

Alkol Bağımlılığına Yatkınlığın Biyolojik Belirleyicileri

Dr. Ertuğrul EŞEL¹

ÖZET

Amaç: Alkol bağımlılığı geliştirmeye yatkın kişilerin önceden belirlenmesi ve yatkınlığa yol açan risk etkenlerinin bulunmasının, bireylerin alkolizmden korunması için önceden önlem alınması, alkolizmin etiolojisinin aydınlatılması, ve belki de yeni tedavi yöntemlerinin bulunması gibi yararları olabilecektir. Bu yazıda özellikle son yıllarda yoğunlaştığı gözlenen alkol bağımlılığına yatkınlık belirleyicileri çalışmalarının sonuçlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Araştırmaların sonuçları bazı özelliklerin alkolizmde veya alkol bağımlısı olan hastaların bazı alt gruplarında yatkınlık belirleyicisi oldukları yönünde umut vericidir: anormal adenilat siklaz (AC) aktivitesi, azalmış monoamin oksidaz (MAO) düzeyleri, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen bozuklukları, β -endorfin anormallikleri, düşük P300 uyarılmış potansiyel amplitüdü, D₂ dopamin reseptör duyarlılığının azlığı ve alkole düşük duyarlılık gösterme risk etkenleri olarak; anormal aldehit dehidrogenaz izoenzim örüntüsü ise koruyucu etken olarak çalışmalara konu edilmiştir. Sonuç olarak, henüz alkolizmin kesin bir yatkınlık belirleyicisi saptanabilmiş olmasa da, ilerde en azından bazı alkol bağımlılığı alt grupları için duyarlı biyolojik yatkınlık belirleyicilerinin bulunması mümkün olabilir.

Anahtar Sözcükler: Alkol bağımlılığı, biyolojik belirleyici, adenilat siklaz, monoamin oksidaz, hipotalamo-hipofizer sistem, dopamin

SUMMARY: Biological Trait Markers of Alcohol Dependence

Objective: The early detection of individuals at high risk for the future development of alcohol dependence and the identification of trait markers for alcoholism may be useful for taking necessary measures to protect the individuals from alcoholism, for enlightening the aetiology of the illness, and even for the development of the new treatment methods. This paper reviews in detail the results of studies of trait markers in alcoholism, which have intensified particularly in recent years. Some data of the investigations indicate that a trait marker for alcoholism or a subgroup of alcohol-dependent patients may be developed: with abnormal adenyl cyclase (AC) activity, reduced monoamine oxidase (MAO) levels, hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities, β -endorphin abnormalities, reduced amplitude of P300 event-related potential, D₂ receptor down-regulation, and decreased sensitivity to alcohol challenge as risk factors; and abnormal aldehyde dehydrogenase isoenzyme patterns as a protective factor. The review concludes that although a comprehensive trait marker for alcoholism has not yet been identified, one can hope for the identification of some consistent biological markers in a subgroup of alcohol dependents over the course of time.

Key Words: Alcoholism, biological marker, adenylate cyclase, monoamine oxidase, hypothalamo-hypophyseal system, dopamine

¹Doç., Erciyes Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD. Kayseri.

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı psikososyal (çocukluk deneyimleri, anne baba tutumları, sosyal politikalar ve kültür gibi) ve biyolojik (biyokimyasal ve genetik) etkenlerin ortaklaşa etkileri sonucunda ortaya çıktığı kabul edilen, sosyal ve bedensel yıkıma yol açabilen bir bozukluktur. Alkol bağımlılığı geliştirmeye yatkın olan risk altındaki bireylerin önceden belirlenmesi bu bireylerin alkolden korunmaları ve erken önlemlerin alınmasını sağlayabilir. Alkol bağımlılığının risk etkenlerinin bulunmasının, alkolizmin etiolojisinin aydınlatılmasında, hastalığın alt gruplarının ve bu alt gruplardaki biyolojik geçerlilik göstergelerinin belirlenmesinde ve belki de yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasında yararları olabilecektir (Helander ve Tabakoff 1997). Bu yüzden özellikle son yirmi yılda alkol bağımlılığına biyolojik yatkınlık belirleyicilerinin (karakter belirleyicileri, ya da "trait markers") saptanması için çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Alkol bağımlılığında kalıtsal etkenlerin rolünün olduğu artık neredeyse tartışılmaz biçimde kabul edilmektedir (Coşkunol ve Altıntoprak 1999, Abay ve Ateş 2001). Birçok aile, ikiz ve evlat edinme çalışması alkolizmin kalıtsal geçişinin olduğuna işaret etmektedir (Merikangas 1990, Kendler ve ark. 1997). Alkol bağımlılarının birinci dereceden akrabalarında alkolizm gelişme riski normal toplumun 3-4 katıdır (Merikangas 1990). Kalıtsal etkenlerin etanolün emilme hızını, metabolize olma hızını veya santral sinir sisteminin (SSS) alkole duyarlılığını etkileyebileceği (Schuckit 1986, Coşkunol ve Altıntoprak 1999) ve tüm bunların da bağımlılık gelişmesini etkiliyor olabileceği ileri sürülmektedir.

