



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**PRODİNORFİN (PDYN) rs910080 POLİMORFİZMİNİN ALKOL
KULLANIM BOZUKLUĞUNDA DEPRESİF BELİRTİLERE
ETKİSİ**

Mukaddes Asena YILDIRIM

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PRODİNORFİN (PDYN) rs910080 POLİMORFİZMİNİN ALKOL
KULLANIM BOZUKLUĞUNDA DEPRESİF BELİRTİLERE
ETKİSİ**

Mukaddes Asena YILDIRIM

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

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

**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 Müdürlüğü'ne

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Prodinorfin (PDYN) rs910080 Polimorfizminin Alkol Kullanım Bozukluğunda 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 deneysel çalışma/ araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Mukaddes Asena Yıldırım

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kriminalistik Anabilim Dalında

Mukaddes Asena YILDIRIM tarafından hazırlanan “Prodinorfin (*PDYN*) rs910080 Polimorfizminin Alkol Kullanım Bozukluğunda Depresif Belirtilere Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2022

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	iii
Kabul ve Onay	iv
İçindekiler	v
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Alkol Kullanım Bozukluğu	3
1.1.1. Akut Alkol Tüketimi	7
1.1.2. Kronik Alkol Tüketimi	9
1.2. Alkol Kullanım Bozukluğu İle İlgili Kavramlar	10
1.3. Alkol Biyotransformasyonu	11
1.3.1. Oksidatif Yolak	12
1.3.2. Oksidatif Olmayan Yolak	16
1.4. Alkol Kullanımının Etkileri	16
1.5. Alkolün Kötüye Kullanımına Etki Eden Faktörler	21
1.5.1. Fizyolojik Faktörler	21
1.5.2. Sosyal ve Kültürel Yapı	22
1.5.3. Psikolojik Faktörler	22
1.5.4. Genetik Faktörler	23
1.6. Endojen Opioid Sistem	24
1.6.1. Mü Opioid Reseptörü (MOR)	27
1.6.2. Delta Opioid Reseptörü (DOR)	27
1.6.3. Kappa Opioid Reseptörü (KOR)	28
1.6.4. Dinorfin/KOR Sistemi ve Alkol Kullanım Bozukluğu	29
1.7. Amaç	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32

2.1. Gereçler	32
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	32
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	33
2.2. Olgü Seçimi	33
2.3. Beck Depresyon Envanterinin Doldurulması	34
2.4. Kan Örneklerinin Toplanması	35
2.5. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu	35
2.6. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi	36
2.7. İzole Edilen DNA'ların Genotiplendirilmesi	37
2.7.1. PCR Ürünü İçin Agaroz Jel Hazırlanması	40
2.7.2. PCR Ürünlerinin <i>SduI</i> (<i>Bsp1286I</i>) Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi	40
2.7.3. <i>SduI</i> (<i>Bsp1286I</i>) Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi	41
2.7.4. Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi	42
2.8. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR	44
3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi	44
3.2. <i>PDYN</i> rs910080 Polimorfizminin Analiz Sonuçları	45
3.3. <i>PDYN</i> rs910080 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Sigara Kullanım ve Alkole Başlama Yaşı Verileri	47
3.4. Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Hastaların <i>PDYN</i> 910080 Genotipleri ile Beck Depresyon Envanteri-II Skorlarının Karşılaştırılması	49
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ VE ÖZET	58
ÖZET	60
SUMMARY	61
KAYNAKÇA	62
EKLER	75
Ek 1: Etik Kurul Onayı	75
Ek 2: Beck Depresyon Envanteri	76
ÖZGEÇMİŞ	79

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, *PDYN* rs910080 polimorfizmi genotiplerinin alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerdeki depresif belirtilere etkisi araştırılmıştır. Alkol kullanım bozukluğu (n=100) olan bireyler PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Bireylerin depresif semptom şiddetleri Beck Depresyon Envanteri- II ile ölçülmüştür.

Bu çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarına yön veren, tüm bilgisini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam **Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**'ye ve ikinci danışman hocam olan **Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU**'na çok teşekkür eder ve minnettarlığımı sunarım.

Laboratuvar ekimizde yer alan değerli çalışma arkadaşlarım **Rabia YURDAKUL, Irmak DAL, Merve AK** ve **Aybüke YILDIRIM**'a yardımlarından ötürü çok teşekkür ederim.

Çalışmamda kullanılan örneklerin toplanmasına yardımcı olan sayın **Prof. Dr. İnci ÖZGÜR İLHAN**'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca beni her konuda destekleyen ve bana örnek olan **anneme** her zaman yanımda olduğu için çok teşekkür ederim.

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

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKB	Alkol Kullanım Bozukluğu
ALD	Alkol Dehidrogenaz
ALDH	Aldehit Dehidrogenaz
ATP	Adenozin trifosfat
Bç	Baz çifti
BLA	Basolateral Amigdala
BNST	Terminal stratianın bed nükleusu
CRF	Kortikotropin salıcı hormon
CYP2E1	Sitokrom P450 2E1
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	Deoksinükleotit trifosfat
DOR	Delta opioid reseptörü
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DYN	Dinorfin
FAEE	Fatty acid ethyl esters
GABA	γ -amino bütirik asit
HNE	4-hidroksi-2-nonenal
IUPHAR	International Union of Basic and Clinical Pharmacology
KOR	Kappa opioid reseptörü
MAA	Malondialdehit- Asetaldehit
MDA	Malondialdehit
METS	Mitokondriyal elektron taşıma sistemi

MgCl ₂	Magnezyum klorür
MOR	Mü opioid reseptörü
MSS	Merkezi sinir sistemi
NAc	Nucleus Accumbens
NAD	Nikotinamid adenin nükleotit
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit hibrit
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NOP	Nociceptin orfanin FQ peptit
PAG	Periaqueduktal gri madde
PDYN	Prodinorfin
PLD	Fosfolipaz D
PPN	Pedunculopontine nükleus
ROS	Reactive oxygen species
UNDCP	Birleşmiş Milletler Uluslararası Madde Kontrol Programı
VTA	Ventral Tegmental Alan
B	Beta
Δ	Delta
K	Kappa
Σ	Sigma
ICD-10	Hastalıkların uluslararası sınıflandırılması-10
BDI-II	Beck Depresyon Envanteri-II
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi
SNP	Single nucleotide polymorphism
Ort	Ortalama
Min	Minimum

Max	Maksimum
CAA	Çeyrekler arası açıklık
SS	Standart sapma
$\bar{x}$	Ortanca
CeA	Amigdalanın santral nükleusu
UTR	Untranslated region
AMATEM	Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
F-Primer	Forward Primer
R-Primer	Reverse Primer
EtBr	Etidyum bromür
TBE	Tris Borat EDTA
μ	Mü
5-HT	Serotonin
γ	Alfa
Tm	Erime sıcaklığı
U	Ünite

ŞEKİLLER

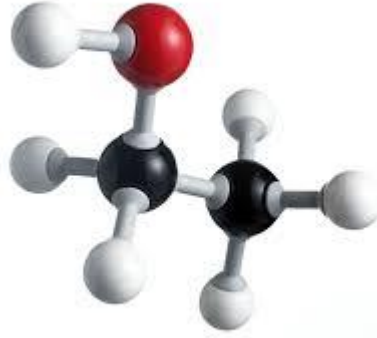
Şekil 1.1. Etanolün ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) kimyasal yapısı	1
Şekil 1.2. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında kişi başına düşen alkol miktarını gösteren harita	5
Şekil 1.3. Glutamaterjik ve GABAerjik yollar	8
Şekil 1.4. Serotonerjik sistem yolağı	8
Şekil 1.5. Etanol biyotransformasyonu yolları.	12
Şekil 1.6. Alkol biyotransformasyonunun oksidatif yolları	15
Şekil 1.7. Asetaldehit ile eklenti oluşturmaya yatkın proteinler	18
Şekil 2.1. Qiagen Mini Kit ile sıvı kanlardan elde edilen DNA'ların agaroz jeldeki görüntüsü	37
Şekil 2.2. <i>PDYN</i> rs910080 gen polimorfizmine ait 497 bp'lık PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü	40
Şekil 2.3. <i>PDYN</i> rs910080 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 497 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, <i>Sdu1</i> (<i>Bsp1286I</i>) restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs910080 (A>G) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görülmektedir	41
Şekil 2.4. 497 bp'lık PCR ürününün <i>Sdu1</i> (<i>Bsp1286I</i>) <i>Bsp1286I</i> restriksiyon enzimiyle kesim sonucu oluşan ürünler. (M: 50 bp ladder; 2, 8 ve 9= AA genotip: 497 bp; 1, 4, 5 ve 7= AG genotip: 497, 305 ve 192 bp; 3 ve 6 = GG genotip: 305 ve 192 bp)	42

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	İnsan ADH'larının sınıflandırması	13
Çizelge 2.1.	<i>PDYN</i> rs910080 gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları	38
Çizelge 2.2.	<i>PDYN</i> rs910080 gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı	39
Çizelge 2.3.	<i>PDYN</i> rs910080 gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri	39
Çizelge 2.4.	<i>PDYN</i> rs910080 gen polimorfizmini belirlemek için kullanılan Sdu I (Bsp1286I) restriksiyon enziminin kesim koşulları	41
Çizelge 3.1.	Çalışmaya katılan AKB tanısı almış bireylerin sosyodemografik bilgileri	44
Çizelge 3.2.	<i>PDYN</i> rs910080 polimorfizminin genotip frekansları	46
Çizelge 3.3.	<i>PDYN</i> rs910080 polimorfizminin alel frekansları	46
Çizelge 3.4.	<i>PDYN</i> rs910080 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları	46
Çizelge 3.5.	Çalışmaya katılan bireylerin genotiplere göre sosyo-demografik özelliklerinin kıyaslanması	48
Çizelge 3.6.	Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Bireylerin <i>PDYN</i> 910080 Genotipleri ile Beck Depresyon Envanteri Skorlarının Karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ

Şeker içeren bitkilerin fermentasyonu sonucu oluşan alkol, zevk verici bir içecek olarak kullanılmaktadır (Ziyalar, 1991). Alkol tüketimi avcı toplayıcı olan insanların doğal fermentasyonu keşfi ile başlamıştır. Tarım toplumlarında, yerleşik hayata geçtikten sonra ilk üretilen maddelerden biri alkoldür. Alkol kelimesinin kökeni Arapçadır. Yaygın görüşe göre al-kuhul kelimesinden türemiştir. Bu görüşe göre al-kuhul kelimesi ilk olarak distile edilmiş maddelerin tanımlanması için kullanılan bir kelime iken daha sonra spesifik olarak etanolü tanımlamakta kullanılmaya başlanmıştır (Hames, 2012).



Şekil 1.1. Etanolün ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) kimyasal yapısı (<https://www.thoughtco.com/ethanol-molecular-and-empirical-formula-608476>)

Üç tip alkollü içecek bulunur; bira, şarap ve spirit (yüksek alkollü içecekler). Şarap genellikle bitki özsuğu, bal, süt ve meyvelerin (özellikle üzüm), bira ise buğday, mısır, şerbetçiotu ve arpa gibi tahılların fermente edilmesi sonucu elde edilir. Yüksek alkollü içecekler bira, şarap ya da diğer maddelerin distilasyonu sonucu üretilir. Tüm bu içeceklerin ana maddesi etanol (etil alkol)'dür (Şekil 1.1). Alkollü içecekler etil alkol dışında maddeler de içerirler. İkincil içerik olarak asitler, aldehytler, ketonlar, fenoller, tanninler, vitamin ve minareller bulunur. Alkol içeriğı ürüne göre farklılık gösterir. Ticari olarak üretilen bira %2-8 arasında alkol içerirken şarap %8-14, alkol içeriğı güçlendirilmiş şaraplar (örneğin, porto şarabı) %20-21,

votka ve cin gibi yüksek alkoller %40-50 arası alkol içerebilir. Geleneksel olarak yapılan alkollü içeceklerin alkol oranı yapan kişiye bağlı olarak %1 ile %4 arasında değişebilir (Joffe ve Guerra Doce, 2012).

Alkolün üretimi, ticareti, tüketimi ve düzenlenmesi gelişmekte olan Mısır medeniyetini belirgin olarak şekillendirmiştir. Elitler tarafından üretilen şarap ve halk tarafından üretilen bira sınıf farklılıklarını tanımlamada yardımcı olmaktadır. Kadınlar tarafından alkolün tavernalarda şarap ve çarşılarında bira olarak ticaretinin yapılması cinsiyet ideolojilerinin şekillenmesine neden olmuştur. Mısırın Nil nehri kıyısında yaşayan toplumlarının ana geçim kaynağı besin üretimi idi. Şarap ve bira da besin üretiminin içinde yer almaktaydı (Smith, 1930). Alkol Mısır toplumunda o kadar önemli bir konuma geldi ki Mısırlılar şarap tanrısı Osiris'i (Dionysus) yarattılar (Darby ve ark., 1977).

Mezopotamya kültürlerinde çok merkezi bir konumda olan alkol uygarlıkların şekillenmesinde birçok alanda yardımcı olmuştur. Bira üretimi ile erkek ve kadının iş rolleri belirlenmiştir. Büyüyen bira ticareti tüccarların profesyonelleşmesine öncü olmuştur. (Joffe ve Guerra Doce, 1998). Hammurabi kanunlarında alkol ticaretinin düzenlenmesi ile ilgili birçok yasa bulunmaktadır (Davies, 2010).

Alkolün dünyada etkilediği ilk toplumlardan biri de Çin medeniyetidir. Önemli dini ve sosyal törenleri yapılandırmış, iyileşme için yaygın bir araç olarak kullanılmış ve siyasi karmaşaya neden olmuştur (Joffe ve Guerra Doce, 1998). M.Ö. 2140-1711 yıllarında yaşayan Şia Hanedanı'nın efsaneleri alkolün Çin'de nasıl ortaya çıktığını anlatmaktadır. Hikâyeye göre Yİ Di adındaki genç bir kadın fermente olmuş tahıllı içince mutlu ve coşkulu hissetmeye başlamıştır. Daha sonra Yi Di bu içeceği içmesi için İmparator Yu'ya vermiştir. İmparator ise alkolün hasta etme etkisi olabileceği için Yi Di'yi sürgün ettiğini ilan etmiştir. Başka bir efsaneye göre çoban olan Du Kang bir gün sürüsüyle birlikte fırtınaya yakalanır. Hemen sürüsünü alıp eve döner fakat öğle yemeği için pişirdiği kabuklu sudan otunu bağladığı ağaçta unutur. Birkaç gün sonra geri döndüğünde fermente olan öğle yemeğinin tadının çok güzel

olduğunu ve ona keyif verdiğini fark eder. O ve ailesi alkol üretmeye devam eder. Du Kang alkolün tanrısı olarak isimlendirilir. Bu iki hikâye Çin kültüründe kadın ve alkol ile erkek ve alkol ilişkisi arasındaki farklılığı göstermektedir. Alkolün esas başlangıcı ise Şia hanedanının öncesine dayanır. Arkeologlar pirinç ve şarap sirkesi için kullanılan M.Ö. 7000 yılına ait kaplar bulmuşlardır (McGovern ve ark., 2004).

Antik Hindistan'da M.Ö. 2500'de Hindistanlılar dini inanışlar ve kültürle şekillenen soma adı verilen alkollü içeceği üretmişlerdir. Soma tanrılarla eşit görülmüş ve onun sıvı formda bir tanrı olduğuna inanılmıştır. Kadınlar evlerinde somayı yaygın olarak üretseler de dini olarak üretimi çok daha ritüelistiktir (Hames, 2012).

Amerika kıtasında mısır üretiminin yaygınlaşması ile alkol üretimi geniş ölçekli hale gelmiştir. Mısır birası (çiça birası) And dağları bölgesinde kadınlar tarafından üretilen, en önemli fermente içecek olarak görülmüştür (Hames, 2012).

1.1. Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) tekrarlayan ve kompleks bir beyin rahatsızlığıdır (Edenberg ve Foroud, 2013). Yoksunluk sürecinde birçok negatif etkinin ortaya çıkması ile karakterizedir (Kissler ve ark., 2014). Alkol kullanım bozukluğu için belirlenmiş DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) tanı kriterleri aşağıda yer almaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

1. Sıklıkla yüksek miktarda alkol tüketimi veya istenenden daha uzun süre kullanımı,
2. Alkol tüketimine karşı olan kalıcı istek ya da alkol kullanımını kesme veya kontrol etmede başarısızlık,
3. Alkolü elde etmek, tüketmek ve etkisinden kurtulmak için çok uzun zaman harcamak,

4. Aşırme veya alkol tüketimine karşı güçlü istek ve dürtü duymak,
5. İş, okul ya da evdeki önemli sorumlulukları yerine getirememe ile sonuçlanan tekrarlanan alkol kullanımı,
6. Sürekli alkol kullanımının neden olduğu, kişiler arasında kalıcı veya tekrarlanan sorunlara rağmen alkol kullanımı,
7. Alkol kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki ya da eğlence etkinliklerinden vazgeçme veya azaltma,
8. Fiziksel olarak tehlikeli olan durumlarda dahi tekrarlayan alkol kullanımı,
9. Alkol kullanımının neden olduğu ya da şiddetlendirdiği; kalıcı veya tekrarlayan fiziksel/psikolojik bir rahatsızlığın bilinmesine rağmen alkol kullanımını sürdürme,
10. Aşağıda tanımlanan şekillerden biri ile tolerans gelişimi mevcut ise:
 - a. İntoksikasyon ya da istenen etkinin elde edilmesi için belirgin şekilde artan alkol miktarına ihtiyaç duyma,
 - b. Aynı miktarda alkol kullanımına rağmen elde edilen etkinin belirgin şekilde azalması
11. Aşağıdaki şekillerden biri ile gözlenen yoksunluk:
 - a. Alkol için karakteristik yoksunluk sendromu,
 - b. Yoksunluk semptomlarının azalması ya da önlenmesi için alkol veya benzodiazepin gibi yakın ilişkili bir maddenin kullanımı.

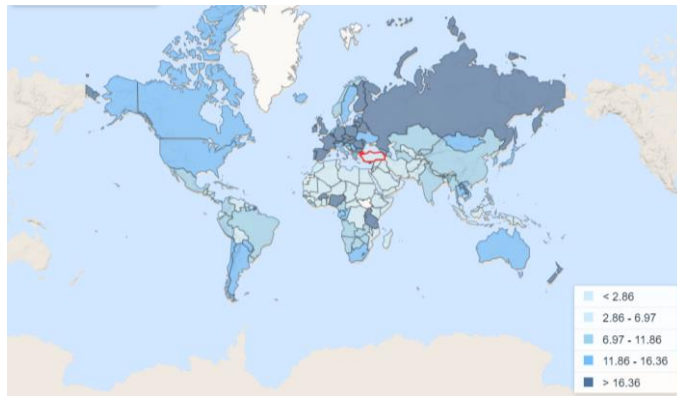
On iki aylık bir süre içinde ortaya çıkan, yukarıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulma veya probleme yol açan sorunlu alkol tüketim modeline sahip kişiler AKB tanısı almaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), AKB'nin 12 aylık görülme sıklığının 12-17 yaş arasında %4,6, 18 yaşında ya da 18 yaşından büyük yetişkinlerde %8,5 olduğu tahmin edilmektedir. Bozukluğun görülme oranı yetişkin erkeklerde (%12,4), yetişkin kadınlardan (%4,9) daha yüksektir. AKB'nin 24 aylık yaygınlığı yetişkinlerde orta yaşta azalmakta, 18-29 yaş arasında en yüksek seviyeye çıkmakta

(%16,2) ve 65 yaş ve üstünde en az seviyede (%1,5) görülmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Birçok kültürde alkol en sık kullanılan sarhoş edici (intoxication) maddedir. Bunun yanı sıra birçok hastalıkla ve ölümle ilişkilendirilebilir. Tüm dünyadaki ölümlerin %3,8'inin alkol kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (American Psychiatric Association, 2013). 2016 yılında meydana gelen 0,9 milyon ölümün alkol kaynaklı olduğu belirlenmiştir (WHO, 2018). ABD'de yetişkinlerin %80'i en az bir kez alkol tüketmiştir ve %65'i düzenli olarak alkol tüketmektedir. Dünya popülasyonunun (15-64 yaş arası) %3-6'sının AKB'li olduğu ve en düşük görülme sıklığının Afrika'da, en yüksek görülme sıklığının ise Doğu Avrupa bölgesinde (%10,9) olduğu belirtilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

2018 yılında yapılan bir çalışmada ABD popülasyonunun %17'sinin sigara, yetişkinlerin %25'inin ise yüksek miktarda alkol tükettiği ve bu kişilerin %7'sinin AKB tanısı aldığı belirlenmiştir (Jamal ve ark., 2018). Türkiye'deki alkol tüketim sıklığı diğer ülkelere göre az olmakla beraber alkol tüketim miktarı her yıl artmaktadır (WHO, 2004). 2018 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 2016 yılında Türkiye'de 15 yaş üstü bireylerde kişi başı toplam alkol tüketimi yaklaşık 2 litredir (Şekil 1.2) (WHO, 2018).



Şekil 1.2. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında kişi başına düşen alkol miktarını gösteren harita

(<https://data.worldbank.org/indicator/SH.ALC.PCAP.LI?end=2018&locations=TR&start=2018&type=shaded&view=map&year=2018>)

Alkol tüketimindeki aşırılığın bağımlılıkla ilişkili nöral döngüde değişimlere neden olduğu bilinmektedir (Lowery-Gionta ve ark., 2012). Alkol kullanım bozukluğu üzerine yapılan çalışmalar sonucu dopaminerjik, kolinerjik, glutamerjik, γ -amino bütirik asit (GABAerjik), serotonerjik (5-HT), cannobinoid ve opioiderjik nörotransmitter sistemlerinin AKB'nin karmaşık farmakolojik süreçler ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (Nutt, 2014). Mezolimbik yolaktaki dopamin aktivasyonu alkol tüketimini güçlendirici etki gösterirken kappa opioid reseptörlerinin aktivasyonu caydırıcı etki gösterir (Faisal ve ark., 2014).

