



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU TANISI ALAN  
BİREYLERDE *PDYN* rs2281285 GEN POLİMORFİZMİNİN  
DEPRESİF BELİRTİLERE ETKİSİ**

**Rabia YURDAKUL**

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

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA  
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU TANISI ALAN  
BİREYLERDE *PDYN* rs2281285 GEN POLİMORFİZMİNİN  
DEPRESİF BELİRTİLERE ETKİSİ**

**Rabia YURDAKUL**

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

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün  
THD-2022-2409 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA  
2023**

## Etik Beyan

Ankara Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Alkol Kullanım Bozukluğu Tanısı Alan Bireylerde PDYN rs2281285 Gen Polimorfizminin Depresif Belirtilere Etkisi**” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rabia Yurdakul

Tarih: .../.../2023

İmza:

## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Adli Genetik Anabilim Dalında

Rabia YURDAKUL tarafından hazırlanan “Alkol Kullanım Bozukluğu Tanısı Alan Bireylerde *PDYN* rs2281285 Gen Polimorfizminin Depresif Belirtilere Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2023

İmza

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ  
Ankara Üniversitesi  
Danışman

İmza

Üye

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

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Müdürü

# İÇİNDEKİLER

|               |     |
|---------------|-----|
| Etik Beyan    | ii  |
| Kabul ve Onay | iii |
| İçindekiler   | iv  |
| Önsöz         | vi  |
| Şekiller      | ix  |
| Çizelgeler    | x   |

|                                                                       |          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                       | <b>1</b> |
| 1.1. Alkolün Tarihçesi                                                | 1        |
| 1.1.2. Etil Alkolün Genel Özellikleri                                 | 2        |
| 1.1.3. Etil Alkolün İnsan Vücudunda Emilimi ve Dağılımı               | 4        |
| 1.1.4. Etil Alkol Metabolizması                                       | 6        |
| 1.2. Alkol Kullanım Bozukluğu                                         | 8        |
| 1.2.1. Alkol Kullanım Bozukluğunun Epidemiyolojisi                    | 8        |
| 1.2.2. Alkol Kullanım Bozukluğunun Tanı Kriterleri                    | 9        |
| 1.2.3. Alkol Kullanım Bozukluğunun Etiyolojisi                        | 11       |
| 1.2.4. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Genetik Faktörler                  | 13       |
| 1.2.5. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Endojen Opioid Sistem              | 15       |
| 1.2.6. Alkol Kullanım Bozukluğu ve <i>PDYN</i> Geni Arasındaki İlişki | 17       |
| 1.2.7. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Depresif Bozukluklar               | 18       |
| 1.3. Amaç                                                             | 20       |

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                            | <b>21</b> |
| 2.1. Gereçler                                        | 21        |
| 2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler                   | 21        |
| 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler                  | 22        |
| 2.2. Olgu Seçimi                                     | 22        |
| 2.3. Beck Depresyon Envanterinin Uygulanması         | 23        |
| 2.4. Kan Örneklerinin Toplanması                     | 24        |
| 2.5. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu   | 24        |
| 2.6. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi | 25        |

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7. <i>PDYN</i> rs2281285 Polimorfizminin Genotiplendirilmesi                                                   | 27        |
| 2.8. PCR Ürünlerine Agaroz Jel Hazırlanması                                                                      | 29        |
| 2.9. PCR Ürününün <i>Hpy8I</i> Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi                                                 | 29        |
| 2.10. <i>Hpy8I</i> Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi                                                    | 30        |
| 2.11. İstatiksel Analiz                                                                                          | 31        |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                                                               | <b>33</b> |
| 3.1. Örneklerin Sosyodemografik Olarak Değerlendirilmesi                                                         | 33        |
| 3.2. <i>PDYN</i> rs2281285 Polimorfizminin Genotip ve Alel Frekanslarının Değerlendirilmesi                      | 35        |
| 3.3. Sosyodemografik Verilerin <i>PDYN</i> rs2281285 Gen Polimorfizmi Genotiplerine Göre Değerlendirilmesi       | 36        |
| 3.4. <i>PDYN</i> rs2281285 Gen Polimorfizmi Genotiplerine Göre Beck Depresyon Envanteri-II'nin Değerlendirilmesi | 37        |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                                                                               | <b>39</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                                                      | <b>43</b> |
| <b>ÖZET</b>                                                                                                      | <b>45</b> |
| <b>SUMMARY</b>                                                                                                   | <b>46</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                                                                 | <b>47</b> |
| <b>EKLER</b>                                                                                                     | <b>59</b> |
| Ek-1. Etik Kurul Onayı                                                                                           | 59        |
| Ek-2. Beck Depresyon Envanteri-II                                                                                | 60        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                                  | <b>63</b> |

## ÖNSÖZ

Bu çalışmada, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi genotiplerinin alkol kullanım bozukluğu tanısı almış Türk erkek bireylerinde (n=100) depresif belirtilere etkisi araştırılmıştır. *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Bireylerdeki depresif belirtilerin düzeyi, Beck Depresyon Envanteri-II ile değerlendirilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin depresif belirtilere olan etkisi Türk erkek bireylerinde ilk defa çalışılmıştır.

Yüksek lisans çalışma sürecimin başından sonuna kadar, çalışmanın ilerleyişine yön vermemde ve elde edilen sonuçların alınmasında, bilgi ve deneyimlerini bana sınırsız olarak sunan, yardımlarını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam **Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**'ye teşekkür ederim.

Desteğini ve çabasını her zaman hissettiğim, yüksek lisans çalışmam boyunca deneyim ve bilgilerini benimle sonuna kadar paylaşan değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN-KOTİLOĞLU**'na teşekkür ederim. Çalışma sürecimde bana inanan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme ve yüksek lisans çalışmalarımı yürütürken yardım ve deneyimlerini benimle paylaşan Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'ndeki arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmalarımı yürütmemde deneyimlerini, bilgilerini ve desteğini sunan değerli hocam **Prof. Dr. İnci ÖZGÜR-İLHAN**'a teşekkür ediyorum.

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü'nün THD-2022-2409 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                               |                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ADH                                           | Alkol Dehidrogenaz                                      |
| AKB                                           | Alkol Kullanım Bozukluğu                                |
| ALDH                                          | Aldehit Dehidrogenaz                                    |
| bç                                            | baz çifti                                               |
| BDI-II                                        | Beck Depresyon Envanteri-II                             |
| C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> | Glikoz                                                  |
| CAT                                           | Peroksizomal Katalaz                                    |
| CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH            | Etil alkol                                              |
| CH <sub>3</sub> CHO                           | Asetaldehit                                             |
| CH <sub>3</sub> COOH                          | Asetat                                                  |
| CO <sub>2</sub>                               | Karbondioksit                                           |
| CYP2E1                                        | Sitokrom P450 2E1                                       |
| ÇAA                                           | Çeyreklerarası Açıklık                                  |
| DNA                                           | Deoksiribonükleik asit                                  |
| dNPT                                          | Deoksinükleotitfosfat                                   |
| DOR                                           | Delta Opioid Reseptörü                                  |
| DSM-5                                         | Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı |
| EDTA                                          | Etilendiamin tetraasetik asit                           |
| EP                                            | Endorfin                                                |
| F-primer                                      | Forward primer                                          |
| H <sup>+</sup>                                | Hidrojen atomu                                          |
| ICD-10                                        | Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması            |
| IUPAC                                         | Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği          |

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| KOR            | Kappa Opioid Reseptörü                                   |
| Maks           | Maksimum                                                 |
| MEOS           | Mikrozomal Etil Alkol Okside Edici Sistem                |
| Min            | Minimum                                                  |
| MOR            | Mü Opioid Reseptörü                                      |
| NAD            | Nikotinamid Adenin Dinükleotid                           |
| O <sub>2</sub> | Oksijen                                                  |
| Ort            | Ortalama                                                 |
| OZALC          | Avusturalya Alkol Kullanım Bozukluğu İkiz Aile Çalışması |
| PCR            | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                              |
| PDYN           | Pro-dinorfin                                             |
| PENK           | Pro-enkefalin                                            |
| POMK           | Pro-opiomelanokortin                                     |
| POU            | Pit-Oct-Unc                                              |
| R-primer       | Reverse primer                                           |
| RFLP           | Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi                  |
| ROS            | Reaktif Oksijen Türleri                                  |
| SES            | Sosyoekonomik Seviye                                     |
| SNP            | Tek Nükleotid Polimorfizmi                               |
| TBE            | Trans Borat EDTA                                         |
| TCA            | Trikarboksilik asit                                      |
| UTR            | Çevrilmemiş bölge                                        |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.1.</b> Etil Alkolün Yapısı                                                                                                                                                                                                                                  | 2  |
| <b>Şekil 1.2.</b> Glikozdan etil alkolün fermantasyon yoluyla elde edilişi                                                                                                                                                                                             | 3  |
| <b>Şekil 1.3.</b> Karaciğerdeki alkol metabolizmasının temel adımları                                                                                                                                                                                                  | 6  |
| <b>Şekil 1.4.</b> Etil alkolün ADH ve ALDH enzimleri ile oksidasyonu                                                                                                                                                                                                   | 7  |
| <b>Şekil 1.5.</b> Alkol kullanımının bireyden topluma kadar olan ilerleyişi                                                                                                                                                                                            | 12 |
| <b>Şekil 1.6.</b> <i>PDYN</i> geni ve prodinorfinin proteolitik işlenmesiyle elde edilen dinorfin çeşitleri                                                                                                                                                            | 18 |
| <b>Şekil 2.1.</b> Sıvı kan örneklerinden “Thermo Scientific Blood Mini Kit” ile izolasyonu yapılmış DNA örneklerinin agaroz jel elektroforezindeki görseli                                                                                                             | 26 |
| <b>Şekil 2.2</b> <i>PDYN</i> rs2281285 polimorfizmini içeren gen bölgesine ait PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü.                                                                                                                                         | 29 |
| <b>Şekil 2.3.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 423 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, <i>Hpy8I</i> restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs2281285 (A>G) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görülmektedir. | 30 |
| <b>Şekil 2.4.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin RFLP analizi sonucu agaroz jeldeki görüntüsü                                                                                                                                                               | 31 |

## ÇİZELGELER

|                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Çizelge 1.1.</b> Etil alkol içeren içeceklerin elde ediliş yöntemleri ve etil alkol oranları                                                                             | 4  |
| <b>Çizelge 1.2.</b> Opioid reseptörleri ve ligandları ile olan ilişkisi                                                                                                     | 16 |
| <b>Çizelge 2.1.</b> <i>PDYN</i> rs2201285 polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları                                                 | 28 |
| <b>Çizelge 2.2.</b> <i>PDYN</i> rs2201285 polimorfizminde gen kısımlarının PCR'si için kullanılan Forward (F) ve Reverse (R) primerlerinin özellikleri                      | 28 |
| <b>Çizelge 2.3.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen bölgelerinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı                                                                   | 28 |
| <b>Çizelge 2.4.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizmini belirlemek için restriksiyon enziminin kesim koşulları                                                         | 30 |
| <b>Çizelge 3.1.</b> Çalışmaya dahil edilmiş alkol kullanım bozukluğu tanısı almış erkek bireylerin sosyo-demografik bilgileri                                               | 34 |
| <b>Çizelge 3.2.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin genotip frekansları                                                                                           | 35 |
| <b>Çizelge 3.3.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin alel frekansları                                                                                              | 35 |
| <b>Çizelge 3.4.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları                                                                      | 36 |
| <b>Çizelge 3.5.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin yaş ve sigara tüketimine göre karşılaştırılması                                                | 36 |
| <b>Çizelge 3.6.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin günlük sigara tüketimi, yıllık sigara tüketimi ve alkole başlama yaşına göre karşılaştırılması | 37 |
| <b>Çizelge 3.7.</b> <i>PDYN</i> rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin Beck-Depresyon Envanteri-II puanlarına göre karşılaştırılması                                  | 38 |

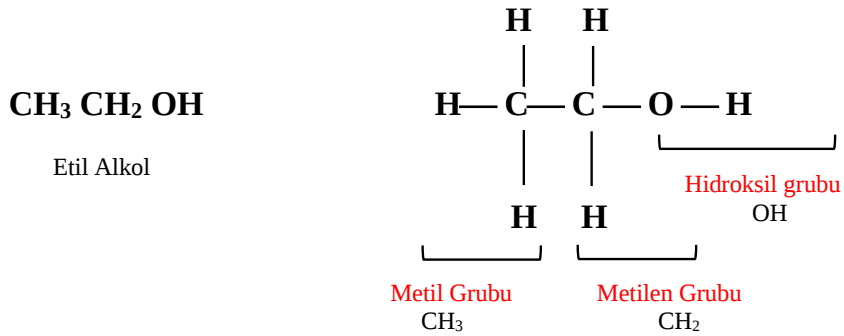
# 1. GİRİŞ

## 1.1. Alkolün Tarihçesi

Alkol (etil alkol) tahıllarda ve meyvelerde bulunan karbonhidratların fermentasyonu ile kolay bir şekilde elde edilmektedir. Bu nedenle, yıllar boyunca birçok toplumda alkol içeren içeceklerin kullanıldığı bilinmektedir (Özpoyraz ve ark., 1998). Fermentasyon ile üzümden alkol üretilmesine ait bilgiler M.Ö.6000'lere uzanmaktadır (Uzday, 1981). Bununla birlikte Antik Yunan'da içki tanrısı olan Dionysos için düzenlenmiş içerisinde şarap olan etkinlikler, alkolün tüketimine yönelik ilk bilgilerdir (Arıkan, 2018). Şarabın ilaç olarak kullanıldığını düşündüren Eski Mezopotamya'ya ait reçete tabletleri mevcuttur (Uzday, 1981). Mısır'a bakıldığında M.Ö. 4000'lerde arpa kullanılarak bira yapıldığı görülmektedir (Uzday, 2009). Alkol tüketimi için yapılan düzenlemeler ilk kez M.Ö. 2000'li yıllarda Hammurabi tarafından yapılmıştır (Arıkan, 2018). Ayrıca Hammurabi kanunlarında alkolün alımı ve satımına dair kurallar da bulunmaktaydı (Akvardarlar ve ark., 2011). Pek çok medeniyetin kurulmuş olduğu Mezopotamya ve Akdeniz coğrafyalarında yaşayan insanların alkollü içecekleri çok uzun zamanlardan beri kullanmış oldukları görülmektedir (Arıkan, 2018). Tarih boyunca en bilinen efsanelerden biri olan Nuh efsanesinde yer aldığı şekliyle, büyük tufanın gerçekleştiği sırada Nuh'un gemisindeki üzümlerin öncesinde suyuna ayrıldığına devamında şıraya en sonunda da şaraba dönüştüğünden bahsedilmektedir. Gemideki kişilerin tufandan sonra üzümden oluşan bu şarabı tüketmeleri ve böylece şarabın dünyaya yayıldığı efsane içerisinde geçmektedir (Çakmak, 2006). Türklerin geçmişte geleneksel olarak tüketmiş oldukları kımız, en eski alkollü içeceklerden biridir. Kımız tarih boyunca hastalığa, yaşlılığa ve mutsuzluğa iyi gelen bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Bu süreçte kımızı her yaştan birey tüketmiştir ve tanrılara sunulan bir içecek olarak kullanılmıştır (Ögel, 2010). Alkol tüketiminin insana olan zararları Hipokrat'tan bu yana pek çok hekim tarafından söylenmiştir. Ancak alkol tüketiminin neticesinde ortaya çıkan bağımlılığın bir hastalık olarak ele alınması, son 150 yıl içerisinde ortaya çıkmıştır (Arıkan, 2018).

### 1.1.2. Etil Alkolün Genel Özellikleri

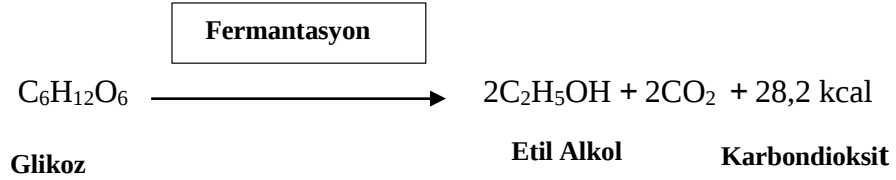
Alkoller IUPAC kimyasal adlandırma sistemine göre hidroksil grubuna bağlı olan karbonun numarası belirtilmek şartıyla, alkan zincirinin adının sonuna -ol eklenerek adlandırılmaktadır (ör: metan - metanol, etan - etanol, propan - propan-1-ol vb.) (Gately, 2008; Moss ve ark., 1995 ve UIPAC, 1997). Ancak halk arasında yaygın olarak alkol kelimesi, etil alkol yerine tercih edilmektedir. Etil alkol oda koşullarında sıvı halde bulunan, kendine has bir kokusu olan, renksiz, uçucu özellikteki yanıcı bir sıvıdır (Dökmeci, 2005 ve Roberts ve Morrow, 1996). Etil alkolün yapısına bakıldığında, iki tane karbon atomuna sahiptir ve basit yapılı bir alkol çeşididir. Kimyasal formülü  $C_2H_6O$  ya da  $C_2H_5OH$  olarak ifade edilmektedir (Şekil 1.1). Etil alkolün kaynama noktası  $78,23^{\circ}C$ , erime noktası  $-114,14^{\circ}C$ 'dir. Oda sıcaklığında yoğunluğu ise  $0,789 \text{ gr/cm}^3$  'tür (Haynes ve ark., 2016). Birden fazla alkol çeşidi içerisinde ağız yoluyla tüketime uygun olan tek alkol türü etil alkoldür. Etil alkolün ağız yoluyla tüketiminin yanı sıra pek çok alanda kullanımı mevcuttur. Antiseptik ve kolonya üretiminde, deterjan, parfüm ve yumuşatıcı gibi pek çok maddenin yapımında kullanılmaktadır (Baban ve ark., 2003 ve College, 2003).