Alkol bağımlılığının gelişmesinde kalıtsal bileşenlerin önemi ortada olmasına rağmen, tek bir biyolojik veya genetik nedenin bozukluğa yol açması mümkün görünmemektedir. Daha çok, birden fazla genetik ve biyolojik etkenin çevreyle etkileşimi sonucunda bozukluğun son risk düzeyi belirleniyor olabilir. Alkolizme yatkınlık oluşturan belirleyiciler, belki hastalığa neden olan genlerin yakınında aynı kromozom üzerinde yer alan başka genlerin ürünü olup, hastalığa yatkınlıkla ilişkileri tamamen rastlantısal olabilir; ya da bu belirleyiciler alkolizm riskini artıran etiyojik düzeneklerin içinde doğrudan yer alıyor olabilir

(Schuckit 1986). Yani bu belirleyiciler etiyojik ile ilişkili olabilir ya da olmayabilir.

Yatkınlık belirleyicilerinin saptanmasında araştırma yöntemleri ve sorunları:

Alkol bağımlılığındaki yatkınlık belirleyicilerinin saptanması genellikle şöyle bir yöntemsel sırayı izlemektedir.

1. Önce alkol bağımlılarında olup, normal toplumda olmayan veya daha az bulunan bir özellik (biyokimyasal, davranışsal vs.) ortaya konur.

2. Bu özelliğin alkolün akut veya kronik etkilerine bağlı olmadığını kanıtlamak için uzun süredir alkol almayan alkol bağımlılarında da bu özelliğin olduğu belirlenir. Ancak yine de kişide alkolizm gelişmeden önce bu özelliğin olup olmadığı cevaplanmamış bir soru olarak kalır.

3. Risk gruplarında, ki genellikle alkol bağımlısı olan babaların henüz önemli miktarda alkol kullanmayan oğullarıdır, bu özelliğin var olduğu ortaya konarak bunun bir yatkınlık belirleyicisi olduğu savunulur.

4. Bazı belirleyiciler için, risk grubunda olup belirli yatkınlık belirleyicisine sahip oldukları belirlenen kişiler uzunlamasına izlenebilir ve gerçekten alkolizm gelişip gelişmediği incelenebilir.

5. Bazen bu yatkınlık belirleyicileri alkol bağımlılarının alt gruplarında (tip I-II, antisosyal olan-olmayan, anksiyöz olan-olmayan, intihar eğilimi olan-olmayan gibi) çalışılarak, daha çok belli bir alt grupta var olduğu ileri sürülebilir.

Bir özelliğin yatkınlık belirleyicisi olarak kabul edilmesi için:

- Genetik olarak geçiriliyor olması,
- Yüksek risk grubundaki bireylerde genel topluma göre daha sık bulunması, (Burada yüksek risk grubu olarak alkol bağımlılarının oğullarının seçilmesinin nedeni, yatkınlık var olduğu zaman erkeklerde hastalığın ortaya çıkma (expression) olasılığının daha çok olacağının öngörülmesidir).
- Alkolizmin gelişmesinden önce de bulunması ve zaman içinde sürekli olması,
- Kolayca saptanabilir olması,
- Alkol bağımlılığının remisyon dönemlerinde de (yani alkol alınmayan dönemlerinde de) olması gerekli görülmektedir (Ratsma ve ark. 1999).

Alkolün akut ya da sürekli alınmasına bağlı olan değişiklikler ise daha çok durum belirleyicisi (veya “state marker”) olarak tanımlanır. Bunlar kişinin alkolü kötüye kullandığına işaret eden ve çoğunlukla son dönemde alkol alınıp alınmadığını izlemek için kullanılan belirleyicilerdir. Ancak biz bu gözden geçirme yazısında alkol kullanımının durum belirleyicilerine değil, alkolizme yatkınlık belirleyicilerine odaklanmış olduğumuz için bu konudan söz etmeyeceğiz.