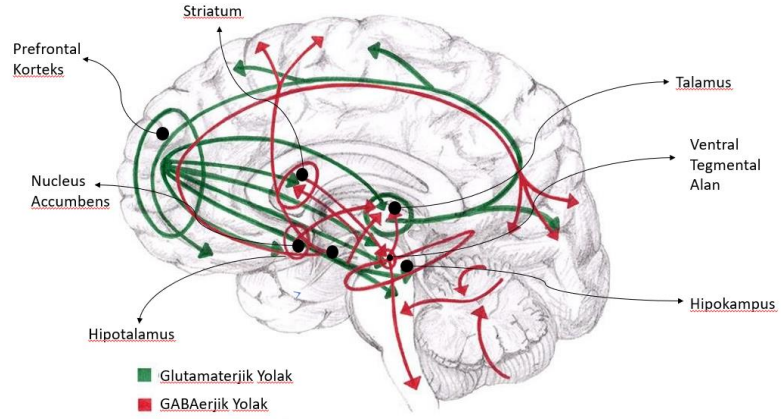
Etanol tüketimi Ventral tegmental alan'daki (VTA) dopamin nöronlarının uyarılmasını geçici olarak artırır ve nörotransmitter salınımında değişiklik oluşturur (Brodie ve ark., 1999) ve sonucunda Nucleus Accumbens'de (NAc) dopamin miktarı artar (Yim ve Gonzales, 2000). Dopamin artışı orta boy çatallı nöronlardaki (medium spiny neuron) GABAerjik D1 reseptörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır, ayrıca dinorfin salınımı başlar. Orta boy çatallı nöronların yardımcılarından dinorfin salınır ve NAc Kappa opioid reseptörlerini (KOR) aktive ederek dopamin salınımı baskılar. VTA'daki dopamin nöronlarının uyarımı daha sonra etanol aracılı GABAerjik sinyalizasyon aktivasyonu tarafından bir miktar baskılanır (Theile ve ark., 2011). VTA'daki bu nöronal dopamin ateşleme değişiklikleri NAc'deki sinyalizasyonu etkiler (Karkhanis ve ark., 2017).

Sosyal madde kullanımından bağımlılığa geçiş mekanizması rakip süreç teorisi ile açıklanmaktadır. Teoriye göre "a" ve "b" durumları bulunmaktadır. "a" durumu alkol kullanımından sonra direkt olarak akut dopaminin artmış uyarılma:baskılama dengesini bozarak kişiye rahatlatıcı, zevk veren hislerin sağlandığı aşamayı temsil eder. "b" durumu ise bu nörokimyasal değişiklikleri, dopamin seviyesindeki yükselmeyi engelleyerek ve uyarılma:baskılama dengesini madde ile indüklenmiş halin tersine çevirerek homeostatik dengenin normale döndürülmeye çalışıldığı durumu ifade etmektedir (Karkhanis ve ark., 2017). Alkol kullanımının ilk aşamalarında "b" durumu dengeyi geri döndürmeyi başarır. Tüketimin arttığı ve sıklaştığı zamanda ise "a" etkisi azalırken "b" güçlenerek devam eder. Bağımlılık ile ilişkili anhedoni ve negatif etkilerin bundan kaynaklandığı

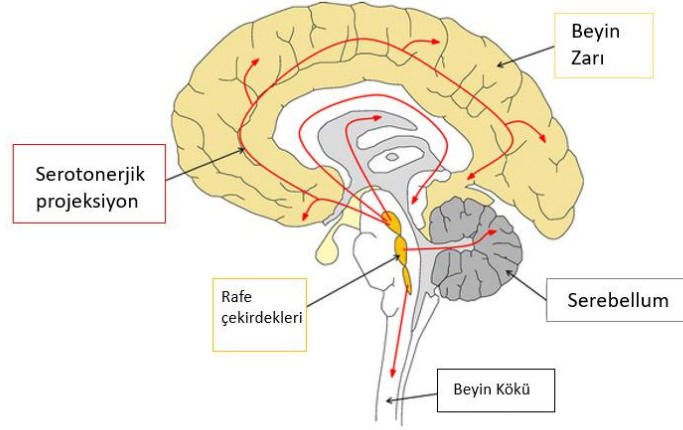
düşünülmektedir. Motivasyonel olarak madde arayışı pozitif yoksunluk (maddenin hoş hisler verdiği “a” durumuna dönme isteği) ve maddeye başvurma sebebinin negatif hislerin olduğu “b” durumundan kaçınma isteği ise negatif yoksunluk olarak tanımlanmaktadır (Karkhanis ve ark., 2017).

1.1.1. Akut Alkol Tüketimi

Başlangıçta alkol pozitif etkileri için tüketilir. Pozitif aşırma yani alkolün ödüllendiriciliğini arzularak içme bu aşamadır (Winham ve ark., 2015). Bu aşama, mezolimbik dopamin ve opioid ödül sistemleri ile dorsal striatumda nöroadaptasyonlar; glutamat, GABA ve endokannabinoid sistemdeki değişiklikleri içerir (Reilly ve ark., 2017). Mezolimbik dopaminerjik yolak VTA, NAc ile prefrontal korteksten oluşur ve büyük oranda glutaminerjik sistem tarafından kontrol edilir (Şekil 1.3). Fakat VTA’nın ventral pallidum ve NAc’den yayılan GABA ve opioidderjik projeksiyonlar, pedunculo pontine nükleus kolinerjik ve ara frontal korteksten glutaminerjik girdiler ile belirgin regülasyonu mevcuttur. Dorsal rafe çekirdekleri (dorsal raphe nucleus) 5-HT sistemi, hem VTA hem de NAc’deki aktiviteyi ayarlar (Şekil 1.4). Son olarak endokannabinoidler ve endorfinler VTA’daki dopaminerjik nöronların disinhibisyonu ile NAc’deki dopamin salınımını uyarır. Bu artan dopaminerjik aktivitenin kişinin alkol tüketme isteği (reinforcement) için sinyal gibi davrandığı düşünülmektedir (Nutt, 2014).



Şekil 1.3. Glutamaterjik ve GABAerjik yollar (https://www.researchgate.net/figure/Glutamatergic-and-GABAergic-pathways-in-the-brain-adapted-from-Barth-et-al-2015-p-4_fig5_330485391)



Şekil 1.4. Serotonerjik sistem yolağı (https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-012-9406-3/figures/2)

VTA'daki dopamin salınımı yapan nöronlar GABA salınımı yapan ara nöronlar tarafından kontrol edilir. Bu ara nöronlar uyarıldığında dopaminerjik nöronların ateşlenme oranını azaltırlar. Mü opioid reseptörler GABAerjik nöronlarda bulunurlar ve böylelikle agonist mevcudiyetinde GABA iletimini baskılar ve dopamin salınımının artmasına neden olur (di Chiara ve North, 1992; Margolis ve ark., 2003). Akut alkol tüketimi hem VTA'daki MOR'ları aktive eden β -endorfin salınımını uyarır hem de glutamatın GABA nöronlarındaki etkisini baskılayarak GABA iletiminin azalmasına neden olur ve sonuç olarak dopamin salınımını artırır (Xiao ve ark., 2007).

1.1.2. Kronik Alkol Tüketimi

Sürekli alkol tüketimi sonrası alkol yoksunluğu ile indüklenen ve negatif duygusal strese neden olan nöroadaptasyonlar meydana gelir (Reilly ve ark., 2017). Bu aşamada alkol tüketilmediği zamanlarda gergin ve sıkıntılı hissetme gibi negatif duygu durumu oluşur ve bu hislerden kurtulmak için kişinin alkol tüketimine devam ettiği aşamadır. Bu alkol aşermesi ise negatif aşerme olarak isimlendirilir (Winham ve ark., 2015). Aşerme ve bağımlılığın tekrarlanmasında ana etken olan ve disfori ile sıkıntılı hissetme hali ile karakterize negatif duygu durumu yoksunlukta görülür (Koob, 2017). Nükleus akumbensteki dinorfin/kappa opioid sisteminin upregülasyonu bu sıkıntılı ruh haline sebep olan mekanizmalardan biridir (Koob, 2013). Kısa süreli alkol maruziyeti GABA_A reseptör fonksiyonunu artırırken, kronik maruziyet GABA_A reseptör fonksiyonunda azalmaya neden olur. Bu azalmanın nedeni reseptör sayısındaki azalma ya da reseptörün kendisinde meydana gelen altbirim bileşen değişimleri olabilir. Böylelikle reseptör hassasiyetinde azalma meydana gelir (Mihic, 1999). Aksine, glutaminerjik sistem aktivitesi, N-metil-D-aspartat (NMDA) aracılığıyla antagonist etkisi nedeniyle kısa süreli alkol maruziyetinde azalırken kronik maruziyette glutaminerjik reseptörlerin sayısı ve aktivitesi artar (Gonzales ve Jaworski, 1997).

Kronik alkol maruziyetini takip eden yoksunlukta GABAerjik nöronlara glutamat girdisinin artmasıyla VTA'daki dopamin iletimi azalır (Xiao ve Ye, 2008; Ward ve ark., 2009). Ventral striatumdaki dopamin ve GABA sistemlerinin fonksiyonlarının azalması ve dinorfin kappa opioid sistemi aktivitesinin artması ödül sistemi fonksiyonunda genel bir azalmaya neden olur (Reilly ve ark., 2017). Alkol maruziyeti tekrar ettiğinde, dopamin nöronları alkolün doğrudan etkisine daha hassas hale gelir. Böylelikle GABAerjik nöronlardaki glutamat etkisi azalır ve alkol yokluğunda azalan dopamin iletimini tersine etki gösterir (Nutt, 2014). Mezolimbik dopaminerjik sistemdeki VTA ve NAc ile amigdaladaki nöroadaptasyonlar, madde ile uyarımın artmasına sebep olurken doğal uyarıcıların hassasiyetinde azalmaya neden olur.

1.2. Alkol Kullanım Bozukluğu ile İlgili Kavramlar

Tolerans: Beyin ve vücudun maruz kalınan maddeye alışması, ödül etkisinin tekrarlanabilmesi amacıyla uygulanan madde miktarının her seferinde artırılmasıdır. Uzun süreli alkol maruziyeti toleransa neden olur ve tolerans da relaps davranışını tetikleyen uzun süreli nöronal fonksiyon değişikliklerini indükler (Nutt, 2014).

Yoksunluk: Kullanılan maddenin bırakılması ya da azaltılması sonucu deneyimlenen negatif fizyolojik ve fiziksel durumdur (Nutt, 2014).

Delirium tremens: AKB olan bireylerin karakteristik rahatsızlıklarından biridir. Sıklıkla alkol tüketiminin kesilmesinden sonra 4. ya da 5. günde meydana gelir. Bu rahatsızlık özellikle alkol yoksunluklarında görülür ve tehlikelidir. Delirium tremensteki hastalarda tahrik edici sinirlilik, oryantasyon bozukluğu, titremeler, halüsinasyonlar, aşırı terlemeler, kalp çarpıntısı, hızlı soluma, yüksek ateş, kusmalar, sıvı kaybı ve karaciğer hastalıkları gözlenebilir (Varol, 2011).

Aşerme: Birleşmiş Milletler Uluslararası Madde Kontrol Programı (UNDCP) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından daha önce deneyimlenen psikoaktif maddenin etkisinin tekrar deneyimlenmesine duyulan arzu, istek olarak tanımlanır (UNDCP ve WHO 1992). Aşerme herhangi bir zamanda meydana gelebilir ve alkolle ilişkili uyarı, stres ve yoksunluğun erken aşamaları dahil birçok faktör ile tetiklenebilir (Williams 2009).

Depreşme/Relaps: Relaps farklı araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Bunlardan birkaçı:

- Maddenin artarak kullanılmasına neden olan gizli bir süreç,
- Bozukluğun gelişmesine neden olan tek bir olay,
- Madde kullanımının tedaviden önceki yoğunlukta olması,

- Belirli sayı ve günlerdeki günlük kullanım ve madde kullanımının tedaviye sebep verecek düzeyde kullanımı. (Donovan, 1996).

Relaps sürecinin karmaşık bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Marlatt, 1996). AKB’de relapsın sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. AKB’nin relaps riski kişiye özgü durumlar ve biyolojik faktörlerin etkileşimi ile kişiler arasında farklılık gösterir (Doğruer ve ark., 2002) Sosyal faktörlerden olan medeni durum relapsta cinsiyetler arası farklılık göstermiş ve evliliğin erkeklerde relapsa karşı koruyucu; kadınlarda ise relapsın nedeni olduğu ifade edilmiştir (Schneideri ve ark., 1995).

Kullanılan maddenin türünün dikkate alınmadığı bir araştırmada tedaviden sonraki 3 ile 6 ay arasında relaps oranının %75 olduğu gözlenmiştir (Walton ve ark., 1994) Tedaviden sonra birkaç kez alkol tüketiminin relaps sayıldığı bir çalışmada tekrar alkol kullanımına dönme oranının %90 olduğu görülmüştür (Connors ve ark., 1996). Alkol tüketimini bırakmak için yardım almayan kişilerin alanlara kıyasla 3 yıl içerisinde alkol kullanımına geri döndükleri gösterilmiştir. Tedaviden sonraki 3 yıllık süreçte alkol kullanımına geri dönmek için yardım alıp almadıklarına bakmaksızın bireylerin, daha az alkol tükettiği, başa çıkmakta daha az zorlandıkları görülmüştür (Moos ve Moos, 2006).

1.3. Alkol Biyotransformasyonu

Alkolün tüketildikten sonraki başlıca emilimi ince bağırsakta gerçekleşir. İnce bağırsaktan emilen alkol, mide ve bağırsaklardan kan toplayan damarlara geçer ve hepatik portal ven ile karaciğere ulaşır (Zakhari, 2006). Karaciğerde alkol biyotransformasyonundaki başlıca enzimler alkol dehidrogenaz (ALD), aldehit dehidrogenaz (ALDH), katalaz ve sitokrom P450 (CYP2E1)’dir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki varyantların alkol tüketim miktarı, alkolle ilişkili doku hasarı ve alkol kullanım bozukluğu geliştirme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Alkolün atılımı bireyler arasında farklılık gösterir ve kronik alkol tüketimi, beslenme, yaş ve sigara kullanımına göre değişir (Bennion ve Li, 1976; Kopun ve Propping, 1977).

NAD⁺) 2 elektron ile NADH'a indirgenmesini içerir. Sonuç olarak alkol oksidasyonu karaciğer hücrelerinde (hepatosit) yüksek indirgenmiş sitozolik çevre oluşturur. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan ürünler hepatositleri kısmi olarak zarar uğramaya yatkın hale getirir (Zakhari, 2006).

Çizelge 1.1. İnsan ADH'larının sınıflandırması (Zakhari, 2006'dan esinlenerek hazırlanmıştır.)

SINIF	GENİN İSİMLENDİRMESİ		PROTEİN	KM mM	VMAX mM	DOKU
	YENİ	ESKİ				
1	ADH1A	ADH1	α	4,0	30	Karaciğer
	ADH1B*1	ADH2*1	β1	0,05	4	Karaciğer, Akciğer
	ADH1B*2	ADH2*2	β2	0,9	350	
	ADH1B*3	ADH2*3	β3	40,0	300	
	ADH1C*1	ADH3*1	γ1	1,0	90	Karaciğer, Mide
	ADH1C*2	ADH3*2	γ2	0,6	40	
2	ADH4	ADH4	π	30,0	20	Karaciğer, Kornea
3	ADH5	ADH5	χ	>1,000	100	Birçok doku
4	ADH7	ADH7	σ(μ)	30,0	1800	Mide
5	ADH6	ADH6		?	?	Karaciğer, Mide

Sınıf I ADH ve ALDH2 alkol biyotransformasyonundaki iki ana enzimdir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar enzimlerin aktivitesinde değişikliğe neden olur. Bu değişiklikler kişinin AKB'ye ve alkol kaynaklı doku hasarına yatkınlığını etkiler (Zakhari, 2006). *ADH1B* gen varyasyonları farklı popülasyonlarda farklı sıklıklarda görülür. *ADH1B*1* formu sıklıkla beyaz ve siyah ırkta bulunur. *ADH1B*2* varyantının görülme sıklığı Çin, Japon ve Yahudi kökenli insanlarda daha yüksektir (Zakhari, 2006). Beyaz ırkta, *ADH1C*1* ve *ADH1C*2* varyantlarının görülme sıklığı neredeyse eşittir (Li, 2000). *ADH1B*2* alelini taşıyan Yahudi kökenli insanlar *ADH1B*1* formunu taşıyan kişilere kıyasla sadece %15 daha yüksek alkol eliminasyonu gösterirler (Neumark ve ark., 2004). *ADH1B*3* alelini taşıyan Afroamerikanlar (Thomasson ve ark., 1995) ve yerli Amerikalılar, *ADH1B*1* alelini taşıyanlara kıyasla alkolü daha hızlı metabolize ederler (Wall ve ark., 1996).

Alkolün ADH ile oksidasyonu sonucu oluşan asetaldehit mitokondride, ağırlıklı olarak ALDH2 ile asetat ve NADH'a çevrilir. NADH bir dizi kimyasal

reaksiyon ile mitokondride okside olur. Asetaldehit enzimlere, mikrozomal protein ve mikrotübüllere bağlanabilir. Aynı zamanda nörotransmitterlere (dopamine bağlanarak salsolinol oluşumu) ve DNA'ya (1, N² propano deoksiguanozin) bağlanarak karsinojenik eklentiler oluşturur. Hepatositlerde oluşturduğu protein eklentileri karaciğer büyümesi oluşumda büyük rol oynar (Zakhari, 2006).

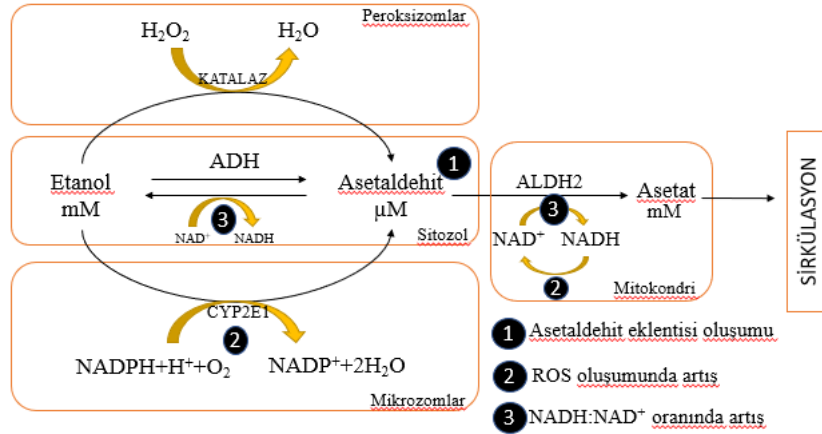
Tanımlanmış birçok ALDH izoenzimi olmasına rağmen sadece sitozolik ALDH1 ve mitokondriyal ALDH2 asetaldehiti metabolize edebilir (Zakhari, 2006). ALDH2'de bulunan bir genetik polimorfizm ALDH2*1 ve inaktif olan ALDH2*2 alelik varyantların oluşmasına neden olur. ALDH2*2 varyantı Tayvan, Han Çin ve Japon popülasyonlarının yaklaşık %50'sinde bulunur (Shen ve ark., 1997). Homozigot ya da heterozigot olarak bu varyantı taşıyan kişilerde alkol tüketimi sonrası asetaldehit seviyesi yükselir ve sonuç olarak bu kişiler alkolün negatif fizyolojik etkilerine maruz kalırlar (Luu ve ark., 1995; Wall ve ark., 1997). ADH ve ALDH2 polimorfizmleri kandaki asetaldehit seviyesinin ve alkol tüketimine olan isteğin belirlenmesinde önemli rol oynar (Quintanilla ve ark., 2005). Hızlı ADH ve yavaş ALDH varlığında asetaldehit seviyesinin artması ve alkol tüketim isteğinin azalması beklenir (Zakhari, 2006).

ADH ve ALDH izoenzim aktivitesi alkolle uyarılmış doku hasarı oranını da etkiler. Alkolik sirozun, ALDH2*2 varyantını taşıyan popülasyonlarda %70 daha az görüldüğü belirlenmiştir (Chao ve ark., 1994; Nagata ve ark., 2002). Düşük ADH ve ALDH aktivitesine neden olan polimorfizmler ile yemek borusu ile baş ve boyun kanserleri görülme oranı arasında pozitif korelasyon görülmüştür (Yokoyama ve Omori, 2003). Yapılan bir meta-analiz sonucunda, alkol biyotransformasyonundan sorumlu ADH ya da ALDH enzimlerdeki polimorfizmlerin karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Zintzaras ve ark., 2006).

Alkol biyotransformasyonu sonucu oluşan asetatın büyük kısmı karaciğerden kana geçer. Kalp, iskelet kası ve beyin hücrelerinde karbondioksit çevrilir. Asetat durağan bir molekül değildir; karaciğere kan akışını hızlandırır, merkezi sinir sistemini baskılamak gibi çeşitli metabolik süreçleri etkiler (Israel ve ark., 1994).

Kronik alkol tüketimde beynin enerji kaynağı olarak glukoz yerine asetatı kullanmaya başladığı düşünülmektedir. Asetat ayrıca beyin ve periferik dokuların mitokondrisinde, lipid ve kolesterol biyosentezinde bulunan asetil CoA'ya metabolize edilir (Zakhari, 2006).

Sitokrom P450 izoenzimleri (CYP2E1, 1A2 ve 3A4) esas olarak endoplazmik retikulum üzerindeki vezikül ya da mikrozomlarda bulunurlar. CYP2E1 kronik alkol tüketimi ile indüklenir ve yüksek etanol konsantrasyonlarında etanolün asetaldehite biyotransformasyonunda önemli rol oynar. CYP2E1 ile etanol oksidasyonu ADH bakımından zayıf olan beyin gibi diğer dokularda da gerçekleşebilir. Sonucunda hidroksietil, süperoksit anyon ve hidroksil radikalleri gibi yüksek reaktif oksijen içeren ve doku hasarı riskini artıran bileşenler oluşur (Şekil 1.6) (Zakhari, 2006).



Şekil 1.6. Alkol biyotransformasyonunun oksidatif yolları (Zakhari, 2006'dan esinlenerek hazırlanmıştır.)

Peroksizomlarda bulunan katalaz da NADPH oksidaz enzim kompleksi ya da ksantin oksidaz gibi hidrojen peroksit oluşturan sistemlerin varlığında etanolü okside etme kabiliyetine sahiptir (Zakhari, 2006). Açlık durumu hariç miktarsal olarak alkol oksidasyonunda minör bir yoldur (Handler ve Thurman, 1990). Kronik alkol maruziyeti olan sıçanlarda karaciğerin perisantral alanlarında hidrojen peroksit üretiminin ve katalaz aktivitesinin arttığı görülmüştür (Misra ve ark., 1992).

