | 6,16±7,98 | 0,5 (0-22) |
| **BussPerry**  **Düşmanlık** | TT genotipi | 3,66±5,83 | 0 (0-21) | 0,549 |
| Heterozigot | 5,11± 7,30 | 0 (0-35) |
| CC genotipi | 3,54±6,27 | 0 (0-24) |
| **BarrattDikkat** | TT genotipi | 3,25±6,01 | 0 (0-24) | 0,650 |
| Heterozigot | 4,40±7,65 | 0 (0-38) |
| CC genotipi | 6,16±9,49 | 0 (0-32) |
| **BarrattMotor** | TT genotipi | 1,04± 1,96 | 0 ( 0-8) | 0,684 |
| Heterozigot | 1,84±3,32 | 0 (0-12) |
| CC genotipi | 2,12±3,68 | 0 (0-15) |
| **BarrattPlansızlık** | TT genotipi | 2,91±4,81 | 0 (0-13) | 0,606 |
| Heterozigot | 3,55±5,2 | 0 (0 -17) |
| CC genotipi | 4,70±6,43 | 0 (0 -18) |

Tablo 8. Kontrol grubunda BDÖ, BPAÖ ve alt ölçek skorlarının genotip dağılımları

Kruskal-Wallis uygulanmıştır.

AKB olan gruptaki diğer ölçek skorlarının genotiplere göre karşılaştırılmalarına bakıldığında, genotipler arasında hiçbir ölçek arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır(Tablo 9, p>0.05).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ortalama**±**Standart sapma** | **Medyan(min-max)** | P |
| **AKBTT** | TT genotipi | 22.86±9.20 | 23 (10-38) | 0.992 ª |
| Heterozigot | 22.76±8.33 | 21.5 (10-40) |
| CC genotipi | 23.03±8.69 | 24 (9-40) |
| **PAAÖ** | TT genotipi | 14.24±7.39 | 16 (0-30) | 0.786 ª |
| Heterozigot | 14.83±7.03 | 14.5 (0-29) |
| CC genotipi | 13.58±8.06 | 15 (0-30) |
| **BeckAnksiyete**  **Ölçeği** | TT genotipi | 17.68±17.01 | 13 (0-58) | 0.746 º |
| Heterozigot | 15.19±12.5 | 12.5 (0-41) |
| CC genotipi | 18.41±14.36 | 19 (0-46) |
| **WenderUtahÖlçeği** | TT genotipi | 30.51±22.90 | 30 (0-75) | 0.541 º |
| Heterozigot | 33.78±23.60 | 35 (0-82) |
| CC genotipi | 27.62±24.78 | 21 (0-82) |
| **BeckDepresyon**  **Ölçeği** | TT genotipi | 16.06±15.57 | 12 (0-49) | 0.949 º |
| Heterozigot | 14.14±13.81 | 9 (0-45) |
| CC genotipi | 14.79±14.19 | 10 (0-44) |

Tablo 9. Hasta grubu 5HT2A T10C allellerinin diğer ölçek skorlarıyla karşılaştırılması

ª – Tek yönlü varyans analizi, º -Kruskal-Wallis

Kontrol grubunun diğer ölçek skorlarının alleller arasında dağılımına bakıldığında, kontrol grubunda da Beck Depresyon, Beck Anksiyete, Wender Utah Ölçek skorlarının allellere göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(Tablo 10, p>0.05).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ortalama**±**Standart sapma** | **Medyan(min-max)** | P |
| BeckAnksiyete  Ölçeği | TT genotipi | 6.58± 12.71 | 0 (0-41) | 0.249 |
| Heterozigot | 7.92± 10.72 | 1.5 (0-39) |
| CC genotipi | 5.91± 10.97 | 0 (0-43) |
| WenderUtahÖlçeği | TT genotipi | 4.29±8.65 | 0 (0-27) | 0.685 |
| Heterozigot | 9.98±19.28 | 0 (0-64) |
| CC genotipi | 11.16±21.49 | 0 (0-63) |
| BeckDepresyon  Ölçeği | TT genotipi | 4.91± 12.14 | 0 (0-49) | 0,182 |
| Heterozigot | 7.09± 10.42 | 0 (0-34) |
| CC genotipi | 3.95± 7.46 | 0 (0-31) |

Tablo 10. Kontrol grubu 5HT2A T10C allellerinin diğer ölçek skorlarıyla karşılaştırılması

Kruskal-Wallis uygulanmıştır.

AKB olan grupta alkol kullanımına başlangıç ve alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşı allellere göre değerlendirildiğinde iki durumda da anlamlı farklılık saptanmamıştır(kikare, p>0.05, tablo 11,12).

Tablo 11. AKB tanılı hasta grubunun alkol başlangıç yaşlarının allellere göre karşılaştırılması

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart sapma | Medyan(min-max) | P |
| Alkol kullanım başlangıç yaşı | TT genotipi | 19,06±6.04 | 18 (15-44) | 0.148 |
| Heterozigot | 17,09±4.86 | 17 (6-32) |
| CC genotipi | 18.65±5.28 | 18 (14- 42) |

Kruskal-Wallis uygulanmıştır.

Tablo 12. AKB tanılı hasta grubunun alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşlarının allellere göre karşılaştırması

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Ortalama±Standart sapma | Medyan(min-max) | P |
| Alkol kullanım Bozukluğu başlangıç yaşı | TT genotipi | 24,86±8.69 | 22 (15-46) | 0.664 |
| Heterozigot | 26,38±9.37 | 25 (6-48) |
| CC genotipi | 26.55±8.51 | 25 (16- 48) |

Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda ailede alkol kullanımını allellere göre değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptamadık (p:0.129, ki-kare). Bulduğumuz sonuçlar tablo 13’tedir.

Tablo 13. AKB olan hastaların Ailede Alkol Kullanımı olmasına göre genotip dağılımı

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | GENETİK | | | Toplam |
| T ALLELİ | HETEROZİGOT | C ALLELİ |
| AİLEDEALKOL  KULLANIMI | YOK | n | 12 | 14 | 17 | 43 |
| % | 41,4% | 33,3% | 58,6% | 43,0% |
| VAR AMA KULLANIM  BOZUKLUĞU DEĞİL | n | 3 | 11 | 3 | 17 |
| % | 10,3% | 26,2% | 10,3% | 17,0% |
| VAR, KULLANIM  BOZUKLUĞU SEVİYESİNDE | n | 14 | 17 | 9 | 40 |
| % | 48,3% | 40,5% | 31,0% | 40,0% |
| Toplam | | n | 29 | 42 | 29 | 100 |
| % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

p=0,129 (ki-kare)

AKB başlangıç yaşı ile Buss Perry Agresyon Ölçeği ve Barratt Dürtüsellik ölçeklerinin toplam skorları ve alt ölçek skorları arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi sonucunda AKB başlangıç yaşı ile Buss Perry Ölçeği toplam skorları arasında negatif yönde zayıf düzeyde(p:0.005, r:-0.277) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine aynı negatif yönde zayıf istatistiksel olarak anlamlı ilişki Buss Perry Ölçeği Fiziksel Saldırganlık(p:0.006, r:-0.275), Buss Perry Öfke (p:0.003, r:-0.293), Buss Perry Düşmalık (p:0.013, r:-0.247) ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği Motor alt ölçeklerinde (p:0.012, r:-0.250) de saptanmıştır(Tablo 14).

AKB başlangıç yaşı ve ölçek korelasyonları allellerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde heterozigot allele sahip hastalarda; AKB başlangıç yaşı ile Buss Perry Agresyon Ölçeği Toplam skoru arasında(p:0.025, r:- 0.345), Buss Perry Agresyon Ölçeği Fiziksel Saldırganlık Alt Ölçeği skoru arasında (p:0.014, r:-0.376), Buss Perry Agresyon Ölçeği Öfke Alt Ölçeği skoru arasında(p:0.024, r:-0.348), Buss Perry Agresyon Ölçeği Düşmanlık Alt Ölçeği skoru arasında(p:0.029, r:-0.337) negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır. Ayrıca AKB yaşıyla Barratt Dürtüsellik Ölçeği Motor alt ölçeği arasında istatistiksel olarak negaitf yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur(p:0.002, r:-0.472). T homozigot allele sahip hastalarda herhangi bir anlamlı ilişki saptanmazken, C alleline sahip bireylerde AKB başlangıç yaşı ile Buss Perry Agresyon Ölçeği öfke alt ölçeği arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır(p:0.029, r:-0.407)(Tablo 14).

Alkol kullanımına başlangıç yaşı ile hastaların Buss Perry Agresyon Ölçeği ya da Barratt Dürtüsellik ölçeği toplam ya da alt ölçke skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde genotipler içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde de alkol kullanımına başlangıç yaşı ile bu ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 14. AKB başlangıç yaşı(AKB BY) ile Alkol kullanımına başlangıç yaşı(BY) ile Ölçekler arasındaki ilişki(hem tüm grupta hem de ayrı ayrı alleller arasında)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| genel (n=100) |  | BY | AKB BY | TT  (n=29) | BY | AKB BY | TC  (n=42) | BY | AKB BY | CC  (n=29) | BY | AKB BY |
| barratttoplam | r | 0,075 | -0,147 |  | 0,000 | -0,074 |  | 0,195 | -0,227 |  | 0,016 | -0,005 |
| p | 0,456 | 0,146 | 0,998 | 0,701 | 0,217 | 0,149 | 0,934 | 0,979 |
| bussperrytoplam | r | -0,077 | -0,277\* | -0,084 | -0,072 | -0,115 | -0,345\* | -0,021 | -0,337 |
| p | 0,445 | 0,005\* | 0,665 | 0,709 | 0,469 | 0,025\* | 0,915 | 0,074 |
| BussperryFİZİKSEL  SALDIRGANLIK | r | -0,116 | -0,275\* | -0,093 | -0,080 | -0,219 | -0,376\* | 0,072 | -0,292 |
| p | 0,252 | 0,006\* | 0,630 | 0,682 | 0,164 | 0,014\* | 0,712 | 0,124 |
| BUSSPERRYSÖZEL  SALDIRGANLIK | r | -0,054 | -0,191 | -0,165 | -0,088 | -0,120 | -0,265 | 0,043 | -0,109 |
| p | 0,593 | 0,057 | 0,391 | 0,651 | 0,448 | 0,090 | 0,826 | 0,572 |
| BUSSPERRYÖFKE | r | -0,088 | -0,293\* | -0,182 | -0,140 | -0,102 | -0,348\* | -0,099 | -0,407\* |
| p | 0,383 | 0,003\* | 0,344 | 0,470 | 0,519 | 0,024\* | 0,609 | 0,029\* |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,008 | -0,247\* | 0,026 | -0,069 | -0,098 | -0,337\* | 0,038 | -0,273 |
| p | 0,937 | 0,013\* | 0,893 | 0,721 | 0,538 | 0,029\* | 0,846 | 0,153 |
| anksiyetetoplam | r | -0,048 | 0,014 | 0,184 | 0,205 | -0,195 | -0,170 | -0,129 | 0,037 |
| p | 0,637 | 0,892 | 0,339 | 0,285 | 0,215 | 0,282 | 0,506 | 0,848 |
| barrattplansızlık | r | 0,052 | -0,147 | 0,021 | -0,090 | 0,183 | -0,176 | -0,175 | -0,144 |
| p | 0,607 | 0,145 | 0,913 | 0,643 | 0,247 | 0,264 | 0,364 | 0,457 |
| barrattmotor | r | 0,010 | -0,250\* | -0,067 | -0,200 | -0,008 | -0,472\* | -0,005 | -0,004 |
| p | 0,917 | 0,012\* | 0,728 | 0,298 | 0,960 | 0,002\* | 0,981 | 0,983 |
| barrattdikkat | r | 0,125 | -0,080 | 0,002 | -0,044 | 0,248 | -0,141 | 0,126 | 0,061 |
| p | 0,217 | 0,430 | 0,993 | 0,821 | 0,113 | 0,375 | 0,516 | 0,754 |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

Hasta grubunda Wender Utah ölçek puanı 36 ve üstü olanları yüksek DEHB belirtilerine sahip olarak değerlendirdiğimizde 43 hastada DEHB belirtileri yüksek olarak çıkmıştır, geri kalan 57 hastada ise Wender Utah Ölçeği toplam skorları 35 ve altında kalmıştır. Gruplar genotipler açısından karşılaştırıldığında yüksek DEHB belirtileri olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05, ki-kare, tablo 15).

Tablo 15. Wender Utah puanlarına göre AKB hastalarının alleler arası dağılımı

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| hasta grubu | | | GENETİK | | | Toplam |
| TT GENOTİPİ | HETEROZİGOT | CC GENOTİPİ |
| wutoplam | 35 ve aşağısı | n | 16 | 21 | 20 | 57 |
| % | 55,2% | 50,0% | 69,0% | 57,0% |
| 36 ve üzeri | n | 13 | 21 | 9 | 43 |
| % | 44,8% | 50,0% | 31,0% | 43,0% |
| Toplam | | n | 29 | 42 | 29 | 100 |
| % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Kontrol grubunda Wender Utah Ölçek puanı 36 ve üstü olan 12, altı ise 88 kişi vardı. Allel dağılım yüzdeleri tablo 16’ da gösterilmiştir.

Tablo 16. Kontrol grubu Wender Utah puanlarına göre allel dağılımları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| kontrol grubu | | | GENETİK | | | Toplam |
| TT GENOTİPİ | HETEROZİGOT | CC GENOTİPİ |
| wutoplam2 | 35 ve aşağısı | n | 24 | 44 | 20 | 88 |
| % | 100,0% | 84,6% | 83,3% | 88,0% |
| 36 ve üzeri | n | 0 | 8 | 4 | 12 |
| % | 0,0% | 15,4% | 16,7% | 12,0% |
| Toplam | | n | 24 | 52 | 24 | 100 |
| % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

AKB tanılı ve WU ölçeği puanı 36 üstü olarak saptanan( DEHB olarak değerlendirilen) hastalarla AKB tanılı fakat WU ölçeği 35’in altında saptanan hastaların bireylere uygulanmış tüm ölçekler birbirleriyle kıyaslanmış, bu karşılaştırma sonucunda DEHB tanılı grupla DEHB tanısı olmayan grup arasında tüm ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(Tablo 17, p<0.05).