Alkolizmin yatkınlık belirleyicilerinin bulunmasında en büyük zorluklardan birisi, alkolün kendisinin biyokimyasal olarak aktif bir madde olması nedeniyle potansiyel biyokimyasal belirleyici olarak araştırılan bir özelliğin, alkolün akut veya kronik toksik etkilerine bağlı olabilmesidir. Ayrıca genetik etkenlerin etkileri bilinmeyen çevresel etkenlerce değiştirilebildiği ve çalışmalarda homojen grupların oluşturulması güç olduğu için de yatkınlık belirleyicileri çalışmalarının kesin veriler sağlaması pek mümkün olmamaktadır (Schuckit ve ark. 1985). Alkol bağımlılığında potansiyel bir genetik belirleyici olarak araştırılan bir özellik ise:

- Alkol bağımlılarında yaygın olarak bulunan bir kişilik tipinin belirleyicisi olabilir,
- Genel olarak madde bağımlılığına yatkınlığın (predispozisyon) veya madde bağımlılığına eğilim oluşturan bir kişiliğin belirleyicisi olabilir,
- Kişiyi alkolizme yatkın kılacak biçimde alkol yıkılımındaki bir biyokimyasal bozuklukla ilişkili olabilir,
- Alkolizme veya genel olarak psikopatolojiye yatkınlık oluşturan genetik bir bozukluğun sonucu olabilir (Farren ve Tipton 1999).

Alkol bağımlılarının birinci dereceden yakınlarında yapılan risk etkeni veya yatkınlık belirleyicisi çalışmalarının bir başka zayıf yönü de, bu çalışmalarda risk altında oldukları kabul edilen bireylerin aslında alkol bağımlısı olacaklarının kesinliğinin olmamasıdır. Hatta bazen alkol bağımlılarının yakınları olan kişiler, ailenin alkolle ilgili deneyimlerine tepki olarak alkol karşıtı bireyler haline gelebilirler ve alkolizm gelişmesi için normal toplumdan bile daha az risk taşıyor olabilirler (Farren ve Tipton 1999).

BİYOKİMYASAL YA DA NÖROKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

1. Platelet monoamin oksidaz (MAO) enzimi

MAO, katekolaminler, indolaminler ve sentetik aminler gibi biyojenik aminleri deamine ederek yıkan mitokondriyal bir enzimdir. MAO-A ve MAO-B olarak iki alt tipi vardır. MAO-B alt tipi hem serotonerjik nöronlarda, hem de dolaşımdaki plateletlerde bulunan alt tiptir (Donnelly ve Murphy 1977). Nöronlar ve plateletlerin gelişimsel olarak aynı kökenden geldikleri göz önüne alınarak platelet MAO-B aktivitesinin beyin MAO işlevinin iyi bir yansıtıcısı olduğu düşünülmüş, ve bu yüzden son otuz yıldır birçok psikiyatrik bozuklukta platelet MAO-B etkinliği araştırılmıştır (Wyatt ve ark. 1973, Belmaker ve ark. 1980, Sofuoğlu ve ark. 1992). Buna rağmen azalmış platelet MAO aktivitesinin tutarlı olarak gösterildiği özgül bir psikiyatrik hastalık yoktur.

Platelet MAO-B aktivitesi alkolizmde de yoğun olarak çalışılmış olan bir biyokimyasal değişken olmasına rağmen sonuçlar yine çok tutarlı değildir. Çalışmaların büyük kısmında hastaların aktif alkol kullanmakta olduğu dönemde (Lykouras ve ark. 1987, Rommelspacher ve ark. 1994), alkol kesilme döneminde (Rommelspacher ve ark. 1994, Eşel ve ark. 2002, Demir ve ark. 2002) ve birkaç hafta veya aylık alkol almama dönemlerinden sonra (Rommelspacher ve ark. 1994, Faraj ve ark. 1994, Berggren ve ark. 2000, Eşel ve ark. 2002) platelet MAO-B aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan ve hem alkolizmin hem de MAO aktivitesinin genetik kontrol altında olduğu bilgilerinden yola çıkarak, platelet MAO-B aktivitesinin alkolizm için bir risk faktörü veya yatkınlık belirleyicisi olduğu iddia edilmiştir. Bu varsayımla uyumlu olarak alkol bağımlısı hastaların birinci dereceden akrabalarında da MAO aktivitesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (Alexopoulos ve ark. 1983).

