

Türkiye Örnekleminde Nöropeptit Y Geni (*NPY*) Promotor Polimorfizmleri ve Alkol Bağımlılığı Arasındaki İlişki



Hayriye AKEL BİLGİÇ¹, Şeref Can GÜREL², Yavuz AYHAN³, Sevilay KARAHAN⁴, İbrahim KARAKAYA⁵, Melih BABAOĞLU⁶, Nesrin DİLBAZ⁷, Berna Diclener ULUĞ⁸, Başaran DEMİR⁹, Çağatay KARAASLAN¹⁰

ÖZET

Amaç: Nöropeptid Y (NPY), merkezi sinir sisteminde yaygın olarak ifade edilen; duygusal düzenleme, beslenme davranışı ve stres gibi birçok fizyolojik süreçte yer alan bir proteindir. Bazı toplumlarda, alkol bağımlılığı (AB) ve *NPY* geni üzerine yürütülen çalışmalarda, *NPY* varyasyonlarının alkol tüketimini artırdığı ve AB ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Bu çalışmada, *NPY* geni promotor polimorfizmleri ile alkol kullanımına bağlı fenotipler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya AB tanısı konulan 252 hasta ve 165 sağlıklı bireyden oluşan toplam 417 erkek katılımcı dâhil edilmiş ve fenotipik veriler toplanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu–restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PZR/RFLP) ve DNA dizileme yöntemi kullanılarak *NPY* geninin promotor bölgesindeki iki polimorfizmin (rs16147 ve rs17149106) genotiplendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmada 384 katılımcının verileri, genotipler ve AB tanısı, AB aile öyküsü, Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) kullanılarak değerlendirilen AB şiddeti, sorunlu alkol kullanımına başlama yaşı, son altı ay için günlük tüketilen ortalama ve yaşam boyu bir günde tüketilen maksimum alkol miktarı arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için analiz edilmiştir.

Bulgular: AB ve kontrol grupları arasında, rs16147 polimorfizmi genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,025$). Ancak hasta grubunda her iki polimorfizmin de alkol kullanımına bağlı fenotipler üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, Türkiye kökenli bir örnekleme alkol bağımlılığının *NPY* rs16147 polimorfizmi ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Alkolizm, genetik, *NPY*, polimorfizm.

SUMMARY

Relationship Between Alcohol Dependence and Neuropeptide Y (*NPY*) Gene Promoter Polymorphisms in A Turkish Sample

Objective: Neuropeptide Y (NPY) is a protein widely expressed in the central nervous system and involved in diverse physiological processes, such as emotional regulation, nutritional behavior, and stress. In some populations, studies on alcohol dependence (AD) and the *NPY* gene have found that *NPY* variations increase alcohol consumption and thus may potentially be associated with AD. In this study, we investigated the relationship between *NPY* gene promoter polymorphisms and phenotypes related to alcohol use.

Method: A total of 417 male participants comprising 252 individuals with AD and 165 healthy individuals were included in this study and phenotypic data were collected. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR/RFLP) and DNA sequencing methods were used for genotyping the rs16147 and rs17149106 polymorphisms in the promoter region of the *NPY* gene. The data of 384 participants were analysed to evaluate the possible relationship between genotypes and the diagnosis of AD, family history of AD, the severity of AD using the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), the age of onset of problematic alcohol use, the average amount of alcohol consumed per day for the last six months and the lifetime maximum alcohol consumption in one day.

Results: A significant difference was found between the AD and control groups concerning rs16147 polymorphism genotype distribution ($p=0.025$). No association with polymorphisms and alcohol-related phenotypes were demonstrated in the AD group.

Conclusion: To our knowledge, this study shows for the first time in the literature that alcohol dependence is associated with *NPY* rs16147 polymorphism in the Turkish population.

Keywords: Alcoholism, genetics, *NPY*, polymorphism

Geliş Tarihi: 24.06.2019, **Kabul Tarihi:** 06.03.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 21.11.2020

¹Araş. Gör., ¹⁰Doç., Hacettepe Üniv. Fen Fak., Moleküler Biyoloji AD., Ankara, ²Dr. Öğr. Üyesi, ³Doç., ^{8,9}Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara, ⁴Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik Bl., Ankara, ⁵Dr. Öğr. Üyesi, Kapadokya Üniv., Psikoloji Bl., Nevşehir, ⁶Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Farmakoloji AD., Ankara, ⁷Prof., Üsküdar Üniv. İnsan ve Toplum Bilimleri Fak., Psikoloji AD., İstanbul.

HAB: <https://orcid.org/0000-0002-2950-2093>, **ŞCG:** <https://orcid.org/0000-0003-3261-6611>, **YA:** <https://orcid.org/0000-0002-4264-6649>, **SK:** <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, **İK:** <https://orcid.org/0000-0002-8027-8365>, **MB:** <https://orcid.org/0000-0001-9351-1261>, **ND:** <https://orcid.org/0000-0003-0724-3489>, **BDU:** <https://orcid.org/0000-0001-7949-7344>, **BD:** <https://orcid.org/0000-0002-7494-7075>, **ÇK:** <https://orcid.org/0000-0003-4857-0857>

Dr. Çağatay Karaaslan, e-posta: cagatayk@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı (AB), yüksek nüks oranları, kompulsif alkol isteği, içme üzerindeki kontrolün kaybı ile sosyal ve mesleki işlev bozukluğu gibi olumsuz sonuçlarla birlikte tanımlanmaktadır (Cui ve ark. 2013, Akbar ve ark. 2018). Alkol bağımlılığı önemli bir sosyal ve ekonomik ruh sağlığı sorunudur (Mathies ve ark. 2017). Ulusal Alkol ve İlişkili Durumların Epidemiyolojik Araştırması (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-NESARC) verilerini kullanan çalışmalar, ABD'de DSM-IV'e göre yaşam boyu alkol bağımlılığı yaygınlığının %12,5 olduğunu göstermiştir (Hasin ve ark. 2007). Avrupa'da toplam nüfusun neredeyse %15'inde, değişen derecelerde alkol kullanım bozukluğu bulunduğu tahmin edilmektedir (Rehm ve ark. 2015). Küresel Alkol Durum Raporu'na göre, Türkiye'de 2016 yılında 12 aylık alkol bağımlılığı yaygınlığı %1,6 olarak bulunmuştur (WHO 2018). Alkol bağımlılığı yaygınlığı Avrupa'dan daha düşük olmasına rağmen, son epidemiyolojik veriler genel Türk toplumunda yaygınlık oranlarında artan bir eğilim olduğunu göstermektedir (Demirbaş 2015).