1.3.2. Oksidatif Olmayan Yolak

Alkolün biyotransformasyonu oksidatif olmayan iki yolak ile de gerçekleşir. Birinci yolakta alkolün yağ asitleriyle reaksiyonu sonucu yağ asitlerinin etil esterleri (fatty acid ethyl esters, FAEE) meydana gelir. FAEE, alkol tüketiminden sonra serum ve diğer dokularda tespit edilebilir ve alkolün uzaklaştırılmasından sonra uzun süre vücutta kalır (Zakhari, 2006).

İkinci yolak sonucunda ise fosfat içeren bir yağ molekülü olan fosfatidil etanol oluşur. Bu yolak için fosfolipitleri parçalayarak fosfatidik asit oluşumunu sağlayan fosfolipaz D (PLD) enzimi gereklidir. Fosfatidik asit oluşumunu sağlayan yolak hücre iletişimi için kritik öneme sahiptir. PLD enzimi etanol için yüksek aktivite seviyesine sahiptir ve enzimatik reaksiyon yüksek etanol varlığında gerçekleşir. Etanolün PLD enzimi ile reaksiyonu sonucu oluşan fosfatidil etanol kısmi olarak metabolize edilebilir ve kronik alkol maruziyetinde birikerek tespit edilebilir seviyelere ulaşabilir. Fosfatidil etanolün hücreler üzerindeki etkisi belirsiz olmakla birlikte bu molekülün oluşumu PLD enziminin normal fonksiyonunu etkiler ve fosfatik asit oluşumunu baskılar. Sonuç olarak hücre sinyalizasyonunda bozulmalar meydana gelir (Zakhari, 2006).

Oksidatif ve oksidatif olmayan alkol biyotransformasyonu birbiri ile ilişkilidir. ADH, CYP2E1 ve katalazın baskılanması sonucu etanolün oksidatif yıkımı da baskılanır ve oksidatif olmayan biyotransformasyon artar. Bu reaksiyonların sonucunda ise karaciğer ve pankreasta FAEE'lerin üretimi artar (Werner ve ark., 2002).

1.4. Alkol Kullanımının Etkileri

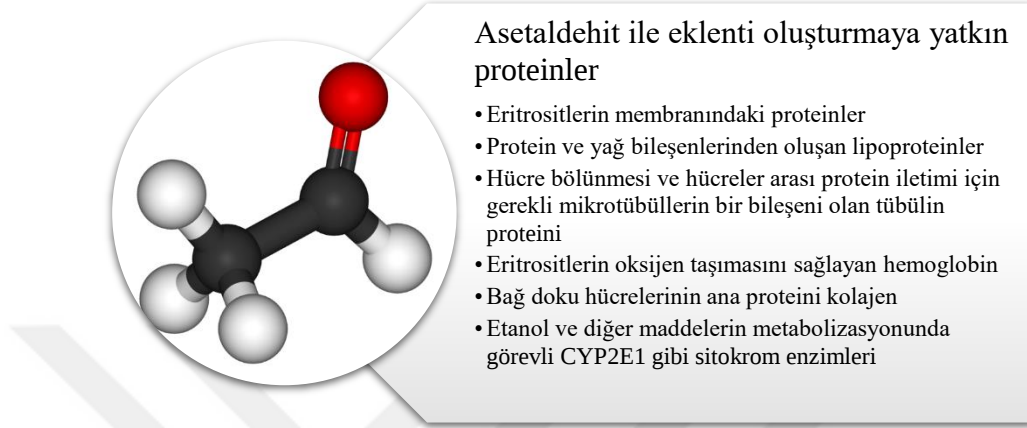
Alkol kullanım bozukluğuna sahip olma riski aşırı alkol tüketen bireylerde daha yüksektir (McCarty ve ark., 2004). AKB, ruhsal ve davranışsal rahatsızlıklar, geniş çapta bulaşıcı olmayan hastalıklar ve trafik kazaları ile ilişkilidir. Bunun yanı

sıra hem bireysel hem de ülke çapında sosyal ve ekonomik problemlere neden olur (Arunachalam ve Chandrasekaran, 2020). Alkol tüketiminin karaciğer kanseri, depresif rahatsızlıklar, kalp hastalıkları gibi 60'tan fazla hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Room Robin ve ark., 2005). Alkol biyotransformasyonu sonucu karaciğerde hipoksi (oksijen yetmezliği), yüksek reaktif oksijen içeren moleküllerin (reactive oxygen species, ROS) oluşumu, NADH ve NAD⁺ oranında değişim, doku hasarı, fetal hasar, diğer metabolik süreçlerle birlikte kanser ve ilaç etkileşimleri meydana gelebilir. Alkolün dokulardaki etkisi kandaki alkol oranına bağlıdır. Bu oran ise alkolün absorpsiyon, dağılma, biyotransformasyon ve atılım hızına bağlıdır (Zakhari, 2006).

Alkol biyotransformasyonu sonucu oluşan NADH mitokondriyal elektron taşıma sistemi ile mitokondride okside olur. Sonucunda oluşan elektronlar oksijene aktarılır ve oksijen protonlara (H⁺) bağlanarak suyu (H₂O) oluşturur. Elektronun aktarılacağı oksijeni elde etmek için hepatositler kandan normale göre daha fazla oksijen alır. Çalışmalar alkol biyotransformasyonunun hepatositlerin kandan daha fazla oksijen almasına neden olduğunu göstermiştir (Tsukamoto ve Xi, 1989). Alkol tüketimiyle birlikte karaciğere oksijence zengin kan taşıyan arterlere yakın hepatositler kandan normale göre daha fazla oksijen alırken toplar damar yakınındaki hepatositlerde (perivenöz hepatositler) hipoksi meydana gelir (Arteel ve ark., 1996). Ayrıca perivenöz hepatositlerin kronik alkol maruziyetinden ilk etkilenen hücreler olduğu gösterilmiştir (Ishak ve ark., 1991). Etanol karaciğerde Kupffer hücrelerini indirekt olarak aktive eder ve hücrelerin oksijen kullanımını artırır. Kupffer hücreleri aktifleştğinde çeşitli uyarıcı moleküllerin salınımını gerçekleştirir. Bu uyarıcı moleküllerden birisi hepatositlerin metabolik aktivitesini uyaran prostaglandin E2'dir. Prostaglandin E2 oksijen varlığında hepatositlerin çeşitli esansiyel moleküllerin yıkımını ve sentezini uyarır. Sonuç olarak alkol ile indüklenmiş Kupffer hücre aktivasyonu da hipoksi oluşumuna neden olur (Zakhari, 2006).

ADH ve CYP2E1 ile gerçekleşen etanol biyotransformasyonu sonucu asetaldehit ve ROS gibi, aminoasitler ve hücrede bulunan diğer makromoleküllerle etkileşime girebilen reaktif moleküller oluşur (Zakhari, 2006). Proteinleri oluşturan

tüm aminoasitlerin asetaldehit ile etkileşime girme istekleri eşit değildir ve lizin, sistein ve aromatik aminoasitler gibi belirli aminoasitler asetaldehit ile eklenti oluşturmaya daha yatkındır (Şekil 1.7) (Tuma ve Casey, 2003).



Şekil 1.7. Asetaldehit ile eklenti oluşturmaya yatkın proteinler (Zakhari, 2006'dan esinlenerek hazırlanmıştır.)

CYP2E1 ile etanol biyotransformasyonu sonucu oluşan ROS, lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu süreç proteinlerle eklenti oluşturabilen malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) bileşenlerinin dönüşümü ile sonuçlanır (Worrall ve Thiele, 2001). Asetaldehit ve MDA birlikte proteinlerle reaksiyona girerek hibrit bir protein eklentisi olan MDA-Asetaldehit (MAA) oluştururlar (Tuma ve ark., 1996; Tuma, 2002). Tüm bu eklentiler antikorların yapısını değiştirerek bağışıklık cevabını etkileyebilir (Tuma ve Casey, 2003). MAA'lar stellat ve endotelial hücreler gibi belirli karaciğer hücrelerinde enflamasyonu uyandırabilir (Tuma, 2002). Etanol biyotransformasyonu, dokularda ROS oluşumu nedeniyle doku hasarına da neden olabilir (Zakhari, 2006).

ADH ve ALDH tarafından gerçekleşen etanol ve asetaldehit oksidasyonunun oranı, mitokondriyal elektron taşıma sisteminden (METS) geçebilecek NADH oluşum oranına bağlıdır. METS oksijen kullanarak ATP oluşturduğu için NADH oksidasyon oranı, hücrenin oksijen talebi ve ATP ihtiyacına bağlıdır. Bu iki faktör kısıtlı ise elektron iletim hızı azalır. Bunun sonucunda etanol ve asetaldehit verimsiz olarak metabolize edilir ve METS'ye geçen elektronlar zararlı olan ROS'a

dönüştürülür (Hoek ve ark., 2002). ADH ve ALDH tarafından gerçekleştirilen etanol biyotransformasyonunun karaciğerde gerçekleşmesi sebebiyle bu enzimlerle ilişkili herhangi bir olumsuz etki ve ROS üretimi ilk olarak karaciğeri etkiler (Zakhari, 2006).

CYP2E1 özellikle kronik alkol maruziyetinde etanolü okside eder ve karaciğere ek olarak beyin, kalp, akciğerler, nötrofil ve makrofajlarda bulunur. CYP2E1 aracılı etanol metabolizasyonu sonucu birçok doku etkilenir. CYP2E1 aracılı etanol metabolizasyonunun zararlı etkileri ROS (süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi ROS oluşumu ile ilişkilidir. ROS üretimi çeşitli dokularda oksidatif stres oluşturarak dokulara zarar vermenin yanında çeşitli uyaranlar ile apoptoz uyarımını artırır. Karaciğerde CYP2E1 aracılı etanol biyotransformasyonu sonucu oluşan oksidatif stres DNA hasarına neden olur. Meydana gelen DNA hasarları alkolle ilişkili karaciğer kanseri oluşumunu arttırabilir (Zakhari, 2006). Kronik alkol tüketiminin özofagus ve ağız içi kanser oluşum riskini de büyük oranda artırdığı (Seitz ve ark., 2004) bilinmektedir (Stickel ve ark., 2002). CYP2E1 sigarada bulunan birçok prokarsinojeni aktifleştirerek özofagus ve gırtlak kanseri riskini önemli ölçüde artırır (Zakhari, 2006).

Fetüsün gelişiminde etanolün neden olduğu doku hasarı önemli rol oynar (Cohen-Kerem ve Koren, 2003). Fetal beyinde CYP2E1 düşük seviyelerde bulunur (Brzezinski ve ark., 1999). CYP2E1 kaynaklı ROS'un fetal alkol sendromu dahil alkolle ilişkili doğum hasarları gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. CYP2E1 aracılı etanol biyotransformasyonu sırasında oluşan ROS'un, fetal beyinde antioksidan enzim aktivitesinin yetişkinlere kıyasla daha düşük seviyelerde olması nedeniyle daha zararlı olabileceği belirtilmiştir (Henderson ve ark., 1999). Fosfolipaz D tarafından gerçekleştirilen oksidatif olmayan etanol metabolizması da alkolün neden olduğu doğum hasarları ile ilişkilidir. Fosfolipaz D hücresel sinyal iletiminde görevlidir ve etanol varlığında, sinyal iletim yolları normal fonksiyonunu gösteremez. Fosfolipaz D'nin etanol varlığında baskılanması fetal gelişim sırasında belirli beyin hücrelerinin proliferasyonuna zarar verir ve fetal alkol sendromu

görülen çocuklarda sıklıkla karşılaşılan küçülmüş beyin boyutuna neden olabilir (Costa ve ark., 2004).

Kronik alkol maruziyeti ve alkol biyotransformasyonu çeşitli diğer metabolik yolları da etkileyebilir. Karaciğer yağlanması, kanda yüksek seviyede lipit bulunması (hiperlipidemi), vücut sıvılarında laktik asit birikimi (laktik asidoz), vücutta aşırı keton üretimi (ketozis) ve kanda yüksek seviyede ürik asit bulunması (hiperürisemi) örnek verilebilir (Zakhari, 2006).

Alkolle indüklenmiş hasardan en yaygın etkilenen organ karaciğerdir. Kronik alkol maruziyetini takiben gelişen ilk karaciğer hasarı karaciğer yağlanmasıdır. Devam eden maruziyette enflamasyon, apoptoz, fibrozis ve son olarak siroz meydana gelir. Karaciğer yağlanması ADH ile etanol biyotransformasyonu sonucu hepatositlerde redoks dengesinin bozulması ile uyarılır. Kronik alkol maruziyeti yağ asitlerinin sentezinde ve oksidasyonunda görev olan birçok proteinin aktivitesini de etkiler. Redoks dengesindeki bozulma yağ asitlerinin birikimini kolaylaştırır ve karaciğer yağlanması meydana gelir (Nagy, 2004).

ADH ve ALDH büyüme ve farklılaşmada görev alan retinolün metabolizmasında da görev alır. Etanol varlığında, retinol metabolizması baskılanabilir. Bu etkileşimler fetüs gelişiminde, kök hücre farklılaşmasında, farklılaşmış doku hücrelerinin fonksiyonunun ve karaciğerdeki stellat hücrelerinin normal yapı ve fonksiyonunun korunmasında ciddi sorunlara yol açabilir (Crabb ve ark., 2001).

Kronik alkol tüketimi ayrıca sülfür içeren aminoasitlerin metabolizmasındaki bozukluklarla da ilişkilidir. Bu bozukluklar glutamat, aspartat aminoasitlerinin ve homosisteinin alkol kullanım bozukluğuna sahip kişilerde artmasına neden olur. Bu artmış aminoasit seviyeleri çeşitli olumsuz etkilere neden olur. Homosistein belirli sinir hücrelerinin sinyalizasyonunun düzenlenmesinden sorumludur. Alkol yoksunluğunda artan homosistein seviyesi beyin dokusunda alkolle ilişkili doku küçülmesine (atrofi) neden olabilir (Bleich ve ark., 2004).

CYP2E1 etanol dışında farklı ilaçların (propranolol, asetaminofen, warfarin,diazepam vb.) da biyotransformasyonunda görev alır. Etanol varlığında enzimin ilgisi etanole yönelir ve ilacın biyotransformasyonu azalır. Sonuç olarak ilacın etkisi istenilen düzeyde gözlenmez (Zakhari, 2006)

Alkolle ilişkili suçlar genellikle hafif ve orta şiddetteki alkol maruziyetinde görülmektedir. Alkol, kullanan kişide agresiflik eğiliminde artışa, kısa süreli hafıza kaybına (alkolik amnezik devre), alkol epilepsisi, dikkat ve motor becerisinde azalmaya ve tepki zamanının uzamasına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak alkolün anormal kişilik bozukluklarına ve obsesif kompulsif kişilik yapılarına neden olduğu, otokontrolü zayıflatarak suça teşvik ettiği de bildirilmektedir (Ziyalar, 1991).

1.5. Alkolün Kötüye Kullanımına Etki Eden Faktörler

Alkolün erişilebilirliği, toplumun alkol tüketimine bakışı, kişinin psikolojik, fizyolojik, genetik, sosyal ve kültürel yapısı alkolün kötüye kullanımına ya da bağımlılığın etki eden faktörlerdir (Coşkunol ve Altıntoprak, 1999).

1.5.1. Fizyolojik Faktörler

Cinsiyet ve alkol kullanım bozukluğunun irdelendiği bir araştırmada kadınların alkol tüketimine erkeklerden daha geç, tedaviye ise daha erken başvurduğu belirlenmiştir. Kadınların alkole daha geç yaşta başlamalarının kültürel değil, ruhsal sebeplerle gerçekleştiği; tedaviye erken başvurmalarının sebebinin ise biyolojik olarak daha çabuk olumsuz etkilenmeleri ve sosyal baskı olabileceği söylenmektedir (Pektaş ve ark., 2001).

1.5.2. Sosyal ve Kültürel Yapı

Evrimsel görüşe göre kültür, insanlığın sosyal dünyada yaşayabilmesi için gerekli olan hayatta kalma mekanizmalarından biridir (Ratner, 2008). Kùltürler yaratılır ve toplumların bulundukları çevreye uyum sağlaması için evrimleşir (Matsumoto ve Yoo, 2006). Bununla birlikte kùltürler göreceli olarak stabildir ve topluluklar arasında farklılık gösterir (Inglehart ve Baker, 2000; Minkov, 2011). Kùltür çok boyutlu ve çok katmanlı bir yapıdır. Yemek, dil, ahlak gibi kavramlar insan yaşamının yönünü belirleyen kùltürel faktörlerdir. Alkolün neden ve nasıl, hangi koşullarda, ne sebeple tüketildiği de içme kùltürünü oluşturur (Taras ve ark., 2009). Alkollü içecek tüketme kùltürlerinde alkolün günlük yaşamdaki yeri, inançlar ve içme ile ilişkili davranışlar farklılık gösterir (Heath, 1995). Alkol tüketimi dikkate alındığında alkolü günlük yaşantısına adapte etmiş kùltürler (wet culture) ve alkol tüketimi olsa da günlük yaşantıya dahil edilmemiş (dry culture) kùltürlerden bahsedilebilir. Alkolün günlük yaşantıya adapte edildiği Fransa ve İtalya gibi ÷lkelerde alkol tüketim miktarı daha yüksektir ve alkolle ilişkili kronik hastalıklar daha sık gözlenir. Ayrıca bu kùltürlerde alkolle ilişkili yasalar daha az kısıtlayıcıdır ve sarhoşluk oranı daha düşüktür. İngiltere ve ABD gibi alkol tüketiminin olduğu fakat günlük yaşantıya dahil edilmemiş kùltürlerde ise alkol tüketimi iş çıkışı ya da hafta sonu gibi ara zamanlarda tüketilir. Bu sebeple sarhoşluk oranı daha yüksektir. Bu içme kùltürü bazı topluluklardaki alkol karşıtlığı geçmişi ile ilişkilidir (Savic ve ark., 2016). Room ve Mäkelä'ya (2000) göre ise bu iki içme kùltürü ayrımı, tüm dünyaya uygulanamaması sebebiyle eksiktir.

1.5.3. Psikolojik Faktörler

Alkol kullanım bozukluğunda depresyon ve anksiyete sıklıkla komorbid olarak gör÷lmektedir (Çelik ve ark., 2002). Bu negatif duygu durumları alkol kullanımına devam etmeye ve alkol kullanımının tekrarlanmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %80'inde depresif semptomlar gör÷lmüştür (Berglund, 1984). Bununla birlikte, Rodgers ve ark., (2000) yapmış

olduğu çalışmada, hiç alkol tüketmeyen bireyler ile aşırı miktarda alkol tüketen kişilerin az miktarda alkol tüketen kişilere göre daha fazla depresyon ve anksiyete problemi yaşadıkları görülmüş; depresyon ve anksiyete ile alkol kullanım bozukluğu arasında doğrusal bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

1.5.4. Genetik Faktörler

Alkol kullanımı yaygın bir davranış olmasına rağmen bazı bireyler alkolden daha olumsuz etkilenmektedir. Tek sefer alkol kullanımı da kişiler arasında farklı sonuçlara neden olmaktadır. Bu çeşitlilik genellikle genetik farklılıkların sonucudur (Wall ve ark., 2016). İkizler, evlat edinilmiş bireyler ve ailesinde alkol kullanım bozukluğu bulunan kişiler üzerinde yapılan çalışmalar ile alkol kullanım bozukluğunun genetik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kaya ve ark., 2017)

Genetik faktörler alkol bağımlılığı riskini etkiler fakat bunun için tek bir genden bahsetmek mümkün değildir (Edenberg ve Foroud, 2013). AKB için potansiyel risk faktörü çalışmaları etanol oksidasyon ve nörotransmitter regülasyonu ile ilişkili genler üzerine odaklanmıştır. Bu sebeple alkol metabolizma enzimleri, dopamin nörotransmitter sinyal molekülleri ve opioid sistem elemanlarını kodlayan genlerin varyantları bireyin alkol bağımlılığına yatkın hale gelmesine neden olabilir (Arunachalam ve Chandrasekaran, 2020). Genetik faktörler sadece alkol bağımlılığı riskini etkilemekle kalmayıp alkol tüketim miktarını ve alkol tüketimi ile ilişkili hastalık geliştirme riskini de etkileyebilir (Edenberg ve Foroud, 2013).

Genetik açıdan bireyin AKB geliştirme duyarlılığını etkileyen spesifik olmayan faktörler (anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar) ve dürtüsellik gibi (Cloninger, 1987) kişisel özelliklerdir. Bu genetik etkileyicilerin alkolün canlıdaki farmakodinamik düzenlenmesini etkileyerek MSS'deki nörotransmitter sistemlerinin yapısındaki farklılıkları yansıttığı, böylece kişinin AKB'ye yatkınlığına karar verdiği düşünülür (Nutt, 2014).

1.6. Endojen Opioid Sistem

Endojen opioidlerin alışkanlık edinme ve yaşam için gerekli tepkilerin verilmesinde kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (Hayward ve ark., 2006). Ayrıca, açlık, susama ve cinsel aktivite ile ilişkilidir (Simon, 1991). Alzheimer hastalarıyla yapılan bir çalışmada hafıza ile de ilişkili olabileceği anlaşılmıştır (Hiller ve ark., 1987). Endojen opioidlerin prolaktinden gonadotropine kadar farklı çeşitlilikte hormonların salgılanmasında modüle edici olduğu bilinmektedir. Şizofreni ve depresyon gibi mental hastalıklar ile ilişkisi bulunmaktadır. Sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki iletişimde görevli olduğu düşünülmektedir (Simon, 1991).

Her omurgalıda ve birkaç omurgasız canlı türünde dahi opioid maddeler için spesifik reseptör olduğu bilinmektedir (Simon, 1991). Hughes ve ark., (1975) opioid aktivitesi ve opiat reseptörleri için yüksek afinite gösteren, ilk endojen moleküllerin izolasyon ve kimliklendirmesini gerçekleştirmişlerdir. Bu iki beş peptitlik endojen moleküller, methiyonin enkefalin (Thy-Gly-Gly-Phe-Met) ve lösin enkefalindir (Thy-Gly-Gly-Phe-Leu). Daha sonra opioid aktivitesi gösteren hipofiz hormonu olarak bilinen peptitten elde edilen endorfinler (Bradbury ve ark., 1976; Cox ve ark., 1976), β -lipotropin ve dinorfin (Goldstein ve ark., 1979) dahil 12 peptit daha tanımlanmıştır (Simon, 1991).

1975 yılında Simon tarafından opioid peptitler için genel bir isim olarak endorfin (endojen morfinin kısaltılmış hali) önerilmiştir. Daha sonra terimin kullanımı spesifik polipeptitlere daralmış, (α , β , τ (tau) endorfin) ve genel terim olarak kullanışlılığını yitirmiştir (Simon, 1991).