**Şekil 1.1.** Etil Alkolün Yapısı (Kimya Teknolojisi, 2012'den esinlenerek hazırlanmıştır.)

Başlıca etil alkol elde etme yöntemi fermantasyon işlemidir. Nişasta içeren maddeler olan patates, mısır, yulaf, buğday gibi tahıl ürünlerinden ve meyve, şeker kamışı, şeker pancarı gibi polisakkaritlerin maya mantarlarıyla girmiş oldukları reaksiyon sonucunda fermantasyon oluşur (Turan ve ark., 2009) (Şekil 1.2.). Bu tepkimenin devamında %15-17 arasındaki bir konsantrasyonda etil alkol oluştuğunda

fermantasyon işlemi durmaktadır. Bunun nedeni, oluşan yüksek konsantrasyon seviyelerindeki etil alkol, maya mantarlarını öldürmektedir. Böylece bu yolla elde edilebilecek en yüksek seviyelerdeki alkol konsantrasyonu bu oranlarda oluşmaktadır (Turan ve ark., 2009;).



**Şekil 1.2.** Glikozdan etil alkolün fermantasyon yoluyla elde ediş (Deniz, 2022'den esinlenerek hazırlanmıştır.)

Distilasyon işleminin mantığı, fermantasyon işlemiyle oluşan etil alkolün uçurulmasıdır. Bu işlemde, etil alkolün sudan daha düşük kaynama derecesine sahip olması nedeniyle sudan kolayca ayrılması sağlanır ve sonrasında tekrar toplanır (Turan ve ark., 2009). Fermantasyon sonucunda elde edilebilen alkollü içkilere likör, şarap ve bira örnek verilebilir. Viski, votka, rakı ve cin gibi alkollü içecekler distilasyon işlemi sonucunda elde edilebilir. Fermantasyon ve distilasyon işlemleri sonucunda elde edilen etil alkolün miktarlarına bakıldığında aralarındaki farkın oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Fermantasyon yöntemiyle elde edilen şarapta etil alkol oranı %9-14, birada %4-8 arasında iken, distilasyon yöntemiyle elde edilen rakı, votka ve rom gibi alkollü içeceklerde bu oran %35-45 arasındadır (Dökmeci, 2005; Koç, 1999 ve Turan ve ark., 2009) (Çizelge 1.1).

**Çizelge 1.1.** Etil alkol içeren içeceklerin elde ediliş yöntemleri ve etil alkol oranları (Demircan, 2021’den esinlenerek hazırlanmıştır.)

| <b>Etil Alkol İçeren İçecekler</b> | <b>Üretilme Yöntemleri</b>  | <b>Etil Alkol Düzeyleri</b> |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Bira                               | Tahılların fermantasyonuyla | % 4-6                       |
| Şarap                              | Meyvelerin fermantasyonuyla | % 5,5-16                    |
| Rakı                               | Distilasyon                 | % 40-50                     |
| Cin                                | Distilasyon                 | % 37,5-50                   |
| Rom                                | Distilasyon                 | % 37,5-80                   |
| Viski                              | Distilasyon                 | % 40-68                     |
| Votka                              | Distilasyon                 | % 35-95                     |

### **1.1.3. Etil Alkolün İnsan Vücudunda Emilimi ve Dağılımı**

Etil alkolün tüketim şekli çoğunlukla ağız yoluyla gerçekleşmektedir. Ancak az da olsa intervenöz (damar yolu) olarak da vücuda alınabilmektedir. Etil alkol ağız yoluyla vücuda alındıktan sonra hemen yemek borusu ve ardından mideye geçer. Devamında etil alkolün, %80 oranında ince bağırsakta %20 oranında ise midede emilimi gerçekleşmektedir. İnce bağırsağın yüzeylerinde yer alan mukozal alanlardan etil alkolün kan dolaşımına geçişi olmaktadır. Etil alkol, vücutta yer alan tüm gastrointestinal sistemlerdeki mukozal bölgelelerden emilebilmektedir (Turan ve ark., 2009).

Kandaki etil alkol düzeyi birçok parametreye bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Tüketilen alkol miktarı, bireyin alkolü içme hızı, alkollü içecek içerisindeki etil alkol oranı, alkollü içeceklerle birlikte tüketilen besinler ve bireye özgü fizyolojik etkenlere göre kandaki alkol düzeyi değişiklik gösterebilmektedir. Vücutta en hızlı etil alkol emilimi, %10-30 arasındaki alkollü içeceklerde gerçekleşir. Alkollü içeceklerle beraber tüketilen yağlı besinler etil alkol emilimini yavaşlatmaktadır. Tokluk durumunda, midedeki yiyeceklerle etil alkol arasında emilim için bir rekabet

ortaya çıktığı için etil alkolün emilimi yavaşlamaktadır. Alkolün emiliminde bireysel etkenlere bakıldığında öncelikle tolerans ön plana çıkmaktadır. Devamında bireylerin sahip oldukları fiziksel yapı, kilo ve cinsiyet gibi faktörler önemlidir. Alkol emilimi gastrointestinal mukozalardan gerçekleştiği için, bu sistemleri hızlandırabilecek ilaç ve hastalıklar alkol emilimini hızlandırabilmektedir (Dökmeci, 2005; Eckert, 1977; Koç, 1999 ve Turan ve ark., 2009).

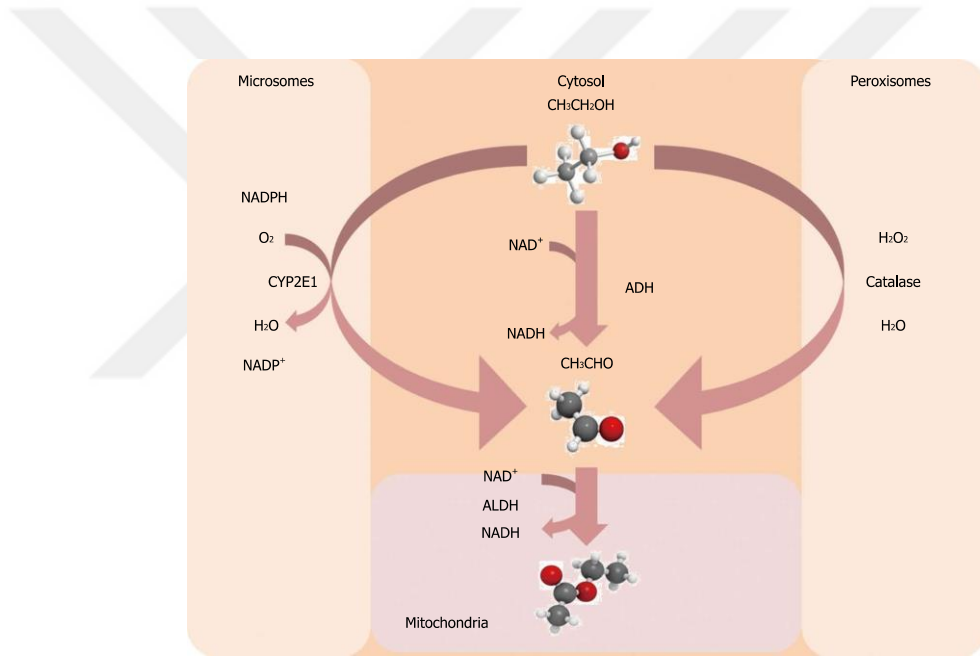
Midenin boş olduğu durumda, tek bir sefer alkol tüketiminden altmış dakika sonra kandaki etil alkol seviyesi maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bireylerin sosyal ortamlarda tüketmiş oldukları alkol miktarı, belli bir saat aralığına yayılmış olduğundan ve birden fazla seferde gerçekleşebildiğinden, bireyin en son tüketmiş olduğu alkolden otuz dakika sonra kanda etil alkol maksimum düzeye ulaşmaktadır (Baban ve ark., 2003; Dökmeci, 2005; Eckert, 1977 ve Levine ve Kerrigan, 1999).

Etil alkolün tüm vücuda dağılımı, ince bağırsaktan emilerek kan dolaşımına geçmesinden sonra, ana toplardamarlar ile karaciğer ve devamında kalbin sağ kısmına taşınmasıyla başlamaktadır. Kalbin sağ kısmından akciğere geçen etil alkol burada bir miktar difüzyona uğramaktadır. Devamında etil alkol içeren kan, akciğerden kalbin sol kısmına ulaşarak kan dolaşımıyla bütün vücuda yayılmaktadır (Turan ve ark., 2009).

Etil alkolün, kan dolaşımıyla tüm dokulara ve sıvılara dağılımı o dokuların nispi su içeriklerine bağlı olarak gerçekleşir (Cederbum, 2012). Etil alkol su oranı fazla dokulara daha fazla yayılabilmektedir. Cinsiyetler üzerinden bakıldığında erkeklerin toplam vücut kütlesi başına düşen suyun oranı % 68 iken, kadınlarda % 55'tir Böylece erkeklerde etil alkolün vücuda dağılım miktarı kadınlara göre daha fazladır. Bu nedenle kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında, aynı miktarlarda tüketilen etil alkol oranına göre, kan etil alkol düzeyi kadınlarda daha düşük seviyede çıkacaktır (Turan ve ark., 2009).

#### 1.1.4. Etil Alkol Metabolizması

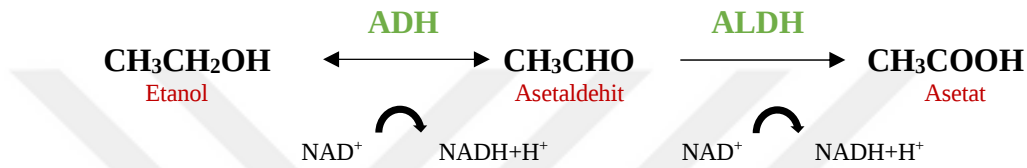
Mide ve ince bağırsaklarda emilen etil alkolün yaklaşık %10'undan azı nefes, ter ve idrar ile vücuttan atılmaktadır. Emilen etil alkolün %90'ından fazlası ise vücuttaki portal ven yoluyla karaciğere taşınarak burada metabolize edilmektedir (Cederbaum, 2012; Holford, 1987 ve Hyun ve ark., 2021). Karaciğerde enzimatik bir şekilde gerçekleşen etil alkolün metabolizmasında görev alan üç temel enzim mevcuttur. Bunlar; sitoplazmada yer alan alkol dehidrogenaz (ADH), endoplazmik retikulumdaki Mikrozomal Etil Alkol Okside Edici Sistem (MEOS) ve peroksisomlardaki katalazdır (CAT) (Aksoy, 2007) (Şekil 1.3).



**Şekil 1.3.** Karaciğerdeki alkol metabolizmasının temel adımları (Rocco ve ark., 2014)

Karaciğerdeki enzimlerin katalizlediği bu reaksiyon biçimlerine baktığımızda oksidatif ve oksidatif olmayan olacak şekilde iki yol karşımıza çıkmaktadır (Lieber, 2005 ve Zakhari, 2006). Etil alkol metabolizması için oksidatif yol birinci aşamadır (Lieber, 1997 ve Hyun ve ark., 2021). Bu aşamada büyük bir çoğunluğu karaciğerde bulunan alkol dehidrogenaz (ADH) enzim ailesi görev almaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), ADH aktivitesi için gerekli bir kofaktördür. ADH'ın katalize ettiği ve etil alkolün oksijen ( $\text{O}_2$ ) ile girdiği reaksiyon sonucunda  $\text{NAD}^+$  hidrojen atomu ( $\text{H}^+$ )

kabul ederek  $\text{NADH} + \text{H}^+$  ürününe indirgenmektedir. Bu reaksiyon geri dönüşümlü olarak gerçekleşmekte ve sonucunda asetaldehit oluşmaktadır (Cederbaum, 2012). Oksidatif yolda gerçekleşen ikinci aşama, aldehit dehidrogenaz enzimi (ALDH) tarafından gerçekleşir (Cederbaum, 2012 ve Zakhari, 2006). Birinci aşamada oluşan asetaldehitin  $\text{O}_2$  ile reaksiyonu sonucunda asetat açığa çıkmaktadır. Bu tepkimede de  $\text{NAD}^+$  kofaktör olarak görev alır ve indirgenerek  $\text{NADH} + \text{H}^+$  'ı oluşturur. Bu tepkime geri dönüşümlü değildir (Cederbaum, 2012) (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4.** Etil alkolün ADH ve ALDH enzimleri ile oksidasyonu (Kaya ve ark., 2017'den esinlenerek hazırlanmıştır.)

Etil alkolün oksidasyonla asetaldehite dönüşümünü katalizleyen diğer yollardan biri olan MEOS'un, etil alkol oksidasyonunda görevi oldukça azdır (Aşıcıoğlu, 2005). MEOS, aşırı miktarlarda alkollü içeceklerin tüketiminde devreye girer ve böylece ADH' değil sitokrom P4502E1 (CYP2E1) ekspresyonu ve aktivitesi artar. Böylece aktive olmuş CYP2E1 reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasıyla asetaldehit üretimini destekler (Leung ve Nieto, 2013 ve Lu ve Cederbaum, 2008). CYP2E1, karaciğerde gerçekleşen etil alkol oksidasyonun yaklaşık olarak %10'nundan sorumludur (Cederbaum, 2012). Peroksizomal katalaz da etil alkolü asetaldehite parçalayabilmektedir ve alkol metabolizmasına %2 oranında dahil olduğu bildirilmektedir (Cederbaum 2012; Lieber, 1997 ve Lieber, 2005).

Üretilen asetik asitten, karaciğerde asetil- KoA (asetil koenzim A) oluşmaktadır. Daha sonra trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girerek metabolitlerine dönüştürülür ve enerji üretilir (Lieber, 1997). Asetil KoA karbonhidrat, yağ ve protein üretilen anahtar bir metabolittir. Etil alkolden gelen karbon atomları asetil KoA'ya çevrilmesiyle;  $\text{CO}_2$ , yağ asitleri, keton cisimleri ve kolesterol elde edilebilmektedir.

Böylece, etil alkolün karaciğerdeki metabolizması sonucunda vücutta karbonhidrat, yağ ve proteininin oksidasyonundan üretilen ürünler haline dönüştürülebilmektedir (Cederbaum, 2012).

## **1.2. Alkol Kullanım Bozukluğu**

### **1.2.1. Alkol Kullanım Bozukluğunun Epidemiyolojisi**

Alkol kullanım bozukluğu; bireylerin takıntılı denebilecek bir biçimde aşırı miktarlarda alkol tüketmeleri ve bu tüketimleri üzerindeki kontrollerini kaybetmeleriyle tanımlanan, bireylerin yaşamlarında fiziksel, sosyal ve duygusal problemlere neden olan psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Carvalho ve ark., 2019 ve Kaya ve ark., 2017). Bu tür bozukluklara sahip olan bireyler, genel sağlıkları bozulmasına rağmen, kronik bir şekilde alkol tüketmeye devam ederler (Carvalho ve ark. 2019). Alkolün kişiler üzerindeki ciddi ruhsal ve bedensel etkilerinin yanı sıra; bireylerin kurmuş oldukları sosyal ilişkiler de bozulmakta, aile içerisinde oluşan sorunlar artmakta ve en çok da çocuklar zarar görmektedir. Ayrıca, insan yaralama ve öldürme olgularında, intihar vakalarında, trafik ve iş kazalarında, kişilerin iş gücü yetilerinin kaybında alkol başlıca rol almaktadır (Özpoyraz ve ark., 1998).

Alkol kullanım bozuklukları gelişmiş ülkelerin hepsinde yaygın bir şekilde görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere bakıldığında ise görülme sıklığı daha düşüktür, ancak yine de önemli oranlar mevcuttur. Bu bozuklukların görüldüğü ülkeler birbirleri ile kıyaslandığında, alkol kullanım oranı Akdeniz ülkelerinde (örn. Yunanistan, İtalya ve İsrail) daha düşük iken kuzey ve doğu Avrupa'da (örn. Rusya ve İskandinavya) daha yüksektir. Genel olarak bakıldığında hemen hemen tüm popülasyonların sağlık bakım yükünün artması açısından alkol kullanım bozukluklarının sorumlu olduğu anlaşılmaktadır (Saxena, 1997 ve Schuckit, 2009). Alkollü içeceklerin tüketiminin artması dünya çapında mortaliteyi önemli ölçüde etkilemiştir. 2018 yılında yapılan çalışmada Dünya Sağlık Örgütü (WHO), alkol

tüketiminin dünya çapında üç milyondan fazla bireyin ölümüne neden olduğunu ayrıca 20 ile 40 yaşları arasındaki bireylerin toplam ölüm oranlarının yaklaşık olarak %14'ünü kapsadığını tahmin etmektedir (Hyun ve ark., 2021; Stockwell ve ark., 2016 ve Zakhari ve Li, 2007).

Alkol kullanım bozukluğunun yansımalarına cinsiyetler üzerinden bakıldığında ise kadın bireylere göre erkek bireylerde daha çok ortaya çıktığı görülmektedir. Alkol kullanım bozukluğu, 2016 yılında erkeklerin %8,6'sını ve kadınların %1,7'sini etkileyen, dünya çapında en yaygın ruhsal bozukluklar arasında yer almıştır (Rehm ve Shield, 2019 ve WHO, 2018). Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerden yalnızca dörtte biri yardım talebinde bulunmaktadır (Dawson ve ark., 2005; Hasin ve ark., 2007 ve Teeson ve ark., 2006;). Kadınların alkol kullanım bozukluğuna bağlı yaşadıkları sorunların başlangıcı ile yardım talep etmeleri arasındaki geçen süre erkeklere göre daha kısadır (Mann, 2005 ve Schuckit, 2006). Ayrıca şiddete başvurma veya suça karışarak tutuklanma olasılıkları yine erkeklere göre daha düşüktür (Maisto ve ark., 2006 ve Schuckit, 2006).