Alkol bağımlılığı olan kişilerde eş tanı oranı yüksektir. Anksiyete bozuklukları ve depresyon en sık görülen eş tanılar arasındadır (Grant ve ark. 2004, Pacek ve ark. 2013, Hasin ve Grant 2015). Kesin etiyoloji açık olmasa da, ağır alkol kullanımının beyinde farklı nörotransmitter ve hormonal sistemlerde değişikliklere yol açtığı, bu nedenle de psikiyatrik bozuklukların gelişimine katkıda bulunabileceği önerilmiştir (Gabriels ve ark. 2019). Alkol bağımlılığı ve major depresyonun birlikte görülmesine katkıda bulunan ortak genetik faktörler ise aile, ikiz ve genel toplum çalışmalarında gösterilmiştir (Kendler ve ark. 1993, Swendsen ve Merikangas 2000, Prescott ve ark. 2000, Andersen ve ark. 2017, Walters ve ark. 2018, Gandal ve ark. 2018). Bu da bahsedilen bozukluklarla alkol bağımlılığı arasında ortak genetik ve biyolojik temellerin bulunduğuna işaret etmektedir (Zhou ve ark. 2017). Ayrıca, ruhsal rahatsızlıkları olan bireylerde, rahatsızlık belirtilerini gidermeye yönelik veya başka nedenlerle alkol kullanımı, alkol bağımlılığı gelişmesine neden olabilir ve bu da yüksek komorbiditenin bir nedeni olabilir (Turner ve ark. 2018).

Alkol bağımlılığı, çoklu genetik ve çevresel etmenlerden etkilenen heterojen bir ruhsal bozukluktur (Heath ve ark. 1997, Prescott ve Kendler 1999, Xian ve ark. 2008). Alkol bağımlılığı üzerine yürütülen genetik çalışmalar, sıklıkla alkol metabolizmasında görev alan enzimleri kodlayan genler olan *ADH* ve *ALDH* (Ehlers ve ark. 2012, Ayhan ve ark. 2015) üzerine olmakla birlikte, *DRD2* (Bhaskar ve ark. 2010), *PECR* (Treutlein ve ark. 2009), *AUTS2* (Schumann ve ark. 2011) ve *SLC22A18* (Edenberg ve ark. 2010), *OPRM1*, *HTR1B* ve *SLC6A4* gibi farklı fizyolojik işlevlerde yer alan genler de alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Franke ve ark. 2001, Feinn ve ark. 2005, Gurel ve ark. 2016, Wu ve ark. 2016).

Literatürde NPY (Nöropeptit Y)'nin, alkol tüketiminin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (Thiele ve ark. 1998, Pandey 2003, Thorsell 2006). NPY hayvan model çalışmaları NPY'nin kaygı ile ilgili fenotipler, stres tepkisi ve depresyon üzerindeki etkilerini göstermiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar NPY'nin beyinde yüksek seviyelerde bulunmasının, anksiyolitik etki ile alkol alımını azaltabileceği hipotezi ile ilişkilendirilmiştir (Minth ve ark. 1986, Heilig ve ark. 1989, Heilig ve ark. 2002, Rossetti ve ark. 2019). NPY'nin alkol tüketimi üzerine etkileri hayvan modellerinde olduğu gibi insan çalışmalarında da gösterilmiştir (Bice ve ark. 1998, Carr ve ark. 1998, Woldbye ve ark. 2002). İnsan çalışmalarından elde edilen veriler, alkol bağımlılığı olan bireylerin beyin dokularında kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük seviyelerde NPY olduğunu göstermektedir (Mayfield ve ark. 2002). Ayrıca genom çapı ilişkilendirme çalışması (GWAS) sonucuna göre, insanlarda *NPY* gen bölgesinin alkol tüketimi ve alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Reich ve ark. 1998). Bunun yanında, ergenlikte aşırı alkol tüketiminin, amigdalada *NPY* DNA metilasyon mekanizmalarında düzensizliğe yol açtığı ve yetişkinlikte anksiyete ve alkol kullanım bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Sakharkar 2019). NPY ve insandaki alkol kötüye kullanım bozuklukları arasındaki olası genetik bağın ilişkisi birlikte ele alındığında, NPY'nin sorunlu alkol kullanımını tedavi etmek ve yoksunluk sırasında kullanmanın nüks etmesinden korumak için umut verici bir hedef olduğu belirtilmiştir (Robinson ve Thiele 2017, Rodriguez ve Covenas 2017).