Moleküler biyoloji araştırmaları ile bütün opioid peptitlerinin, 3 farklı gen tarafından kodlanan 3 farklı öncü proteinden (proopiomelanocortin (POMC), proenkefalin ve prodinorfin) elde edildiği ortaya çıkmıştır. Keşfedilen ilk öncü protein POMC olmuştur (Mains ve ark., 1977; Roberts ve Herbert, 1977). *POMC* geni 3 exon ve 2 introndan oluşur (Nakanishi ve ark., 1979). POMC elde edilen ilk

üründür, sonradan proteolitik enzim aktivitesi ile birçok aktif peptite dönüşür. Bu protein endorfinlerin öncü proteini olmanın yanı sıra adrenokortikotropin (ACTH) ve melanosit stimüle edici hormon ailesinin (α , β , τ -MSH) de öncü proteinidir (Simon, 1991). Hipofizin ara lobu POMC'nin ana kaynağıdır ve bu öncü proteinden elde edilen ana opioid peptit β -endorfindir. Başlıca hipofiz bezinde ve merkezi sinir sisteminde bulunur (Simon, 1991). Proenkefalin ilk olarak sığır adrenal korteksinde keşfedilmiş ve böylece enkefalin biyosentezi aydınlatılmıştır (Udenfriend ve Kilpatrick, 1983). Proenkefalin kodlayan gen (*PENK*) 4 exon ve 5 introndan oluşur (Comb ve ark., 1982). Son keşfedilen prekürsör protein ise prodinorfindir (*PDYN*) (Fischli ve ark., 1982) ve birçok memeli dokusundan (beyin, omurilik, hipofiz, böbreküstü bezleri ve cinsel organlar) izole edilmiştir. Dinorfin A ve B, α ve β neo-endorfin ve leu enkefalinin terminal uzantısı bu proteinden elde edilir (Simon, 1991). Bu üç öncü protein ve bunları kodlayan genler arasında yüksek benzerlikler bulunmaktadır. Neredeyse hepsi aynı aminoasit sayısına sahiptir, hepsinde benzer boyutta sinyal peptidinden önce sisteince zengin N terminal sekansı bulunur ve yüksek aminoasit homolojisine bulunur. Proenkefalin ve prodinorfin arasındaki benzerlik %50'den fazladır. Tüm bu bilgiler bu üç genin tek bir genin duplikasyonu ile oluştuğu hipotezinin doğmasına neden olmuştur (Simon, 1991).

Opioid reseptörleri G protein-kenetli reseptörleridir. Beyin, omurilik, deri, mide ve bağırsak yolunda bulunurlar (Janecka ve ark., 2004; Stein, 2016). Opioid reseptörleri ilk keşfedildiğinde tek bir reseptör tipi olduğu düşünülmüş olsa da daha sonra birden fazla opioid reseptörü olduğu keşfedilmiştir. Buna dair elde edilen ilk kanıt “geri çevrilemez omurilik rahatsızlığı” olan köpeklerde (chronic spinal dogs) morfin ve türevlerinin çalışıldığı araştırmalardan elde edilmiştir (Gilbert ve Martin, 1976). Araştırmaların sonucunda en az 3 farklı tipte opioid reseptörü olduğu anlaşılmıştır (morfin için μ , ketosiklozin için κ ve SKF-10047 (N-allil normetazosin) için Δ). Bu bileşenlerin her birinin oldukça farklı farmakolojik yapıları olduğu ve tedavi edilen köpeklerin yoksunluk sendromlarının farklı etki mekanizmaları ile baskılandıkları anlaşılmıştır (Simon, 1991). Enkefalinlerin keşfi ile bu polipeptitlerin bağlanabileceği başka bir reseptör daha olduğu düşünülmüştür. Enkefalinlerin izole edilmiş gine domuzu ileumunda kasılmayı baskılamada morfine göre daha az etkili

olduğu, fare vas deferensinde ise tam tersinin gerçekleştiği görülmüştür (Lord ve ark., 1977). Enkefalinleri tercih eden reseptörün vas deferenste bulunması nedeniyle Δ -reseptör olarak isimlendirilmiştir (Simon, 1991).

Keşfedilen bir diğer reseptör olan σ (sigma) başta opioid reseptörü olarak düşünülmüş olsa da reseptörün aktivitesinin opiat agonisti olan nalokson ile geri çevrilememesi nedeniyle opioid reseptörü olmadığı anlaşılmıştır. Reseptör aktivitesinin nalokson ile geri çevrilmesi opiat reseptörlerinin tanımlanmasında referans olarak alınmaktadır (Simon, 1991). Σ reseptörlerinin fensiklidin (angel dust, PCP) için bağlanma bölgesi bulundurduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Zukin ve Zukin, 1981). Nociceptin orfanin FQ peptit (NOP) reseptörü diğer bilinen 3 opioid reseptörüne evrimsel ve fonksiyonel homoloji göstermesine rağmen IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology)'a göre opioid reseptörlerinin farmakolojik olarak bir üyesi değildir. Opioid reseptör ailesinin non-opioid dalının bir üyesi olarak kabul edilebilir (Nutt, 2014).

Endojen opioid peptitlerin bağlandığı 3 opioid reseptörü mevcuttur: kappa opioid reseptörü (KOR), mü opioid reseptörü (MOR) ve delta opioid reseptörü (DOR). DOR ve MOR stimülasyonu nükleus akumbenste dopamin salınımını artırırken KOR dopamin salınımını baskılar (Chavkin ve ark., 1982; Fowler ve ark., 1994). Mü, kappa ve delta opioid reseptör alt tipleri beyin döngüsünde ortak analjezik etkiyi paylaşırlar fakat aynı zamanda her biri eşsiz etkiye ve beyin bölgelerinde spesifik dağılıma sahiptirler (Mansour ve ark., 1988; Wood, 1988). Beyin zarı (cerebral cortex), talamus ve periaqueduktal gri maddede (PAG) bulunan MOR'lara endorfin bağlanarak öföri, fiziksel bağımlılık ve nefes darlığına neden olur. Basolateral amigdalada ve nükleus akumbensteki MOR'lar öföriye neden olmanın yanı sıra ödüllendirici davranışların teşvik edici özellikleri ve hedef odaklı davranışta önemli rol oynar (Wassum ve ark., 2009, 2011). Endojen opioid sistemi ağrı modülasyonunda önemli bir role sahiptir. Akupunktur ve elektroakupunturun etkilerinin opiat antagonistleri tarafından geri çevrildiği gösterilmiştir (Pomeranz ve Chiu, 1976; Mayer ve ark., 1977). Bazı çalışmalarda opioid sistemin, popülasyonun %30'unda etkili olan plasebo analjezisinde (ağrının kesilmesi) rol oynayabileceği

belirtilmiştir (Levine ve ark., 1978). Akil ve ark. (1978) opioid peptitlerin salınımını araştırdıkları bir çalışmada, son evre kanser hastalarında beynin merkezi gri alanına elektrot implante edildikten sonra omurilik sıvısına (serebral spinal sıvı) yüksek endorfin salınımı olduğunu gözlemlemişlerdir. Farelerle yapılan bir çalışmada, elektroakupunktur ile opioid peptit salınımının analjezik etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Radyoimmünoassayler kullanılarak düşük frekansta elektroakupunkturun spinal perfüzata (dokulardan sızan sıvı) enkefalin salınımına, yüksek frekansta elektroakupunkturun ise dinorfin A salınımına neden olduğu belirlenmiştir (Han ve ark., 1984). Bu deneylerin sonucunda Δ ya da μ reseptörlerinin düşük frekansta uyarılırken κ reseptörlerinin ise ilk olarak yüksek frekansta aktive olduğu gösterilmiştir (Simon, 1991).

1.6.1. Mü Opioid Reseptörü (MOR)

Mü opioid reseptörü ödül sisteminin uyarımı için gerekli olan öföri hissini tetiklemesi nedeniyle (Contet ve ark., 2004; le Merrer ve ark., 2009) ilk keşfedilen opioid reseptörüdür (Pert ve Snyder, 1973). Fareler üzerindeki çalışmalar MOR'ların sosyal bağlanma ve anhedonide önemli role sahip olabileceğini göstermektedir (Cinque ve ark., 2012). MOR'un etkisinin yaş ile birlikte özellikle de ergenlik döneminde değiştiği bilinmektedir (Panksepp ve Lahvis, 2011). MOR'lar merkezi sinir sistemi (MSS) boyunca hem pre hem de post-sinaptik olarak bulunurlar (Nutt, 2014).

1.6.2. Delta Opioid Reseptörü (DOR)

DOR'lar MSS'de KOR VE MOR'lara kıyasla daha az bulunur. DOR yoğun olarak beynin kortikolimbik bölgelerinde bulunur (Nutt, 2014). Basal gangliada bulunan ve enkefalin bağlanan DOR'lar anksiyolitik (anksiyete azaltıcı) etki gösterir (Wang, 2019).

DOR'ların bağımlılık sürecindeki etkileri tartışmalı olsa da (Rodrigues-Arias, 2010) hem akut hem de kronik opioid maruziyetinde tolerans ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Cowan ve ark., 1988; Klein ve ark., 2008; Shippenberg, 2009).

1.6.3. Kappa Opioid Reseptörü (KOR)

KOR *OPRK1* geni tarafından kodlanır ve 7 transmembrandan oluşan G protein kenetli reseptör süperailisinin bir üyesidir. KOR endojen ligandı olan dinorfin ya da ekzojen agonisti ile uyarıldığında çoklu downstream efektörü gibi davranabilir (Bruchas ve Chavkin, 2010). KOR'lar beyin boyunca her yerde bulunurlar ve çeşitli nörotransmitter sistemlerini modüle ederler. Özellikle duygu, biliş ve motive edilmiş davranışları içeren beyin bölgeleri, ventral tegmental alan (ventral tegmental area-VTA), nucleus accumbens (NAc), dorsal striatum, prefrontal korteks, basolateral amigdala (BLA), pedunculopontine nükleus (PPN), locus coeruleus, substantia nigra, terminal striatumun bed nükleusu (BNST), hipotalamus ve terminal amigdalada bulunur (Wee ve Koob, 2010; Sirohi ve ark., 2012).

Kappa opioid reseptör (KOR) aktivasyonu dopamin salınımını baskılayıcı etki göstermektedir. KOR'ların madde ya da stres ile tekrarlanmış uyarımı dinorfin/KOR sisteminin aktivasyonunun artması ile sonuçlanır. KOR fonksiyonundaki bu artış dopamin salınımını azaltarak ya da dopamin transporter işlevini artırarak homeostatik dengeyi bozar ve dopamin sinyalizasyonunu baskılar (Karkhanis ve ark., 2017). Uzun süreli madde bağımlılığı gibi sosyal ve fiziksel stres kaynakları kortikotropin salıcı hormon (CRF) uyarımı aracılığıyla KOR fonksiyonunu artırarak bağımlı bireylerde depresmeyi kolaylaştırır (Bruchas ve ark., 2010; Van't Veer ve ark., 2012).

KOR'un aktivasyonu ile oluşan tam etki çeşitlidir ve bulunduğu nöronun pre ya da post sinaptik olmasına göre farklılık gösterir (Karkhanis ve ark., 2017). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada kappa opioid reseptörleri sosyal oyun davranışında

azalma ile ilişkili bulunmuştur (Trezza ve ark., 2011). KOR agonistlerinin yoksunluk ve madde tüketimini azaltıcı özelliği olduğu için bağımlılık karşıtı etkileri olduğu düşünülmektedir (Shippenberg ve ark., 2001; Graziane ve ark., 2013; Freeman ve ark., 2014). Ayrıca KOR antagonistlerinin alkol ve madde tüketiminin tekrarlamasına karşı koruduğu da gösterilmiştir (Wee ve Koob, 2010; Chavkin, 2011). KOR antagonistlerinin alkole maruz kalmayan sıçanlarda etkisi yokken alkole maruz kalan sıçanlarda aşermeyi azalttığı görülmüştür (Walker ve ark., 2011).

Dinorfinin beynin stres yanıt sisteminin tamamlayıcı parçası olduğu kabul edilir. Ağrılı, gergin ve stresli uyarana maruz kalma durumunda dinorfin salınımı gerçekleşir (Chavkin, 2013). Dinorfin hem bağımlı olunan maddenin akut tüketiminde hem de yoksunluğunda artış gösterir (Wee ve Koob, 2010). Dinorfin/KOR sistemi karmaşık bir işleyiştir ve bazen ödül ilişkili davranışlara karşıt etki gösterir (Karkhanis ve ark., 2017).

1.6.4. Dinorfin/KOR Sistemi ve Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkol tüketimi ile beyinde MOR'a bağlanan beta endorfin salınımı uyarılır ve sonucunda ödül hissi oluşur. Sonrasında ise MOR aracılığı ile değişmiş olan duygu durumunu eski haline getirmek için dinorfinler salınır. Kronik alkol maruziyeti sonrasında amigdalanın merkezi çekirdeğinde DYN/KOR sisteminin upregüle olduğu gözlenmiştir (Erikson ve ark., 2018). DYN/KOR sistemi alkol bağımlılarında ruh hali ve kontrol mekanizmaları ile ilişkilidir (Preuss ve ark., 2013). Beyindeki dinorfin/KOR sisteminin hayvan ve insanlarda depresyonla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Stres hayvanlarda dinorfin ifadesini artırır, KOR antagonistleri stresin etkilerini bloke ederken antidepresan benzeri etki oluşturur. KOR'ların dinorfinler tarafından stresle ilişkili aktivasyonu hayvanlarda depresyon benzeri etkilere sebep olur. Yapılan bir çalışmada *PDYN* ve *OPRK1*'in negatif aşermeyi ve depresyon semptomlarının seviyesi araştırılmıştır ve *PDYN* rs910080 polimorfizminin negatif aşerme ve depresif sendrom yoğunluğu ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Karpayak ve ark., 2013).

Birçok reseptör ligandının öncü proteini olan prodinorfin *PDYN* geni tarafından kodlanır (Horikawa Saburo ve ark., 1983). İnsan *PDYN* geni 4 ekzon içerir, 15.3 kb uzunluğundadır ve 20. kromozomda bulunur. Dinorfinler *PDYN* geni tarafından kodlanan prodinorfinlerin proteolitik işlenmesi sonucu elde edilir (Krebs ve ark., 1994) ve *OPRK1* geni tarafından kodlanan kappa opioid reseptörlerine bağlanarak presinaptik dopaminerjik sinir uçlarında dopamin salınımını engellerler (Faisal ve ark., 2014). Böylelikle dinorfinler madde ile indüklenmiş sinaptik dopamin artışından sonra ekstraselüler dopaminin azaltılmasında, madde bağımlılığında ve toleransta koruyucu ya da düzenleyici role sahip olur. DYN/KOR sistemi insanlarda olumsuz hislerle, hayvanlarda ise isteksiz davranışlarla ilişkiliyken mü ve delta opioid reseptörleri ve bunların ligandları ödül hissi ile ilişkilidir (Nealey ve ark., 2011). Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde DYN/KOR sisteminin ifadesinin arttığı bilinmektedir. Yüksek dinorfin seviyesi negatif aşerme ve madde yoksunluğu ile ilişkili disfori ve arhedonia oluşumuna neden olur (Bazov ve ark., 2018). Prodinorfin kodlayan genin promotör bölgesinde tekrar sayısına bağlı olarak genin ifadesini etkileyen bir tandem repeat polimorfizmi belirlenmiştir. Düşük tekrar sayısına sahip kişilerin alkol kullanım bozukluğu ve dürtüsellik gibi engellenemeyen davranışlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Flory ve ark., 2011). Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda dinorfinler ve kappa opioid sistem reseptörlerindeki adaptasyonların alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Etanol DYN/KOR sisteminin aktivitesini artırır. Upregüle dinorfinler kronik alkol maruziyeti sonrası yoksunlukta alkol tüketimini artırabilir (Taqi ve ark., 2011)

1.7. Amaç

Alkol kullanım bozukluğunun genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu psikolojik bir rahatsızlık olduğu bilinmektedir. Genetik etkilerin belirlenmesi hem tedavide hem de kişinin bağımlılık geliştirmemesi için alınacak önlemlerin belirlenmesinde faydalı olacaktır. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde sıklıkla depresif etkiler görülmekte ve bu da kişinin negatif aşerme denilen negatif duygular sebebiyle alkol tüketimi olarak ifade edilebilecek olan içiciliğe sevk etmektedir. Bu

olumsuz duygu durumlarının oluşmasının sebeplerinden biri kappa opioid reseptör ligandı olan dinorfinlerdir. Dolayısıyla, *PDYN* genindeki rs910080 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu ve depresif etkiler ile ilişkisinin araştırılması tedavide daha yararlı sonuçlar alınmasını sağlayabilir. Türkiye popülasyonunda *PDYN* gen polimorfizmleri ile alkol kullanım bozukluğu ve buna eşlik eden depresif etkileri içeren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı Türk erkek alkol bağımlılarında alkol kullanım bozukluğu ile *PDYN* rs910080 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu polimorfizmin depresif etkilerle ilişkisini belirlemektir.



2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇLER

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Restriksiyon Enzimi (SduI (Bsp1286I))	Thermo Scientific
Primerler	Ella Bio
Etanol	Merck
Agaroz	Hi-Media
Etidyum Bromür	Appllichem
6X loading çözeltisi	Qiagen
DNA polimeraz	Ampliqon
ClearBand DNA Marker 100bp-Green	EcoTech Biotechnology
dNTP mix	Fermentas
MgCl ₂	Fermentas
Nükleaz içermeyen su	HiGenoMB

2.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran alkol kullanım bozukluğu tanısı almış 100 erkek birey dahil edilmiştir.

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

- i. 18-65 yaş aralığında olan,

- ii. “Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması-10 (International Classification of Diseases/ICD10)” kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı alan,
- iii. Ayaktan ya da yatarak tedavi edilmesine karar verilen.
- iv. Sigara kullananlar

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- i. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik rahatsızlığı olanlar,
- ii. Psikiyatrik ilaç kullananlar
- iii. Alkol ve sigara dışında kokain, cannabis, opiyat, halüsinojen vb. bağımlılık yapan madde kullanan bireyler

Çalışmaya katılacak olan her birey doğum tarihleri, eğitim durumları, meslekleri, medeni durumları, sigara kullanım süreleri, ilk kez alkol aldıkları yaşları, son bir yıl içindeki alkol tüketim sıklıkları, hangi alkol türünü tükettikleri, alkol kullanımını kesmeleri ya da azaltmaları durumunda yaşadıkları belirtileri, alkol tüketmedikleri en uzun süreyi ve kullandıkları bir ilaç olup olmadığı gibi bilgileri içeren bir form doldurmuştur.

Çalışma için uygun olan her bireyden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Örneklemeler Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve kurumsal etik kuruldan insan deneklerin kullanımı için onay (onay numarası ve yıl: I3-220-21, 2021) alınmıştır. Yaş, medeni durum, eğitim ve çalışma durumu, alkol bağımlılığına başlama yaşı ile ilgili sosyo-demografik bilgileri toplamak için bir anket kullanıldı.

2.3. Beck Depresyon Envanterinin Doldurulması

Çalışmaya dahil edilen her birey Beck Depresyon Envanteri (BDI-II)’ni de doldurmuştur. BDI-II’nin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği Hisli ve arkadaşları tarafından 1988 yılında gösterilmiştir (Hisli ve ark; 1988). BDI-II,

depresyonun duygudurum, intihar düşünceleri, yorgunluk, sosyal geri çekilme, ceza, suçluluk, kararsızlık, iş güçlüğü, başarısızlık duygusu, sinirlilik ve somatik gibi karakteristik tutum ve semptomlarını psikiyatrik ve normal popülasyonlarda ölçmek için geliştirilmiş olan Likert tipi 21 maddelik bir öz bildirim aracıdır. Bu ölçek 0 ile 3 arasında değişir ve toplam puan madde puanlarının (0 ile 63 arasında değişen) toplamı ile hesaplanır. Ölçeğin kesme noktası olarak 17 puan ve üstü olarak değerlendirilecektir.

2.4. Kan Örneklerinin Toplanması

1. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerden hastaneye ilk başvurdıklarında mor kapaklı (EDTA'lı) tüplere 1 adet venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan kan örnekleri genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmıştır.
2. EDTA'lı tüplere toplanan kan örnekleri genetik polimorfizm çalışmaları yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır.

2.5. Sıvı kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu

-20°C'de saklanan kan örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve GeneJET™ Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit ile DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

1. Sıvı kan örneklerinden 200 µl alınarak mikrosantrifüj tüplerine (1,5 ml) konulmuş daha sonra üzerine 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklenmiştir. Vorteks işlemi yapılarak karıştırılmıştır.
2. Karışımın üzerine 400 µl liziz solüsyonu eklenmiş ve vorteks işlemi ile karıştırılmıştır.
3. Örnekler 56°C'lik su banyosunda 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sırasında hücrelerin tamamen parçalanması için karıştırma işlemi yapılmıştır.
4. Karışımın üzerine 200 µl etanol eklenmiş ve yeniden vortekslenmiştir.

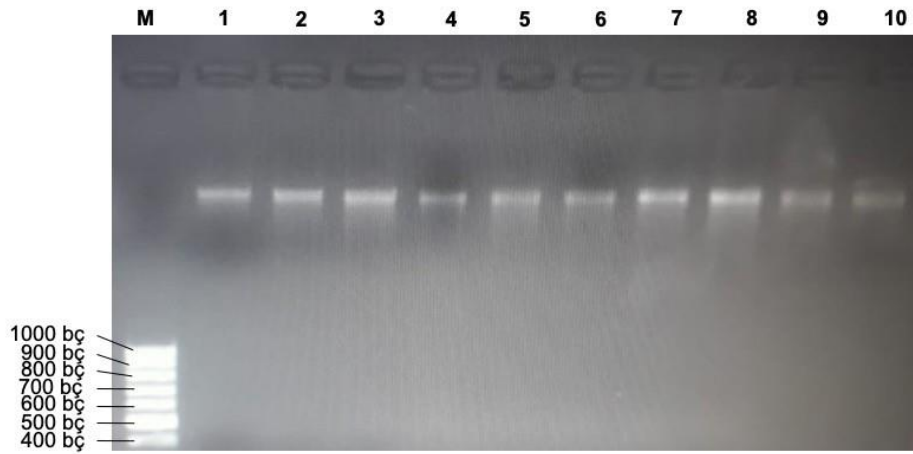
5. Hazırlanan karışım spin kolonlara aktarılmış daha sonra 8000 rpm’de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj bitiminde toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır. Spin kolonlar yeni toplama tüplerine konmuştur.
6. Karışımın üzerine 500 µl “Wash Buffer 1” eklenmiş ve 8000rpmde 1 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant dökülmüş ve spin kolon aynı toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
7. Karışımın üzerine 500 µl “Wash Buffer 2” eklenmiş ve 10000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilmiştir.
8. Süpernatant atılmış ve kolon aynı toplama tüpüne yerleştirilerek 10000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
9. Süpernatant atılmış ve kolonlar steril 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüplerine transfer edilmiştir.
10. Kolonun üzerine 200 µl “elüsyon tamponu” kolonun ortasına gelecek şekilde eklenmiş ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj yapılmıştır.
11. Son olarak spin kolon atılmış ve elde edilen DNA steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır. PCR yapılana kadar -20°C’de saklanmıştır.