### **1.2.2. Alkol Kullanım Bozukluğunun Tanı Kriterleri**

Alkol kullanım bozuklukları, “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)” ve “Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması (ICD)” tarafından belirlenmiş olan kriterlere göre tanımlanmaktadır. Bireylerin alkol kullanım bozukluğu tanısı almaları için; biyolojik, psikolojik, sosyal ve davranışsal anlamda alkolün neden olduğu olumsuz sonuçlara rağmen alkol tüketmeye devam etmeleri ve bununla birlikte 12 aylık süre içerisinde belirlenmiş kriterlerden asgari bir sayıyı karşılamaları gerekmektedir (Carvalho ve ark. 2019). Birden fazla kriter karşılanıyorsa, bireylere DSM-5'e göre alkol kullanım bozukluğu tanısı konur ve bireylerdeki alkol kullanım bozukluğunun şiddeti karşılanan kriterlerin sayısı ile ölçülür. Kriterlerden 2-3'ünü karşılayan bireyler hafif, 4-5'ini karşılayan bireyler orta derecede, 6 ve daha fazla kriteri karşılayan bireyler yüksek alkol kullanım bozukluğu tanısını almaktadır. DSM-5 kriterleri aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır (DSM-5, 2013).

1. Alkol tüketmek için güçlü bir istek duyma
2. Alkol tüketimine bağılı olarak ve sürekli tekrar eden yasal sorunlar
3. Alkol tüketmemek veya kontrol altına alabilmek için çok istekli olmak veya çabaların sonuçsuz kalması
4. Alkol tüketiminden dolayı bazı önemli toplumsal ve mesleki etkinliklere veya diğerk etkileşimlere daha az dahil olmak veya katılmamak
5. Alkol tüketimine tehlikeli olaylar olmasına rağmen tekrarlayan biçimde devam etmek
6. Alkolü temin etmek, alkolü tüketmek ya da alkolün neden olduğı etkilerden kurtulmak için çok vakit harcamak
7. Alkolün çoğı zaman istenilenden daha çok miktarda tüketilmesi ya da daha uzun bir süre boyunca tüketilmesi
8. Bireyin okulda, evinde veya işinde sahip olduğı önemli yükümlölüklerini yerine getirmemesi ve tekrarlayan bir biçimde alkol tüketmesi
9. Alkolün neden olduğı ve alevlendirmiş olduğı, sürekli veya tekrarlayacak şekilde meydana gelen toplumsal veya bireyler arasında sorunlara sahip olmasına rağmen alkol tüketmeye devam etmesi
10. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere, tolerans gelişmiş olması
  - a. Zehirlenme (intoksikasyon) ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin bir şekilde artan miktarda alkol tüketme gereksinimi
  - b. Aynı miktarda alkol tüketimine rağmen belirgin bir biçimde daha az etki sağlanması
11. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması
  - a. Alkole özgü yoksunluk sendromu

- b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da alkolle yakından ilişkili bir madde) tüketilmesi

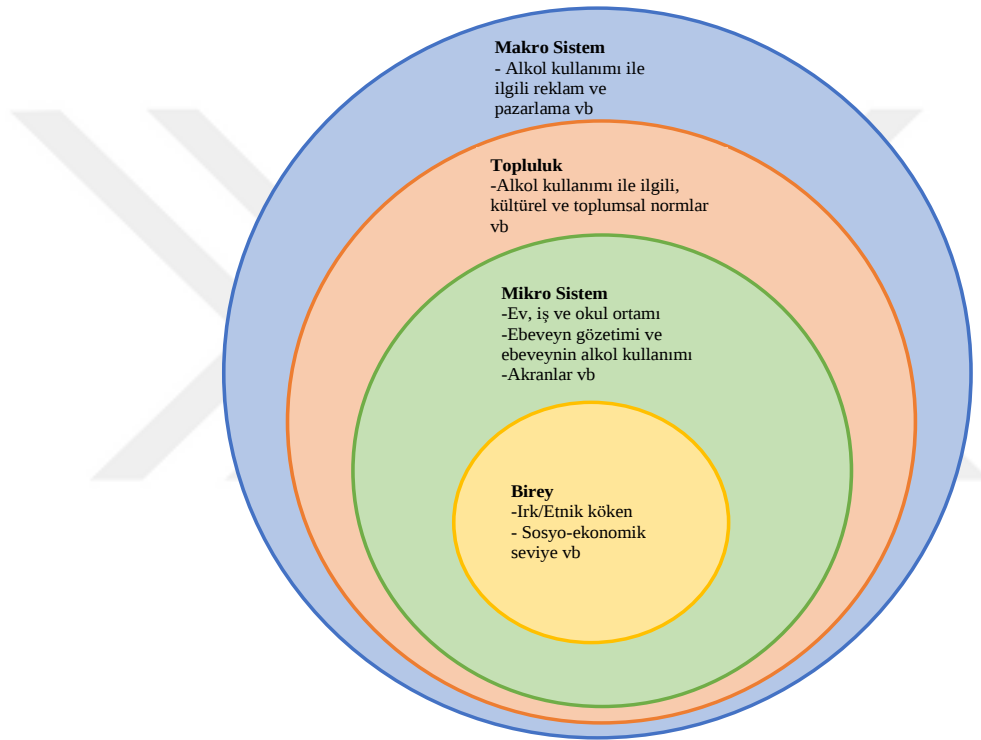
ICD-10 'da bütün madde bağımlılıkları için belirtilen kriterler ortaktır. Buna göre alkol kullanım bozukluğu için belirtilen kriterlerden üçü ya da daha fazlasının son 12 ay içerisinde karşılanması gerekmektedir. ICD-10 kriterleri aşağıdaki gibidir (WHO, 2010)

- a. Maddeye karşı şiddetli bir arzu duyma veya zorluk içerisinde olma
- b. Maddeyi tüketmeyi kontrol edebilmekte zorluk çekme
- c. Madde tüketimi seyrekleştirdiğinde veya madde tüketimi terk edildiğinde; maddeden ayrılma sendromu yaşama, maddeden uzaklaşmadan kaynaklanan yoksunluk semptomlarından kurtulmak için maddeyi tüketmek veya benzer özellikteki bir maddeyi tüketmek
- d. Tolerans değişikliğinden kaynaklanan, düşük miktarlarda tüketilen maddenin etkisinin yetersiz gelmesi ve daha fazla miktarlarda madde tüketmeye ihtiyaç olması
- e. Maddeye ulaşmak, tüketmek ve neden olduğu etkiden uzaklaşabilmek için çok vakit harcanması ve bunun sonucunda gerekli sorumluluklara zaman ayırlamaması
- f. Yüksek miktarlarda madde tüketimine bağlı olarak gerçekleşen ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkması (fiziksel ve bilişsel problemler), bu sorunlara rağmen madde tüketiminin devam etmesi ayrıca maddeyi tüketen bireyin bu problemlere farkındalığının olup olmadığı öğrenilmelidir.

### **1.2.3. Alkol Kullanım Bozukluğunun Etiyolojisi**

Alkol kullanım bozukluğunun bireylere özgü etkenler, biyolojik, kültürel ve sosyal faktörlerin karmaşık bir şekilde bir araya gelmesiyle ortaya çıkmaktadır (Carvalho ve ark., 2019). Diğer sağlık sorunlarında olduğu gibi, alkol kullanımı da

bireysel seviyeden (genetik) toplum seviyesindeki (kültürel ve toplumsal faktörler) özelliklere kadar değişen karmaşık bir dizi faktörle bağlantılıdır (Berkman ve ark., 2000 ve Krieger, 2001). Alkol kullanımının nedenlerini anlayabilmek için bireyleri, bireylerin içerisinde yer aldıkları ev, iş, okul ve akran gibi alanları kapsayan mikro sistemi ve bu sistemin genişlemesiyle oluşan topluluk ve kültürel normları, bu normların özelliklerine göre şekillenen reklam ve pazarlama alanlarını kapsayan makro sistemi anlamak oldukça önemlidir (Sudhinaraset ve ark., 2016) (Şekil 1.5)



**Şekil 1.5.** Alkol kullanımının bireyden topluma kadar olan ilerleyişi (Sudhinaraset ve ark., 2016'dan esinlenilerek hazırlanmıştır.)

Aşırı miktarlarda alkol tüketme ve alkolün neden olduğu sarhoşluğa karşı daha ılımlı bir tutum benimseyen kültürel gruplarda alkol tüketiminin yaygınlığı daha yüksek olma eğilimindedir. Bu tür kültürlerde, alkol genellikle düşük maliyetle kolayca bulunur (Morgenstern ve ark., 2014; Casswell ve ark., 2018 ve Castaldelli-Maia ve Bhugra, 2014). Bununla birlikte, alkolün etkilerine ilişkin beklentilerin de alkol kullanım modellerinde rolü olabilmektedir. Örneğin, aşırı alkol tüketmenin bireylerin sosyal etkileşimleri üzerindeki olumlu etkilerine, kaygı hissinin azalmasına

ve cinsel performansın artmasına ilişkin beklentiler, daha fazla alkol tüketmeyle ilişkili görünmektedir (Chartier ve ark., 2010). Diğer risk faktörleri arasında bireylerin ailelerinden yeteri kadar destek alamamaları, davranış ve ruh hallerindeki bozukluklar, düşük özdenetim yer almaktadır (Chartier ve ark., 2010; Rosenstrom ve ark., 2018; Yang ve ark., 2018 ve Yap ve ark., 2017). Ebeveynlerin, ergen bireyler üzerindeki gözetimlerinin yeteri kadar olmaması, ebeveynlerin alkol tüketmesi ve alkol tüketimine karşı olan olumlu tutumları, alkol kullanım bozukluklarının oluşumu için risk faktörüdür (Chartier ve ark., 2010; Rosenstrom ve ark., 2018 ve Yap ve ark., 2017). 2018 yılında yapılmış olan ileriye dönük bir kohort çalışması, ebeveynlerin alkol talebinin ergenlerin alkol kullanımına, alkole bağlı gelişen zararlara ve alkol kullanım bozukluğu belirtileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Mattick ve ark., 2018). Böyle bir bozukluğun gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler, alkol satın almak için mali kaynakların mevcudiyeti, eğitim düzeyi ve dini inanç ve uygulamaları içerir (Casswell ve ark., 2018 ve Castaldelli-Maia ve Bhugra, 2014). Sosyo-ekonomik seviye göstergeleri (SES) olan eğitim, gelir düzeyi ve meslek tipi ile doğrudan ilişkilidir. Genellikle bireylerin sağlık durumları için oldukça güçlü belirleyicileridir ve aralarında doğrudan bir ilişki vardır. Genel popülasyonda daha yüksek SES'e sahip kişiler diğer bireylere göre daha sık alkol tüketme eğilimi içerisinde. Alkol tüketenlerin arasında ise, düşük SES grupları yüksek SES'e sahip gruplara göre daha fazla miktarda alkol tüketme eğilimindedir (Huckle ve ark., 2010)

#### **1.2.4. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Genetik Faktörler**

Alkol kullanım bozukluğu için genetik yapının etkisi, aile ve ikiz çalışmaları sonucunda anlaşılmıştır (Cloninger ve ark., 1981). Avusturalya Alkol Kullanım Bozukluğu İkiz-Aile Çalışması'nda (OZALC) alkol kullanım bozukluğunun %64 oranında kalıtsal olduğunu belirlemiştir. Ayrıca bu çalışmanın diğer detaylarında monozigot ikizlerde bu oranın %56, dizigotik ikizlerde ise %33 olduğu saptanmıştır (Kaya ve ark., 2017). Cinsiyete bakılmaksızın alkol kullanım bozukluğundaki kalıtım oranlarının tespitinde özellikle son 35 yıl içerisindeki ikiz ve evlat edinme çalışmaları,

kalıtım oranlarının %40 ile %70 arasında değişkenlik gösterdiğini bildirmiştir (Verhulst ve ark., 2015).

Alkol kullanım bozukluğu ile ilişkilendirilen genlerle yapılan çalışmalarda, özellikle ilişkisi görülen polimorfizm çeşidi tek nükleotid polimorfizmleridir (SNPs /Single Nucleotide Polymorphisms) (Faisal ve ark., 2014). SNP'ler DNA diziliminde yer alan azotlu organik bazlardan (A, T, C, ve G) yalnızca birinin değişmesi sonucunda ortaya çıkan genetik polimorfizm çeşididir (Sachidanandam ve ark., 2001). Bununla birlikte SNP'ler, DNA dizisinin kodlanan veya kodlanmayan bölgelerinde olabilirler ve hücredeki moleküler fonksiyonları etkileyebilirler (Faisal ve ark., 2014). Tahmini olarak insan genomunda 3-10 milyon arasında SNP olduğu düşünölmektedir (Wright, 2005). SNP'ler, bireylerin hastalıklara olan yatkınlıkları, ilaçlara yönelik olan tepkileri ve çevresel faktörler gibi fenotipik durumlara olan adaptasyonlarla ilişkilidir (Salari ve ark., 2013).

Alkol kullanım bozukluğunu gelişme riskine aracılık eden genlerden, alkol metabolizmasında yer alan karaciğer enzimleri aldehit dehidrogenazın mitokondriyal formu (ALDH2) ve alkol dehidrogenaz (ADH) öne çıkmaktadır. ALDH2 geninin ALDH2\*2 alelini özellikle homozigot olarak taşıyan bireylerde iyi çalışmayan bir alkol metabolizması ortaya çıkmazdır. Bu alele bağlı bozulan alkol metabolizması neticesinde asetaldehit birikimi gerçekleşir. Böylece baş ağrısı, mide bulantısı, terleme, kızarma, kusma ve taşikardi semptomları görülür. Neticede ortaya çıkan bu semptomlar, ALDH2\*2 aleli taşıyıcılarında alkol kullanım bozukluğu riskinin azalmasını sağlayabilmektedir (Carvalho ve ark., 2019 ve Li ve ark., 2012). Bu polimorfizm Avrupalı bireylerde nadir görölmekle birlikte Doğu Asya kökenli bireylerde yaklaşık olarak %40 oranında görölmektedir. Ayrıca ADH'de bulunan polimorfizmlerden biri olan ADH1B\*2'nin alkol kullanım bozukluğu gelişim riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu Tayvanlılar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Carvalho ve ark., 2019; Kaya ve ark., 2017 ve Tawa ve ark., 2016).

### 1.2.5. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Endojen Opioid Sistem

Alkolün birden fazla nörotransmitter ve nöromodülatörlerle etkileşimi sonucunda çeşitli farmakolojik etkiler görülmektedir (Herz, 1997). Buna bağlı olarak alkol kullanım bozukluğu araştırmalarında, aşırı alkol tüketimi sonucunda ortaya çıkan tıbbi ve psiko-sosyal sorunların yanında alkol tüketiminin sürekliliğini destekleyen nörokimyasal substratların daha iyi anlaşılmasına odaklanılmıştır (Mann ve ark., 2000). Bireylerin alkol arama davranışında önemli etkileri olan nörotransmitter sistemlerinden biride, endojen opioid sistemdir (Herz, 1997 ve O'Malley, 1996). İnsan endojen opioid sistemin başlıca üç görevi bulunmaktadır (Olson ve ark., 1990). Bunlar;

1. Strese neden olan faktörler ve ağrıya neden olan uyaranlar
2. Beyindeki ödül sistemi ve bunun pekiştirilmesi
3. Yiyecek ve su tüketimi, vücut ısısının ayarlanması gibi homeostatik işlevlerin sağlanmasıdır (Olson ve ark., 1990).