Duygu düzenleme ve stres ile ilgili davranışlarla ilişkili bulunan *NPY*'nin promotor bölgesindeki rs16147 (T/C) polimorfizminin *NPY* ifadesini ve NPY peptid düzeylerini etkilediği bilinmektedir (Itokawa ve ark. 2003, Buckland ve ark. 2005, Zhou ve ark. 2008, Shah ve ark. 2009, Sommer ve ark. 2010). *NPY* geninin promotor bölgesinde yer alan diğer genomik varyant rs17149106 (G/T) literatürde alkol bağımlılığı, astım ve obezite gibi tıbbi bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Mottagui-Tabar ve ark. 2005, Yeung ve ark. 2011, Lu ve ark. 2016). Bu varyantın işlevsel bir değişken olduğu varsayılsa da (Lu ve ark. 2016), gen ifadesi üzerine özgül etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır (Sommer ve ark. 2010). NPY'nin hem kaygı/depresyonda hem de alkol kullanımında rol oynaması, eş tanısı olan hastalarda NPY'nin olası bir aracı etkisi olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, şu ana kadar genetik ilişkilendirme çalışmaları, alkol ile ilişkili fenotiplerin spektrumundan ziyade alkol bağımlılığı tanısına odaklanmıştır. Ayrıca, bu çalışmaların coğrafi temsili sınırlı olup, farklı etnik kökenli toplumlarda karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilip edilmeyeceği de açık değildir. Bu nedenle, bu vaka-kontrol çalışmasında ilk defa Türkiye kökenli bir örnekleme, alkol bağımlılığı (AB) ile daha önceden ilişkisi gösterilmiş *NPY* promotor polimorfizmleri ve alkol kullanımına bağlı fenotiplerin ilişkisi incelenmiştir.

YÖNTEM

Katılımcı Özellikleri ve Veri Toplanması

Bu çalışmaya AB tanısı konulan 252 hasta ve 165 sağlıklı erkek olmak üzere toplamda 417 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bireyleri seçme yöntemleri daha önce ayrıntılı olarak verilmiştir (Gurel ve ark. 2016). Çalışmamızda kullanılan yöntem ve araç gereçler aşağıda kısaca belirtilmiştir. AB grubu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Psikiyatri Anabilim Dalı ve Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM)'ne alkol bağımlılığı tedavisi için başvuran ve psikiyatrik bozukluğu olmayan erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubu sözel duyuru ile HÜTF'de çalışan sağlık personelinin oluşturulmuştur. Katılımcıların DSM-IV'e göre AB tanıları DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile değerlendirilmiştir. SCID-I, DSM-IV'e göre birinci eksende yer alan psikiyatrik bozuklukların tanısını belirlemek amacıyla geliştirilmiş, Türkçeye uyarlanmış ve yapılandırılmış bir klinik görüşmedir (First ve ark. 1996, Özkürkçügil ve ark. 1999). SCID-I'nin B, C, D modülleri, psikotik ve duygusal bozuklukları olan hastaları, E modülü ise madde bağımlılığı veya maddeyi kötüye kullanımı tanısı olan (nikotin dışında) katılımcıları çalışma dışı bırakmak üzere uygulanmıştır. Alkol dışı madde bağımlılığı veya madde kötüye kullanımı, bipolar duygudurum bozukluğu ve şizofreni spektrum bozuklukları tanısı konulan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Alkol dışı madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı tanısı konulmayan ancak madde kullanım öyküsü bulunan katılımcılar çalışma örneğine dâhil edilmiştir. Hasta grubu ile, alkolden arındırma amaçlı olarak hastaneye yatışlarının 1. haftasından sonra, çekilme belirtilerinin yatışmasının ardından görüşülmüştür.

AB grubunun yanı sıra kontrol grubunda da mevcut veya geçmiş alkol kötüye kullanımı gibi alkol ile ilişkili problemleri olan bireyleri çalışma dışı bırakmak için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) kullanılmıştır. MATT, 25 sorudan oluşan alkol kullanım bozukluğu şiddetinin saptanması amacıyla geliştirilmiş bir öz değerlendirme ölçeğidir. Sorular evet-hayır şeklinde işaretlenirler (Selzer 1971). Her soru için belirlenen puan yönergede belirtilmiştir. Türkiye'deki geçerlik çalışmasında kesme noktası 5-9 puan aralığında kabul edildiğinde ölçeğin AB açısından ayrıcalığının en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada MATT'ın Türkçeye uyarlanmış formu kullanılmıştır (Coşkun ve ark. 1995). MATT her ne kadar bir tarama testi olarak tasarlanmış olsa da, daha yüksek puanlar daha şiddetli bağımlılık ile ilişkilendirilmiştir (Ogel ve ark. 2012). Sağlıklı kontrol grubunu daha iyi sınıflandırabilmek için, kontrol grubundaki bireyler arasında MATT skorları 5'in üzerinde olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir (Ogel ve ark. 2012). Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların etnik özelliklerini belirleyebilmek için katılımcıların anadilleri ve ebeveyn anadilleri sorulmuş, anadili Türkçe olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Anadili Türkçe olmadığı için çalışma

dışı bırakılan katılımcı olmamıştır. Her iki grup için de okuma-yazma bilmemek, bilişsel işlevleri etkileyebilecek ek bir bozukluğun varlığı dışlama ölçütü olarak belirlenmiştir.

Ek olarak, AB grubunda son altı ay boyunca günlük ortalama tüketilen alkol miktarı, yaşam boyu bir günde tüketilen maksimum alkol miktarı ve Aile Öyküsü-Araştırma Tanı Ölçütleri kullanılarak alkol kullanımı ile ilgili bir bozukluğun aile öyküsü değerlendirilmiştir (Andreasen ve ark. 1977). En az iki sosyal komplikasyonun varlığı ve süresi (iş-aile-sosyal alanda alkol ile ilişkili problem yaşama, alkol nedeniyle okulda veya işte tekrarlanan devamsızlık, alkolün etkisi altında şiddet içeren davranış/tutuklama) alkol kullanım problemlerinin başlangıcını belirlemek için ölçüt olarak kabul edilmiştir. Alkol bağımlılığını başlangıç yaşına göre sınıflandıran araştırmalarda, 20 ve 25 yaş kesme noktaları erken/geç başlangıç ayrımı için kullanılmaktadır (Babor ve ark. 1992). Bu nedenle, başlangıç yaşının varsayılan etkisini belirlemek için, erken başlangıç (EB) ve geç başlangıç (GB) ayrımında 20 ve 25 yaş kesme noktaları olarak kullanılmıştır. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı (GO 14/20-15) ile yürütülmüş ve araştırmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Genotipleme