Tablo 17. Yüksek DEHB belirtili(WUÖ puanı 36 ve üstü) AKB hastalarıyla WUO puanı 35 ve altında olan hastaların ölçek karşılaştırmaları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ortalama±Standart Sapma** | **Medyan (min- maks)** | **P** |
| BussPerryToplam | a | 31,31 ± 19,03 | 26 (0 - 79) | 0,000\*# |
| b | 65,23 ± 24,01 | 67 (7 - 108) |
| BussPerryFiziksel  SaldırganlıkAltÖlçeği | a | 9,14 ± 6,77 | 7 (0 - 29) | 0,000\*# |
| b | 20,53 ± 7,67 | 21 (5 - 36) |
| BussPerrySözel  SaldırganlıkAltÖlçeği | a | 8 ± 4,87 | 8 (0 - 20) | 0,000\*β t test |
| b | 13 ± 4,97 | 13 (2 - 20) |
| BussPerryÖfke  AltÖlçeği | a | 8,14 ± 6,65 | 6 (0 - 23) | 0,000\*# |
| b | 17,41 ± 7,05 | 19 (0 - 28) |
| BussPerryDüşmanlık  AltÖlçeği | a | 6,03 ± 4,9 | 6 (0 - 23) | 0,000\*# |
| b | 14,27 ± 8,72 | 13 (0 - 31) |
| BarrattToplam | a | 28,45 ± 14,58 | 27 (0 - 65) | 0,000\* t test |
| b | 45,13 ± 13,59 | 45 (16 - 73) |
| BarrattDikkat | a | 12,94 ± 7,81 | 13 (0 - 33) | 0,000\* t test |
| b | 22,97 ± 7,82 | 22 (7 - 39) |
| BarrattPlansızlık | a | 10,77 ± 5,05 | 12 (0 - 22) | 0,001\*# |
| b | 14,25 ± 4,35 | 15 (5 - 21) |
| BarrattMotor | a | 4,73 ±3,02 | 5 (0-10) | 0.000\*# |
| b | 7,9 ± 3,17 | 8 (2-13) |
| BeckAnksiyete | a | 12,56 ± 13,3 | 7 (0-58) | 0,000\*# |
| b | 22,53 ± 13,94 | 21 (0-48) |
| BeckDepresyon | a | 10,73 ± 13,39 | 4 (0-45) | 0,000\*# |
| b | 20,39 ±13,78 | 22 (0-49) |
| AKBTT | a | 20,96 ±8,69 | 18(9-38) | 0.007\*# |
| b | 25.39 ±7.9 | 24 (12-40) |
| PAAÖ | a | 12.73±7.18 | 13 (0-30) | 0.014\* t test |
| b | 16.37±7.22 | 17 (0-30) |

a: AKB tanılı ve WUÖ puanları 35 ve altı olanlar, b: AKB + yüksek DEHB belirtililer (WUÖ punları 36 ve üstü olanlar)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

β : İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi. # Mann Whitney U test

Kontrol grubundaki yüksek DEHB belirtili olanlarla WUÖ puanları 35 ve altında olan grubun ölçekleri kıyaslanmış ve bulgularımız tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Yüksek DEHB belirtili kontrollerle WUO 35 ve altı olanların ölçek karşılaştırmaları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ortalama±Standart Sapma** | **Medyan (min- maks)** | **P** |
| BussPerryToplam | c | 15,59 ± 21,17 | 0 (0 - 83) | 0,000\* |
| d | 47,08 ± 15,8 | 43 (29 - 80) |
| BussPerryFiziksel  SaldırganlıkAltÖlçeği | c | 4,85 ± 6,91 | 0 (0 - 25) | 0,001\* |
| d | 10,25 ± 5,54 | 9 (4 - 20) |
| BussPerrySözel  SaldırganlıkAltÖlçeği | c | 3,69 ± 4,97 | 0 (0 - 17) | 0,001\* |
| d | 8,91 ± 4,2 | 8 (24- 20) |
| BussPerryÖfke  AltÖlçeği | c | 3,93 ± 5,73 | 0 (0 - 19) | 0,000\* |
| d | 14,16 ± 6,42 | 15 (4 - 23) |
| BussPerryDüşmanlık  AltÖlçeği | c | 3,11 ± 5,42 | 0 (0 - 24) | 0,000\* |
| d | 13,75 ± 8,02 | 12.5 (5 - 35) |
| BarrattToplam | c | 7,22 ± 14,37 | 0 (0 - 65) | 0,000\* |
| d | 29,91 ± 9,62 | 29.5 (17 - 49) |
| BarrattDikkat | c | 3,36 ± 7,25 | 0 (0 - 38) | 0,000\* |
| d | 13,25 ± 5,94 | 11.5 (6 - 25) |
| BarrattPlansızlık | c | 2,69 ± 4,94 | 0 (0 - 18) | 0,001\* |
| d | 10,91 ± 2,6 | 10.5 (7 - 15) |
| BarrattMotor | c | 1,17 ±2,69 | 0 (0-15) | 0.000\* |
| d | 5,75 ± 3,44 | 5.5 (1-11) |
| BeckAnksiyete | c | 5,81 ± 10,64 | 0 (0-41) | 0,000\* |
| d | 16,66 ± 11,03 | 14 (2-43) |
| BeckDepresyon | c | 5,05 ± 10,29 | 0 (0-49) | 0,001\* |
| d | 11,41 ±8,27 | 11 (0-27) |

c: WUÖ puanları 35 ve altı olanlar, d: Yüksek DEHB belirtili kontroller (WUÖ punları 36 ve üstü olanlar) Mann-Whitney U test uygulanmıştır. \* : istatistiksel olarak anlamlı saptananlar

Ayrıca AKB hastalarında heterozigot(TC), TT ve CC genotipine sahip grupların ölçek puanlarının korelasyon analizi yapıldı. Buna göre; AKB gruptaki TT genotipine sahip hastalarda diğer gruplardan ( CC ve Heterozigot genotipine sahip olanlar) farklı olarak Wender Utah ölçek puanları ile Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki gözlenmiştir( P:0.043; r:0.378) Yine TT genotipinde diğer gruplardan farklı olarak Barratt Dürtüsellik Ölçeği total puanı ile Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır(P:0.001, r:0,564). İstatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki heterozigot ve CC genotipine sahip gruplardan farklı olarak yine TT genotipine sahip hastalarda Buss Perry Agresyon Ölçeği toplam puanı ile Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği toplam puanı arasında da saptanmıştır(P:0.024, r:0,417) (Tablo 19,20,21).

Heterozigot allele sahip hasta grubunda ise Barratt Dürtüsellik Ölçek toplam puanı ile Alkol Kullanım Bozukluklarını tanıma ölçeği arasında diğer gruplardan farklı olarak istatistiksel zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır(P:0.046, r:0.309). Yine heterozigot allele sahip AKB tanılı bireylerde Barratt toplam skoru ile Puss Perry Agresyon Ölçeği sözel saldırganlık alt ölçeği arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır diğer gruplardan farklı olarak(P:0.024,r:0.348). Bu anlamlı farklılık Barratt İmpulsivite Ölçeği total skorlarıyla Buss Perry Agresyon ölçeğinin diğer hiçbir alt ölçeği arasında hiçbir grupta(C alleli,T alleli,Heterozigot) bulunmamıştır.

Heterozigot allele sahip grupta Wender Utah Ölçeği toplam skorları ile Alkol kullanım bozukluklarını tanıma ölçeği skoru arasında diğer gruplarda saptanmayan istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır(zayıf düzeyde, P:0.013,r:0.382).

Tablo 19. Hasta grubu heterozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| heterozigot ;(n=42) |  | Bussperrytoplam | barratttoplam | wutoplam | akbttoplam | paaötoplam |
| bussperrytoplam | r | 1 | 0,530\* | 0,657\* | 0,298 | 0,050 |
| p |  | 0,000\* | 0,000\* | 0,055 | 0,754 |
| barratttoplam | r | 0,530\* | 1 | 0,344\* | 0,309\* | 0,113 |
| p | 0,000\* |  | 0,026\* | 0,046\* | 0,476 |
| wutoplam | r | 0,657\* | 0,344\* | 1 | 0,382\* | 0,137 |
| p | 0,000\* | 0,026\* |  | 0,013\* | 0,388 |
| akbttoplam | r | 0,298 | 0,309\* | 0,382\* | 1 | 0,493\* |
| p | 0,055 | 0,046\* | 0,013\* |  | 0,001\* |
| paaötoplam | r | 0,050 | 0,113 | 0,137 | 0,493\* | 1 |
| p | 0,754 | 0,476 | 0,388 | 0,001\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,246 | 0,267 | 0,133 | 0,611\* | 0,344\* |
| p | 0,117 | 0,088 | 0,402 | 0,000\* | 0,026\* |
| anksiyetetoplam | r | 0,359\* | 0,347\* | 0,233 | 0,478\* | 0,322\* |
| p | 0,020\* | 0,024\* | 0,138 | 0,001\* | 0,038\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,916\* | 0,600\* | 0,582\* | 0,313\* | 0,078 |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,044\* | 0,624 |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,862\* | 0,348\* | 0,530\* | 0,285 | 0,032 |
| p | 0,000\* | 0,024\* | 0,000\* | 0,067 | 0,840 |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,948\* | 0,492\* | 0,658\* | 0,242 | 0,051 |
| p | 0,000\* | 0,001\* | 0,000\* | 0,122 | 0,748 |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,802\* | 0,364\* | 0,543\* | 0,209 | -0,001 |
| p | 0,000\* | 0,018\* | 0,000\* | 0,184 | 0,996 |
| barrattdikkat | r | 0,541\* | 0,936\* | 0,369\* | 0,328\* | 0,080 |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,016\* | 0,034\* | 0,614 |
| barrattmotor | r | 0,418\* | 0,807\* | 0,370\* | 0,417\* | 0,284 |
| p | 0,006\* | 0,000\* | 0,016\* | 0,006\* | 0,068 |
| barrattplansızlık | r | 0,380\* | 0,849\* | 0,155 | 0,094 | 0,019 |
| p | 0,013\* | 0,000\* | 0,329 | 0,555 | 0,906 |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

Heterozigot genotipe sahip hastalarda agresyonun diğer ölçeklerle ilişkisine baktığımızda; BPAÖ toplam puanı ile BAÖ arasında (p:0.02, r:0.359) ve BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.013, r:0.380) istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişkili, yine BPAÖ toplam puanı ile BDÖ toplam skoru arasında (p:0.000, r:0.530), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında(p:0.000, r: 0.541) ve WUÖ arasında (p:0.000, r: 0.657) istatistiksel olarak poziitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, yine BPAÖ toplam puanı ile BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.916), BPAÖ sözel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.862), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0,948), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.802) istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır(Tablo 19).

Heterozigot genotipe sahip hastalarda dürtüsellikle diğer ölçeklerin ilişkisine baktığımızda; BDÖ ile WUÖ arasında(p:0.026,r:0.344), AKBTT arasında(p:0.046, r: 0.309), BAÖ arasında (p:0.024, r:0.347), BPAÖ sözel saldırganlık arasında(p:0.024, r:0.348), BPAÖ öfke alt ölçeği (p:0.001, r:0.492), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında (0.018, r:0.364) istatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, yine BDÖ ile BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında(p:0.000, r:606) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. BDÖ ile BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.936), BDÖ motor alt ölçeği arasında(p:0.000, r:0.807), BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.849) istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır(Tablo19).

Heterozigot genotipli hastalarda WUÖ’nin diğer ölçeklerle ilişkisine baktığımızda, WUÖ ile AKBTT skoru arasında (p:0.013, r:0.382), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.016, r:0.369), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.016, r:0.370) istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki, yine WUÖ ile BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında(p:0.000, r:0.582), BPAÖ sözel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.530), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:543) arasında ) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki WUÖ ile BPAÖ öfke alt ölçeği arasında (p:0.000, r: 0.658) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır(Tablo 19).

Heterozigot genotipli hastalarda AKBTT’nin diğer ölçeklerle ilişkisine bakacak olursak; PAAÖ ile arasında(p:0.001, r:0.493), BAÖ ile arasında(p:0.001, r: 0.478), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği ile arasında(p:0.044, r:0.313), BDÖ dikkat alt ölçeği ile arasında (p:0.034, r: 0.328), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.006, r:0.417) istatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, AKBTT ile BeckDÖ ile arasında (p:0.000, r:0.611) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır(Tablo 19).

Heterozigot genotipli hastalarda PAAÖ ile diğer ölçeklerin ilişkisine baktığımızda, BeckDÖ ile arasında (p:0.026, r:0.344), BAÖ ile arasında (p:0.038, r:0.322) istatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 20. Hasta grubu TT homozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| TT (n=29) |  | barratttoplam | bussperrytoplam | wutoplam | akbttoplam | paaötoplam |
| bussperrytoplam | r | 0,703\* | 1,000 | 0,834\* | 0,180 | 0,417\* |
| p | 0,000\* |  | 0,000\* | 0,351 | 0,024\* |
| barratttoplam | r | 1000 | 0,703\* | 0,776\* | 0,229 | 0,564\* |
| p |  | 0,000\* | 0,000\* | 0,231 | 0,001\* |
| wutoplam | r | 0,776\* | 0,834\* | 1,000 | 0,181 | 0,378\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* |  | 0,348 | 0,043\* |
| akbttoplam | r | 0,229 | 0,180 | 0,181 | 1,000 | 0,378\* |
| p | 0,231 | 0,351 | 0,348 |  | 0,043\* |
| paaötoplam | r | 0,564\* | 0,417\* | 0,378\* | 0,378\* | 1,000 |
| p | 0,001\* | 0,024\* | 0,043\* | 0,043\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,684\* | 0,569\* | 0,437\* | 0,530\* | 0,417\* |
| p | 0,000\* | 0,001\* | 0,018\* | 0,003\* | 0,025\* |
| anksiyetetoplam | r | 0,625\* | 0,493\* | 0,450\* | 0,434\* | 0,370\* |
| p | 0,000\* | 0,007\* | 0,014\* | 0,019\* | 0,048\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,714\* | 0,964\* | 0,858\* | 0,104 | 0,414\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,591 | 0,025\* |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,352 | 0,839\* | 0,662\* | 0,073 | 0,258 |
| p | 0,061 | 0,000\* | 0,000\* | 0,706 | 0,177 |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,621\* | 0,922\* | 0,765\* | 0,245 | 0,438\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,201 | 0,017\* |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,712\* | 0,722\* | 0,590\* | 0,253 | 0,465\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,001\* | 0,185 | 0,011 |
| barrattdikkat | r | 0,947\* | 0,695\* | 0,799\* | 0,308 | 0,522\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,105 | 0,004\* |
| barrattmotor | r | 0,937\* | 0,738\* | 0,746\* | 0,155 | 0,502\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,423 | 0,006\* |
| barrattplansızlık | r | 0,925\* | 0,605\* | 0,654\* | 0,236 | 0,575\* |
| p | 0,000\* | 0,001\* | 0,000\* | 0,217 | 0,001\* |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

TT homozigot genotipe sahip hastalarda BPAÖ toplam skoru ile BDÖ arasında(p:0.000, r:0.703), WUÖ arasında (p:0.000, r:0.834), PAAÖ arasında (p:0.024, r:0.417), BeckDÖ arasında(p:0.001, r:0.569), BAÖ arasında(p:0.007, r:0.493), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.964), BPAÖ sözel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.839), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.922), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.722), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.695), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.738), BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.001, r:0.605) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

TT homozigot genotipe sahip hastalarda BDÖ toplam skoru ile WUÖ arasında (p:0.000, r:0.776), PAAÖ arasında(p:0.001, r:0.564), BeckDÖ arasında(p:0.000,r:0.684), BAÖ arasında(p:0.000, r: 0.625), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında(p:0.000, r:0.714), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında(p:0.000, r:0.621), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında(p:0.000, r:0.712), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.947), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.937), BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.925) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

TT homozigot genotipe sahip hastalarda AKBTT’ nin diğer ölçeklerle ilişkisine bakacak olursak; PAAÖ ile arasında(p:0.043, r:0.378), BeckDÖ ile arasında (p:0.003, r:0.530), BAÖ ile arasında(p:0.019, r: 0.434) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır.