2.6. İzole edilen DNA’ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

Elde edilen DNA’ların varlığının belirlenmesi için %1’lik agaroz jelde DNA’lar yürütülmüştür.

1. Agarozdan 700 mg tartılmış, 1X TBE çözeltisinden 70 ml ölçülmüş ve agaroz mikrodalga fırında çözdürülmüştür.
2. Oda sıcaklığında çözelti soğutulmuştur.
3. Çözeltiye 6 µl EtBr (10 mg/ml) eklenmiş ve erlen çalkalanarak karışması sağlanmıştır.
4. Karışım tarakları yerleştirilmiş jel kalıbına dökülmüştür. Oluşan hava kabarcıkları patlatılmıştır.
5. Oda sıcaklığında jelin katılaşması sağlanmıştır.

6. Jel tarakları ve bariyerleri çıkarılan jel, jel kuyucukları katot elektrot tarafına gelecek şekilde yürütme tankına yerleştirilmiştir.
7. Tanka jelin üstünü kaplayacak kadar 1X TBE çözeltisi eklenmiştir.
8. Buz kalıbı üzerine yerleştirilmiş parafilm üzerinde 1 µl “6X-Jel Loading Buffer” ve 1 µl DNA örneği karıştırılmıştır.
9. Karışım jel kuyucuklarına yüklenmiştir.
10. Karışım kuyucuklara yüklendikten sonra yürütme tankının kapağı kapatılmış ve tankın anot ve katot uçlarına dikkat edilerek anot ve katot uçlarının bağlantıları takılmıştır.
11. Güç kaynağı 70 mA’e ayarlanmış ve örnekler jel üzerinde 40 dakika yürütülmüştür.
12. UV ışık altında DNA’ların varlığı tespit edilmiştir.



Şekil 2. 1. Qiagen Mini Kit ile sıvı kanlardan elde edilen DNA’ların agaroz jeldeki görüntüsü

2.7. İzole Edilen DNA’ların Genotiplendirilmesi

PDYN rs910080 polimorfizmi “Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR=Polymerase chainreaction)- Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP=Restriction Fragment Length Polymorphism)” yöntemi ile genotiplendirilmiştir. İlgili SNP’i içeren gen bölgesi, izole edilen DNA’lar kullanılarak PCR ile çoğaltılmıştır. PCR yönteminin optimizasyonu, PCR bileşenlerinin miktarlarının ve PCR koşullarının (sıcaklık, süre vb.) değiştirilmesi ile

gerçekleştirilen çok aşamalı bir işlemdir. Optimize edilen PCR bileşen miktarları ve PCR koşulları aşağıda verilmiştir (Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2.)

Çizelge 2.1. PDYN rs910080 gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok Konsantrasyonları	Reaksiyona Konulan Miktar	25 µl'lik Reaksiyon Karışımındaki Son Konsantrasyon
10 X PCR Buffer	10X	2,5 µl	1X
dNTP karışımı	2 mM	2 µl	0,16 µM
F Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
R Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
DNA Polimeraz	5 U/µl	0,125 µl	1,25 U
MgCl₂	25mM	1.25 µl	1,25 mM
DNA		2 µl	~200 ng
Steril dH₂O		166,25 µl	

Çizelge 2.2. PDYN rs910080 gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı

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

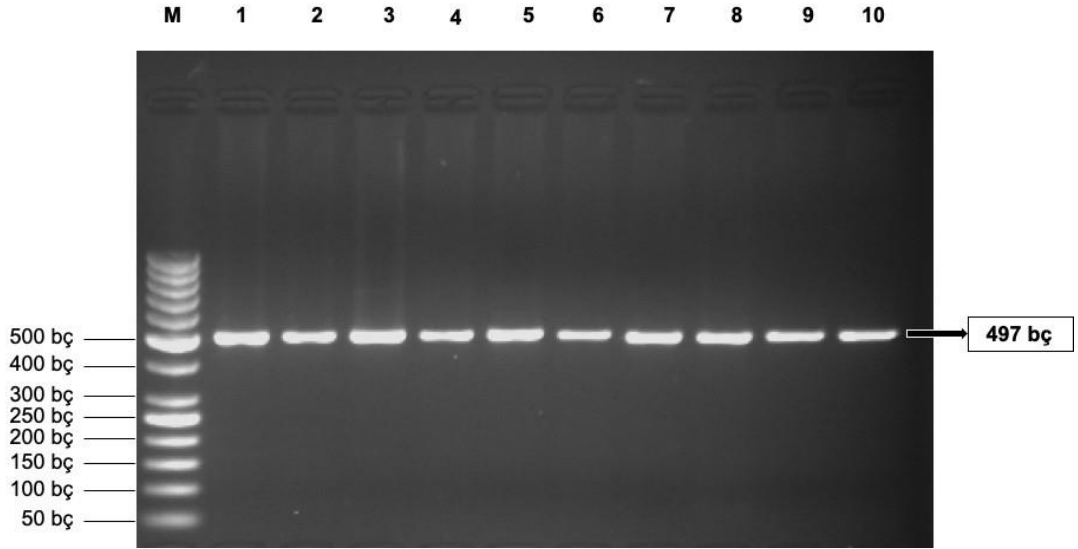
PCR için oligonükleotid dizaynı: Bu amaçla öncelikle, literatürde daha önce yayınlamış çalışmalardan yararlanılmıştır. Bu çalışmalarda, kullanılan oligonükleotit primerlerin uygunluğu, Ensembl ve PubMed veritabanları ile kontrol edilmiştir. Çizelge 2.3’de PDYN rs910080 gen polimorfizmlerinin genotiplendirilmesi için kullanılan forward ve reverse primerlerin özellikleri sunulmuştur.

Çizelge 2.3. PDYN rs910080 gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri

PDYN rs910080	F Primer (5’-3’)	R Primer (5’-3’)
	CAATGCCCAGTGCGTATGT	CTTTGGAGACGATGCTTTAGGT
Uzunluk	19	22
Erime Sıcaklığı (T _m)	60,6 °C	59,8 °C
Primerler arası T _m farkı	0,8 °C	

2.7.1. PCR Ürünü için Agaroz Jel Hazırlanması

PCR ürünlerinin kontrolü %1'lik agaroz jelde yapılmıştır. . Jel hazırlanırken 1200 mg agaroz 120 ml 1X-TBE tampon çözeltisi içinde eritilmiştir. İşleme bölüm 2.6'da anlatılan şekilde devam edilmiştir. PCR işleminden sonra 497 baz çifti (bç) uzunluğundaki ürünün agaroz jel elektroforezi Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. *PDYN* rs910080 gen polimorfizmine ait 497 bç'lik PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: 50 bç ladder; 1-10: 497 bç PCR ürünü)

2.7.2. PCR Ürünlerinin *Sdu1* (*Bsp1286I*) Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi

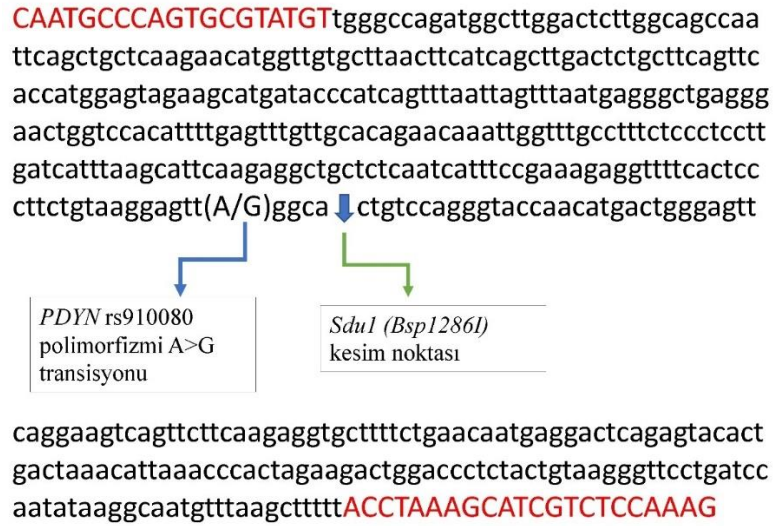
PDYN rs910080 genotiplerini belirlemek için *Sdu1* (*Bsp1286I*) restriksiyon enzimi kullanılarak PCR sonucu elde edilen 497 bç uzunluğundaki ürünler kesilmiştir. *Sdu1* (*Bsp1286I*) enzimi ile kesim koşulları ve kesim sonrası oluşan ürünlerin boyutları Çizelge 2.4'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. PDYN rs910080 gen polimorfizmini belirlemek için kullanılan Sdu1 (Bsp1286I) restriksiyon enziminin kesim koşulları

Polimorfizm	PCR Ürünü	Restriksiyon Enzimi	Kesim Ürünleri (bç)	Kesim Koşulları
PDYN rs910080	497 bç	Sdu1 (Bsp1286I) (37°C'de 1 saat inkübasyon)	AA: 497 AG: 497+305+192 GG: 305+192	1 µl Tango Buffer 1 µl enzim 3 µl su 5 µl PCR ürünü

2.7.3. Sdu1 (Bsp1286I) Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi

Sdu1 (Bsp1286I) restriksiyon enzimi, ACTGGG dizisini tanıyıp 5 baz sonra kesim yapmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. PDYN rs910080 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 497 baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, Sdu1 (Bsp1286I) restriksiyon enziminin kesim noktası (yeşil ok) ve rs910080 (A>G) tek nükleotid polimorfizmi (mavi ok) görülmektedir

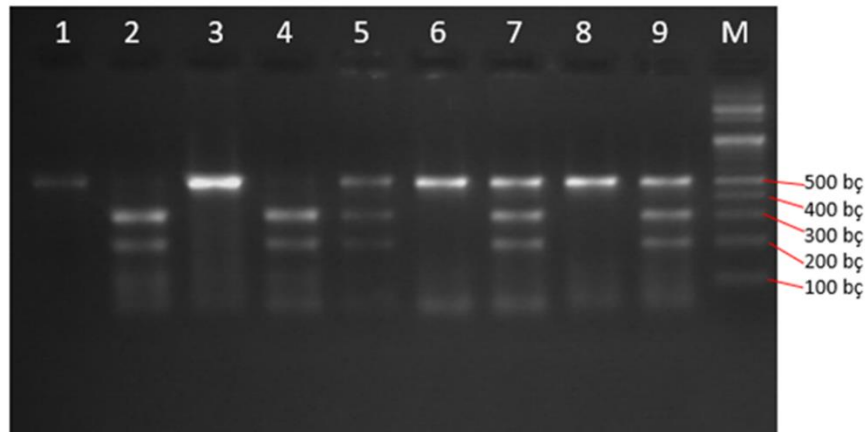
Homozigot yabancı genotip (AA); *Sdu1* (*Bsp1286I*) enziminin tanıdığı kesim bölgesinin içermez ve kesim gerçekleşmez. Jelde 497 bp uzunluğunda tek bir bant görünür.

Homozigot variant genotip (GG); *Sdu1* (*Bsp1286I*) enzimi 5' ucundan **GDGCH^AC** dizisini tanır ve kesim yapar. PCR sonucu elde edilen 497 bp'lık DNA dizisi 192 ve 305 bp olmak üzere 2 oligonükleotit parçasına bölünür. Jelde 2 bant gözlenir.

Heterezigot genotip (AG); DNA'nın bir ipliğinde A, bir ipliğinde G bazı bulundurması nedeniyle jelde 3 bant görülür.

2.7.4. Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

Sdu1 (*Bsp1286I*) restriksiyon enzimiyle yapılan kesim sonrası oluşan ürünler %2'lik agaroz jelde yürütülmüştür. Agaroz jel hazırlanırken bölüm 2.7.1'de anlatılan ölçüm işlemleri ve bölüm 2.6'da anlatılan jel hazırlama yöntemi uygulanmıştır. Oluşan ürünlerin görüntülenmesi için "Syngene Jel Görüntüleme Sistemi" kullanılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 497 bp'lık PCR ürününün *Sdu1* (*Bsp1286I*) *Bsp1286I* restriksiyon enzimiyle kesim sonucu oluşan ürünler. (M: 100 bp ladder; 1, 3, 6 ve 8= AA genotip: 497 bp; 5, 7 ve 9 AG genotip: 497, 305 ve 192 bp; 2 ve 4 = GG genotip: 305 ve 192 bp)

2.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS V20 kullanılarak karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Genlerin alel ve genotip frekansları çıkarılmış ve Hardy-Weinberg dengesine uyum gösterip göstermediği araştırılmıştır ($p^2+2pq+q^2=1$). Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. Nicel 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. Grupların üçlü olması durumunda ise, gruplar, normal dağılımda One-way ANOVA, normal dağılım yoksa non-parametrik karşılığı Kruskal Wallis Testleri ile karşılaştırılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Bu çalışmada *PDYN* rs910080 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan bireylerdeki depresif belirtilere etkisi araştırılmıştır. *PDYN* rs910080 polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiş, depresif belirtilerin yoğunluğu Beck Depresyon Envanteri-II kullanılarak ölçülmüştür.

3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen toplam erkek birey sayısı 100'dür. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, kilo, medeni durum, eğitim durumu, alkole başlama yaşı ve mesleki durum gibi demografik bilgileri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Bu çalışmada *PDYN* rs910080 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan bireylerdeki depresif belirtilere etkisi araştırılmıştır. *PDYN* rs910080 polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiş, depresif belirtilerin yoğunluğu Beck Depresyon Envanteri-II kullanılarak ölçülmüştür.

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan AKB tanısı almış bireylerin sosyodemografik bilgileri

Sosyodemografik özellikler	AKB (n=100)	
Eğitim Durumu	n	% (95 CI)
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)
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)
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)
Alkol Tüketim Sıklığı	n	%
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)
Yaş (Yıl) Ort.±S.S. Min-maks.	45,1±9,88 (23-69)	
Sigara Kullanım Süresi Ort.±S.S. Min-maks.	24,38±10,39 (3-46)	
Günlük Sigara Kullanımı (Paket) Ortanca (ÇAA)	1 (1-2)	
Yıllık Sigara Tüketimi Ortanca (ÇAA)	30 (20-46)	
Alkole Başlama Yaşı Ortanca (ÇAA)	17 (15-20)	

Çalışmaya katılan bireylerinin yaş ortalaması 45,1±9,88 (23-69) yıl olarak bulunmuştur. Eğitim durumlarına bakıldığında kişilerin %24'ünün ilkokul, %36'sı lise, %34'ünün üniversite ve %6'sının ise yüksek lisans ya da doktora mezunu olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılanların %24'ü bekar, %47'si evli ve %29'u ise boşanmış, dul ya da ayrı yaşamaktadır. Mesleki durumlarına bakıldığında ise %56'sının çalıştığı, %27'sinin çalışmadığı, %3'ünün yarı zamanlı olarak çalıştığı ve %14'ünün emekli olduğu görülmüştür.

3.2. PDYN rs910080 Polimorfizminin Analiz Sonuçları

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde PDYN rs910080 polimorfizminin genotip frekansları AA, AG ve GG için sırası ile %41, %50 ve %9 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.2). PDYN rs910080 polimorfizmi için belirlenen alel frekansları A aleli için %66 (n:132), G aleli için ise %34 (n:68) olarak saptanmıştır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.2. *PDYN* rs910080 polimorfizminin genotip frekansları

<i>PDYN</i> rs910080 polimorfizmi	Genotip Frekansları	
	n	%
AA (Homozigot Yabanıl)	41	41
AG (Heterozigot)	50	50
GG (Homozigot Vartant)	9	9

Çizelge 3.3. *PDYN* rs910080 polimorfizminin alel frekansları

Alel (A/G)	Alel Frekansı	
	n	%
A	132	66
G	68	34

Yapılan istatistiksel analizler neticesinde alkol kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerde, *PDYN* rs910080 gen polimorfizminin genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4)

Çizelge 3.4. *PDYN* rs910080 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları

Genotip Frekansları	AA Homozigot Yabanıl (n)	AG Heterozigot (n)	GG Homozigot Varyant (n)	Toplam (n)
Gözlenen	41	50	9	100
Beklenen	43,6	44,9	11,6	100,1
Serbestlik Derecesi 2		$\chi^2=1,30$		p=0,25

3.3. *PDYN* rs910080 Polimorfizmi genotiplerine göre sigara kullanım ve alkole başlama yaşı verileri

AKB tanımlı bireylerin sigara kullanım süreleri, sigara kullanım miktarları, yıllık tükettikleri sigara paketi miktarı ve alkole başlama yaşları *PDYN* rs910080 polimorfizminin genotiplerine göre kıyaslanmıştır (Çizelge 4.4). AA genotipli bireylerin (n=41) ortalama sigara kullanım süresi $22,60 \pm 9,13$ (3-38) yıl, AG genotipli bireylerin (n=50), $25,61 \pm 11,01$ (4-46) yıl ve GG genotipli bireylerin (n=9) ise $25,44 \pm 11,57$ (10-40) yıl olduğu belirlenmiştir. Sigara kullanım süreleri normal dağılım göstermesi sebebiyle ko-dominant modele göre Oneway ANOVA testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sigara kullanım süresi ve genotipler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,377$). Normal dağılım göstermeyen günlük ve yıllık tüketilen sigara miktarı ile alkole başlama yaşı ko-dominant modele göre Kruskal-Vallis testi ile analiz edilmiştir. Günlük kullanılan sigara miktarı ile genotipler arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p=0,006$), yıllık tüketilen sigara miktarı ($p=0,687$) ve alkole başlama yaşı ($p=0,995$) ile genotipler arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Günlük tüketilen sigara miktarı AA genotipli bireylerde 1,5 paket, AG ve GG genotipli bireylerde ise 1'er paket olarak bildirilmiştir. Yıllık tüketilen sigara miktarları genotiplere göre kıyaslandığında AA ve GG genotipli bireylerin değerlerinin aynı (30 paket), AG genotipli bireylerin ise 26,5 paket olduğu görülmüştür. Alkole başlama yaşlarına göre değerlendirildiklerinde ise AA genotiplileri bireylerin alkole başlama yaşı 17, AG genotiplilerin 16,5 ve GG genotipli bireylerin ise 16 olduğu görülmüştür.

A-dominat (en az bir A aleli bulunduran, AA+AG) ve A- resesif (en az bir G aleli bulunduran, AG+GG) modele göre sigara kullanım süresi t-testi ile günlük ve yıllık sigara tüketim miktarları ve alkole başlama yaşı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. A-dominat modele göre AA+AG genotipli bireylerin sigara kullanım süresi ortalama $24,27 \pm 10,32$ yıl, A-resesif modele göre ise AG+GG genotipli bireylerin ortalama sigara kullanım süresi $25,58 \pm 11,06$ yıl olarak belirlenmiştir. Günlük ve yıllık tüketilen sigara miktarı ile alkole başlama yaşlarında ortanca değerler verilmiştir. A-dominat modele göre günlük tüketilen sigara miktarı

1 paket, yıllık tüketilen sigara miktarı 30 paket ve alkole başlama yaşı 17 olarak belirlenmiştir. A-resesif modele göre ise günlük tüketilen sigara miktarı 1 paket, yıllık tüketilen sigara miktarı 27 paket ve alkole başlama yaşı 16 olarak hesaplanmıştır. T-testi sonucuna göre sigara kullanım süresi ile en az bir A alleli bulundurma ($p=0,75$; $t=-0,325$) ve en az bir G aleli bulundurma ($p=0,16$; $t=-0,22$) arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Mann-Whitney U testi sonucuna göre en az bir A aleli taşıma ($p=0,012$) ve en az bir G aleli taşıma ($p=0,010$) ile günlük tüketilen sigara miktarı arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Yıllık tüketilen sigara miktarı ile A aleli taşıma ($p=0,4$) ve alkole başlama yaşı ile A aleli taşıma ($p=0,99$) arasında ise anlamlı ilişki bulunmamaktadır. En az bir G aleli taşıma ile yıllık tüketilen sigara ($p=0,69$) miktarı ve alkole başlama yaşı ($p=0,92$) arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çizelge 3.5. Çalışmaya katılan bireylerin genotiplere göre sosyo-demografik özelliklerinin kıyaslanması

PDYN rs910080 Genotipleri	(Ko-dominant model)			(A-Dominant model)	(A-Resesif model)
	AA (n=41)	AG (n=50)	GG (n=9)	AA+AG (n=91)	AG+GG (n=59)
YAŞ	43,02	46,31	45,57	44,84	46,22
p-değeri One-Way ANOVA	p=0,41 F=0,91			p=0,18 t=-1,364	p=0,83 t=-0,22
SİĞARA SÜRE* (Ort±SS/Min- Max)	22,60±9,13 (3-38)	25,61±11,09 (4-46)	25,44±11,56 (10-40)	24,27±10,32 (15,75-30)	25,58±11,06 (4-46)
p-değeri One-Way ANOVA	p=0,38 F=0,98			p=0,74 t=-0,32	p=0,16 t=-1,41
SİĞARA MİKTAR** (Ortanca-IQR)	1,5 (1-2)	1 (1-1,5)	1 (0,6-1)	1 (1-2)	1 (1-1,5)
Kruskal-Wallis Mann- Whitney U	p=0,006 $\chi^2=10,34$			p=0,012 U=215,0 Z=-2,513	p=0,01 U=845,5 Z=-2,592

Sigara paket yılı** (Ortanca-IQR)	30 (19,50)	26,5 (20-48)	30 (12,5-40)	30 (20-49)	27 (19,5-45)
Kruskal-Wallis Mann- Whitney U	p=0,69 $\chi^2=0,75$			p=0,398 U=214,5 Z=-0,854	p=0,69 U=790,0 Z=-0,399
Alkole başlama yaşı** (Ortanca-IQR)	17 (14,19)	16,5 (15-20,75)	16 (15,5-19)	17 (14,5-20)	16 (15-20)
Kruskal-Wallis Mann- Whitney U	p=0,99 $\chi^2=0,01$			p=0,99 U=399,5 Z=-0,12	p=0,92 U=1155,5 Z=-0,92

*İkili gruplar hesaplanırken t-testi, üçlü gruplar hesaplanırken One Way ANOVA testi uygulanmıştır.

