



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ALKOL BAĞIMLILARINDA *GHSR* rs2232165 GEN
POLİMORFİZMİNİN PLAZMA AÇILLI GRELİN
DÜZEYİNE ETKİSİ**

Gizem DÜZGÜN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ PROGRAMI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ALKOL BAĞIMLILARINDA *GHSR* rs2232165 GEN
POLİMORFİZMİNİN PLAZMA AÇILLI GRELİN
DÜZEYİNE ETKİSİ**

Gizem DÜZGÜN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ PROGRAMI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ
İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU**

**ANKARA
2022**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Alkol Bağımlılarında GHSR rs2232165 Gen Polimorfizminin Plazma Açilli Grelin Düzeyine Etkisi*” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/ hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/ araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Gizem Düzgün

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Biyoloji Tezli Yüksek Lisans Programında

Gizem DÜZGÜN tarafından hazırlanan

“Alkol Bağımlılarında GHSR rs2232165 Gen Polimorfizminin Plazma Açilli Grelin Düzeyine

Etkisi ” adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

06.07.2022

Prof.Dr. H.Sinan SÜZEN
Ankara Ü. Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Dilek AKYÜZLÜ
Ankara Ü. Adli Bilimler Enstitüsü
Üye

Doç.Dr. Ceylan BAL
Ankara Yıldırım Beyazıt Ü. Tıp Fakültesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof.Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Grelin	3
1.1.1. Grelinin İzolasyonu ve Moleküler Yapısı	4
1.1.2. Grelinin Etki Mekanizması	6
1.1.3. Grelinin Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkileri	8
1.1.3.1. GH Üzerine Etkileri	8
1.1.3.2. HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) Üzerine Etkisi	8
1.1.3.3. Isı Etkisi Üzerine	9
1.1.3.4. İştah Üzerine Etkisi	9
1.1.3.5. Dolaşım Sistemi Üzerine Etkileri	10
1.1.3.6. Diş Dokusuna ve Kemiğe Etkileri	11
1.1.3.7. Leptin Üzerine Etkisi	11
1.1.3.8. Obestatin Hormonu Üzerine Etkileri	11
1.1.3.9. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	12
1.1.3.10. Vagus Sinirine Etkileri	13
1.1.3.11. Diğer Endokrin Etkileri	13
1.1.4. Grelin ve Hastalıklar	14
1.1.5. Grelin ve Leptin	18
1.1.5.1. Leptin Reseptörleri	20
1.1.5.2. Leptin ve Grelin	21
1.2. Alkol	21
1.2.1. Etıl Alkol (Etanol)	22
1.2.1.1. Emilim ve Metabolizması	23

1.2.2. Alkol ve Karaciğer	25
1.2.3. Alkol Kullanım Bozukluğu	27
1.2.3.1. Bağımlılık Gelişimi	30
1.2.3.2. Bağımlılıkta Biyolojik Etkenler	30
1.2.3.3. Kalıtsal Etkenler	31
1.2.3.4. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı ve Alkol-Madde Kullanımı (DSM-V)	32
1.2.3.5. ICD-10 (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)	33
1.2.4. Alkol Kullanım Yaygınlığı ve Sıklığı	33
1.2.5. Alkolün Fizyolojik Etkileri ve Farmakolojisi	35
1.3. Amaç	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Gereçler	37
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
2.2. Olgu Seçimi	38
2.3. Kan Örneklerinin Toplanması	39
2.4. Sıvı kan örneklerinden genomik DNA İzolasyonu	40
2.5. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi	41
2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	43
2.6.1. PCR Bileşenleri	45
2.6.2. Primerler	45
2.6.3. PCR Programı	45
2.7. PCR Ürünü için Agaroz Jel Hazırlanması	47
2.8. PCR Ürününün <i>BmrI</i> Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi	47
2.8.1. <i>BmrI</i> Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi	48
2.9. <i>BmrI</i> Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi	49
2.10. Kan Örneklerinde Açilli Grelinin Düzeyinin Ölçülmesi	50
2.11. İstatiksel Analiz	50
3. BULGULAR	51
3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi	51

3.2. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 Polimorfizm Analiz Sonuçları	54
3.3. Karşılaştırma Grubu Bireylerinin <i>GHSR</i> rs2232165 Polimorfizm Analiz Sonuçları	55
3.4. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireyler ile Karşılaştırma Grubu Bireylerinin <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi Genotipleri Açısından Karşılaştırılması	56
3.5. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireyler ile Karşılaştırma Grubu Bireylerinin Plazma Açilli Grelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	57
4. TARTIŞMA	58
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
ÖZET	66
SUMMARY	67
KAYNAKÇA	68
EKLER	83
Ek-1: Etik Kurul Onayı	83
ÖZGEÇMİŞ	85

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, *GHSR* rs2232165 polimorfizmi genotiplerinin plazma açilli grelin düzeylerine ve alkol kullanım bozukluğuna etkisi araştırılmıştır. Karşılaştırma grubu (n=50) ve alkol kullanım bozukluğu (n=50) olan bireyler PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Plazma açilli grelin düzeyi ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bu çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarına yön veren, tüm bilgisini benimle paylaşan değerli danışman hocam **Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**'ye teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen **canım anneme ve babama** minnettarlığımı belirtmekten zevk duyarım.

Tezimi destekleyen **ANKARA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ**'ne teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

aa	Amino asit
ACTH	Adeno kortikotropik Hormon
ADH	Alkol Dehidrogenaz
aGAH	Aktif Grelin
AGRP	Agouti-Related Protein
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AKB	Alkol Kullanım Bozukluğu
ALDH	Aldehit Dehidrogenaz
AMATEM	Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
ARC	Arkuat Nukleus
bç	baz çifti
BKİ	Beden Kitle İndeksi
cAMP	Siklik Adenozin monofosfat
cDNA	Komplementer DNA
C-grelin	C-terminal parçası
CYP2E1	Sitokrom P450 2E1
Da	Dalton
dGAH	Desaçıl Grelin
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksinükleotid trifosfat
DSM-V-TR	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EtBr	Etidyum bromür
F-Primer	Forward primer
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon

GAH	Grelın
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salıcı Hormon
GHRH-R	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü
GHRL	Progrelin
GHRP-6	Büyüme Faktörü Salıcı Peptid-6
GHS	Growth Hormone Secretory/Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GHS-R	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GHS-R1a	GHS-R tip 1a
GHS-R1b	GHS-R tip 1b
GOAT	Ghrelin O-Acyltransferase
GPR	G proteine bağı reseptör
HD	Hemodializ
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPA	Hipotalamo-hipofiz-adrenalin
ICD-10	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-10
ICV	İntraserebroventriküler
IP	İntraperitoneal
IQR	Çeyrekler arası aralık
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
kDa	Kilodalton
LH	Lüteinize Edici Hormon
Maks	Maksimum
MBOATs	Membrane-Bound O-Acyltransferase
MCH	Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon
MEOS	Mikrozomal Etanol Oksidasyon Sistemi
Min	Minimum
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrit
nmol	Nanomol
NPY	Nöropeptit Y
NPY/AGRP	Nöropeptit Y/Agouti-Related Peptide

OB-Rb	Leptin Hormonu Uzun Reseptörü
Ort	Ortalama
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	Peritoneal dializ
PKOS	Polikistik Over Sendromu
RFLP	Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi
RIA	Radyoimmun Analiz
R-Primer	Reverse primer
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SS	Standart Sapma
TBE	Tris Borat EDTA
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
X/A	Grelın Hücreleri

ŞEKİLLER

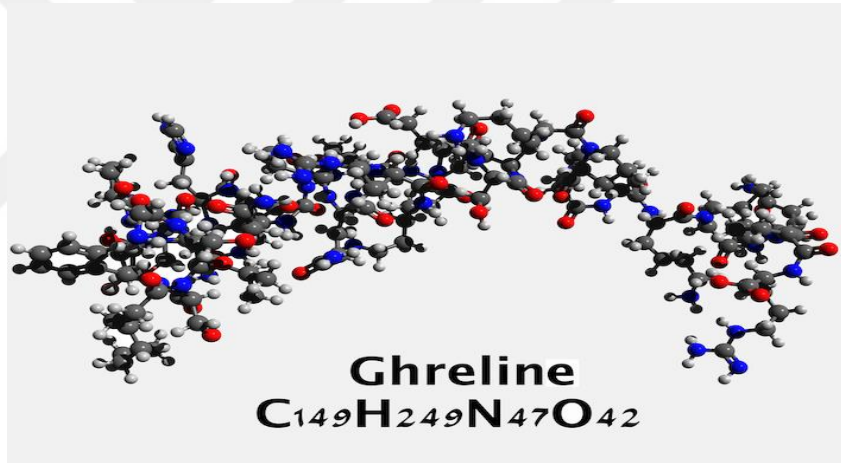
Şekil 1.1.	Grelın hormonunun moleküler gösterimi	1
Şekil 1.2.	Grelinin yağ asidi bağlanmamış formu	2
Şekil 1.3.	Midede yer alan X/A hücreleri	4
Şekil 1.4.	Grelinin moleküler yapısı	5
Şekil 1.5.	Grelın reseptörü (GHS-R tip 1-a)	7
Şekil 1.6.	Grelın ve insülin düzeylerinde öğünlere bağlı değişiklikler	10
Şekil 1.7.	Leptinin moleküler yapısı	19
Şekil 1.8.	Leptinin üç boyutlu gösterimi	19
Şekil 1.9.	Leptin tersiyer yapısının stereo görünümü	19
Şekil 1.10.	Leptin hormonunun şematik olarak rolleri	20
Şekil 1.11.	Etil alkolün üç boyutlu gösterimi	23
Şekil 1.12.	Düşük ve yüksek konsantrasyonlu etanol metabolizması	24
Şekil 1.13.	CYP2E1'in üç boyutlu gösterimi	25
Şekil 1.14.	Alkol kullanım bozukluğu döngüsü	28
Şekil 2.1.	Sıvı kan örneklerinden "Qiagen Mini Kit" yöntemi ile izole edilen DNA'ların agaroz jel elektroforezindeki görüntüsü	42
Şekil 2.2.	PCR'ın basamakları	45
Şekil 2.3.	<i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmini içeren gen bölgesine ait PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü	47
Şekil 2.4.	<i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 445 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, <i>BmrI</i> restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs2232165 (C>T) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görölmektedir.	48
Şekil 2.5.	<i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi RFLP analizi agaroz jel görüntüsü M:100 bç DNA ladder; 1,2,4,8: CC (345 bp + 100 bp); 3: CT (445 bp + 345 bp + 100 bp).	49

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları	46
Çizelge 2.2. <i>GHSR</i> rs2232165 gen bölgelerinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ile özelliklerinin	46
Çizelge 2.3. <i>GHSR</i> rs2232165 gen bölgelerinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı	46
Çizelge 2.4. <i>GHSR</i> rs2232165 gen polimorfizmini belirlemek için kullanılan <i>BmrI</i> restriksiyon enziminin kesim koşulları	48
Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu (AKB) tanısı almış bireyler ile karşılaştırma grubuna ait sosyodemografik bilgiler	53
Çizelge 3.2. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 genotip frekansları	54
Çizelge 3.3. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 alel frekansları	54
Çizelge 3.4. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları	55
Çizelge 3.5. Karşılaştırma grubundaki bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi genotip frekansları	55
Çizelge 3.6. Karşılaştırma grubundaki bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi alel frekansları	56
Çizelge 3.7. Karşılaştırma grubundaki bireylerde <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları	56
Çizelge 3.8. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireyler ile karşılaştırma grubunun <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi genotip frekanslarının karşılaştırılması	57
Çizelge 3.9. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireyler ile karşılaştırma grubundaki bireylerin açilli grelin düzeylerinin karşılaştırılması	57
Çizelge 4.1. Bu çalışmada ve diğer popülasyonlardaki <i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizminin genotip sıklığı	60

1. GİRİŞ

Grelın hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında (C₁₄₉H₂₄₉N₄₇O₄₂) keşfedilmiştir (Kojima ve ark., 1999, Şekil 1.1). Esas olarak mide fundusundan salınan lipopeptid yapıda 28 amino asitten (aa) oluşan bir hormondur (Kojima ve ark., 1999; Aydın ve ark., 2006). Grelın, mide dışında tiroid bezi, böbrekler, gonadlar, hipofiz, ince bağırsak, meme, plasenta, akciğer, dişler, hipotalamus, kalp, immün sistemi, tükürük bezi, santral sinir sistemi ve pankreasın epsilon, alfa ve beta hücreleri gibi birçok doku ve organda da sentezlenmektedir. (Kojima ve ark., 2005; Aydın ve ark., 2006; Kierson ve ark., 2006; Aydın ve ark., 2007).



Şekil 1.1. Grelın hormonunun moleküler gösterimi (<https://www.calculersonimc.fr/a-quoi-sert-ghreline-lhormone-de-faim/>)

Grelın iki sözcüğün birleştirilmesi ile türetilen bir isimdir. “Grow” sözcüğü Hint-Avrupa dil ailesinde gelişim anlamına gelmektedir. Bu sözcüğün kökü olan “ghre” ile salgılama manasına gelen “relın” sözcüklerinin birleşiminden oluşmaktadır (Kojima ve ark., 1999). Aynı zamanda “iştah hormonu” (appetite hormone) olarak da adlandırılmaktadır (Wren ve ark., 2001). Hormonun keşfinden itibaren “Ghr”, “G-HH”, “Ghrl” (Aydın, 2006) ve “h-GHS” (Groschl ve ark., 2004) gibi farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Dr. Aydın 2006’da “Grelın Appetite Hormone” sözcüklerinin baş

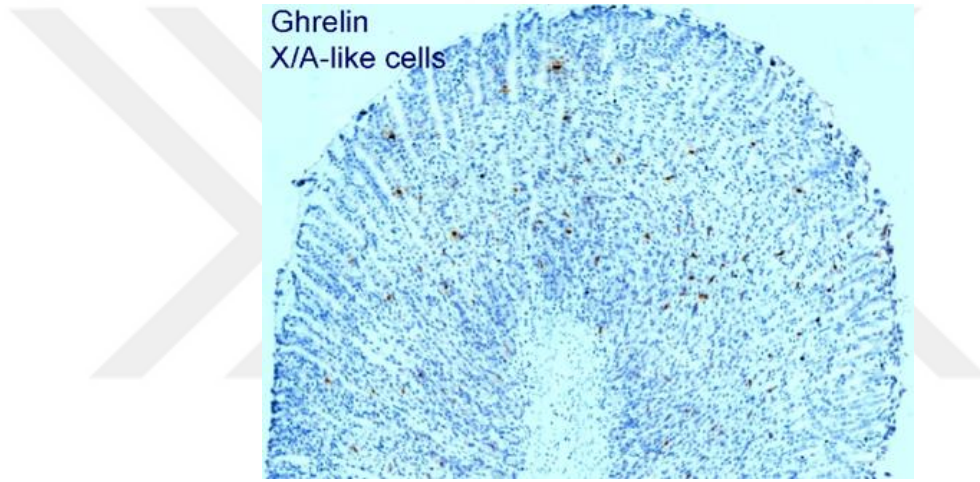
1.1. Grelın

Midede grelin hücreleri (X/A benzeri hücreler, Şekil 1.3) 1954 yılında Davis tarafından keşfedilmiştir (Davis, 1954). Grelinin keşfine kadar bu hücrelerin içindeki granüllerin ne işe yaradığı keşfedilmemiştir. Met-enkefalinin sentetik peptid analoğu in vitro koşullarda 1976'da Bowers ve ark. tarafından bulunmuştur. "Growth Hormone Secretary" (GHS) olarak adlandırılan bu madde büyüme hormonu salınımına neden olmaktadır (Bowers ve ark., 1980). Bu sentetik peptidin benzeri, tirozin-D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂'den oluşmaktadır. Hipofizde doğrudan etkilenmektedir (Kojima ve ark., 2005). Büyüme faktörü salıcı peptid-6 (GHRP-6) güçlü bir GHS ve bir hekzaeptiddir ve 1984'te sentezlenmiştir. İn vivo ve in vitro yapılan araştırmalarda da aktif olduğu gösterilmiştir (Bowers ve ark., 1984).

Peptid yapısında olmayan GHS sindirim harici bir yolla veya ağızdan alındığında büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdığından dolayı etki mekanizmaları (özellikle GHS) yıllarca incelenmiştir. Araştırmaların ilk yıllarında büyüme hormonu salıcı hormonun (GHRH), dış kaynaklı GHS'lerin büyüme hormonu (GH) salınımının başka olacağı sanılmıştır fakat ayrıntılı araştırmalar sonucunda hipotalamik GHRH'nin hipofiz bezini uyarmasıyla büyüme hormonunun salınımını arttırdığı kanıtlanmıştır (Korbonits ve ark., 2004; Aydın ve ark., 2006). Dolayısıyla, moleküler tekniklerin gelişmeye başlaması ile Davis tarafından 1954'te saptanan grelin hücreleri (X/A) gibi hücrelerin içlerinde yer alan granüller klinik kimya, biyokimya ve moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte açıklanabilmiştir.

Grelın hormonu birçok dokuda sentezlenmektedir. X/A benzeri hücrelerin sentezlendiği granüller aşağıda hormon salgılayan dokular için geçerli olan bilgelere uymamaktadır. Keşfinden 45 yıl sonra X/A hücrelerin sentezlendiği granüllerin midenin çıkarılmasıyla bir değişikliğin olmadığı dolayısıyla diğer organların grelinin sentez kapasitesini arttırdığı dolayısıyla biyolojik sıvılardaki grelin birikimine eklendiği keşfedilmiştir (Aydın, 2007).

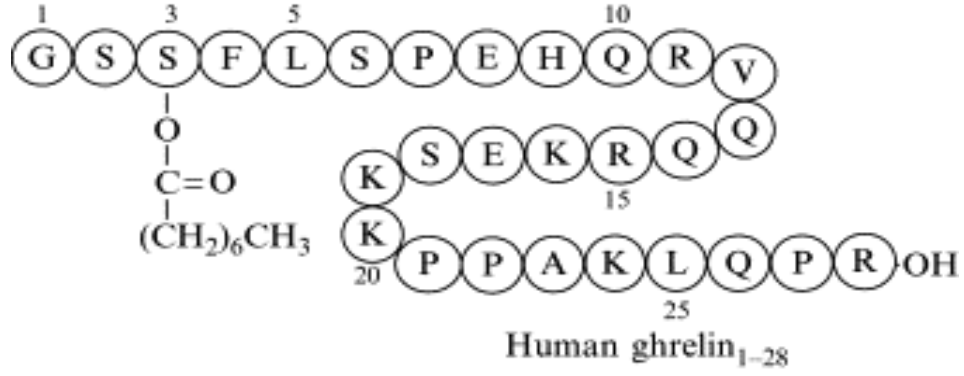
- a) Hormonuna özgü bir problem ortaya çıktığında doku vücuttan çıkarıldığı zaman ürettiği iç salgının yokluğundan kaynaklanmaktadır.
- b) Bu doku vücudun farklı bir yerine implante edilerek görülen sorunu ortadan kaldırmalıdır. Beklenen sonuç her zaman görülemeyebilir. Örneğin sinir sistemiyle birlikte çalışan hipofiz bezi gibi dokulara implantasyon yapıldığında muhtemel sonuç elde edilemez.
- c) Dokuda görülen sorunlar hormonun vücuda enjekte edildiği zaman ortadan kalkması beklenir.



Şekil 1.3. Midede yer alan X/A hücreleri (<https://www.semanticscholar.org/>)

1.1.1. Grelinin İzolasyonu ve Moleküler Yapısı

Grelin hormonları insan (Şekil 1.4), sıçan (Kojima ve ark.,1999), köpek, koyun, domuz, sığır, rhesus maymunu (Angeloni ve ark.,2004) ve fare (Tanaka ve ark.,2001) gibi farklı türlerde tanımlanmıştır. Moleküler ağırlıkları yaklaşık 3300 Da'dur. İnsan grelin yapısı, fare ve sıçan grelini ile aynı yapıya sahiptir ve grelin öncülü (pre-progrelin) insandaki gibi 117 amino asitten oluşmaktadır. Bununla birlikte insan grelininde N-terminal ucunda serin aa. yer almaktadır. Sekiz karbonlu yağ asidi içeren gruba oktanil grubu denilmektedir ve bu oktanil grubu serin aminoasidine bağlıdır (Şekil 1.4). Grelinin yarılanma ömrü 15-20 dakikadır (Aydın ve ark.,2006).



Şekil 1.4. Grelinin moleküler yapısı (<https://www.sciencedirect.com/>)

Grelin geni 5 farklı ekzondan oluşmaktadır. Moleküler ağırlığı 13 kDa olan pre-progrelin molekülü bu 5 ekzonun birleşmesiyle ortaya çıkar. Grelin ikinci ve üçüncü ekzondan oluşmaktadır. 23 aa.'ten oluşan birinci ekzon kodlamaya katılmaz ve geriye kalan kısım “artık” olarak adlandırılır ve bu kısım atılır. Bunun sonucunda 94 amino asitten oluşan progrelin oluşur. Progrelin molekülünün de ayrılmasıyla 28 amino asitten oluşan grelin molekülü ve 66 amino asitten oluşan C-terminal parçası (C-grelin) ortaya çıkmaktadır. N-oktanil grubu grelin molekülünün 3.'üncü amino asidi olan serin'e bir yağ asidi bağlar ve aktif form meydana gelir. Bu aktif form, açilli grelin olarak da adlandırılır ve büyüme hormonunun salınımını sağlar. Des-açil grelin yağ asidi bağlanmamış formdur (Şekil 1.2). Dolaşımda bulunan grelinin %20'si açilli grelidir. Sekiz karbonlu yağ asidi grelin molekülünün 3. amino asidi olan serin'e bağlanarak grelinin açillenmesini sağlar böylelikle grelin hormonunun aktivitesi değişir ve bu özellik sadece grelin hormonunda görülmektedir. Yağ asidi bağlanmasını katalizleyen enzim, 2008 yılında Yang ve ark. tarafından Ghrelin O-Acyltransferase (GOAT) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Hoffmann 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada Membrane-Bound O-Acyltransferases (MBOATs) olarak tanımlanan enzim grubunda yer alan GOAT'ı bulmuştur (Hoffmann, 2000). C-grelinden, 'obestatin' sentezlenir. Obestatin, bir grelin antagonistidir ve G proteine bağlı reseptör (GPR) grubunda yer alan GPR39'a bağlanıp etkisini gösterir (Litwack, 2008; Yang ve ark., 2008).

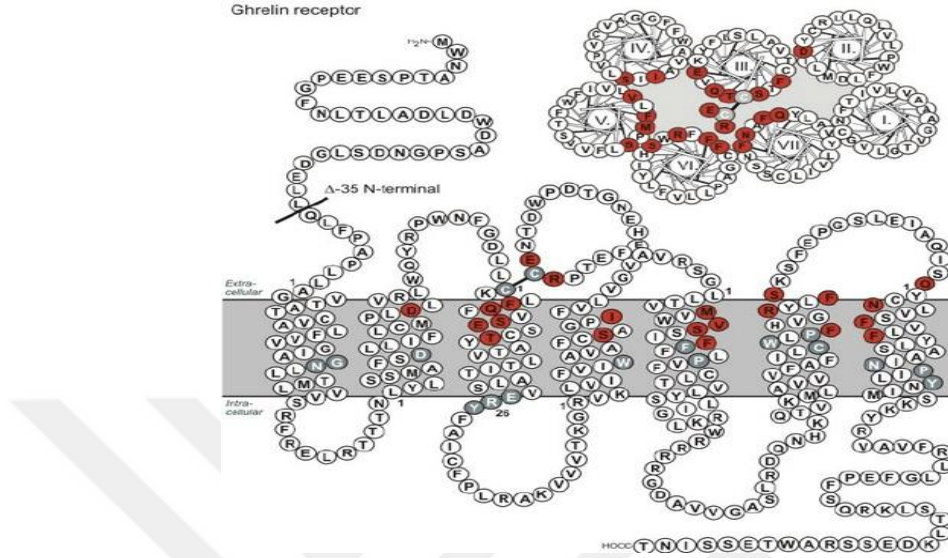
Farklı memeli türlerinde molekülün N-terminal ucundaki 10 amino asitlik bölge benzerlik göstermektedir. Bu benzerliğin 3.'üncü amino asidin açılmesi için önemli olduğu ve 'enzimatik ayakizi'ne neden olduğu düşünülmektedir. C-terminal ucundaki 18 amino asitlik bölgede böyle bir benzerlik görülmemiştir (Karbonits ve ark., 2004; Kojima ve ark., 2005; Litwack, 2008).

1.1.2. Grelinin Etki Mekanizması

Grelin GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tip 1-a reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir (Miller ve ark., 2005). Reseptöre bağlandığında büyüme hormonu salgılatıcı hormon (*GHRH*)'un hipotalamustan salınımı uyarılmaktadır. Yapılan çalışmalarda iki tip GHS reseptörü (GHS-R tip 1-a ve tip 1-b) olduğu tespit edilmiştir (McKee ve ark., 1997). GHS-R tip 1-a uzun yapılı olup fonksiyonel olarak aktiftir ve sinyali ileten reseptördür (Şekil 1.5). GHS-R tip 1-b'de ise transmembran alanları 6 ve 7 olmadığından kısa yapılıdır ve ligand bağlama ile sinyal iletim özelliği bulunmamaktadır. Fakat GHS-R tip 1-b'in grelinin öncelikli dokularında etkinliğini göstermesinde GHS-R tip 1-a ile etkileşim halinde olduğu tahmin edilmektedir (Smith ve ark., 1997). Grelin GHS-R1b'ye bağlanmaz ve bu nedenle GHS-R1b üzerinden sinyal vermez. Bu nedenle, grelin aracılı sinyalleşme üzerindeki bu kısaltılmış reseptörün fonksiyonu açıklanmaya çalışılmaktadır (Mary ve ark., 2013). GHS-R1a'nın GHS-R1b ile homodimerize ve heterodimerize edebildiği saptanmıştır. GHS-R1b, GHS-R1a sinyalleşmesi üzerinde olumsuz bir etki yaratmaktadır.

GHS-R1b'nin olumsuz işlevi için iki farklı mekanizma öne sürülmüştür. GHS-R1b'nin plazma membranına (6, 7) akışın olmamasıyla hücre içi saklama ve sinyal göndermeyen yapıda GHS-R1a'nın uyumlu bir alanını oluşturan uyum mekanizmasıdır. Bu sonuçlar, yeniden yapılanan lipid veziküllerinin in vitro deneylerinden ve transfeksiyon hücrelerden elde edilmiştir. Her iki mekanizma da fizyolojik hücre ortamına dahil olabilir. Bununla birlikte, her iki mekanizma da görünmese de özel olarak, GHS-R1a ve GHS-R1b heteromerinin hücre içi tutulması, bildirilen tam G-protein aktivasyon blokajını ve beta-arrestin alımını tesadüfi bir işe

yaramaz mekanizma haline getirecektir, çünkü her iki sinyal yolu da plazma zarından kaynaklanmaktadır (Mary ve ark., 2013).