TT homozigot genotipli hastalarda PAAÖ ile diğer ölçeklerin ilişkisine baktığımızda, BeckDÖ ile arasında (p:0.025, r:0. 417), BAÖ ile arasında (p:0.048, r:0.370), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında(p:0.025, r:0.414), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında(p:0.017, r:0.438), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında(p:0.011, r:0.465), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.004, r:0.522), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.006, r:0.502), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.001, r:0.575), istatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 21. Hasta grubu CC homozigot genotipe sahiplerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ, AKBTT ve PAAÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CC genotipi (n=29) |  | Bussperrytoplam | barratttoplam | wutoplam | akbttoplam | paaötoplam |
| bussperrytoplam | r | 1 | 0,565\* | 0,637\* | 0,163 | 0,208 |
| p |  | 0,001\* | 0,000\* | 0,398 | 0,280 |
| barratttoplam | r | 0,565\* | 1 | 0,582\* | 0,248 | 0,181 |
| p | 0,001\* |  | 0,001\* | 0,195 | 0,349 |
| wutoplam | r | 0,637\* | 0,582\* | 1 | 0,323 | 0,251 |
| p | 0,000\* | 0,001\* |  | 0,087 | 0,188 |
| akbttoplam | r | 0,163 | 0,248 | 0,323 | 1 | 0,401\* |
| p | 0,398 | 0,195 | 0,087 |  | 0,031\* |
| paaötoplam | r | 0,208 | 0,181 | 0,251 | 0,401\* | 1 |
| p | 0,280 | 0,349 | 0,188 | 0,031\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,530\* | 0,518\* | 0,511\* | 0,432\* | 0,491\* |
| p | 0,003\* | 0,004\* | 0,005\* | 0,019\* | 0,007\* |
| anksiyetetoplam | r | 0,440\* | 0,486\* | 0,597\* | 0,379\* | 0,492\* |
| p | 0,017\* | 0,008\* | 0,001\* | 0,042\* | 0,007\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,909\* | 0,544\* | 0,473\* | 0,006 | 0,143 |
| p | 0,000\* | 0,002\* | 0,010\* | 0,977 | 0,459 |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,797\* | 0,265 | 0,427\* | -0,079 | 0,041 |
| p | 0,000\* | 0,165 | 0,021\* | 0,685 | 0,834 |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,940\* | 0,495\* | 0,557\* | 0,113 | 0,179 |
| p | 0,000\* | 0,006\* | 0,002\* | 0,560 | 0,352 |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,780\* | 0,575\* | 0,690\* | 0,441\* | 0,305 |
| p | 0,000\* | 0,001\* | 0,000\* | 0,017\* | 0,107 |
| barrattdikkat | r | 0,628\* | 0,970\* | 0,613\* | 0,333 | 0,206 |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* | 0,078 | 0,284 |
| barrattmotor | r | 0,306 | 0,857\* | 0,375\* | 0,196 | 0,099 |
| p | 0,106 | 0,000\* | 0,045\* | 0,307 | 0,611 |
| barrattplansızlık | r | 0,501\* | 0,948\* | 0,541\* | 0,082 | 0,150 |
| p | 0,006\* | 0,000\* | 0,002\* | 0,674 | 0,436 |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

Homozigot CC genotipine sahip hastalarda agresyonun diğer ölçeklerle ilişkisine baktığımızda; BPAÖ toplam puanı ile BAÖ arasında (p:0.001, r:0.565), WUÖ arasında (p:0.000, r:0.637), BeckDÖ arasında(p:0.003, r:0.530), BAÖ arasında(p:0.017, r:0.440), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.909), BPAÖ sözel saldırganlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.797), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.940), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.780), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.628), BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.006, r:0.501) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

CC homozigot genotipe sahip hastalarda BDÖ toplam skoru ile WUÖ arasında (p:0.001, r:0.582), BeckDÖ arasında(p:0.004, r:0.518), BAÖ arasında(p:0.008, r: 0.486), BPAÖ fiziksel saldırganlık alt ölçeği arasında(p:0.002, r:0.544), BPAÖ öfke alt ölçeği arasında(p:0.006, r:0.495), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği arasında(p:0.001, r:0.575), BDÖ dikkat alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.970), BDÖ motor alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.857), BDÖ plansızlık alt ölçeği arasında (p:0.000, r:0.948) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

CC homozigot genotipe sahip hastalarda AKBTT’nin diğer ölçeklerle ilişkisine bakacak olursak; PAAÖ ile arasında(p:0.031, r:0.401), BeckDÖ ile arasında (p:0.019, r:0.432), BAÖ ile arasında(p:0.042, r: 0.379), BPAÖ düşmanlık alt ölçeği ile arasında(p:0.017, r:0.441) istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde….. anlamlı ilişki saptanmıştır.

CC homozigot genotipli hastalarda PAAÖ ile diğer ölçeklerin ilişkisine baktığımızda, BeckDÖ ile arasında (p:0.007, r:0. 491), BAÖ ile arasında (p:0.007, r:0.492) istatistiksel olarak pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 22. Kontrol grubu heterozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| kontrol heterozigot (n=42) |  | bussperrytoplam | barratttoplam | wutoplam |
| bussperrytoplam | r | 1,000 | 0,542\* | 0,534\* |
| p |  | 0,000\* | 0,000\* |
| barratttoplam | r | 0,542\* | 1,000 | 0,905\* |
| p | 0,000\* |  | 0,000\* |
| wutoplam | r | 0,534\* | 0,905\* | 1,000 |
| p | 0,000\* | 0,000\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,525\* | 0,171 | 0,259 |
| p | 0,000\* | 0,225 | 0,064 |
| anksiyetetoplam | r | 0,336\* | 0,404\* | 0,420\* |
| p | 0,015\* | 0,003\* | 0,002\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,962\* | 0,450\* | 0,440\* |
| p | 0,000\* | 0,001\* | 0,001\* |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,948\* | 0,491\* | 0,480\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,985\* | 0,553\* | 0,536\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,897\* | 0,666\* | 0,692\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattdikkat | r | 0,548\* | 0,995\* | 0,895\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattmotor | r | 0,534\* | 0,990\* | 0,900\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattplansızlık | r | 0,516\* | 0,978\* | 0,908\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

Heterozigot genotipe sahip kontrol grubunda BeckDÖ ile BDÖ ve WUÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Geri kalan tüm ölçeklerle BPAÖ, BDÖ ve WUÖ skorları arasında farklı dzeylerde olmak üzere anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıntılar için tablo 22’ ye bakınız.

Tablo 23. Kontrol grubu TT homozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| kontrol TT genotipi (n=24) |  | bussperrytoplam | barratttoplam | wutoplam |
| bussperrytoplam | r | 1,000 | 0,565\* | 0,515\* |
| p |  | 0,004\* | 0,010\* |
| barratttoplam | r | 0,565\* | 1,000 | 0,933\* |
| p | 0,004\* |  | 0,000\* |
| wutoplam | r | 0,515\* | 0,933\* | 1,000 |
| p | 0,010\* | 0,000\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,320 | 0,626\* | 0,717\* |
| p | 0,127 | 0,001\* | 0,000\* |
| anksiyetetoplam | r | 0,227 | 0,643\* | 0,722\* |
| p | 0,287 | 0,001\* | 0,000\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,929\* | 0,488\* | 0,417\* |
| p | 0,000\* | 0,016\* | 0,043\* |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,950\* | 0,549\* | 0,444\* |
| p | 0,000\* | 0,005\* | 0,030\* |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,971\* | 0,432\* | 0,355 |
| p | 0,000\* | 0,035\* | 0,089 |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,798\* | 0,806\* | 0,757\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattdikkat | r | 0,546\* | 0,994\* | 0,923\* |
| p | 0,006\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattmotor | r | 0,563\* | 0,999\* | 0,929\* |
| p | 0,004\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattplansızlık | r | 0,561\* | 0,994\* | 0,931\* |
| p | 0,004\* | 0,000\* | 0,000\* |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

TT homozigot genotipe sahip kontrol grubundaki bireylerde de BPAÖ ile BAÖ, BeckDÖ skorları arasında, ayrıca WUÖ ile BPAÖ öfke alt ölçeği arasında anlamlı ilişki saptanmazken, BPAÖ, WUÖ, BDÖ ile diğer tüm ölçekler arasında istatistiksel olarak çeşitli düzeylerde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıntılı bilgi için tablo 23’ e bakınız.

Tablo 24. Kontrol grubu CC homozigot genotipe sahip bireylerde BPAÖ, BDÖ, WUÖ skorlarının kendi aralarında ve diğer ölçeklerle korelasyonları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| kontrol CC genotipi (n=24) |  | bussperrytoplam | barratttoplam | wutoplam |
| bussperrytoplam | r | 1,000 | 0,761\* | 0,678\* |
| p |  | 0,000\* | 0,000\* |
| barratttoplam | r | 0,761\* | 1,000 | 0,795\* |
| p | 0,000\* |  | 0,000\* |
| wutoplam | r | 0,678\* | 0,795\* | 1,000 |
| p | 0,000\* | 0,000\* |  |
| depresyontoplam | r | 0,649\* | 0,792\* | 0,619\* |
| p | 0,001\* | 0,000\* | 0,001\* |
| anksiyetetoplam | r | 0,770\* | 0,856\* | 0,740\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| bussperryFİZİKSELSALDIRGANLIK | r | 0,942\* | 0,713\* | 0,571\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,004\* |
| BUSSPERRYSÖZELSALDIRGANLIK | r | 0,927\* | 0,762\* | 0,632\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,001\* |
| BUSSPERRYÖFKE | r | 0,992\* | 0,747\* | 0,698\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| bussperrydüşmanlık | r | 0,793\* | 0,957\* | 0,823\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattdikkat | r | 0,756\* | 0,999\* | 0,792\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattmotor | r | 0,771\* | 0,990\* | 0,811\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |
| barrattplansızlık | r | 0,772\* | 0,991\* | 0,799\* |
| p | 0,000\* | 0,000\* | 0,000\* |

\* istatistiksel olarak anlamlı ilişki

CC homozigot genotipe sahip kontrol grubundaki bireylerde BPAÖ, WUÖ, BDÖ ile diğer tüm ölçekler arasında istatistiksel olarak çeşitli düzeylerde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıntılı bilgi için tablo 24’e bakınız.

Tablo 25. Alkol kullanım ve Alkol bağımlılık süreleriyle Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam ve alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| AKB hasta grubu(n:100) | | | Alkol kullanım süresi | AKB süresi | Barratt  toplam | Barratt  dikkat | Barratt  motor | Barratt  plansızlık |
|  | Alkol kullanım süresi | r | 1,000 | ,834\*\* | -,418\*\* | -,401\*\* | -,412\*\* | -,371\*\* |
| p |  | ,000\* | ,000\* | ,000\* | ,000\* | ,000\* |
| AKB süresi | r | ,834\*\* | 1,000 | -,343\*\* | -,344\*\* | -,304\*\* | -,307\*\* |
| p | ,000 |  | ,000\* | ,000\* | ,002\* | ,002\* |

Hastalarda hem alkol kullanım süreleriyle hem de alkol kullanım bozukluğu süreleriyle istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlılık saptanmıştır. Hastaların Barratt dürtüsellik ölçeği toplam skoru(r:-0.418,p:0.000), dikkat alt ölçeği (r:-0.401, p:0.000), motor alt ölçeği(r:-0.401, p:0.000) ve plansızlık alt ölçeği (r:-0.371, p: 0.000) skorlarıyla alkol kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Bu istatistiksel açıdan negatif yönde düşük düzeydeki anlamlılık AKB süreleri ile Barratt Dürtüsellik ölçeği toplam skoru(r:-0.343, p: 0.000), dikkat alt ölçeği (r:-0.344, p:0.000), motor alt ölçeği (r:-0.304, p:0.002) ve plansızlık alt ölçeği arasında da saptanmıştır.(Tablo 24)

Tablo 26. Alkol kullanım ve AKB sürelerinin hastalarda genotip dağılımlarına göre Barrat Dürtüsellik Ölçeği toplam ve alt ölçeklerinin karşılaştırmaları