Düşük platelet MAO-B aktivitesinin sadece alkol bağımlılığıyla değil, bu hastalarda sıkça bulunan saldırganlık, dürtüsellik (impulsivite) ve yenilik arayıcı (ya da serüven arayıcı) davranış (sensation-seeking behaviour) gibi bazı kişilik özellikleriyle ilişkili olduğu (Stalenheim ve ark. 1997, Garpenstrand ve ark. 2002) da bildirilmektedir. Yine bununla uyumlu olarak, tip II alkolizmde, yani daha erken yaşlarda başlayan, ailede

alkolizm öyküsü olan, daha çok erkeklerde görülen ve antisosyal eğilimlerin sıklıkla eşlik ettiği alkol bağımlılığı alt tipinde azalmış platelet MAO-B aktivitesinin daha çok bulunduğunu bildiren çok sayıda çalışma da vardır (von Knorring ve ark. 1991, Devor ve ark. 1993, Demir ve ark. 2002). Platelet MAO aktivitesinin beynin serotonerjik işlevini gösteren bir biyokimyasal değişken olduğu ileri sürüldüğü için (Diaz-Marsa ve ark. 2000), tip II alkol bağımlılarında ve dürtüsellik, saldırganlık gibi davranış örüntüleri sergileyen alkol bağımlılarındaki düşük platelet MAO aktivitesinin, bunlardaki serotonerjik anormallığe işaret ettiği de iddia edilmektedir (Farren ve Tipton 1999).

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların aksine, alkolizmde ve alkolizmin tip II alt grubunda azalmış MAO aktivitesi bulgusunu doğrulamayan birçok çalışma da vardır (Sherif ve ark. 1992, Anthenelli ve ark. 1998). Bunun dışında alkolizmde platelet MAO aktivitesinin bir yatkınlık belirleyicisi olduğu hipotezine getirilen en önemli eleştirilerden birisi, sigaranın platelet MAO aktivitesini düşürdüğü ve alkol bağımlılarında bulunan düşük MAO aktivitesinin aslında onlarda topluma göre çok daha sık görülen nikotin bağımlılığına bağlı olduğudur (Anthenelli ve ark. 1998, Whitfield ve ark. 2000). Ancak daha yeni bazı çalışmalarda sigara içme durumu kontrol edildikten sonra bile alkol bağımlılarında platelet MAO aktivitesinin yine de düşük olduğu bildirilmiştir (Eşel ve ark. 2002).

Sonuç olarak, alkolizm ile azalmış platelet MAO aktivitesi ilişkisini gösteren çalışma ve yayınları gözardı etmek mümkün değildir. Olasılıkla hastalıkla bu biyokimyasal değişken arasında bir ilişki vardır, ancak bu ilişkinin doğası açık değildir. Alkolizme yatkınlıkla veya alkolizme zemin hazırlayan kişilik özellikleriyle (salırganlık, yenilik arama, dürtüsellik gibi) ilişkili olabilir.

2. Adenilat siklaz (AC)

Birçok hormon ve nörotransmitter kendi reseptörlerine bağlandıktan sonra bu iletiyi hücre içi iletilere çevirmek için 3'-5' adenosin monofosfat (cAMP)'ı ikincil haberci olarak kullanır. Adenilat siklaz (AC) enzimi adenosin trifosfat (ATP)'dan cAMP sentezini katalize eden enzimdir. Membrana bağlı bir enzim olan AC'nin aktivasyonu veya inhibisyonu ise, uyarıcı (G_i) ve

baskılayıcı (G_i) G proteinleri (guanin nükleotid bağlayan proteinler) tarafından sağlanır (Pattisellano ve ark. 1994).

Akut veya kronik alkol kullanımının bu reseptör cevaplarında uyumsal değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir. Akut alkol alımının hem beyinde, hem de periferde G_s proteini tarafından AC aktivitesinin uyarılması cevabını artırdığı (Yoshimura ve Tabakoff 1995), kronik alkol kullanımının ise aksine AC aktivitesini azalttığı (Hoffman ve Tabakoff 1990), bununla uyumlu olarak postmortem çalışmalarda alkol bağımlılarının beyinlerinde G_s proteini miktarının azalmış olduğu (Ozawa ve ark. 1993) ve bir süredir alkol almayan alkol bağımlılarında G proteinlerinin anormal olduğu (Lichtenberg-Kraag ve ark. 1995) gösterilmiştir.