Tüm hasta ve kontrollerden alınan periferik kandan QIamp DNA izolasyon kiti (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak DNA izole edilmiş ve -20°C'de saklanmıştır. *NPY* gen polimorfizmleri için genotipleme, polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PZR/RFLP) ve DNA dizi analizi yöntemi kullanılarak yapılmıştır. rs16147 için, 5'-AGCTGCCTCCGACTTGTCTA-3' ve 5'-GCCAGAGATAGGAGCAGCC-3' ; rs17149106 için 5'-CAGGTTTAACGCGATGAGCAAA-3' ve 5'-TGCCAGAGATAGGAGCAGCC-3' primerleri kullanılmıştır. Amplifikasyonlar, 100 ng genomik DNA, 2,5 µl PZR tamponu (10X), 1,5 µl MgCl₂ (25 mM), 1 µl dNTP karışımı (2,5 mM), 1 µl primer (10 µM), 1U Taq DNA Polimeraz Sigma® (5 U / µl) ve 13,5 µl steril distile su içeren 25 µl'lik bir reaksiyon karışımında gerçekleştirilmiştir. PZR ürünleri agaroz jel elektroforezinde kontrol edilmiştir. rs16147 promotör polimorfizmi için elde edilen amplikonlar, 10 U CviK-I (New England Biolabs) restriksiyon endonükleaz enzimi kullanılarak kesilmiştir. Kesim sonucu elde edilen genotipler rastgele seçilen 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyde DNA dizi analizi ile doğrulanmıştır. rs17149106 polimorfizmi, 251 hasta ve 125 sağlıklı bireyde DNA dizi analizi ile taranmıştır. DNA dizileme reaksiyonu, ABI Prism 310 Dizi Tespit Sistemi (Applied Biosystems, Foster City, California, ABD) kullanılarak Big Dye Terminator dizileme kiti (3.2 versiyon) ile yapılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapılmıştır. Alkol bağımlılığı ve kontrol

grubunun genotip ve allel dağılımları arasındaki istatistiksel fark ve Hardy-Weinberg dengesinden sapma analizi ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Genotip dağılımı ve tüketilen alkol miktarı, alkol başlangıç yaşı, aile hikayesi ve MATT skoru arasındaki ilişki, veri dağılımına bağlı olarak, Student t-testi, Mann-Whitney U testi (normal dağılıma uymayan veriler için) veya üç grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal-Wallis H testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi ile Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Kovaryans analizinde yaş değişkeninin etkisi kontrol edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel gücünü belirlemek ve her iki polimorfizm için de gruplara ait sonuçlar arası farkın önemli olup olmadığını göstermek için Cohen's d istatistiği kullanılmıştır. d değerinin 0,2'den küçük olması durumunda etki büyüklüğünün zayıf; 0,5 olması durumunda orta ve 0,8'den büyük olması durumunda ise kuvvetli olarak kabul edilirken, değişkenler arasındaki ilişkinin ölçüsü olarak ifade edilen "r" değerinin ise 0,10 olması durumunda küçük bir etki; 0,30 orta bir etki ve 0,50 ise büyük bir etki olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel testlerden elde edilen $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol grubunda yüksek MATT skoru olan deneklerin (n = 33) çalışma dışı bırakılmasından sonra, AB grubunda toplam 252 bireyin ve kontrol grubunda 132 sağlıklı bireyin genotiplendirilmesi yapılmıştır. Genotip dağılımının, AB ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde, Hardy-Weinberg eşitliği ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Hasta grubunun yaş ortalamasının (43,96±10,14), kontrol grubunun yaş ortalamasından (34,93±7,73, $t=9,943$, $df=345$, $p=0,025$) anlamlı derecede yüksek olduğu saptanırken, hasta grubunda ortalama eğitim yılının (8,94±3,80), kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (10,69±3,66, $t=4357$, $df=390$, $p < 0,0001$).

Alkol Bağımlılığı ile rs16147 ve rs17149106 Polimorfizmleri Arasındaki İlişki

NPY rs16147 ve rs17149106 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Eş baskın modelde (TT, TC, CC) rs16147'nin genotip dağılımının AB ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur ($\chi^2=7,341$, $df=2$, $p=0,025$). T baskın genotip (TT+TC ve CC) modellemede, CC genotip dağılımının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=4,156$, $df=1$, $p=0,041$). Ancak, Cohen's d analizine göre, rs16147 için etki büyüklüğünün düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır ($t=0,677$, $df=382$, $p=0,499$, Cohen's $d=0,069$, etki büyüklüğü $r=0,0346$).

rs17149106 için AB ve kontrol grubu eş baskın modele göre karşılaştırıldığında (GG, GT, TT) genotip dağılımının gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur ($\chi^2=2,360$, $df=2$; $p=0,307$). Ek olarak, AB ve kontrol grupları arasında rs17149106 polimorfizmi için G allel baskın genotip

Tablo 1. Alkol Bağımlılığı (AB) ve Kontrol Gruplarında rs16147 ve rs17149106 Polimorfizmleri Genotip ve Allel Dağılımı

	AB (%)	Kontrol (%)	χ^2	df	p
rs16147					
TT	63 (25,0)	27 (20,5)	7,341	2	0,025*
TC	113 (44,8)	78 (59,1)			
CC	76 (30,2)	27 (20,5)			
TT - TC	176 (69,8)	105 (79,5)	4,156	1	0,041*
CC	76 (30,2)	27 (20,5)			
rs17149106					
GG	229 (91,2)	114 (91,2)	2,360	2	0,307*
GT	12 (4,8)	9 (7,2)			
TT	10 (4,0)	2 (1,6)			
GG -GT	241 (96,0)	123 (98,4)	-	1	0,351†
TT	10 (4,0)	2 (1,6)			
GG	229 (91,2)	114 (91,2)	0,0001	1	0,991*
GT-TT	22 (8,8)	11 (8,8)			