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| GENETİK | | | | Alkol kullanım süresi | AKB süresi | Barratt  toplam | Barratt  dikkat | Barratt  motor | Barratt  plansızlık |
| TT genotipi | N:29 | Alkol kullanım süresi | r | 1,000 | ,829\*\* | -,327 | -,358 | -,315 | -,233 |
| p |  | ,000\* | ,084 | ,056 | ,096 | ,224 |
| AKB süresi | r | ,829\*\* | 1,000 | -,231 | -,263 | -,213 | -,177 |
| p | ,000\* |  | ,229 | ,167 | ,266 | ,357 |
| HETEROZİGOT | N:42 | Alkol kullanım süresi | r | 1,000 | ,821\*\* | -,482\*\* | -,431\*\* | -,482\*\* | -,402\*\* |
| p |  | ,000\* | ,001\* | ,004\* | ,001\* | ,008\* |
| AKB süresi | r | ,821\*\* | 1,000 | -,330\* | -,336\* | -,203 | -,227 |
| p | ,000\* |  | ,033\* | ,030\* | ,196 | ,148 |
| CC genotipi | N:29 | Alkol kullanım süresi | r | 1,000 | ,850\*\* | -,478\*\* | -,488\*\* | -,489\*\* | -,521\*\* |
| p |  | ,000\* | ,009\* | ,007\* | ,007\* | ,004\* |
| AKB süresi | r | ,850\*\* | 1,000 | -,458\* | -,463\* | -,479\*\* | -,507\*\* |
| p | ,000\* |  | ,013\* | ,011\* | ,009\* | ,005\* |

\* istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Ne alkol kullanım süresi ne de AKB süresi açısından TT genotipine sahip bireylerde Barratt Dürtüsellik toplam ve alt ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Heterozigot genotipteki hastalarda ise; Alkol kullanım süresi ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam skoru(r:-0.482, p:0.001), dikkat altölçeği skoru( r:-0.431, p:0.004), motor altölçeği skoru(r:-0.482, p:0. 001), plansızlık altölçeği skoru (r:-0.402, p:0.008) arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlılık saptanmıştır. AKB süresi ile dürtüsellik karşılaşıtırıldığında ise, sadece Barratt Dürtüsellik ölçeği toplam(r:-0.330, p:0.033) ve dikkat altölçeği(r:-0.336, p:0.30) skorları arasında istatiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, ölçeğe ait diğer alt ölçekler olan motor ve plansızlık alt ölçeklerinde AKB süreleri ile aralarında herhangi bir anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CC genotipine sahip hastalarda ise; hem alkol kullanım hem de AKB bozukluk süreleri ile Barratt dürtüsellik ölçeği ve tüm alt ölçekleri skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Alkol kullanım süreleri ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam skoru(r:-0.478,p:0.009), dikkat alt ölçeği skoru(r:-0.488, p:0.007), motor alt ölçeği(r:-0.489,p:0.007) arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, alkol kullanım süreleri ile plansızlık alt ölçek skoru(r:-0.521, p:0.004) arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Benzer sonuçlar AKB süresi ile ölçek toplam ve alt skorları arasında da bulgulanmıştır. AKB süresi ile Barratt dürtüsellik ölçeği toplam skoru(r:-0.458, p :0.013), dikkat alt ölçeği skoru(r:-0.463, p:0.011), motor alt ölçeği skoru(r:-0.479, p:0.009) arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. AKB süresi ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği plansızlık alt ölçeği skoru (r:-0.507, p:0.005) arasında tıpkı alkol kullanım süresiyle olduğu gibi istatistiksel olarak negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır.

BPAÖ ile AKB ve alkol kullanım süreleri arasında hiçbir genotipte ilişki saptanmamıştır.

**TARTIŞMA**

Çalışmamıza katılan 100 alkol kullanım bozukluğuna sahip hastada dürtüsellik ve agresyonla 5HT2A T102C polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kontrollerle de kıyaslanmıştır.

**Sosyodemografik veriler**

AKB olan hasta grubuyla kontrol grubu arasındaki iş, medeni durum, başka madde kullanımı ve ailede alkol kullanımı açısından farklılık gözlenmesi dikkat çekicidir.

Medeni duruma baktığımızda hasta grupta 12 kişi boşanmışken, kontrol grubunda hiç boşanmış birey yer almıyordu. Yüksek alkol tüketimini; düşük sosyal destek, yakın ilişkilerde (romantik ilişki, aile ve yakın akraba, arkadaşlar gibi) artmış sorunlar yaşamayla ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır(83). Alkol kullanımı ile medeni durumu ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki alkolik bireylerdeki boşanma oranı artmıştır(84). Alkol kötüye kullanımı olan bireylerin normal bireylere göre %20 daha fazla oranda boşanma riskine sahip olduğu bildirilmiştir(85). Bu sonuç da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bekar medeni durumdan evliliğe geçildiğinde alkol tüketim miktarında azalma saptayanlar bulunurken, tam tersi artış tespit edenler de vardır(84). Boşanmanın ruh sağlığında olumsuz etki oluşturduğu, boşanma öncesine göre bireylerin ruhsal problemlerinde artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Boşanmanın hem normal aralıkta alkol tüketimi olan bireylerde, hem riskli kullanım davranışı gösterenlerde hem de onların eşlerinde ek bir zorlayıcı faktör olduğunu bulmuştur Rognmo ve arkadaşları(85). Yüksek miktarda alkol kullanan bireylerin daha az tercih edilen eşler oldukları, daha az evlendikleri ve daha yüksek olasılıkta boşanma yaşadıkları düşünülmektedir. Ayrıca evliliğin de alkol tüketim miktarını azalttığı iddia edilmektedir. Schellekens ve arkadaşlarının yaptıkları alkol bağımlılarında relaps çalışmasında bireylerin bekar olmalarının nüks için artmış risk oluşturduğunu saptamaları alkol kullanımı olan hastalarda sosyal destek, evlilik süreçlerinin önemini vurgulayabilecek niteliktedir(86). Diğer bir yönden de, negatif duygularla mücadele için maladaptif başa çıkma mekanizması alkol tüketimini kullanan bireylerin romantik ilişkilerindeki sorunlarından sonra günlük içme miktarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(87). Bu bireylerin evliliklerinde sorun yaşadıklarında daha çok içki tüketmelerini beklemek mantıksız olmamakla birlikte bizim çalışmamızda AKB olan ve olmayan bireylerin evli olma yüzdeleri birbirine benzer olarak saptanmıştır.

AKB olan grupta çalışan oranı kontrol grubuna göre fazla saptanmıştır. Buna benzer çalışmalar bulunmakta ve bu çalışmalarda iş yeri stresinin bireyin alkol tüketimini arttırdığı hipotezi üzerinde durulmaktadır. Hindistandaki stajer doktorlarda yapılan bir çalışmada iş yeri stresiyle başa çıkma açısından alkol kullanım oranının %13.2 olduğu saptanmış(88). İş ile ilişkili faktörlere bakıldığında özellikle el işçilerinde ve düşük mesleki sınıfta çalışanlarda ağır düzeyde içicilik ya da problemli içme davranışı daha belirgin bulunmuştur. Morikawa ve arkadaşlarının çalışmalarında meslek ve çalışma saatleri daha belirgin olarak genç grupta alkol kullanımıyla ilişkilendirilmiştir(89). Bizim çalışmamızda da hasta grupta çalışan oranı kontrollere göre yüksekti. Bu sonuç da iş yeri stresini alkol kullanımı ile ilişkilendiren çalışmalarla koreledir. Öte yandan bunun tam tersi sonucu bulan bir çalışmada ABD’deki günlük Latin işçilerde iş stresi ile alkol kullanımı ilişkilendirilememiştir(90).

Çalışmamıza dahil olan AKB olan erkeklerin sayısının kadınlardan bir hayli fazla olması da dikkat çekici bir bulgudur. Bununla ilgili daha önceden yapılan çalışmalar da erkeklerin kadınlara göre daha fazla alkol tükettiğini saptamışlardır. Çalışmamız literatürle uyumludur(91).

**Hastalarla Kontroller arası genotip dağılımları**

Çalışmamızdaki AKB olan grupla kontrol grubu arasında 5-HT2A T102C polimorfizmindeki genotipler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fehr ve arkadaşları da 176 alkol bağımlısı tanısı almış hastayla ve 87 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu arasında 5HT2A T102C gen polimorfizmindeki genotipler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak(12).

Wrzosek ve arkadaşları, 150 AKB tanılı hastadan oluşan gruptaki 102C allel sıklığını 80 kişiden oluşan kontrol grubuna göre daha fazla saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarını bizim bulgularımız desteklememektedir. Wrzosek ve arkadaşları AKB olan grupta kontrollere göre TT genotipi daha düşük sıklıkta saptanmıştır(92). Wrzosek ve arkadaşlarının yanı sıra Lee, Hwu ve Chen de alkol kullanımı ile bu polimorfizmi ilişkilendirmiştir(11, 42). Bizim çalışmamızla farklı sonuca ulaşan bu diğer çalışmalar arasındaki farklılık örneklem grubu farklılıklarından(katılımcı sayısı, ırk…vb) kaynaklanmış olabilir.

**Hastalarla kontroller arası agresyon ve dürtüselliğin karşılaştırılması**

Kontroller ve AKB olan grup arasında Barratt dürtüsellik ölçek puanları karşılaştırılmış ve iki grup arasında dürtüsellik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuç; alkol kullanım bozukluğu ve dürtüselliğin ilişkili olduğunu bulan diğer çalışmalarla koreledir(64,92). Alkol ve madde kullanan hastalarda dürtüsellik ve agresyonun değerlendirildikleri çalışmalarında Bozkurt ve arkadaşları bizim çalışmamızdaki bulgularla aynı doğrultuda sonuçlara ulaşmışlardır. Onların çalışmasında da hasta grubun agresyon ve dürtüsellik düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır(14). AKBTT’ ni kullanarak çalışmaya dahil olan 446 kişiyi riskli ve risksiz içiciler olarak ikiye ayırmış olan Hamilton ve arkadaşları riskli içiciler olarak tanımladıkları grupta risksiz içicilere göre dürtüselliğin daha fazla olduğunu saptamışlar(93).

**Hastalarda dürtüsellik ve etkili diğer faktörler**

Erken alkol kullanım yaşı ile dürtüsellik arasında bir ilişki olduğunu bulan Güngör ve arkadaşlarının sonuçları bizim çalışmamızla kısmen benzerdir. Bizim çalışmamızda dürtüsellik ve agresyon alkol kullanımına başlangıç yaşı ile ilişkili saptanmamışken, alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşı ile agresyon total skorları, Barratt ölçeği motor alt ölçeği aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine Evren ve arkadaşlarının madde ve alkol bağımlısı hastalarda yaptıkları bir çalışmada agresyonun bir çeşidi olan bireyin agresyonu kendisine yönelttiği kabul edilen kendini yaralayıcı davranış da yine yaşla ilişkilendirilmiştir. Preuss ve arkadaşlarının 135 alkol bağımlısında yaptıkları çalışmada yüksek dürtüsel olarak tanımladıkları gruptakilerin daha genç oldukları, alkol kullanımına erken başladıkları, alkol bağımlılığı tanılarının daha uzun süredir olduğu ve günlük alkol tüketim miktarlarının da fazla olduğu çalışmanın göze çarpan ve bizim çalışmamıza paralel sonuçlarındandır(65, 72, 94)

Alkol ve dürtüselliği araştırmış Evren ve arkadaşları alkol ilişkili sorunların şiddetini dürtüselliğin belirleyicilerinden biri olarak saptamıştır(94).

Alkolün inhibisyon kontrolünü bozarak dürtüselliği arttırdığını bulan çalışmalar vardır(95, 96, 97)

Henges ve arkadaşlarının dürtüselliğin kişinin içme davranışlarını belirleyebileceği yönündeki varsayımlarını araştırmak için yaptıkları çalışmalarında dürtüselliği değerlendirmek için katılımcılara hem Barratt Dürtüsellik ölçeği hem de davranışsal testler de uygulamışlar. İçilen en yüksek içki miktarını; bir yanıta karşı inhibisyona yetersizliği ölçen dur-durma(go-nogo) testinin belirteç olarak saptadığı bulunmuş. İçilen en yüksek içki miktarını Barratt Dürtüsellik ölçeği öngörememiş. Bu da dürtüselliğin çok boyutlu olduğunu göstermekte ve bizden sonraki araştırmacıların dürtüselliği değerlendirirken çok boyutlu değerlendirme açısından davranışsal testlerin de eklenmesinin daha sağlıklı sonuçlar sağlayacağını düşündürmektedir(98). Kişilerin doldurdukları kendi bildirim ölçekleriyle dürtüselliğin kalıtsallığını araştıran 3 ikiz çalışması genetik faktörlerin dürtüsellikte yaklaşık %45 ’inden sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Fakat kendi bildirim ölçekleriyle davranışsal değerlendirme testlerinin arasında korelasyon saptamayan da çok çalışma vardır. Bunun vaka sayılarının ya da karakteristik özelliklerinin çalışmadan çalışmaya farklı olduğundan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir(99).

Dürtüsellik ister kendi bildirim olsun, ister gözlemci bildirimiyle olsun, isterse de davranış performans testleriyle ölçülsün şu an ya da gelecekteki madde kullanımı açısından önemli bir belirleyicidir ve bağımlılık araştırmalarında ilgi çeken bir alan olması da şaşırtıcı değildir(100). Biz de çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşı ile motor dürtüsellik alt ölçeğini birbiriyle ilişkili saptadık. Çalışmamız dürtüselliğin AKB için öngörücü olması hipotezini destekler niteliktedir. Barratt dürtüsellik ölçeğiyle ölçülen bilişsel alanlarda yani plansızlık ve dikkat alt ölçeklerinde ne alkol kullanımına başlangıç yaşıyla ne de AKB başlangıç yaşı arasında ilişki saptamadık.

**Hastalarda agresyon ve diğer etkili faktörler**

100 AKB ve 100 MKB tanılı hastada gerçekleştirilen yakın tarihli bir çalışmada hastalarda kendini yaralayıcı davranışların agresyon ve öfkeyle ilişkili olduğu saptanmıştır, öfkenin kendini yaralama davranışı açısından önemli olduğu, bunu da maddenin öfke kontrolünü bozarak, dürtüsellikle beraber fiziksel agresyona sebep olan disinhibe edici etkilerine bağlamışlardır. Hem akut intoksikasyon hem de kronik madde kullanımı agresif davranışlar için risk faktörleridir(72). Bizim çalışmamızda da hastalarla kontroller arasında agresyon açısından istatistiksel anlam bulunmuştur.