Şekil 1.5. Grelin reseptörü (GHS-R tip 1-a) (<https://www.researchgate.net/>)

Oreksinler ve melanini yoğunlaştırıcı hormon (MCH), lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilir ve beyinde iştahı canlandırıcı peptidlerdir (Qu ve ark., 1996; Sakurai ve ark., 1998). Bu familyaya son zamanlarda katılan hormonlardan biri Nöropeptit Y (NPY)'dir. İkinci katılan hormon “agouti-related protein” (AGRP)'dir ve arkuat nukleusta üretilir. Besin alımını baskılayan nöropeptidler, arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen hormonlardır (Lu ve ark., 2002). Aguti geninin üretimi sonucunda agouti-related proteini meydana gelir ve normal şartlarda melonisiti uyarıcı hormon ile çalışır. Obezitenin gelişmesi ve deri renginin değiştiği durumlarda fazla üretildiği gözlemlenmiştir. NPY, santral sinir sisteminden besin alımını uyaran 36 amino asit uzunluğunda öncelikli peptiddir (Clark ve ark., 1984). Midesi dolu veya boş olan hayvanlarda yiyecek alımının artması ve ısı üretiminin azalması santral olarak uygulanması ile meydana gelmektedir. Buna rağmen yiyecek alımında azalma immun nötralizasyonu veya endojen NPY azalması ile olmaktadır. Bu tarz gözlemler yeme bozukluklarının tedavisinde NPY'nin veya grelinin kullanılabileceğini düşündürmektedir (Clark ve ark., 1984).

1.1.3. Grelinin Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkileri

1.1.3.1. GH Üzerine Etkileri

Grelinin ilk keşfedilen etkisi GH (büyüme hormonu) ile olan ilişkisidir. İki farklı biçimde GH salınımı meydana gelmektedir: Birinci yolda büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) aracılığıyla hipofiz içine girer. Büyüme hormonu salınımı, hücre içi cAMP seviyesini yükselterek uyarır. İkinci yolda ise grelinin hipofiz zarında bulunan GHS-Reseptörü veya büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) aracılığıyla hipofizin içine girer ve fosfolipaz C aktivasyonu gerçekleşir ve GH salınımı uyarılır. İn vivo ve in vitro koşullarda doz bağımlı olarak grelin büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (Kojima ve ark., 1999; Date ve ark., 2000; Arvat ve ark., 2000; Peino ve ark., 2000). Grelinsomatomastatin salınımı azalırken büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHRH) salınımı artmaktadır. Memeliler dışındaki canlılarda da büyüme hormonu salınımı grelin ile artmaktadır (Kaiya ve ark., 2007).

1.1.3.2. HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) Üzerine Etkisi

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) plazma seviyelerinin grelin düzeyleri ile ilişkili olduğunu tarla fareleri ile yapılan bir çalışmada ispatlanmıştır (Nieminen ve ark., 2004). HDL düzeyleri ile açık plazma grelin düzeylerinin pozitif korelasyon, kilo, BKİ, trigliserid düzeyi, kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi düzeyleri ile de negatif korelasyon gösterdiği açıklanmıştır (Park ve ark., 2005). Başka araştırmalarda ise HDL partiküllerine grelinin bağlandığını böylelikle HDL içeren lipid fraksiyonlarındaki varlığı saptanmıştır. Toplam grelin ölçümü yapılarak, kadınlarda HDL kolesterolünün ve grelin düzeylerinin negatif korelasyonla kadınlarda saptanmasıyla da HDL partiküllerinin grelinin dolaşımdaki taşıyıcıları olarak muhtemel görevini de doğrular niteliktedir (Saad ve ark., 2002).

1.1.3.3. Isı Etkisi Üzerine

Periferal ya da santral yolla doza bağımlı olarak uygulanan grelin ısının artmasına neden olur. Isı artışında farklılık oluşması uygulanma şekline bağlıdır. Örneğin 10-60 dakika arasında gerçekleşen ısı artışı greline intraserebroventriküler (ICV) verildiğinde gözlemlenmiştir. Bununla birlikte intraperitoneal (IP) verildiğinde ısı artışının 5-20 dakika aralığında olduğu görülmüştür. Isı değişiminin neden kaynaklandığı bilinmemekle birlikte, grelinin enerjinin korunmasında ve harcanmasında rol oynadığı tahmin edilmektedir. (Kaiya ve ark., 2007).

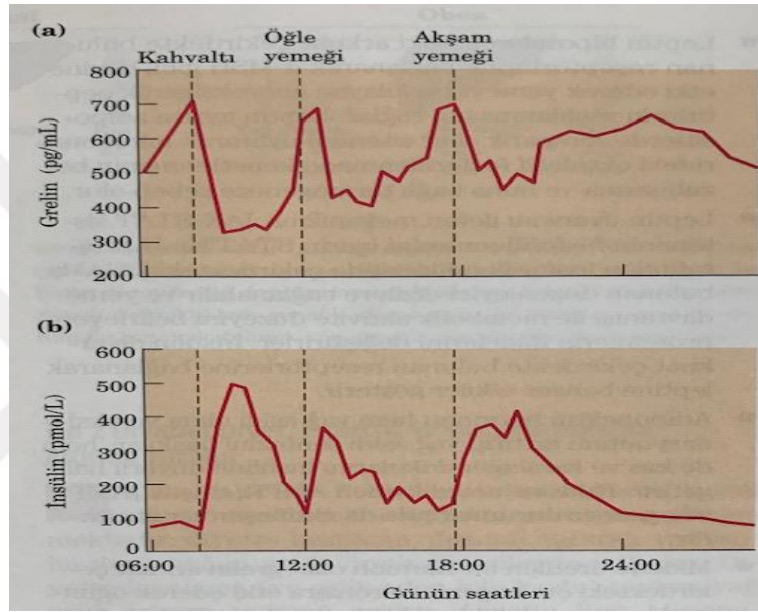
1.1.3.4. İştah Üzerine Etkisi

Yemek yememiz sadece sinir sistemiyle değil aynı zamanda hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Obestatin (Zhang ve ark., 2005) ve kolesistokinin (Tümer, 1989) yeme esnasında salınır böylelikle doyma hissi oluşur. Obestatin ve kolesistokinin grelin salınımını mide ve diğer dokularda arttığı için kan ve tükürük derişimini de %70-80 oranında (Korbonits ve ark., 2004; Kojima ve Kangawa, 2005; Aydın ve ark., 2006) yükseltmektedir. Böylelikle yemeyi başlatan grelin (Wren ve ark., 2001), iştahı baskılayan obestatin (Zhang ve ark., 2005), yemek yemeyi sonlandıran ise kolesistokinindir.

Deneyssel olarak iştah üzerine grelinin etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir (Aydın ve ark., 2006). Grelinin iştah üzerine etkisinin 3 yolla olduğu kabul edilmektedir:

- 1- Grelın midede sentezlendikten sonra kan yoluyla kan-beyin bariyerini aktif taşıma geçer ve beyin diğer bölümlerine ve ARC'ye ulaşır (Aydın ve ark., 2006).

- 2- Periferik olarak grelin sentezlendiğinde vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve GHS-R'nin ekspresyonuna sebep olur. Böylelikle hipotalamusu, vagal bağlantısı olan nükleus solitariusla uyarmış olur (Aydın ve ark., 2006).
- 3- Hipotalamusta grelin lokal olarak da sentezlenebilir. Böylece ARC'deki diğer hücreleri ve Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) direkt olarak uyarabilir (Aydın ve ark., 2006).



Şekil 1.6. Grelinin ve insülin düzeylerinde öğünlere bağlı değişiklikler (Cummings. Ve ark., 2001)

- (a) Grelinin plazma düzeyleri, açlık hissine paralel olarak normal öğün saatlerinden (sabah 7 kahvaltı, öğlen 12 öğle yemeği, akşam 5:30 akşam yemeği) hemen önce keskin bir artış gösterir ve öğünlerden sonra hızla düşer.
- (b) İnsülin düzeyleri her öğünden hemen sonra kan glukoz derişimindeki artışa yanıt olarak yükselir.

1.1.3.5. Dolaşım Sistemi Üzerine Etkileri

Grelinin mRNA'sının aortta ve kalpte de olduğu gösterilmiştir (Gnanapavan ve ark., 2002; Nagaya ve ark., 2001). Gönüllü insanlara, grelin verildiğinde arterial basıncın değişmeden kalp atım hızının düştüğü görülmüştür (Nagaya ve ark., 2001). Sıçanlara grelinin ICV enjeksiyonu nükleus solitarius'ta yapıldığında sempatik

aktiviteyi baskıladığı ve kan basıncıyla kalp hızını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Lin ve ark., 2004). Hipofizektomi yapılan sıçanlarda ise GHS uygulamasından sonra kalp gelişiminin sağlıklı olduğu tespit edilmiştir. Arterlerde yer alan endotelin-1'in damar daraltıcı etkisi grelin ile ortadan kalkmıştır (Nagaya ve Kangawa, 2003).

1.1.3.6. Diş Dokusuna ve Kemiğe Etkileri

Grelın sıçanlarda osteoblastların proliferasyonunu ve değişmesini uyarmaktadır. Diş sıçanlara 12 hafta süresince diş sıçanlara peptid analogu olan ipamorelin ya da GHRP-6 verilmiştir. Bunun sonucunda kemik dansitometri ölçümlerinde in vivo kemik mineralizasyonunun arttığı belirtilmiştir (Ahnfelt-Ronne ve ark.,2001; Fukushima ve ark.,2005). Grelın esas sentez yeri olan midenin ameliyatla çıkarılması, grelinin biriktiği yerde bir boşluk oluşabileceği ve bundan dolayı kemik doku kaybının mümkün olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Dişlerde bulunan grelinin diş dokusunu yenilediği ve dişlerin meydana geldiği zamanlarda da diş gelişimine yardımcı olduğu tezi ileri sürülmüştür (Aydın ve ark., 2007).

1.1.3.7. Leptin Üzerine Etkisi

Leptin hematopoietik sitokinlere yapıca benzemektedir. Cys 96 – Cys 146 arasında disülfid bağı kapsar ve 4 α -sarmal yapmaktadır. Önceden beyaz yağ dokudan leptinin sentezlendiği sanılmaktadır fakat sonradan yapılan araştırmalarla leptinin hipotalamus, kahverengi yağ dokusu, iskelet kası, gastrik epitel, sinsisyotrofoblast ve hipofiz bezi gibi birçok dokuda da sentezlendiği belirtilmiştir (derlenmiş makale; Aydın ve ark., 2006).

1.1.3.8. Obestatin Hormonu Üzerine Etkileri

Zhang ve arkadaşları tarafından 2005'te obestatin keşfedilmiştir ve anorektik bir peptiddir (Zhang ve ark., 2005). Obestatin kilo alımını baskılar ve grelin ile aynı

gen tarafından kodlanır. Bu hormonun keşfi yeni olmakla birlikte sıçanlarda ve insanda hipotalamus, hipofiz, ince bağırsak ve mide gibi dokularda da sentezlendiği açıklanmıştır. Obestatinin grelin ile bağlantılı bir peptid olduğu yapılan araştırmalarda ifade edilmiştir ve bu hormonun etkilerinin de şu şekilde olabileceği belirtilmiştir (Sibilia ve ark., 2006; Zizzari ve ark., 2007):

- 1- Obestatin ve grelin birbirine karşıt etki göstermektedir.
- 2- Obestatinin farelerde sistematik enjeksiyonu ve intraserebroventriküler besin alımını engellerken, grelin çeşitli canlılarda beslenmeyi uyarmaktadır.
- 3- Tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu ile sıçanlarda şişmanlamayı engellemektedir.
- 4- Siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarının hücrelerde artması etki gösterdiği anlamına gelmektedir.

1.1.3.9. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sempatik aktiviteyi grelin önler ve vazodilatasyona neden olur. Böylelikle tansiyonu düşürmesine karşın leptinin sempatik aktivitesini artırır. Grelini enjeksiyonu intraserebroventriküler olarak nükleus traktus solitariusla vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna neden olmaktadır. Kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkilidir. Üçüncü ventriküle grelinin 1 nmol intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (Date ve ark., 2000).

Grelinin parasempatik aktivite üzerinde hızlandırıcı bir etkisi varken sempatik aktivitedeki vagal boşalma ve kardiyovasküler üzerinde ise engelleyici etkisinin olduğu görülmüştür (Date ve ark., 2000; Date ve ark., 2002).

1.1.3.10. Vagus Sinirine Etkileri

Vücudumuzdaki 10.'uncu sinirimiz vagus siniridir ve grelinin etkisini anlamamızda önemli bir yere sahiptir. Afferent dorsal beyin sapının nukleus traktus soliteryusunda abdominal vagus sonlanmaktadır. Buraya ulaşan bilgi hipotalamus amyglada, kortekse ve otonomik motor çekirdeği de dahil beyin farklı alanlarına yayılmaktadır. Grelın reseptörlerinin afferent uçlara gönderilmesi için önce vagal afferent nöronlarında sentezlenmesi gerekmektedir. Periferal grelinin indüklediği beslenme etkisi vagal afferentin blokajı ile durdurulmaktadır. GH'nin salınımını oluşturan NPY nöronlarının aktivasyonudur. Vagatomi GH salınımını inhibe ederek salınımı engeller (Le Roux ve ark., 2005). Vagus sinirinin kesilmesiyle iştahın farklılaştığı görülmüştür. Böylelikle vagus sinirinin grelin hormonuna bağlı olmayarak iştahı etkilediğini göstermiştir (Arnold ve ark., 2006).

1.1.3.11. Diğer Endokrin Etkileri

Hipofizden salınan prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH), adenokortikotropik hormon (ACTH) ve lüteinize edici hormon (LH) üzerine grelinin etki etmediği fakat büyüme hormonu salgısını arttırdığı deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır (Arvat ve ark., 2001).

Yapılan deneysel çalışmalarda gönüllü bireylerde grelin uygulandığında ACTH, GH, kortizolü ve iştahı uyardığı, fakat leptin uygulandığında uyarılmadığı belirlenmiştir. Grelın hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını GHS'yle aynı şekilde uyarmaktadır. Primer olarak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkileyen ve insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt olarak uyaran grelin ve GHS'dir. HPA aksının uyarısını uzun süreli GHS tedavisi zayıflatmaktadır. GHRH veya GH reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerin çocuklukta ACTH salınımının GHS ve grelin ile normal bireylere göre daha etkili uyarıcı etkisinin olduğu bulunmuştur. Kortizol düzeyi Cushing sendromlu bireylerde artmaktadır ve grelin düzeylerini etkilememektedir (Aydın ve ark., 2006).

GHS-R 1-a ekspresyonunun artması kortikotrop adenomalarda meydana geldiğinde, grelin ve GHS'nin ACTH ve kortizol yanıtı da artmaktadır. Bunların yanında grelin, glukagon, aldosteron, ACTH, GH, prolaktin salınımı, mide asidi sekresyonunu ve GHRH ekspresyonunu artırdığı, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonunu etkilediği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği ve mide motilitesi üzerine olumlu olarak etki ettiği ispatlanmıştır (Korbonits ve ark., 2004; Aydın ve ark., 2006).

Sıçanlardaki hasara karşı grelin koruyucusu alendronate ve indüklenmiş gastriktir (Iseri ve ark., 2005). Grelın aynı zamanda hepatik ve pankreas dokularını oksidatif hasara karşı korumaktadır (Kasımay ve ark., 2006). Sağlıklı köpeklerde grelin seviyesinin metilprednisolon verildiğinde bile değişmediği gözlenmiştir (Yılmaz ve ark., 2006). Grelın üreten immuno reaktif hücreleri üzerine çinko ilave edildiğinde etkisinin olmadığı gastrointesinal dokuda gözlemlenmiştir (Bolkent ve ark., 2006). Şiddetli soğuk strese bağılı olarak sıçanlarda makrofaj aktivitesinin artmasına neden olur ve bu durumda grelin verildiğinde aktivitenin azaldığı görülmüştür (Tumer ve ark., 2007).

1.1.4. Grelın ve Hastalıklar

Grelının hastalıklarla ilişkisi hakkında birçok araştırma yaş ve cinsiyet dikkate alınarak yapılmıştır. Hastalıklara bağılı olarak değişiklik göstermesinin sebebi lipopeptid yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğın boy kısalığında grelin miktarı artmakta (Karydis ve ark., 1998) akromegalili hastalarında ise ya azalır ya da değişmemektedir. GH yetersizliğı olan hastalara GH verildiğinde grelin seviyeleri düşmektedir. GH tedavisi ile ulaşılan sonuçların insülin direncine dayanarak veya bölgesel ya da toplam gelişebildiğı düşünölmektedir (Kojima ve ark., 2005; Aydın ve ark., 2006).

Çöliyak (Selimoglu ve ark., 2006; Peracchi ve ark., 2003) bulimia nevroza, kaşeksi, kansere bağılı anoreksia ve anoreksia nevroza gibi hastalıklarda kan grelin

miktarları artmaktadır (Shiia ve ark., 2002; Tolle ve ark., 2003). Beden kitle indeksi (BKİ) düştükçe bu artış daha da belirginleşmektedir (Kojima ve ark., 2005). Grelinin plazma seviyesinin düşmesi için glutenin kısıtlanması gerekmektedir (Capristo ve ark., 2005).

İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda serum grelin seviyeleri düşük bulunmuştur. Tükürük grelin düzeylerinin tip 2 diyabet hastalarında düşük olmasının, hastalığın durumunu izlemede önemli bir ölçek olabileceği belirtilmiştir (Aydin ve ark., 2007; Poykko ve ark., 2003). Yapılan bir diğer çalışmada ise obez Hintli bireylerde, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha düşük grelin düzeyleri saptanmıştır. Çünkü bu bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. Bu durumun kilo kaybı veya alımıyla ilgili olmadığı belirtilmiştir (Bunt ve ark., 2003). Metabolik sendromun indikatörü düşük grelin seviyesidir (Ukkola ve ark., 2006). Diyabet olmayan ve menopoz öncesi dönemde bulunan kadınlarda yapılan çalışmada, deri altı yağ kitlesi ile açlık grelin düzeyleri arasında güçlü bir bağlantı bulunurken grelin seviyeleri ile insülin direnci arasında tam tersi bir bağlantının olduğu saptanmıştır (Poykko ve ark., 2003). Grelini seviyeleri tip 1 diyabetli çocuklarda normal bulunmuştur (Bideci ve ark., 2005). Streptozotosin ile oluşturulmuş diabetes mellituslu sıçanlarda yüksek grelin seviyelerinin negatif enerji durumundan dolayı olabileceği tespit edilmiştir ve grelinin normal seviyeye inmesi için insülin verilmesi gerekmektedir (Masaoka ve ark., 2003). Ayrıca streptozotosin ile dişi sıçanlarda diyabet oluşturulup çinko verildiğinde grelin üreten hücrelerin yoğunluğunda azalma meydana geldiği açıklanmıştır (Bolkent ve ark., 2006).

Açilli grelin seviyesi hipertiroidli hastalarda azalmaktadır. Grelini seviyesi tirotoksik hastalarda daha azdır ve antitiroid tedavisi ile grelin normal seviyelere ulaşmaktadır (Riis ve ark., 2003). Hipertiroidizmde meydana gelen hiperfajinin grelininden kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Buna insülin veya somatostatin, hipertiroidizmdeki kilo verme ve yüksek BKİ gibi grelini baskıladığı bilinen faktörler sebep olmamakta, doğrudan tiroid hormonları grelin üzerinde etkili olmaktadır (Riis ve ark., 2003). Hipotiroidik sıçanlarda serum grelin düzeyi artmaktadır, hipertiroidik

sıçanlarda ise azalmaktadır (Caminos ve ark., 2002). Grelin seviyesi hipotiroidisi olan hastalarda ise düşmüştür (Altinova ve ark., 2006).

Normal popülasyonlarda düşük grelin seviyeleri ve yüksek kan basıncı olan gebelerde beden kitle endeksinden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Korbonits ve ark., 2004; Aydın ve ark., 2006). İnsan çalışmalarında da kan basıncının düşmesi grelin enjeksiyonunun damarlarda genişlemeye neden olmasından kaynaklandığı görülmüştür (Nagaya ve ark., 2001).

Preeklampsik gebelerde grelin seviyesinin arttığı belirtilmiştir (Onal ve ark., 2004). Preeklampsinin neden meydana geldiği tam bilinmediği için hipertansiyon ve proteinüri ile karakterizedir. Sıçanlara leptin verildiğinde diastolik basıncın arttığını, grelin verildiğinde ise düştüğünü gösteren deneysel çalışmalar yapılmıştır. Birçok araştırmacı leptin seviyesinin preeklampside arttığını belirtmiştir. Böylelikle artan diastolik basınç ile artan leptin seviyesi arasında bir bağlantı saptanmıştır ve leptin yüzünden diastolik basıncın düşmesi grelin seviyesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Aydın, 2006).

Grelin seviyesi hepatosellüler karsinomlu hastalarda yükselmektedir (Murata ve ark., 2002; Tacke ve ark., 2003). Fakat immunohistokimya ve RIA (radyoimmün analiz) ile grelin üreten hücrelerin mukaeipidermoid karsinomlar ve gastrikte yok olduğu gösterilmiş olup (Aydın ve ark., 2005), RT-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ile doğrulanmıştır (Mottershead ve ark., 2006). GH ile kanserler arasında bir ilişki olduğunu epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Perry ve ark., 2006). Grelinden kaynaklı metastaz olma ihtimali, grelinin büyüme hormonu salınımını arttırdığından dolayı için teorik açıdan ispatlanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olmayan hastaların KBY olan hastalara kıyasla serum grelin düzeylerinin 2,8 kat daha az olduğu saptanmıştır, fonksiyonu bozulan böbrekler tarafından grelinin yıkılıp atılması ise grelin miktarındaki azalışın kaynaklandığı düşünülmektedir (Yoshimoto ve ark., 2002). Grelin miktarları

hemodializ (HD), KBY ve peritoneal dializ (PD) hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır (Ozkaya ve ark., 2007).

Obeziteye bağlı ölümler günümüzde arttığı için engelleme amaçlı antiobezitik ilaçlar kullanılmaktadır ve grelin aşısı kullanımının kilo alımını engelleyeceği düşünülmektedir. Obezite tanımı düşük GH ve grelin seviyeleri ile yapılmaktadır. Bu iki bakış açısının birçok araştırmacı tarafından hiçbir bağlantısı olmadığı da bildirilmiştir. Çalışmalar sonucunda grelin seviyesinin zayıf bireylerde obez bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dolaşımdaki grelin seviyeleri diyet sonucunda kilo kaybı yaşayan bireylerde artışa neden olmuştur. Grelinin kişinin kilosuyla ilişkilidir. Toplam yağ miktarı veya vücuttaki yağ dağılımı insülin ile düzenlenmektedir. dGAH düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere kıyasla yemek öncesi ve sonrasında daha az, obez bireylerde ise açlık grelinde bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir nazaran daha az olduğu, açlık grelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (Cummings, 2006).

Karşılaştırma grubuna kıyasla polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda grelin seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. PKOS'lu hastaların grelin düzeyleri ile karşılaştırma grubu grelin düzeylerinin farklı olmadığı, insülin düzeyi ve BKİ ile grelin seviyeleri ile de negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışma yer almaktadır. Obez bireylerin grelin seviyeleri obez PKOS'lu hastalara kıyasla daha yüksektir (Korbonits ve ark., 2004; Aydın ve ark., 2006).

Diğer klinik parametrelerle ilişkili olarak sirozlu hastalarda grelin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Ataseven ve ark., 2006). Grelinin kilo almadan düştüğünü tedavi gören epileptik hastalarda gösterilmesine kıyasla (Greco ve ark., 2005) bir başka araştırma grubunda da arttığı belirtilmiştir (Berilgen ve ark., 2006). Teoride epilepsi tedavisinde azalma görülebileceği de bildirilmiştir (Aydın, 2006).

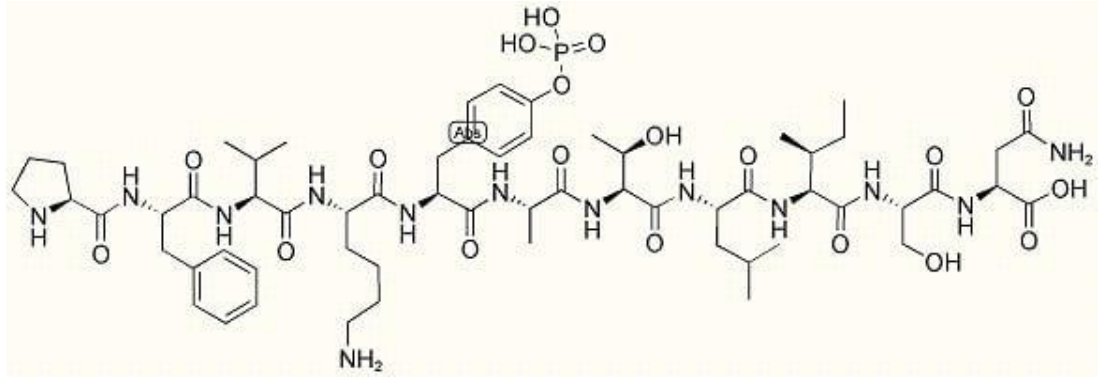
Tıkalıcı uyku apneli hastalarda, BKİ'lerine göre eşleştirilmiş karşılaştırma grubu bireylerine göre grelin seviyelerinin yüksel olduğu belirtilmiştir (Harsch ve ark., 2003). Başka bir çalışmada da grelin düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir

(Ulukavak Ciftci ve ark., 2005). Gıda alınınının nöroendokrin olarak düzenlenmesi uykuyu engelleyen faktörlerden bir diğeridir. Geceuykusunun insanlara grelin verildiğinde düzeldiği görülmüştür. Leptin, ACTH, kortisol ve prolaktin düzeylerini etkileyerek uyku düzeni iştah hormonu GH tarafından sağlanmıştır (Aydın ve ark., 2006).

Grelın seviyesinin turner sendromunda da düştüğü açıklanmıştır (Darendeliler ve ark., 2007). Aynı zamanda Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome) hastalarında düşük grelin düzeyleri olduğu saptanmıştır (Koutkia ve ark., 2004). Fonksiyonel dispepside ise grelin seviyesinin yükseldiği açıklanmıştır (Nishizawa ve ark., 2006). Bazı araştırmacılar, Helikobakter pilori (*Helicobacter pylori*) enfeksiyonlarında grelin düzeylerinin azaldığını açıklarken (Salles ve ark., 2006), bazı araştırmacılar ise grelin düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (Abiko ve ark., 2005).