Alkol bağımlılarında bulunan birçok biyokimyasal özellik gibi, azalmış platelet AC aktivitesinin de bir yatkınlık belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüş, ancak yine diğer belirleyici adaylarında olduğu gibi bu özelliğin de kronik alkol kullanımının bir sonucu olabileceği (Ozawa ve ark. 1993) sorunu ile karşılaşmıştır. Şu ana kadar, etanolün AC üzerindeki akut uyarıcı etkisinin veya kronik alkol kullanıcılarındaki uyumsal azalmış AC aktivitesinin alkol bağımlılığının patofizyolojisinde rol oynadığına dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak AC aktivitesinin güçlü bir genetik etki altında bulunduğu (Devor ve ark. 1991), alkol bağımlılarında içmeyi tamamen bıraktıktan aylarca sonra bile platelet AC aktivitesinin düşük seyrettiği (Saito ve ark. 1994, Menninger ve ark. 1998), düşük platelet AC aktivitesinin ailede alkolizm öyküsü pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha sık bulunduğu (Saito ve ark. 1994, Menninger ve ark. 1998, 2000) yolundaki bulgular bu biyokimyasal özelliğin alkolizme yatkınlık için bir belirleyici olabileceği görüşünü doğrulamıştır. Azalmış MAO aktivitesinin aksine, azalmış platelet AC aktivitesinin alkolizmin tip I ve II alt gruplarında farklı olmadığı bildirilmiştir (Parsian ve ark. 1996). Azalmış AC aktivitesinin alkolizmin yatkınlık belirleyicisi olabileceğine bir başka destek de, aile ve yüksek risk gruplarındaki çalışmalardan gelmiştir. Alkol bağımlılarının çocuklarında da platelet AC aktivitesi kontrollerinkinden düşük bulunmuştur (Ratsma ve ark. 1999, Tabakoff ve ark. 2001). İlginç olarak son yıllarda 16. kromozom üzerindeki mikrosatellit belirleyicileri (ör: D16S675) ile alkolizm

şiddeti fenotipi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Foroud ve ark. 1998). İki AC geninin de 16. kromozom üzerinde bulunduğu bilinmektedir (Hacker ve ark. 1998). Bu da platelet AC aktivitesinin alkolizmin bir yatkınlık belirleyicisi olabileceğine bir başka destek olarak düşünülebilir. Alkolün ödüllendirici etkisinin genellikle dopamin (DA) yolları ve reseptörlerle olduğu ve dopaminerjik reseptörlerin de AC vasıtasıyla iş gören reseptörler olduğu bilgileri (Koob ve ark. 1998) yukarıda bahsettiğimiz bulgularla birlikte düşünüldüğünde, azalmış AC aktivitesinin alkolizmin gelişmesinde etiyolojik bir anlamının da olabileceği fikri olası görünmektedir.

3. Aldehit dehidrogenaz (ALDH)

Alkolün emilimi, yıkımı ve atılımı gibi metabolizmasıyla ilişkili olayların kalıtsal yönü olduğu bilinmektedir (Agarwal 1997). Etanolün yaklaşık %75-90'ı karaciğerde alkol dehidrogenaz (ADH) ve ardından aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimlerince yıkılır. Hem ADH, hem de ALDH izoenzimleri genetik kontrol altındadır (Schuckit 1986). Her iki enzim de genetik polimorfizm gösterir, değişik toplumlarda izoenzimlerinin dağılımı değişiktir. Bu, alkolün yıkımının, alkolizmin yaygınlığının ve alkolle ilişkili ölüm-lerin neden toplumdan topluma değiştiğini de açıklar. Etanolün ve asetaldehitin yıkımındaki genetik farklılıklar kandaki etanol, asetaldehit ve asetat düzeylerini etkileyerek alkolden tiksime, alkol içme alışkanlıkları ve alkol bağımlılığına eğilime katkıda bulunabilir (Agarwal 1997).