*Pearson Ki-Kare testi

†Fisher-Kesin Ki-Kare testi

Tablo 2. Alkol Bağımlılığı (AB) Grubunda rs16147 ve rs17149106 Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Alkol Kullanımına Bağlı Fenotipler Arasındaki İlişki

Genotip	Tüketilen Alkol Miktarı		Başlangıç Yaşı (20)		Başlangıç Yaşı (25)		MATT Puanı	
	Maksimum (Ünite)	Ortalama (Ünite)	EB (%)	GB (%)	EB (%)	GB (%)		
rs16147	TT	87,08	97,94	7 (17,9)	35 (26,1)	19 (20,4)	23 (29,1)	76,36
	TC	87,04	86,69	22 (56,5)	61 (45,5)	44 (47,3)	38 (48,1)	81,49
	CC	95,43	90,36	10 (25,6)	38 (28,4)	30 (32,3)	18 (22,8)	84,06
<i>p</i>	0,609**	0,501**	0,437*		0,259*		0,741**	
rs17149106	GG	88,60	88,88	37 (94,9)	118 (90,8)	85 (93,4)	70 (89,7)	79,82
	GT	78,55	95,20	2 (5,1)	8 (6,3)	4 (4,4)	6 (7,7)	88,75
	TT	105,10	98,40	0 (0,0)	4 (3,1)	2 (2,2)	2 (2,6)	69,13
<i>p</i>	0,629**	0,859**	0,520†		0,652†		0,773**	

*Pearson Ki-Kare Testi, **Kruskal-Wallis, †Fisher's Kesin Ki-Kare Testi

EB: Erken Başlangıç, GB: Geç Başlangıç, MATT: Michigan Alkol Tarama Testi

Ünite: Çalışmada tüketilen alkol miktarı standart içki cinsinden hesaplanmış, buna göre rakı, viski, cin, kanyak, votkanın yaklaşık olarak eşit miktarda alkol içerdiği kabul edilmiş ve yüksek alkollü içkilerin 70 cl'si 30 ünite olarak hesaplanmıştır, 0,33 L bira, 0,15 L şarap 1 ünite olarak kaydedilmiştir.

(GG+GT ve TT) ($\chi^2=$ -; $df=1$, $p=0,351$) ve T allel baskın genotip (GT+TT ve GG) ($\chi^2=0,0001$, $df=1$, $p=0,991$) modellerine göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Alkol Bağımlılığı ile İlişkili Fenotiplerle rs16147 ve rs17149106 Polimorfizmleri Arasındaki İlişki

rs16147 ve rs17149106 polimorfizmleri ile ortalama ve maksimum alkol tüketim miktarı, MATT skoru, sorunlu alkol kullanım başlangıç yaşı ve AB için aile öyküsü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Her iki polimorfizm genotip dağılımları ile maksimum ve ortalama günlük alkol tüketimi, MATT skoru, sorunlu alkol kullanım başlangıç yaşı ve aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Günümüze kadar Nöropeptid Y geninde birçok polimorfizm tanımlanmıştır ve bu polimorfizmlerin farklı toplumlarda alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Mottagui-Tabar ve ark. 2005, Bhaskar ve ark. 2013). Bilgimiz dâhilinde, bu çalışma Türkiye’de bir alkol bağımlılığı örnekleminde *NPY* rs16147 ve rs17149106 polimorfizmleri ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın temel bulgusu, rs16147 genotip sıklığının hastalar ve sağlıklı bireyler arasında önemli ölçüde farklı olduğudur.

Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak ifade olan *NPY*’nin, birçok çalışmada anksiyete ilişkili davranışları baskıladığı ve doğrudan anksiyolitik etkisi ile alkol tüketimini azalttığı belirtilmiştir (Pleil ve ark. 2015, Thorsell ve Mathé 2017). Mayfield ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada AB hastalarının beyin dokularındaki *NPY* protein seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hayvan çalışmaları da merkezi sinir sistemindeki *NPY* düzeyleri ile alkol tercihi arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (Badia-Elder ve ark. 2001). Rossetti ve arkadaşları (2019), Sardinian alkol tercih eden (sP) ve tercih etmeyen (sNP) sıçanlar ile yaptıkları deneyde, alkol tercih eden sıçanların genetik olarak yüksek derecede alkol tüketimine yatkınlığının beyindeki düşük *NPY* seviyeleri ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. *NPY* geni promotör bölgesinde bulunan rs16147 polimorfizminin, *NPY* geninin transkripsiyonel etkinliğini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (Itokawa ve ark. 2003, Buckland ve ark. 2005). Bu nedenle, örnekleminizdeki TT+TC genotip fazlalığının, *NPY* seviyelerinin azalmış ifadesinin varlığını göstererek alkol tercihinin ve AB gelişmesi riskine yol açabileceğini göstermesi mümkündür. Daha önce iki kopya T alleli taşıyan AB hastalarının ağır içtikleri gün sayısının anlamlı derecede daha az olduğu ve alkolizm şiddeti puanlarının düşük olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (Vergne ve ark. 2010), çalışmamızda genotipler ve alkol tüketim miktarı ve şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır.