Dürtüsel agresyon alkol bağımlılığında ayrı bir önem kazanmaktadır. Yaşam boyu özkıyım girişimi alkol bağımlısı hastalarda %7 oranında saptanmış olup, bu girişimlerin %60’ının dürtüsel bir şekilde yapıldığı göz önüne alındığında bu ikilinin arasındaki ilişkinin fark edilmesinin ne kadar değerli olduğu bir kez daha görülmektedir(62).

**Hastalarla kontroller arası agresyon ve dürtüselliğin genotipler arasında karşılaştırılması**

Değerlendirilen AKB olan hastalarda; CC, TT, CT genotipleriyle dürtüsellik ve agresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kontrol grubumuza baktığımızda da yine aynı şekilde; dürtüsellik ve agresyon ile yine genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamıza göre 5HT2A T102C polimorfizmi hem sağlıklılarda hem de AKB olan hastalarda dürtüsellik ve agresyonla ilişkili bulunmamıştır.

**AKB grubunda agresyon ve dürtüselliğin genotipler arasında karşılaştırılması**

Barratt ölçeği ile değerlendirdiğimiz dürtüsellik açısından ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda dürtüsellik total skorları ne de dürtüselliğin alt ölçekleri olan dikkat, plansızlık ve motor alt ölçeklerinde genotipler arasında farklılık saptamadık. Bu yönüyle çalışmamız, Stoltenberg ve arkadaşlarının 477 üniversite öğrencileriyle yaptıkları çalışmalarına benzemektedir. Onlar da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulmamışlardır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da C homozigot genotipe sahip olan bireylerde T alleli taşıyıcılarına göre ortalama dürtüsellik skorunu yüksek olarak bulgulamışlardır. Bizim çalışmamızda bu sonuca ulaşılmamıştır. Bu dürtüselliğin kompleks genetik alt yapısıyla ve tek bir gen bölgesiyle ilişkilendirilemeyeceği görüşüyle aynı doğrultudadır(101). Sağlıklı bireylerde TT genotipine sahip bireylerin daha fazla 5-HTR2A bağlanma bölgelerine sahip oldukları gösterilmiş hem kan hücrelerinde hem de beyinde, yine hepsinde olmasa da, bazı TT genotipine sahip sağlıklı bireylerde postmortem beyin analizlerinde temporal korteksteki HTR2A mRNA ekspresyonlarının fazla olduğu gözlenmiş. 5-HT2A reseptörünün agresif ve dürtüsel davranışlarla ilişkisi, deneysel çalışmalarda kullanılabilecek yüksek seçicilikte 5-HT2A reseptör agonistlerinin olmaması gibi bazı kısıtlayıcı faktörler ve beynin farklı bölgelerindeki postsinaptik hedeflerde oynadığı farklı rollerden halen netlik kazanmamıştır. Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteksteki yerleşen reseptörlerin duygusal ve bilişsel yanıtta görevli olduğu, planlama, düşünme, başlatma, yürütme, agresyon, suisid yanıtları gibi etmenlerde etkili olduğu düşünülmektedir(70). Yine bu verilerle paralel olarak, beynin farklı bölgelerindeki 5HT2A reseptör uyarımının impulsivite açısından farklı sonuçlar doğurduğunu belirten sonuçlar vardır. Infralimbik ve prelimbik bölgelere selektif 5HT2A antagonisti verildiğinde dürtüsellikte değişme olmadığı saptanmıştır. Bu madde Nukleus Akumbense verildiğinde ise dürtüsel yanıtın azaldığı saptanmıştır(102). 2006 yılında yapılan bir postmortem beyin incelemesi çalışmasında da 37 suisidal, 73 ise suisid girişimi olmayan olgular incelendiğinde araştırmacı prefrontal korteksteki HTR2A bağlanma hızlarıyla gruplar arasında farklılık saptamazken, suisidal olgularda yaşam boyu agresyonle bağlanma hızları arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır(103). Bizim çalışmamız sadece bireylerin genetik allel farklılıklarını saptayabilen bir çalışma olduğundan ileriki çalışmalarda beynin 5HTR2A lokalizasyonunu gözeterek dürtüselliğin ve agresyon yanıtının aranması, farklı bölgelerde kümelenmiş 5HT2A reseptör dağılımlarının dürtüsellikle ilişkisinin değişik yönlerini saptamak açısından aydınlatıcı olabilir.

5-HT2A reseptör bağlanması ve alkolizm üzerine Underwood ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AKB olanlarla sağlıklı kontroller arasında yapılan dorsolateral, lateral, orbital ve medialprefrontal bölgelerini içeren prefrontal kortekteki 5-HT2A reseptör bağlanması araştırmasında alkolizm tanısının bağlanma üzerine etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Fakat aynı çalışmada ailede alkolizm tanısı bulunan bireylerde kendisi alkolizm tanısı alsın ya da almasın, ailesinde alkolizm tanısı olmayanlara göre prefrontal kortekste daha düşük 5-HT2A bağlanma oranlarına sahip oldukları fark edilmiş. Araştırmacılar bu düşük bağlanma oranlarının alkolün bağımlılık yapıcı etkilerini güçlendirebileceğini ve biyolojik bir yatkınlaştırıcı faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir(104).

Ayrıca serotoninle dürtüselliğin arasında çeşitli farklı etkiler saptamış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda 5-HT agonist ve antagonistlerin etkileri dürtüselliği arttırıcı da azaltıcı da yönlerde olabildiği saptanmıştır.5-HT 2a/2c agonisti -1-(2,5-dimethoxy-4-iodo-phenyl)-2-aminopropan (DOI) hem reaksiyon zamanı hem de erteleme azaltma (delay discounting) testlerinde dürtüselliği arttırmaktadır, bu etki 5-HT2A antagonistleri ile bloke edilmektedir. Selektif 5-HT2C antagonisti SB242084 de DOI ile benzer etkilelere sahiptir. 5HT2a/2c antagonisti SER082 nin 5-CSRTT(5-choice serial reaction time task)’de dürtüsellik üzerine hiçbir etkisi olmadığı saptanmıştır. Yine başka bir bu konuyla ilişkili çalışmada da 5-HT2a antagonisti M100907 doz bağımlı olarak dürtüselliği aynı test üzerinde azaltmıştır. Bu fronto-kortikal sistemlerdeki fonksiyonel olarak heterojeniteye bağlı olabilir(57).

Bizim çalışmamızda saptayamadığımız ama önceki çalışmaların buldukları C allelin ilişkin dürtüsellikte artış çalışmalar arası değerlendirme farklılıklarından da kaynaklanıyor olabilir. Çünkü dürtüselliği değerlendiren ölçekler ve davranışsal testler farklı nörokimyasal yolaklarla meydana gelen dürtüselliğin farklı türlerini saptayabilmeleri nedeniyle sonuçlar bazen birbirini aynalamamaktadır(57).

Alkol bağımlılığında dürtüselliği ciddi psikososyal ve demografik verilerle ilişkilendiren Jakubczyk ve ark.ları eğitim düzeyinin düşük, sosyal desteğin az olmasını, fiziksel veya cinsel istismar öyküsünü ve ekonomik zorluk durumlarını dürtüsellikle korelesyon gösteren parametreler olarak tanımlamışlardır. Bu faktörlerin birçoğu; dürtüselliğin bilişsel kısmını temsil eden dikkat ve plansızlık alt tipleri ile ilişkilendirilirken, davranışsal testle bu ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda AKB olan grupla kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı(62).

Dürtüselliğin AKB’na yatkınlık oluşturucu bir faktör olmasının yanı sıra alkol kullanımı sonucunda ortaya çıkan frontal lob disinhibisyonun sebep olduğu bir durum olabileceği de öne sürülmektedir. Jakubczyk ve arkadaşları; alkol bağımlılığının süresi ne kadar artarsa bilişsel dürtüselliğin de o kadar artacağını bulmuşlardır. Alkol kullanım bozukluğunun şiddetini de dürtüsellikle ilişkilendirmişlerdir. Kısaca başlangıçta zaten yüksek dürtüselliğe sahip bireylerde alkol kullanımının dürtüselliği arttıracağına vurgu yapmışlardır(62). Bizim çalışmamızda da dürtüselliğin alkol kullanım ve AKB süreleri ile ilişkilerine baktığımızda bulduğumuz sonuçlar bunlara pareleldir.

**Hastalarda dürtüsellik ve 5-HT T102C gen polimorfizmi**

Dürtüselliğin kompleks doğasında yanıt inhibisyonunun ve dışarıdan gelen uyarıların seçilerek yanıt verilmesindeki güçlüklerin olduğu göz önünde bulundurulursa farklı bir parametre olan irkilme refleksinin zayıf bir ön uyarıcı ile inhibisyonu(prepulse inhibisyonu, PPI) ve 5HT2AT102C gen polimorfizmi üzerine yapılan çalışmadan da söz etmek yararlı olacaktır. Öncesinde bu mekanizmayı açıklayacak olursak; akustik irkilme refleksi beklenmedik bir durumda ortaya çıkan sesli uyarıya yanıt olarak yüz ve iskelet kaslarında hızlı bir kasılma ile karakterize bir tepkidir, ön uyaran aracılı inhibisyon ise (prepulse inhibisyon, PPI) irkilmenin plastisitesidir. Uyarı verilmeden önce ön uyaran verildiğinde sonra gerçekleşecek uyarana karşı tepki inhibe olur. Fakat şizofreni, bipolar bozukluk, ADHD ve OKB gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda bu yanıt inhibe olmaz(105, 106). Serotonin reseptörleri bu sistemle ilişkilendirilmiştir. Burada 5HT2A T102C gen polimorfizmi tek olarak ele alındığında, PPI ilişkilendirilmemiş olup, otoreseptör olan 5HT1A’nın azalmış ekspresyonu ile ilişkilendirilen 5-HTR1A C-1019G polimorfizmindeki G allelinin yokluğunda, 5-HTR2A T allelinin varlığının PPI sonrası yanıtta zayıflamaya sebep olduğu fark edilmiştir. Araştırmacılar bunu; PPI sonrası yanıt inhibisyonunun T alleli varlığında artmış 5-HTR2A aktivasyonunun, aynı zamanda 5-HTR1A otoreseptör ekspresyonunun azalıp, serotonerjik nöronlarda artmış ateşleme hızları ile sonuçlanacağı düşünülen G allelinin yokluğunda ancak serotoninin bu inhibisyonu gerçekleştirebileceği varsayımına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda sadece tek bir gen polimorfizmine bakıldığı için, serotonerjik reseptörlerin birbiri ile olan etkileşimlerini gözlemleme fırsatı bulamadık. Belki ilerideki çalışmalarda bu göz önünde bulundurulursa 5HTR2A T102C gen polimorfizminin dürtüsellikteki ve alkol bağımlılığındaki mekanizması ile ilgli daha net bilgilere ulaşılabilir(107).

Alkol kullanım ve AKB sürelerine genotiplerde ayrı ayrı baktığımızda ise TT homozigot genotipte sürelerle BDÖ ilişkisiz saptanırken, heterozigot genotipe sahip hastalarda alkol kullanma süresi BDÖ toplam ve tüm alt ölçek skorlarıyla ilişkiliyken, AKB süresi BDÖ toplam ve dikkat alt ölçeği ile ilişkili saptanmıştır. CC homozigot genotipe sahip bireylerde ise hem alkol kullanma ve hem de AKB süreleri BDÖ toplam ve tüm altölçeklerle ilişkili bulunmuştur. Bu AKB hastalarında C alleli ile dürtüselliği ilişkilendiren Jakubczyk ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bir sonuçtur.

Yine aynı çalışma davranışsal testlerle ölçülen dürtüselliğin genetik faktörlerle ilişkili olduğunu saptamışken, Barratt dürtüsellik ölçeğiyle ölçülen dürtüsellikle genetik faktörleri ilişkilendirememiştir. Bizim çalışmamızda ise Barratt Dürtüsellik ölçeği toplam ve alt ölçek skorlarının ile AKB başlangıç yaşı ile korelasyonları 5-HT2A T102C gen polimorfizmdeki genotipler arasında karşılaştırılmış, korelasyon analizi sonucunda heterojen TC genotipindeki hastaların homozigot (CC,TT) genotiplerfen farklı olarak Barratt Dürtüsellik altölçeği motor skorları ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşı dışında bireylerimn alkol kullandıkları ve AKB tanısını karşıladıkları süreleri de Barratt dürtüsellik ölçeği ile korelasyonuna tüm genotiplere ayrı ayrı baktığımızda, dürtüsellikle TT genotipinde anlamlı ilişki saptanmazken, heterozigot ve CC genotipine sahip hastlarda alkol kullanım süreleriyle dürtüsellik toplam ve tüm alt ölçke skorları arasında zayıf yönde de olsa anlamlı ilişki saptadık. AKB süresi için toplam dürtüsellik toplam skor ve dikkatsizlik alt ölçeklerinde hem heterozigot hem de CC genotipine sahip bireylerde yine düşük düzeyde de olsa istatistiksel olarak negatif korelasyon gösterirken, heterozigot bireylerden farklı olarak CC genotipine farklı bireylerde hem motor hem de plansızlık altölçekleriyle AKB süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunması, özellikle zayıf anlamlı ilişki saptadığımız diğer ölçeklerden farklı olarak plansızlık altölçeğinde orta düzeyde ilişki saptamamız, hem C allelinin dürtüselliği arttırdığını savunan diğer çalışmaları hem de dürtüselliğin kompleks doğasını destekler niteliktedir. Bizim bulgularımız; Barratt Dürtüsellik ölçeğinin de dürtüselliğin genetik alt yapısında alkol kullanım bozukluğuna sahip hastalarda direkt olmasa da kullanım süreleri gibi farklı faktörler göz önüne alındığında bazı alanlarda yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir(62). Bunun aynı zamanda genetik alt yapı gibi yatkınlık yaratıcı faktörler dışında farklı açılardan da tartışılması gereken bir konu olduğunu düşünmekteyiz. Alkol kullanım süresi arttıkça alkolün beyin üzerine yaptığı nöroadaptif değişikliklerden dolayı dürtüselliğin arttığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır(58).

Bizim çalışmamızda da alkol kullanım ya da AKB olan süre arttıkça dürtüselliğin arttığı ortaya çıkmıştır. Bu açıdan da düşünülse bile yine de çalışmamızda genotipler arasında da farklı sonuçlar elde etmiş olmamız, predispozan faktörlerin de buradaki rolünün geri planda tutulamayacağını göstermektedir.