1.1.5. Grelın ve Leptin

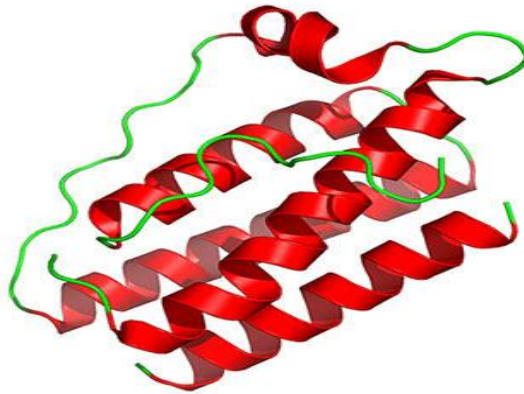
Leptin hormonu (C87H138N22O28S2, Şekil 1.7) ilk kez 1994'te esas olarak yağ dokuda bulunan faktörü olarak tanımlanmıştır ve ismi zayıf anlamına gelen Yunanca kökenli “leptos” kelimesinden türetilmiştir (Zhang ve ark., 1994). Leptinin enerji harcanmasının düzenlenmesi, iştah ve açlık, birtakım hormonlar ve reproduksiyon üzerinde etkili olduğu, alınan besinlerin vücut yapıları ve dokular arasına dağılımını etkilediği son zamanlarda leptin ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde ispatlanmıştır (Ren ve ark., 2002; Delavaud ve ark., 2002; Küçükkurt, 2007; Towhidi ve ark., 2002; Küçükkurt ve ark., 2013; Bocquier ve ark., 1998;). 167 aa. içeren polipeptid yapıda tek zincirli bir hormon olan leptinin moleküler ağırlığı 16 (Meier ve Gressner, 2004; Christos ve Mantzoros, 1999). Leptin helikal sitokin ailesi üyelerine benzediği ve 4'lü sarmal yapıya sahip olduğu için sitokin sınıflandırmasında yer aldığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (Martin ve Megan, 2013).



Şekil 1.7. Leptinin moleküler yapısı (<https://www.mybiosource.com>)

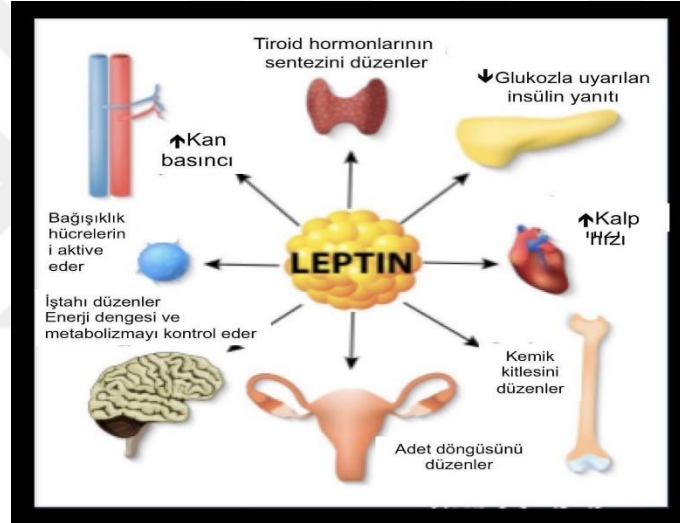


Şekil 1.8. Leptinin üç boyutlu gösterimi (RCSB, “Protein Data Bank,” 1998. <https://www.rcsb.org/>)



Şekil 1.9. Leptinin tersiyer yapısının stereo görünümü (RCSB, “Protein Data Bank,” 2018. <https://www.rcsb.org/>)

Leptinin yalnızca beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken sonradan yapılan çalışmalar sayesinde bu bilgi kanıtlarla çürütülmüştür. Leptin iskelet kası, gastrik epitel, hipofiz bezi, kahverengi yağ dokusu, hipotalamus gibi çeşitli dokulardan sentezlenmektedir (Ahima ve Flier, 2000). Birçok faktör leptin salınımının düzenlenmesinde rol oynasa da esas belirleyiciler beden yağ kitlesi ve BKİ'dir. Bu etmenlerden katekolaminler leptin üzerinde engelleyici etki gösterirken, NPY, serbest yağ asitleri, GH, somatostatin, tiroid hormonları, uzun süreli soğuk maruziyeti ve glukokortikoidler, prolaktin ve insülin leptin sentezini uyarmaktadır (Gualillo ve ark., 1999; Slieker ve ark., 1996; Escobar-Morreale ve ark., 1997; Florkowski ve ark., 1996).



Şekil 1.10. Leptin hormonunun şematik olarak rolleri (<https://www.shutterstock.com/tr>)

1.1.5.1. Leptin Reseptörleri

Leptin geni 1995'te klonlanmıştır (Tartaglia ve ark., 1995). Periferik dokularda ve merkezi sinir sisteminde bulunan reseptörler ile etkileşim sağladığında leptin metabolik etkilerini göstermektedir (Houseknecht ve ark., 1998). Uzun ve kısa olarak iki tipte leptin reseptörleri izole edilmiştir (Wallace, 2000). Uzun reseptörlerin (OB-Rb) esas olarak leptinin sinyalizasyonunda etkili olduğu, yiyecek alımını düzenleyen hipotalamusta bulunduğu saptanmıştır (Houseknecht ve ark., 1998; Wallace, 2000).

Leptinin uzun reseptörleri üç farklı biçimde meydana gelmektedir: kısa hidrofobik transmembran bölge, kısa intraselüler bölge ve büyük ekstraselüler bölge (Mercer ve ark., 1998; Fei ve ark., 1997).

1.1.5.2. Leptin ve Ghrelin

Gastrointestinal sistem aracılığıyla üretilen ghrelin hormonuyla beraber santral sinir sisteminde yer alan özel nöronları etkileyerek leptinin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ghrelinin leptinden çok farklı olduğu bu yüzden yağ miktarı ile iştahı arttırıcı özelliklere sahip olduğu açıklanmıştır (Yiş ve ark., 2005). “Ying-Yang” kuralı ile organizmada ghrelin ve leptin görev yapmaktadır. Örneğin ghrelin-leptin derişimleri “feed-back” mekanizması ile kontrol edilir ve vücut ağırlığı da böylece kontrol altında tutulur. Bunları ise hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığıyla yapmaktadır. Her iki hormonun seviyeleri bazı faktörlere bağlı olarak düzenlenmektedir. Bu faktörler bağırsak hormonları, yaş, cinsiyet, PKOS, diyet ve glukoz, akromegali, gebelik, açlık ve tokluk durumu, obezite, diabetes mellitus ve insülin direnci, insülin, parasempatik aktivite, GH eksikliği, enerji düzeyi, bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler ve hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem olarak sıralanmaktadır.

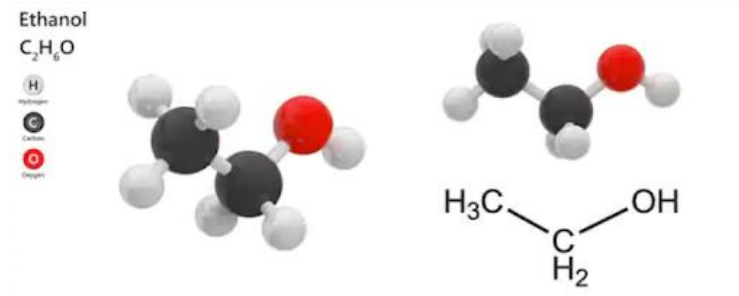
1.2. Alkol

Meyve, sebze ve tahıllardaki karbonhidratların fermentasyonu ile alkol elde edilmektedir. Alkol günlük hayatımızda da yer almaktadır. Örneğin kolonya gibi birçok ev ürününde kullanılmaktadır fakat modern tıpta kullanımı yaygın değildir. Öksürük şurupları, ağız yıkama çözeltileri ve cilt antiseptikleri gibi bazı ilaçların içerisinde yer alır (Kleinschmidt ve ark., 1998). Alkol kullanım sorunları çok eski dönemlerden günümüze kadar dayanmaktadır ki tarihsel kayıtlara göre Mezopotamya, Anadolu, diğer Akdeniz bölgelerinde ve Mısır’da yaşamış uluslarında alkol kullandıkları bilinmektedir ve Eski Mısır, Yunan ve Roma tarihçilerinin de alkollü

içkilerden bahsettikleri bildirilmiştir (Ceylan ve ark., 1998). Şarap en eski alkollü içecekler arasında yer almaktadır ve birçok araştırmacıya göre anavatanı Anadolu olarak kabul edilmiştir. Üretimi M.Ö. 3000 yılına kadar dayanmaktadır (Yalçın, Mehmet, 1999). Mitolojide de şaraba fazlaca yer verilmiştir. Bir rivayete göre ilk şarap yapım ve satımı ile bağcılığın bilgilerini Romalılara öğreten kişi Baccus, Yunanlılara öğreten kişi ise şarap tanrısı Dionysos'dur (Köknal ve ark.,1998; Maison Française, 2000; Uzman, Mazhar Osman, 1935).

1.2.1. Etil Alkol (Etanol)

Moleküler gösterimi $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ (Şekil 1.11) olan etil alkol, alkollü içeceklerin içeriğinde bulunan bir alkol türüdür. Fermantasyon veya distilasyon yöntemi ile bira mayalarının şeker içeren maddelere enzimatik etkisiyle elde edilir. Etanolün kalori değeri 7 kalori/gramdır. Bu da oldukça yüksek bir değerdir. Alkolün büyük bir çoğunluğunun emilimi ince bağırsakların üst kısmında gerçekleşmektedir (Blanco-Colio ve ark., 2000). İç organların boyutları da bu sırada büyük önem taşımaktadır. Çünkü Amerikan ve Uzakdoğu ırkında olduğu gibi bazı ırklarda ince bağırsak daha uzundur örneğin. İçilen alkol mide-bağırsak sistemindeki (ağız, özofagus, mide, ince bağırsak) mukoza epitellerinden kolayca emilir. Bireysel ve etnik farklılıklar, alkol metabolizması (mg etanol/kg vücut ağırlığı/saat) ve klirens oranlarında (mg etanol/100 ml kan/dk) ortaya çıkmaktadır. (Reed, 1978). Kan alkol düzeyinin en üst seviyeye yaklaşık olarak 45-60 dakikada ulaşmasının sebebi etanolün suda kolay çözünmesinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle kan dolaşımına katılır ve tüm dokulara yayılır. Midenin boş olması emilimin hızlanmasına neden olurken alkolün hızlı alınması ise tam tersi bir durum göstererek emilim zamanının üst düzeye ulaşmasını yavaşlatır. Alkol yoğunluğunun düşük olmasıyla (%10-20) emilim hızı ters orantılıdır. Yoğunluk ne kadar az ise emilim o kadar hızlı gerçekleşir. Her alkollü içeceğin etanol oranı farklılık göstermektedir (Blanco-Colio ve ark., 2000).



Şekil 1.11. Etil alkolün üç boyutlu gösterimi
(<http://www.atrchem.com/urunler/kimyasallar/alkoller/etil-alkol>)

1.2.1.1. Emilim ve Metabolizması

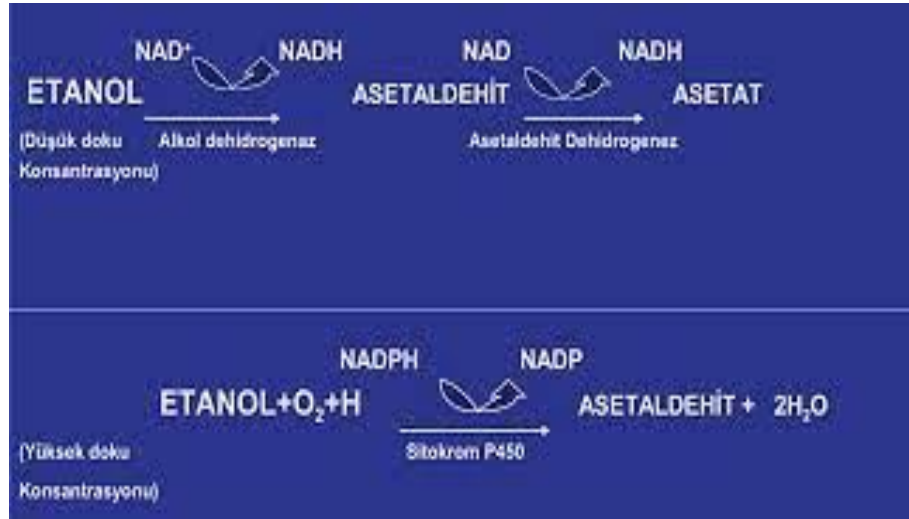
Etanol iki karbonlu alifatik bir alkoldür ve yüksek oranda suda çözünebilir. Basit difüzyon ile mukozal yüzeylerden absorbe edilebilir (Kayaalp, 1998). İçkilerden alınan alkolün kana karışması midede (%20) ve ince bağırsaklarda (%80) emilerek gerçekleşmektedir. İnce bağırsaklarda emilim hızı midedeki emilim hızına kıyasla daha hızlıdır. Böylelikle alkolün emilim hızını midenin boşalım süresini etkileyen faktörlerde (kişinin aç veya tok olması, ruhsal durumu, kullandığı ilaçlar ve geçirdiği mide ameliyatları) etkilemektedir. Emilimin en hızlı olduğu yoğunluk alkol konsantrasyonunun %10-20 olduğu zamanlardır (Yenigün, 2006).

Alkolün emilimi ve karaciğerdeki yıkım hızı, alınan alkolün miktarı ve içim hızıyla beraber kişisel faktörlerde (cinsiyet, fiziksel yapı, tolerans) kan alkol seviyesinin farklı olmasına neden olmaktadır. Doku ve organlara içerdikleri su ve kan oranına bağlı olarak kana geçen alkol dağılmaktadır. Buna bağlı olarak kemik ve yağ dokusunda az su içerdigi için alkol konsantrasyonu çok düşüktür (Yenigün, 2006).

Biyotransformasyon yoluyla vücuda giren etanolün %90-98'i elimine edilir. Geriye kalan %2-10'u ise akciğerde alveollerden nefesle atılmak, ter bezleri tarafından salgılanmak ve böbreklerden idrarla dışarı atılma yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Sürekli alkol kullanan bireylerde ise enzim sistemlerindeki yoğunluk ve duyarlılık artışından dolayı metabolizmaları daha hızlıdır. Metabolizmanın hızlı olma sebebi ise enzim sistemlerindeki duyarlılık ve yoğunluk artışından kaynaklanmaktadır (Mukamal

ve ark., 2001). Kan asetaldehid düzeylerini etanol metabolizma oranındaki genetik farklılıklarda etkilemektedir. Asetaldehid kardiyovasküler sorunlarından çoğundan sorumludur (Agarwal, 1990). Glukuronik ve sülfonik asitle çok az miktardaki etanol birleşerek idrarla atılır. Biotransformasyon yollarından en önemlisi karaciğerde asetaldehite ve sonrasında da asetata oksitlenmesidir. Bilinen 3 temel enzimatik mekanizma aracılığıyla alkolün biyotransformasyonu gerçekleşir. Bu 3 temel enzimatik mekanizma, alkol dehidrogenaz (ADH), katalaz ve mikrozomal etanol oksidasyon sistemi (MEOS) (Sitokrom P450)'dir.

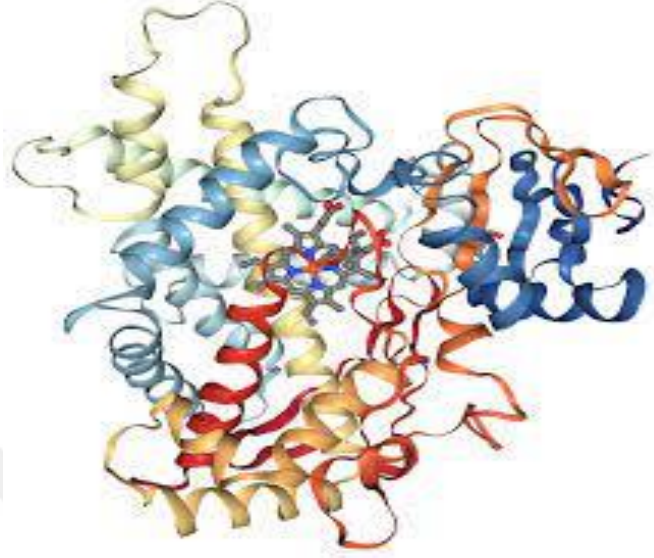
Karaciğer hücresindeki alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi etanolün asetaldehide yıkılmasını sağlar. Reaksiyonun ilerleyen basamaklarında aldehid dehidrogenaz (ALDH) sayesinde asetaldehid asetik asite, devamında su ve karbondioksit'e dönüştürülür. Kofaktör olarak NAD/NADH alkolün metabolizması esnasında kullanılır. Bedendeki fizyolojik düzeneklerin işleyişi NAD/NADH oranının değişmesiyle doğru orantılıdır. $NAD \rightarrow NADH$ indirgenmesi alkolün oksidasyonunda rol oynar. Alkolün biyotransformasyonunda bu reaksiyon hız-kısıtlayıcı basamaktır (Kayaalp, 1998; Fleming ve ark., 2001; Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Düşük ve yüksek konsantrasyonlu etanol metabolizması (Köker ve ark., 2015).

Sitokrom P450 bağımlı sistem etanolü asetaldehide okside eder. CYP2E1 (Şekil 1.13) insanlardaki etanol oksidasyonundaki MEOS sisteminin en önemli sitokrom izoenzimidir. Kronik alkolizmde etanol metabolizması CYP2E1'in yüksek

alkol konsantrasyonlarına göstermiş olduğu metabolik uygunluk ile açıklanmaktadır (Kaya ve ark., 2017).



Şekil 1.13. CYP2E1'in üç boyutlu gösterimi (<https://www.sinobiological.com>)

CYP2E1 enzimi, karaciğerde endoplazmik retikulumda yer almaktadır. Az ya da orta miktarda alınan alkolün yıkımına enzimin katkısı azdır. CYP2E1 enzimi düzenli alkol alımı olan kişilerde indüklenir. Alkolün yıkım hızının artması ve kan düzeylerinin düşmesi, enzim miktarının artması ile ilgilidir (Köker ve ark., 2015).

1.2.2. Alkol ve Karaciğer

Son 30 yılda alkol metabolizmasıyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar alkolün 2. dereceden bir malnutrisyonel faktör yerine, hepatotoksik bir ajan olduğu göstermiştir. Hepatositlerde redoks değışikliklerine karaciğerde etanol oksidasyonu sırasında meydana gelen ürünler neden olmaktadır. Karaciğerde lipid, karbonhidrat, protein ve pürin biyosentez yollarında metabolik hastalıklara redoks değışimleri yol açar. Karaciğerde yağ birikimi, hiperürisemi, laktik asidemi, ketonemi tabloları buna bağılı olarak gelişmektedir (Newsholme, 1986).

Moleküler düzeyde hepatositlerde etil alkol hasara neden olmaktadır ve sonuçta morfolojik bozukluklara dönüşmektedir. 5 grupta alkolün neden olduğu karaciğer hasarları gelişme sırasına göre numaralandırılmıştır. Bunlar:

1. Karaciğer yağlanması, steatosis,
2. Alkolik akut hepatit,
3. Merkezi hiyalin sklerosis,
4. Seato-sklerosis,
5. Siroz.

Yağlı karaciğer gelişimi kronik alkoliklerin yaklaşık %80'nin de görülmektedir. Karaciğer hücrelerinde ester halinde olmayan yağ asitleri birikmesi yağlı karaciğerlerde karşımıza çıkar. Yağlı karaciğerde triaçilgliserol birikimi söz konusudur. Kolesterol esterleri miktarında ise çok hafif azalmalar görülür. Hayvanlarda ve insanda yapılan deneysel araştırmalarda, karaciğer hücrelerinde çok düşük yoğunlukta, lipoproteinlerin (VLDL) salgılanmasının bozulması yağlı karaciğer oluşmasında önemli bir faktör olduğu gözlemlenmiştir. Lipoproteinlerin kana salgılanmasının yanı sıra protein sentezi ve daha birçok metabolik yolun bozulması yağlı karaciğerde görülmektedir. Daha sonra yağlı karaciğer siroza sebep olabilmektedir. Toksik bileşikler, karaciğerde miktarlarının artması ile karaciğer dokusunda harabiyete sebep olurlar ve dokuda harabiyet hızla yaygınlaşır. Toksik bileşikler dışında belirtilen diğer faktörlerin de hem harabiyet oluşumunda hem de yaygınlaşmasında rolleri bulunmaktadır. İlk hepatit sonrasında da siroz oluşabilir. Detoksifikasyon görevini yerine getiremeyen karaciğer ileri derecede şiddetli vakalarda görülür. Bunun sonucunda da hepatik koma ve ölüm gerçekleşebilir (Albano, 1990; Scheuer, 1982; Peters, 1990).

1.2.3. Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkolün ilk alımında rahatlatan, gerginliğı azaltan gibi olumlu özellikleri düşünülür ve bu davranışın devam etmesine neden olur. Kişilerin ilk alkole ihtiyaç duymalarının sebebi sıkıntı ve sorunlarla baş etmekte zorluklar yaşamasından kaynaklanır. İlk ya alkole ihtiyaç duyarlar veya alınan alkol miktarını arttırırlar. Bunların sonucunda da alkol alımı istismarı ve alkole kronik bağımlılık (Alkol kullanım bozukluğu) meydana gelir (Gelder ve ark., 1995).

Bireyin zarar gördüğü halde kullanılan maddenin dozunu arttırması, maddeyi kullanmaya devam etmek istemesi ve uzun süreli maddeyi bırakamaması ve sürekli madde arayışı içinde olmasına bağımlılık denir ve alkol-madde kullanım bozukluğu kronik bir hastalık olarak sayılmaktadır (Çakmak ve ark., 2000).

Alkol bağımlılarını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "uzun süreli ve alışlagelmişin dışında alkol tüketen, bedensel, ruhsal ve toplumsal açıdan sağlığının alkol yüzünden bozulması ve kişinin sağlığının alkolden kaynaklı bozulsa bile bunun farkında olamayışı, durumunu değerlendirse bile hala alkol tüketmeye devam eden" diye tanımlamaktadır. Bir başka tanımında ise; kişi alkol almasına işinin engel olduğunu düşünüyorsa bu kişiye alkol bağımlısı denebilir (Meza ve ark., 1996).

Türkiye’de de her ülkede olduğu gibi alkol tüketimi ile alkole bağılı sorunlarda artmaktadır. Tekel’in ürettiği alkollü içkiler trafik kazalarına neden olur. Buna karşın markaların ürettiği biraların tüketiminde üç kat artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte yine markaların ürettiği yurt dışından getirilen sert içkilerde (votka, viski, vb.) ve şarap tüketiminde artış meydana gelmektedir. Trafik kazalarında, ölüm ve yaralama olayları DİE verilerine göre alkolden kaynaklanmakta olup, buna bağılı olarak artış gözlenmiştir (Am J Psychiatr 1995; Çelikkol, 1996).



Şekil 1.14. Alkol kullanım bozukluğu döngüsü (<https://www.yesilay.org.tr/tr/>)

‘Kullanım, kötüye kullanım, düşük riskli alkol kullanımı, zararlı alkol kullanımı, bağımlılık, riskli alkol kullanımı’ terimlerini alkol kullanım sorunlarını tartışırken tanımlamak önemlidir (Babor ve ark., DSÖ, 2001).

Kullanım: Bütün tarzdaki kullanımları içerir.

Düşük riskli alkol kullanımı: Tıbben ve hukuki hatlar içerisinde alkolle ilgili sorunlara neden olmayan alkol tüketimidir. Ancak alkol tüketiminin daima tehlikeli sonuçlara da yol açabilir.

Riskli alkol kullanımı (risky drinking, hazardous drinking, at risk drinking): Belli alanlarda alkolü tüketen kişiyi olumsuz olarak etkileyen tüketim türüdür. Bu alanları fiziksel, mental ya da sosyal alanlar olarak tanımlayabiliriz. Riskin büyüklüğünü yorumlarken alkolü tüketen kişinin kullanım sebepleri, aile öyküsü vb. gibi faktörler göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (Fleming, 2003). Belirli ilaçları (örneğin, metranidazol, antihipertansif, sedatif-hipnotik ilaçlar), alkol tüketen hamile kadınlar, makine-araç kullananlar, hipertansiyon ve diyabet hastaları veya 21 yaşın altında alkol tüketen kişiler riskli alkol kullananlar arasında yer almaktadır.

Zararlı alkol kullanımı: Alkolü tıbbi ve sosyal tarzlardan saparak başka şekillerde kullanarak, alkol kullanımının kişide ruhsal ya da fiziksel olarak olumsuz sonuçlar doğurmasıdır.

Alkol kötüye kullanımı: Aşağıda yer alan maddelerden bir ya da birkaçının son 12 ay içerisinde alınması durumudur. Bu tanımlama ve maddeler DSM-V-TR (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)'ye göre belirlenmiştir.

- Üstlenilen görevlerin yerine getirilememesi,
- Riskli zamanlarda alkol kullanma,
- Yasal sorunların tekrarlanması,
- Alkol kullanımını kişiler arası sorunlar olmasına rağmen devam ettirmesi.

Alkol kullanım bozukluğu: DSM-V-TR'ye göre aşağıda yer alan maddelerden son 12 ay içerisinde en az üçünün yaşanmış olması alkol bağımlılığı tanısı konmasını gerektirir.

- Direnç artımı veya tolerans,
- Huzursuzluk, uykusuzluk, tahammül edememe, geçici halüsinasyonlar, terleme, nabızda artış, titreme, sinirlilik, yerinde duramama, kusma ve bulantı gibi belirtilerin olması yani alkol yoksunluğu,
- Sürekli alkolü bırakmayı ya da azaltmayı isteme,
- Arzu edilen ya da tasarlanandan daha fazla tüketme,
- Etkisinden çıkmak veya kullanmak için olduğundan fazla zaman harcama,
- İşlevselliğinin yaratıcı, sosyal ve mesleki alanlarda azalması,
- Kullanımı ruhsal ve fiziksel problemlere rağmen devam ettirmek.

Kronik olarak alkol tüketiminin uzun vadeli tıbbi hastalıklara (örn., alkol bağımlılığı, karaciğer hasarı, belirli kanserler) neden olduğu bilinmektedir. Alkol tüketim miktarı arttıkça zarar riski de artmaktadır. Bu yüzden zarar ve tüketim miktarı arasında doğru bir bağlantı bulunmaktadır (Anderson ve ark.,2003).

1.2.3.1. Bağımlılık Gelişimi

Alkolün bırakılması ya da uzun süre alınmaması sonucunda yoksunluk ortaya çıkar. Bu gibi sorunların uzaklaştırılması için alkol alımının devam etmesi fizyolojik bağımlılığın esas belirtecidir. Bunlara ek olarak son zamanlarda “madde arama davranışı” vurgulanmaya başlanılmıştır. Bağımlılık için göz ardı edilemeyen kriterlerden biri de kullanılan madde için çaba sarf etmektedir (Castaneda ve ark., 1996; Meza ve ark., 1996).