**İkili gruplar hesaplanırken Mann-Whitney U, üçlü gruplar hesaplanırken Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

3.4. Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Hastaların PDYN 910080 Genotipleri ile Beck Depresyon Envanteri-II Skorlarının Karşılaştırılması

Alkol kullanım bozukluğu tanısı alan hastaların depresif yoğunlukları Beck Depresyon Envanteri-II ile hesaplanmıştır. Çalışmaya katılanların depresif skorlarının ortalaması $22,66 \pm 11,75$ (0-49) olarak bulunmuştur. Depresyon ölçek puanları PDYN 910080 polimorfizmi genotiplerine göre de karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.5). Kodominant modele göre AA genotipli bireylerin depresif yoğunlukları $23,56 \pm 11,54$ (1-48), AG genotipli bireylerin $22,44 \pm 12,30$ (0-49) ve GG genotipli bireylerinki ise $19,78 \pm 11,92$ (2-35) olarak hesaplanmıştır. A-dominant modele (n=91) göre en az bir A aleli taşıyan (AA+AG) bireylerin depresif yoğunlukları $22,94 \pm 11,75$ (0-49) ve A aleli taşımayanların (GG) depresif skorları $19,78 \pm 11,92$ (2-35) olarak belirlenmiştir. A-resesif modele (n=59) göre ise en az bir G aleli taşıyan (AG+GG) kişilerin depresif skoru $22,03 \pm 12,18$ (0-49) ve G aleli taşımayanların (AA) depresif skorları $23,56 \pm 11,54$ (1-48) olarak bulunmuştur. İstatistiki hesaplamalar yapılırken BDE-II verilerinin normal dağılım göstermesi sebebiyle kodominant modele göre hesaplamalarda Oneway ANOVA, A-dominant ve A-resesif modele göre hesaplamalarda ise t-testi kullanılmıştır. Kodominant

($p=0,674$), A-dominat ($p=0,443$; $t=0,77$) ve A-resesif ($p=0,525$; $t=0,64$) modele göre Beck Depresyon skorları ile genotipler arasında anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Çizelge 3.6. Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Bireylerin *PDYN* 910080 Genotipleri ile Beck Depresyon Envanteri Skorlarının Karşılaştırılması

PDYN rs910080 Genotipleri	(Ko-dominant model)			(A-Dominant model)	(A-Resesif model)
	AA (n=41)	AG (n=50)	GG (n=9)	AA+AG (n=91)	AG+GG (n=59)
BDE Ort.±S.S (min.- maks.)	23,56±11,17 (1-48)	22,44±12,31 (0-49)	19,78±11,92 (2-35)	22,94±11,76 (0-49)	22,03±12,19 (0-49)
İstatistiksel analiz* (P değeri)	$p=0,674$ $f=0,39$			$p=0,443$ $t=0,77$	$p=0,525$ $t=0,64$

*İkili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t-testi, üçlü grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanılmıştır.

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada *PDYN* rs910080 tek nükleotit polimorfizminin, dinorfinlerin negatif duygu durumuna sebep olması nedeniyle alkol kullanım bozukluğu tanısı almış Türk erkek bireylerdeki depresif semptomların şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Daha önceki çalışmalarda farklı populasyonlarda *PDYN* gen polimorfizmlerinin, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde negatif aşırma (Karpyak ve ark., 2013; Preuss ve ark., 2013; Winham ve ark., 2015) ve depresyon (Karpyak ve ark., 2013) ile ilişkisi rapor edilmiştir. Dolayısıyla, Türk erkeklerinde *PDYN* rs910080 polimorfizmi ile depresif semptomların ilişkisi ilk kez irdelenmiştir.

PDYN geni tarafından kodlanan prodinorfin (preprodinorfin), endorfin ve dinorfinlerin öncü molekülüdür (Yuferov ve ark., 2010). Kappa-opioid reseptörlerinin endojen ligandı olan dinorfin proteinini *PDYN* geninin fonksiyonel varyantları downstream sinyal yolağını engeller ve tüm biyolojik iletişim ağlarını etkiler. Dinorfinler, *PDYN* gen ürünlerinin posttranslasyonel kesimi sonucu oluşan ürünlerdir (Wang ve ark., 2019). Üç tip opioid reseptöre (mü, delta ve kappa) bağlanabilse de kappa opioid reseptörü için en yüksek afiniteye sahiptir (Schwarzer, 2009). *PDYN* gen ürünlerinin nöroiletimi engellediği ve ruh halini düzenleme, stres yanıtının verilmesi (Drolet ve ark., 2001), ödül sistemi ve motor fonksiyonlarında görevli olduğu bildirilmiştir (Kelley ve ark., 2002). Yuferov ve ark. (1996) *PDYN* mRNA'sının madde kullanımı ve yoksunluğu ile ilişkili beyin bölgelerinde yüksek seviyelerde bulunduğunu bildirmişlerdir. Wang ve ark. (1999) sıçanlarda aralıklı akut morfin uygulamasının *Pdyn* ve *KOR* mRNA seviyesini artırabileceğini belirlemişlerdir. Solecki ve ark. (2009) kronik eroin maruziyetinin sıçanlarda NAc kabuğu ve merkezinde *Pdyn* mRNA seviyesinin artmasına neden olabileceğini gözlemlemişlerdir.

Limbik beyin bölgeleri boyunca ifade edilen dinorfinler beyin stres cevabı sisteminin tamamlayıcı kısmıdır. Ağrılı veya stresli uyarana maruziyette dinorfinlerin salınımı meydana gelir (Knoll ve Carlezon, 2010; Karkhanis ve ark.,

2017). Depresyon, anksiyete bozukluğu ve post-travmatik stress bozukluğu gibi stresle ilişkili hastalıklar ile alkol kullanım bozukluğu arasında yüksek komorbidite bulunmaktadır (Grant ve ark., 2015; Schellekens ve ark., 2015; Guinle ve Sinha, 2019; Peltier ve ark., 2019). Stres ve alkol maruziyetinin etkilerinde kesişen sistemler ve nörodöngüler bulunmaktadır. Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlanmış maruziyeti ve stres beyinde nöroadaptasyonların gelişmesine neden olur. Bu durum kişinin alkol tüketiminde kontrolü yitirmesine ya da stresli durumlara cevap olarak aşırı alkol tüketimine ve depresif rahatsızlıklara neden olabilir (Koob ve Volkow, 2016; Koob, 2021). Depresif bireyler bu maddelerin akut öforik etkileri ile depresif ruh hallerinin ortadan kalmasını sağlayabilirler. Lutz ve Kieffer (2013) ve Kaya-Akyüzlü (2021) bu hipotezi desteklemektedir. DYN/KOR sistemi, kronik alkolle ilişkili disfori ve alkol tüketimine artan ilgi ile ilişkilendirilir (Chavkin ve Koob, 2016; Karkhanis ve Al-Hasani, 2020). Ayrıca, stres maruziyeti DYN/KOR sistemini aktive ederek disfori ve anksiyete benzeri davranışları da ortaya çıkarır (Land ve ark., 2008). DYN/KOR aktivitesinin arttığı beyin bölgeleri ödül/stress döngüsü ve alkol/madde bağımlılığı ile de ilişkilidir (Shirayama ve ark., 2004). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada stresle uyarılmış alkol tüketiminin genişletilmiş amigdala aracılı DYN/KOR sistemi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada strese maruz bırakılan farelerde amigdalanın santral nükleusunda (central amigdala; CeA) *Pdyn* mRNA ifadesinde artış ile birlikte alkol tüketiminde de artış görülmüştür. CeA'daki dinorfin içeren nöronların kemogenetik susturulması ile stresle uyarılmış alkol tüketiminin de engellendiği görülmüştür. CeA ve BNST (bed nucleus of the stria terminalis)'deki nöronların farmakolojik blokajı hem stres hem de kronik alkol tüketimi olan farelerde alkol tüketiminin normalize olduğu görülmüştür (Haun ve ark., 2022). Sıçanlardaki çalışmalarda kronik alkol tüketiminden sonra CeA'daki *Pdyn* mRNA ifadesinin upregüle olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2013). Genişletilmiş amigdala yapılarının stres ve kronik alkol maruziyeti ile yüksek ilişkili olduğu ve *PDYN*'nin transkripsiyonel aktivitesinin stres ve kronik alkol maruziyeti sonrası içme motivasyonunda artışa neden olabileceği düşünülmektedir (Haun ve ark., 2022). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *Pdyn* knockout dişi ve erkeklerde alkol tüketiminde azalma, sadece *Oprk1* knockout erkek farelerde alkol tüketiminin azaldığı gösterilmiştir. *PDYN* veya *OPRK1* knockout olmanın fareleri alkol

yoksunluğunun sebep olduğu anksiyeteye karşı koruduğu belirlenmiştir (Bloodgood ve ark., 2021).

PDYN rs910080, *PDYN* rs2235749 tek nükleotit polimorfizmi ile yüksek linkage disequilibrium (bağlantı dengesizliği) gösterir. 3'transle edilmeyen bölge (untranslated region -3'UTR)'de bulunan *PDYN* rs2235749'un *PDYN* 3'UTR'a bağlanan miR-365 aracılığı ile *PDYN* mRNA ifadesini etkilediği gösterilmiştir. Yenilik arayışı ile ödül ve motive edilmiş davranışların orta nükleus akumbens kabuğundaki prodinorfin ifade eden nöronlardaki miR-365 aktivitesi ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (Egervari ve ark., 2016).

Çalışmanın sonucunda *PDYN* rs910080 genotipleri ile depresif semptomların şiddeti arasında ko-dominant, A-dominant ve A-resesif modellere göre anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,674$; $p=0,443$; $p=0,525$, sırasıyla). Bununla birlikte, AA genotipli bireylerin depresif belirti yoğunluğunun ($23,56\pm11,17$) GG genotipli bireylerle ($19,78\pm11,92$) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Kaya-Akyüzlü ve ark., (2021) eroin bağımlısı bireyler ile yapmış oldukları çalışmada da *PDYN* rs910080 ile depresif semptomlar arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş ve benzer şekilde AA genotipli bireylerin depresif belirti yoğunluğunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada *PDYN* rs2235749 ile depresif belirti yoğunluğu arasındaki ilişki araştırılmış ve AA genotipli bireylerin, GG genotipli bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde depresif semptomlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada, *PDYN* rs910080 polimorfizminin (AA+AG ile GG karşılaştırıldığında) dinorfin peptit seviyesini artırdığı ve opioid madde kullanımı tedavisinde başarısızlığa neden olabileceği belirtilmiştir (Randesi ve ark., 2020). Diğer taraftan, Karpyak ve ark. (2013) alkol kullanım bozukluğu olan bireylerle yaptıkları çalışmada, *PDYN* rs910080 polimorfizminin dahil olduğu bir haplotip bloğu ile negatif aşerme arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. *PDYN* rs910080 ile depresif belirtiler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olmakla birlikte, genotipler arasındaki BDE-II toplam puanları açısından fark görülmesi, *PDYN* rs910080 polimorfizminin depresif belirtiler üzerinde bir

etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla daha fazla bireyin dahil edileceği ileri çalışmalarla bu ilişki ortaya konabilir.

Çalışmamıza kontrol grubu dahil edilmemesi nedeniyle, alkol kullanım bozukluğu ve *PDYN* rs910080 ilişkisi araştırılamamıştır. Bununla birlikte, literatürde bu ilişkiyi Asya kökenli bireylerde ve beyaz ırkta araştıran çalışmalar mevcuttur (Xuei ve ark., 2006; Yuferov ve ark., 2009). Xuei ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada Asya kökenli bireylerde rs910080 polimorfizminin de dahil olduğu haplotipin 6 SNP'in (rs6045784, rs2235749, rs910080, rs10485703, rs6045819, rs6035222) alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Yuferov ve ark. (2009) çalışmasında ise *PDYN* rs2235749 ve rs910080 SNP'lerini içeren haplotipin alkol bağımlılığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Faisal ve ark. (2014) yapmış olduğu çalışmada rs910080 A>G polimorfizminin ve transkripsiyon faktörlerinin etkileşiminin, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde alel spesifik olarak genin farklı ifade edilmesine neden olabileceği belirtilmiştir.

Alkol ve madde kullanım bozuklukları için ilk alkole/maddeye başlama yaşının ergenliğin ilk yaşlarına kadar gerilediği bildirilmektedir (Gümüş ve ark., 2011). 1983-1995 yılları arasını kapsayan bir çalışmada “AMATEM (Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi)” verileri incelenmiş ve sonucunda maddeye başlama yaşının en sık 15 ile 25 yaş arasında olduğu tespit edilmiştir (Türkcan, 1998). “Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)” tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen çalışmada 15-64 yaş arasından herhangi bir yasadışı maddenin deneme oranı %2,7 olarak belirlenmiştir (Özen Bekar, 2014). 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise alkol kullanımına başlama yaşının en az 13, en çok 29 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgularla paralel olarak, bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada da alkole başlama yaşı 17 (15-20) olarak belirlenmiştir.

Eğitim alkol ve madde kullanım bozukluklarında sıklıkla vurgulanan bir risk faktörüdür. Literatürdeki çalışmalar göz önüne alındığında alkol ve madde kullanım bozuklukları arasında ters orantı olduğu görülmektedir (Öztürk ve ark., 2016).

Madde kullanım bozukluğu tanısı konmuş 84 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada örneklem grubunun %73,8'inin 9 yılın altında eğitim gördüğü ve %60,7'sinde ise okulu yarım bıraktığı tespit edilmiştir (Nebioğlu ve ark., 2013). Gaziantep Üniversitesi Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Bölümü'ne başvuran 126 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada bireylerin %40,5'inin hiç eğitim görmediği/ilkokul mezunu olduğu, %49,2'sinin ortaokul/lise mezunu olduğu ve %10,3'ünün ise lisans ya da lisansüstü öğrenim gördüğü belirlenmiştir (Bulut ve ark., 2006). Bir diğer çalışmada alkol kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin %53,3'ünü ilköğretim seviyesinde eğitim görmüş kişilerden oluştuğu görülmüştür (Evren ve Ögel, 2003). Eğitim faktörü göz önüne alındığında öğrenim görülen lise türünün de madde kullanım oranlarını etkilediği gözlenmiştir. 545 lise öğrencisinin katıldığı bir çalışmada sigara içme oranlarının fen ve öğretmen liselerinde en az (%3), meslek liselerinde en yüksek (%36,2) olduğu ifade edilmiştir (Erdamar ve Kurupınar, 2014). Bizim çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerin %24'ü ilkokul, %36'sı lise, %34'ü üniversite ve %6'sı ise lisansüstü öğrenim görmüştür. Sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumlu görünmemektedir.

Çalışmamıza kadın bireyler dahil edilmemiştir. Ülkemizde sosyal ve kültürel faktörler nedeniyle, alkol/madde kullanım oranı kadınlarda daha azdır. Ayrıca, literatürde alkol ve madde kullanım bozuklukları açısından erkek bireylerin kadınlara göre daha fazla risk altında olduğu ifade edilmektedir (Tot ve ark., 2002; Yalçın ve ark., 2009). Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı 215 bireyin sadece %0,5'inin (n=1) kadın olduğu belirlenmiştir (Zorlu ve ark., 2011). Gaziantep Üniversitesi'ne alkol ve madde bağımlılığı için başvuran 126 bireyin %96,8'inin erkek olduğu ifade edilmiştir (Bulut ve ark., 2006). Kırklareli Üniversitesi'nde 902 öğrencinin katıldığı çalışmada erkek olmanın sigara kullanımı davranışını 1,5 kat, madde kullanımını deneyimlemeyi ise 4,7 kat artırdığı belirlenmiştir. Dicle Üniversitesi'nde ise 2040 üniversite öğrencisinin dahil edildiği çalışmada erkek olmanın en az bir kez madde kullanımını deneyimlemek açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (Yalçın ve ark., 2009).

Alkol ve madde kullanım bozuklukları için literatür araştırması yapıldığında bekar bireylerin alkol ve madde kullanımı açısından daha yüksek risk altında olduğu görülmektedir (Öztürk ve ark., 2016). Denetimli serbestlik polikliniğine gelen 215 hastanın katıldığı çalışmada katılımcıların %54'ünün bekar olduğu belirlenmiştir (Zorlu ve ark., 2011). Madde kullanımı olan 84 birey ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada bekar bireylerin örneklemin %85,7'sini oluşturduğu tespit edilmiştir (Nebioğlu ve ark., 2013). Yapılan başka bir çalışmada alkol kullanım bozukluğu tanımlı bireylerin %76'sının, madde kullanım bozukluğu tanımlı hastaların ise %25'inin evli olduğu görülmüştür (Evren ve Ögel, 2003). Yapmış olduğumuz çalışmada ise bireylerin %24'ünün bekar, %47'sinin evli ve %29'unun ise boşanmış, dul ya da ayrı yaşadığı tespit edilmiştir. Boşanmış/dul/ayrı yaşayan bireyler bekar olarak değerlendirildiğinde bekar bireylerin evli bireylerden daha yüksek oranda olduğu söylenebilir.

Alkol ve madde kullanım bozukluklarında işe sahip olmama önemli bir faktördür (Öztürk ve ark., 2016). Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış 215 hastanın katılımı ile gerçekleşen bir çalışmada bireylerin %40'ının düzenli bir işte çalışmadığı ve %60'ının ise sigortasız olarak çalıştığı tespit edilmiştir (Zorlu ve ark., 2011). Yine alkol kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerle gerçekleştirilen bir çalışmada bireylerin %60'ının iş sahibi olmadığı görülmüştür (Türkcan, 1998). Bulut ve ark., (2006) ise işsizliğin alkol dışı madde kullanımı olan bireylerde daha sıklıkla görüldüğünü ifade etmiştir. Bizim araştırma grubumuzdaki bireylerin %56'sının çalışıyor, %27'sinin işsiz, %3'ünün yarı zamanlı çalışıyor ve %14'ünün ise emekli olduğu belirlenmiştir.

Araştırmamıza katılan her birey sigara kullanmaktadır. Toplumda sigara bağımlılık yapıcı diğer maddelere göre daha az zararlı olarak görülmektedir. Bununla birlikte, sigara kullanımının diğer bağımlılık yapıcı maddelere geçiş ya da denemeyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Tanrikulu ve ark., 2009; Yalçın ve ark., 2009; Görgün ve ark., 2010). Lise öğrencilerinin katıldığı bir çalışmada sigara, alkol ve yasadışı maddelerin kullanımı arasında yüksek ilişki olduğu gözlenmiştir (Erci, 1999). Yapılan bir diğer çalışmada sigara kullanan bireylerin sigara kullanmayan

bireylere göre alkol tüketimi için daha fazla bütçe ayırdığı ve sigara kullanmanın alkol tüketimini uyardığı, normalde sigara kullanmayan bireylerin dahi alkol ve sigarayı birlikte içtikleri belirlenmiştir (Emeç ve Gülay, 2008). Genellikle ilk kullanılan bağımlılık yapıcı maddenin sigara olması nedeniyle sigara kullanımının engellenmesi diğer bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımını engelleyebileceği düşünülmektedir (Ulukoca ve ark., 2013).



5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Alkol kullanım bozukluğu Türkiye ve tüm dünyada giderek artan bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle alkol kullanım bozukluğuna neden olabilecek genetik faktörler araştırılmaktadır. *PDYN* geni tarafından kodlanan prodinorfin, negatif duygu durumları ile ilişkili dinorfinlerin öncü molekülüdür. *DYN/KOR* sisteminin alkol kullanım bozukluğu ve depresif belirtiler ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Karpyak ve ark., 2013; Anderson ve Becker, 2017; Jarman ve ark., 2018; Sureshkumar ve ark., 2022). Fakat mekanizmanın tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Alkol kullanım bozukluğu olan Türk erkek popülasyonunda *PDYN* rs910080 gen polimorfizminin depresif belirtilere etkisini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle bu yüksek lisans tez çalışmasında, alkol kullanım bozukluğu tanısı olan Türk erkeklerinde *PDYN* rs910080 gen polimorfizminin depresif belirtilere etkisi ilk kez araştırılmıştır.

PDYN rs 910080 polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerdeki (n=100) frekansları AA, AG ve GG için sırasıyla %41, %50 ve %9 olarak tespit edilmiştir. Genotip ve alel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Beck Depresyon Envanteri-II ile belirlenen depresyon skorlarının ortalaması $22,66\pm11,75$ (0-49) olarak hesaplanmıştır. Ölçek puanları *PDYN* 910080 polimorfizmi genotiplerine göre karşılaştırılmıştır. Kodominant modele göre AA genotipli bireylerin depresif yoğunlukları $23,56\pm11,17$ (1-48), AG genotipli bireylerin $22,44\pm12,31$ (0-49) ve GG genotipli bireylerin ise $19,78\pm11,92$ (2-35) olarak hesaplanmıştır. En az bir A aleli taşıyan (AA+AG) bireylerin depresif yoğunlukları $22,94\pm11,76$ (0,49) ve en az bir G aleli taşıyan (AG+GG) kişilerin depresif skoru $22,03\pm12,19$ (0-49) olarak tespit edilmiştir. Beck Depresyon Envanteri-II skorlarına göre *PDYN* rs910080 gen polimorfizmi ile depresif şiddet arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$), fakat A aleli taşıyan bireylerin depresyon skorlarının G aleli taşıyan bireylerinkinden daha yüksek olduğu

görülmektedir. Daha geniş bir örneklem grubu ile çalışılırsa anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.