**Hastalarda agresyon ve 5-HT T102C gen polimorfizmi**

Çalışmamızda hastalarla kontroller arasında agresyon açısından istatistiksel olarak genotipler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Serotonin ve agresyon üzerine yapılan genetik araştırmalarda bakılan farklı serotonin reseptörlerinde de impulsif agresyonla serotonin reseptör geni polimorfizmi arasında birbirlerinden farklı sonuçlar saptayan çalışmalar mevcuttur(77).

Hwu ve Chen’in yaptıkları çalışmada alkol kötüye kullanımı olan 85 olgu, alkol bağımlısı 75 olgu ve kontrol grubunda ise;70 gönüllü vardır. Çocuklukta ve ergenlikte davranım problemleri olan grupta C allelinin daha yüksek bulunacağı hipotezi üzerinden kurdukları çalışmalarında, davranış problemleri olan alkol kötüye kullanımı olan erkeklerde C alleline sahip 18(%40.9), T alleline sahip 26 (%59.1) birey saptamışlarken, davranış problemleri bulunan alkol bağımlısı erkeklerde T alleline sahip 43 kişi(%71.7), C alleline sahip ise 17 kişi(%28.3), yine davranış problemleri bulunan kontrol grubundaki erkeklerde ise 6 kişide(%75) T alleli, 2 kişide C alleli(%25) olduğunu bulmuşlardır. Çalışmadaki davranım problemleri olan kadınlara bakacak olursak alkol kötüye kullanımı olan grupta T alleline sahip 17 birey(%85), C alleline sahip 3 birey(%15), Alkol bağımlısı olan grupta 12 bireyde(%66.7) T alleli, 6 bireyde(%33.3) ise C alleli, kontrollerde de 15 kişide(%68.2) T alleli, 7 kişide ise(%31.8) C alleli bulunduğu saptanmış. Buna göre Hwu ve Chen alkol kötüye kullanımı ve davranış problemleri olan erkeklerde davranış problemleri olan alkol bağımlıları ve kontrollerin aksine T allel sıklığını daha düşük oranda, C allel sıklığını ise yüksek oranda saptamışlardır. Alkol kötüye kullanımı olan erkeklerin davranış problemleri eşlik etmeyen grubunda ise T allel sıklığı %79.5 istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Alkol kötüye kullanımı olan kadınlarda davranım problemi olan ya da olmayanlar arasında istatisksel olarak allel sıklığı açısından farklılık saptanmamış. Hwu ve Chen çalışmalarında alleller arası farklılığı alkol bağımlısı olan grupta bulamamış olup alkol kötüye kullanımı olan grupta saptamış bunu da alkol bağımlılığının heterojen bir grup olmasına bağlamışlardır. CC,TC,TT genotiplerini ayrı ayrı incelediğimizde ne AKB grup ne de kontrol grubunda dürtüsellik ve agresyon açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. 135 Alman alkol bağımlısında yapılan bir çalışmada da dürtüsellikle ilişkilendirilen kişilik bozuklukları olan Borderline Kişilik Bozukluğu ve Antisosyal kişilik bozukluğu arasında 5-HT2A- A-1458G promoter polimorfizmi arasında bağlantı saptayamamıştır. Fakat alkol bağımlısı hastaları Barratt dürtüsellik skorlarına göre iki gruba ayırıp incelediklerinde AA genotipine sahip bireylerin diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skorlara sahip oldukları saptanmıştır(65).

Yine 729 olgunun dahil olduğu başka bir çalışmada erişkinlik dönemindeki düşmanlıkla 5HT2A T102C gen polimorfizmi arasında bağlantı bulunamamıştır tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi.

**Yüksek DEHB belirtili grupta agresyon ve 5-HT2A T102C gen polimorfizmi**

Keltikangas-Jarvinen ve arkadaşlarının çocuklukta DEHB tanısı konulmuş izlem çalışmalarında 5-HT2A TT genotipine sahiplerin erişkin dönemde özellikle insanlarla ilgili olumsuz tutum alanında yüksek hostilite ortaya çıkardıklarını bulmuştur. Bu da TT genotipi ile agresyonun hostilite boyutunu DEHB ile ilişkilendiren bir çalışmadır(107). Bizim çalışmamızda yüksek DEHB belirtili grupla WUO 35 ve altı puan alan grup arasında ne agresyonla ne de dürtüsellikle genotipler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Hastalarda diğer ölçeklerin genotipler arasında dağılımı**

Hasta grubunda alkol aşermesi de değerlendirilmiş olup, onun da bu polimorfizmle direkt ilişkisi bulunmamışsa da korelasyon analizlerinde hastalarda Wender Utah ölçek puanlarıyla Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği puanları alleller arasında karşılaştırıldığında T allelinde diğer gruplardan farklı olarak ilişki saptanmıştır. Yine T alleline sahip hastalarda Penn Alkolizm Aşerme Ölçeği puanları Barratt İmpulsivite ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Daha önce aşerme ve bu polimorfizmi araştıran hiçbir çalışma bizim bilgimize göre yoktur.

Alkolizmde geri çekilme belirtileri şiddetini araştıran Lee ve arkadaşları 5-HT2A reseptör genotipleri arasında farklılık saptamamıştır(42).

Dürtüsellik ve agresyonun yanı sıra hastalarla kontrol grubu arasındaki farklardan bir tanesi de iki grubun anksiyete ölçeği skorları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıktır. Stresörlerle dürtüsellik ilişkisini araştıran Hamilton ve arkadaşları artmış stresle hem erkeklerde hem de kadınlarda kendilerini kontrol etme davranışlarında azalma arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Alkol kullanımı, stres ve kendini kontrol kapasitesindeki düşüklükleri ilişkili saptamışlardır(108). Bu bulgu AKB birçok farklı psikiyatrik hastalıkla da komorbid olması açısından anlamlıdır. AKB tanılı hastalarda dürtüsellik ve agresyonda artış yanı sıra depresyon, anksiyete düzeyleri de artmıştır. Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da hasta grubuyla kontroller arasında anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. AKB ve depresyon genel toplum ortalamasına göre daha yüksek oranlarda birlikte bulunmaktadır. AKB olan tedavi edilmemiş hastalarda depresyon sıklığının yüksek olduğu, aynı zamanda eşlik eden agresyon ve dürtüsellik gibi özelliklerle hastalarda özkıyım riskinin de arttığı da bildirilmiştir. Özkıyım riski dışında depresif belirtileri bulunan bağımlılar relaps ve psikososyal problemler açısından da daha risk altındadır. Bu sebeplerle alkol kullanım bozukluğuna komorbit depresyonun da atlanmaması gerekmektedir(109). Anksiyete bozuklukları AKB ile sıklıkla komorbid seyreder. Anksiyetenin AKB ile sonuçlandığı, AKB’nun da anksiyete ile sonuçlandığı şeklinde nedensel varsayımlar bulunmaktadır. Ortak bir genetik etyolojinin olabileceğini savunanlar da bulunmaktadır. Anksiyetesi olan bireylerin alkolü anksiyete semptomlarını azaltmak ve kendi kendilerini tedavi(self-medicate) etkisi nedenli kullandığı da sık bir açıklamadır bu birliktelik açısından. Alkolün de benzodiyazepinler gibi GABA reseptörlerini etkilemesi bu hipotezi nörokimyasal mekanizmalar olarak desteklemektedir(110). Bizim çalışmamızda da hastalarla kontroller arasında anksiyete belirtileri açısından anlamlı farklılık bulunması literatürle uyumludur. Anksiyete belirtilerinin AKB olan hastalarda araştırılması ve buna yönelik tedavisinin başlanması önemlidir. Schellekens ve arkadaşlarının yaptıkları 181 detoksifikasyon tedavisi görmüş alkol bağımlısını takip ettikleri bir yıllık izlem çalışmasında anksiyete semptomlarını relapsla ilişkili bulmuşlardır. Relapsla ilişkili saptadıkları diğer parametreler de alkol bağımlılığının şiddeti(içinde de en çok adli problemler ilişkili saptanmış.), eğitim düzeyi, depresyon, dürtüsellik ve çoklu madde kullanımı olarak belirlenmiş. Relaps oranının %53 olarak yani çalışmaya dahil olmuş, hastanede alkol bağımlılığı tedavisi görmüş her iki hastadan birinde gibi yüksek bir oranda tekrar alkole başlama tespit edilen bu çalışmanın diğer önemli bir sonucu da bir yıllık mortalite oranının %7 olmasıdır(86). Bu da bizim çalışmamızda baktığımız anksiyete, depresyon, dürtüsellik ve agresyon gibi parametrelerin alkol bağımlılığı tedavisinin yüksek relaps oranlarını önlemedeki rolünün üzerine gidilmesinin önemini göstermektedir.

AKB olan grupla kontrol grubu arasında ADHD tanısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. AKB olan grubun Wender Utah ölçek puanları kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

Ayrıca AKB hasta grubunda ADHD tanısı alanlarda dürtüsellik ve agresyonun ADHD tanısı almayanlara göre de anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır. Fakat gruplar arasında genotip açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**SONUÇ**

Çalışmamız AKB olan hastalarla olmayanlar arasında genotip dağılımı açısından fark saptamamıştır. Dürtüsellik ve agresyon AKB olan hastalarda genotipler arasında farklılık göstermeyen diğer bir parametredir. Aynı şekilde dürtüsellik ve agresyon kontrol grubunda da genotipler arasında değişiklik göstermemiştir. Dürtüsellik ve agresyonu değerlendiren testlerin alt ölçeklerinde de ne hastalarda ne de kontrollerde genotipler arasında farklılık saptanmamıştır.

Yine hastalarda ve kontrollerde diğer ölçekler değerlendirildiğinde de genotipler arasında farklılık saptanmamıştır. Bu da psikiyatrik hastalıkların oluşumundaki multifaktöriyel yapının etkili olduğunu, tek bir genpolimorfizminin sorumlu tutulamayacağını, diğer çok sayıda yapılacak genetik ve çevresel faktörleri araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

AKB başlangıç yaşı ve ailede alkol kullanımı öyküsü ile de genotipler arasında ilişki saptayamamız yine serotonin reseptörlerinin çok sayıda olması, bizim sadece tek bir polimorfizme bakmamızla ilişkili olabilecek bir durum olup, ek ve daha fazla polimorfizmi araştıran çalışmalara ihtiyacı kanıtlar niteliktedir.

Korelasyon analizlerinde ise çarpıcı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bilgilerimize göre daha önceden aşerme ve agresyon, dürtüsellikle TT genotipinin ilişkisini saptayan başka çalışma yoktur. Aşermenin etiyolojisinin daha iyi anlaşılması ona yönelik alınabilecek önlemler ve tedavilerle, alkolizmin heterojen yapısını aydınlatma ve tedavi güçlüklerini aşma konusunda yararlı olabilecek gibi görünmektedir.

Yine bir diğer korelasyon analizi sonucunda AKB süresi ve dürtüsellik C alleline sahip bireylerde ilişkili saptanmış olup, bu da dürtüsellik ve C alleli ilişkisini destekler niteliktedir.

AKB olan hastalarla olmayanlar arasında dürtüsellik, agresyon, anksiyete, depresyon, DEHB belirtileri açısından belirgin fark bulunmaktadır. Bu da bize AKB olan hastaların bu sayılan tüm psikiyatrik komorbiditeler açısından riskli olduğunu, bu yönleriyle de araştırılmaları ve tedavilerinin planlanmaları gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın diğer bulduğu sonuçlardan bir tanesi de DEHB olan bireylerin hem hasta hem de kontrol gurubunda tüm ölçeklerde belirgin yüksek puana sahip olmalarıydı, DEHB olan grubun diğer hastalardan bu kadar çok parametrede ayrılmasıyla AKB’nun heterojen yapısı içerinde ayrı bir grup olarak yerini alabileceğini düşünmek çok da mantıksız görünmemekle birlikte ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

AKB’da etiyolojide ve tedavi sonrası nükslerde etkili olan dürtüsellik ve agresyonun genetik temelini araştıracak daha çok çalışmanın olması bu hasta grubunda tedavideki engelleri aşma konusunda yardımcı olacaktır. Bizim çalışmamız bu konuda aşerme ve T allel bağlantısı, dürtüsellik ve C alleli arasındaki ilişki açısından hem yeni bir bulgu saptamış hem de önceki çalışmaları da destekler özelliktedir.