1.2.3.2. Bağımlılıkta Biyolojik Etkenler

Magnus Huss alkolizmi bedensel nedenlerle bağdaştıran ve tanımlayan ilk kişidir. Magnus’a göre, alkolikler sinir sisteminde yaratılış olarak yapı bozukluğu ile dünyaya gelirler. Bu fikir daha sonralarda bazı tanınmış psikiyatristler aracılığıyla da kabul görüp iletirilmiş ve alkolikliğin atalardan gelen, genetiğe dair bir hastalık olduğu önerilmiştir. Araştırmaları yürüten kişilere göre, atalardan gelen sinir sistemi bozukluğu sebebiyle istikrarlı davranış sergilemeyen kişiler alkolik olabilmekte, alkoliklerde kişilik değişmekte ve böylelikle alkole bağlı bir döngü meydana gelmektedir (Yenigün, 2006).

Çocuk ve gençlerin alkolik kişilerin olduğu bir ortamda bulunması/büyümesi ile atalardan gelen bir alışkanlık olmasa bile, “ataya benzemeye” alkolik olabilecekleri fikri bugün de geçerliliğini sürdürmektedir. Bazı araştırmacılar alkolizm ile iç salgı bezleri arasında bir bağlantı kurmaya çalışmaktadır. Bazı araştırmacılara göre hipofizle, bazıları tiroidle, bazıları da böbreküstü bezlerin “işlev bozukluğu

neticesiyle” alkole yatkınlığın fazlaştığını, alınan alkol miktarının iç salgı bezlerinin sistemini düzenlediğini, bunun sonucunda da alışkanlığın ve alkolizmin ortaya çıktığını önmektedirler. Ancak daha sonra yapılan araştırmaların hiçbirisi bu fikirleri desteklememiştir. Aynı zamanda alkoliklerde bulunan iç salgı bezlerinin fonksiyon eksikliklerinin alkolden kaynaklandığı ortaya çıkmıştır (Yenigün, 2006).

Zekâ geriliği, beyin örselenmesi, beden sakatlanması, sinir sistemi ve beyin iltihaplanması yaşanması gibi olayların alkolizmle ilgili olduğu varsayılan görüşlerin hiçbirisi geçerli olmamıştır (Yenigün, 2006).

1.2.3.3. Kalımsal Etkenler

Kalıtım ile alkol bağımlılığı arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. İkiz çocuk evlat edinme çalışmalarıyla bu bilgiler onaylanmıştır. Alkol dışında diğer maddelere bağımlılığa yatkınlıkta genetiğin etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Madde kullanımı olan kişilerin birçoğunun madde kullanımının ailelerinde de olduğu açıklanmıştır fakat bu veri ile madde kullanımının genetik olarak aktarıldığı teorisini kanıtlar nitelikte değildir. Çünkü aile yapıları ve aileden öğrenmede genetik harici faktörler olup hangi faktörün neden olduğu bilinemez (Çelikkol, 1996).

Alkol bağımlılarının kişilik özellikleri psikodinamik kuramlara göre incelendiğinde bağımlılığa has bir durum bulunamamıştır. Çünkü alkol bağımlılarında da utangaçlık, yalnızlığa eğilimli olma, bunalıma yatkınlık, engellenmeye dayanma gücünün düşük olması, cesaretsizlik, gerginlik, zamanla eylem değişikliğinin olması, aşırı duyarlılık ve cinsel isteklerini bastıran hareketler ile antisosyal kişilik özellikleri de sıkça görülmektedir (Yenigün, 2006).

1.2.3.4. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı ve Alkol-Madde Kullanımı (DSM-V)

DSM, ruhsal bozukluklara dair istatistiksel olarak bilgi toplamak için ABD’de geliştirilmiştir. DSM’in ilk baskısı 1952 yılında yayınlanmıştır. Yayınlanan bu baskıda madde kullanımı detaylı bir şekilde anlatılmamasının yanı sıra sosyopatik kişilik bozukluğu başlığı altında incelenmiştir (APA, 1952). Madde kullanımı ilk baskısına benzer şekilde 1968 yılında basılan DSM-II’de de ele alınmıştır (APA, 1968). DSM-III’ün basımı 1980 yılında yapılmıştır. Bununla birlikte, birçok değişiklik gündeme gelmiştir. Böylelikle DSM-III sayesinde pek çok bozukluğa açık tanı ölçütleri belirtilmiştir. DSM-III’te ilk kez maddenin kötüye kullanımı ve bağımlılığının ayrımı yapılmıştır ve bağımlılık tanısı için fizyolojik bağımlılığa işaret eden etmenlerin de belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir (APA, 1980). DSM-IV’te ise maddeyi kötüye kullanmak ve bağımlılık tanılarına aşamalı bir yaklaşım bildirilmiştir (APA, 1994). Maddeyi kötüye kullanmanın, bağımlılık için başlangıç olduğu ve madde bağımlılığı gibi ağır olduğu düşünülmemektedir. Bağımlılıkta tanı koyabilmek için yoksunluk ve toleransa gerek olmadığı belirtilmiştir (Bilici, 2012; NIH, 2015). Madde kullanımı ile bağlantılı olan bozukluklar bölümü bakımından (APA, 2000) DSM-IV’e benzemektedir. Madde kullanımı ile bağlantılı sorunlar her ikisinde de iki kategori olarak yer almaktadır. Birinci kategori madde kullanım bozuklukları, ikinci kategori ise madde kullanımının yol açtığı bozukluklardır. Madde kullanım bozuklukları iki alt kategoriye ayrılır. İlk kategoride madde bağımlılığı, ikinci kategoride ise madde kötüye kullanımı yer almaktadır. Madde kullanımının yol açtığı bozukluklar madde yoksunluğu, madde kullanımının neden olduğu psikolojik bozukluklar ve madde intoksikasyonudur. Kafein, kokain, alkol, esrar, inhalanlar, amfetamin gibi etkili ajanlar, nikotin, halusinojenler, fensiklidin gibi maddeler, sedatif-hipnotik-anksiyolitik ilaçlar ve opiyatlar bu bölümde ele alınan bozukluklara sebep olan maddeler şeklinde gruplandırılmıştır (Jaffe ve Anthony, 2005). DSM-IV-TR’ye göre kafeine bağımlılıkta, yoksunluk ve kötüye kullanım gibi tanımlama yapılmamıştır (APA, 2000). Yoksunluk halusinojen, fensiklidin, esrar, inhalanlar için, kötüye kullanım ve intoksikasyon nikotin için tanımlanmamıştır. En az 3 ayrı gruptan madde kullanımına çoklu madde bağımlılığı denilmektedir. Tüketim miktarı/tüketim

sıklığı gibi ölçütler DSM-V’de madde kullanım bozukluklarında tanı ölçütleri olarak değerlendirilmiştir. Bu faktörler kriterler arasına alınmamıştır çünkü bu gibi ölçütleri destekler nitelikte araştırmanın olmaması veya var olan araştırmaların desteklenmemesinden dolayı olmaktadır (Cherpitel ve ark., 2010; Haşin ve ark., 2013).

1.2.3.5. ICD-10 (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)

ICD, sağlık alanında birçok farklı kodlama sistemi arasından en sık kullanılanıdır (O’malley ve ark., 2005). ICD’nin Türkçe’de iki tane karşılığı bulunmaktadır. İlki “Uluslararası Hastalık Sınıflaması”, ikincisi ise “Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması” dır. Sınıflama sisteminin Dünya Sağlık Örgütü tarafından düzeltilerek yayınlanan son hali ICD-10’dur (DSÖ, 2018). ICD-10 ülkemizde 2005 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Sağlık hizmetlerinin yönetiminde epidemiyolojik çalışmalar önemli bir yere sahiptir. Doğru kodların kullanıldığı zaman sağlık çalışmalarında ulusal ve uluslararası önemli istatistiksel veriler elde edilebilir (Rovi ve ark., 1999).

1.2.4. Alkol Kullanım Yaygınlığı ve Sıklığı

Batı toplumlarında sanayi devriminden sonra, alkol tüketimiyle beraber alkole bağlı sorunlar da artmıştır. Alkol kötüye kullanımını ve ona bağımlı hale gelmesini sağlayan bireyin yaşamından birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan akla ilk geleni alkolün elde edilebilirliği, fiyatı, sağlık, eğitim, ekonomik ve psikolojik sebeplerdir (Schuckit, 1994).

Alkolü kötüye kullanımının yaşam boyu riski bulunmaktadır, bu oran kadınlarda %3-5, erkeklerde ise %10’dur. Cinsiyete göre farklı oranlarla ifade edilmektedir, kadınlarda bu oran %10 iken erkeklerde %20’dir. Alkolün kötüye kullanımıyla beraber bağımlılığında yaşam boyu yaygınlığı %13,8 olarak açıklanmıştır. Alkolün neden olduğu bir sorundan yılda 200.000 kişi ölmektedir.

Alkolden dolayı otomobil kazalarında ölümlerin %75, kazadan ölümlerin %50, adam öldürmelerde %50 ve intiharlarda da %25 oranında sorumlu olduğu görülmüştür. Alkolün bağımlılık yapan başka maddelere öncülük etmesiyle beraber minimum 10 yıl ortalama yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir (Yenigün, 2006).

Tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de alkol kullanım bozukluğu önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ülkemizde 2018 yılında “Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı” tarafından ev halkında tütün, madde kullanımı ve alkol tüketimine karşı tutum ve davranış araştırması yapılmıştır. Bu araştırma bölgesel olarak seçilen bir çalışma grubu ile yapılmıştır. Çalışma grubu Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Genel Nüfus Araştırması ile belirlenen illerde yapılmıştır. Adresler Türkiye İstatistik Kurumu’ndan (TÜİK) alınarak karşılıklı görüşme ile araştırma yapılmıştır. Toplam 42.754 kişi ile görüşme gerçekleştirilebilmiştir. Bu çalışma 26 ilde yapılmıştır. Araştırmaya katılanların %48’i erkek (20.540 kişi), %52’si kadındır (22.214 kişi). Katılımcıların %4,9’u (n=2099) okuryazar olmayan, %32,4’ü (n=13837) eski sistemle ilkokulu bitiren, %14,5’i (n=6201) ortaokul/ilköğretim mezunu, %18’i (n=7690) normal lise mezunu, %5,1’i (n=2188) meslek lisesi mezunu, %3,3’ü (n=1425) 2 yıllık meslek yüksekokul mezunu, %10,6’sı (n=4527) 4 yıllık üniversite mezunu, %6’sı (n=2566) üniversite öğrencisi ve %4,5’i de (n=1932) lise öğrencilerinden oluşmaktadır (EGM Türkiye Uyuşturucu raporu, 2019).

Hayatında en az bir kere alkollü içecek kullananlar katılımcıların %22,1’lik (9436 kişi) bölümünü oluşturmaktadır. Bu bölüm erkeklerde %34,3 iken kadınlarda %10,7’dir (EGM Türkiye Uyuşturucu raporu, 2019).

Alkolle tanışma yaşları 12-17 yaş aralığıdır (Yenigün, 2006). Emniyet Genel Müdürlüğünün 2018’de ki araştırmasına göre de ilk defa alkollü içecekleri test etme yaşı ortalaması 19,94 olarak hesaplanmıştır (EGM Türkiye Uyuşturucu raporu, 2019). İlerleyen yaşlarda sorunların çıkmasının sebebi alkolle tanışma yaşının küçük olmasından kaynaklanmaktadır. 20-35 yaş aralığında alkol bağımlılığı ve alkol kullanımına bağlı sorunlar, 40’lı yaşların başında ise tedaviye başlanmaktadır. Alkol

tüketimi hem dinlere göre hem de coğrafi bölgelerde değişiklikler göstermektedir. Örneğin, Baptistler, İslam ve Hindu'larda alkol tüketimi azken, alkolün neden olduğu sorunlar beyaz ırkta sıkça görülmektedir. Kırsalda alkol alımı kente kıyasla daha azdır. Bazı meslek gruplarında da alkol tüketimi değişiklik göstermektedir (Yenigün, 2006).

1.2.5. Alkolün Fizyolojik Etkileri ve Farmakolojisi

Gen polimorfizmi, bir popülasyonda bireyler arasında genomik DNA'nın farklı alellere bağlı olarak tek baz-çifti değişikliklerine denir. Bu tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olarak da adlandırılmaktadır (Alberts ve ark., 1994). Etnik ve coğrafi farklılıkların görülmesinin sebebi gen polimorfizmlerinin popülasyonda yaygın görülmesinden kaynaklanmaktadır. Hücre metabolizması için DNA tamiri, sinyal iletimi, hücre döngüsü gibi yollar önemlidir ve bu yollarla yer alan genlerin kritik konumlarında da bulunmaktadır. Bu değişiklikler genin kodladığı proteinin fonksiyonunu ya da enzim aktivitesini büyük oranda etkileyebilir. Protein fonksiyonları hücre metabolizması için çok önemlidir ve fonksiyon bozulduğu zaman çeşitli hastalıklar veya bazı hastalıklar için riskler ortaya çıkmaktadır (Deligezer ve ark., 2004).

1.3. Amaç

Grelin ve alkolün beyindeki ödül sistemi üzerindeki etkilerinin benzer olması birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur ve bu çalışmalar da bağımlılık davranışı ile grelin düzeyleri arasında ilişkinin saptanmasında, alkol kullanım bozukluğunda grelin düzeylerini etkileyen genlere dikkatin çekilmesini sağlamıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, yeme bozukluklarının progrelin (*GHRL*) genindeki tek nükleotid polimorfizmleriyle (SNP=single nucleotide polymorphism) ilişkili olduğu belirlenmiştir (Monteleone ve ark., 2007; Ando ve ark., 2006). Bu polimorfizmler ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmada bulunmaktadır. Landgren ve ark. (2008), 417 İspanyol alkol bağımlısı ile yaptıkları çalışmada *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi ile ağır alkol kullanımı arasında bir ilişki olduğunu rapor

etmişlerdir. Aynı grubun 2010 yılında, 113 kadın alkol bağımlısı ile yaptıkları diğer çalışmada, bir pro-grelın haplotipi (TAACGT) ile paternal aile öyküsü; başka bir pro-grelın haplotipi (TAACGG) ile yoksunluk belirtileri ve bir *GHSR* haplotipi (CCGG) ile tip 2 alkol bağımlılığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Landgren ve ark., 2010). Ayrıca, *GHSR* genindeki tek nükleotid polimorfizminin insanlarda fazla alkol tüketimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Landgren ve ark., 2012).

Sağlıklı bireylerle (Calissendorff ve ark., 2005, 2006; Calissendorff ve ark., 2012; Zimmermann ve ark., 2007) ve bağımlı olmayan sosyal içicilerle (Leggio ve ark., 2013; Ralevski ve ark., 2017) yapılan çalışmalarda alkol tüketiminin kan grelin düzeyinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Alkol bağımlıları ve sağlıklı bireylerin kıyaslandığı araştırmalarda ise, tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalarda alkol bağımlılarında total ya da açilli grelin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmişken (Kim ve ark., 2005; Kraus ve ark., 2005; Wurst ve ark., 2007), bazı çalışmalarda da alkol bağımlılarında kan grelin düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (Addolorato ve ark., 2006; Badaoui ve ark., 2008; de Timary ve ark., 2012). Ülkemizde de Kumsar ve ark. (2012), 107 erkek alkol bağımlısı ile yaptıkları çalışmada besin alımında önemli hormonlar olan grelin, adinopektin ve resitin düzeyleri ile alkol alımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kumsar ve Dilbaş, 2015 yılında yaptıkları çalışmada ise, yukarıda adı geçen besin alımında önemli hormonlar ile alkole aşerme arasındaki ilişkiyi aynı hasta grubunda değerlendirmiştir. Alkol bağımlılarının hastaneye yattıkları ilk günde hormonlarla alkole aşerme arasında bir ilişki tespit edilememiş, ancak 7. günde grelin düzeyi ile alkole aşerme arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, Türkiye’de şimdiye kadar alkol bağımlılarında açilli grelin düzeylerine genetik faktörlerin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle;

Planlanan yüksek lisans tez çalışmanın amaçları:

- a- Öncelikle Türk erkek alkol bağımlılarında, alkol kullanım bozukluğu ile *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmak.
- b- Bu polimorfizmin plazma açilli grelin düzeyine etkisi olup olmadığını belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Laminar Flow kabin	ESCO
Thermal Cycle PCR cihazı	Techne Tc512
Jel Görüntüleme cihazı	Syngene
Yatay elektroforez cihazı	Scie-Plas
Güç Kaynağı	Bio-Rad
Su banyosu	Nüve Bm 402
Otoklav	Nüve
Mikrodalga fırın	Arçelik
Elektrikli hassas terazi	Schimadzu Libror
Steril ependorf tüp (1,5 ml ve 0,2 ml'lik)	Axygen Genuine
Pipet uçları (10 µl, 100 µl, 1000 µl)	Finntip
Otomatik mikropipetler	Ependorf, Thermo
Etüv	Memmert Santrifüj
Santrifüj	Heraeus
Su Purifikasyon Sistem	Human Up 900

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Restriksiyon Enzimi (BmrI)	NEB (New England Biolab)
Primerler	Ella Bio
Etanol	Merck
Agaroz	Hi-Media
Etidyum Bromür	Applichem
6X loading çözeltisi	Qiagen
Hot Star Taq DNA polimeraz	Qiagen
100 bp ladder	Fermentas
dNTP mix	Fermentas
MgCl ₂	Fermentas
İnsan Açilli Ghrelin ELISA Kiti	

2.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş 50 birey dahil edilmiştir.

Alkol bağımlılarının çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- (1) 18-65 yaş aralığında olan,
- (2) Erkek olan, “Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10 (International Classification of Diseases/ICD-10)” kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı alan,
- (3) Ayaktan ya da yatarak tedavi edilmesine karar verilen.

Karşılaştırma grubuna,

- (1) Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik rahatsızlığı olan,
- (2) Diğer bağımlılık yapan maddeleri (alkol ve sigara dışında) kullanan,
- (3) Kadın alkol bağımlıları dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu olarak da erkek alkol bağımlısı bireyler ile yaş ve sigara kullanımı açısından uyumlu, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı ve herhangi bir madde bağımlılığı olmayan 50 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılacak olan her bireye yaşları, kiloları, boyları, aylık gelirleri, kaç yıldır alkol kullanım bozukluğu olduğu, ilaç kullanımları, sigara kullanıp kullanmadıkları, günlük sigara sayıları, en son alkol alımı üzerinden geçen süre, tüketilen günlük alkol miktarı, meslekleri ile eğitim durumları, alkol ve sigara dışında bağımlılık yapan madde kullanıp kullanmadıkları gibi bilgileri içeren bir form doldurulmuştur.

2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

1. Alkol kullanım sorunu olan bireylerden, hastaneye ilk başvurdıklarında, enzim inhibitörlü biyokimya tüplerine 1 adet ve mor kapaklı (EDTA'lı) tüplere 1 adet olmak üzere toplam 2 tüp venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan kan örnekleri, açilli kan grelin düzeyi ölçümünde ve genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmıştır.
2. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden de sadece 1 defa, 1 tüp enzim inhibitörlü biyokimya tüplerine ve 1 tüp de EDTA'lı (mor kapaklı) tüplere olmak üzere toplam 2 tüp venöz kan örneği toplanmıştır. Toplanan kan örnekleri, açilli kan grelin düzeyi ölçümünde ve genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmıştır.

EDTA'lı tüplere toplanan kan örnekleri, genetik polimorfizm çalışmaları yapılana kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. Plazma açilli ghrelin düzeylerini ölçmek için, tüm bireylerden kan örnekleri, 8 saatlik gecelik açlıktan sonra alınmıştır. Biyokimya laboratuvarında 2500 g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklanmıştır.

2.4. Sıvı kan örneklerinden genomik DNA İzolasyonu

-20°C'de araştırmaların yapılacağı süreye kadar muhafaza edilen kan örnekleri oda sıcaklığında eritilmiştir ve “Qiagen Mini Kit” yöntemi ile DNA izolasyonu yapılmıştır.

1. 20 µl QIAGEN Proteaz 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine konulup, 200 µl sıvı kan örneği eklenmiştir.
2. “Buffer AL”den 200 µl eklenerek vorteks işlemi yapılarak iyice karıştırılmıştır.
3. 10 dakika 56°C'de inkübe edilmiştir.
4. Etanol (%96-100)'den 200 µl eklenerek vorteks işlemi sayesinde iyice karıştırılmıştır.
5. Elde edilen karışım, 2 ml toplama tüpleri içindeki “QIAamp Mini spin” kolonlarına pipetlenmiştir ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.
6. Yeni bir 2 ml toplama tüpüne “QIAamp Mini spin” kolonu yerleştirilmiş ve “Buffer AW1” den 500 µl eklenmiştir. 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Bir önceki işlemde olduğu gibi santrifüjden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.

7. Yeni bir 2 ml toplama tüpüne “QIAamp Mini spin” kolonu yerleştirilmiş ve “Buffer AW2” den 500 µl eklenmiştir. 3 dakika 14,000 rpm’de santrifüj edilmiştir. Bu işlemden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.
8. Başka bir 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüpüne “QIAamp Mini spin” kolonu yerleştirilir, “Buffer AE” den 100 µl eklenmiş ve 1 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. 1 dakika 8000 rpm’de DNA’yı elüye etmek için santrifüj edilmiştir.

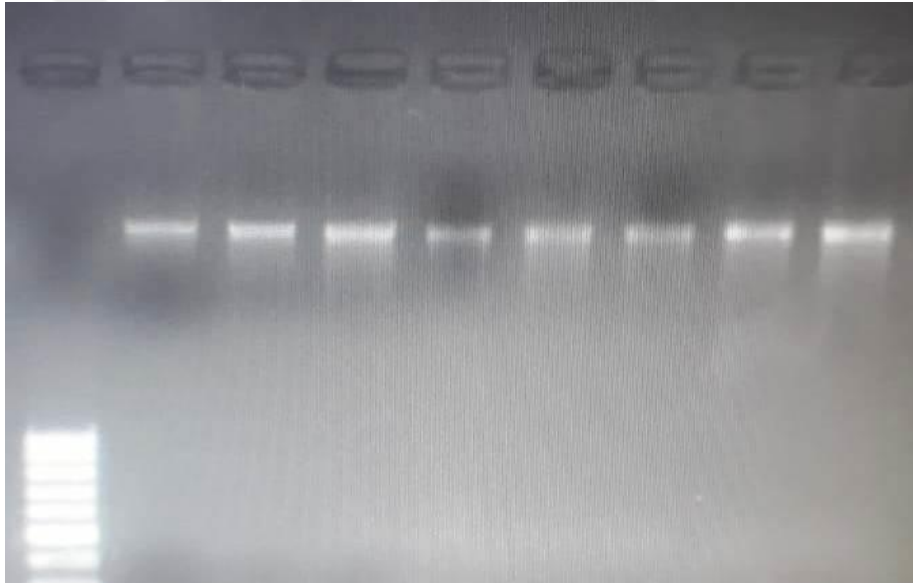
2.5. İzole Edilen DNA’ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

Sıvı kan örneklerinden izole edilen genomik DNA’nın varlığı %1’lik agaroz jelde kontrol edilmiştir (Şekil 2.1).

1. Agarozdan 1,2 gr tartılmış ve 1XTBE çözeltisinden 120 ml alınmış ve agaroz çözülmüştür.
2. Oda sıcaklığında çözelti 50–60°C’ye kadar soğutulmuştur.
3. Çözeltiye 8 µl EtBr (10 mg/ml) eklenmiş, karışması için erlen hafifçe çalkalanmıştır.
4. Bu karışım jel bariyerleri ve tarakları yerleştirilmiş jel kalıplarına dökülmüştür. Hava kabarcıklarının oluşmamasına dikkat edilmiştir.
5. Jel, oda sıcaklığında katılaşmaya bırakılmıştır.
6. Jel tarakları ve jel bariyerleri çıkarılmış, yürüme tankına jel kuyucukları katot elektrot (-) tarafına gelecek şekilde yerleştirilmiştir.
7. Tanka, jelin üzerini kaplayacak şekilde 1X-TBE çözeltisi konulmuştur.

Örneklerin agaroz jelde yürütülmesi ve yüklenmesi için sırasıyla aşağıda maddeler uygulanmıştır.

1. 1µl 6X-Jel Loading Buffer ve 1 µl DNA örneği buz kalıbı üzerine yerleştirilmiş parafilm üzerinde karıştırılmıştır.
2. Karışım, jel kuyucuklarına yüklenmiştir.
3. Karışım yüklendikten sonra elektroforez tankının kapağı kapatılmış ve tankın anot ve katot uçlarına dikkat edilerek anot ile katot uçlarının bağlantıları takılmıştır.
4. Örneklerin 30 dakika jel üzerinde yürütülmesi için güç kaynağı 70 volta ayarlanmıştır. Güç kaynağı ayarlandıktan sonra 30 dakika jel üzerinde yürütülme yapılmıştır.
5. UV ışık altında sonuçlar değerlendirilmiştir.



Şekil 2.1. Sıvı kan örneklerinden “Qiagen Mini Kit” yöntemi ile izole edilen DNA’ların agaroz jel elektroforezindeki görüntüsü

2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Çift sarmallı bir DNA dizisinde çoğaltılması istenen hedef DNA dizisine iki oligonükleotid primerlerinin bağlanması ve uzaması esasına polimeraz zincir reaksiyonu denir. Kalıp DNA molekülü ve oligonükleotid primerleri yüksek sıcaklıkta denatüre edilir ve kendilerini tamamlayıcı bölgeler tek iplikli DNA molekülleri üzerinde çaprazlanırlar. Düşük sıcaklık derecelerinde primerler belirli hedef dizilere bağlanırlar. Primerlerin 3' hidroksil ucundan uzaması için DNA tampon çözeltiye, polimeraz enzimi ve dört çeşit dNTP'ye ihtiyaç vardır. Böylelikle yeni DNA molekülü, kalıp DNA ipliğine tamamlayıcı olur ve sentezlenir (Şahin ve ark., 2000).

Virüs, viroid, mikoplazma, riketsia, fungal ve bakteriyel hastalıklar (Şahin ve ark., 2000; Banks, 1993; Mandrell ve ark., 1999), mutasyonlar sonucu oluşan kalıtsal hastalıklar (Şahin ve ark., 2000; Mandrell ve ark., 1999), memeli genomunun haritalandırılması (Schalkwyk ve ark., 1995), fetüsün kan grubu tayini, kalıtsal hastalığının olup olmadığı, Duchenne muskuler distrofisi ve talasemi gibi hastalıklar gebelik sürecinde PCR ile yapılabilmektedir (Şahin ve ark., 2000; Grainger ve ark., 1993).