İnsan karaciğerinde farklı biyokimyasal özellikleri olan en az 4 ALDH izoenziminin bulunduğu bildirilmektedir (Greenfield ve Pietruszko 1977). Bir bireyin ALDH izoenzim kalıbı alkolizm gelişme riskini arttırabilir ya da azaltabilir. Asyalıların %40-50'sinde düşük doz asetaldehite duyarlı izoenzim şeklinin (ALDH2 izoenzimi) bulunmadığı veya düşük yoğunlukta bulunduğu, dolayısıyla bu bireylerin çok az miktarda alkol alımından sonra bile kanda asetaldehit miktarının yükselerek yüzde kızarma, çarpıntı, bulantı ile giden hafif asetaldehit sendromunun olduğu bildirilmektedir. Yani bu kişilerin yüksek miktarlarda alkol alması ve alkol bağımlılığı geliştirmeleri olasılığı çok düşüktür (Suwaki ve Ohara 1985). Burada ALDH2 izoenziminin inaktif olması koruyucu bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Alkol bağımlılarında ya da akrabalarında erit-

rosit ALDH enzimi veya asetaldehit düzeylerinin bir belirleyici olup olmadığı da çalışılmışsa da sonuçlar tutarlı değildir (Schuckit ve Raynes 1979, Thomas ve ark. 1982). Ayrıca Asyalıların bir kısmında olduğu ve alkolizm gelişmesi riskini azalttığı bildirilen bu ALDH izoenzim örüntüsünün Batılı toplumlarda olduğuna dair bir bulgu bulunmamaktadır (Schuckit 1986).

4. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen

HPA eksen stresle uyarılır ve bunun sonucunda hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgınır. CRH ön hipofizden aynı prekürsör maddeden (pro-opiomelanokortin veya POMC) sentezlenen adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve β -endorfin salınışını uyarır. Dolaşımda ACTH artışı ise adrenal korteksten glukokortikoid (insanda kortizol) salınışına yol açar (Hatzinger 2000).

Birçok hayvan ve insan çalışması etanolün gerek akut olarak alınmasının, gerek kronik olarak kullanılıyor olmasının, gerekse kesilme (withdrawal) döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini ortaya koymuştur (Eşel 2001). Hayvanlarda akut alkol verilmesi ACTH ve kortikosteronun artmasına yol açar (Rivier 1996, Zhou ve ark. 2000). Kronik alkol kullanımının ise HPA ekseninin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu (Lovallo ve ark. 2000), bunu da belki yukarıda "adenilat siklaz" başlığı altında bahsettiğimiz yolla, yani hipofizde membran adenilat siklazının G_s 'ye cevabını azaltarak pitüiter bezdeki kortikotrop hücrelerin CRH bağlama yeteneklerini azaltmak suretiyle yaptığı ileri sürülmektedir (Wand ve Dobs 1991, Zhou ve ark. 2000). Bazı çalışmalarda alkolü bıraktıktan haftalarca sonra da ACTH düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (Marchesi ve ark. 1997, Eşel ve ark. 2001a). Yine bununla uyumlu olarak alkol bağımlılarında alkol alırken veya alkolü bıraktıktan sonra CRH'a ACTH cevabı azalmış olarak bulunmakta (Wand ve Dobs 1991, Vescovi ve ark. 1997) ve bu kör cevabın alkolü kestikten haftalarca sonra bile devam ettiği bildirilmektedir (Vescovi ve ark. 1997, Ehrenreich ve ark. 1997).

Alkolizmdeki bu HPA eksen anormalliklerinin bir kısmının kalıtsal olarak aktarılan özellikler olabileceği, yani yatkınlık belirleyicileri olabileceği, dolayısıyla bu kişilerin kendilerinde çocukluktan itibaren var olan HPA eksen anormal-

likleri nedeniyle alkole yönelmiş olabilecekleri iddia edilmektedir (Waltman ve ark. 1994, Wand ve ark. 1999). Akut alkol verilmesine ACTH ve kortizol cevaplarının, ailelerinde alkolizm öyküsü olan fakat kendileri alkol kullanmayan yüksek risk grubundaki bireylerde azalmış olduğu bildirilmiştir (Schuckit ve ark. 1987). Ayrıca ailede alkolizm öyküsü olan kişilerin CRH'a azalmış ACTH cevabı verdikleri (Waltman ve ark. 1994), veya naloksanla opioid reseptör blokajına karşı artmış kortizol cevabı verdikleri (Wand ve ark. 1999) bildirilmiştir.

Alkolizmin alt grupları gözönüne alınarak yapılan HPA eksen çalışmalarının bir kısmında, saldırganlık eğilimleri olan alkol bağımlılarında HPA eksen işlevlerinin daha bozuk olduğu ileri sürülmüşse de (Buydens-Branchey ve Branchey 1992, Eşel ve ark. 1995), bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır (Eşel ve ark. 2001 b).