NPY geninde promotör bölge dışında diğer bazı polimorfizmler AB ile ilişkili olarak analiz edilmiştir, ancak sonuçlar

tartışmalıdır (Okubo ve Harada 2001, Koehnke ve ark. 2002, Zhu ve ark. 2003). Zill ve arkadaşları (2008) *NPY* gen promotör bölgesindeki rs16147 ve rs17149106 dahil olmak üzere 3 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analiz etmiş ve anlamlı bir ilişki saptayamamıştır. Diğer bir çalışmada, Nordik toplumda 577 AB olan bireyde *NPY* genindeki 4 SNP araştırılmış ve *NPY* geninin rs16147 polimorfizminin alkol bağımlılığı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Mottagui-Tabar ve ark. 2005). Sonuçlarımız, Mottagui-Tabar ve arkadaşlarının rs16147 ile AB arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren çalışmaları ile paraleldir.

rs16147 polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki farklı toplumlarda ve etnik kökenlerde gösterilmiş olmasına rağmen, sonuçlar tutarsızdır ve literatürde hem negatif (Zill ve ark. 2008) hem de pozitif ilişki gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ilveskoski ve ark. 2001, Mottagui-Tabar ve ark. 2005). NCBI (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi) veritabanı bilgisine dayanarak, Afrika’da, rs16147’deki T alleli daha sık görülürken, Asya ve Amerikan toplumlarında, bunun tam tersi C allelinin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Çalışma örnekleminizdeki rs16147’nin allel dağılımı, diğer birçok Avrupa toplumunda bildirilenlere benzer olarak yaklaşık 0,5:0,5’tir (Mottagui-Tabar ve ark. 2005, Zill ve ark. 2008) (<http://www.ensembl.org/>). Bu polimorfizm sıklığı, Türk toplumundaki ADH ve MOR reseptörü genlerinin allel dağılımlarının diğer Avrupa toplumlarına benzer olduğunu gösteren önceki çalışmalarımızla uyumludur (Ayhan ve ark. 2015, Gurel ve ark. 2016).

Çalışmamızda ayrıca *NPY* geni promotör bölgesi polimorfizmi olan rs17149106 ve AB arasındaki ilişki araştırılmıştır. Literatürde rs17149106 ve AB arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mottagui-Tabar ve ark. 2005). Bununla birlikte, bu polimorfizm üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu polimorfizmin *NPY* gen ifadesini değiştirmedeki rolü kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. ENSEMBL veri tabanına göre rs17149106 polimorfizmi G allelinin dünya genelinde tüm toplumlarda daha yaygın olduğu ve G/T allel dağılımının yaklaşık 0,9:0,1 olduğu belirtilmiştir (<http://www.ensembl.org/>). Çalışmamızda, hem kontrol hem de AB gruplarında G allelinin daha yaygın olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürdeki sonuçlarla paraleldir (Mottagui-Tabar ve ark. 2005, Zill ve ark. 2008), fakat çalışmamızda bu polimorfizmin AB ile ilişkisi saptanamamıştır.

rs16147 ve rs17149106 polimorfizmleri ile maksimum ve ortalama alkol tüketimi, MATT skoru, sorunlu alkol içmeye başlama yaşı ve aile öyküsü arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sınırlı sayıda çalışmada rs16147 ve rs17149106 ile bu klinik özellikler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Mottagui-Tabar ve arkadaşları (2005) rs16147 ve rs17149106’nin de dâhil olduğu *NPY* gen polimorfizmlerinin erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığı ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucuna göre rs17149106 polimorfizminin Nordik toplumda geç başlangıçlı alkol bağımlılığı için önemli bir belirteç olduğunu

belirtmişlerdir. Çalışmamızda her iki polimorfizmin de alkol başlangıç yaşı ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

NPY gen polimorfizmleri ve alkol bağımlılığı ile ilgili literatürdeki çalışmalarda gözlemlenen çelişkili sonuçların sebeplerinden biri örneklem özellikleri olabilir. Bu çalışmada da temel sınırlama örneklemin özellikleridir. Çalışma örnekleminiz yalnızca anadili Türkçe olanlardan seçilmiş olmasına rağmen, örnekleme oluşturan bireylerin etnik kökenleri farklı olabilir ve farklı etnik kökenden gelen bireylerde araştırdığımız *NPY* genotip dağılımları farklılık gösteriyor olabilir. Bu çalışmanın bir başka kısıtlılığı ise çalışmaya sadece erkeklerin dâhil edilmesidir. Erkek ve kadın bireylerden oluşan bir çalışmada, kadın katılımcı sayısı erkeklerin üçte biri oranında olmasına rağmen, rs17149106 polimorfizminin özellikle kadınlarda alkol bağımlılığı ile güçlü bir ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Mottagui-Tabar ve ark. 2005). Bu bulgudan yola çıkarak rs17149106 polimorfizminin kadınları da içeren bir örnekleme incelenmesi daha uygun olacaktır.

Ayrıca AB grubu ve kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler açısından da farklılık vardır. Hasta grubunun ortalama yaşı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Bu durum bazı kontrol grubu katılımcılarının, genç yaşları göz önünde bulundurulduğunda, sonradan alkol bağımlılığı geliştirme riski altında oldukları şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca AB ve kontrol grubu eğitim durumları karşılaştırıldığında, AB grubunda eğitim seviyesi daha düşüktür. *NPY*'nin öğrenme ve bellek ile ilişkisi gösterilmiş iken, bu çalışmada incelenen polimorfizmlerin sözel öğrenme ve bellek ile ilişkisi literatürde belirtilmemiştir (Gotsche ve Woldby 2016, Kornhuber ve Zoicas 2017). İlişki daha çok duygusal bellek ile gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2008, Mickey ve ark. 2011, Horner ve ark. 2018). Bu nedenle eğitim düzeyine doğrudan etki edebilecek bir zihinsel işlevin bakılan polimorfizmlerden etkilenmesine yönelik bir kanıt mevcut değildir. Benzer şekilde *NPY* polimorfizmleri ve eğitim seviyesi arasında ilişkiyi gösterecek bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Ek olarak, aile öyküsü için bilgi toplanması görüşmeye dayalı bir yöntemle yapılmıştır. Görüşmeye dayanan yöntemler sıklıkla yanlış yorumlamaya açıktır. Bu nedenle ulusal ya da bölgesel kayıtlardan yararlanılması ya da etkilenen bireyler ile doğrudan görüşülmesi daha kesin sonuç elde edilmesi açısından daha iyi bir yöntem olabilecektir. Çalışmamızın diğer önemli sınırlaması örneklem büyüklüğüdür. Örneklem büyüklüğü vaka-kontrol çalışmalarında önemli bir etkidir. Daha büyük bir örnekleme genotip ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi incelemek gerekir. Sonuç olarak, bu çalışma Türkiye toplumunda *NPY* geni rs16147 polimorfizminin alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğuna işaret eden ilk çalışmadır. *NPY* gen polimorfizmleri ve alkol bağımlılığı riski arasındaki ilişkiyi araştırmak ve değerlendirmek için geniş bir örneklem büyüklüğüne dayanan iyi tasarlanmış vaka-kontrol çalışmaları gereklidir.