PCR birkaç temel bileşenlere ihtiyaç duymaktadır. Bu bileşenler,

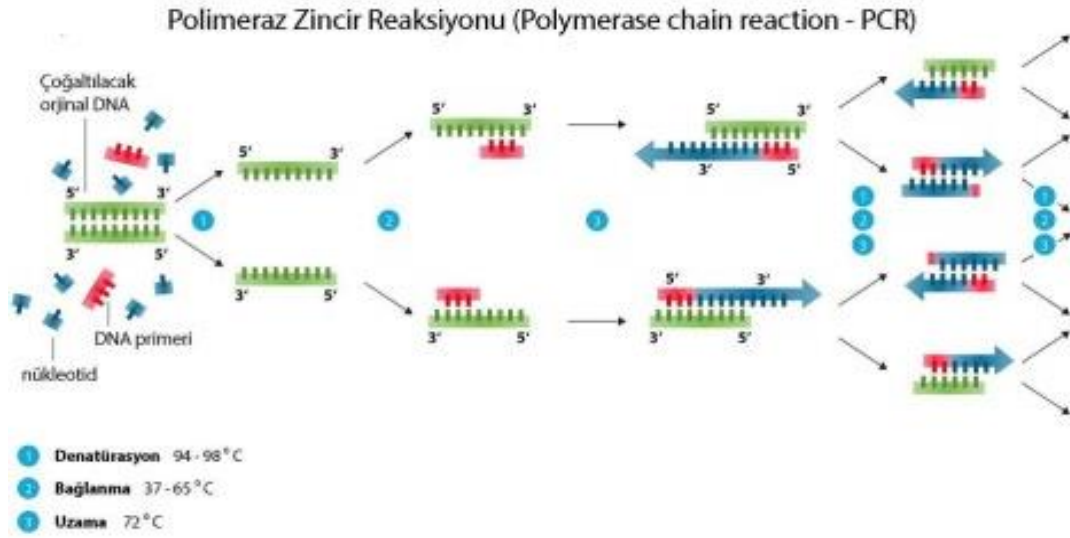
- a- Kalıp DNA
- b- Çoğaltılacak bölgenin başlangıç ve bitiş bölgesini belirleyen iki tane primer,
- c- Çoğaltılacak bölgenin kopyalanması için Taq polimeraz,
- d- Yeni DNA için DNA-polimeraz'dan olan nükleotidler (dNTP),
- e- DNA-polimeraz'a uygun kimyasal ortam sağlamak için tampon çözelti.

PCR işlemi 30-35 döngüyü içeren bir işlemdir. İşlemler 3 basamaktan oluşmaktadır (Şekil 2.2).

1. Basamak: Bu basamakta 94-95°C’de çift sarmal olan DNA ısıtılarak sarmalları ayrılır. Bu işleme denatürasyon denir. Sarmalları birbirine bağlayan hidrojen bağları bu işlem ile birbirlerinden ayrılır. Bu sırada komplementer alanlar açılarak primerlerin bağlanması sağlanır. Taq polimeraz enziminin aktivitesindeki kaybın hızlanması bu basamağın uzun olmasından kaynaklanmaktadır (Abbas ve ark., 1996).

2. Basamak: Bu basamakta primerler bağlanır. PCR’ın başarılı bir şekilde sonuçlanması için bu basamak çok önemlidir. Oligonükleotidin uzunluğu, reaksiyon tamponunun iyonik gücü, primerin baz kompozisyonu primerlerin birleşme sıcaklığının belirlenmesinde önemlidir. Bu işlem 37-65°C’de gerçekleşir. Bu basamakta primerlerin bağlanamamasının şekillenmeme sebebi sıcaklığın çok yüksek olmasından kaynaklanır. Tam tersi durumda da sıcaklığın düşük olduğu zamanlarda ise primerler yanlış yere bağlanabilirler ya da primer dimerleri oluşabilir (Abbas ve ark.,1996; Adzahr ve ark.,1996). Bunun için uygun birleşme sıcaklığının belirlenmesi gerekir.

3. Basamak: Bu basamakta primerlerin uzama işlemi gerçekleşir. İşlem 72°C’de gerçekleşir. Bu basamakta gerçekleşen işlemi kısa olmakla birlikte çoğaltılacak DNA bölgesinin uzunluğuna göre işlemin süresi arttırılabilir (Abbas ve ark.,1996; Adzahr ve ark.,1996).



Şekil 2.2. PCR'ın basamakları (<http://m.dibio.co.kr/>)

2.6.1. PCR Bileşenleri

Bu çalışmada kullanılan ve uygun hale getirilmiş PCR reaksiyonunun bileşenleri, reaksiyondaki miktarları, stok konsantrasyonları ve reaksiyon karşımındaki son konsantrasyonları Çizelge 2.1'de verilmiştir. Kontaminasyonu engellemek için bütün PCR çalışmaları Laminar Flow kabinde yapılmıştır.

2.6.2. Primerler

GHSR rs2232165 gen polimorfizminin bulunduğu bölgenin PCR'da çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerlerinin özellikleri Çizelge 2.2'de verilmiştir.

2.6.3. PCR Programı

GHSR rs2232165 gen polimorfizminin bulunduğu bölgenin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.1. *GHSR* rs2232165 polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok Konsantrasyonu	Reaksiyona Konulan Miktar	25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
10 X PCR Buffer	10X	2,5 µl	1X
dNTP karışımı	2mM	2 µl	200 µM
F Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
R Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
Hot Star Taq DNA Polimeraz	5 U/ µl	0,125 µl	1,25 U
MgCl₂	25 mM	1,25 µl	1,25 mM
DNA		3 µl	~200 ng
Steril dH₂O		14,125 µl	

Çizelge 2.2. *GHSR* rs2232165 gen bölgelerinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ile özelliklerinin

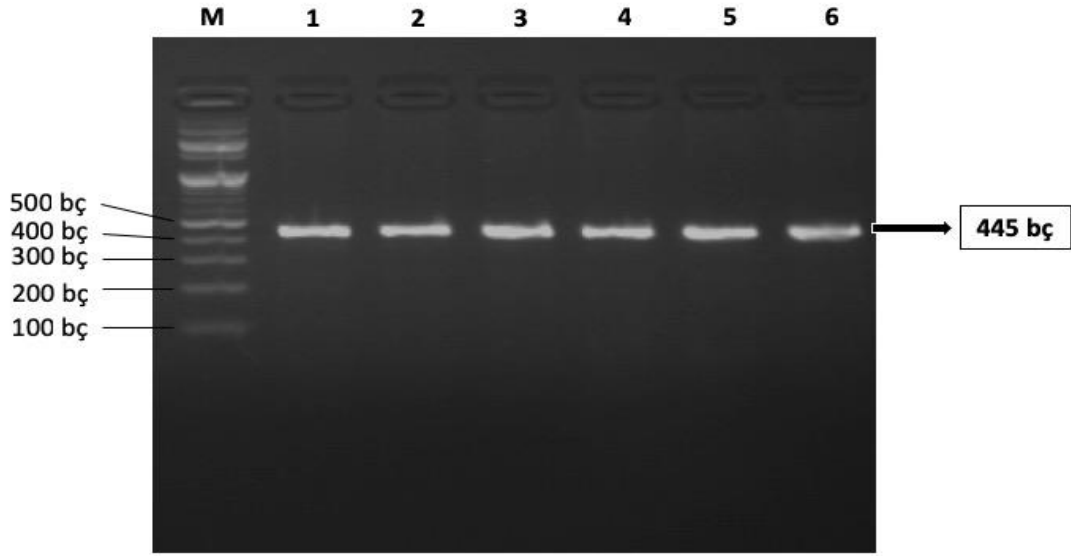
<i>GHSR</i> rs2232165	F Primer 5'- GTCCCAGAGCCTGTTTCAGC- 3'	R Primer 5'- GCTCAGCGCTGTGATGGT- 3'
Uzunluk	19 bç	18 bç
Erime sıcaklığı (T _m)	61,0 °C	61,2 °C
Primerler arası T _m farkı	0,2 °C	0,2 °C

Çizelge 2.3. *GHSR* rs2232165 gen bölgelerinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu	95	15	1
Denatürasyon	94	1	36
Bağlanma	65	1,5	
Uzama	72	1	
Son uzama	72	10	1
Bekleme	4	∞	-

2.7. PCR Ürünü için Agaroz Jel Hazırlanması

PCR işlemi sona erdikten sonra, 445 bp uzunluğundaki PCR ürünlerinin varlığı %1'lik agaroz jelde kontrol edilmiştir. Bu işlem için 1,2 gr. Agaroz, 120 ml hacmindeki 1X-TBE içerisinde çözülmüştür ve işleme bölüm 2.4'te detaylandırıldığı şekilde devam edilmiştir. PCR işlemi sonucunda agaroz jelde görülmesi beklenen PCR ürün uzunluğu 445 bp'dir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. *GHSR* rs2232165 polimorfizmini içeren gen bölgesine ait PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü

2.8. PCR Ürününün *BmrI* Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi

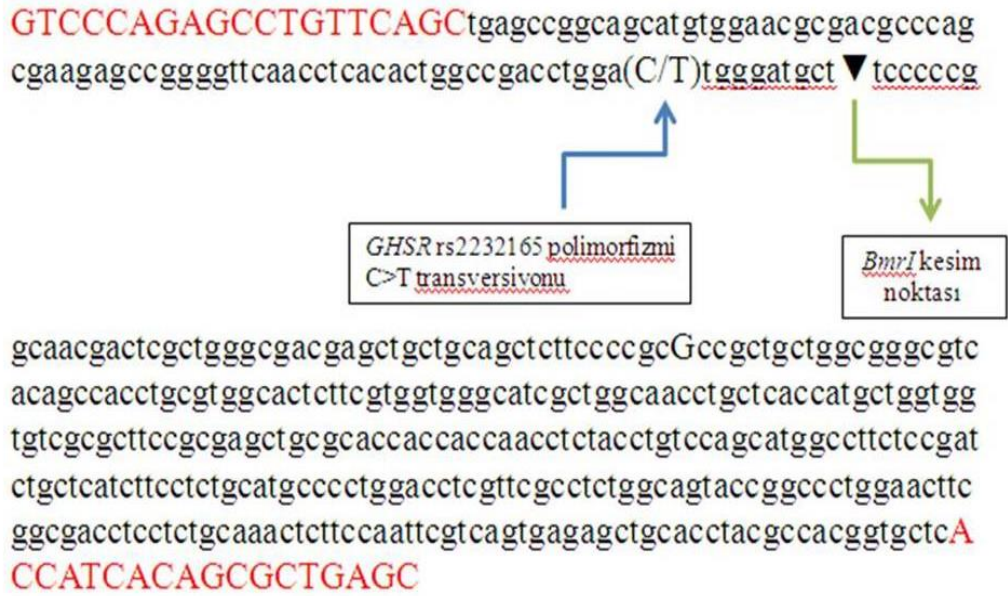
GHSR rs2232165 polimorfizmini saptamak için, *BmrI* restriksiyon enzimi ile PCR sonucunda oluşan 445 bp uzunluğundaki ürün kesilmiştir. *BmrI* enzimi ile kesim koşulları ve kesim sonucunda oluşan PCR ürünlerinin uzunlukları Çizelge 2.4'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmini belirlemek için kullanılan *BmrI* restriksiyon enziminin kesim koşulları

Polimorfizm	PCR ürünü (bç)	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri (bç)	Kesim Koşulları
<i>GHSR</i> rs2232165	445	<i>BmrI</i> (37°C’de 1saat inkübasyon)	CC:345+100 CT:445+345+100 TT:445	5 µl PCR ürünü 1 µl buffer 1 µl enzim 3 µl su

2.8.1. *BmrI* Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi

PCR ile çoğaltılmış olan 445 bç’lik DNA dizisinin *BmrI* ile kesilmesi ile *GHSR* rs2232165 polimorfizmi genotiplendirilmiştir. *BmrI* restriksiyon enzimi, ACTGGG dizisini tanıyıp 5 baz sonra kesim yapmaktadır (Şekil 2.4).

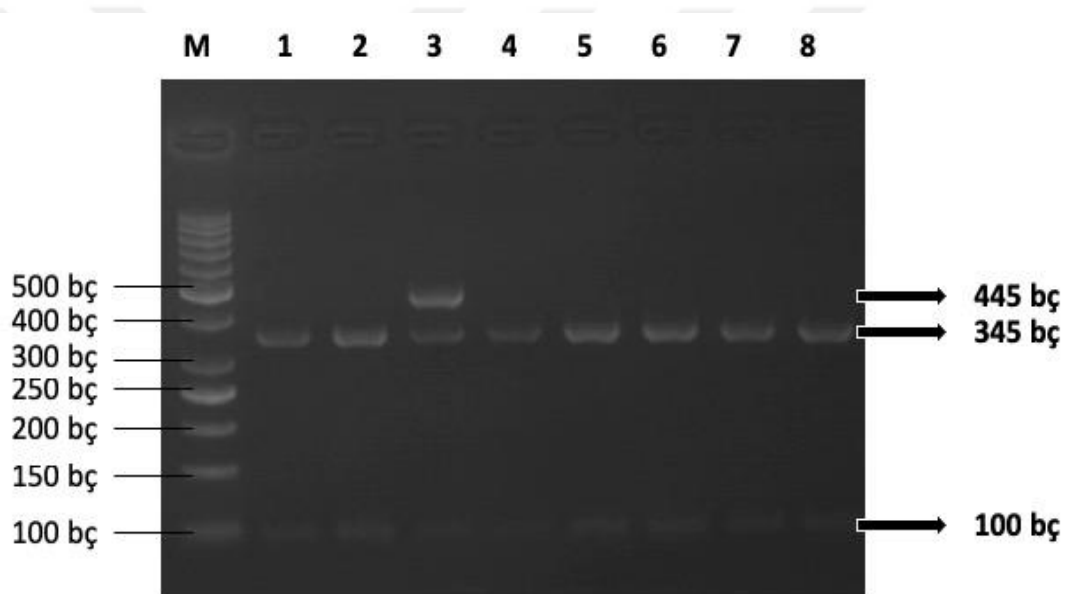


Şekil 2.4. *GHSR* rs2232165 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 445 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, *BmrI* restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs2232165 (C>T) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görülmektedir.

Homozigot yabanıl genotip (CC); *BmrI* enzimi 5' ucundan ACTGGG_N dizisini tanır ve keser. 445 bç'lik PCR ürünü 345 bç ve 100 bç olmak üzere iki oligonükleotid parçasına ayrılır.

Homozigot varyant genotip (TT); PCR ürününde *BmrI* enziminin tanıdığı diziyi olmadığı için kesim olmaz ve 445 bç uzunluğunda bir bant jelde görülür.

Heterozigot genotip (CT); bir DNA ipliğinde C bazı, diğer DNA ipliğinde T bazı olduğu için, yukarıda anlatılan nedenlerle jelde 3 bant görülür (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. *GHSR* rs2232165 polimorfizmi RFLP analizi agaroz jel görüntüsü M:100 bç DNA ladder; 1,2,4,8: CC (345 bp + 100 bp); 3: CT (445 bp + 345 bp + 100 bp).

2.9. *BmrI* Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

Kesim işlemi *BmrI* enzimi ile gerçekleştirildikten sonra oligonükleotidler oluşmuştur. Oluşan oligonükleotidleri analiz etmek için %3'lük agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır. Agaroz jeli hazırlamak için 3,6 gr. agaroz 120 ml 1XTBE içerisinde çözülmüştür ve bu işlemi bölüm 2.4'te anlatılan şekilde yöntemine devam edilmiştir. Oluşan ürünler "Syngene Jel Görüntüleme Sistemi" ile fotoğraflanmıştır.

2.10. Kan Örneklerinde Açilli Grelın Düzeyinin Ölçülmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80 °C'de saklanan plazma örneklerinde açilli grelin düzeyleri insan Açilli Ghrelın ELISA kiti ile ölçülmüştür (Bertin Pharma, Fransa). Absorbans ölçümü, 405 nm dalga boyunda yapılmıştır. Plazma açilli grelin düzeyleri pg/ml olarak sunulmuştur. Analiz-içi, analizler-arası katsayı varyasyonu <%10 olarak belirlenmiştir.

2.11. İstatiksel Analiz

Sonuçlar karşılaştırmalı olarak istatiksel açıdan analiz edilmiştir. İstatiksel analizler, SPSS V20 kullanılarak yapılmıştır. Genlerin alel ve genotip frekansları çıkarılmış ve Hardy-Weinberg dengesine uyum gösterip göstermediği araştırılmıştır ($p^2+2pq+q^2=1$). Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. Nicel değişkenler için ortalama (Ort), standart sapma (SS), minimum (Min) ve maksimum (Maks) değerler verilmiştir. İkili gruplar karşılaştırılırken, normal dağılım görülümüşse bağımsız örneklerde t-testi, normal dağılım görülmemişse Mann-Whitney U Testi kullanılacaktır. χ^2 (ki-kare) testi, kategorik değişkenler için gruplar arası farklılık incelenirken uygulanmıştır. $p<0,05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışmada, *GHSR* rs2232165 polimorfizmi genotiplerinin plazma açıl grelin düzeylerine ve alkol kullanım bozukluğuna etkisi araştırılmıştır. Karşılaştırma grubu (n=50) ve alkol kullanım bozukluğu (n=50) olan bireyler PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Plazma açıl grelin düzeyi ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya toplam 100 erkek birey (n=50 AKB tanısı konmuş, n=50 sağlıklı karşılaştırma grubu) dahil edilmiştir. Hem alkol kullanım sorunu olan hem de karşılaştırma grubuna dahil edilen bireylerin yaş, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanımı, alkole başlama yaşı ve aylık gelir gibi demografik bilgileri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çalışmamızda AKB grubundaki bireylerin yaş ortalaması ($44,68 \pm 9,73$), karşılaştırma grubundaki bireylerin yaş ortalamasından ($41,02 \pm 9,21$) daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, AKB ve karşılaştırma grubunun yaş ortalamaları bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,951$). AKB ve karşılaştırma grubundaki bireyler, kilo ve BKİ açısından da karşılaştırılmış ve iki grubun kilo ($p=0,370$) ve BKİ değerleri ($p=0,432$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Çizelge 3.1).

Çalışmamızda AKB ve karşılaştırma grubunun eğitim durumları karşılaştırıldığında; karşılaştırma grubundaki bireylerin %66’sının (n=33) lisans ve yüksek lisans mezunu, %16’sının (n=8) ise ilköğretim mezunu olduğu belirlenmiştir. AKB grubunda ise bireylerin %38’inin (n=19) lise mezunu, %24’ünün (n=12) ise ilköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Eğitim durumları açısından iki grup ki-kare

testi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,04$).

Çalışmaya dahil edilen karşılaştırma grubundaki bireylerinin %92'sinin ($n=46$) çalıştığı, %2'sinin ($n=1$) çalışmadığı, %6'sının ($n=3$) ise emekli olduğu tespit edilmiştir. AKB tanısı konmuş bireylerin ise %60'ının ($n=30$) çalıştığı, çalışmayan ve emekli olanların oranının ise %20 ($n=10$) olduğu belirlenmiştir. AKB ve karşılaştırma grubu, çalışma durumu açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Çalışmaya dahil edilen AKB grubundaki bireylerin %26'sının ($n=13$), karşılaştırma grubundaki bireylerin ise %2'sinin ($n=1$) boşanmış/dul/ayrı yaşadığı görülmüştür. Evli bireylerin oranının AKB grubunda %56 ($n=28$), karşılaştırma grubunda %70 ($n=35$) olduğu belirlenmiştir. AKB ve karşılaştırma grubu, medeni durumları açısından ki-kare testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,002$).

Çalışmamızda karşılaştırma grubundaki bireyler, yaş ve BKİ'nin yanı sıra sigara kullanımı açısından da AKB grubu ile eşleştirilmiştir. Bu nedenle, AKB ve karşılaştırma grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,307$). Bununla birlikte, yıllık sigara kullanımının AKB olan bireylerde 30 paket (20-43,5), karşılaştırma grubunda ise 10 paket (5-27,5) olduğu hesaplanmıştır. Yıllık tüketilen sigara paket sayısı açısından iki grup Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$).

Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu (AKB) tanısı almış bireyler ile karşılaştırma grubuna ait sosyodemografik bilgiler

Sosyodemografik özellikler	AKB (n=50)		Karşılaştırma Grubu (n=50)		p-değeri
	Ort.±S.S.	min.-maks.	Ort.±S.S.	min.-maks.	
Yaş (yıl)	44,68±9,73	25-66	41,02±9,21	27-62	0,951
Kilo (kg)	75,06±13,23	49-107	82,30±11,47	55-106	0,370
BKİ (kg/m2)	25,36±3,58	16,41-33,77	26,87±3,33	19,03-35,01	0,432
Eğitim Durumu	n	%	n	%	
İlköğretim	12	24	8	16	0,04
Lise	19	38	9	18	
Lisans	13	26	21	42	
Yüksek Lisans	6	12	12	24	
Çalışma Durumu	n	%	n	%	
Çalışıyor	30	60	46	92	0,001
Çalışmıyor	10	20	1	2	
Emekli	10	20	3	6	
Aylık Gelir (TL)	3000 (2187,5-5000)		3900 (2575-5625)		0,125
Medeni Durum	n	%	n	%	
Bekar	9	18	14	28	0,002
Evli	28	56	35	70	
Boşanmış/dul/ayrı yaşıyor	13	26	1	2	
Sigara Kullanımı	n	%	n	%	
Evet	47	94	49	98	0,307
Hayır	3	6	1	2	
Sigara kullanım süresi (yıl)	Ort.±S.S (min.-maks.) 26,52±9,95 (6-46)		Ort.±S.S (min.-maks.) 17,25±10,67 (1-40)		
Sigara (paket/gün)	1 (1-2)		1 (0,5-1)		0,001
Sigara (paket/yıl)	30 (20-43,5)		10 (5-27,5)		0,001
Alkole başlama yaşı (yıl)	17,5 (15,75-20)		—*		

* Karşılaştırma grubu alkol kullanım bozukluğu olmayan bireylerden seçildiği için bu veri sunulmamıştır.

3.2. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireylerde *GHSR* rs2232165 Polimorfizm Analiz Sonuçları

GHSR rs2232165 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan hastalardaki (n=50) frekansları CC, CT ve TT için sırasıyla %96; %4 ve %0 olarak saptanmıştır (Çizelge 3.2). *GHSR* rs2232165 polimorfizmi için alel frekansları ise (n:100); C aleli için %0,98 (n:98), T aleli içinse %0,02 (n:2) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.2. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde *GHSR* rs2232165 genotip frekansları

<i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi	Genotip Frekansları	
	n	%
CC (Homozigot yabanıl)	48	96
CT (Heterozigot)	2	4
TT (Homozigot varyant)	0	0

Çizelge 3.3. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde *GHSR* rs2232165 alel frekansları

Alel (C/T)	Alel Frekansı	
	n	%
C	98	0,98
T	2	0,02

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde yapılan istatistiksel analizler sonucunda, *GHSR* rs2232165 gen polimorfizminin genotip ve alel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde *GHSR* rs2232165 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları

Genotip Frekansları	CC (Homozigot yabancı) (n)	CT (Heterozigot) (n)	TT (Homozigot varyant) (n)	Toplam (n)
Gözlenen	48	2	0	50
Beklenen	48	2	0	50
Serbestlik derecesi 2	χ^2 0,021			p=0,88

3.3. Karşılaştırma Grubu Bireylerinin *GHSR* rs2232165 Polimorfizm Analiz Sonuçları

GHSR rs2232165 polimorfizminin karşılaştırma grubu bireylerindeki (n=50) genotip frekansları CC, CT ve TT için sırasıyla %94; %6 ve %0 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.5). Alel frekansları (n:100); C aleli için %97 (n:97), T aleli içinse %0,03 (n:3) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.5. Karşılaştırma grubundaki bireylerde *GHSR* rs2232165 polimorfizmi genotip frekansları

<i>GHSR</i> rs2232165 polimorfizmi	Genotip Frekansları	
	n	%
CC (Homozigot yabancı)	47	94
CT (Heterozigot)	3	6
TT (Homozigot varyant)	0	0

Çizelge 3.6. Karşılaştırma grubundaki bireylerde *GHSR* rs2232165 polimorfizmi alel frekansları

Alel (C/T)	Alel Frekansı	
	n	%
C	97	0,97
T	3	0,03

Çizelge 3.7’de karşılaştırma grubu bireylerinin genotip frekanslarının gözlenen ve beklenen değerleri verilmiştir. *GHSR* rs2232165 polimorfizminin alel ve genotip frekanslarının istatistiksel olarak Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür ($p>0,05$).

Çizelge 3.7. Karşılaştırma grubundaki bireylerde *GHSR* rs2232165 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları

Genotip Frekansları	CC (Homozigot yabanıl) (n)	CT (Heterozigot) (n)	TT (Homozigot varyant) (n)	Toplam (n)
Gözlenen	47	3	0	50
Beklenen	47	2,9	0	49,9
Serbestlik derecesi 2	χ^2 0,048			p=0,83

3.4. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireyler ile Karşılaştırma Grubu Bireylerinin *GHSR* rs2232165 polimorfizmi Genotipleri Açısından Karşılaştırılması

Alkol kullanım bozukluğu ile *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi arasındaki ilişki istatistiksel olarak ki-kare testi ile analiz edilmiştir ve sonuçlar Çizelge 3.8’de verilmiştir. TT genotipi hiçbir bireyde görülmemiştir. Bu nedenle, istatistiksel analizler yapılırken CT genotipli CC genotipli bireyler ile karşılaştırılmıştır. Çizelge 3.8’de görüldüğü gibi alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %2’si aleli taşıırken, karşılaştırma grubundaki bireylerin ise %3’ü T aleline sahiptir. Bu farklılık istatistiksel

olarak kıyaslandığında, T aleli açısından iki grupta da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.8. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireyler ile karşılaştırma grubunun *GHSR* rs2232165 polimorfizmi genotip frekanslarının karşılaştırılması

<i>GHSR</i> rs2232165 Genotipler	AKB		Karşılaştırma grubu		p değeri
	n	%	n	%	
CC	48	96	47	94	0,646
CT	2	4	3	6	
Toplam	50	100	50	100	

Karşılaştırma grubu bireyleri ve alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerin plazma açilli grelin düzeyi karşılaştırıldığında ise Çizelge 3.9’da da gösterildiği üzere 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

3.5. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanılı Bireyler ile Karşılaştırma Grubu Bireylerinin Plazma Açilli Grelın Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda hem AKB grubundaki hem de karşılaştırma grubundaki bireylerin plazma grelin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve sonuçlar Çizelge 3.9’da yer almaktadır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, karşılaştırma grubunda Plazma açilli grelin düzeyinin, karşılaştırma grubundaki bireylerde (20,11 pg/ml) AKB grubundaki bireylere (19,87 pg/ml) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.9. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireyler ile karşılaştırma grubundaki bireylerin açilli grelin düzeylerinin karşılaştırılması

Açilli grelin düzeyi (pg/ml)	AKB (n=50)	Karşılaştırma Grubu (n=50)	p değeri
Ortanca (IQR)	19,87 (15,49-29,49)	20,11 (16,62-22,82)	0,777

4. TARTIŞMA

Şimdiye kadar, alkol kullanım bozukluğu ve çeşitli genlerdeki varyasyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır (Mignini ve ark., 2012; Karpyak ve ark., 2014; Jorde ve ark., 2014; Bach ve ark., 2015, 2019; Warnault ve ark., 2016; D'Addario ve ark., 2017). Beyindeki ödül sistemi üzerinde grelin ve alkolün etkilerinin benzer olması nedeniyle, alkol kullanım bozukluğuna yatkınlıkta grelin düzeylerini etkileyen genlere ilgi artmıştır (Monteleone ve ark., 2007; Ando ve ark., 2006; Holst ve Schwartz, 2006; Ando ve ark., 2007; Miyasaka ve ark., 2006; Baessler ve ark., 2005; Wang ve ark., 2004). Önceden yapılan çalışmalarda, progrelın (*GHRL*) genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP=single nucleotide polymorphism) yeme bozukluklarına neden olduğu belirlenmiştir (Monteleone ve ark., 2007; Ando ve ark., 2006; Holst ve Schwartz, 2006; Ando ve ark., 2007; Miyasaka ve ark., 2006; Baessler ve ark., 2005; Wang ve ark., 2004). Bu polimorfizmler ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi çalışan nadir araştırmalarda yer almaktadır (Landgren ve ark., 2008; Suchankova ve ark., 2017; Leggio ve ark., 2012). Landgren ve ark. (2008), 417 İspanyol alkol bağımlısı ile yaptıkları çalışmada *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi ile ağır alkol kullanımı arasında bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı grubun 2010 yılında, 113 kadın alkol bağımlısı ile yaptıkları diğer çalışmada, bir progrelın haplotipi (TAACGT) ile paternal aile öyküsü; başka bir progrelın haplotipi (TAACGG) ile yoksunluk belirtileri ve bir *GHSR* haplotipi (CCGG) ile tip 2 alkol bağımlılığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Landgren ve ark., 2010). Ayrıca, *GHSR* genindeki tek nükleotid polimorfizminin insanlarda fazla alkol tüketimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Landgren ve ark., 2012). Bu polimorfizmler ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, Türk toplumunda alkol bağımlılarında *GHSR* genindeki SNP'lerin alkol kullanım bozukluğu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu yüksek lisans tez çalışmasında, Türk erkeklerinde *GHSR* genindeki genotip farklılıklarının alkol kullanım bozukluğu ve plazma açilli grelin düzeyleri üzerindeki etkisi ilk defa araştırılmıştır.