KAYNAKLAR

1. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Üçüncü baskı, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2007:420.
2. Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Kopera M, Krasowska A, Wrzosek M, Matsumo H, Burmeister M. Et al. The CC genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment A [J PsychiatrRes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1.%09The+CC+genotype+in+the+T102C+HTR2A+polymorphism+predicts+relapse+in+individuals+after+alcohol+treatment) 2013 Apr;47(4):527-33
3. Köroğlu E, Güleç C, eds. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara, 2007; 161-172
4. Şahin B. Alkol Bağımlıları ve eşlerinde evlilik uyumu, bağlanma biçimi ve mizaç karakter özellikleri arasındaki ilişki. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2011
5. Ersan F. Arınma tedavisini tamamlamış alkol bağımlılığı tanısı alan erişkin hastaların, nörobilişsel işlevler, dürtüsellik ve zihin kuramı açısından sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması. İstanbul: Maltepe Üniversitesi; 2014
6. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviren Köroğlu E.2013
7. Şengül MCB, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Alkol kullanım bozukluklarında carbohydrate-deficienttransferrin’in (CDT) yoksunluk şiddeti ile ilişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48: 184-7.
8. Altıntoprak AE, Deveci A. Alkol ve madde kullanımı ne zaman sorundur, nasıl saptanır? Psikiyatride güncel 2014:4(2):111-122)
9. Akvardar Y, Uçku R. Alkol kullanım sorunları nasıl önlenir? alkol kullanım bozukluklarının tanı ve tedavisinde kısa müdahale yaklaşımı. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11:51-59
10. Şengül C, Herken H. Genetikten Epigenetiğe alkol bağımlılığı. Anadolu Psikiyatri Derg 2009;10:239-24
11. Hwu HG, Chen CH Association of 5HT2A receptor gene polymorphismandalcoholabusewithbehavior problem.- [Am J MedGenet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2.%09Association+of+5HT2A+receptor+gene+polymorphism+and+alcohol+abuse+with+behavior+problem) 2000;96(6):797-800
12. Fehr C, Serotonergic polymorphisms in patients from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy –Fehr C. Et al, [ProgNeuropsychopharmacolBiolPsychiatry.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444684) 2001 Jul;25(5):965-82.)
13. Pınar Güzel Özdemir et al. Dürtüsellik ve Tedavisi Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-CurrentApproaches in Psychiatry 2012; 4(3):293-314)
14. Bozkurt M, Evren C, Yılmaz A, Can Y, Cetingok S. Agression and impulsivity in different groups of alcohol and heroin dependent inpatient men. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2013;23(4):335-44
15. Ceylan E, Türkcan A, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları, 2. Cilt, 1. Kitap, Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, 2003
16. Cüneyt Evren, Kültegin Ögel, Berna Uluğ, Alkol Madde Bağımlılığı, 2012 Ankara
17. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: An integrative history BorisTabakoff, Paula L. Hoffman
18. 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
19. DSM-4 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviren Köroğlu E.2013
20. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviren Köroğlu E.2013
21. Samochowiec A, Chec M, Kopaczewska E, Samochowiec J, Lesch O, Grochans E, Jasiewicz A et al. Monoamine oxidase a promoter variable number of tandem repeats (MAOA-u VTNR) in alcoholics according to lesch typology Int.J.Environ.Res.Public Health 2015,12,3317-3326.
22. Bulut M. Savaş HA, Cansel N, Selek S, Kap Ö, Yumru M, Virit O. Gaziantep üniversitesi alkol ve madde kullanım bozuklukları birimine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri. Bağımlılık Dergisi, 2006, Cilt: 7, Sayı: 2, s:65-70 / Journal of Dependence, 2006, Vol: 7, N.: 2, pp.65-70
23. WHO Global status report on alcohol 2004. Geneva: World Health Organization Department of Mental health and Substance Abuse; 2004.
24. Enoch M.A. The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. Curr Psychiatry Rep. 2012 April ; 14(2): 150–158
25. Benjamin James Saddock, Virginia AlcottSadock. Kaplan&Sadock’ssynopsis of psychiatrybehavioralsciences/clinicalpsychiatrytent edition.2007
26. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. Am J Orthopsychiatry. 1996 Jan;66(1):17-31
27. Akvardar Y, Türkcan A, Yazman Ü, Aytaçlar S, Ergör G, Çakmak D. Prevalence of alcoholuse in İstanbul. PsycholRep, 92:1081-8, 2003.
28. Arıkan Z, Coşar B, Işık A, Candansayar S, Işık E, Yarı Kentsel Bir Bölgede Alkolizm Prevalansı, Kriz Dergisi, 4 (2), 1996
29. Ögel K, Tamar D, Ozmen E, Aker T, Sağduyu A, Boratav C, Liman O. İstanbul örnekleminde alkol kullanım yaygınlığı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi; 2003;11(2):123-128,
30. Kılıç C, Erol N, Ulusoy M. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin Nüfusta Ruhsal Hastalıkların Yaygınlığı, İlişkili Faktörler, Yeti Yitimi ve Ruh Sağlığı Hizmeti Kullanım Sonuçları, 1. Baskı, Ankara, 1998
31. Kaya N, Çilli AS. Üniversite öğrencilerinde nikotin, alkol ve madde bağımlılığının 12 aylık yaygınlığı. Bağımlılık Dergisi; 2002;3(2):91-97.
32. Yiğit Ş, Khorshid L. Alcohol Use and Dependence Among The Students Attending Ege University Faculty of Science. Bağımlılık Dergisi, 2006;7(1):24-30
33. Ekinci A, Ekinci O, Turkcapar H, Ozbay H. Alkol Bağımlısı Olguların Sağlıklı Kontrollerle Emosyonel Şemalar Yonünden Karşılaştırılması ve Klinik Ozelliklerle İlişkisi. NöropsikiyatriArflivi 2012; 49: 286-293
34. Marshall EJ. Adolescent Alcohol Use: Risks and Consequences. Alcohol and Alcoholism 2014; 49(2):160–164
35. Avcı E, Ilhan MN, Civil EF, Özdemirkan T, Bumin MA. Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün, Alkol ve Ürünlerini Kullanım Sıklığı ve Risk Etmenleri. Bağımlılık Dergisi, 2014;15(2):48-55
36. Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol depedence: a review of genetic evidence from human studies. Alcohol Clin Exp Res, Vol 27, No 5, 2003: pp 868-879
37. Hill SY, Jones BL, Zezza N, Stiffler S. ACN9 and alcohol dependence: family-based association analysis in multiplex alcohol dependence families. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2015;168B(3):179-87.
38. Enoch MA. Genetic Influences on the Development of Alcoholism Curr Psychiatry Rep 2013;15:412
39. Palmer RH. McGeary JE, Francazio S, Raphael BJ, Lander AD, Heath AC, Knopik VS. The genetics of alcohol dependence: advancing towards systems-based approaches. Drug Alcohol Depend. 2012;125(3):179-91
40. Morozova TV, Goldman D, Mackay TF, Anholt RR. The genetic basis of alcoholism: multiple phenotypes, many genes, complex Networks. Genome Biology 2012;13(2):239
41. Dalmış A, Akvardar Y, Eresen Ç, Kızıldağ S, Akpulat U, Yıldırımcan Ş, Arkar H. ve ark. Türk Toplumunda dopamin2 reseptör geninin ve kişilik özelliklerinin alkol bağımlılığındaki rolü. [Anadolu Psikiyatri Derg](http://www.scopemed.org/?jid=91). [2014;15(3)](http://www.scopemed.org/?jid=91&iid=2014-15-3.000):192-199
42. Lee YS, Choi SW, Han DH, Kim DJ, Joe KH. Clinical manifestation of alcohol withdrawal symptoms related to genetic polymorphisms of two serotonin receptors and serotonin transporter. Eur Addict Res. 2009;15(1):39-46
43. Choi IG, Kee BS, Son HG, Ham BJ, Yang BH, Kim SH, Lee JS. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenase, dopamine and serotonin transporters in familial and non-familial alcoholism. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16(2):123-8
44. Fehr C, Grintschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, Hiemke C, Dahmen N. The HTR1B 861 G›C receptor polymorphismamong patients suffering from alcoholism, majör depression, anxiety disorders and narcolepsy Psychiatry Research 97 (2000) 1- 10
45. Kim JH, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Kim LH, Kim JW, Lee BC. Association between HTR7 genetic polymorphisms and alcohol dependence, using the alcohol use disorders identification test(AUDIT). Alcohol Clin Exp Res. 2014;38(9):2354-61.
46. Çetin M, Çilden Ş, Başoğlu C, Tarhan N, Burkovik Y.Saldırganlık davranışının biyokimyasal ve nöroendokrinolojik göstergelerinin araştırılması: kontrollü bir çalışma. Klinik psikofarmakoloji bülteni Cilt VI. Sayı(1-4).1996)
47. Yavuz Ayhan Tez Türkiye’de alkol bağımlılarında bağımlılığa yatkınlığın genetik belirleyicileri ve temel kişilik boyutları: alkol dehidrogenaz 1c genindeki bir polimorfizmin rolü Ankara 2010
48. Gullo MJ, Potenza MN. Impulsivity: Mechanisms, moderators and implications for addictive behaviors. Addictive Behaviors 2014;39:1543–1546
49. Yazıcı K, Yazıcı AY, Dürtüselliğin nöroanatomik ve nörokimyasal temelleri. Psikiyatride güncel yaklaşımlar 2010;2(2):254-280
50. Stahl MS. Stahl’ın temel psikofarmakolojisi. Alkın T.eds. Dördüncü baskı İstanbul 2014, 537-575)
51. Hollander E, Stein DJ. Dürtü kontrol bozuklukları klinik el kitabı çev ed.Karamustafalıoğlu O.2007
52. Evren C, Durkaya M, Evren B, Dalbudak E, Cetin R. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. Drug and Alcohol Review 2012;31:81-90
53. Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. Progress in Neurobiology 2013;108:44–79
54. Nomura M, Nomura Y. Psychological, neuroimaging, and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT2A receptor gene polymorphism in humans. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006: 1086;134-143
55. Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR. Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. Biolpsychiatry 2008;63:253–255
56. Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive Behaviour. Trends in Pharmacological Sciences 2008;29(4):192-9
57. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, Serotonin and Impulsivity. Neuroscience 2012;215:42-58
58. Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2008;32:777–810
59. Shin SH, Hong HG, Jeon S. Personality and alcohol use: the role of impulsivity. AddictiveBehaviors 2012;37:102-107
60. Coskunpinar A, Dir AL, Cyders MA. Multidimensionality in impulsivity and alcohol use: a meta-analysis using the upps model of impulsivity. Alcoholism: Clin Exp Res. 2013;37(9):1441-50
61. Güngör BB, Gülseren Ş, Dalmış A, Zorlu N. Alkol bağımlılığı başlangıç yaşı ve aile öyküsünün dürtüsellik ve kompülsivite ile ilişkisi. Anadolu psikiyatri derg 2013;14:267-74
62. Jakubczyk A, Klimkiewicx A, Mika K, Bugaj M, Konopa A, Podgorska A, Brower KJ et al. Psychosocialpredictors of impulsivity in alcohol-dependent patients. J NervMentDis. 2013;201(1):43-47
63. Ellingson JM, Fleming KA, Verges A, Bartholow BD, Sher KJ. Working memory as a moderator of impulsivity and alcohol involvement: testing the cognitive-motivational theory of alcohol use with prospective and working memory updating data. Addictive Behaviours 2014;39:1622-1631
64. Weafer J, Milich R, Fillmore MT. Behavioral components of impulsivity predict alcohol consumption in adults with ADHD and healthy controls. Drug and Alcohol Dependence 2011;113:139-146
65. Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-ht2a receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personailty disorders. Neuropsychobiology 2001;41:186-191
66. Alkın Yılmaz Tez Erkek alkol ve eroin bağımlılarında dürtüsellik ve agresyonun depreşme üzerine etkisi 2013 İstanbul
67. Giancola PR, Saucier DA, Gussler-Burkhardt NL. The Effects of Affective, Behavioral, and Cognitive Components of Trait Anger on the Alcohol-Aggression Relation. Alcohol Clin Exp Res. 2013;27(12):1944-54.
68. Kesen NF, Deniz ME, Durmuşoğlu N. Ergenlerde saldırganlık ve öfke düzeyleri arasındaki ilişki: yetiştirme yurtları üzerinde bir araştırma Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitusu Dergisi 2007;01.
69. Celal Odağ, Nevrozlar 1, İzmir, 2011
70. Bortolato M, Pivac N, Seler DM, Perkovic MN, Pessia M, diGiovanni G. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. Neuroscience 2013;236:160-185
71. VanErp MMA, Miczek AK. Increased accumbal dopamine during daily alcohol consumption and subsequent aggressive behaviour in rats. Psychopharmacology 2007;191:679-688
72. Evren C, Cınar O, Evren B, Celik S. Self-mutilative behaviors in male substance-dependent inpatients and relationship with anger and agression: mediator effect of childhood trauma Comprehensive Psychiatry 2012;53:252-258
73. Beck A, Heinz A. Alcohol related aggression- social and neurobiological factors. Dtsch Arztebl Int 2013;110(42):711−5
74. Wells S, Mihic L, Tremblay PF, Graham K, Demers A. Where, With Whom, and How Much Alcohol Is Consumed on Drinking Events Involving Aggression? Event-Level Associations in a Canadian National Survey of University Students. Alcohol Clin Exp Res. 2008;32(3):522–533
75. Abdulla A, Badawy B. Alcohol, aggression and serotonin: metabolic aspects. Alcohol & Alcoholism 1998;33(1): 66-72
76. Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. J Appl Genetics 2012;53:61–82
77. New SA, Gelernter J, Goodman M, Mitropoluo V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever JL. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. Biol.Psychiatry 2001;50:62-65
78. Young JT, Carruthers S, Kaye S, Allsop S, Gilsenan J, Degenhardt L, VanDe Glind G et al. Comorbid attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorder complexity and chronicity in treatment-seeking adults. Drug and Alcohol Review 2015;DOI:10.1111/dar.12249
79. Causan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Kuja-Halkola R, Larsson H. Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: a large population-based twin study. Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet. 2015. Doi:10.1002/ajmg.b.32300.
80. Yargıç İlhan, Vardar Erdal. Alkol ve madde kullanım bozukluklarında komorbidite. Alkol ve Madde kullanım bozukluğunda yaklaşım ve tedavi. Cilt 4.Sayı 2 yaz 2014. Türkiye Psikiyatri Derneği Sürekli Eğitim/ Sürekli mesleki eğitim dergisi
81. Şengül C, Dilbaz N. Alkol Aşermesinin Nörobiyolojisi, Genetiği ve Tedavisi. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2013;26:381-387
82. Thompson RD, Heffner JL, Strong JA, Blom TJ, Anthenelli RM. Relationship between the Serotonin Transporter Polymorphism and Obsessive-Compulsive Alcohol Craving in Alcohol Dependent Adults: A Pilot Study. [Alcohol. 2010 Aug; 44(5): 401–406.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=20598843)
83. Salvatore JE, Prom-Wormley E, Prescott CA, Kendler KS. Overlapping genetic and environmental influences among men’s alcohol consumption and problems, romantic quality and social support. [Psychol Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25782712) 2015;18:1-12
84. Fecaces M, Harford TC, Williams GD, Hanna EZ. Alcohol consumption and divorce rates in the united states. J.Stud.Alcohol 1999;60:647-652
85. Rognmo K, Torvik FA, Idstad M, Tambs K. More mental health problems after divorce in couples with high pre-divorce alcohol consumption than in other divorced couples: results from the HUNT-study. Public Health 2013;13:852
86. Schellekens AFA, DeJong CAJ, Buitelaar JK, Verkes RJ. Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.08.006
87. Levitt A, Leonard KE. Insecure attachment styles, relationship-drinking contexts, and marital alcohol problems: testing the mediating role of relationship-specific drinking-to-cope motives. Psychol Addict Behav. 2015 Mar 23.http://dx.doi.org/10.1037/adb0000064
88. Chandramouleeswaran S, Edwin NC, Braganza D. Job stres, satisfaction, and coping strategies among medical interns in a south indian tertiary hospital. Indian J Psychol Med. 2014;36(3):308-311
89. Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Nagasawa SY, Ishizaki M, Nakashima M, Kido T et al. The effect of age on the relationships between work-related factors and heavy drinking. J Occup Health 2014;56:141-149
90. Bacio GA, Moore AA, Karno MP, Ray L. Determinants of problem drinking and depression among latino day laborers. Subst Use Misuse. 2014;49(8):1039-1048
91. Cross D. Crow T, Powers A, Bradley B. Chidhood trauma, PTSD, and problematic alcohol and substance use in low-income, African-American men and women. Child Abuse Negl. Doi:10.1016/j.chiabu.2015.01.007.
92. Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Lukaszkiewicz J, Brower KJ, Wojnar M. Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) polymorphism in alcohol-dependent patients. Pharmacological Reports, 2012, 64, 449.453
93. Hamilton KR, Sinha R, Potenza MN. Hazardous drinking and dimensions of impulsivity, behavioral approach, and inhibition in adult men and women. Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(6):434–449.
94. Evren C, Dalbudak E. Relationship of Personality Trait Impulsivity with Clinical Variables in Male Alcohol-Dependent Inpatients. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:15-23
95. Aragues M, Jurado R, Quinto R, Rubio G.Laboratory Paradigms of Impulsivity and Alcohol Dependence: A Review. Eur Addict Res 2011;17:64–71
96. Mulvihill LE, Skilling TA, Vogel-Sprott M: Alcohol and the ability to inhibit behavior in men and women. J Stud Alcohol 1997; 58: 600–605.18
97. Fillmore MT, Vogel-Sprott M: An alcohol model of impaired inhibitory control and its treatment in humans. Exp Clin Psychopharmacol 1999; 7: 49–55
98. Henges AL, Marczinski CA. Impulsivity and alcohol consumption in young social drinkers. Addictive Behaviours 2012;37:217-220.
99. Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. Additive Effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. [Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Additive+Effects+of+serotonergic+and+dopaminergic+polymorphisms+on+trait+impulsivity) 2012 Apr;159B(3):281-8
100. Gullo MJ, Loxton NJ, Dawe S. Impulsivity: four ways five factors are not basic to addiction. Addictive Behaviours 2014:(39);1547-1556.
101. Stoltenberg SF, Christ CC, Highland KB. Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2012;(39):182-191.
102. Kirby LG, Zeeb FD, Winstanley CA. Contributions of serotonin in addiction vulnerability. Neuropharmacology 2011;(61):421-432.
103. Serretti A, Drago A, De Ronchi D. HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of snps for future studies. Current Medicinal Chemistry, 2007(14):2053-2069.
104. Underwood MD, Mann JJ, Hung YY, Arango V. Family History of alcoholism is associated with lower 5-ht2a receptor binding in the prefrontal cortex. Alcohol Clin Exp Res 2008: (32-4); 593-599.
105. Uzbay T. Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi. Klinik Psikiyatri 2009;12:188-196
106. Brauer D, Strobel A, Hensch T, Diers K, Lesch KP, Brocke B. Genetic variation of serotonin receptor function affects prepulse inhibition of the startle. J Neural Transm:2009;(116):607-613.
107. Keltikangas-Jarvinen L, Puttonen S, Kivimaki M, Elovainio M, Pulkki-Raback L, Koivu, R. Rontu R, Lehtimaki T. Serotonin receptor genes 5HT1A and 5HT2A modify the relation between childhood temperament and adulthood hostility. Genes, Brain and Behavior 2008;7: 46–52
108. Hamilton KR, Sinha R, Potenza MN. Self-reported impulsivity, but not behavioral approach or inhibition, mediates the relationship between stres and self-control. Addictive Behaviours 2014;39:1557-1564
109. Eken B, Evren C, Saatçioğlu Ö, Çakmak D. Alkol bağımlılarında kişilik bozukluğunun sosyodemografik özellikler, depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. Düşünen Adam:2003;16(2):71-79.
110. Crum RM, laflair L, Storr CL, Green KM, Stuart EA, Alvanzo AAH, Lazareck S.et al. Reports to drinking to self-medicate anxiety symptoms Depressıon and anxiety 2013;30:174–183