Bu Araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nin maddi desteği (Proje No: 014DO5101005) ile yürütülmüştür.

- Akbar M, Egli M, Cho YE ve ark. (2018) Medications for alcohol use disorders: An overview. *Pharmacol Ther* 185:64-85.
- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL ve ark. (1977) The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 34:1229-35.
- Andersen AM, Pietrzak RH, Kranzler HR ve ark. (2017) Polygenic scores for major depressive disorder and risk of alcohol dependence. *JAMA Psychiatry* 74:1153-60.
- Ayhan Y, Gurel SC, Karaca O ve ark. (2015) Association between ADH1C and ALDH2 polymorphisms and alcoholism in a Turkish sample. *Nord J Psychiatry* 69:233-9.
- Badia-Elder NE, Stewart RB, Powrozek TA ve ark. (2001) Effect of neuropeptide Y (NPY) on oral ethanol intake in Wistar, alcohol-preferring (P), and -nonpreferring (NP) rats. *Alcohol Clin Exp Res* 25:386-90.
- Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE ve ark. (1992) Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *Br J Addict* 87:1415-31.
- Bhaskar LV, Thangaraj K, Kumar KP ve ark. (2013) Association between neuropeptide Y gene polymorphisms and alcohol dependence: a case-control study in two independent populations. *Eur Addict Res* 19:307-13.
- Bhaskar LV, Thangaraj K, Non AL ve ark. (2010) Population-based case-control study of DRD2 gene polymorphisms and alcoholism. *J Addict Dis* 29:475-80.
- Bice P, Foroud T, Bo R ve ark. (1998) Genomic screen for QTLs underlying alcohol consumption in the P and NP rat lines. *Mamm Genome* 9:949-55.
- Buckland PR, Hoogendoorn B, Coleman SL ve ark. (2005) Strong bias in the location of functional promoter polymorphisms. *Hum Mutat* 26:214-23.
- Carr LG, Foroud T, Bice P ve ark. (1998) A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res* 22:884-7.
- Coşkunol H, Bağdiken İ, Soria S (1995) Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 34:15-8.
- Cui C, Noronha A, Morikawa H ve ark. (2013) New insights on neurobiological mechanisms underlying alcohol addiction. *Neuropharmacology* 67:223-32.
- Demirbaş H (2015) Substance and alcohol use in young adults in Turkey as indicated by the CAGE questionnaire and drinking frequency. *Arch Neuropsychiatry* 52:29-35.
- Edenberg HJ, Koller DL, Xuei X ve ark. (2010) Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11. *Alcohol Clin Exp Res* 34:840-52.
- Ehlers CL, Liang TB, Gizer IR (2012) ADH and ALDH polymorphisms and alcohol dependence in Mexican and Native Americans. *Am J Drug Alcohol Abuse* 38:389-94.
- Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR (2005) Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133b:79-84.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV), Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc.
- Franke P, Wang T, Nothen MM ve ark. (2001) Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A(118)G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet A* 105:114-9.
- Gabriels CM, Macharia M, Weich L (2019) Psychiatric comorbidity among alcohol-dependent individuals seeking treatment at the Alcohol Rehabilitation Unit, Stikland Hospital. *S Afr J Psychiatr* 25:1218.
- Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN ve ark. (2018) Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* 359:693-7.
- Gotsche CR, Woldbye DP (2016) The role of NPY in learning and memory. *Neuropeptides* 55:79-89.
- Gurel SC, Ayhan Y, Karaaslan C ve ark. (2016) mu-Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphisms A118G and C17T in alcohol dependence: a Turkish sample. *Türk Psikiyatri Derg* 27:75-83.
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA ve ark. (2004) Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders - Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatr* 61:807-16.
- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E ve ark. (2007) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 64:830-42.