Alkolün, endojen opioidler ve diğer nörotransmitterlerle arasındaki karmaşık etkileşimlerin anlaşılması alkol kullanım bozukluğu için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açabilir (Gianoulakis, 2001). Buna bağlı olarak endojen opioid sistemi üzerinde pek çok çalışma yapılmakta ve alkol kullanım bozukluğuyla olan bağlantıları anlaşılmaya çalışılmaktadır. Endojen opioid sistemine bakıldığında genel olarak üç opioid reseptör tipinin varlığı kabul edilmektedir. Bu reseptör tipleri mu ( $\mu$ ) opioid reseptörü (MOR), delta ( $\delta$ ) opioid reseptörü (DOR), kappa ( $\kappa$ ) ve opioid reseptörleridir (KOR) (Reisine ve Bell, 1993 ve Knapp ve ark., 1995). Endojen opioid reseptörlerinin endojen ligandları, translasyon sonrasında enzimatik işlemlerle meydana gelmektedirler. Bunlardan Pro-opiomelanokortin (POMC),  $\beta$ -endorfinin ( $\beta$ -EP) üretilmesi için öncüdür. Pro-enkefalin (PENK) ise metionin ve lösin-enkefalini oluşumunda görevlidir. Pro-dinorfin (PDYN) ise dinorfin (DYN) için öncüdür (Herz, 1997).  $\beta$ -EP,  $\mu$  ve  $\delta$ -opioid reseptörlerine yaklaşık olarak eşit bir afiniteyle bağlanmaktadır. Met ve leu-enkefalinler ise  $\delta$ -opioid reseptörüne,  $\mu$  opioid

reseptörlerine göre 10 ile 25 kat daha fazla afinite ile bağlanmaktadır. Dinorfinler ise seçici olarak  $\kappa$  opioid reseptörlerine bağlanmaktadır (Charnes, 1989) (Çizelge 1.2)

**Çizelge 1.2.** Opioid reseptörleri ve ligandları ile olan ilişkisi (Gianoulakis 2001'den esinlenerek hazırlanmıştır.)

| Opioid Reseptörlerinin Öncü Ligandları | Majör Opioid Peptitleri                          | Opioid Reseptörlerine Olan Afiniteleri |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Proopiomelanokortin                    | $\beta$ -Endorfin 1–31<br>$\beta$ -Endorfin 1–27 | $\mu = \delta$<br>$\mu = \delta$       |
| Proenkefalin                           | Met-enkefalin<br>Leu-enkefalin                   | $\delta > \mu$<br>$\delta > \mu$       |
| Prodinorfin                            | Dinorfin 1–8<br>Dinorfin 1–17<br>Leu-enkefalin   | $\kappa$<br>$\kappa$<br>$\delta > \mu$ |

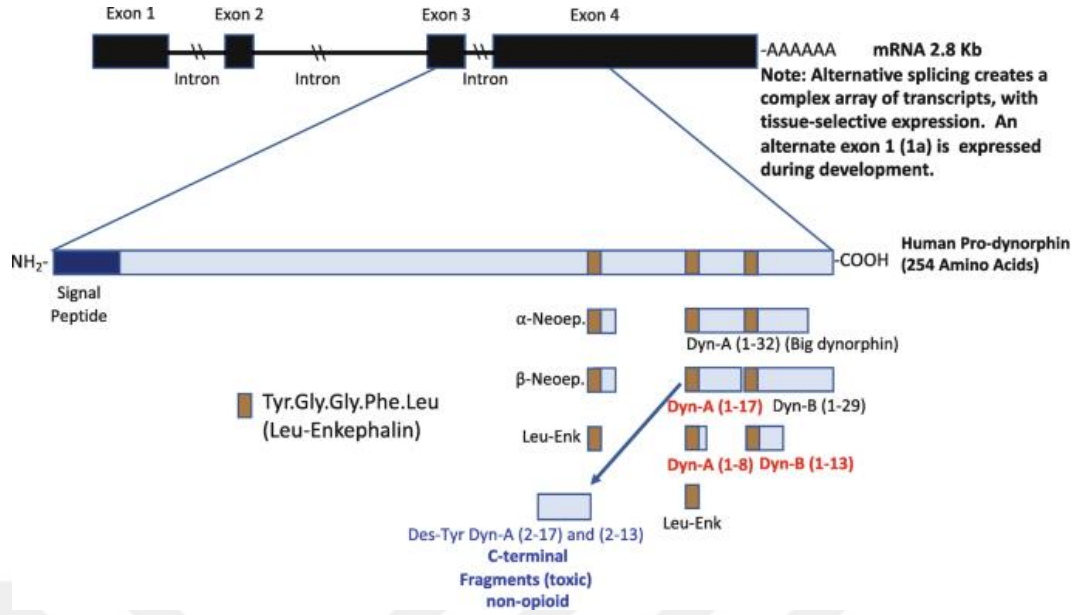
Alkol, endojen opioidler ve diğer nörotransmitterlerin arasında kompleks etkileşimlerin anlaşılması alkol kullanım bozukluğu için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açabilir (Gianoulakis, 2001). Buna bağlı olarak endojen opioid sistemi üzerinde pek çok çalışma yapılmakta ve alkol kullanım bozukluğuyla olan bağlantıları anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bu opioid reseptörlerine seçici olarak bağlanan ligandların etkileşimlerine bakıldığında,  $\mu$  ve  $\delta$ -opioid reseptörlerinin bazı benzer özellikler göstermektedir. Ancak  $\kappa$ -opioid reseptörlerinin aktivasyonları farklı farmakolojik etkiler gösterir (Herz, 1997). Alkol tüketiminde  $\delta$  ve  $\mu$ -opioid reseptörlerinin sırasıyla endojen ligandları olan enkefalin ve  $\beta$ -endorfin, alkolün ödüllendirici (öforik) etkisiyle bağlantılıdır (Nealey ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda, beyinde alkol tüketimi sonucunda artan enkefalin veya  $\beta$ -endorfin aktivitesinin, bireylerin daha yüksek miktarlarda alkol tüketmeleri ve bu davranışı sürdürmelerinde önemli bir etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (Gianoulakis ve ark., 1989 ve Rasmussen ve ark., 1998). Bunun tam aksine  $\kappa$ -opioid reseptörleri endorfin ve enkefalinlerle zayıf bir etkileşim içindedir. Bundan dolayı dinorfin ve  $\kappa$ -opioid reseptörlerinin etkileşimi endojen opioid sisteminde daha farklı bir süreç oluşturur (Lalanne ve ark., 2014). Bu etkileşim insanlarda disforik/anhedonik (yapılan eylemden

keyif alamama veya zevk alamama) etkilere neden olur (Nealey ve ark., 2011). Bu oluşan hayattan keyif alamama ve isteksizlik hali, alkol kullanım bozukluğunda bireylerin şiddetli bir şekilde alkol yönelimlerini arttırır (Walker ve Koob, 2008).

#### **1.2.6. Alkol Kullanım Bozukluğu ve *PDYN* Geni Arasındaki İlişki**

Alkol kullanım bozukluğu için net bir kalıtım modelinin olmaması, birden fazla gen grubunun bu bozukluk üzerindeki etkinliğini göstermektedir (Xuei ve ark., 2006). Bundan dolayı aday gen çalışmaları yapılmakta ve birçok farklı gen grubunun etkileri incelenmektedir. Belirlenen aday genlerin polimorfizmleri hem alkole bağımlı bireylerde hem de onlarla yaş ve cinsiyet gibi parametrelerle eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerde araştırılmaktadır. Bu iki grup arasında görülen farklılıklar karşılaştırılarak, aday genlerin alkol bağımlılığı üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmaktadır. Endojen opioid sistemde bulunan reseptörler ve onlara bağlanan peptitleri kodlayan genler beyindeki ödül sistemiyle olan ilişkilerinden dolayı alkol kullanım bozukluğu çalışmaları için önemli aday genler olmuştur (Kaya ve ark., 2017).

Dinorfinler, *PDYN* geni tarafından kodlanan prodinorfinin proteolitik işlenmesiyle elde edilir (Horikawa ve ark., 1983). Prodinorfinin işlenmesi sonucu parçalanarak birden fazla aktif peptit ortaya çıkmaktadır (Horikawa ve ark., 1983 ve Mansour ve ark., 1995). KOR'lara en yüksek afinite ile bağlanabilen dinorfinler; dinorfin A (DYN-A1-8, DYN-A1-13, DYN-A1-8, DYN-A1-13, ve DYN-A1-17), dinorfin B (DYN-B), büyük dinorfin (hem DYN-A hem de DYN-B'den oluşan 32 amino asitli bir peptit) ve a- ve b-neoendorfinler olarak sınıflandırılır (Chavkin, 2013 ve Schwarzer, 2009). İnsan *PDYN* geni, 20. kromozomun 13p kolunda yer almaktadır (Horikawa ve ark., 1983). Gen üzerinde dört tane ekzon, üç tane intron bölgesi bulunur (Şekil 1.4). Ekzon 1 ve ekzon 2, 5' çevrilmemiş bölgeyi (UTR) kodlamaktadır. Ekzon 3 bölgesi bir sinyal bölgesini kodlamaktadır. Ekzon 4 bölgesi ise dinorfin A1–17 ve dinorfin B1–13 dahil olmak üzere dinorfin peptitlerini kodlamaktadır (Horikawa ve ark., 1983) (Şekil 1.5).



**Şekil 1.6.** *PDYN* geni ve prodinorfinin proteolitik işlenmesiyle elde edilen dinorfin çeşitleri (Cahill ve ark., 2021)

Yapılan çalışmalar, DYN/KOR sisteminin sonucunda ortaya çıkan insanlarda anhedoni/disfori ve laboratuvar hayvanlarında isteksizlik unsurları içeren pro-depresif benzeri durumların stresin desteklenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Knool ve ark., 2007; Todtenkopf ve ark., 2004 ve Wadenberg, 2003). *PDYN* mRNA'sı ve dinorfinlerin alkole kullanım bozukluğu olan bireylerde dorsa-lateral prefrontal korteksinde yukarı regüle edildiği bulunmuştur (Bazov ve ark., 2011). *PDYN* polimorfizlerinden veya epigenetik mekanizmalardan etkilenebilecek bu yukarı düzenleme alkol içme davranışı üzerindeki bilişsel kontrolün bozulmasına katkıda bulunabilir (Shippenberg ve ark., 2007 ve Taqi ve ark., 2011 a,b).

### 1.2.7. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Depresif Bozukluklar

Depresif bozukluklar karmaşık özellikleri olan heterojen sendromlardır. Bu bozukluklar, bilişsel düzeyde bireylerin değersizlik hissi, odaklanma sorunları ve sinirlilik gibi sorunlar yaşamalarına neden olmaktadır. Bu sorunlarla birlikte halsizlik ve uyuşuk hissetme gibi fiziksel sorunlarda bilişsel sorunlara eşlik emektedir. DSM-5'te yer alan depresif bozukluklar kategorisi altında yedi ayrı depresif bozukluk yer

almaktadır (DSM-5, 2013). Bu bozukluklar içerisinde dünya üzerinde alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde en yaygın görülen depresif bozukluk majör depresyondur (McHugg ve Weiss, 2019). ABD'de ve uluslararası yapılan anketlerde görüldüğü üzere insanları yaşamları boyunca tahminen %10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Hasin ve ark., 2005 ve Kessler ve ark., 2011). Bununla birlikte, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde yalnızca alkolün neden olduğu, alkol zehirlenmesi ya da alkolün bırakılmasından kısa bir zaman sonra ortaya çıkan depresif benzeri (depresif ruh hali ya da anhedoni) bir sendrom mevcuttur. Alkole bağlı gelişen bu depresif sendrom, bireylerin alkolü bırakmasından 3-4 hafta sonrasında düzelmektedir (McHugh ve Weiss, 2019).

Büyük nüfuslara dayalı anketlerden elde edilen veriler, alkolün neden olduğu depresyon yaygınlığının düşük olduğunu göstermektedir. Örneğin, madde kullanım bozukluğu da olan kişiler arasında, depresif bozukluklarının %1'i madde kaynaklı olarak sınıflandırılmıştır (Grant ve ark., 2004 ve McHugg ve Weiss, 2019). Bununla birlikte, araştırmalar, başlangıçta madde kaynaklı depresyon olarak teşhis edilen birçok vakanın daha sonra depresyon (madde kaynaklı olmayan) olarak yeniden sınıflandırıldığını göstermiştir (Nunes ve ark., 2006). Diğer taraftan, depresif bozukluklar, alkol kullanım bozukluğu olan kişiler arasında en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardır. Bu bozuklukların birlikte ortaya çıkması bireylerdeki intihar davranışını her iki bozuklukta olduğundan daha şiddetli ve daha kötü bir şekilde ortaya çıkmasıyla ilişkilidir (Greenfield ve ark., 1998 ve Hasin ve ark., 2002). Birlikte ortaya çıkan alkol kullanım bozukluğu ve depresif bozuklukların yüksek olan olasılığını açıklamak için birkaç potansiyel gelişimsel model önerilmiştir. Bunlar;

1. Depresif bozukluklar alkol kullanım bozukluğu riskini artırır.
2. Alkol kullanım bozukluğu depresif bozukluk riskini artırır.
3. Her iki durumda patofizyolojiyi paylaşır veya ortak risk faktörlerine sahiptir.

Kanıtlar bu modellerin üçünü de desteklese de birlikte oluşumun gelişimini anlamak için hala çok fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (McHugh ve Weiss, 2019).

### 1.3. Amaç

Alkol kullanım bozukluğu, genetik faktörler, çevresel faktörler, gen-çevre etkileşimi, sosyokültürel etkiler gibi birçok parametrenin birleşimi sonucu ortaya çıkan kronik, psikiyatrik bir problemdir. Dünya ülkelerinde ve ülkemizde alkol kullanım bozukluğuna dair belli bir bilinirliğinin olması ve yaygınlığının her geçen gün artıyor olmasına rağmen, tedavisinde daha sürdürülebilir çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Depresif bozukluklar sıklıkla alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklardır. Alkol kullanım bozukluğu olan bir bireyde depresyon yalnızca bireyin alkole karşı direnme kararlılığını azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda kişinin depresif semptomları yeniden yaşaması için alkol tüketimine da yol açabileceği bildirilmiştir (Kuria ve ark., 2012). Dinorfin, *PDYN* geninden kodlanan bir nöropeptittir. Dinorfin ile kappa-opioid reseptörünün etkileşimi sonucu insanlarda hayattan ve yapılan faaliyetten keyif alamama belirtileri görülmektedir. Dinorfin/KOR etkileşimi ayrıca alkole kullanım bozukluğu olan bireylerde olumsuz aşerme olarak adlandırılan olumsuz duygu durumlarında şiddetli içme isteğine neden olur. Alkol kullanım bozukluğu olan bireyler olumsuz aşermenin alkolün beyinde yarattığı olumlu etkilerine bağlı olarak gelişen olumlu aşermeye göre daha şiddetli alkol tüketme isteği oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Türkiye’de *PDYN* genindeki polimorfizmlerin alkol kullanım bozukluğu ve eş zamanlı görülebilecek olan depresif belirtilere etkisini araştıran çalışma ve/veya çalışmalara rastlanılmamıştır.

Dolayısıyla planlanan yüksek lisans tez çalışmasının amacı; *PDYN* rs2281285 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş bireylerde depresif belirtilere etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereçler

#### 2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

|                                            |                   |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Elektrikli hassas terazi                   | Schimadzu Libror  |
| Etüv                                       | Memmert Santrifüj |
| Güç Kaynağı                                | Bio-Rad           |
| Jel Görüntüleme cihazı                     | Syngene           |
| Laminar Flow kabin                         | ESCO              |
| Mikrodalga fırın                           | Arçelik           |
| Otoklav                                    | Nüve              |
| Otomatik mikropipetler                     | Ependorf, Thermo  |
| Pipet uçları (10 µl, 100 µl, 1000 µl)      | Finntip           |
| Santrifüj                                  | Heraeus           |
| Steril ependorf tüp (1,5 ml ve 0,2 ml'lik) | Axygen Genuine    |
| Su banyosu                                 | Nüve Bm 402       |
| Thermal Cycle PCR cihazı                   | Techne Tc512      |
| Yatay elektroforez cihazı                  | Scie-Plas         |
| Vorteks Combi Spin FVL 2400N               | Biosan            |

### 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                                      |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Agaroz                               | Hi-Media                 |
| ClearBand DNA Marker 100bp-Green     | EcoTech Biotechnology    |
| dNTP mix                             | Fermentas                |
| Etanol                               | Merck                    |
| Etidyum Bromür                       | Applichem                |
| DNA polimeraz                        | Ampliqon                 |
| MgCl <sub>2</sub>                    | Fermentas                |
| Nükleaz içermeyen su                 | HiGenoMB                 |
| Primerler                            | Ella Bio                 |
| Restriksiyon Enzimi ( <i>Hpy8I</i> ) | NEB (New England Biolab) |
| 6X loading çözeltisi                 | Qiagen                   |

### 2.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya, “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na” tedavi amacıyla başvuran alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş 100 erkek birey dahil edilmiştir.

Çalışma grubunun dahil edilme kriterleri;

1. 18-65 yaş aralığında olan,
2. “Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması-10 (International Classification of Diseases/ICD-10)” kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuş
3. Ayaktan tedavi edilmesine karar verilen ve henüz tedavi süreci başlamamış bireylerin olması,

#### 4. Bireylerin sigara kullanıyor olması

Çalışma grubu için dışlama kriterleri;

1. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik rahatsızlığı olmayan,
2. Alkol ve sigara bağımlılığı hariç, farklı türden bağımlılığa neden olan maddeleri tüketmeyen bireyler
3. Kadın kişiler

Çalışmaya katılacak olan her erkek bireye yaş, medeni durum, eğitim durumu, aylık ortalama geliri, alkol ve sigara kullanımı ile ilgili veriler, başka bir tıbbi hastalık veya psikiyatrik öyküsünün varlığını öğrenmeye yönelik sosyo-demografik soruların olduğu hasta takip formu, her bir katılımcıyı çalışmanın detayları hakkında bilgilendiren bir hasta onam formu verilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır (Onay No: I3-220-21, 2021). “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu” tarafından çalışma onaylanmıştır.

### 2.3. Beck Depresyon Envanterinin Uygulanması

Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden her birey Beck Depresyon Envanterini doldurmuştur. Beck Depresyon Envanteri, her birinde 0-3 puan arasında dört seçeneğin bulunduğu 21 tane belirti kategorisi içermektedir. Bireylerden, son bir hafta içindeki duygu durumunu anlatan en yakın seçeneği işaretlemesi istenmektedir. Bireyin bütün sorulara vermiş olduğu yanıtların toplanması sonucu depresyon puanı hesaplanmaktadır. Toplamdaki puanın yüksek olması bireydeki depresif belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Beck Depresyon envanterinin Türkiye için geçerlik ve güvenirlik çalışmaları 1989 yılında Hisli tarafından yapılmıştır (Hisli, 1989).

## 2.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış olan erkek bireylerden, hastaneye ilk başvurdıklarında, 1 adet EDTA'lı (mor kapaklı) tüpe venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan kan örnekleri, *PDYN* gen polimorfizminin genotiplendirilmesi için kullanılmıştır. EDTA'lı tüplere toplanan kan örnekleri, genetik polimorfizm çalışmaları yapılana kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir.

## 2.5. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

-20°C'de araştırmaların yapılacağı süreye kadar muhafaza edilen kan örnekleri oda sıcaklığında eritilmiştir ve “Thermo Scientific Blood Mini Kit” ile DNA izolasyonu üretici firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır. DNA izolasyonunun aşamaları aşağıda verilmiştir.

1. 200 µl kan örneğine 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklenir ve vortekslendikten sonra 6000 rpm'de spin santrifüj yapılır
2. Karışımın üzerine 400 µl Lysis solüsyonu eklenir ve vortekslendikten sonra 6000 rpm'de spin santrifüj yapılır.
3. Karışım 56°C ' de 10 dakika su banyosunda inkübasyona bırakılır.
4. Karışıma 200 µl %96-100'lük EtOH (Etanol) eklenir ve vortekslendikten sonra 6000 rpm'de spin santrifüj yapılır.
5. Karışım (850 µl) spin kolonlara aktarılır. Devamında vorteksendikten sonra 1 dakika 8000 rpm hızda santrifüj yapılır. Santrifüjden sonra toplama tüpü atılır ve kolonlar temiz toplama tüplerine yerleştirilir.
6. 500 µl Wash Buffer WB 1 eklenir ve 1 dakika 8000 rpm hızda santrifüj yapılır. Santrifüj sonrasında altta biriken sıvı dökülür ve kolonlar tekrar aynı toplama tüplerine yerleştirilir.