GHSR (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör), gıda alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev almaktadır. Fare midyesinden izole edilmiş ve daha sonra insanlarda da bulunan peptit olan grelin, *GHSR* için endojen ligand olarak tanımlanmıştır (Kojima ve ark., 1999). Grelini iştahı artırır (Wren ve ark., 2001). İnsan grelin plazma seviyeleri vücut kitle indeksi (BKİ) ile ters orantılıdır; yeme bozukluğu (Ariyasu ve ark., 2001; Otto ve ark., 2001) bulunan hastalarda son derece yüksek düzeyler gözlenmektedir ve obez bireylerde grelin plazma seviyelerinde tam tersi durum gözlenmektedir (Shiia ve ark., 2002). *GHSR* geni, 3. kromozomda (3q26-31) yer almaktadır. Bu gen insanlarda, domuzlarda, şempanzelerde, domuzlarda, ineklerde ve farelerde yüksek oranda korunmuştur. Dizileme çalışmaları, *GHSR*-1a ve -1b olmak üzere iki tip *GHSR* cDNA'nın tek bir genin alternatif mRNA işlemeden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır. Tam uzunluktaki *GHSR*1-a cDNA'sı, G protein bağlantılı reseptörlerin tipik bir özelliği olan yedi transmembran etki alanıyla 366 amino asit kodlayan iki ekzondan oluşur. Sadece beş transmembran alanına sahip 289 amino asit olan *GHSR*1-b ise, eklenmemiş bir transkript tarafından kodlanır (Petersenn ve ark., 2001).

İnsan grelin geni obezite çalışmaları için birkaç farklı şekilde analiz edilmiştir. Ukkola ve ark. (2001), 96 İsveçli obez kadın hasta ile 96 kadın karşılaştırma grubunda pre-progrelini/grelini genomik dizisinde üç çeşit varyasyon olduğunu bildirmişlerdir. Grelini varyantı olan Arg51Gln'in altı (%6,3) obez hastada tespit edilmiş ancak karşılaştırma grubunda hiç tanımlanmamıştır ama obezitede rol oynamaktadır (Ukkola ve ark., 2001). 215 aşırı obez Alman çocuk ve ergenler ile 93 normal ağırlıktaki karşılaştırma grubu incelendiğinde, grelin öncülerinin kodlama bölgesinde dört sıra model belirlenmiştir. Bununla birlikte, varyantların hiçbirisi ağırlık düzenlemesine dahil görünmüyordu. Buna ek olarak, 3004 hastanın dahil olduğu üç farklı çalışma grubunda yapılan incelemeler sonucunda Arg51Gln polimorfizmin obeziteyle ilişkisinin doğrulanmadığı sonucuna varılmıştır. İkinci bir polimorfizm olan Leu72Met, Met72 alelinin taşıyıcıları, yağ birikimine ve ilişkili metabolik ek hastalıklara karşı korunduğunu iddia ettiler (Ukkola ve ark., 2002).

Çalışmamızda T alelinin frekansı çok düşük olduğu için *GHSR* rs2232165 genotipleri açilli grelin düzeyi açısından karşılaştırılamamıştır. Karşılaştırma grubu ve AKB tanılı bireylerin plazma açilli grelin düzeyi karşılaştırıldığında ise 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, Kaya-Akyüzlü ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (2021), 50 Türk AKB tanılı erkek birey ile 50 Türk erkek karşılaştırma grubunun dahil olduğu araştırmada açilli grelin seviyesi ile alkolün bağlantılı olduğu bulunmuştur. Çalışmalarında açilli grelin seviyelerinin, AKB tanılı bireylerde karşılaştırma grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. *GHRL* Leu72Leu genotipli AKB bireylerinde, Leu72Met ve Met72Met genotipli AKB bireylerine kıyasla açilli grelin seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Leu72Met+Met72Met genotipli AKB bireylerinde detoksifikasyondan sonra belirgin bir şekilde azalmada görülmüştür. *GHRL* Leu72 alelinin, Met72 aleli ile AKB açısından karşılaştırıldığında koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve *GHRL* Leu72Met polimorfizminin plazma açilli grelin ve alkol kullanım bozukluğu üzerinde etkisi olduğunu belirlemişlerdir. Biz de çalışmamızda AKB ile *GHSR* rs2232165 polimorfizminin ilişkisini ve bu polimorfizmin plazma açilli grelin düzeylerine etkisini araştırmayı planlamıştık. Bununla birlikte, T aleli taşıyan heterozigot ve homozigot varyant birey sayısı çok düşük çıktığı için genotipler arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Daha çok sayıda bireyin dahil edildiği çalışmalara gerek vardır.

Çizelge 4.1. Bu çalışmada ve diğer popülasyonlardaki *GHSR* rs2232165 polimorfizminin genotip sıklığı

Populasyon	n	Genotip Frekansı n (%)						Kaynakça
		CC		CT		TT		
Türk	100	AKB 48 (96)	Karş* 47 (94)	AKB 2 (4)	Karş* 3 (6)	AKB 0 (0)	Karş* 0 (0)	Bu çalışma
Beyaz ırk/ İsveç	325	Kad Alk Bağ* 102 (93,6)	Kad Sos İç* 195 (92,9)	Kad Alk Bağ* 7 (6,4)	Kad Sos İç* 15 (7,1)	Kad Alk Bağ* 0 (0)	Kad Sos İç* 0 (0)	Landgren ve ark., 2010
Beyaz ırk/ Fransa	610	0 (0)		Hasta 36 (0,06)	Karş* 50 (0,06)	Hasta 1 (0,00)	Karş* 1 (0,00)	Garcia ve ark., 2009

Karş*= Karşılaştırma grubu; Kad Alk Bağ*= Kadın alkol bağımlıları; Kad Sos İç*= Kadın sosyal içicileri

Çalışmamızda AKB tanılı bireylerle karşılaştırma grubu bireylerinde *GHSR* rs2232165 polimorfizminin genotip frekansları ile literatürde yapılan çalışmalarda tespit edilen genotip frekansları Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çizelgede de görüldüğü gibi, bizim çalışmamızda TT genotipine rastlanılmamıştır. Benzer şekilde, Landgren ve ark.'nın (2010) yaptıkları çalışmada da alkol kullanım sorunu olan kadın bireylerde homozigot varyant TT genotipine rastlanılmamıştır. Bu iki çalışmadan farklı olarak Garcia ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada homozigot yabancı genotipe (CC) sahip birey tespit edilmemiştir.

Çalışmalarında AKB tanılı bireylerle karşılaştırma grubu bireylerinin sosyodemografik özelliklerini karşılaştırarak çalışmalarını yapmışlardır (Kaptanoğlu ve ark., 1997; Pektaş ve ark., 2001; Öztürk ve ark., 2016; Arpacıoğlu ve ark., 2020; Ho ve ark., 2021). Çalışmamızda bizde her iki grupta sosyodemografik özellikleri ele alarak çalışmamızdaki bireyler hakkında bazı bulgular elde ettik. Alkol kullanım bozukluğu için yaştan hem risk faktörü hem de literatürde geniş bir aralığa sahip olduğu tanımlanmıştır. Ancak ortalama olarak başlangıç yaşının 10'lu yaşlara indiği belirtilmiştir (Öztürk ve ark., 2016). Türkcen ve ark. (1998) yaptıkları bir araştırmada bağımlılık içeren tüm maddeler irdelendiğinde AMATEM'de 1983-1995 yılları arasında tedavi gören bireylerin maddeye başlama yaş aralığının genel olarak 15-25 yaş olduğunu belirtmiştir. Coşkun ve Çakmak (2005) alkole başlama yaşının en az 13 en fazla 29 olduğunu saptamışlardır. Türkiye'de, 2011 yılında Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)'nde genel nüfusa dayalı yapılan maddeyi kötüye kullanımının yaygınlığı araştırmasında Türkiye'de 15-64 yaş aralığında yer alan bireylerin yasa dışı alışkanlık yapıcı maddelerden minimum birinin deneme oranının %2,7 olduğunu açıklamıştır (Özen Bekar, 2014). Bizim çalışmamızda ise alkole başlama yaşı 17,5'tur ve literatürde yer alan çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda AKB ve karşılaştırma grubunun eğitim durumları karşılaştırıldığında; karşılaştırma grubundaki bireylerin %66'sının (n=33) lisans ve yüksek lisans mezunu, %16'sının (n=8) ise ilköğretim mezunu olduğu belirlenmiştir. AKB grubunda ise bireylerin %38'inin (n=19) lise mezunu, %24'ünün (n=12) ise

ilköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Eğitim durumları açısından iki grup ki-kare testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,04$). Sosyodemografik açıdan karşılaştırma yapıldığında eğitim en sık vurgulanan faktördür çünkü literatürdeki çalışmalarda eğitim düzeyinin yükselmesi ile alkol tüketimi arasında ters orantının olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda AKB olan birey haricinde, o bireyin anne ve babasının da eğitim düzeyinin de önemi vurgulanmaktadır (Nebioğlu ve ark., 2013). Zorlu ve ark. (2011)'deki çalışmalarında 215 hastanın eğitim durumları incelendiğinde %67,4'ünün ilköğretim mezunu, %22,3'ünün lise mezunu, %5,6'sının okuryazar, %2,3'ünün okuryazar olmadığı ve %2,3'ünün ($n=5$) üniversite mezunu olduğunu belirtmişlerdir. Eğitimde önemli bir başka konu ise ebeveynlerin eğitim düzeyidir. Ebeveynlerin eğitim düzeyi ile alkol kullanımının paralellik gösterdiği bulunmuştur (Erci, 1999). Kırklareli Üniversitesi'nden çalışmaya katılan 902 öğrenci ile yapılan bir araştırmada annesi okuryazar olmayan veya okuryazar olan öğrencilerin, annesi yükseköğretim mezunu olan öğrencilere kıyasla 3,3 kat alkol kullanma riski olduğu tespit edilmiştir (Ulukoca ve ark., 2013). Sonuç olarak AKB ile eğitim seviyesinin istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve bulgularımız literatür çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda anne ve babanın eğitim durumları irdelenmemiştir.

Literatürdeki çalışmalarda AKB gelişiminde ve devamlılığında bireylerin çalışıp çalışmadığı veya hangi meslek grubuna mensup olduğunun önemi de vurgulanmaktadır. Karaçam (2010)'ın yaptığı çalışmada madde kullanımının sanatçı bireyleri daha yaratıcı yaptığı böylelikle onları kullanıma yönelttiği düşünülmektedir. Evin babasının meslek durumu ile alkol tüketimi arasındaki ilişki incelendiğinde nitelik gerektirmeyen işlerde çalışan bireylerin, nitelik gerektiren bireylere kıyasla daha fazla alkol tükettiği sonucuna ulaşılmıştır (Emeç ve Gülay, 2008). AKB çalışmama durumunun en önemli etkenlerden biridir. Zorlu ve ark. (2011)'nin 215 hasta ile yaptığı bir çalışmada bireylerden katılımcılardan yarıdan azının (%40) çalışmadığı, geriye kalanların ise (%60) sosyal güvencesinin olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz karşılaştırma grubundaki bireylerin %92'sinin ($n=46$) çalıştığı, %2'sinin ($n=1$) çalışmadığı, %6'sının ($n=3$) ise emekli olduğu tespit

edilmiştir. AKB tanısı konmuş bireylerin ise %60'ının (n=30) çalıştığı, çalışmayan ve emekli olanların oranının ise %20 (n=10) olduğu belirlenmiştir. AKB ve karşılaştırma grubu, çalışma durumu açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,001). Böylelikle elde ettiğimiz bulgular ile literatürdeki bilgilerin paralel olduğu saptanmıştır ve çalışmama durumunun AKB'na yatkınlığı artırdığı ya da alkol tüketiminin çalışma durumunu olumsuz etkilediği ve bireylerin büyük bir kısmının herhangi bir işte çalışmadığı söylenebilir.

Çalışmamıza dahil edilen AKB grubundaki bireylerin %26'sının (n=13) ve %18'inin (n=9), karşılaştırma grubundaki bireylerin ise %2'sinin (n=1) ve %28'inin (n=14) sırasıyla boşanmış/dul/ayrı yaşadığı ve bekar olduğu görülmüştür. Evli bireylerin oranının AKB grubunda %56 (n=28), karşılaştırma grubunda %70 (n=35) olduğu belirlenmiştir. Literatürde (Öztürk ve ark., 2016; Pektaş ve ark., 2001; Kaptanoğlu ve ark., 1997; Evren ve Ögel, 2003; Arpacıoğlu ve ark., 2020) bekar bireylerin alkol kullanım bozukluğuna daha yatkın olabileceğine dair çalışmalar olmakla birlikte, bizim çalışmamızın da dahil olduğu bazı çalışmalarda, AKB grubunda evli bireylerin yüzdesinin, bekar ve boşanmış/dul/ayrı yaşayan bireylerden daha fazla olduğu görülmüştür. Zorlu ve ark. (2011) ile Nebioğlu ve ark. (2013) yaptıkları araştırmada da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların tam tersine rastlanılmıştır. Zorlu ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada %54'ünün bekar, %36,7'sinin evli ve %9,3'ünün boşanmış, Nebioğlu ve ark. (2013)'da yaptıkları çalışmada %85,7'sinin bekar, %33'ünün boşanmış olduğunu saptamışlardır. Eriki (2017), yapmış olduğu çalışmada alkol kullanımının evlilikte çatışmaları artırdığını saptamıştır. Kendisi ya da eşi alkol kullanan kişilerin, kullanmayan kişilere kıyasla eşleriyle daha çok kavga edip sorun yaşadıkları, böylelikle evlilikte sorunlarını çözemeyip bununla birlikte evliliklerinden daha az memnun olan bireyler olduğu düşünülmektedir. Jacob ve Krahn (1988) alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin evliliklerinde olumsuz davranışların daha çok olduğunu ifade ederken, Floyd ve ark. (2006), AKB olan bireylerin evliliklerinde, AKB olmayan bireylerin evliliklerine oranla eşler arası etkileşimin daha eleştirel ve kavgacı olduğunu açıklamıştır. Literatürde alkol kullanımının evlilik üzerine etkisi ile ilgili iki tane yaklaşımı

bulunmaktadır. Birinci yaklaşımda, alkol kullanımının evliliği olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu, ikinci yaklaşımda ise eşlerin kendilerini ifade etmekte alkolün yardımcı olup gerginliği azalttığı için evlilik üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu yönündedir (Eriki, 2017).

Literatürde sigara kullananların başka maddeleri de kullanmasında risk altında olabilecekleri bir başka deyişle sigaranın bağımlılık yapan maddelere geçiş maddesi olabileceği açıklanmasına rağmen toplumda sigara başka bağımlılık yapan maddeler gibi tehlikeli olarak tanımlanmamaktadır. Yaygın olarak sigara içenlerin alkol kullanımı ya da denemesinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Tanrıkulu ve Carman, 2009; Yalçın ve ark., 2009; Görgün ve ark., 2010). Alkol ve tütün sıklıkla birlikte kullanılır. Çalışmalar, bazı biyolojik faktörlerin eşzamanlı alkol ve nikotin kullanımına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Yetişkinler arasında eş zamanlı yaygınlık ve alkol ile tütün kullanımının bağlantısını açıklayan nispeten az çalışmaya rastlanılmıştır (Ho ve ark., 2021). Emeç ve Gülay (2008)'ın yaptıkları bir çalışmada sigara kullanmayanların kullananlara kıyasla daha az alkol tükettiğini belirtmişlerdir. Sigara kullanımı ile alkol kullanımının orantılı olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da, AKB tanılı bireylerin %94'ünün (n=47) sigara kullandığı saptanmıştır. AKB ve karşılaştırma grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,307$). Bunun nedeni, karşılaştırma grubundaki bireylerin sigara kullanımı açısından alkol kullanım sorunu olan bireylerle eşleştirilmiş olmasıdır. AKB ve karşılaştırma grubundaki bireyler, sigara kullanım süresi (yıl), yılda tüketilen sigara paket miktarları ve günlük sigara tüketimleri açısından karşılaştırılmıştır. Yıllık sigara kullanımının AKB olan bireylerde 30 paket (20-43,5), karşılaştırma grubunda ise 10 paket (5-27,5) olduğu hesaplanmıştır. Yıllık tüketilen sigara paket sayısı açısından iki grup Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). Bu bulgumuz, alkol ve sigara birlikte kullanımının yaygın olduğunu bildiren önceki çalışmaları desteklemektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda yapılan çalışmalarda grelin ve alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkinin önemi üzerinde durulmaktadır. Nörobiyolojide yeme ve bağımlılık arasında benzer davranışların bulunması üzerine araştırmacılar, bağımlılık ve grelin hormonu arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamıştır. Progrelin (*GHRL*) genindeki tek nükleotid polimorfizmleriyle (SNP=single nükleotide polymorphism) yeme bozukluklarının ilişkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda saptanmıştır (Monteleone ve ark., 2007; Ando ve ark., 2006). Alkol kullanım bozukluğunda, grelinin rolü yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda da belirtilmiştir. Bununla birlikte, grelin ve alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Türk toplumunda alkol bağımlılarında *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi ile alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkiyi ve bu polimorfizmin plazma açilli grelin düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla bu yüksek lisans tez çalışmasında, alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş Türk erkeklerinde *GHS-R1A* rs2232165 gen polimorfizminin alkol bağımlılığına ve açilli grelin düzeyine etkisi ilk defa araştırılmıştır.

GHSR rs2232165 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan hastalardaki (n=50) frekansları CC, CT ve TT için sırasıyla %96; %4 ve %0 olarak saptanmıştır. Karşılaştırma grubu bireylerindeki (n=50) genotip frekansları ise CC, CT ve TT için sırasıyla %94; %6 ve %0 olarak hesaplanmıştır. Her iki grup genotip ve alel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Heterozigot (CT) ve homozigot varyant (TT) genotiplerinin frekansı düşük olduğu için, genotipler arasında alkol kullanım bozukluğuna yatkınlık ve plazma açilli grelin düzeyleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Plazma açilli grelin düzeyinin, karşılaştırma grubundaki bireylerde (20,11 pg/ml) AKB grubundaki bireylere (19,87 pg/ml) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bulgularımız, *GHSR* rs2232165 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu ve plazma açilli grelin düzeyi üzerindeki olası etkisinin daha büyük örneklemde çalışılması gerektiğini göstermiştir.

ÖZET

Alkol Bağımlılarında *GHSR* rs2232165 gen polimorfizminin plazma açilli grelin düzeyine etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda grelin ve alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkinin önemi üzerinde durulmaktadır. Nörobiyolojide yeme ve bağımlılık arasında benzer davranışların bulunması üzerine araştırmacılar, bağımlılık ve grelin hormonu arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamıştır. Alkol kullanım bozukluğunda, grelinin rolü yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda da belirtilmiştir. Bununla birlikte, grelin ve alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Türk toplumunda alkol bağımlılarında *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi ile alkol kullanım bozukluğu arasındaki ilişkiyi ve bu polimorfizmin plazma açilli grelin düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu amaçla, alkol kullanım bozukluğu tanısı alan erkek bireyler (N=50) ile alkol ve/veya herhangi bir madde kullanım bozukluğu olmayan sağlıklı karşılaştırma grubundan (N=50) toplanan venöz kan örneklerinde *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi Polimeraz Zincir Reaksiyon- Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile analiz edilmiştir. Plazma açilli grelin düzeyi ELISA kiti ile ölçülmüştür. Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %2'si T aleli taşıırken, karşılaştırma grubundaki bireylerin ise %3'ü T aleline sahiptir. Plazma açilli grelin düzeyinin, karşılaştırma grubundaki bireylerde (20,11 pg/ml) AKB grubundaki bireylere (19,87 pg/ml) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş bireyler ile karşılaştırma grubu bireyleri çeşitli sosyodemografik bilgiler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında eğitim, çalışma ve medeni durumları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak, Türk erkeklerinde *GHSR* rs2232165 gen polimorfizmi ile alkol kullanım bozukluğu ve plazma açilli grelin düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığı belirlemek için daha fazla bireyin dahil edileceği çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alkol kullanım bozukluğu, gen polimorfizmi, *GHSR* rs2232165, grelin

SUMMARY

Effect of *GHSR* rs2232165 gene polymorphism on plasma acylated ghrelin level in Alcohol Addicts

Recent studies have focused on the importance of the relationship between ghrelin and alcohol use disorder. Upon finding similar behaviors between eating and addiction in neurobiology, researchers have started to investigate the relationship between addiction and ghrelin hormone. The role of ghrelin in alcohol use disorder has also been demonstrated in preclinical and clinical studies. However, more studies are needed to explain the relationship between ghrelin and alcohol use disorder. In the Turkish society, there was no study to investigate the relationship between *GHSR* rs2232165 gene polymorphism and alcohol use disorder and the effect of polymorphism on the levels of plasma acylated ghrelin. For this purpose, male individuals diagnosed with alcohol use disorder (N=50) and venous blood samples collected from the healthy comparison group (N=50) that does not have alcohol and/or any substance abuse disorder were analyzed by the *GHSR* rs2232165 gene polymorphism Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method. Plasma acyl ghrelin level was measured by **ELISA** kit. While 2% of individuals with alcohol use disorder carry the T allele, 3% of the individuals in the comparison group have the T allele. It was determined that the plasma acyl ghrelin level was higher in the individuals in the comparison group (20.11 pg/ml) than in the individuals in the alcohol use disorder group (19.87 pg/ml). However, there was no statistically significant difference between the two groups ($p>0.05$). When individuals diagnosed with alcohol use disorder and comparison group individuals were compared in terms of various sociodemographic information, a statistically significant difference was observed between the two groups in terms of education, employment and marital status ($p<0.05$).

In conclusion, studies involving more individuals should be planned to determine whether there is a relationship between *GHSR* rs2232165 gene polymorphism and alcohol use disorder and plasma acyl ghrelin levels in Turkish men.

Key words: Alcohol Use Disorder, gene polymorphism, ghrelin, *GHSR* rs2232165

KAYNAKÇA

- ABBAS, F., ANDREASSEN, J.R., JACKWOOD, M.W.: Development of A Polymerase Chain Reaction and A Radioactive DNA Probe for Infectious Laryngotracheitis Virus. *Avian Dis.*, **40**: 56-62, (1996).
- ABİKO Y, SUZUKİ H, MASAOKA T, NOMURA S, KURABAYASHİ K, HOSODA H, KANGAWA K, HİBİ T. (2005) Enhanced Plasma Ghrelin Levels in Helicobacter pylori-Colonized, Interleukin-1-Receptor Type 1-Homozygous Knockout (IL-1R1-/-) Mice. *World J Gastroenterol.* **11** (27): 4148-4153.
- ADAPTED FROM CUMMINGS, D.E., PURNELL, J.Q., FRAYO, R.S., SCHMİDOVA, K., WİSSE, B.E., & WEİGLE, D.S. (2001) A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests A Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, **50**: 1714, Fig:1.
- ADDOLORATO G, CAPRİSTO E, LEGGİO L, FERRULLİ A, ABENAVOLİ L, MALANDRİNO N, et al. Relationship Between Ghrelin Levels, Alcohol Craving, and Nutritional Status in Current Alcoholic Patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; **30** (11):1933-7.
- ADZAH, A., SHAW, K., BRITTON, P., CAVANAGH, D.: Universal Oligonucleotides for The Detection of Infectious Bronchitis Virus by The Polymerase Chain Reaction. *Avian Pathol.*, **25**: 817- 836, (1996).
- AGARWAL DP, GEODDE HW (1990) Alcohol Metabolizm, Alcohol İntolerance and Alcoholism. Biochemical and Pharmacogenetic Approaches. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, s.184.
- AHİMA RS, FLİER JS. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; **62**: 413-437.
- AHNFELT-RONNE I, NOWAK J, OLSEN UB. (2001) Do Growth Hormone-Releasing Peptides Act As Ghrelin Secretagogues? *Endocrine.* **14** (1): 133-135.
- AKYÜZLÜ D. K, ÖZKAN-KOTİLOĞLU S, ERTAN E. A, DOĞAN Ö, KILIMAN B, İLHAN İ. Ö (2022). Association of Pro-Ghrelin Leu72Met Polymorphism with Acylated Ghrelin Level and Alcohol Use Disorder: A Preliminary Study. *Bağımlılık Dergisi*, **23** (2), 145 - 152. Doi: 10.51982/bagimli.996238
- ALBANO E: Mechanism of Free Radical Formation During Ethanol Metabolism in The Liver. The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstrats p.7, Italy (Pisa) 1990.
- ALBERTS B, BRAY D, LEWİS J, RAFF M, ROBERTS K, WATSON JD (1994) Molecular Biology of The Cell. Garland Publishing, New York.
- ALTİNOVA AE, TORUNER F, KARAKOC A, YETKİN İ, AYVAZ G, CAKİR N, ARSLAN M. (2006) Serum Ghrelin Levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*, **16** (12): 1259-1264.
- AMERİCAN PSYCHİATRİC ASSOCIATION: Practice Guideline for The Treatment of Patients with Substance Use Disorders: Alcohol, Cocain, Opioids. *Am J Psychiatr*, 1995; **52** (11): 5-59.
- ANDERSON P, KANER E, WUTZKE S, WENSİNG M, GROL R, HEATHER N, et al. Attitudes and Managing Alcohol Problems in General Practice: Descriptive Analysis Based on Findings of A World Health Organization International Collaborative Survey. *Alcohol Alcohol*, 2003; **38**: 597-601.