- Hasin DS, Grant BF (2015) The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50:1609-40.
- Heath AC, Bucholz KK, Madden PA ve ark. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 27:1381-96.
- Heilig M, Soderpalm B, Engel JA ve ark. (1989) Centrally administered neuropeptide Y (NPY) produces anxiolytic-like effects in animal anxiety models. *Psychopharmacology (Berl.)* 98:524-9.
- Heilig M, Thorsell A (2002) Brain neuropeptide Y (NPY) in stress and alcohol dependence. *Rev Neurosci* 13:85-94.
- Horner BA, Verma D, Gasser E ve ark. (2018) Hippocampal NPY Y2 receptors modulate memory depending on emotional valence and time. *Neuropharmacology* 143:20-8.
- Ilveskoski E, Kajander OA, Lehtimäki T ve ark. (2001) Association of neuropeptide Y polymorphism with the occurrence of type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1420-2.
- Itokawa M, Arai M, Kato S ve ark. (2003) Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett* 347:202-4.
- Kendler KS, Heath AC, Neale MC ve ark. (1993) Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 50:690-8.
- Koehnke MD, Schick S, Lutz U ve ark. (2002) Severity of alcohol withdrawal symptoms and the T1128C polymorphism of the neuropeptide Y gene. *J Neural Transm (Vienna)* 109:1423-9.
- Kornhuber J, Zoicas I (2017) Neuropeptide Y prolongs non-social memory and differentially affects acquisition, consolidation, and retrieval of non-social and social memory in male mice. *Sci Rep* 7:6821.
- Lu YX, Andiappan AK, Lee B ve ark. (2016) Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides* 59:117-21.
- Mathies LD, Aliev F; COGA Investigators ve ark. (2017) Variation in SWI/SNF chromatin remodeling complex proteins is associated with alcohol dependence and antisocial behavior in human populations. *Alcohol Clin Exp Res* 41:2033-40.
- Mayfield RD, Lewohl JM, Dodd PR ve ark. (2002) Patterns of gene expression are altered in the frontal and motor cortices of human alcoholics. *J Neurochem* 81:802-13.
- Mickey BJ, Zhou Z, Heitzeg MM ve ark. (2011) Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y. *Arch Gen Psychiatry* 68:158-66.
- Minth CD, Andrews PC, Dixon JE (1986) Characterization, sequence, and expression of the cloned human neuropeptide Y gene. *J Biol Chem* 261:11974-9.
- Mottagui-Tabar S, Prince JA, Wahlestedt C ve ark. (2005) A novel single nucleotide polymorphism of the neuropeptide Y (NPY) gene associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 29:702-7.
- Ogel K, Evren C, Karadağ F ve ark. (2012) The development, validity, and reliability of the addiction profile index (API). *Türk Psikiyatri Derg* 23:264-73.
- Okubo T, Harada S (2001) Polymorphism of the neuropeptide Y gene: an association study with alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 25:59-62.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkiye'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-6.
- Pacek LR, Storr CL, Mojtabai R ve ark. (2013) Comorbid alcohol dependence and anxiety disorders: a national survey. *J Dual Diagn* 9:271-80.
- Pandey SC (2003) Anxiety and alcohol abuse disorders: a common role for CREB and its target, the neuropeptide Y gene. *Trends Pharmacol Sci* 24:456-60.
- Pleil KE, Rinker JA, Lowery-Gionta EG ve ark. (2015) NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking. *Nat Neurosci* 18:545-52.
- Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 156:34-40.
- Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (2000) Sex-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch Gen Psychiatry* 57:803-11.
- Rehm J, Anderson P, Barry J ve ark. (2015) Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *Eur Addict Res* 21:6-18.
- Reich T, Edenberg HJ, Goate A ve ark. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet* 81:207-15.
- Robinson SL, Thiele TE (2017) The role of Neuropeptide Y (NPY) in alcohol and drug abuse disorders. *Int Rev Neurobiol* 136:177-97.
- Rodriguez FD, Covenas R (2017) Targeting NPY, CRF/UCNs and NPS neuropeptide systems to treat alcohol use disorder (AUD). *Curr Med Chem* 24:2528-58.
- Rossetti I, Zambusi L, Maccioni P ve ark. (2019) Predisposition to alcohol drinking and alcohol consumption alter expression of Calcitonin Gene-Related Peptide, Neuropeptide Y, and Microglia in bed nucleus of stria terminalis in a subnucleus-specific manner. *Front Cell Neurosci* 13:158.
- Sakharkar AJ, Kyzar EJ, Gavin DP ve ark. (2019) Altered amygdala DNA methylation mechanisms after adolescent alcohol exposure contribute to adult anxiety and alcohol drinking. *Neuropharmacology* 157:107679.
- Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A ve ark. (2011) Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:7119-24.
- Selzer ML (1971) The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 127:1653-8.
- Shah SH, Freedman NJ, Zhang LS ve ark. (2009) Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *Plos Genet* 5:e1000318.
- Sommer WH, Lidstrom J, Sun H ve ark. (2010) Human NPY promoter variation rs16147:T > C as a moderator of prefrontal NPY gene expression and negative affect. *Hum Mutat* 31:E1594-E1608.
- Swendsen JD, Merikangas KR (2000) The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 20:173-89.
- Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L ve ark. (1998) Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 396:366-9.
- Thorsell A (2006) Neuropeptide Y (NPY) in alcohol intake and dependence. *Peptides* 28:480-3.
- Thorsell A, Mathé AA (2017) Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders. *Front Endocrinol* 8:178.
- Treutlein J, Cichon S, Ridinger M ve ark. (2009) Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 66:773-84.
- Turner S, Mota N, Bolton J ve ark. (2018) Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depress Anxiety* 35:851-60.
- Vergne D, Anton R, Voronin K ve ark. (2010) Neuropeptide Y rs16147 single nucleotide polymorphism is associated with aspects of impulsivity and alcohol craving in early stage alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 34:71a-71a.
- Walters RK, Polimanti R, Johnson EC ve ark. (2018) Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 21:1656-69.
- WHO (2018) Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0/IGO.
- Woldbye DPD, Ulrichsen J, Haugbøl S ve ark. (2002) Ethanol withdrawal in rats is attenuated by intracerebroventricular administration of Neuropeptide Y. *Alcohol Alcohol* 3:318-21.
- Wu LSH, Lee CS, Weng TY ve ark. (2016) Association study of gene polymorphisms in GABA, serotonin, dopamine, and alcohol metabolism pathways with alcohol dependence in Taiwanese Han men. *Alcohol Clin Exp Res* 40:284-90.
- Yeung EH, Zhang CL, Chen JB ve ark. (2011) Polymorphisms in the Neuropeptide Y gene and the risk of obesity: findings from two prospective cohorts. *J Clin Endocr Metab* 96:E2055-E2062.
- Xian H, Scherrer JF, Grant JD ve ark. (2008) Genetic and environmental contributions to nicotine, alcohol and cannabis dependence in male twins. *Addiction* 103:1391-8.
- Zhou Z, Zhu G, Hariri AR ve ark. (2008) Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 452:997-1001.
- Zhou H, Polimanti R, Yang BZ ve ark. (2017) Genetic risk variants associated with comorbid alcohol dependence and major depression. *Jama Psychiatry* 74:1234-41.
- Zhu GS, Pollak L, Mottagui-Tabar S ve ark. (2003) NPY leu7pro and alcohol dependence in Finnish and Swedish populations. *Alcohol Clin Exp Res* 27:19-24.
- Zill P, Preuss UW, Koller G ve ark. (2008) Analysis of single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the neuropeptide Y gene: No evidence for association with alcoholism in a German population sample. *Alcohol Clin Exp Res* 32:430-4.