Eğer HPA eksen anormalliklerinin yatkınlık belirleyicisi oldukları kabul edilecekse, bu anormalliklere sahip olan bireylerin alkolizme neden daha yatkın oldukları sorusunun cevabı şu an için belli değildir. Alkolizme genetik yatkınlıkta önemli olduğu öne sürülen nörotransmitterlerin (GABA, 5-HT, DA, ve opioidler) aynı zamanda hipotalamik CRH nöronları ve HPA eksenin önemli düzenleyicileri oldukları bilinmektedir. Ayrıca strese sağlıklı HPA eksen cevabını oluşturmamayan bireylerde alkolün ödüllendirici etkisi daha belirgin bir biçimde ortaya çıkıyor olabilir (Eşel 2001).

5. Opioid sistem

Endojen opioid peptidler beynin birçok bölgesinde bulunan ve nörotransmitter veya nöromodülatör olarak rol oynayan maddelerdir. β -endorfin biyosentezi hipofiz ve hipotalamusun arkuat çekirdeğinde gerçekleştirilir. β -endorfinin etanolün ödüllendirici etkisinde önemli bir rolünün olduğuna, dolayısıyla alkolizmin gelişmesiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Koob ve ark. 1998, Comings ve Blum 2000).

Uzun süredir alkol almayı kesmiş alkol bağımlılarında serum β -endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu bildirilmiş (Vescovi ve ark. 1992, Marchesi ve ark. 1997, Eşel ve ark. 2001 a), bu özelliğin alkol kullanımının sonucundan çok sebebi olabileceği öne sürülmüştür. Gianoulakis ve arkadaşları (1996)

ailede alkolizm öyküsü olan, kendileri alkol kullanmayan bireylerde de β -endorfin düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular alkolizmdeki "opioid eksikliği" kuramını, yani alkolizm için risk altında olan kişilerde kalıtsal olarak endojen opioid sistem bazal aktivitesinin düşük olduğu kuramını destekleyen bulgulardır. Etanol akut olarak opioid sistem aktivitesini arttırdığına göre (Li ve ark. 1996), yüksek riskteki bireyler temelde var olan opioid eksikliklerini gidermek için alkole yönelmekte olabilirler. Bu kuram alkolizm için yüksek risk grubundaki insanların ve alkolü tercih eden (high alcohol preference) hayvanların alkole artmış opioid sistem cevabı verdikleri bulgusuyla da desteklenmektedir (Froehlich ve ark. 1990, Gianoulakis ve ark. 1996). Ayrıca alkole β -endorfin cevabının yüksek kalıtsallığının (heritability) olduğu ve alkolizm için kalıtsal olarak geçen bir belirleyici olduğu (Froehlich ve ark. 2000), ve kappa opioid reseptörlerindeki genetik polimorfizmin alkol içme davranışının genetik yatkınlığına katkıda bulunduğu (Vadasz ve ark. 2000) bulguları da opioid sistem anormalliklerinin alkolizm için yatkınlık belirleyicisi olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

6. Dopaminerjik sistem

Dopaminerjik sistemin alkol bağımlılığının gelişmesinde önemli olduğu öteden beri ileri sürülmektedir (Koob ve ark. 1998). Örneğin alkolün substansiya nigra ve ventral tegmental alandan kalkan ve limbik sisteme uzanan dopaminerjik nöronlardaki ateşleme hızını ve DA salınımını artırarak alkolün ödüllendirici etkisini oluşturduğu düşünülmektedir (Koob ve ark. 1998, Comings ve Blum 2000, Türkcan 2002). Dolayısıyla alkol bağımlılarındaki belirleyici çalışmalarda dopaminerjik sistemi etkileyen ajanlar da kullanılmıştır. Alkolü yeni kesmiş olan hastalarda bir D_2 reseptör agonisti olan bromokriptine, büyüme hormonu (growth hormon veya GH) cevabının azalmış olduğu (Farren ve ark. 1995), aylardır hatta yıllardır alkol almayan alkol bağımlılarında yine bir dopaminerjik ajan olan apomorfine azalmış GH cevabının bulunduğu (Balldin ve ark. 1993) bildirilmiştir. Bu dopaminerjik ajanlara düşük GH cevabı veren alkol bağımlılarında nüks riskinin yüksek olduğu da bulunmuştur (Schmidt ve ark. 1996). Bütün bu bulgular alkol bağımlılarında D_2 reseptörlerinde bir duyarlılık azalması (down regulation) olduğuna işaret et-

mekte, bunun alkolü bıraktıktan uzun zaman sonra da görülmesi, alkolün toksik etkilerine bağlı olmaktan çok, önceden var olan bir yatkınlık belirleyicisi olabileceğini akla getirmektedir. Nitekim, aile öyküsü pozitif olan alkol bağımlılarında apomorfine azalmış GH cevabının alınması bulgusu da (Wiesbeck ve ark. 1995) bu düşünceyle uyumludur.