7. 500 µl Wash Buffer WB 2 eklenir ve 3 dakika 14000 rpm hızda santrifüj yapılır.
8. Toplama tüpünün içerisindeki sıvı boşaltılır. Kolonlar tekrar tüpe yerleştirilip 1 dakika 14000 rpm hızda santrifüj yapılır (boş döndürülür) ve alttaki toplama tüpleri atılır.
9. Kolonlar 1,5 mL mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilir ve kolonların üzerine 120 µl Elüsyon Tamponu eklenir. Devamında 2 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra 10000 rpm hızda 1 dakika santrifüj yapılır.
10. Kolonlar atılır ve alttaki tüpte toplanmış olan izole edilmiş DNA, temiz 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp -20°C ' de saklanır.

## **2.6. İzole Edilen DNA'ların Agaroze Jelde Yürütülmesi**

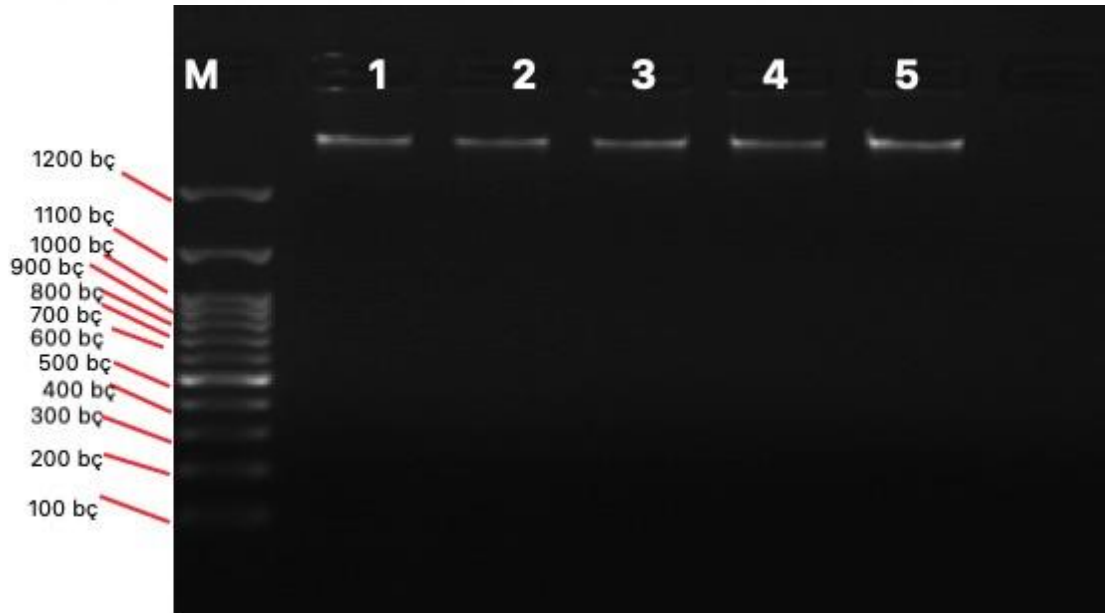
Sıvı kan örneklerinden izole edilen genomik DNA %1'lik agaroz jelde kontrol edilmiştir (Şekil 2.1).

1. Agaroza 1,2 gr tartılmış ve 1XTBE çözeltisinden 120 ml alınmış ve erlen içerisinde agaroz çözölmüştür.
2. Karışım oda sıcaklığında soğutulmuştur.
3. Çözelti içerisine 8 µl (10 mg/ml) EtBr (Etidyum Bromür) eklenmiş ve soğuması için erlen hafif bir şekilde çalkalanmıştır
4. Çözelti jel bariyerleri ve jel taraklarının olduğu jel kalıbına yüklenmiştir. Hava kabarcıklarının oluşmamasına dikkat edilmiştir.
5. Jelin oda sıcaklığında katılaşabilmesi için 30-40 dakika bekletilmiştir.
6. Jel kalıbı yürütme tankına konmuştur. Jel üzerindeki oluşan küçük kuyuların tankın katot (-) tarafında olmasına dikkat edilmiştir.

7. Tanka jelin üzerine kaplayacak şekilde 1XTBE çözeltisi eklenmiştir.

Örneklerin agaroz jelde yürütülmesi ve yüklenmesi için sırasıyla aşağıdaki maddeler uygulanmıştır

1. 1µl 6X-Jel Loading Buffer ve 1 µl DNA örneklerinden bir karışım elde etmek için parafilm üzerinde çalışılmıştır. Bu işlem süresince parafilm bir buz kalıbının üzerine konmuştur.
2. Karışım, jel kuyucuklarına yüklenmiştir.
3. Karışım yüklendikten sonra elektroforez tankının kapağı kapatılmış ve tankın anot (+) ve katot (-) uçlarına dikkat edilerek bağlantıları yapılmıştır.
4. Güç kaynağı 70 volta ayarlanmıştır. Güç kaynağı ayarlandıktan sonra 30 dakika jel üzerinde yürütülme yapılmıştır.
5. Sonuçlar UV ışık altında değerlendirilmiş ve fotoğraflandırılmıştır.



**Şekil 2.1.** Sıvı kan örneklerinden “Thermo Scientific Blood Mini Kit” ile izolasyonu yapılmış DNA örneklerinin agaroz jel elektroforezindeki görseli

## 2.7. *PDYN* rs2281285 Polimorfizminin Genotiplendirilmesi

*PDYN* rs2281285 polimorfizminin genotiplendirilmesi için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)- Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılmıştır. PCR ile rs2281285 polimorfizmini içeren *PDYN* gen bölgesi çoğaltılmıştır. PCR için gereken temel bileşenler Çizelge 2.1’de verilmiştir.

- a. Kalıp DNA zinciri
- b. Çoğaltılacak olan DNA zincirinin başlangıç ve bitiş bölgelerinin belirlenmesini sağlayan iki tane primer [forward/ileri (F) ve reverse/geri (R)]
- c. Başlangıç ve bitiş bölgesi primerlerle belirlenmiş olan bölgeyi çoğaltacak olan Taq Polimeraz enzimi (Ampliqon, Danimarka)
- d. Oluşacak olan yeni DNA için dNTP’ler (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
- e. DNA polimerazın çalışmasına uygun kimyasal ortamı sağlayan tampon çözelti (Ampliqon, Danimarka)

*PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin bulunduğu bölgenin PCR’da çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerlerin özellikleri Çizelge 2.2’de verilmiştir. Polimorfizminin bulunduğu bölgenin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı ise Çizelge 2.3’te sunulmuştur

**Çizelge 2.1.** PDYN rs2201285 polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları

| PCR Bileşenleri                   | Stok Konsantrasyonu | Reaksiyona Konulan Miktar | 25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>10 X PCR Buffer</b>            | 10X                 | 2,5 µl                    | 1X                                                  |
| <b>dNTP karışımı</b>              | 2 mM                | 2 µl                      | 0,16 µM                                             |
| <b>F Primer</b>                   | 10 pmol/ µl         | 1µl                       | 10 pmol/ µl                                         |
| <b>R Primer</b>                   | 10 pmol/ µl         | 1µl                       | 10 pmol/ µl                                         |
| <b>Hot Star Taq DNA Polimeraz</b> | 5 U/ µl             | 0,125 µl                  | 1,25 U                                              |
| <b>MgCl<sub>2</sub></b>           | 25 mM               | 1,25 µl                   | 1,25 mM                                             |
| <b>DNA</b>                        |                     | 2 µl                      | ~200 ng                                             |
| <b>Steril dH<sub>2</sub>O</b>     |                     | 15,125 µl                 |                                                     |

**Çizelge 2.2.** PDYN rs2201285 polimorfizminde gen kısımlarının PCR'si için kullanılan Forward (F) ve Reverse (R) primerlerinin özellikleri

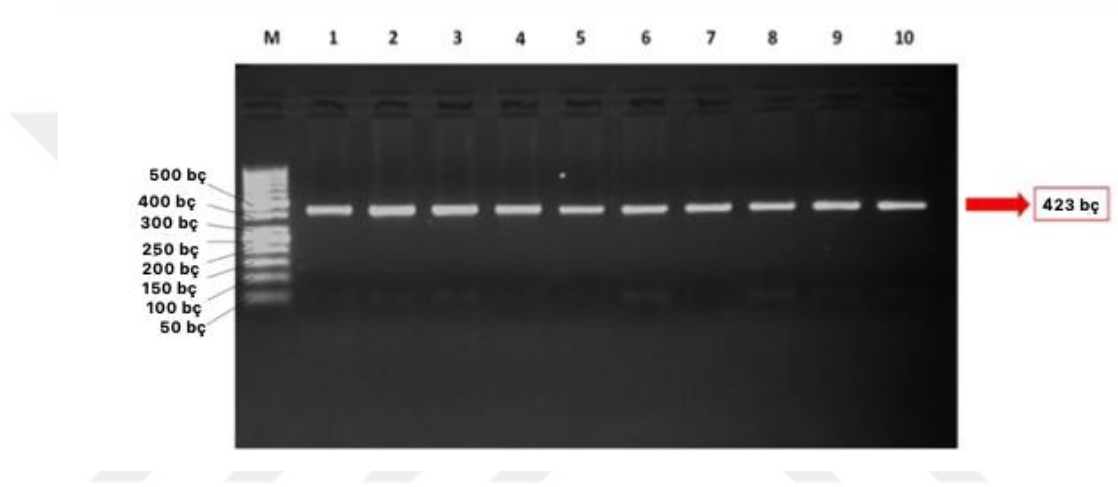
| PDYN                                 | F Primer (5'- 3')      | R Primer (5'- 3')    |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>rs2281285</b>                     | GCTCAGATTTTCACTGTTCCGA | AGCCAACATTCATGGGCTGA |
| Uzunluk                              | 22 bç                  | 20 bç                |
| Erime Sıcaklığı (T <sub>m</sub> )    | 61,7 °C                | 63,9 °C              |
| Primerler arası T <sub>m</sub> farkı | 2,2 °C                 |                      |

**Çizelge 2.3.** PDYN rs2281285 gen bölgelerinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı

| Aşama                  | Sıcaklık (°C) | Süre (Dakika) | Döngü Sayısı |
|------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Başlangıç Denatürasyon | 94            | 5             | 1            |
| Denatürasyon           | 94            | 1             | 35           |
| Bağlanma               | 60            | 1             |              |
| Uzama                  | 72            | 1             |              |
| Son Uzama              | 72            | 10            | 1            |
| Bekleme                | 4             | ∞             | -            |

## 2.8. PCR Ürünlerine Agaroz Jel Hazırlanması

PCR aşamalarının tamamlanmasının ardından, 423 baz çifti (bç) 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 2.6'da açıklandığı şekilde devam etmiştir. PCR işlemi sonucunda agaroz jelde görülmesi beklenen PCR ürün uzunluğu 423 bç'dir (Şekil 2.1).



Şekil 2.2. *PDYN* rs2281285 polimorfizmini içeren gen bölgesine ait PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü.

## 2.9. PCR Ürününün *Hpy8I* Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi

PCR ile çoğaltılmış olan 423 bç'lik DNA dizisinin *Hpy8I* restriksiyon enzimi (New England Biolab) ile kesilmesi sonucu *PDYN* rs2232165 gen polimorfizmi genotiplendirilmiştir. *Hpy8I* restriksiyon enzimi kesim işlemini yapmaktadır (Şekil 2.3). *Hpy8I* enzimi ile kesim işlemi için gereken koşullar ve kesim ürünlerinin uzunlukları Çizelge 2.4'te verilmiştir.

GCTCAGATTTTCACTGTTCCGAagtggtagggtggacctttctccatcgattatc  
atctgctgatcatccactccatcatgctgtgtgctatgtccaggagatatgatctaagtctaattttc  
atttgaggggctggtgctcctttccccctccccatccagcagaagactttttatttcatctgctgcatcagg  
atcatgaagtctctttttgatcgatactccctaa(A/G)tc↓cactccactacccacctccttgggtcat

*PDYN* rs2281285  
polimorfizmi A>G  
transisyonu

*Hpy8I* kesim noktası

tcctgcacaattgtcgtattattagatctcttccatcattgtaagagagatcaatagtactggttcgatttca  
atgcatgcctgacaaagtgtggttacacagctgatttctctactgtattcactcatc  
TCAGCCCATGAATGTTGGCT

**Şekil 2.3.** *PDYN* rs2281285 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 423 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, *Hpy8I* restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs2281285 (A>G) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görülmektedir.

**Çizelge 2.4.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmini belirlemek için restriksiyon enziminin kesim koşulları

| Polimorfizm           | PCR ürünü (bç) | Restriksiyon Enzimi                          | Kesim ürünü (bç)                          | Kesim Koşulları                                                           |
|-----------------------|----------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>PDYN</i> rs2281285 | 423            | <i>Hpy8I</i><br>37°C'de 1 saat<br>inkübasyon | AA: 423<br>AG:423+240+183<br>GG: 240 +183 | 5 µl PCR ürünü<br>1 µl buffer<br>0,5 µl enzim<br>3,5 µl dH <sub>2</sub> O |

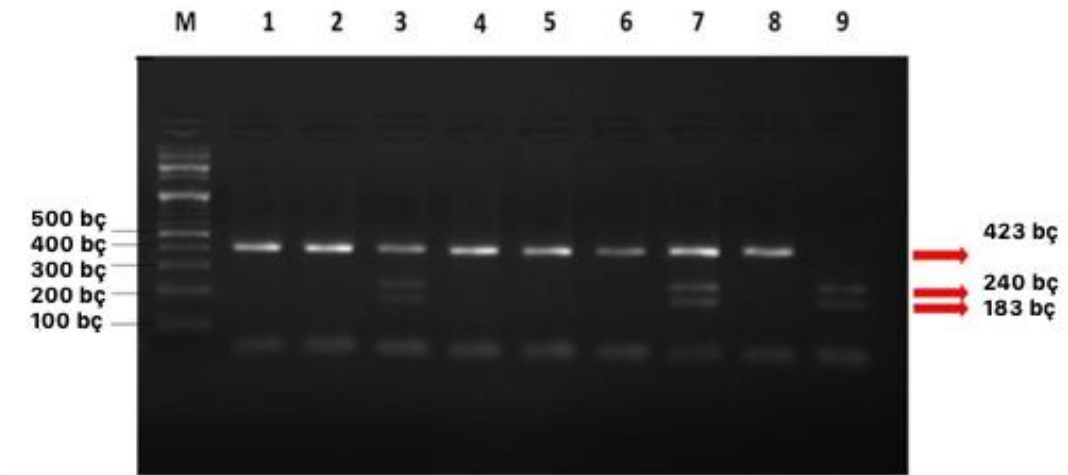
## 2.10. *Hpy8I* Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

PCR ürünlerinin kesim işlemi *Hpy8I* enzimi sonucunda oluşan oligonükleotidleri görüntülemek için %3'lük agaroz jel hazırlanarak jel elektroforez işlemi uygulanmıştır. Agaroz jeli hazırlamak için 3,6 gr. agaroz 120 ml 1XTBE içerisinde çözülmüştür ve bu işleme bölüm 2.6'da anlatıldığı şekilde devam edilmiştir. Oluşan ürünler "Syngene Jel Görüntüleme Sistemi" ile görselleştirilmiştir (Şekil 2.4) *Hpy8I* enziminin PCR ürünlerini kesmesinden sonra oluşan genotipler şunlardır;

*Homozigot yabanıl genotip (AA); Hpy8I enzimi 5' ucundan GTN<sup>A</sup>NAC kısmını tanıyamaz . 423 bç'lik PCR ürünü kesilmediği için jelde tek bant görülür (Şekil 2.4).*

*Homozigot varyant genotip (GG); Hpy8I enzimi 423 bç'lik PCR ürününü GTN<sup>A</sup>NAC dizisinden tanır ve keser. Böylece, 240 bç ve 183 bç'lik iki oligonükleotid parçasına ayırır. Bu nedenle agaroz jelde iki bant görünür (Şekil 2.4).*

*Heterozigot genotip (AG); Bir DNA zincirinde A bazı, diğer DNA zincirinde G bazı olduğu için Hpy8I enzimi DNA zincirinin birinde 423 bç'lik PCR ürününü 2 parçaya (240 ve 183 bç) keserken diğer DNA zincirde PCR ürününü kesemez ve jelde 3 bant görülür (Şekil 2.4).*



**Şekil 2.4.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin RFLP analizi sonucu agaroz jeldeki görüntüsü. M (DNA Ladder : 100 bç; 1,2,4,5,6 ve 8: AA (423 bç); 3 ve 7: AG (423 bç+240 bç + 183 bç); 9 GG (240 bç +183 bç).

## 2.11. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler, SPSS V20 kullanılarak karşılaştırmalı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Genin alel ile 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 değişkenlerde ortalama (Ort)±standart sapma (SS) ve minimum (Min) ile maksimum (Maks) değerler verilirken, istatistiksel olarak normal dağılım göstermeyenler için ortanca ( $\tilde{x}$ ), çeyrekler arası aralık (ÇAA) değerleri verilmiştir. İkili gruplar karşılaştırılırken, normal dağılım görülmüşse bağımsız örneklerde t-testi, normal dağılım görülmemişse Mann-Whitney U Testi kullanılacaktır ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



### 3. BULGULAR

Bu çalışmada, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde depresif belirtiler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma için “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı”na tedavi amacıyla ilk kez başvuran, erkek bireyler (n=100) dahil edilmiştir. Bu erkek bireylere ICD-10 tanı kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuştur. Bireylerdeki depresif belirtilerin yoğunluğu Beck Depresyon Envanteri- II ile saptanmıştır. *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi ise PCR-RFLP yöntemiyle genotiplendirilmiştir.