ÖZET

Prodinorfin (*Pdyn*) Rs910080 Polimorfizminin Alkol Kullanım Bozukluğunda Depresif Belirtilere Etkisi

Alkol kullanım bozukluğu çevresel ve genetik faktörlere bağlı kronik ve tekrarlayan bir beyin rahatsızlığıdır. Alkol tüketimi için yoğun istek duyma, alkol tüketiminde kontrolü kaybetme ve yoksunluk zamanlarında negatif duygu durumları ile karakterizedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre alkolün tüketimi sonucu meydana gelen 2012 yılındaki ölümler dünya genelindeki toplam ölümlerin %5,9'unu oluşturmaktadır. Alkol kullanım bozukluğu görülen bireylerde saldırganlığın arttığı, karar verme yetisinin ise azaldığı ve böylelikle suça yatkın hale geldikleri bilinmektedir. Alkol kullanım bozukluğunun genetik etkilerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda araştırılan genlerden biri de *PDYN*'dir. Bu çalışmaların bir kısmında *PDYN* gen polimorfizmleri ile alkol bağımlılığına yatkınlık arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. *PDYN* geni kappa opioid reseptörlerine bağlanan dinorfinleri kodlar ve dinorfinlerin reseptörleri ile birlikte depresif etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu yüksek lisans tez çalışmasında Türkiye'de alkol kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerde *PDYN* rs910080 polimorfizminin, depresif belirtilere etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tedavi gören alkol kullanım bozukluğu tanısı konan 100 erkek birey dahil edilmiştir. Hastaların depresif belirtileri Beck Depresyon Envanteri-II (BDE-II) kullanılarak değerlendirilmiştir. *PDYN* rs910080 gen polimorfizmi ise Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR=Polymerase chain reaction)-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP=Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemiyle belirlenmiştir.

PDYN rs910080 polimorfizmi için belirlenen alel frekansları A aleli için %66 (n:132), G aleli için ise %34 (n:68) olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanların depresif skorlarının ortalaması 22,66±11,75 (0-49) olarak bulunmuştur. BDE-II toplam puanları *PDYN* 910080 polimorfizmi genotiplerine göre karşılaştırılmış ve *PDYN* rs910080 genotipleri ile depresif belirtilerin yoğunluğu arasında ko-dominant, A-dominant ve A-resesif modellere göre anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,674; p=0,443; p=0,525, sırasıyla). Bununla birlikte AA genotipli bireylerin depresif belirtilerinin yoğunluğunun (23,56±11,17), GG genotipli bireylerle karşılaştırıldığında (19,78±11,92) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, alkol kullanım bozukluğu olan Türk bireylerde *PDYN* rs910080 polimorfizminin depresif belirtilere etkisi olabileceği görülmüştür. Bu bulgumuzun desteklemesi için daha çok bireyin dahil edileceği ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alkol kullanım bozukluğu, olumsuz duygu durumu, *PDYN* rs910080 gen polimorfizmi, prodinorfin

SUMMARY

Effect Of Prodynorphin (*PDYN*) rs910080 Polymorphism On Depressive Symptoms In Alcohol Use Disorder

Alcohol use disorder is a chronic and recurrent brain disorder due to environmental and genetic factors. It is characterized by intense cravings for alcohol consumption, loss of control over alcohol consumption, and negative moods during abstinence. According to the data of the World Health Organization, deaths as a result of alcohol consumption in 2012 constitute 5.9% of the total deaths worldwide. It is known that aggression increases in individuals with alcohol use disorder, and their decision-making ability decreases, and thus they become prone to crime. One of the genes investigated in studies to determine the genetic effects of alcohol use disorder is *PDYN*. In some of these studies, a significant relationship was observed between *PDYN* gene polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence. The *PDYN* gene encodes dynorphins that bind to kappa opioid receptors, and dynorphins are known to cause depressive effects together with their receptors. Therefore, in this master thesis study, it was aimed to investigate the effect of *PDYN* rs910080 polymorphism on depressive symptoms in individuals diagnosed with alcohol use disorder in Turkey. Male individuals diagnosed with alcohol use disorder (n=100) who were treated in the Department of Mental Health and Diseases of Ankara University Faculty of Medicine were included in the study. The depressive symptoms of the patients were determined using the Beck Depression Inventory-II. The *PDYN* rs910080 gene polymorphism was determined by the Polymerase Chain Reaction (PCR=Polymerase chain reaction)-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP=Restriction Fragment Length Polymorphism) method.

The allele frequencies determined for the *PDYN* rs910080 polymorphism were 66% (n:132) for the A allele and 34% (n:68) for the G allele. The mean depressive scores of the participants in the study were 22.66 ± 11.75 (0-49). Depression scale scores were compared according to *PDYN* 910080 polymorphism genotypes and no significant relationships were observed between the *PDYN* rs910080 genotypes and the severity of depressive symptoms according to the co-dominant, A-dominant and A-recessive models ($p=0.674$; $p=0.443$; $p=0.525$, respectively). However, depressive symptom severity of individuals with AA genotype (23.56 ± 11.17) was found to be higher than that of individuals with GG genotype (19.78 ± 11.92). In conclusion, it was observed that *PDYN* 910080 polymorphism may have an effect on depressive symptoms in Turkish individuals with alcohol use disorder. It was thought that further studies involving more individuals are needed to support our findings.

Keywords: Alcohol use disorder, negative moods, *PDYN* rs910080 gene polymorphism, prodynorphin

KAYNAKÇA

- AKIL H, RICHARDSON DE, BARCHAS JD, LI CH (1978). Appearance of B-endorphin-like immunoreactivity in human ventricular cerebrospinal fluid upon analgesic electrical stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **75**: 5170–5172.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- ANDERSON RI, BECKER HC (2017). Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System in the Motivational Effects of Ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **41**: 1402–1418.
- ARTEEL GE, RALEIGH JA, BRADFORD BU, THURMAN RG (1996). Acute alcohol produces hypoxia directly in rat liver tissue in vivo: role of Kupffer cells. *The American Journal of Physiology*. **271**: 494–500.
- ARUNACHALAM U, CHANDRASEKARAN A (2020). Genetic Polymorphism in Alcohol-dependent Genes: A Review. *SBV Journal of Basic, Clinical and Applied Health Science*. **3**: 10–15.
- BARAONA E (2000). Site and Quantitative Importance of Alcohol First-Pass Metabolism. *Alcoholism: Clinical And Experimental Research*. **24**: 405–406.
- BAZOV I, SARKISYAN D, KONONENKO O, WATANABE H, YAKOVLEVA T, HANSSON AC, SOMMER WH, SPANAGEL R, BAKALKIN G (2018). Dynorphin and κ -Opioid Receptor Dysregulation in the Dopaminergic Reward System of Human Alcoholics. *Molecular Neurobiology*. **55**: 7049–7061.
- BENNION LJ, LI TK (1976). Alcohol metabolism in American Indians and whites: Lack of racial differences in metabolic rate and liver alcohol dehydrogenase. *The New England Journal of Medicine*. **294**: 9–13.
- BERGLUND M (1984). Suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. **410**: 888–891.
- BLEICH S, DEGNER D, SPERLING W, BÖNSCH D, THÜRAUF N, KORNHUBER J (2004). Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **28**: 453–464.
- BLOODGOOD DW, HARDAWAY JA, STANHOPE CM, PATI D, PINA MM, NEIRA S, DESAI S, BOYT KM, PALMITER RD, KASH TL (2021). Kappa opioid receptor and dynorphin signaling in the central amygdala regulates alcohol intake. *Molecular Psychiatry*. **26**: 2187–2199.
- BOSRON WF, EHRIG T, LI TK (1993). Genetic Factors in Alcohol Metabolism and Alcoholism. *Seminars in Liver Disease*. **13**: 126–135.
- BRADBURY AF, SMYTH DG, SNELL CR, BIRDSALL NJM, HULME EC (1976). C Fragment of Lipotropin Has a High Affinity for Brain Opiate Receptors. *Nature*. **260**: 793–795.
- BRODIE MS, PESOLD C, APPEL SB (1999). Ethanol directly excites dopaminergic ventral tegmental area reward neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **23**: 1848–1852.
- BRUCHAS MR, CHAVKIN C (2010). Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor. *Psychopharmacology*. **210**: 137–147.
- BRUCHAS MR, LAND BB, CHAVKIN C (2010). The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Research*. **1314**: 44–55.

- BRZEZINSKI MR, BOUTELET-BOCHAN H, PERSON RE, FANTEL AG, JUCHAU MR (1999). Catalytic activity and quantitation of cytochrome P-450 2E1 in prenatal human brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **289**: 1648–1653.
- BULUT M, SAVAŞ HA, CANSEL N, SELEK S, KAP Ö, YUMRU M, VIRIT O (2006). Gaziantep Üniversitesi Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Birimine Başvuran Hastaların Sosyodemografik Özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*. **7**: 65–70
- ÇELİK S, DEMİRBAŞ H, ÖZGÜR İLHAN İ, DOĞAN YB (2002). Alkol Bağımlılarında İntihar Olasılığı ile Depresyon, Anksiyete ve Kişilik Bozukluğu Ek Tanıları Arasındaki İlişki. *Bağımlılık Dergisi*. **3**: 17–20.
- CHAO YC, LIOU SR, CHUNG YY, TANG HS, HSU CT, LI TK, YIN SJ (1994). Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. **19**: 60–6.
- CHAVKIN C (2011). The Therapeutic Potential of k-Opioids for Treatment of Pain and Addiction. *Neuropsychopharmacology*. **36**: 369–370.
- CHAVKIN C (2013). Dynorphin--still an extraordinarily potent opioid peptide. *Molecular pharmacology*. **83**: 729–736.
- CHAVKIN C, JAMES IF, GOLDSTEIN A (1982). Dynorphin is a specific endogenous ligand of the K opioid receptor. *Science*. **215**: 413–415.
- CHAVKIN C, KOOB GF (2016). Dynorphin, dysphoria, and dependence: the stress of addiction. *Neuropsychopharmacology*. **41**: 373–374.
- DI CHIARA G, NORTH AR (1992). Neurobiology of opiate abuse. *TiPS*. **13**:185–193.
- CINQUE C, PONDİKI S, ODDI D, DI CERTO MG, MARINELLI S, TROISI A, MOLES A, D'AMATO FR (2012). Modeling socially anhedonic syndromes: Genetic and pharmacological manipulation of opioid neurotransmission in mice. *Translational Psychiatry*. **2**: e155-e155
- CLONINGER CR (1987). Neurogenetic Adaptive Mechanisms in Alcoholism. *Science*. **236**: 410–416.
- COHEN-KEREM R, KOREN G, (2003). Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity: I. Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicology and Teratology*. **25**: 1–9.
- COMB M, SEEBURG PH, ADELMAN J, EIDEN L, HERBERT E (1982). Primary Structure of the Human Met- and Leu-enkephalin Precursor and Its mRNA. *Nature*. **295**: 663–666.
- CONNORS GJ, MAISTO SA, DONOVAN DM (1996). Conceptualizations of relapse: a summary of psychological and psychobiological models. *Addiction*. **91**: 15–14.
- CONTET C, KIEFFER BL, BEFORT K (2004). Mu opioid receptor: A gateway to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology*. **14**: 370–378.
- COŞKUNOL H, ALTINTOPRAK E (1999). Alkol Kullanımının Genetik Yönleri. *Klinik Psikiyatri*. **2**: 222–229.
- COSTA LG, VITALONE A, GUIZZETTI M (2004). Signal transduction mechanisms involved in the antiproliferative effects of ethanol in glial cells. *Toxicology Letters*. **149**: 67–73.

- COWAN A, ZHU XZ, MOSBERG HI, OMNAAS JR, PORRECA F (1988). Direct dependence studies in rats with agents selective for different types of opioid receptor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **246**: 950–5.
- COX BM, GOLDSTEIN A, HAO LI C (1976). Opioid activity of a peptide, B-lipotropin-(61-91), derived from B-lipotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **73**: 1821–1823.
- CRABB DW, PINAIRS J, HASANADKA R, FANG M, LEO MA, LIEBER CS, TSUKAMOTO H, MOTOMURA K, MIYAHARA T, OHATA M, BOSRON W, SANGHANI S, KEDISHVILI N, SHIRAIISHI H, YOKOYAMA H, MIYAGI M, ISHII H, BERGHEIM I, MENZL I, PARLESIAK A, BODE C (2001). Alcohol and retinoids. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **25**: 207–217.
- DARBY W, GHALIOUNGUI P, GRIVETTI L (1977). *Food: The gift of Osiris*. London: Academic Press Inc. (London) Ltd.
- DAVIES WW, 2010. *The codes of Hammurabi and Moses*. Cosimo: Inc.
- DOĞRUER Z, TÜRKÇAPAR HM, İNCE A (2002). Alkol Bağımlılığında Relaps. *Klinik Psikiyatri*. **5**: 43–49.
- DONOVAN DM (1996). Assessment issues and domains in the prediction of relapse. *Addiction*. **91**: 29–36.
- DROLET G, DUMONT ÉC, GOSSELIN I, KINKEAD R, LAFOREST S, TROTTIER J-F (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **25**: 729–741.
- EDENBERG HJ, FOROUD T (2013). Genetics and alcoholism. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. **10**: 87–494.
- EGERVARI G, JUTRAS-ASWAD D, LANDRY J, MILLER ML, ANDERSON SA, MICHAELIDES M, JACOBS MM, PETER C, YIANNIOULOS G, LIU X, HURD YL (2016). A Functional 3'UTR Polymorphism (rs2235749) of Prodynorphin Alters microRNA-365 Binding in Ventral Striatonigral Neurons to Influence Novelty Seeking and Positive Reward Traits. *Neuropsychopharmacology*. **41**: 2512–2520.
- EMEÇ H, GÜLAY E (2008). Alkol Tüketimi ve Sosyo-Demografik Değişkenlerin Alkol Tüketimi Üzerine Etkisi. *Ekonomik Yaklaşım*. **19**: 115–134.
- ERCI B (1999). Lise Öğrencilerinde Madde Bağımlılığı ve Etkileyen Ailesel Faktörler. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokul Dergisi*. **2**: 83–94.
- ERDAMAR G, KURUPINAR A (2014). Ortaöğretim Öğrencilerinde Görülen Madde Bağımlılığı Alışkanlığı ve Yaygınlığı: Bartın İli Örneği. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. **16**: 65–84.
- ERIKSON CM, WEI G, WALKER BM (2018). Maladaptive behavioral regulation in alcohol dependence: Role of kappa-opioid receptors in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neuropharmacology*. **140**: 162–173.
- EVREN C, ÖGEL K (2003). Alkol/Madde Bağımlılarında Dissosiyatif Belirtiler ve Çocukluk Çağı Travması, Depresyon, Anksiyete ve Alkol/Madde Kullanımı ile İlişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. **4**: 30–37.
- 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.

- FISCHLI W, GOLDSTEIN A, HUNKAPILLERT MW, HOOD LE (1982). Isolation and amino acid sequence analysis of a 4,000-dalton dynorphin from porcine pituitary. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. **79**: 5435–5437.
- FLORY JD, PYTTE CL, HURD Y, FERRELL RE, MANUCK SB (2011). Alcohol dependence, disinhibited behavior and variation in the prodynorphin gene. *Biological Psychology*. **88**: 51–56.
- FOWLER CJ, FRASER GL, TRAYNOR JR, SCHOFFELRVMER ANM, MULDER AH (1994). Mü, Delta,Kappa-opioid reseptors and their subtypes. A critical review with emphasis on radioligand binding experiments. *Neurochem. Int*. **24**: 401-426.
- FREEMAN KB, NAYLOR JE, PRISINZANO TE, WOOLVERTON WL (2014). Assessment of the kappa opioid agonist, salvinorin A, as a punisher of drug self-administration in monkeys. *Psychopharmacology*. **231**: 2751–2758.
- GILBERT PE, MARTIN WR (1976). Sigma Effects of Nalorphine in the Chronic Spinal Dog. *Drug and Alcohol Dependence*. **1**: 373–376.
- GOLDSTEIN A, TACHIBANA S, LOWNEY LI, HUNKAPILLERT M, HOOD L (1979). Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **76**: 6666–6670.
- GONZALES RA, JAWORSKI JN (1997). Alcohol and glutamate. *Alcohol Health and Research World*. **21**: 120–127.
- GÖRGÜN S, TIRYAKI A, TOPBAŞ M (2010). Üniversite Öğrencilerinde Madde Kullanma ve Anne Babaya Bağlanma Biçimleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. **11**: 305–312.
- GRANT BF, GOLDSTEIN RB, SAHA TD, PATRICIA CHOU S, JUNG J, ZHANG H, PICKERING RP, JUNE RUAN W, SMITH SM, HUANG B, HASIN DS (2015). Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry*. **72**: 757–766.
- GRAZIANE NM, POLTER AM, BRIAND LA, PIERCE RC, KAUER JA (2013). Kappa opioid receptors regulate stress-induced cocaine seeking and synaptic plasticity. *Neuron*. **77**: 942–954.
- GUINLE MIB, SINHA R (2019). The role of stress, trauma, and negative affect in alcohol misuse and alcohol use disorder in women. *Alcohol Research: Current Reviews*. **40**: 1–17.
- HAMES G (2012). *Alcohol in World History*. Routledge
- HAN J, XIE G, DING X, FAN S (1984). High and Low-Frequency Electroacupuncture Analgesia are Mediated by Different Opioid Peptides. *Pain*. **18**: 369.
- HANDLER JA, THURMAN RG (1990). Redox interactions between catalase and alcohol dehydrogenase pathways of ethanol metabolism in the perfused rat liver. *The Journal of Biological Chemistry*. **265**: 1510–5.
- HAUN HL, LEBONVILLE CL, SOLOMON MG, GRIFFIN WC, LOPEZ MF, BECKER HC (2022). Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Activity Within the Extended Amygdala Contributes to Stress-Enhanced Alcohol Drinking in Mice. *Biological Psychiatry*. **91**:1019–1028.
- HAYWARD M, SCHAICHBORG A, PINTAR J, LOW M (2006). Differential involvement of endogenous opioids in sucrose consumption and food reinforcement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **85**: 601–611.
- HEATH DB (1995). *International Handbook on Alcohol and Culture*. Santa Barbara: ABC-CLIO.

- HENDERSON GI, CHEN J, SCHENKER S (1999). Ethanol, Oxidative Stress, Reactive Aldehydes, and the Fetus. *Frontiers in Bioscience*. **4**: 541–550.
- HILLER JM, ITZHAK Y, SIMON EJ (1987). Selective changes in m, d and k opioid receptor binding in certain limbic regions of the brain in Alzheimer's disease patients. *Brain Research*. **406**: 17–23.
- HOEK JB, CAHILL A, PASTORINO JG (2002). Alcohol and mitochondria: A dysfunctional relationship. *Gastroenterology*. **122**: 2049–2063.
- HORIKAWA S, TAKAI T, TOYOSATO M, TAKAHASHI H, MASA HARU N, KAKIDANI H, KUBO T, HIROSE T, INAMAYA S, HAYASHIDA H, MIYATA T, NUMA S (1983). Isolation and structural organization of the human preproenkephalin B gene. *Nature*. **306**: 611–613.
- HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ HW, FOTHERGILL LA, MORGAN BA, MORRIS HR (1975). Identification of Two Related Pentapeptides from the Brain with Potent Opiate Agonist Activity. *Nature*. **258**: 577–579.
- INGLEHART R, BAKER WE (2000). Modernization, Cultural Change, and the Persistence of Traditional Values. *American Sociological Review*. **65**: 19.
- ISHAK KG, ZIMMERMAN HJ, RAY MB (1991). Alcoholic Liver Disease: Pathologic, Pathogenetic and Clinical Aspects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **15**: 45–66.
- ISRAEL Y, ORREGO H, CARMICHAEL FJ (1994). Acetate-Mediated Effects of Ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **18**: 144–148.
- JAMAL A, PHILLIPS E, GENTZKE AS, HOMA DM, BABB SD, KING BA, NEFF LJ (2018). *Morbidity and Mortality Weekly Report Current Cigarette Smoking Among Adults-United States*.
- JANECKA A, FICHNA J, JANECKI T (2004). Opioid Receptors and their Ligands. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **4**: 1–17.
- JARMAN SK, HANEY AM, VALDEZ GR (2018). Kappa opioid regulation of depressive-like behavior during acute withdrawal and protracted abstinence from ethanol. *PLoS ONE*. **13** (9).
- JOFFE A, GUERRA DOCE E (1998). Alcohol and Social Complexity in Ancient Western Asia. *Current Anthropology*. **39**: 297–322.
- JOFFE A, GUERRA DOCE E (2012). *Alcohol in World History*. 1. Baskı. Londra: Routledge.
- KARKHANIS A, HOLLERAN KM, JONES SR (2017). Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Signaling in Preclinical Models of Alcohol, Drug, and Food Addiction. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press Inc. 53–88.
- KARKHANIS AN, AL-HASANI R (2020). Dynorphin and its role in alcohol use disorder. *Brain Research*. **1735**: 146742.
- KARPYAK VM, WINHAM SJ, PREUSS UW, ZILL P, CUNNINGHAM JM, WALKER DL, LEWIS KA, GESKE JR, COLBY CL, ABULSEUD 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. **16**: 975–985.
- KAYA H, KAYA Ö, DILBAZ N (2017). Genetics of Alcohol Use Disorder. *Current Addiction Research*. **1**: 33–46.

- KAYA-AKYÜZLÜ D, ÖZKAN-KOTILOĞLU S, YALÇIN-ŞAHİNER Ş, AYAZ N (2021). Effect of *PDYN* rs2281285, rs2235749 and rs910080 gene polymorphisms on the intensity of depression symptoms and negative craving in heroin addicts. *Archives of Biological Sciences*. **73**: 473–482.
- KELLEY AE, BAKSHI VP, HABER SN, STEININGER TL, WILL MJ, ZHANG M (2002). Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & Behavior*. **76**: 365–377.
- KISSLER JL, SIROHI S, REIS DJ, JANSEN HT, QUOCK RM, SMITH DG, WALKER BM (2014). The one-two punch of alcoholism: Role of central amygdala dynorphins/kappa-opioid receptors. *Biological Psychiatry*. **75**: 774–782.
- KLEIN G, JUNI A, AROUT CA, WAXMAN AR, INTURRISI CE, KEST B (2008). Acute and chronic heroin dependence in mice: Contribution of opioid and excitatory amino acid receptors. *European Journal of Pharmacology*. **586**:179–188.
- KNOLL AT, CARLEZON WA (2010). Dynorphin, stress, and depression. *Brain Research*. **1314**: 56–73.
- KOOB GF (2013). Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Frontiers in Psychiatry*. **4**:72
- KOOB GF (2017). Antireward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. *Psychopharmacology*. **234**: 1315-1332.
- KOOB GF (2021). Drug addiction: Hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development. *Pharmacological Reviews*. **73**: 163–201.
- KOOB GF, VOLKOW ND (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. **3**: 760–773.
- KOPUN M, PROPPING P (1977). The Kinetics of Ethanol Absorption and Elimination in Twins and Supplementary Repetitive Experiments in Singleton Subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* . **11**: 337–344.
- KREBS MO, GAUCHY C, DESBAN M, GLOWINSKI J, KERNEL M-L (1994). Role of Dynorphin and GABA in the Inhibitory Regulation of NMDA-induced Dopamine Release in Striosome-and Matrix-enriched Areas of the Rat Striatum. *The Journal of Neuroscience*. **14**: 2435-2443
- LAND BB, BRUCHAS MR, LEMOS JC, XU M, MELIEF EJ, CHAVKIN C (2008). The Dysphoric Component of Stress Is Encoded by Activation of the Dynorphin -Opioid System. *Journal of Neuroscience*. **28**: 407–414.
- LE MERRER, J., BECKER, J.A.J., BEFORT, K., ve KIEFFER, B.L., 2009. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiol Rev* [online]. **89**: 1379–1412.
- LEVINE JD, GORDON NC, FIELDS HL (1978). The Mechanism of Placebo Analgesia. *The Lancet*. **2**: 654–657.
- LI T-K (2000). Pharmacogenetics of Responses to Alcohol and Genes That Influence Alcohol Drinking. *Journal of Studies on Alcohol*. **61**: 5–12.
- LIM RT, GENTRY RT, ITO D, YOKOYAMA H, BARAONA E, LIEBER CS (1993). First-Pass Metabolism of Ethanol is Predominantly Gastric. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **17**: 1337–1344.
- LORD JAH, WATERFIELD AA, HUGHES J, KOSTERLITZ HW (1977). Endogenous Opioid Peptides: Multiple Agonists and Receptors. *Nature*. **267**: 495–499.