- ANDO T, KOMAKI G, NARUO T, OKABE K, TAKII M, KAWAI K, KONJIKI F, TAKEI M, OKA T, TAKEUCHI K, MASUDA A, OZAKI N, SUEMATSU H, DENDA K, KUROKAWA N, ITAKURA K, YAMAGUCHI C, KONO M, SUZUKI T, NAKAI Y, NISHIZONO-MAHER A, KOIDE M, MURAKAMI K, NAGAMINE K, TOMITA Y, OOKUMA K, TOMITA K, TONAI E, OOSHIMA A, ISHIKAWA T, ICHIMARU Y (2006). Possible Role of Preproghrelin Gene Polymorphisms in Susceptibility to Bulimia Nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **141**: 929–934
- ANGELONI SV., GLYNN N., AMBROSINI G., GARANT MJ., HIGLEY JD., SUOMI S., HANSEN BC., 2004. Characterization of The Rhesus Monkey Ghrelin Gene and Factors Influencing Ghrelin Gene Expression and Fasting Plasma Levels. *Endocrinology*, **145** (5), 2197-2205.
- APA (1952) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1st edition (DSM-I). Washington, DC, *American Psychiatric Association*.
- APA (1968) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd edition (DSM-II). Washington, DC, *American Psychiatric Association*.
- APA (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition (DSM-III). Washington, DC, *American Psychiatric Association*.
- APA (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington, DC, *American Psychiatric Association*.
- APA (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, *American Psychiatric Association*.
- ARIYASU H, TAKAYA K, TAGAMI T, OGAWA Y, HOSODA K, AKAMIZU T, SUDA M, KOH T, NATSUI K, TOYOOKA S, SHIRAKAMI G, USUI T, SHIMATSU A, DOI K, HOSODA H, KOJIMA M, KANGAWA K, NAKAO K 2001 Stomach is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, **86**: 4753–4758.
- ARNOLD M, MURA A, LANGHANS W, GEARY N. (2006) Gut Vagal Afferents Are Not Necessary for The Eating-Stimulatory Effect of Intraperitoneally Injected Ghrelin in The Rat. *J Neurosci*, **26** (43): 11052-11060.
- ARPACIOĞLU, S., & ÜNÜBOL, B. (2020). Koronavirüs Salgınında Alkol-Sigara Kullanımındaki Değişiklikler ve İlişkili Durumların Araştırılması. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, **2** (3), 128-138.
- ARVAT E, DÌ VÌTO L, BROGLIO F, PAPOTTÌ M, MUCCIOLÌ G, DÌEGUEZ C, CASANUEVA FF, DEGHENGHÌ R, CAMANNÌ F, GHÌGO E. (2000) Preliminary Evidence That Ghrelin, The Natural GH Secretagogue (GHS)-Receptor Ligand, Strongly Stimulates GH Secretion in Humans. *J Endocrinol Invest*, **23** (8): 493-495.
- ARVAT E, MACCARIO M, DÌ VÌTO L, BROGLIO F, BENSO A, GOTTERO C, PAPOTTÌ M, MUCCIOLÌ G, DÌEGUEZ C, CASANUEVA FF, DEGHENGHÌ R, CAMANNÌ F, GHÌGO E. (2001) Endocrine Activities of Ghrelin, A Natural Growth Hormone Secretagogue (GHS), in Humans: Comparison and Interactions with Hexarelin, A Nonnatural Peptidyl GHS, and GH-Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. **86** (3): 1169-1174.
- ATASEVEN H, BAHCECIOĞLU IH, KUZU N, YALNIZ M, CELEBI S, ERENŞOY A, USTUNDAG B. (2006) The Levels of Ghrelin, Leptin, TNF α , and IL-6 in Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma Due to HBV and HDV Infection. *Mediators Inflamm*, **(4)**: 78380.

- AYDIN S., ÖZKAN Y., ÇAYLAK E., AYDIN S., 2006. Ghrelin and Its Biochemical Functions. Türkiye Klinikleri, *J Med Sci.*, **26**: 272-283.
- AYDIN S, OZERCAN IH, DAGLI F, AYDIN S, DOGRU O, CELEBI S, AKIN O, GUZEL SP. (2005) Ghrelin Immunohistochemistry of Gastric Adenocarcinoma and Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland. *Biotech Histochem*, 80 **(3-4)**: 163-168.
- AYDIN S. (2006) Increased Ghrelin Levels in Epileptic Patients. *Seizure*. 15 **(8)**: 658.
- AYDIN S. (2007) A Comparison of Ghrelin, Glucose, Alpha-amylase and Protein Levels in Saliva from Diabetics. *J Biochem Mol Biol*. 40 **(1)**: 29-35.
- BABOR TF, HIGGINS-BIDDLE JC. Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking. Geneva, World Health Organization, 2001.
- BACH P, KIRSCH M, HOFFMANN S, JORDE A, MANN K, FRANK J, CHARLET K, BECK A, HEINZ A, WALTER H, RIETSCHEL M, KIEFER F, VOLLSTÄDT_Klein S (2015). The Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in Glutamatergic Neurotransmission Genes on Neural Response to Alcohol Cues and Craving. *Addict Biol*, **20**: 1022-1032.
- BACH P, ZOIS E, VOLLSTÄDT-KLEIN S, KIRSCH M, HOFFMANN S, JORDE A, FRANK J, CHARLET K, TREUTLEIN J, BECK A, HEINZ A, WALTER, RIETSCHEL M, KIEFER F (2019). Association of The Alcohol Dehydrogenase Gene Polymorphism rs1789891 with Gray Matter Brain Volume, Alcohol Consumption, Alcohol Craving and Relapse Risk. *Addict Biol*, **24**: 110-120.
- BADAoui A, DE SAEGER C, DUCHEMIN J, GIHOUSSE D, DE TIMARY P, STÄRKEL P. Alcohol Dependence is Associated with Reduced Plasma and Fundic Ghrelin Levels. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38 **(6)**: 397-403.
- BAESSLER A, HASINOFF MJ, FISCHER M, REINHARD W, SONNENBERG GE, OLIVIER M, ERDMANN J, SCHUNKERT H, DOERING A, JACOB HJ, COMUZZIE AG, KISSEBAH AH, KWITEK AE (2005). Genetic Linkage and Association of The Growth Hormone Secretagogue Receptor (Ghrelin Receptor) Gene in Human Obesity. *Diabetes*, **54**: 259–267.
- BANKS M: DNA Restriction Fragment Length Polymorphism Among British Isolates of Aujeszky's Disease Virus: Use of The Polymerase Chain Reaction to Discriminate Among Strains. *Br VetJ*, **149**: 155-162, 1993.
- BERILGEN MS, MÜNGEN B, USTUNDAG B, DEMİR C. (2006) Serum Ghrelin Levels Are Enhanced in Patients with Epilepsy. *Seizure*, 15 **(2)**: 106-111.
- BİDECI A, CAMURDAN MO, CİNAZ P, DEMİREL F. (2005) Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 Levels in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 18 **(12)**: 1433-1439.
- BİLİCİ R (2012) Alkol Madde Kullanım Bozukluklarında Tanı Ölçütleri. In Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı (Eds. C Evren, K Ögel, B Uluğ): 35-42. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği.
- BLANCO-COLIO LM, VALDERRAMA M, ALVAREZ-SALA LA, et al: Red Wine Intake Prevents Nuclear Factor-kB Activation in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Healthy Volunteers During Postprandial Lipemia. *Circulation*, 2000; **102**: 1020-26.
- BOCQUIER F, BOMMET M, FAULCONNIER Y, GUERRE_MILLO M, MARTIN P, CHILLIARD Y. Effects of Photoperiod and Feeding Level on Perirenal Adipose Tissue Metabolic Activity and Leptin Synthesis in The Ovariectomized Ewe. *Reprod Nutr Develop*. 1998; **38**: 489-498.

- BOLKENT S, YANARDAG R, BOLKENT S, MUTLU O, YILDIRIM S, KANGAWA K, MINEGISHI Y, SUZUKI H. (2006) The Effect of Zinc Supplementation on Ghrelin-Immunoreactive Cells and Lipid Parameters in Gastrointestinal Tissue of Streptozotocin-Induced Female Diabetic Rats. *Mol Cell Biochem.* 286 (1-2): 77-85.
- BOWERS CY, MOMANY F, REYNOLDS GA, CHANG D, HONG A, CHANG K. (1980) Structure-Activity Relationships of A Synthetic Pentapeptide That Specifically Releases Growth Hormone In Vitro. *Endocrinology.* 106 (3): 663-667.
- BOWERS CY, MOMANY FA, REYNOLDS GA, HONG A. (1984) On The In Vitro and In Vivo Activity of A New Synthetic Hexapeptide That Acts on The Pituitary to Specifically Release Growth Hormone. *Endocrinology.* 114 (5): 1537-1545.
- BUNT JC, SALBE AD, TSCHOP MH, DELPARIGI A, DAYCHILD P, TATARANNI PA. (2003) Cross-sectional and Prospective Relationships of Fasting Plasma Ghrelin Concentrations with Anthropometric Measures in Pima Indian Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (8): 3756-3761.
- CALISSENDORFF, J., DANIELSSON, O., BRISMAR, K., & ROJDMARK, S. Alcohol Ingestion Does Not Affect Serum Levels of Peptide yy But Decreases Both Total and Octanoylated Ghrelin Levels in Healthy Subjects. *Metabolism*, 2006; 55 (12):1625–1629.
- CALISSENDORFF, J., DANIELSSON, O., BRISMAR, K., & ROJDMARK, S. Inhibitory Effect of Alcohol on Ghrelin Secretion in Normal Man. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152 (5), 743–747.
- CALISSENDORFF, J., GUSTAFSSON, T., HOLST, J. J., BRISMAR, K., & ROJDMARK, S. Alcohol Intake and Its Effect on Some Appetite-Regulating Hormones in Man: Influence of Gastroprotection with Sucralfate. *Endocrine Research*, 2012; 37 (3): 154–162.
- CAMINOS JE, SEOANE LM, TOVAR SA, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. (2002) Influence of Thyroid Status and Growth Hormone Deficiency on Ghrelin. *Eur J Endocrinol*, 147 (1): 159-163.
- CAPRISTO E, FARNETTI S, MINGRONE G, CERTO M, GRECO AV, ADDOLORATO G, GASBARRINI G. (2005) Reduced Plasma Ghrelin Concentration in Celiac Disease After Gluten-Free Diet Treatment. *Scand J Gastroenterol*, 40 (4): 430-436.
- CASTANEDA R, SUSSMAN N, WESTREICH L, et al: A Review of The Effects of Moderate Alcohol Intake on The Treatment of Anxiety and Mood Disorders. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57 (5): 207-212.
- CEYLAN, M. EMİN; GÖKA, EROL: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri; 2. Cilt; Alkol Kullanım Bozuklukları, Yaşlılık Psikiyatrisi, Demans; İstanbul-1998, 1-27.
- CHERPITEL CJ, BORGES G, YE Y, BOND J, CREMONTE M, MOSKALEWICZ J. et. Al. (2010). Performance of A Craving Criterion in DSM Alcohol Use Disorders. *J Stud Alcohol Drugs*, 71: 674-684.
- CLARK JT., KARLA PS., CROWLEY WR., KARLA SP., 1984. Neuropeptide Y and Human Pancreatic Polypeptide Stimulate Feeding Behaviour in Rats. *Endocrinology*, 115: 427-429.
- COŞKUN, B. VE ÇAKMAK, D. (2005). Alkol ve madde bağımlılarının grup psikoterapisinde psikodramanın kullanılması. *Bağımlılık Dergisi*, 6 (3), 103-110.
- CUMMINGS DE. (2006) Ghrelin and The Short- and Long-Term Regulation of Appetite and Body Weight. *Physiol Behav.* 89 (1): 71-84.

- ÇAKMAK D, ÖGEL K. Bağımlılık Yapıcı ve Uyarıcı Maddeler Hakkında Bilmemiz Gerekenler El Kitabı. İstanbul: Üçer Ofset; 2000, 1-7.
- ÇELİKKOL A: Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, cilt 1, sayı 2, 1996.
- D'ADDARIO C, SHCHETYNSKY K, PUCCI M, CIFANI C, GUNNAR A, VUKOJEVIC V, PADYUKOV L, TERENIUS L (2017). Genetic variation and epigenetic modification of the prodynorphin gene in peripheral blood cells in alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **76**: 195-203.
- DARENDELİLER F, AYCAN Z, CETINKAYA E, VIDİLİSAN S, BAS F, BİDECI A, DEMİREL F, DARCAN S, BUYUKGEBİZ A, YILDIZ M, BERBEROĞLU M, ARSLANOĞLU I, BUNDAK R. (2007) Effects of Growth Hormone on Growth, Insulin Resistance and Related Hormones (Grelin, Leptin and Adiponectin) in Turner Syndrome. *Horm Res.* **68** (1): 1-7.
- DATE Y, MURAKAMI N, KOJIMA M, KUROIWA T, MATSUKURA S, KANGAWA K, NAKAZATO M. (2000) Central Effects of A Novel Acylated Peptide, Grelin, on Growth Hormone Release in Rats. *Biochem Biophys Res Commun.* **275** (2): 477-480.
- DATE Y, MURAKAMI N, TOSHINAI K, MATSUKURA S, NIIJIMA A, MATSUO H, KANGAWA K, NAKAZATO M. (2002) The Role of The Gastric Afferent Vagal Nerve in Grelin-Induced Feeding and Growth Hormone Secretion in Rats. *Gastroenterology*. **123** (4): 1120-1128.
- DAVIS JC. (1954) The Relation Between The Pancreatic Alpha Cells and Certain Cells in The Gastric Mucosa. *J Pathol Bacteriol.* **67** (1): 237-240.
- DELAVALD C, FERLAY A, FAULCONNIER Y, BOCQUIER F, KANN G, CHILLIARD Y. Plasma leptin concentration in adult cattle: Effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J. Anim. Sci.* 2002; **80**: 1317-1328.
- DELİGEZER, U., AKIŞIK, E. E., & DALAY, N. (2004). Gen Polimorfizm Analizinde Lightcycler Floresan Pcr Tekniğinin Kullanılması: Myeloid Lösemili Çocuk ve Yetişkin Hastalarda MTHFR C677T Gen Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*, **19** (4), 134-139.
- DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ ICD 10. http://www.who.int/occupational_health/publications/en/oechicd10.pdf. 15.09.2018'de erişildi.
- EGM Türkiye Uyuşturucu raporu, 2019. Erişim adresi: <http://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%C4%B0M/Ulusal%20Yay%C4%B1mlar/2019-TURKIYE-UYUSTURUCU-RAPORU.pdf> Erişim tarihi: 05.12.2020
- EMEÇ, H., GÜLAY, E. (2008). Alkol Tüketimi ve Sosyo-Demografik Değişkenlerin Alkol Tüketimi Üzerine Etkisi. *Ekonomik Yaklaşım Dergisi*, **19** (68), 115-134.
- ERCİ, B. (1999). Lise Öğrencilerinde Madde Bağımlılığı ve Etkileyen Ailesel Faktörler. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, **2** (1), 83-94.
- ERİKİ ZB (2017). Alkol Kullanımının Evlilikte Çatışma, Çatışma Çözüm Stilleri Ve Uyum Üzerindeki Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Aile Danışmanlığı ve Eğitimi Yüksek Lisans Programı.
- ESCOBAR-MORREALE HF, ESCOBAR DEL REY F, MORREALE DE ESCOBAR G. Thyroid Hormones Influence Serum Leptin Concentrations in The Rat. *Endocrinology*. 1997; **138**: 4485-4488.

- EVREN, C. VE ÖGEL, K. (2003). Alkol/Madde Bağımlılarında Dissosiyatif Belirtiler ve Çocukluk Çağı Travması, Depresyon, Anksiyete ve Alkol/Madde Kullanımı İle İlişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **4**: 30-37.
- FEI H, OKANO HJ, LI C, LEE GH, ZHAO C DARNELL R, FRIEDMAN JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in Mouse Brain and Other Tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997; **94** (13): 7001-7005.
- FLEMING M, MIHIC SJ, HARRIS RA. ETHANOL. IN: GILMAN AG, HARDMAN JG (Eds). The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies. Inc. 2001; 430.
- FLEMING MF. Screening for at Risk, Problem, and Dependent Alcohol Use. RK Hester, WR Miller (Eds.), Handbook of Alcoholism Treatment Approaches: Effective Alternatives, Boston, Pearson Education, 2003, p. 64-77.
- FLORKOWSKI CM, COLLIER GR, ZIMMET PZ, LIVESEY JH, ESPINER EA, DONALD RA. Low Dose Growth Hormone Replacement Lowers Plasma Leptin and Fat Stores Without Affecting Body Mass Index in Adults with Growth Hormone Deficiency. *Clin Endocrinol.* 1996; **45**: 769- 773.
- FLOYD F. J., CRANFORD J.A., DAUGHERTY M.K., FITZGERALD H.E., & Zucker R.A. (2006). Marital Interaction in Alcoholic and Nonalcoholic Couples: Alcoholic Subtype Variations and Wives' Alcoholism Status. *Journal of Abnormal Psychology*, **115**: 121–130.
- FUKUSHIMA N, HANADA R, TERANISHI H, FUKUE Y, TACHIBANA T, ISHIKAWA H, TAKEDA S, TAKEUCHI Y, FUKUMOTO S, KANGAWA K, NAGATA K, KOJIMA M. (2005) Ghrelin Directly Regulates Bone Formation. *Bone Miner Res.* **20** (5): 790-798.
- G. J. MARTIN VE G. Y. MEGAN, “Handbook of Biologically Active Peptides,” Chapter, cilt 152, pp. 1129- 1133, 2013.
- GARCIA EA, KING P, SIDHU K, OHGUSU H, WALLEY A, LECOEUR C, GUEORGUIEV M, KHALAF S, DAVIES D, GROSSMAN AB, KOJIMA M, PETERSENN S, FROGUEL P, KORBONITS M (2009). The Role of Ghrelin and Ghrelin-Receptor Gene Variants and Promoter activity in type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, **161**: 307–315.
- GELDER M, GATH D, MAYOU R, COWEN P: The Abuse of Alcohol and Drugs. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P (ed.): Oxford Textbook of Psychiatry'de, 3. Baskı, Oxford University Press, Oxford, 1995. s. 438-461.
- GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS DG, MCGEE P, FAIRCLOUGH P, BHATTACHARYA S, CARPENTER R, GROSSMAN AB, KORBONITS M. (2002) The Tissue Distribution of The mRNA of Ghrelin and Subtypes of Its Receptor, GHS-R, in Humans. *Clin Endocrinol Metab.* **87**: 2988-2991.
- GÖRGÜN, S., TİRYAKİ, A. VE TOPBAŞ, M. (2010). Üniversite Öğrencilerinde Madde Kullanma Biçimleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **11**: 305-12.
- GRAINGER J, MADDEN D: The Polymerase Chain Reaction: Turning Needles Into Haystacks. *Biologist*, **40**: 5, 197-200,1993.
- GRECO R, LATINI G, CHIARELLI F, IANNETTI P, VERROTTI A. (2005) Leptin, Ghrelin, and Adiponectin in Epileptic Patients Treated with Valproic Acid. *Neurology*. **65** (11): 1808-1809.
- GROSCHL M, UHR M, KRAUS T. (2004) Evaluation of The Comparability of Commercial Ghrelin Assays. *Clin Chem.* **50** (2): 457-458.

- GUALILLO O, LAGO F, GARCÍA M, MENÉNDEZ C, SEÑARÍS R, CASANUEVA FF, DIÉGUEZ C. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue. *Endocrinology*, 1999; **140**: 5149- 5153.
- HARSCH IA, KONTUREK PC, KOEBNICK C, KUEHNLEIN PP, FUCHS FS, POUR SCHAHIN S, WIEST GH, HAHN EG, LOHMANN T, FICKER JH. (2003) Leptin and Ghrelin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: Effect of CPAP Treatment. *Eur Respir J*. 22 (**2**): 251-257.
- HASIN DS, O'BREIN CP, AURIACOMBE M, BORGES G, BUCHOLZ K, BUDNEY A et al. (2013) DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*, **170**: 834-851.
- HO RKS, FOK PWY, CHAN HCH. Pattern and Determinants of Alcohol and Tobacco Co-Use and Its Relationship with Smoking Cessation in Hong Kong. *Tob Prev Cessat*. 2021 Mar 24; 7:21. doi: 10.18332/tpc/132288. PMID: 33778215; PMCID: PMC7989697.
- HOFFMANN K., 2000. A Superfamily of Membran-Bound O_Acyltransferases with Implications for WNT Signaling. *Trends. Biochem. Sci.*, **25**: 111- 112.
- HOLST B, SCHWARTZ TW (2006). Ghrelin Receptor Mutations Too Little Height and Too Much Hunger. *J Clin Invest*, **116**: 637-41.
- HOUSEKNECHT KL, BAILE CA, MATTERI RL, SPURLOCK ME. The Biology of Leptin: A Review. *J. Anim. Sci.* 1998; **76**: 1405-1420.
- ISERI SO, SENER G, YUKSEL M, CONTUK G, CETINEL S, GEDİK N, YEGEN BC. (2005) Ghrelin against Alendronate-Induced Gastric Damage in Rats. *J Endocrinol*, 187 (**3**): 399-406.
- JACOB, T., & KRAHN, G. L. (1988). Marital Interactions of Alcoholic Couples: Comparison With Depressed and Nondistressed Couples. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **56**: 73–79.
- JAFFE JH, ANTHONY JC (2005) Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed. (Eds HI Sadock, VA Sadock): 1137-1167. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
- JORDE A, BACH P, WITT SH, BECKER K, REINHARD I, VOLLSTÄDT-KLEIN S, KIRSCH M, HERMANN D, CHARLET K, BECK A, WIMMER L, FRANK J, TREUTLEIN J, SPANAGEL R, MANN K, WALTER H, HEINZ A, RIETSCHEL M, KIEFER F (2014). Genetic Variation in The Atrial Natriuretic Peptide Transcription Factor GATA4 Modulates Amygdalaresponsiveness in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry*, **75**: 790-797.
- KAIYA H, DARRAS VM, KANGAWA K. (2007) Ghrelin in Birds: Its Structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 44 (**1**): 18.
- KAPTANOĞLU, C., YENİLMEZ, Ç., SEBER, G., & TEKİN, D. (1997). Alkol Bağımlılarında Ruhsal Belirtiler Evlilik Sorunları ve Aile Tutumları. *Düşünen Adam*, 10 (**1**), 57-60.
- KARAÇAM, Ö. (2010). Madde Bağımlılığı San'ata Katkıda Bulunabilir Mi? *New/Yeni Symposium Journal*, 48 (**3**), 163-165.
- KARBONITS M, GOLDSTONE AP., 2004. Gueorguiev M., Grossman AB., Ghrelin-a Hormone with Multiple Functions. *Front in Neuroend*, **25**: 27-68.
- KARPYAK VM, WINHAM SJ, BIERNACKA JM, CUNNINGHAM JM, LEWIS KA, GESKE JR, COLBY CL, ABULSEOUD OA, HALL-FLAVIN DK, LOUKIANOVA LL,

- SCHNEEKLOTH TD, FRYE MA, HEIT JA, MRAZEK DA (2014). Association of GATA4 sequence variation with alcohol dependence. *Addict Biol*, **19**: 312-315.
- KARYDIS I, TOLIS A, TOLIS G. (1998) New GH Secretagogues and Potential Usefulness in Thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 11 **(3)**: 857-862.
- KASIMAY O, ISERI SO, BARLAS A, BANGIR D, YEGEN C, ARBAK S, YEGEN BC. (2006) Ghrelin Ameliorates Pancreaticobiliary Inflammation and Associated Remote Organ Injury in Rats. *Hepatol Res*. 36 **(1)**: 11-19.
- KAYA, H., KAYA, Ö. B., DİLBAZ, N (2017). Alkol Kullanım Bozukluğunun Genetiği. *Current Addiction Research*. 1 **(1)**: 33-46.
- KAYAALP SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.; 1998: 738.
- KIERSON JA, DIMATTEO DM, LOCKE RG, MACKLEY AB, SPEAR ML. (2006) Ghrelin and Cholecystokinin in Term and Preterm Human Breast Milk. *Acta Paediatr*, **95**: 991-995.
- KIM, D. J., YOON, S. J., CHOI, B., KIM, T. S., WOO, Y. S., KIM, W., et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol and Alcoholism*, 2005; 40 **(1)**: 76– 9.
- KLEINSCHMIDT, K. C. ve DELANEY, K. A., (1998) Ethanol. İçinde L. M. Haddad, M. W. Shannon ve J. F. Winchester (Ed.), Clinical Management of Poisoning and Drug overdose. ABD; ss. 475-489, 1998.
- KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K (1999). Ghrelin is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach. *Nature*, **402**: 656-660.
- KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K. (1999) Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, **402**: 656-659.
- KOJIMA M, KANGAWA K. (2005) Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. **85**: 495-522.
- KOJIMA S, NAKAHARA T, NAGAIN, MURANAGA T, TANAKA M, YA_SUHARA D, MASUDA A, DATE Y, UENO H, NAKAZATO M, NARUO T. (2005) Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 62 **(1)**: 74-78.
- KORBONITS M, GOLDSTONE AP, GUEORGUIEV M, GROSSMAN AB. (2004) Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend*, **25**: 27-68.
- KOUTKIA P, MEININGER G, CANAVAN B, BREU J, GRINSPOON S. (2004) Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, so_matostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 286 **(2)**: E296-303.0
- KÖKER G., ŞAHİNTÜRK Y., ÇEKİN A.H. (2015). Alkolik Karaciğer Hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*, 19 **(2)**, 104-111.
- KÖKNEL, ÖZCAN: Bağımlılık-Alkol ve Madde Bağımlılığı; Altın Kitaplar Yayınevi; İstanbul-1998, 20-250
- KRAUS, T., SCHANZE, A., GROSCHL, M., BAYERLEIN, K., HILLEMACHER, T., REULBACH, U., et al. Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2005; 29 **(12)**, 2154–2157.
- KUMSAR NA, DILBAZ N (2015). Relationship Between Craving and Ghrelin, Adiponectin, and Resistin Levels in Patients with Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, **39**: 702-709.