#### 3.1. Örneklerin Sosyodemografik Olarak Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya dahil edilmiş erkek bireylere (n=100, alkol kullanım bozukluğu tanısı almış) yaş, sigara kullanımı, alkol tüketimi, eğitim durumu, meslek durumu ve medeni durumlarını öğrenmeye yönelik sosyo-demografik bilgileri içeren bir form verilmiştir. Sosyo-demografik bilgiler için elde edilen veriler Çizelge 3.1’de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 44,9±10,56 yıl (23-69 yıl), sigara kullanma süreleri ise ortalama 22,6±10,64 yıl (3-46 yıl) olarak hesaplanmıştır. Günlük sigara tüketimi ortalama değeri 1 paket (CAA: 1-2), yıllık sigara tüketimi ortalama değeri 30 pakettir (CAA: 15-46). Alkole başlama yaşı ortalama değeri 17 yaştır (CAA: 15-20). Çalışmamıza dahil olan bireylerin alkol tüketim sıklığı için verdikleri cevaplara bakıldığında, %7,2’si (n=6) değişiyor, % 6’sı (n=5) haftada iki kez, %62,7’s (n=52)i günde bir, %24,1’i (n=20) her akşam cevabını vermiştir. Bununla birlikte haftada bir kez cevabını veren birey olmamıştır (n=0). Bireylerin %24’ünün ilköğretim, %36’sının lise, %34’ünün üniversite ve %6’sının lisansüstü eğitim seviyesinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %56’sı çalıştığını, %27’si çalışmadığını, %3’ü yarı zamanlı çalıştığını ve %14’ü ise emekli olduğunu

bildirmiştir. Medeni durumlarına bakıldığında ise %24'ü bekar, %47'si evli ve %29'u ise boşanmış/dul olduğu tespit edilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Çalışmaya dahil edilmiş alkol kullanım bozukluğu tanısı almış erkek bireylerin sosyodemografik bilgileri

| Sosyodemografik özellikler        | AKB (n=100) |                  |
|-----------------------------------|-------------|------------------|
|                                   | Ort.±S.S.   | Min-Maks.        |
| Yaş (Yıl)                         | 44,9±10,56  | 23-69            |
| Sigara Süresi (Yıl)               | 22,6±10,64  | 3-46             |
| Ortanca                           |             | ÇAA              |
| Günlük Sigara Tüketimi Ortanca    | 1           | 1-2              |
| Yıllık Sigara Tüketimi            | 30          | 15-46            |
| Alkole Başlama Yaşı Ortanca (ÇAA) | 17          | 15-20            |
| Alkol Tüketim Sıklığı             | n           | % (95 GA)        |
| Değişiyor                         | 6           | 7,2 (0,9-11,1)   |
| Haftada Bir Kez                   | 0           | 0                |
| Haftada İki Kez                   | 5           | 6,0 (0,03-9,7)   |
| Günaşırı                          | 52          | 62,7 (41,2-62,7) |
| Her Akşam                         | 20          | 24,1 (11,4-28,6) |
| Eğitim Durumu                     | n           | %                |
| İlköğretim                        | 24          | 24 (15,6-32,4)   |
| Lise                              | 36          | 36 (26,6-45,4)   |
| Üniversite                        | 34          | 34 (24,7-43,3)   |
| Lisansüstü                        | 6           | 6 (13,4-10,6)    |
| Mesleki Durum                     | n           | %                |
| Çalışıyor                         | 56          | 56 (46,3-65,7)   |
| Çalışmıyor                        | 27          | 27 (18,3-35,7)   |
| Yarı Zamanlı Çalışıyor            | 3           | 3 (0,3-6,3)      |
| Emekli                            | 14          | 14 (7,2-20,8)    |
| Medeni Durum                      | n           | %                |
| Bekar                             | 24          | 24 (15,6-32,4)   |
| Evli                              | 47          | 47 (37,2-56,8)   |
| Boşanmış/Dul/Ayrı Yaşıyor         | 29          | 29 (20,1-37,9)   |

AKB: alkol kullanım bozukluğu, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, GA: Güven Aralığı, n: Birey sayısı

### 3.2. *PDYN* rs2281285 Polimorfizminin Genotip ve Alel Frekanslarının Değerlendirilmesi

*PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu tanısı almış erkek bireyler (n=100) için genotipleri AA, AG ve GG'dir. Frekansları ise AA için %62, AG için %36 ve GG için ise %2 'dir (Çizelge 3.2).

**Çizelge 3.2.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin genotip frekansları

| <i>PDYN</i> rs2281285 polimorfizmi | Genotip Frekansları (n=100) |    |
|------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                    | n                           | %  |
| AA (Homozigot Yabanıl)             | 62                          | 62 |
| AG (Heterozigot)                   | 36                          | 36 |
| GG (Homozigot Vartant)             | 2                           | 2  |

n: Birey sayısı

*PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi için alel frekansları ise A aleli için %0,80, G aleli için %0,20'dir (Çizelge 3.3).

**Çizelge 3.3.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alel frekansları

| Alel (A/G) | Alel Frekansı |      |
|------------|---------------|------|
|            | n             | %    |
| A          | 160           | 0,80 |
| G          | 40            | 0,20 |

n: Birey sayısı

Alkol kullanım bozukluğu olan erkek bireylerde yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin genotip ve alel frekansları Hardy-Weinberg dengesidir ( $p>0,05$ ) (Çizelge 3.4).

**Çizelge 3.4.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları

| Genotip Frekansları | AA Homozigot Yabancıl (n) | AG Heterozigot (n) | GG Homozigot Varyant (n) | Toplam (n) |
|---------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|------------|
| Gözlenen            | 62                        | 36                 | 2                        | 100        |
| Beklenen            | 64                        | 32                 | 4                        | 100        |
| Serbestlik Derecesi | $\chi^2=1,56$             |                    |                          | $p=0,21$   |

n: Birey sayısı

### 3.3. Sosyodemografik Verilerin *PDYN* rs2281285 Gen Polimorfizmi Genotiplerine Göre Değerlendirilmesi

Çalışmamızda *PDYN* rs2281285 GG genotipine sahip birey sayısı 5'in altında olduğundan (n=2), GG ve AG genotipli bireyler birleştirilmiş ve AA genotipli bireylerle karşılaştırılmıştır (AA/AG+GG). Bu iki genotip, yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ( $p=0,20$ ). Bununla birlikte, AA genotipli bireylerde sigara kullanım süresinin ( $22,60\pm10,65$ ), AG+GG genotipli bireylerle göre ( $27,24\pm9,39$ ) daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu genotipler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,03$ ) (Çizelge 3.5).

**Çizelge 3.5.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin yaş ve sigara tüketimine göre karşılaştırılması

| Yaş     |            |            |             | Sigara Tüketim Süresi |             |            |             |
|---------|------------|------------|-------------|-----------------------|-------------|------------|-------------|
| Genotip | Ort.±S.S.  | Min.-Maks. | p değeri    | Genotip               | Ort. ±S.S.  | Min.-Maks. | p değeri    |
| AA      | 44,8±10,56 | 23-69      | $p= 0,724$  | AA                    | 22,60±10,65 | 3-46       | $p=0,030$   |
| AG+GG   | 45,5±8,80  | 31-64      | $t= -0,354$ | AG+GG                 | 27,24±9,39  | 10-45      | $t= -2,204$ |

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

Çizelge 3.6'da *PDYN* rs2281285 polimorfizmi genotiplerine göre günlük ve yıllık sigara tüketimi ile alkole başlama yaşı görülmektedir. Çizelgede de görüldüğü

üzere, AA genotipli ve AG+GG genotipli bireylerde günlük sigara tüketimi ortalama değeri 1 paket olarak hesaplanmıştır. Yıllık sigara tüketimi AA genotipli bireylerde 30 (CAA: 14-46) paket, AG+GG genotipli bireylerde ise 33 (CAA: 22,25-47,75) paket olarak hesaplanmıştır. Bireylerin alkole başlama yaşlarının hem AA genotipli bireylerde hem de AG+GG genotipli bireylerde 17 yaş olduğu tespit edilmiştir. AA ve AG+GG genotipli bireyler arasında günlük ve yıllık sigara tüketimi ile alkole başlama yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.6).

**Çizelge 3.6.** PDYN rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin günlük sigara tüketimi, yıllık sigara tüketimi ve alkole başlama yaşına göre karşılaştırılması

| Günlük Sigara Tüketimi |              |                                   | Yıllık Sigara Tüketimi |                     |                                   | Alkole Başlama Yaşı |               |                                    |
|------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|------------------------------------|
| Genotip                | Ortanca /CAA | p değeri                          | Genotip                | Ortanca /CAA        | p değeri                          | Genotip             | Ortanca/CAA   | p değeri                           |
| AA                     | 1<br>(1-2)   | p= 0,941<br>U= 1149,5<br>Z= -0,74 | AA                     | 30<br>(15-46)       | p= 0,407<br>U= 743,5<br>Z= -0,830 | AA                  | 17<br>(14-20) | p= 0,426<br>U= 1008,5<br>Z= -0,796 |
| AG+GG                  | 1<br>(1-1,5) |                                   | AG+GG                  | 33<br>(22,25-47,75) |                                   | AG+GG               | 17<br>(15-20) |                                    |

CAA: Çeyreklerarası açıklık

#### 3.4. PDYN rs2281285 Gen Polimorfizmi Genotiplerine Göre Beck Depresyon Envanteri-II'nin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil olan alkol kullanım bozukluğu tanısı almış 100 erkek bireyin depresif belirtilerini ölçmek için Beck Depresyon Envanteri -II yapılmış ve puanları hesaplanmıştır. Kolmogorov-Simirnov Testi'ne göre normal dağılım gösterdikleri bulunmuştur ( $p>0,05$ ). AA genotipli bireyler için ortalama BDI-II toplam puanı  $21,84\pm 11,38$  olarak hesaplanmıştır. AG+GG genotipli bireyler için ortalama toplam puan  $24,00\pm 12,36$  olarak bulunmuştur. Genotip grupları arasında BDI-II toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.7).

**Çizelge 3.7.** *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin genotiplerinin Beck-Depresyon Envanteri-II puanlarına göre karşılaştırılması

| Genotip | Ort.±S.S.    | Min.-Maks. | p değeri                            |
|---------|--------------|------------|-------------------------------------|
| AA      | 21,84±11,38  | 0-48       | <b>p= 0,374</b><br><b>t= -0,892</b> |
| AG+GG   | 24,00 ±12,36 | 2-49       |                                     |

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart sapma

#### 4. TARTIŞMA

Şiddetli alkol içme isteğine (aşerme) bağlı olarak gelişen alkol tüketimi duygusal/davranışsal bakımdan üç yollu bir psikobiyolojik modelle kavramsallaştırılmaktadır. Bu modele göre aşerme, gerginlik veya olumsuz duygular sonucu oluşan şiddetli alkol tüketme isteği (olumsuz aşermesi), alkol tüketimi sonucu beyinde oluşan ödüllendirici özelliklerine yönelik alkol tüketme isteği (olumlu aşermesi) ve takıntılı düşünceler bağlamında alkol tüketme isteği (takıntılı aşerme) şeklinde ortaya çıkmaktadır (Verheul ve ark., 1999). Klinik araştırmalar, alkol aşermesiyle birlikte olumsuz duygu durumunun alkol tüketme isteğinin tekrarlamasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Zywiak ve ark., 2003 ve Zywiak ve ark., 2006). Bununla birlikte elde edilen veriler, olumsuz aşermenin, olumlu aşerme veya takıntılı aşerme ile karşılaştırıldığında alkol tüketimi için daha önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir (Victorio-Estrada ve Mucha, 1996 ve Victorio-Estrada ve ark.,1997). Bu nedenle, olumsuz aşerme, alkol bağımlılığının ciddiyetini ve/veya tedaviye yanıtı öngören önemli bir belirteç olabilir (Karpyak ve ark., 2013). Dinorfinler, *PDYN* tarafından kodlanan prodinorfinin proteolitik işlenmesiyle üretilir (Horikawa ve ark., 1983) ve kappa opioid reseptörlerine (KOR) seçici olarak bağlanır (Yuferov ve ark., 2004). Yapılan çalışmalar, DYN/KOR sisteminin sonucunda ortaya çıkan insanlarda anhedoni/disfori ve laboratuvar hayvanlarında isteksizlik unsurları içeren pro-depresif benzeri durumların stresin desteklenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Knool ve ark., 2007; Todtenkopf ve ark., 2004 ve Wadenberg, 2003). Deney hayvanları ile yapılmış olan çalışmalar, DYN'nin alkol kullanım bozukluğunda rol oynadığını öne sürmektedir (Shippenberg ve ark., 2007; Walker ve ark., 2011 ve Wee & Koob, 2010). Yapılan bir çalışmada, KOR'un blokajı, alkole bağımlı olan deney hayvanlarında alkolün kendi kendine tüketimini azaltırken, alkole bağımlı olmayan deney hayvanlarında azaltmamaktadır (Walker ve ark., 2011). Bu bulgu, DYN/KOR sistemi tarafından beyinde düzenlemekte olan nörotransmisyonun alkole bağımlı olan deney hayvanlarında sürekli olarak aktive edildiğini ve buna bağlı olarak alkol tüketiminin artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Karpyak ve ark., 2013).

Bu çalışmada, DYN/KOR sisteminin beyinde olumsuz duygusal durumlara olan katkısı nedeniyle alkol kullanım bozukluğu tanısı almış erkek bireylerde *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin depresif belirtilere etkisi araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada 417 alkol kullanım bozukluğu olan Alman bireye, istenmeyen duygusal ya da somatik durumlardan kaçınmak/kaçmak için alkol tüketip tüketmedikleri sorusu sorulmuştur. Bu soruya evet yanıtı veren bireylerin sayısı 304, hayır yanıtını veren birey sayısı 113 olmuştur. Çalışmanın devamında 417 bireyden *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin minör aleline (G) sahip olanların olumsuz duygu durumlarında veya somatik durumlardan kaçınmak/kaçmak için alkol tüketme riskini arttırdığı görülmüştür (Preuss ve ark., 2013). Karpyak ve arkadaşlarının, 816 alkol kullanım bozukluğu ve karşılaştırma grubu olan 1248 sağlıklı bireyle yapmış oldukları bir çalışmada, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin de olduğu *PDYN* geni SNP'lerinin analizinde, alkol kullanım bozukluğu ( $p=0,00079$ ) ve olumsuz aşırma ( $p=0,0499$ ) ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Karpyak ve ark., 2013). Bu çalışmada depresyon şiddeti ile *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki eğilimi tespit edilmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada Yunan kökenli 251 alkol kullanım bozukluğu tanısı olan ve yatarak tedavi gören bireylerde *PDYN* rs2281285, rs1229984, rs7121986, rs324420, rs13107325 ve rs1260326 polimorfizmlerinin alkol kullanım bozukluğuna olan etkisi araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin incelenen popülasyonda alkol kullanım bozukluğu ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (Legaki ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde depresif belirtilerle arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki belirlenememiştir. Çalışmaya dahil edilen birey sayısının artırılacağı ileri çalışmalarda, anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

*PDYN* rs2281285 polimorfizmi, gen üzerinde ikinci intron bölgesinde bulunur (ekzon 2/intron B sınırının -749 bp aşağısında). Bu alanın, 2 baskın transkriptten 1'ine yol açarak, birden fazla bölgeden transkripsiyon başlatmanın düzenlenmesinde yer aldığı düşünülmektedir: FL2-*PDYN* (hipotalamus ve klostrumda) ve FL1-*PDYN* (limbik-ilişkili yapılarda) mRNA'lar (Nikoshkov ve ark., 2008). Bu 2 transkriptin diferansiyel düzenlemesi, bu konumdaki alelik değişkenlik nedeniyle ortaya çıkabilir

(Karpyak ve ark., 2013). Düşük riskli rs2281285 A aleli, POU (Pit-Oct-Unc) ailesinin birkaç transkripsiyon faktörü için DNA bağlama elemanını temsil eden dizi içinde bulunur. Ancak, yüksek riskli rs2281285 minör G aleli bu diziye devre dışı bırakır (Karpyak ve ark., 2013 ve Preuss ve ark., 2013). POU transkripsiyon faktörleri ailesinin üyelerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer aldığı hipotalamus ve hipofiz bezinde eksprese edilen dinorfinlerin, hormonal stres yanıtlarında önemli bir role sahip olabileceği varsayılmıştır (Karpyak ve ark., 2013). Bu hipotezle uyumlu olarak, bu çalışmada minör bir G aleline sahip alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde daha şiddetli depresif belirtiler görülmektedir. Buna bağlı olarak, istenmeyen yoksunluk ve duygu durum düzensizliği belirtilerinden kaçınmak için bireyler daha fazla alkol tüketme isteğine sahip olabilirler. Bununla birlikte, *PDYN* rs2281285 genotipinin alkol kullanım bozukluğu ve eşlik eden depresif belirtiler üzerindeki işlevsel önemini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tütün kullanımı sürekli olarak alkol tüketimi ile güçlü bir pozitif paralellik göstermektedir (Lárraga ve ark., 2017). Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %80' ninden fazlası sigara tüketmektedir (Batel ve ark., 1995). Ayrıca alkolün kötüye kullanımı, sigara içenler arasında 10-14 kat daha yaygındır (DiFranza ve Guerrero, 1990). Epidemiyolojik veriler, her gün sigara kullanan bireylerin bazı kriterleri karşılama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir Bunlar; tehlikeli derecede alkol tüketerek ve diğer alkolle ilişkili tanılarda 3 kat, bu risk her gün sigara içmeyen erişkinlerde 5 kat ve her gün sigara içmeyen genç erişkinlerde 16 kat artmaktadır (Husky ve ark., 2007 ve McKee ve ark., 2007). Hem alkol hem de nikotin bağımlılığı araştırma çalışmalarında cinsiyet farklılıkları da tespit edilmiştir. Nikotinin erkeklerde alkol tüketimini arttırdığı, kadınlarda ise alkol tüketimini ve olumlu ruh halini azalttığı gösterilmiştir (Acheson ve ark., 2006). Erkeklerde alkol tüketiminin sigara içme davranışını arttırdığı, ancak kadınlarda olmadığı gösterilmiştir (King ve ark., 2009). Bu çalışmalar, alkol ve nikotinin cinsiyete bağlı etkileşimleri olduğunu göstermektedir (Lárraga ve ark., 2017). Endojen opioid sistemleri, alkol ve nikotin bağımlılığının pekiştirilmesi ve motive edilmesinde çok önemli bir rol oynar (Trigo ve ark., 2010). Nikotin ya da alkole kronik olarak maruz kalma, bağımlılık sürecinin çeşitli aşamalarına bağlı olarak  $\beta$ -endorfin, dinorfin ve bunlara karşılık gelen reseptörlerin

ifadesinde ve salınımında derin ve spesifik değişikliklere neden olur (Drews ve Zimmer, 2010). Bu bilgilere paralel olarak, çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi ile sigara tüketime süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, bu alışma, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan Türk erkeklerinde depresif belirtiler üzerinde bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Ancak depresif belirtilerin yoğunluğunu değerlendiren ölçeklerin toplam puanları açısından *PDYN* rs2281285 polimorfizminin genotip alt grupları arasında farklılık olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde depresif belirtilerin işlevsel önemini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alkol kullanım bozukluğu, genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi neticesinde ortaya çıkan, kronik psikiyatrik bir bozukluktur. Alkol kullanım bozukluğunun gelişimini daha iyi anlayabilmek için bu bozuklukta etkisi olabilecek genleri belirlemek, alkol kullanım bozukluğu riski bulunan bireylere daha faydalı tedavi yöntemleri sunabilmek adına önemli olacaktır. Karpyak ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin de yer aldığı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) alkol kullanım bozukluğu ve eşlik edebilecek depresif belirtilere etkisini gösteren bir çalışma bulunmaktadır (Karpyak ve ark., 2013). Ancak *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Alkol kullanım bozukluğu olan Türk erkek popülasyonunda, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin depresif belirtilere olan etkisini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle, bu yüksek lisans tez çalışmasında, alkol kullanım bozukluğu olan Türk erkeklerinde *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin depresif belirtilere olan etkisi ilk kez araştırılmıştır.

*PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu tanısı olan bireylerdeki (n=100) genotip frekansları AA, AG ve GG için sırasıyla %62, %36 ve %2 olarak bulunmuştur. Genotip ve alel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Bireylerin depresif belirtilerinin yoğunluğu Beck Depresyon Envanteri-II ile hesaplanmıştır. Ölçek puanları *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi genotiplerine göre karşılaştırılmıştır. Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin depresif belirtileri AA genotipli bireylerde ortalama  $21,84\pm 11,38$  (0-48), AG+GG genotipli bireylerde ortalama  $24,00\pm 12,36$  (2-49)'dur. Bununla birlikte, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi genotipleri arasında ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak bu çalışma, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan Türk erkeklerinde, depresif belirtiler üzerinde bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Geniş bir rnekleml grubu ile çalışılması sonucunda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği dşnlmektedir.



## ÖZET

### **Alkol Kullanım Bozukluğu Tanısı Alan Bireylerde *PDYN* rs2281285 Gen Polimorfizminin Depresif Belirtilere Etkisi**

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), beyindeki ödül ve stres yollarındaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde duygusal anlamda strese ve dolayısıyla kontrolsüz bir şekilde alkol arayışına yol açabilir. Kappa opioid reseptörleri (KOR) için *PDYN* geni tarafından kodlanan dinorfinler (DYN), endojen peptit ligandıdır. KOR/DYN etkileşimi, insanlarda anhedonik/disforik (isteksizlik, hayattan keyif alamama) etkilere neden olmaktadır. Alkol kullanım bozukluğu tanısı olan bireylerde olumsuz duygu durumları sonucu ortaya çıkan şiddetli alkol tüketme isteğini, KOR/DYN sistemi etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin depresif belirtilere olan etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ilk defa başvuran AKB tanısı olan Türk erkekleri (n=100) dahil edilmiştir. *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile analiz edilmiştir. Bireylerdeki depresif belirtiler, Beck Depresyon Envanteri-II ile ölçülmüştür. *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin A ve G alellerinin frekansları sırasıyla %80 ve %20 olarak bulunmuştur. Genotip frekansları AA için %62, AG için %36 ve GG için ise %2 olarak hesaplanmıştır. Bu polimorfizm için genotip ve alel frekansları Hard-Weinberg dengesi ile uyumludur ( $p>0,05$ ). AKB'li bireylerin depresif belirti yoğunlukları AA genotipli bireylerde ( $21,84\pm11,38$ ), AG+GG genotipli bireylere göre ( $24,00\pm12,36$ ) daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizmi genotipleri arasındaki bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak bu çalışma, *PDYN* rs2281285 gen polimorfizminin AKB'si olan Türk erkeklerinde, depresif belirtiler üzerinde bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol kullanım bozukluğu, depresif belirti, dinorfin, gen polimorfizmi, *PDYN*

## SUMMARY

### **The Effect of *PDYN* rs2281285 Gene Polymorphism on Depressive Symptoms in Individuals Diagnosed with Alcohol Use Disorder**

Alcohol use disorder (AUD) is associated with changes in reward and stress pathways in the brain. These changes can lead to emotional stress in individuals with alcohol use disorder and thus to an uncontrolled search for alcohol. Dynorphins (DYN), endogenous peptide ligands of kappa opioid receptors (KORs), are encoded by the *PDYN* gene. KOR/DYN interaction causes anhedonic/dysphoric (reluctance, not enjoying life) effects in humans. The KOR/DYN system may affect the strong desire to consume alcohol occurring as a result of negative emotional states in individuals with alcohol use disorder. In this study, the effect of *PDYN* rs2281285 gene polymorphism on depressive symptoms was investigated in individuals with alcohol use disorder. For this purpose, Turkish men (n=100) with AUD diagnosis who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases were included in the study. *PDYN* rs2281285 gene polymorphism was analyzed by Polymerase Chain Reaction (PCR)-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) method. Depressive symptoms in individuals were measured with the Beck Depression Inventory-II. The frequencies of the A and G alleles of the *PDYN* rs2281285 gene polymorphism were found to be 80% and 20%, respectively. Genotype frequencies were calculated as 62% for AA, 36% for AG and 2% for GG. Genotype and allele frequencies for this polymorphism are consistent with Hardy-Weinberg equilibrium ( $p>0.05$ ). The intensity of depressive symptoms of individuals with AUD were found to be lower in individuals with AA genotype ( $21.84\pm11.38$ ) as compared to individuals with AG+GG genotype ( $24.00\pm12.36$ ). However, this difference between *PDYN* rs2281285 gene polymorphism genotypes was not statistically significant ( $p>0.05$ ). In conclusion, this study showed that the *PDYN* rs2281285 gene polymorphism had no effect on depressive symptoms in Turkish men with alcohol use disorder.

**Keywords:** Alcohol use disorder, depressive symptoms, dynorphin, gene polymorphism, *PDYN*

## KAYNAKLAR

- ACHESON A, MAHLER SV, CHI H, DE WIT H (2006). Differential effects of nicotine on alcohol consumption in men and women. *Psychopharmacology*, **186**: 54–63.
- AKSOY A. (2007). Alkolik sıçan karaciğer üzerine karvakrolün etkisi.
- AKVARDARLAR Y, ARIKAN Z, BERKMAN, K, DİLBAZ, N, ORAL, G, ULUĞ, B, ZORLU, N. (2011). Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: Pozitif Matbaa, 879-253.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS 5TH EDITION. PHILADELPHIA, USA: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013.
- ARIKAN Z. (2018). Alkol Kullanım Bozukluğu. Karamustafalıoğlu KO, editör. Temel ve Klinik Psikiyatri. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; (2018). p.569-80.
- AŞICIOĞLU YT, (2005). Sıçanlardaki Kronik Alkolik Karaciğer Hasarına Likopenin Etkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, 60 s.
- BABAN N, KURT K, KAPTANOĞLU K, KAPTANOĞLU AS, BABAN A, ACAR U, KARAKUŞ Ü (2003). Adli Toksikoloji, Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Yayınları, İstanbul. 2003;136-151.
- BATEL P, PESSIONE F, MAITRE C, RUEFF B. (1995). Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction (Abingdon, England)*, **90**: 977–980.
- BAZOV I, KONONENKO O, WATANABE H, KUNTIĆ V, SARKISYAN D, TAQI MM, HUSSAIN MZ, NYBERG F, YAKOVLEVA T, BAKALKIN G (2013). The endogenous opioid system in human alcoholics: molecular adaptations in brain areas involved in cognitive control of addiction. *Addiction biology*, **18**: 161–169.
- BERKMAN LF, GLASS T, BRISSETTE I, SEEMAN TE (2000). From social integration to health: Durkheim in the new millennium. *Social science & medicine (1982)*, **51**: 843–857.
- CAHILL C, TEJEDA HA, SPETEA M, CHEN C, LIU-CHEN LY (2021). Fundamentals of the Dynorphins/Kappa Opioid Receptor System: From Distribution to Signaling and Function. In: Liu-Chen, LY., Inan, S. (eds) The

Kappa Opioid Receptor. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 271. Springer, Cham.

CARVALHO AF, HEILIG M, PEREZ A, PROBST C, REHM J (2019). Alcohol use disorders. *Lancet (London, England)*, **394**: 781–792.

CASSWELL S, HUCKLE T, WALL M, PARKER K, CHAIYASONG S., PARRY, CDH, VIET CP, GRAY-PHILLIP G, PIAZZA M (2018). Policy-relevant behaviours predict heavier drinking and mediate the relationship with age, gender and education status: Analysis from the International Alcohol Control Study. *Drug and alcohol review*, 37 Suppl 2(Suppl Suppl 2): s86–S95.

CASTALDELLI-MAIA JM, BHUGRA D (2014). Investigating the interlinkages of alcohol use and misuse, spirituality and culture - Insights from a systematic review. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, **26**: 352–367

CEDERBAUM AI. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in liver disease*, **16**: 667-685.

CHARNESS ME. (1989). Ethanol and opioid receptor signalling. *Experientia*, **45**: 418–428.

CHARTIER KG, HESSELBROCK MN, HESSELBROCK VM (2010). Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, **19**: 493–504

CHAVKIN C. (2013). Dynorphin--still an extraordinarily potent opioid peptide. *Molecular pharmacology*, **83**: 729–736.

CLONINGER CR, BOHMAN M, SIGVARDSSON S (1981). Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of general psychiatry*, **38**: 861–868.

COLLEGE E. (2003). Alcohol metabolism. *Virtual Chembook*. Erişim Adresi: (<http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/642alcoholmet.html>). Erişim Tarihi: 05.01.2022

ÇAKMAK D. (2006). Alkol EC. Madde Kullanım Bozuklukları. İstanbul: *Özgül Matbaacılık*, 33-62.

DAWSON DA, GRANT BF, STINSON FS, CHOU PS, HUANG B, RUAN WJ (2005). Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001-2002. *Addiction (Abingdon, England)*, **100**: 281–292.

DE WAELE JP, GIANOULAKIS C (1997). Characterization of the mu and delta opioid receptors in the brain of the C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *Alcoholism, clinical and experimental research*, **21**: 754–762.

DEMİRCAN MR. (2021). Kan etanol düzeyi ile etil glukuronid ve etil sülfat düzeylerinin konsantrasyon ve zamana bağlı ilişkisinin tavşan modelinde

incelenmesi tıpta uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı.

DENİZ B. (2022). Nefes alkol testinde yanlış pozitifliklere neden olabilecek ürünlerin değerlendirilmesi tıpta uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı.

DIFRANZA JR, GUERRERA MP (1990). Alcoholism and smoking. *Journal of studies on alcohol*, **51**: 130–135.

DÖKMECİ İ, DÖKMECİ AH (2005). Toksikoloji zehirlenmelerde tanı ve tedavi. 4. baskı. *Ankara: Nobel Matbaacılık*, **582**: 607.

DREWS E, ZIMMER A (2010). Modulation of alcohol and nicotine responses through the endogenous opioid system. *Progress in neurobiology*, **90**: 1-15.

ECKERT WG. (1977) Alcohol and Alcoholic Intoxication, in Forensic Medicine (Tedeschi, G. G., Eckert, L. G., Tedeschi, L. G. eds) 8 th. Ed. Vol. 2, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 818-825.

FAISAL M, WASEEM D, ISMATULLAH H, TAQI MM (2014). A molecular prospective provides new insights into implication of PDYN and OPRK1 genes in alcohol dependence. *Computers in biology and medicine*, **53**: 250–257.

GATELY I. (2008). *Drink: a cultural history of alcohol*. Penguin.

GIANOULAKIS C, BÉLIVEAU D, ANGELOGIANNI P, MEANEY M, THAVUNDAYIL J, TAWAR V, DUMAS M (1989). Different pituitary beta-endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. *Life sciences*, **45**: 1097–1109.

GIANOULAKIS C. (2001). Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, **26**: 304–318.

GRANT BF, STINSON FS, DAWSON DA, CHOU SP, DUFOUR MC, COMPTON W, PICKERING RP, KAPLAN K (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, **61**: 807–816.

GREENFIELD SF, WEISS RD, MUENZ LR, VAGGE LM, KELLY JF, BELLO LR, MICHAEL J (1998). The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Archives of general psychiatry*, **55**: 259–265.

HASIN D, LIU X, NUNES E, MCCLOUD S, SAMET S, ENDICOTT J (2002). Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Archives of general psychiatry*, **59**: 375–380.

- HASIN DS, STINSON FS, OGBURN E, GRANT BF (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, **64**: 830–842
- HAYNES WM, LIDE DR, BRUNO TJ (2016). *CRC handbook of chemistry and physics*. CRC press.
- HERZ A, SPANAGEL R. (1995). Endogenous opioids and addiction. In: Tseng LF (ed) *The pharmacology of opioids*. Harwood, Germany, pp 445–462
- HERZ A. (1997). Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, **129**: 99–111.
- HİSLİ N. (1989). Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. (A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). *J. Psychol.*, **7**: 3-13.
- HOLFORD NH. (1987). Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clinical pharmacokinetics*, **13**: 273-292.
- HORIKAWA S, TAKAI T, TOYOSATO M (1983). Isolation and structural organization of the human preproenkephalin B gene. *Nature*, **306**: 611–614.
- HUCKLE T, YOU RQ, CASSWELL S (2010). Socio-economic status predicts drinking patterns but not alcohol-related consequences independently. *Addiction (Abingdon, England)*, **105**: 1192–1202.
- HUSKY MM, PALIWAL P, MAZURE CM, MCKEE SA (2007). Gender differences in association with substance use diagnoses and smoking. *Journal of addiction medicine*, **1**: 161–164.
- HYUN J, HAN J, LEE C, YOON M, JUNG Y (2021). Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *International journal of molecular sciences*, **22**: 5717.
- JAMENSKY NT, GIANOULAKIS C (1997). Content of dynorphins and kappa-opioid receptors in distinct brain regions of C57BL/6 and DBA/2 mice. *Alcoholism, clinical and experimental research*, **21**: 1455–1464.
- KARPYAK VM, WINHAM SJ, PREUSS UW, ZILL P, CUNNINGHAM JM, WALKER DL, LEWIS KA, GESKE JR, COLBY CL, ABULSEOUD OA, HALL-FLAVIN DK, LOUKIANOVA LL, SCHNEEKLOTH TD, FRYE MA, BAZOV I, HEIT JA, BAKALKIN G, MRAZEK DA, BIERNACKA JM (2013). Association of the PDYN gene with alcohol dependence and the propensity to drink in negative emotional states. *The international journal of neuropsychopharmacology*, **16**: 975–985.
- KAYA H, KAYA ÖB, DİLBAZ N (2017). Alkol kullanım bozukluğunun genetiği.

- KESSLER RC, ORMEL J, PETUKHOVA M, MCLAUGHLIN KA, GREEN JG, RUSSO LJ, STEIN DJ, ZASLAVSKY AM, AGUILAR-GAXIOLA S, ALONSO J, ANDRADE L, BENJET C, DE GIROLAMO G, DE GRAAF R, DEMYTTENAERE K, FAYYAD J, HARO JM, HU CY, KARAM A, LEE S, USTUN TB (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Archives of general psychiatry*, **68**: 90–100.
- KING A, MCNAMARA P, CONRAD M, CAO D (2009). Alcohol-induced increases in smoking behavior for nicotinized and denicotinized cigarettes in men and women. *Psychopharmacology*, **207**: 107–117.
- KİMYA TEKNOLOJİSİ. (2012). Alkoller, K. Eterler, 2012, TC Milli Eğitim Bakanlığı.
- KNAPP RJ, MALATYNSKA E, COLLINS N, FANG L, WANG JY, HRUBY VJ, ROESKE WR, YAMAMURA HI (1995). Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **9**: 516–525.
- KNOLL AT, MELONI EG, THOMAS JB, CARROLL FI, CARLEZON WA, JR (2007). Anxiolytic-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in models of unlearned and learned fear in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **323**: 838–845.
- KOÇ S. (1999). Zehirlenmeler. Adli Tıp Editörler: Zeki Soysal, Cansel Çaka- ır. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, Rektörlük Yayın No:4165, Fakülte No:224, 1. Baskı, İstanbul.
- KOÇ S. (2011). Alkol ve Madde Kullanımı İle İlgili Adli Tıp Sorunları. İçinde: Koç S, Can M, editörler. Birinci Basamakta Adli Tıp. 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul. 2011: 425
- KÖKNEL Ö. (1998). Bağımlılık. “Alkol ve Madde Bağımlılığı”. Altın Kitaplar Yayınevi, Akdeniz Yayıncılık A.Ş., İstanbul, 1998.
- KRIEGER N. (2001). Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *International journal of epidemiology*, **30**(4): 668–677.
- KURIA MW, NDETEI DM, OBOT IS, KHASAKHALA LI, BAGAKA BM, MBUGUA MN ve KAMAU J (2012). The Association between Alcohol Dependence and Depression before and after Treatment for Alcohol Dependence. *ISRN psychiatry*, 2012, 482802.
- LALANNE L, AYRANCI G, KIEFFER BL ve LUTZ PE (2014). The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Frontiers in psychiatry*, **5**: 170.
- LÁRRAGA A, BELLUZZ JD ve LESLIE FM (2017). Nicotine Increases Alcohol Intake in Adolescent Male Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, **11**: 25.