- LOWERY-GIONTA EG, NAVARRO M, LI C, PLEIL KE, RINKER JA, COX BR, SPROW GM, KASH TL, THIELE TE (2012). Corticotropin releasing factor signaling in the central amygdala is recruited during binge-like ethanol consumption in C57BL/6J mice. *Journal of Neuroscience*. **32**: 3405–3413.
- LUTZ PE, KIEFFER BL (2013). Opioid receptors: Distinct roles in mood disorders. *Trends in Neurosciences*. **36**: 195–206.
- LUU SU, WANG MF, LIN DL, KAO MH, CHEN ML, CHIANG CH, PAI L, YIN SJ (1995). Ethanol and acetaldehyde metabolism in chinese with different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China. Part B, Life sciences*. **19**: 129–36.
- MAINS RE, EIPPER BA, LINGT N (1977). Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **74**: 3014-3018.
- MANSOUR A, KHACHATURIAN H, LEWIS ME, WATSON SJ (1988). Anatomy of CNS opioid receptors. *TINS*. **11**: 308–314.
- MARGOLIS EB, HJELMSTAD GO, BONCI A, FIELDS HL (2003). K-Opioid Agonists Directly Inhibit Midbrain Dopaminergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*. **23**: 9981–9986.
- MARLATT GA (1996). Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction*. **91**: 37–50.
- MATSUMOTO D, YOO SH (2006). Toward a New Generation of Cross-Cultural Research. *Perspectives on Psychological Science*. **1**: 234–250.
- MAYER DJ, PRICE DD, RAFI A (1977). Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Research*. **121**: 368–372.
- MCCARTY CA, EBEL BE, GARRISON MM, DIGIUSEPPE DL, CHRISTAKIS DA, RIVARA FP (2004). Continuity of binge and harmful drinking from late adolescence to early adulthood. *Pediatrics*. **114**: 714–719.
- MCGOVERN PE, ZHANG J, TANG J, ZHANG Z, HALL GR, MOREAU RA, NUÑEZ A, BUTRYM ED, RICHARDS MP, WANG C, CHENG G, ZHAO Z, WANG C (2004). *Fermented beverages of pre- and proto-historic China*.
- MIHIC SJ (1999). Acute effects of ethanol on GABAA and glycine receptor function. *Neurochemistry International*. **35**: 115–123.
- MINKOV M (2011). *Cultural differences in a globalizing world*. Bingley: UK: Emerald.
- MISRA UK, BRADFORD BU, HANDIER JA, THURMAN RG (1992). Chronic Ethanol Treatment Induces H2O2 Production Selectively in Pericentral Regions of the Liver Lobule. *Alcoholism: Clinical And Experimental Research*. **16**: 839–842.
- MOOS RH, MOOS BS (2006). Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*. **101**: 212–222.
- NAGATA N, HIYOSHI M, SHIOZAWA H, SHIRAISHI K, WATANABE N, TSUDA M, MATSUZAKI S (2002). Assessment of a Difference in ALDH2 Heterozygotes and Alcoholic Liver Injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **26**: 11–14.
- NAGY LE (2004). Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annual Review of Nutrition*. **24**: 55–78.

- NAKANISHI S, INOUE A, KITA T, NAKAMURA M, CHANG ACY, COHEN SN, NUMA S (1979). Nucleotide Sequence of Cloned cDNA for Bovine Corticotropin-B-lipotropin Precursor. *Nature*. **278**: 423–427.
- NEALEY KA, SMITH AW, DAVIS SM, SMITH D, WALKER BM (2011). κ -opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology*. **61**: 35–42.
- NEBİOĞLU M, YALNIZ H, GÜVEN FM, GEÇİCİ Ö (2013). Opiyat Bağımlılarında Diğer Maddelerin Kullanımı ve Sosyodemografik Özellikler ile İlişkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. **12**: 35–42.
- NEUMARK YD, FRIEDLANDER Y, DURST R, LEITERSDORF E, JAFFE D, RAMCHANDANI VA, O'CONNOR S, CARR LG, LI TK (2004). Alcohol Dehydrogenase Polymorphisms Influence Alcohol-Elimination Rates in a Male Jewish Population. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **28**: 10–14.
- NUTT DJ (2014). The role of the opioid system in alcohol dependence. *Journal of Psychopharmacology*. **28**: 8–22.
- ÖZEN BEKAR E (2014). Bağımlılık Yapıcı Madde Kullanımı Olan Hemşireler ve Hemşirelik Hizmetleri Yönetiminin Yaklaşımı: Bir Literatür İncelemesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. **1**: 43–47.
- ÖZTÜRK YE, KIRLIOĞLU M, KIRAÇ R (2016). Alkol ve Madde Bağımlılığında Risk Faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*. **18**: 97–118.
- PANKSEPP JB, LAHVIS GP (2011). Rodent empathy and affective neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **35**: 1864–1875.
- PEKTAŞ Ö, KALYONCU A, MIRSAL H, BEYAZYÜREK M (2001). Alkol Bağımlılarında Sosyodemografik Değişkenler, Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçlarının Cinsiyetler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi. *Bağımlılık Dergisi*. **2**: 25–29.
- PELTIER MR, VERPLAETSE TL, MINEUR YS, PETRAKIS IL, COSGROVE KP, PICCIOTTO MR, MCKEE SA (2019). Sex differences in stress-related alcohol use. *Neurobiology of Stress*. **10**: 100149.
- PERT CB, SNYDER SH (1973). Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science*. **179**: 1011–1014.
- POMERANZ B, CHIU D (1976). Naloxone Blockade of Acupuncture Analgesia: Endorphin Implicated. *Life Sciences*. **19**: 1757–1762.
- PREUSS UW, WINHAM SJ, BERNACKA JM, GESKE JR, BAKALKIN G, KOLLER G, ZILL P, SOYKA M, KARPAYAK VM (2013). PDYN rs2281285 variant association with drinking to avoid emotional or somatic discomfort. *PLoS ONE*. **8**.
- QUINTANILLA ME, TAMPIER L, SAPAG A, ISRAEL Y (2005). Polymorphisms in the mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene (Aldh2) determine peak blood acetaldehyde levels and voluntary ethanol consumption in rats. *Pharmacogenetics and Genomics*. **15**: 427–431.
- RANDESI M, ROTROSEN J, NUNES E, LEE JD, NOVO P, LEVRAN O, OTT J, PAVLICOVA M, SCODES J, KREEK MJ (2020). Variants of opioid genes and response to treatment of opioid use disorder with buprenorphine-naloxone versus extended-release naltrexone in Caucasians. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. **46**: 761–768.
- RATNER C (2008). *Cultural psychology, cross-cultural psychology, and indigenous psychology*. New York: NY: Nova Science Publishers.

- REILLY MT, NORONHA A, GOLDMAN D, KOOB GF (2017). Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology*. **122**: 3-21.
- ROBERTS JL, HERBERT E (1977). Characterization of a common precursor to corticotropin and 3-lipotropin: Cell-free synthesis of the precursor and identification of corticotropin peptides in the molecule. *Biochemistry*. **74**: 4826-4830.
- RODGERS B, KORTEN AE, JORM AF, JACOMB PA, CHRISTENSEN H, HENDERSON AS (2000). Non-linear relationships in associations of depression and anxiety with alcohol use. *Psychological Medicine*. **30**: 421-432.
- ROOM R, MÄKELÄ K (2000). Typologies of the cultural position of drinking. *Journal of Studies on Alcohol*. **61**: 475-483.
- ROOM R, BABOR T, REHM J (2005). Alcohol and public health. *The Lancet*. **365**: 519-530.
- SAVIC M, ROOM R, MUGAVIN J, PENNAY A, LIVINGSTON M (2016). Defining “drinking culture”: A critical review of its meaning and connotation in social research on alcohol problems. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. **23**: 270-282.
- SCHELLEKENS AFA, DE JONG CAJ, BUITELAAR JK, VERKES RJ (2015). Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. *European Psychiatry*. **30**: 128-136.
- SCHNEIDERI KM, KVIZ FJ, ISOLA ML, FILSTEADII WJ (1995). Evaluating multiple outcomes and gender differences in alcoholism treatment. *Addictive Behaviors*. **20**: 21.
- SCHWARZER C (2009). 30 years of dynorphins — New insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacology & Therapeutics*. **123**: 353-370.
- SEITZ HK, STICKEL F, HOMANN N (2004). Pathogenetic mechanisms of upper aerodigestive tract cancer in alcoholics. *International Journal of Cancer*. **108**: 483-487.
- SHEN YC, FAN JH, EDENBERG HJ, LI TK, CUI YH, WANG YF, TIAN CH, ZHOU CF, ZHOU RL, WANG J, ZHAO ZL, XIA GY (1997). Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **21**: 1272-1277.
- SHIPPENBERG TS (2009). The dynorphin/kappa opioid receptor system: A new target for the treatment of addiction and affective disorders? *Neuropsychopharmacology*. **34**: 247.
- SHIPPENBERG TS, CHEFER VI, ZAPATA A, HEIDBREDER CA (2001). Modulation of the behavioral and neurochemical effects of psychostimulants by κ -opioid receptor systems. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. **937**: 50-73.
- SHIRAYAMA Y, ISHIDA H, IWATA M, HAZAMA G, KAWAHARA R, DUMAN RS (2004). Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects. *Journal of Neurochemistry*. **90**: 1258-1268.
- SIMON EJ (1991). Opioid receptors and endogenous opioid peptides. *Medicinal Research Reviews*. **11**: 357-374.
- SIROHI S, BAKALKIN G, WALKER BM (2012). Alcohol-Induced Plasticity in the Dynorphin/Kappa-opioid Receptor system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. (AUG 2012), 1-29.
- SMITH GE (1930). Ancient Egyptian medicine: the papyrus ebers. Chicago: Ares Publishers.

- SOLECKI W, ZIOLKOWSKA B, KROWKA T, GIERYK A, FILIP M, PRZEWLOCKI R (2009). Alterations of prodynorphin gene expression in the rat mesocorticolimbic system during heroin self-administration. *Brain Research*. **1255**: 113–121.
- STEIN C (2016). Opioid receptors. *Annual Review of Medicine*. **67**: 433–451.
- STICKEL F, SCHUPPAN D, HAHN EG, SEITZ HK (2002). Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut*. **51**: 132–139.
- SURESHKUMAR K, GO J, TRAN M, MALHOTRA S, AHMAD SM, LUTFY K (2022). The Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System in the Actions of Alcohol. *Psychoactives*. **1**: 46–63.
- TANRIKULU AÇ, ÇARMAN KB, PALANCI Y, ÇETİN D, KARACA M (2009). Kars İl Merkezinde Çeşitli Üniversite Öğrencileri Arasında Sigara Kullanım Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Türk Toraks Dergisi*. **11**: 101–106.
- TAQI MM, BAZOV I, WATANABE H, SHEEDY D (2011). Prodynorphin CpG-SNPs associated with alcohol dependence: Elevated methylation in the brain of human alcoholics. *Addiction Biology*. **16**: 499–509.
- TARAS V, ROWNEY J, STEEL P (2009). Half a century of measuring culture: Review of approaches, challenges, and limitations based on the analysis of 121 instruments for quantifying culture. *Journal of International Management*. **15**: 357–373.
- THEILE JW, MORIKAWA H, GONZALES RA, MORRISETT RA (2011). GABAergic transmission modulates ethanol excitation of ventral tegmental area dopamine neurons. *Neuroscience*. **172**: 94–103.
- THOMASSON HR, BEARD JD, LI T-K (1995). *ADH2* Gene Polymorphisms Are Determinants of Alcohol Pharmacokinetics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **19**: 1494–1499.
- TOT Ş, YAZICI K, ERTEKİN YAZICI A, ERDEM P, BAL N, METİN Ö, ÇAMDEVİREN H (2002). Mersin Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara ve Alkol Kullanım Yaygınlığı ve İlişkili Özellikler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. **3**: 27–231.
- TREZZA V, DAMSTEEGT R, MARIJKE ACHTERBERG EJ, VANDERSCHUREN LJMJ (2011). Nucleus accumbens μ -opioid receptors mediate social reward. *Journal of Neuroscience*. **31**: 6362–6370.
- TSUKAMOTO H, XI XP (1989). Incomplete compensation of enhanced hepatic oxygen consumption in rats with alcoholic centrilobular liver necrosis. *Hepatology*. **9**: 302–306.
- TUMA DJ (2002). Serial Review: Alcohol, Oxidative Stress and Cell Injury Role of Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts in Liver Injury. *Free Radical Biology and Medicine*. **32**: 303–308.
- TUMA DJ, CASEY CA (2003). Dangerous Byproducts of Alcohol Breakdown-Focus on Adducts. *Alcohol Research and Health*. **27**: 285–290.
- TUMA DJ, THIELE GM, XU D, KLASSEN LW, SORRELL MF (1996). Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. *Hepatology*. **23**: 872–880.
- TÜRKCAN A (1998). Türkiye’de Madde Kullananların Profili: Hastane verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam*. **11**: 56–64.
- UDENFRIEND S, KILPATRICK DL (1983). Biochemistry of the Enkephalins and Enkephalin-Containing Peptides. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **221**: 309–323.

- ULUKOCA N, GÖKGÖZ Ş, KARAKOÇ A (2013). Kırklareli Üniversitesi Öğrencileri Arasında Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi*. **18**: 230–234.
- VAN’T VEER A, YANO JM, CARROLL FI, COHEN BM, CARLEZON WA (2012). Corticotropin-releasing factor (CRF)-induced disruption of attention in rats is blocked by the κ -opioid receptor antagonist JD1c. *Neuropsychopharmacology*. **37**: 2809–2816.
- VAROL M (2011). *Alkol Raporu*. İstanbul.
- WALKER BM, ZORRILLA EP, KOOB GF (2011). Systemic κ -opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats. *Addiction Biology*. **16**: 116–119.
- WALL TL, GARCIA-ANDRADE C, THOMASSON HR, COLE M, EHLERS CL (1996). Alcohol Elimination in Indians: An Investigation Native American Mission of Interindividual Variation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **20**: 1159–1164.
- WALL TL, LUCZAK SE, HILLER-STURMHÖFEL S (2016). Biology, Genetics, and Environment: Underlying Factors Influencing Alcohol Metabolism. *Alcohol Research: Current Reviews*. **38**: 59–68.
- WALL TL, PETERSON CM, PETERSON KP, JOHNSON ML, THOMASSON HR, COLE M, EHLERS CL (1997). Alcohol metabolism in Asian-American men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Annals of Internal Medicine*. **127**: 376–379.
- WALTON MA, CASTRO FG, BARRINGTON EH (1994). The role of attributions in abstinence, lapse, and relapse following substance abuse treatment. *Addictive Behaviors*. **19**: 319–331.
- WANG CW, MA M, LU WG, LUO RQ (2019). Association between prodynorphin gene polymorphisms and opioid dependence susceptibility: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. **19**.
- WANG S (2019). Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplantation*. **28**: 233–238.
- WANG X-M, ZHOU Y, SPANGLER R, HO A, HAN J-S, KREEK MJ (1999). Acute intermittent morphine increases preprodynorphin and kappa opioid receptor mRNA levels in the rat brain. *Molecular Brain Research*. **66**: 184–187.
- WARD RJ, LALLEMAND F, DE WITTE P (2009). Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or ‘binge drinking’ alcohol abuse. *Alcohol and Alcoholism*. **44**: 128–135.
- WASSUM KM, CELY IC, BALLEINE BW, MAIDMENT NT (2011). μ -opioid receptor activation in the basolateral amygdala mediates the learning of increases but not decreases in the incentive value of a food reward. *Journal of Neuroscience*. **31**: 1591–1599.
- WASSUM KM, OSTLUND SB, MAIDMENT NT, BALLEINE BW (2009). Distinct opioid circuits determine the palatability and the desirability of rewarding events. *PNAS*. **106**: 12512–12517.
- WEE S, KOOB GF (2010). The role of the dynorphin- κ opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology*.
- WERNER J, SAGHIR M, WARSHAW AL, LEWANDROWSKI KB, LAPOSATA M, IOZZO R, CARTER EA, SCHATZ RJ, FERNANDEZ C, CASTILLO N, FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C (2002). Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology*. **283**: 65–73.
- WHO (2018). Global status report on alcohol and health.

- WHO (2004). Global status report on alcohol.
- WINHAM SJ, PREUSS UW, GESKE JR, ZILL P, HEIT JA, BAKALKIN G, BIERNACKA JM, KARPAYAK VM (2015). Associations of prodynorphin sequence variation with alcohol dependence and related traits are phenotype-specific and sex-dependent. *Scientific Reports*. **5**: 5–9.
- WOOD PL (1988). The Significance of Multiple CNS Opioid Receptor Types: A Review of Critical Considerations Relating to Technical Details and Anatomy in the Study of Central Opioid Actions. *Peptides*. **9**: 49–55.
- WORRALL S, THIELE GM (2001). Protein modification in ethanol toxicity. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*. **20**: 133–59.
- XIAO C, YE JH (2008). Ethanol dually modulates GABAergic synaptic transmission onto dopaminergic neurons in ventral tegmental area: Role of μ -opioid receptors. *Neuroscience*. **153**: 240–248.
- XIAO C, ZHANG J, KRNEVIĆ K, YE JH (2007). Effects of ethanol on midbrain neurons: Role of opioid receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **31**: 1106–1113.
- XUEI X, DICK D, FLURY-WETHERILL L, TIAN HJ, AGRAWAL A, BIERUT L, GOATE A, BUCHOLZ K, SCHUCKIT M, NURNBERGER J, TISCHFIELD J, KUPERMAN S, PORJESZ B, BEGLEITER H, FOROUD T, EDENBERG HJ (2006). Association of the κ -opioid system with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*. **11**: 1016–1024.
- YALÇIN M, EŞSİZÖĞLU A, AKKOÇ H, YAŞAN A, GÜRGEN F (2009). Dicle Üniversitesi Öğrencilerinde Madde Kullanımını Belirleyen Risk Faktörleri. *Klinik Psikiyatri*. **12**: 125–133.
- YIM HJ, GONZALES RA (2000). Ethanol-induced increases in dopamine extracellular concentration in rat nucleus accumbens are accounted for by increased release and not uptake inhibition. *Alcohol*. **22**: 107–115.
- YOKOYAMA A, OMORI T (2003). Genetic Polymorphisms of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases and Risk for Esophageal and Head and Neck Cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. **33**: 111–121.
- YUFEROV V, JI F, NIELSEN DA, LEVRAN O, HO A, MORGELLO S, SHI R, OTT J, KREEK MJ (2009). A functional haplotype implicated in vulnerability to develop cocaine dependence is associated with reduced PDYN expression in human brain. *Neuropsychopharmacology*. **34**: 1185–1197.
- YUFEROV V, LEVRAN O, PROUDNIKOV D, NIELSEN DA, KREEK MJ (2010). Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1187**:184–207.
- YUFEROV VP, LAFORGE KS, SPANGLER R, MAGGOS CE, KREEK MJ (1996). Guinea Pig Preprodynorphin mRNA: Primary Structure and Regional Quantitation in the Brain. *DNA and Cell Biology*. **15**: 1105–1112.
- ZAKHARI S (2006). Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body? *Alcohol Research & Health*. **29**: 245–254.
- ZHOU Y, COLOMBO G, GESSA GL, KREEK MJ (2013). Effects of voluntary alcohol drinking on corticotropin-releasing factor and preprodynorphin mRNA levels in the central amygdala of Sardinian alcohol-preferring rats. *Neuroscience Letters*. **554**: 110–114.
- ZINTZARAS E, STEFANIDIS I, SANTOS M, VIDAL F (2006). Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology*. **43**: 352–361.

ZİYALAR A (1991). Alkol Bağımlılığı. *Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu*. 29–33.

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

ZUKIN RS, ZUKIN SR (1981). Multiple Opiate Receptors: Emerging Concepts. *Life Sciences*. **29**: 2681–2690.



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 Sıhıye/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 ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

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 toplantıya 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 ilişkisi		İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÜLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.M.Kürşat GÖKCAN	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÖN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Emel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	

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 karamsarıyım.
 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 içimden 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 endişelendiriyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 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.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0-9
• Hafif depresyon	10-16
• Orta depresyon	17-29
• Şiddetli depresyon	30-63

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Mukaddes Asena
Soyadı : Yıldırım

Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Ortaca Anadolu Lisesi
Cengiz Topel İ.Ö.O.
Yabancı dili: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

Yok

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Yok

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

- **Yıldırım MA**, Özkan-Kotiloğlu S, Kaya-Akyüzlü D, Yurdakul R, İlhan İ. The effect of *PDYN* rs910080 polymorphism on the risk of alcohol use disorder in Turkish men. 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2022), November 23-25, 2022, Ankara, Türkiye. **(Sözlü Bildiri)**
- Yurdakul R, Kaya-Akyüzlü D, Özkan-Kotiloğlu S, **Yıldırım MA**, İlhan İ. Effect of *PDYN* rs2281285 polymorphism on the intensity of anxiety symptoms and craving in patients with alcohol use disorder. 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2022), November 23-25, 2022, Ankara, Türkiye. **(Sözlü Bildiri)**