EKLER

WENDER UTAH DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (25 MADDELİ KISA FORM)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ÇOCUKKEN** | Hayır | Hafif | Orta  derecede | Fazla | Çok  fazla |
| 1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca  dağılırdı. |  |  |  |  |  |
| 2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım. |  |  |  |  |  |
| 3. Asabi ve kıpır kıpırdım. |  |  |  |  |  |
| 4. Dikkatsizdim, hayallere dalardım. |  |  |  |  |  |
| 5. Kolayca kızar, öfkelenirdim. |  |  |  |  |  |
| 6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu. |  |  |  |  |  |
| 7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da  bitirmekte zorlanırdım. |  |  |  |  |  |
| 8. Kararlı, sebatkâr ve inatçıydım, iradem güçlüydü. |  |  |  |  |  |
| 9. Mutsuz, çökkün, karamsardım. |  |  |  |  |  |
| 10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir,  isyankâr davranırdım. |  |  |  |  |  |
| 11. Kendimi küçük görürdüm. |  |  |  |  |  |
| 12. Alıngandım, buluttan nem kapardım. |  |  |  |  |  |
| 13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşardım. |  |  |  |  |  |
| 14. Kızgındım, çabuk gücenirdim. |  |  |  |  |  |
| 15. Düşünmeden hareket ederdim. |  |  |  |  |  |
| 16. Çocuksu davranırdım. |  |  |  |  |  |
| 17. Suçluluk duyardım, yaptıklarıma pişman olurdum. |  |  |  |  |  |
| 18. Kontrolümü kaybederdim. |  |  |  |  |  |
| 19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım. |  |  |  |  |  |
| 20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi,  diğer çocuklarla anlaşamazdım. |  |  |  |  |  |
| 21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım. |  |  |  |  |  |
| 22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni  odasına çağırırdı. |  |  |  |  |  |
| **BEN ÇOCUKKEN OKULDA** |  |  |  |  |  |
| 23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim. |  |  |  |  |  |
| 24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi. |  |  |  |  |  |
| 25. Potansiyelime ulaşamadım. |  |  |  |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Hastanın | |
| **Adı / Soyadı:** |  |
| **Yaşı:** |  |
| **Cinsiyeti:** | **Kadın 🖵 Erkek 🖵** |
| **Adres:** |  |
| **Telefon:** |  |

Eğitim Durumu: **İlk öğrenim: 🖵**

**Orta öğrenim: 🖵**

**Yüksek okul / üniversite: 🖵**

Medeni Hal: **Bekar: 🖵**

**Evli: 🖵 Önceki evlilik; var 🖵 yok 🖵**

**Boşanmış: 🖵 Hastalıkla ilgili 🖵 İlgisiz 🖵**

**Dul: 🖵**

Yerleşim Yeri: **Kırsal: 🖵**

**Kentsel: 🖵**

**Belli bir yerleşim yeri yok: 🖵**

İş: **🖵**

**Son 1 aylık dönemde, ücret karşılığı çalışma veya “ev hanımları ve emekliler” için; ev işlerini düzenli olarak yürütebilme**

Alkol kullanımına başlangıç yaşı / yılı: **🖵**

Alkol bağımlılığının başladığı yaş: **🖵**

Doktora ilk müracaat yaşı / yılı: **🖵**

Başka madde kullanımı: **🖵**

Sigara kullanım öyküsü: **🖵**

İlaç kullanım Öyküsü / Kullandığı ilaç: **…………….**

**…………….**

**……………..**

Fiziksel Hastalık Öyküsü: **🖵…………….**

Ruhsal Hastalık Öyküsü **🖵…………….**

Diğer Organik Hastalıklar:

Aile Öyküsü: ailede ruhsal hastalık  **🖵…………….**

ailede alkol kullanımı **🖵…………….**

Deliryum öyküsü:

Nöbet öyküsü:

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“5-HT2A T102C polimorfizminin alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve agresyon ile ilişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

* Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Alkol dünya sağlığını tehdit eden sebeplerdendir, dünya üzerindeki ölümlerin % 3- 8 'inin direkt ya da indirekt sebebi alkol tüketimidir (1). Serotonin sistemi alkol kullanım bozukluğu da dahil olmak üzere hem bozukluğa yatkınlığı hem de bozukluğun gidişatını etkilemektedir. Hem davranışsal dürtüsellik (dürtüsel eylem, başlamış olan bir eylemi durduramama) hem de bilişsel dürtüsellik (davranışlarının sonuçlarını öngörememe/ ihmal etme) alkol bağımlılığında relaps ve ciddi gidişatın önemli öngörücülerindendir. Kısacası, dürtüsellik alkol tedavisinde mantıklı ve potansiyel bir hedeftir (1). İçme davranışının oluşumunda serotonin önemli rol oynamaktadır. Serotonin reseptörlerinin çeşitli subtiplerinin aktivasyonu, örneğin 5HT2A, 5HT2C, 5HT1B' nin etanol tüketimini azaltmaktadır. Düşük serotonerjik fonksiyon kötü dürtü denetimi,örneğin agresiflik ve kendini yaralama davranışı ile ilişkilidir (2). Alkol bağımlılarında tip 2a serotonin reseptör geni CC polimorfizimi ile dürtüsellik arasında belirgin bir ilişki olduğunu açığa çıkaran çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Çalışmalarda yüksek riskli CC genotipi SSS' deki azalmış 5-HT2A reseptörleri ile, bu da indirekt olarak erkek alkol bağımlılarında agresif davranış gibi dürtüsel davranış kliniğiyle, sigara bağımlılığıyla ve major depresif dönemdeki suisidal düşünceyle ilişkilendirilmiştir(1). Mekanizmadan bağımsız olarak HTR2A T102C polimorfizmindeki CC genotipi olan olgular, bu genin daha düşük ekspresyonuna ve daha az 5HT2A reseptörüne ve düşük serotonerjik aktiviteye eğilimli bulunmuşlardır(1). Coğrafyalar ve ırklar arasındaki genetik farklılıkların sonuçlarda da önemli bir değişiklik sağladığı göz önünde bulundurulursa Türkiye' deki bir örneklem grubunda da bu polimorfizmin araştırılmasının alkol bağımlılığının anlaşılmasında, etyolojinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmaya 100 alkol kullanım bozukluğu tanısı almış, 100 de kontrol grubu için herhangi bir madde kullanım bozukluğu ya da psikotik bozukluk tanısı almamış gönüllülerin alınması planlanmaktadır. Araştırmaya katılmanızın ölçek formlarını doldurma hızınıza bağlı olarak ortalama 20-40 dakikanızı alacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. The CC genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment – [Jakubczyk et al. - A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jakubczyk%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23321485) [J Psychiatr Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1.%09The+CC+genotype+in+the+T102C+HTR2A+polymorphism+predicts+relapse+in+individuals+after+alcohol+treatment) 2013 Apr;47(4):527-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.004. Epub 2013 Jan 12.
2. Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problem, Hwu HG, Chen CH- [Am J Med Genet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2.%09Association+of+5HT2A+receptor+gene+polymorphism+and+alcohol+abuse+with+behavior+problem) 2000 Dec 4;96(6):797-800.

* Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

* Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışmamız 1 yıl süresinde tamamlanması planlanan bir çalışmadır. Çalışmaya 100 alkol kullanım bozukluğu tanısı almış, 100 de kontrol grubu için herhangi bir madde kullanım bozukluğu ya da psikotik bozukluk tanısı almamış gönüllülerin alınması planlanmaktadır. Tüm hastalara ilk olarak SCID değerlendirmesi yapıldıktan ve psikiyatrik görüşme sonucunda alkol kullanım bozukluğu tanısı aldıktan sonra çalışmamıza katılan gönüllü çalışma grubunun sosyodemografik belirtileri kaydedilecektir. Hastalara Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi, Buss-Perry Ölçeği, Barratt Dürtüsellik, Penn Alkolizm Aşerme ölçeği, Wender Utah ölçeği uygulanacaktır. Araştırmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda kolunuzdan 1 tüp yaklaşık 2-3 ml kan alınacak ve gerek alkol kullanım bozukluğunu gerek de alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve agresyonu değerlendirmeye ışık tutacağı düşünülen gen varyasyonu incelenecektir.

* Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Çalışmamız araştırma amaçlıdır. Çalışmadan çıkarılan sonuçların, alkol kullanım bozukluğunun anlaşılmasında, bozukluğa eşlik eden dürtüsellikte genetik faktörlerin rolünün araştırılmasında, etyolojinin belirlenmesine katkı sağlamak, tedavi açısından da öneme sahip olan dürtüsellik ve agresyonun genetik ile ilişkilendirilmesinin açısından ışık tutacağı düşünülmektedir.

* Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

* Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırıcınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırıcınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

* Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorununuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI                 :  Ezgi Hancı

GÖREVİ           : Arş.Gör.Dr.

TELEFON         : 444 07 28 - 5066/6047

*(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)*

 Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Doç.Dr. A. Cem Şengül ve Arş. Gör. Dr. Ezgi Hancı tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek  bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

  Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

1. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
2. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim).*
3. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
4. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
5. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
6. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

**(Sağlıklı kontrol grubu için)**

Doç. Dr. A. Cem Şengül’ün sorumlu araştırmacısı olduğu, ““5-HT2A T102C polimorfizminin alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve agresyon ile ilişkisi” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmamız araştırma amaçlıdır. Çalışmadan çıkarılan sonuçların, alkol kullanım bozukluğunun anlaşılmasında, bozukluğa eşlik eden dürtüsellikte genetik faktörlerin rolünün araştırılmasında, etyolojinin belirlenmesine katkı sağlamak, tedavi açısından da öneme sahip olan dürtüsellik ve agresyonun genetik ile ilişkilendirilmesinin açısından ışık tutacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 2-3 ml kan alınmasına/ sosyodemografik belirtileri kaydedilmesine, Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Buss-Perry Ölçeği, Wender Utah ölçeği uygulanmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez 2-3 ml kan vermeniz/ psikiyatrik görüşmeye katılmanız,sosyodemografik veri formunu, Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Barratt Dürtüsellik Ölçeği Buss-Perry Ölçeği, Wender Utah ölçeğini doldurmanızdır.

Vereceğiniz kanda, 5-HT2A T102C polimorfizmi araştırılacaktır ve yapılacak işlem bir kereye mahsus kan vermeniz,psikiyatrik görüşmeye katılmanız, ölçek ve form doldurmanızdan ibarettir. Araştırıcınız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

***(Katılımcının Beyanı)***

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Doç. Dr. Cem Şengül ve Arş. Gör. Dr. Ezgi Hancı tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 1 kez, 2-3 ml kan vermeyi ve/veya psikiyatrik görüşmeyle,ölçek doldurma işlemini kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