- LEGAKI E, TSAKLAKIDOU D, HATZMANOLS A, SEGREDOU E, PETALOTIS M, MOULAROGIORGOU G, MOUCHTOURI V, LYKOURAS L, STEFANIS NC, GAZOULI M (2022). Association of Alcohol Use Disorder Risk With *ADH1B*, *DRD2*, *FAAH*, *SLC39A8*, *GCKR*, and *PDYN* Genetic Polymorphisms. *In vivo (Athens, Greece)*, **36**: 2092–2104.
- LEUNG TM, NIETO N (2013). CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, **58**: 395–398.
- LEVINE B, KERRIGAN S (1999). *Principles of forensic toxicology* (Vol. 2). Washington, DC: American Association for Clinical Chemist
- LI D, ZHAO H, GELERNTER J (2012). Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (*ALDH2*) 504lys (\* 2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Human genetics*, **131**: 725–737.
- LIEBER CS. (2005). Metabolism of alcohol. *Clinics in liver disease*, **9**: 1–35.
- LIEBER CS. (1997). Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clinica chimica acta*, **257**: 59–84.
- LU Y, CEDERBAUM AI (2008). CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free radical biology & medicine*, **44**: 723–738.
- MAISTO SA, CLIFFORD PR, STOUT RL, DAVIS CM (2006). Drinking in the year after treatment as a predictor of three-year drinking outcomes. *Journal of studies on alcohol*, **67**: 823–832.
- MANN K, HERMANN D, HEINZ A (2000). One hundred years of alcoholism: the Twentieth Century. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, **35**: 10–15.
- MANN K, SCHÄFER DR, LÄNGLE G, ACKERMANN K, CROISSANT B (2005). The long-term course of alcoholism, 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction (abingdon, england)*, **100**: 797–805.
- MANSOUR A, HOVERSTEN MT, TAYLOR LP, WATSON SJ, AKIL H (1995). The cloned mu, delta and kappa receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. *Brain research*, **700**: 89–98.
- MARINELLI PW, KIIANMAA K, GIANOULAKIS C (2000). Opioid propeptide mRNA content and receptor density in the brains of AA and ANA rats. *Life sciences*, **66**: 1915–1927.
- MATTICK RP, CLARE PJ, AIKEN A, WADOLOWSKI M, HUTCHINSON D, NAJMAN J, SLADE T, BRUNO R, MCBRIDE N, KYPRI K, VOGL L, DEGENHARDT L (2018). Association of parental supply of alcohol with adolescent drinking, alcohol-related harms, and alcohol use disorder symptoms: a prospective cohort study. *The Lancet. Public health*, **3**: e64–e71.

- MCHUGH RK, WEISS RD (2019). Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol research:current reviews*, **40**: arcr.v40.1.01.
- MCKEE S, FALBA T, O'MALLEY SS, SINDELAR J, O'CONNOR PG (2007). Smoking status as a clinical indicator for alcohol misuse in US adults. *Archives of internal medicine*, **167**: 716–721.
- MCKIM WA. (1986). *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*.
- MCNAUGHT AD. (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.
- MORGENSTERN M, SARGENT JD, SWEETING H, FAGGIANO F, MATHIS F, HANEWINKEL R (2014). Favourite alcohol advertisements and binge drinking among adolescents: a cross-cultural cohort study. *Addiction (Abingdon, England)*, **109**: 2005–2015.
- MOSS G P, SMITH PAS, TAVERNIER D (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and applied chemistry*, **67**: 1307-1375
- NEALEY KA, SMITH AW, DAVIS SM, SMITH DG, WALKER BM (2011).  $\kappa$ -opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology*, **61**: 35–42.
- NIKOSHKOV A, DRAKENBERG K, WANG X, HORVATH MC, KELLER E, HURD YL (2008). Opioid neuropeptide genotypes in relation to heroin abuse: dopamine tone contributes to reversed mesolimbic proenkephalin expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**: 786–791.
- NUNES EV, LIU X, SAMET S, MATSEOANE K, HASIN D (2006). Independent versus substance-induced major depressive disorder in substance-dependent patients: observational study of course during follow-up. *The Journal of clinical psychiatry*, **67**: 1561–1567.
- NUNES EV, LIU X, SAMET S, MATSEOANE K, HASIN D (2006). Independent versus substance-induced major depressive disorder in substance-dependent patients: observational study of course during follow-up. *The Journal of clinical psychiatry*, **67**: 1561–1567.
- NUTT DJ. (2014). The role of the opioid system in alcohol dependence. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, **28**: 8–22.
- ÖGEL K. (2010). Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları: Tanı, Tedavi ve Önleme. İstanbul: Yeniden Yayınları; 2010. p.3-39.
- OLSON GA, OLSON RD, KASTIN AB (1990). Endogenous Opioids [review]. *Peptides*, **11**: 1277-304.

- O'MALLEY SS. (1996). Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). Supplement*, **31**: 77–81.
- ÖNCÜ F, ÖGEL K, ÇAKMAK D (2001). Alkol kültürü-1: Tarihsel süreç ve meyhane. *Bağımlılık Dergisi* 2001, **2**: 133-8.
- ÖZCAN F. (2008). Gebelik sırasında uzun dönem etil alkol, metil alkol ve etilen glikol'e maruz kalmanın yeni doğan yavrular üzerine toksik etkisinin incelenmesi yüksek lisans tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- ÖZPOYRAZ N, TAMAN L, ŞENTÜRK A (1998). Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. 1-10.
- PAN ZZ. (1998).  $\mu$ -Opposing actions of the kappa-opioid receptor. *Trends in pharmacological sciences*, **19**: 94–98.
- PREUSS UW, WINHAM SJ, BIERNACKA JM, GESKE JR, BAKALKIN G, KOLLER G, ZILL P, SOYKA M, KARPYAK VM. (2013). PDYN rs2281285 variant association with drinking to avoid emotional or somatic discomfort. *PloS one*, **8**: e78688.
- RASMUSSEN DD, BRYANT CA, BOLDT BM, COLASURDO EA, LEVIN N, WILKINSON CW (1998). Acute alcohol effects on opiomelanocortinergic regulation. *Alcoholism, clinical and experimental research*, **22**: 789–801.
- REHM J, SHIELD KD (2019). Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Current psychiatry reports*, **21**(2): 10.
- REISINE T, BELL GI (1993). Molecular biology of opioid receptors. *Trends in neurosciences*, **16**: 506–510.
- ROBERTS LI. (2001). Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*.
- ROBERTS LJ, MORROW JD (1996). Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. USA: McGraw-Hill; 1996: p.386-388
- ROCCO A, COMPARE D, ANGRISANI D, SANDUZZI ZAMPARELLI M, NARDONE G (2014). Alcoholic disease: liver and beyond. *World journal of gastroenterology*, **20**: 14652–14659.
- RODRIGUEZ-ARIAS M, AGUILAR MA, MANZANEDO C, MIÑARRO J (2010). Preclinical evidence of new opioid modulators for the treatment of addiction. *Expert opinion on investigational drugs*, **19**: 977–994.

- ROSENSTRÖM T, TORVIK FA, YSTROM E, CZAJKOWSKI NO, GILLESPIE NA, AGGEN SH, KRUEGER RF, KENDLER KS, REICHBORN-KJENNERUD T (2018). Prediction of alcohol use disorder using personality disorder traits: a twin study. *Addiction (Abingdon, England)*, **113**: 15–24.
- SACHIDANANDAM R, WEISSMAN D, SCHMIDT SC, KAKOL JM, STEIN LD, MARTH G, SHERRY S, MULLIKIN JC, MORTIMORE BJ, WILLEY DL, HUNT SE, COLE CG, COGGILL PC, RICE CM, NING Z, ROGERS J, BENTLEY DR, KWOK PY, MARDIS ER, YEH RT (2001). International SNP Map Working Group (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, **409**: 928–933.
- SALARI R, KIMCHI-SARFATY C, GOTTESMAN MM, PRZYTYCKA TM (2013). Sensitive measurement of single-nucleotide polymorphism-induced changes of RNA conformation: application to disease studies. *Nucleic acids research*, **41**: 44–53.
- SAUNDERS JB, DEGENHARDT L, REED GM, POZNYAK V (2019). Alcohol use disorders in ICD-11: Past, present, and future. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, **43**: 1617-1631.
- SAXENA S. (1997). Alcohol, Europe and the developing countries. *Addiction (Abingdon, England)*, 92 Suppl 1, S43–S48.
- SCHUCKIT MA. (2006). Drug and alcohol abuse: A clinical guide to diagnosis and treatment. *Springer Science & Business Media*.
- SCHUCKIT MA. (2009). Alcohol-use disorders. *Lancet (London, England)*, **373**: 492–501.
- SCHWARZER C. (2009). 30 years of dynorphins--new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacology & therapeutics*, **123(3)**: 353–370.
- SHIPPENBERG TS, ZAPATA A, CHEFER VI (2007). Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacology & therapeutics*, **116**: 306–321.
- SPANAGEL R, HERZ A, SHIPPENBERG TS (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**: 2046–2050.
- STOCKWELL T, ZHAO J, PANWAR S, ROEMER A, NAIMI T, CHIKRITZHS T (2016). Do “moderate” drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *Journal of studies on alcohol and drugs*, **77**: 185-19

- SUDHINARASET M, WIGGLESWORTH C, TAKEUCHI DT (2016). Social and Cultural Contexts of Alcohol Use: Influences in a Social-Ecological Framework. *Alcohol research: current reviews*, **38**: 35–45.
- TAQI MM, BAZOV I, WATANABE H, NYBERG F, YAKOVLEVA T, BAKALKIN G (2011 a). Prodynorphin promoter SNP associated with alcohol dependence forms noncanonical AP-1 binding site that may influence gene expression in human brain. *Brain research*, **1385**: 18–25.
- TAQI MM, BAZOV I, WATANABE H, SHEEDY D, HARPER C, ALKASS K, DRUID H, WENTZE P, NYBERG F, YAKOVLEVA T, BAKALKIN G (2011 a,b). Prodynorphin CpG-SNPs associated with alcohol dependence: elevated methylation in the brain of human alcoholics. *Addiction biology*, **16**: 499–509.
- TAWA EA, HALL SD, LOHOFF FW (2016). Overview of the genetics of alcohol use disorder. *Alcohol and alcoholism*, **51**: 507-514.
- TEESSON M, BAILLIE A, LYNSEY M, MANOR B, DEGENHARDT L (2006). Substance use, dependence and treatment seeking in the United States and Australia: a cross-national comparison. *Drug and alcohol dependence*, **81**: 149–155.
- TODTENKOPF MS, MARCUS JF, PORTOGHESE PS, CARLEZON A, JR (2004). Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*, **172**: 463–470.
- TRIGO JM, MARTIN-GARCIA E, BERRENDERO F, ROBLEDO P, MALDONADO R (2010). The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and alcohol dependence*, **108**: 183-194.
- TURAN N, TIRTIL L, KOÇ S (2009). Alkol, uyuşturucu, uyarıcı ve benzeri madde entoksikasyonlarının adli tıbbi özellikleri. Birinci Basamakta Adli Tıp. 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul. 2011: 133-140
- UZBAY İT. (1981). Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme. *Eczacılık Bülteni*, **23**: 57-60.
- UZBAY İT. (2009). Madde Bağımlılığının Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler Ve Bağımlılık Yapan Maddeler. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 5-15.
- VERHEUL R, VAN DEN BRINK W, GEERLINGS P (1999). A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, **34**: 197-222.
- VERHULST B, NEALE MC, KENDLER KS (2015). The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological medicine*, **45**: 1061-1072.

- VICTORIO-ESTRADA A, MUCHA RF (1997). The Inventory of Drinking Situations (IDS) in current drinkers with different degrees of alcohol problems. *Addictive behaviors*, **22**: 557–565.
- VICTORIO-ESTRADA A, MUCHA RF, STEPHAN ER (1996). Excessive drinking situations in German alcoholics: replication of a three-factor model used for North Americans. *Drug and alcohol dependence*, **41**: 75–79.
- WADENBERG ML. (2003). A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. *CNS drug reviews*, **9**: 187–198.
- WALKER B, KOOB GF (2008). Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **33**: 643–652.
- WEE S, KOOB GF (2010). The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology*, **210**: 121–135.
- WHO (2011). ICD10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.
- WHO (2018). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)
- WRIGHT AF. (2005). Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations
- XUEI X, DICK D, FLURY-WETHERILL L, TIAN HJ, AGRAWAL A, BIERUT L, GOATE A, BUCHOLZ K, SCHUCKIT M, NURNBERGER J, JR, TISCHFIELD J, KUPERMAN S, PORJESZ B, BEGLEITER H, FOROUD T, EDENBERG HJ (2006). Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence. *Molecular psychiatry*, **11**: 1016–1024.
- YANG P, TAO R, HE C, LIU S, WANG Y, ZHANG X (2018). The Risk Factors of the Alcohol Use Disorders-Through Review of Its Comorbidities. *Frontiers in neuroscience*, **12**: 303.
- YAP MBH, CHEONG TWK, ZARAVINOS-TSAKOS F, LUBMAN DI, JORM AF (2017). Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Addiction (Abingdon, England)*, **112**: 1142–1162.
- YUFEROV V, FUSSELL D, LAFORGE KS, NIELSEN DA, GORDON D, HO A, LEAL SM, OTT J, KREEK MJ (2004). Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics*, **14**: 793–804.
- ZAKHARI S, LI TK (2007). Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*, **46**: 2032–2039.

ZAKHARI S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body?. *Alcohol research & health*, **29**: 245.

ZYWIAK WH, STOUT RL, TREFRY WB, GLASSER I, CONNORS GJ, MAISTO SA, WESTERBERG VS (2006). Alcohol relapse repetition, gender, and predictive validity. *Journal of substance abuse treatment*, **30**: 349–353.

ZYWIAK WH, WESTERBERG VS, CONNORS GJ, MAISTO SA (2003). Exploratory findings from the Reasons for Drinking Questionnaire. *Journal of substance abuse treatment*, **25**: 287–292.



## EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Onayı

| İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU |                                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ADI                            | ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU       |
| AÇIK ADRES                                  | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA |
| TELEFON                                     | 0312 595 82 27                                                          |
| FAKS                                        | 0312 310 63 70                                                          |
| E-POSTA                                     | tipinsanetik@ankara.edu.tr                                              |

|                   |                                                                                        |                                                                                                         |                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                  | Alkol kullanım bozukluğuna kappa-opioid reseptör ve dinorfin polimorfizmlerinin etkisinin araştırılması |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç.Dr.Dilek AKYÜZLÜ                                                                                    |                                       |
|                   | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                                         |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Toksikoloji                                                                                             |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü                                                             |                                       |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                          | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                                          | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:İ3-220-21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarih: 11 Mart 2021 |
|                 | 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 toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                     |

| İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| ÇALIŞMA ESASI                   | İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof.Dr.Nuray YAZIHAN            |

| Unvanı/Adı/Soyadı           | Uzmanlık Alanı                     | Kurumu             | Araştırma ile ilişki       |                                       | İmza |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------------------|------|
| Prof.Dr.Nuray YAZIHAN       | Fizyopatoloji                      | A.Ü.Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÜLKAR | Tıbbi Biyokimya                    | A.Ü.Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Hakan ERGÜN         | Tıbbi Farmakoloji                  | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHİ   | Tıbbi Genetik                      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Sevim AYDIN         | Histoloji ve Embriyoloji           | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Berna SAVAŞ         | Tıbbi Patoloji                     | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Yasemin YAVUZ       | Biyoistatistik                     | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Deniz BALCI         | Genel Cerrahi                      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.M.Kürşat GÖKCAN     | Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN          | Tıbbi Onkoloji                     | A.Ü.Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Cihangir AKYOL       | Genel Cerrahi                      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO     | Anesteziyoloji ve Reanimasyon      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR        | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Emel OKULU           | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları      | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Mustafa Volkan KAVAS | Tıp Tarihi ve Etik                 | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

## Ek-2. Beck Depresyon Envanteri-II

### BECK DEPRESYON ENVANTERİ

#### AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
  1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
  2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
  3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
  1. Gelecek hakkında karamsarım.
  2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
  3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
  1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
  2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
  3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
  1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
  2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
  3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
  1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
  2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
  3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
  1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
  2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
  3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
  1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
  2. Kendime çok kızıyorum.
  3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
  1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
  1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
  2. Kendimi öldürmek isterdim.
  3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
  1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
  2. Çoğu zaman ağlıyorum.
  3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
  1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
  2. Şimdi hep sinirliyim.
  3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
  1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
  2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
  3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
  1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
  2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
  3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
  1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
  2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
  3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
  1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
  2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
  3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
  1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
  2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
  3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
  1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
  2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
  3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
  1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0.** Son zamanlarda kilo vermedim.
  1. İki kilodan fazla kilo verdim.
  2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
  3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0.** Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
  1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
  2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
  3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 21- 0.** Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
  1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
  2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
  3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