- KUMSAR NA, DILBAZ N, YILBAS B (2012). Evaluation of the Levels of Adiponectin, Ghrelin, and Resistin in Alcohol Dependent Male Patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, **22**: 216-224
- KÜÇÜKKURT İ. Diyetle katılan farklı miktarlardaki Yucca schidigera tozunun sıçanlarda plazma leptin, insulin ve tiroid hormonları ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 2007
- KÜÇÜKKURT, İ. (2015). Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Veterinary Journal*, **8(1)**, 75-83.
- LANDGREN S, JERLHAG E, HALLMAN J, ORELAND L, LISSNER L, STRANDHAGEN E, THELLE DS, ZETTERBERG H, BLENNOW K, ENGEL JA (2010) Genetic Variation of The Ghrelin Signaling System in Females With Severe Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* **34**: 1519-1524.
- LANDGREN S, JERLHAG E, ZETTERBERG H, GONZALEZ-QUINTELA A, CAMPOS J, OLOFSSON U, NILSSON S, BLENNOW K, ENGEL JA (2008) Association of Pro-Ghrelin and GHS-R1A Gene Polymorphisms And Haplotypes With Heavy Alcohol Use and Body Mass. *Alcohol Clin Exp Res*, **32**: 2054-2061
- LANDGREN S, SIMMS JA, HYYTIÄ P, ENGEL JA, BARTLETT SE, JERLHAG E. Ghrelin receptor (GHS-R1A) Antagonism Suppresses Both Operant Alcohol Self-Administration And High Alcohol Consumption in Rats. *Addict Biol.* 2012; **17 (1)**: 86-94.
- LE ROUX CW, NEARY NM, HALSEY TJ, SMALL CJ, MARTINEZ-ISLA AM, GHATEI MA, THEODOROU NA, BLOOM SR. (2005) Ghrelin Does Not Stimulate Food Intake in Patients With Surgical Procedures Involving Vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* **90 (8)**: 4521-4524.
- LEGGIO L, FERRULLI A, CARDONE S, NESCI A, MICELI A, MALANDRINO N, CAPRISTO E, CANESTRELLI B, MONTELEONE P, KENNA GA, SWIFT RM, ADDOLORATO G (2012). Ghrelin System in Alcohol-Dependent Subjects: Role of Plasma Ghrelin Levels in Alcohol Drinking and Craving. *Addict Biol*, **17**: 452-64.
- LEGGIO, L., SCHWANDT, M. L., OOT, E. N., DIAS, A. A., & RAMCHANDANI, V. A. Fasting-induced Increase in Plasma Ghrelin is Blunted by Intravenous Alcohol Administration: A within-Subject Placebo-Controlled Study. *Psychoneuroendocrinology*, 2013; **38 (12)**: 3085-3091.
- LIN Y, MATSUMURA K, FUKUHARA M, KAGIYAMA S, FUJII K, IIDA M. (2004) Ghrelin Acts at The Nucleus of The Solitary Tract to Decrease Arterial Pressure in Rats. *Hypertension*, **43 (5)**, 977-982.
- LITWACK G., 2008. Ghrelin, Ed: Gerald Litwack, 77, Elsevier, USA, Pp: 13-25.
- LU S., GUAN JL., WANG QP., UEHARA K., YAMADA S., GOTO N., DATE Y., NAKAZATO M., KOJIMA M., KANGAWA K., SHIODA S., (2002). Immunocytochemical Observation of Ghrelin-Containing Neurons in The Rat Arcuate Nucleus. *Neuroscience Letters*, **321**: 157-160. 42.
- MAISON FRANÇAISE; Sayı:2; Özel Ek: *Şarap Keyfi*; Şubat-2000, 6-21
- MANDRELL RE, WACHTEL MR: Novel Detection Techniques for Human Pathogens That Contaminate Poultry. *Curr Opin Biot*, **10**: 273-278, 1999.
- MARY, S., FEHRENTZ. J. A., DAMIAN, M., GAIBELET, G., ORCEL, H., VERDIÉ, P., MOUILLAC, B., MARTINEZ, J., MARIE, J., AND BANÈRES, J. L. (2013)

Heterodimerization with its splice variant blocks the ghrelin receptor 1a in a non-signaling conformation: a study with a purified heterodimer assembled into lipid discs. *J. Biol. Chem.* **288**: 24656-24665.

MASAOKA T, SUZUKI H, HOSODA H, OTA T, MINEGISHI Y, NAGATA H, KANGAWA K, ISHII H. (2003) Enhanced Plasma Ghrelin Levels in Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes. *FEBS Lett.* 541 (1-3): 64-68.

MCKEE KK., PALYHA OC., FEIGHNER SD., HRENIUK DL., TAN CP., PHILLIPS MS., SMITH RG., VAN DER PLOEG LHT., HOWARD AD., 1997. Molecular Analysis of Rat Pituitary and Hypothalamic Growth Hormone Secretagogue Receptors. *Molecular Endocrinology*, **11**: 415-423.

MERCER JG, MOAR KM, FINDLAY PA, HOGGARD N, ADAM CL. ASSOCIATION OF LEPTIN RECEPTOR (OB-Rb), NPY and GLP-1 Gene Expression in The Ovine and Murine Brainstem. *Regul. Pept.* 1998; **75-76**: 271-278.

MEZA E, KRANZLER HR: Closing The Gap Between Alcoholism Research and Practise: The Case For Pharmacotherapy. *Psychiatric Services*, 1996; 47 (**9**): 917-920.

MIGNINI F, NAPOLIONI V, CODAZZO C, CARPI FM, VITALI M, ROMEO M, CECCANTI M (2012). DRD2/ANKK1 TaqIA and SLC6A3 VNTR Polymorphisms in Alcohol Dependence: Association and Gene-Gene Interaction Study in A Population of Central Italy. *Neurosci Lett* **522**: 103-107.

MIYASAKA K, HOSOYA H, SEKIME A, OHTA M, AMONO H, MATSUSHITA S, SUZUKI K, HIGUCHI S, FUNAKOSHI A (2006). Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J Neural Transm*, **113**: 1279-1285.

MILLER DW., HARRISON JL., BROWN YA., DOYLE U., LINDSAY A., ADAM CL., LEA RG., 2005. Immunohistochemical Evidence for An Endocrine/Paracrine Role for Ghrelin in The Reproductive Tissues of Sheep. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **3**: 60-74.

MONTELEONE P, TORTORELLA A, CASTALDO E, DI FILIPPO C, MAJ M (2007). The Leu72Met Polymorphism of The Ghrelin Gene Is Significantly Associated With Binge Eating Disorder. *Psychiatr Genet*, **17**: 13-16

MOTTERSHEAD M, KARTERIS E, BARCLAY JY, SUORTAMO S, NEWBOLD M, RANDEVA H, NWOKOLO CU. (2006) Immunohistochemical and Quantitative mRNA Assessment of Ghrelin Expression in Gastric and Oesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 60 (**4**): 405-9.

MUKAMAL KJ, MACLURE M, MULLER JE, et al: Prior Alcohol Consumption and Mortality Following Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 2001; **285**: 1965-70.

MURATA M, OKIMURA Y, IIDA K, MATSUMOTO M, SOWA H, KAJI H, KOJIMA M, KANGAWA K, CHIHARA K. (2002) Ghrelin Modulates The Downstream Molecules of Insulin Signaling in Hepatoma Cells. *J Biol Chem.* 277 (**7**): 5667-5674.

NAGAYA N, KANGAWA K. (2003) Ghrelin, A Novel Growth Hormone-Releasing Peptide, in The Treatment of Chronic Heart Failure. *Regul Pept.* 114 (**2-3**): 71-77.

NAGAYA N, KOJIMA M, UEMATSU M, YAMAGISHI M, HOSODA H, OYA H, HAYASHI Y, KANGAWA K. (2001) Hemodynamic and Hormonal Effects of Human Ghrelin in Healthy Volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 280 (**5**): R1483-R1487.

- NEBİOĞLU, M., YALNIZ, H., GÜVEN, F. M. VE GEÇİCİ, Ö. (2013). Opiyat Bağımlılarında Diğer Maddelerin Kullanımı ve Sosyodemografik Özellikler ile İlişkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12 (1): 35-42. doi: 10.5455/pmb.1353349703
- NEWSHOLME EA, Leech AR: Biochemistry for the medical sciences, John Wiley and Sons, New York, 1986 pp.472- 480.
- NIH (2015) Fact Sheet: Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5. Bethesda, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- NIEMINEN P, MUSTONEN AM. Effects of Peripheral Ghrelin on The Carbohydrate and Lipid Metabolism of The Tundra Vole (*Microtus oeconomus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2004;138 (2): 182–7.
- NISHIZAWA T, SUZUKI H, NOMOTO Y, MASAOKA T, HOSODA H, MORI M, OHARA T, MORISHITA T, KANGAWA K, HIBI T. (2006) Enhanced Plasma Ghrelin Levels in Patients with Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 24 (4): 104-110.
- O'MALLEY KJ, COOK KF, PRICE MD, WILDES KR, HURDLE JF, ASHTON CM. Measuring Diagnoses: ICD Code Accuracy. *Health Serv Res*. 2005;40(5p2):1620- 39. doi:10.1111/j.1475-6773.2005.00444.x
- ONAL EE, CINAZ P, ATALAY Y, TURKYILMAZ C, BİDECI A, AKTURK A, OKUMUS N, UNAL S, KOC E, ERGENEKON E. (2004) Umbilical Cord Ghrelin Concentrations in Small-and Appropriate-for-Gestational Age Newborn Infants: Relationship to Anthropometric Markers. *J Endocrinol*. 180 (2): 267-271.
- OTTO B, CUNTZ U, FRUEHAUF E, WAWARTA R, FOLWACZNY C, RIEPL RL, HEIMAN ML, LEHNERT P, FICHTER M, TSCHO'P M (2001) Weight Gain Decreases Elevated Plasma Ghrelin Concentrations of Patients with Anorexia Nervosa. *Eur J Endocrinol*, 145: 669–673.
- OZKAYA O, BUYAN N, BİDECI A, GONEN S, ORTAC E, FIDAN K, CINAZ P, SOYLEMEZOĞLU O. (2007) Osteoprotegerin and RANKL Serum Levels and Their Relationship with Serum Ghrelin in Children with Chronic Renal Failure and on Dialysis. *Nephron Clin Pract*. 105 (4): c153-c158.
- ÖZEN BEKAR, E. (2014). Bağımlılık Yapıcı Madde Kullanımı Olan Hemşireler ve Hemşirelik Hizmetleri Yönetiminin Yaklaşımı: Bir Literatür İncelemesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 1 (1), 43-47.
- ÖZTÜRK, Y. E., KIRLIOĞLU, M., & KIRAC, R. (2015). Alkol ve Madde Bağımlılığında Risk Faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 18 (2), 97-118.
- PARK HS, LEE K-U, KIM YS, PARK CY. Relationships Between Fasting Plasma Ghrelin Levels and Metabolic Parameters in Children and Adolescents. *Metabolism*. 2005; 54 (7): 925–9.
- PEINO R, BALDELLI R, RODRIGUEZ-GARCIA J, RODRIGUEZ-SEGADE S, KOJIMA M, KANGAWA K, ARVAT E, GHIGO E, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. (2000) Ghrelin-Induced Growth Hormone Secretion in Humans. *Eur J Endocrinol*. 143 (6): 11-14.
- PEKTAŞ, Ö., KALYONCU, A., MIRSAL, H., & BEYAZYÜREK, M. (2001). Alkol Bağımlılığında Sosyodemografik Değişkenler, Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçlarının Cinsiyetler Arasındaki Farklılıklarının İncelenmesi. *Bağımlılık Dergisi*, 2 (1), 25-29.
- PERACCHI M, CONTE D, TERRANI C, PIZZINELLI S, GEBBIA C, CAPPIELLO V, SPADA A, BARDELLA MT. (2003) Circulating Ghrelin Levels in Celiac Patients. *Am J Gastroenterol*. 98 (11): 2474-2478.

- PERRY JK, EMERALD BS, MERTANI HC, LOBIE PE. (2006) The Onco_Genic Potential of Growth Hormone. *Growth Horm IGF Res.* 16 **(5-6)**: 277-289.
- PETERS TJ: Alcohol and Fatty Liver: An Overview, The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts, p.60, Italy (Pisa), 1990.
- PETERSENN S, RASCH AC, PENSHORN M, BEIL FU, SCHULTE HM (2001) Genomic Structure and Transcriptional Regulation of The Human Growth Hormone Secretagogue Receptor. *Endocrinology* **142**: 2649–2659.
- POYKKO SM, KELLOKOSKI E, HORKKO S, KAUMA H, KESANİEMİ YA, UKKOLA O. (2003) Low Plasma Ghrelin Is Associated with Insulin Resistance, Hypertension, and The Prevalence of Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 52 **(10)**: 2546-2553.
- QU D, LUDWIG DS, GAMMELTOFT S, 1996. A Role for Melanin-Concentrating Hormone in The Central Regulation Feeding Behavior. *Nature*, **380**: 243- 247.
- RALEVSKI E, HORVATH TL, SHANABROUGH M, HAYDEN R, NEWCOMB J, PETRAKIS I (2017). Ghrelin is Supressed by Intravenous Alcohol and is Related to Stimulant and Sedative Effects of Alcohol. *Alcohol Alcohol* **52**: 431-438.
- REED TE (1978) Racial Comparisons of Alcohol Metabolism: Background Problems and Results. *Alcohol Clin Exp Res*, **2**: 61- 69.
- REN MQ, WEGNER J, BELLMANN O, BROCKMANN GA, SCHNEIDER F, TEUSCHER F, ENDER K. Comparing mRNA Levels of Genes Encoding Leptin, Leptin Receptor, and Lipoprotein Lipase Between Dairy and Beef Cattle. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2002; **23**: 371-381.
- RIIS AL, HANSEN TK, MOLLER N, WEEKE J, JORGENSEN JO. (2003) Hyperthyroidism is Associated with Suppressed Circulating Ghrelin Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 **(2)**: 853-857.
- ROVI S, JOHNSON MS. Physician Use of Diagnostic Codes FOR Child and Adult Abuse. *J Am Med Womens Assoc.* 1999; 54 **(4)**: 211-4.
- S. CHRISTOS ve M. D. MANTZOROS, “The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidience,” *Ann Intern Med.*, **13**: pp. 671-680, 1999.
- SAAD MF, BERNABA B, HWU CM, JINAGOUDA S, FAHMI S, KOGOSOV E, et al. Insulin Regulates Plasma Ghrelin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 **(8)**: 3997–4000.
- SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, 1998. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors That Regulate Feding Behavior. *Cell*, **92**: 573-585.
- SALLES N, MENARD A, GEORGES A, SALZMANN M, DE LEDINGHEN V, DE MASCAREL A, EMERIAU JP, LAMOULIATTE H, MEGRAUD F. (2006) Effects of Helicobacter pylori Infection on Gut Appetite Peptide (Leptin, Ghrelin) Expression in Elderly Inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61 **(11)**: 1144-1150.
- SCHALKWYK LC, FRANCIS F, LEHRACH H: Techniques in Mammalian Genome Mapping. *Current Opinion in Biotechnology*, **6**: 37-43, 1995.
- SCHEUER PJ: The Morphology of Alcoholic Liver Disease. *Brit Med Bull*, 1982 **38**: 63-65.

- SCHUCKIT MA: Low Level of Response to Alcohol as a Predictor of Future Alcoholism. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (2): 184-189.
- SELIMOGLU MA, ALTINKAYNAK S, ERTEKIN V, AKCAY F. (2006) Serum Ghrelin Levels in Children with Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 40 (3): 191-194.
- SHIYA T, NAKAZATO M, MIZUTA M, DATE Y, MONDAL MS, TANAKA M, NOZOE SI, HOSODA H, KANGAWA K, MATSUKURA S (2002) Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and The Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 240-244.
- SIBILIA V, BRESCIANI E, LATTUADA N, RAPETTI D, LOCATELLI V, DE LUCA V, DONA F, NETTI C, TORSELLO A, GUIDOBONO F. (2006) Intracerebroventricular Acute and Chronic Administration of Obestatin Minimally Affect Food Intake But Not Weight Gain in The Rat. *J Endocrinol Invest.* 29 (11): RC31-RC34.
- SLIEKER LJ, SLOOP KW, SURFACE PL, KRIAUCIUNAS A, LAQUIER F, MANETTA J, BUE-VALLESKEY J, STEPHENS TW. Regulation of Expression of Ob mRNA and Protein by Glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem.* 1996; 271: 5301-5304.
- SMITH RG., VAN DER PLOEG LHT., HOWARD AD., FEIGHNER SD., CHENG K., HICKEY GJ., WYVRATT MJ., FISHER MH., NARGUND RP., PATCHETT AA., (1997). Peptidomimetic Regulation of Growth Hormone Secretion. *Endocr Rev*, 18: 621-645.
- SUCHANKOVA P, YAN J, SCHWANDT ML, STANGL BL, JERLHAG E, ENGEL JA, HODGKINSON CA, RAMCHANDANI VA, LEGGIO L. (2017). The Leu72Met Polymorphism of the Preproghrelin Gene is Associated With Alcohol Consumption and Subjective Responses to Alcohol: Preliminary Findings. *Alcohol Alcohol* 52: 425- 430.
- ŞAHİN F, ÇİFTÇİ M, PİRİM İ: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). II. Uygulamalı Moleküler Biyoloji Teknikleri Kurs Notları. AÜ Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2000.
- TACKE F, BRABANT G, KRUCK E, HORN R, SCHOFFSKI P, HECKER H, MANNS MP, TRAUTWEIN C. (2003) Ghrelin in Chronic Liver Disease. *J Hepatol.* 38 (4): 447-454.
- TANAKA M., HAYASHIDA Y., IGUCHI T., NAKAO N., NAKAI N., 2001. Nakashima K., Organization of The Mouse Ghrelin Gene and Promoter: Occurrence of A Short Noncoding First Exon. *Endocrinology*, 142 (8), 3697-3700.
- TANRIKULU, A. C. VE CARMAN, K. B. (2009). Kars İl Merkezinde Çeşitli Üniversite Öğrencileri Arasında Sigara Kullanımı Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Türk Toraks Dergisi*, 10: 101-106.
- TARTAGLIA L A, DEMSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J, DEVOS R, RICHARDS GJ, CAMPFIELD LA, CLARK FT, DEEDS J, MUIR C, SANKER S, MORIARTY A, MOORE KJ, SMUTKO JS, MAYS GG, WOOL EA, MONROE CA, TEPPER RI. Identification and Expression Cloning of A Leptin Receptor, OB-R. *Cell.* 1995; 83: 1263-1271.
- TOLLE V, KADEM M, BLUET-PAJOT MT, FRERE D, FOULON C, BOSSU C, DARDENNES R, MOUNIER C, ZIZZARI P, LANG F, EPELBAUM J, ESTOUR B. (2003) Balance in Ghrelin and Leptin Plasma Levels in Anorexia Nervosa Patients and Constitutionally Thin Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (1): 109-116.
- TOWHIDI A, ROSTAMI F, KHAZALI H, AHADI AH. The Effect of Energy Intake Level, Body Condition Score, and Leptin on Ovulation Rate in Fat-tailed Ewes. *Proceedings of the British Society of Animal Science.* 2002; 80.

- TUMER C, BILGIN HM, OBAY BD, DIKEN H, TASDEMİR E, SERMET A. (2007) Effect of Ghrelin Administration on Phagocytic Activity in Acute Cold-Restraint Stress Exposed Rats. *Regul Pept.* 138 (2-3): 113-117.
- TÜMER A. Endokrinolojiye Giriş (1989), s. 1-4, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- TÜRKCAN, A. (1998). Türkiye’de Madde Kullananların Profili: Hastane Verilerinin İncelenmesi. *Düşünen Adam*, 11 (3), 56-64.
- U. MEIER ve A. M. GRESSNER, “Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Epithelial Cells and Breast Milk,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 83, pp. 1810-1813, 2004.
- UKKOLA O, POYKKO SM, ANTERO KESANIEMI Y. (2006) Low Plasma Ghrelin Concentration Is An Indicator of The Metabolic Syndrome. *Ann Med.* 38 (4): 274-279.
- UKKOLA O, RAVUSSIN E, JACOBSON P, PERUSSE L, RANKINEN T, TSCHOP M, HEIMAN ML, LEON AS, RAO DC, SKINNER JS, WILMORE JH, SJOSTROM L, BOUCHARD C (2002) Role of Ghrelin Polymorphisms in Obesity Based on Three Different Studies. *Obes Res* 10: 782–791.
- UKKOLA O, RAVUSSIN E, JACOBSON P, SNYDER EE, CHAGNON M, SJOSTROM L, BOUCHARD C (2001). Mutations in The Proghrelin/Ghrelin Gene Associated with Obesity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3996–3999.
- ULUKAVAK CİFTÇİ T, KOKTURK O, BUKAN N, BILGİHAN A. (2005) Leptin and Ghrelin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration.* 72 (4): 395-401.
- ULUKOCA, N., GÖKGÖZ, Ş. VE KARAKOÇ, A. (2013). Kırklareli Üniversitesi Öğrencileri Arasında Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Sıklığı. *Fırat Tıp Derg.* 18(4), 230-234.
- UZMAN, MAZHAR OSMAN: Seriri Cepheden Alkolizma; 6. Ulusal Türk Tıp Kurultayı’na Sunulan Raporundan, Kader Matbaası; Ankara-1935, 6-7
- WALLACE A.M. Measurement of Leptin and Leptin Binding in The Human Circulation. *Ann Clin. Biochem.* 2000; 37 (3): 244-252.
- WANG HJ, GELLER F, DEMPFE A, SCHAUBLE N, FRIEDEL S, LICHTNER P (2004). Ghrelin Receptor Gene: Identification of Several Sequence Variants in Extremely Obese Children and Adolescents, Healthy Normal-Weight and Underweight Students, and Children with Short Normal Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 157–162.
- WARNAULT V, DARQ E, MORISOT N, PHAMLUONG K, WILBRECHT L, MASSA SM, LONGO FM, RON D (2016). The BDNF Valine 68 to Methionine Polymorphism Increases Compulsive Alcohol Drinking in Mice That Is Reversed by Tropomyosin Receptor Kinase B Activation. *Biol Psychiatry* 79: 463-473
- WREN AM, SEAL LJ, COHEN MA, BRYNES AE, FROST GS, MURPHY KG, DHILLO WS, GHATEI MA, BLOOM SR (2001) Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992–5995.
- WREN AM, SEAL LJ, COHEN MA, BRYNES AE, FROST GS, MURPHY KG, DHILLO WS, GHATEI MA, BLOOM SR. (2001) Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 (12): 5992.
- WURST, F. M., GRAF, I., EHRENTAL, H. D., KLEIN, S., BACKHAUS, J., BLANK, S., et al. Gender Differences for Ghrelin Levels in Alcohol-Dependent Patients and Differences

Between Alcoholics and Healthy Controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2007; 31(12):2006–2011.

www.hayyam.com/notlar/saraplabarisma_gurme: Yalçın, Mehmet: *Gürme Dergisi*; Kasım-1999

YALÇIN, M., EŞSİZOĞLU, A., AKKAÇ, H., YAŞAN, A. VE GÜRGEN, F. (2009). Dicle Üniversitesi Öğrencilerinde Madde Kullanımını Belirleyen Risk Faktörleri. *Klinik Psikiyatri*; 12: 123-33.

YALÇIN, M., EŞSİZOĞLU, A., AKKOÇ, H., YAŞAN, A. VE GÜRGEN, F. (2009). Dicle Üniversitesi Öğrencilerinde Madde Kullanımını Belirleyen Risk Faktörleri. *Klinik Psikiyatri*, 12: 125-133.

YANG J, BROWN MS., LIANG G., GRISHIN NV., GOLDSTEIN JL., 2008. Identification of The Acyltransferase That Octanoylates Ghrelin, An Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell*, 132: 387–396.

YENİGÜN, M. *Alkol Tüketimi ve Tıp*, 2006.

YILMAZ Z, ILCOL YO, GOLCU E. (2006) Serum Leptin and Ghrelin Levels in Response to Methylprednisolone Injection in Healthy Dogs. *Res Vet Sci*. 82 (2): 187-94.

YIŞ U, ÖZTÜRK Y, BÜYÜKGEBİZ B. Ghrelin: Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde Yeni Bir Hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48: 196-201.

YOSHIMOTO A, MORI K, SUGAWARA A, MUKOYAMA M, YAHATA K, SUGANAMI T, TAKAYA K, HOSODA H, KOJIMA M, KANGAWA K, NA_KAO K. (2002) Plasma Ghrelin and Desacyl Ghrelin Concentrations in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 13 (11): 2748-2752.

ZHANG JV, REN PG, AVSIAN-KRETCHMER O, LUO CW, RAUCH R, KLEIN C, HSUEH AJ. (2005) Obestatin, A Peptide Encoded by The Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science*. 310 (5750): 996-999.

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional Cloning of The Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature (Lond.)*. 1994; 372: 425-432.

ZIMMERMANN, U. S., BUCHMANN, A., STEFFIN, B., DIETERLE, C., & UHR, M. Alcohol Administration Acutely Inhibits Ghrelin Secretion in An Experiment Involving Psychosocial Stress. *Addiction Biology* 2007;12(1):17–21.

ZIZZARI P, LONGCHAMPS R, EPELBAUM J, BLUET-PAJOT MT. (2007) Obestatin Partially Affects Ghrelin Stimulation of Food Intake and GH Secretion in Rodents. *Endocrinology*. 148 (4): 1648-53.

ZORLU, N., TÜRK, H., MANAVGAT, A. G., KARADAŞ, B. VE GÜLSEREN, Ş. (2011). Denetimli Serbestlik Uygulaması Kapsamında Başvuran Hastalarda Sosyodemografik, Klinik Özelliklerin ve Alkol Kullanım Bozukluğu Sıklığının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 12: 253-257.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alkol bağımlılarında kan grelin düzeylerine GHRL ve GHSLR gen polimorfizmlerinin ve DNA metilasyon kalıplarının etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİÇİMLERİ	Karar No:19-1300-18	Tarih:26 Kasım 2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof.Dr.Irfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof.Dr.Şule ŞENGÖL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof.Dr.Inci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof.Dr.Zarife ŞENÖCAK	Hukuk	A.Ü Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒
Doç.Dr.Derya GÖRMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç.Dr.Pınar HURİ	Biyomedikal Mühendisliği	A.Ü. Mühendislik Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
İffet BERTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alkol bağımlılarında kan grelin düzeylerine GHRL ve GHSR gen polimorfizmlerinin ve DNA metilasyon kalıplarının etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Dilek AKYÜZLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Biyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Biyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Vaka-Kontrol araştırması				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Gizem
Soyadı : Düzgün
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu :

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi
Bahçelievler Deneme Lisesi
Kavaklıdere İ.Ö.O.
Yabancı dili: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

Yok

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Yok

V- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları: (ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap ya da kitap bölümü vb.)

Yok