Son on yıldır DA reseptör genleri ile alkolizm arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalar ilgi çekmektedir. Şiddetli veya erken başlangıçlı alkolizmin, DA reseptörlerinden birisi olan D₂ reseptör geni (DRD2) veya DRD2'nin TaqIA alelinin artmış frekansı ile ilişkili olduğu bildirilmiş (Kono ve ark. 1997, Noble 1998, Noble ve ark. 2000, Lu ve ark. 2001), ve alkol bağımlılığında olduğu ileri sürülen D₂ reseptör duyarlılık azalmasının (D₂ down-regülasyonu) belki de bu DRD2 TaqIA aleli ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak alkolizm ile DRD2 ilişkisini doğrulamayan çalışmalar da vardır (Yirmibeş ve ark. 1998, Shaikh ve ark. 2001). Bu tutarsız sonuçların nedeni, çok etkenli ve olasılıkla poligenik olan bir hastalıkta tek bir genin araştırılıyor olması olabilir.

DRD3 ve DRD4 reseptör genleri ile ilgili çalışmalar da yapılmış, ancak tutarlı sonuçlara ulaşılmamıştır (Parsian ve Zhang 1999, Ishiguro ve ark. 2000). Dopaminerjik sistem ve DA reseptörlerinin kokain gibi diğer birçok madde bağımlılıklarının etiyolojisinde de işe karıştığı düşünüldüğü için (Rothhammer ve ark. 2000), DA sistemindeki anormalliklerin yalnızca alkol bağımlılığının değil, genel olarak madde bağımlılığının bir biyolojik belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu bulgulardan yola çıkarak bazı yazarlar beynin ödül sisteminin asıl nörotransmitteri olan DA'nın reseptörleri veya, DA metabolizması ve dopaminerjik nöronlar üzerinde etkisi olan GABA, serotonin, norepinefrin (NE), opioid ve cannabinoid reseptörlerinin genlerindeki bazı bozuklukların kombinasyonu sonucunda bir "ödül eksikliği sendromu"nın oluştuğunu ve bu kişilerin doğal olmayan ödüllerin (bağımlılık yapan maddeler, kumar oynama, yeme, cinsel eylemler gibi dürtüsel aktiviteler ve riskli davranışlar) kötüye kullanımına yatkın olduklarını öne sürmüşlerdir (Comings ve Blum 2000).

7. Noradrenerjik sistem

Alkol bağımlılarının gerek kesilme (Balldin ve ark. 1992), gerekse içkiyi bıraktıkları dönemlerde (Glue ve ark. 1989) klonidine düşük GH cevabı gösterdikleri ve bunun da postsinaptik α_2 reseptör duyarlılık azalması işaret ettiği iddia edilmiştir. Ancak bu noradrenerjik reseptör duyarlılık azalması bir yatkınlık belirleyicisi olmaktan çok kesilme dönemlerindeki aşırı NE salınışına ikincil olarak gelişen bir uyumu yansıtır gibi görünmektedir (Farren ve Tipton 1999).

8. Serotonerjik sistem

Beynin serotonerjik işlevini incelemenin bir yolu serotonerjik ajanlar (5-HT prekürsörü L-triptofan veya 5-hidroksitriptofan, serotonin salınımını artıran fenfluramin, 5HT_{1A} reseptör agonisti olan buspiron veya ipsapiron, ya da nonspesifik 5-HT reseptör agonisti m-chlorophenylpiperazine yani mCPP gibi) verilerek serotonin reseptörleri vasıtasıyla kontrol edildiği düşünülen plazma prolaktin veya kortizol gibi hormonların bu uyarıcı ajanlara cevabının ölçülmesi ile yapılan dinamik (challenge) testlerdir. Bu yöntemler en çok depresyonlu hastalarda kullanılmış ve oldukça tutarlı bulgular elde edilmiştir (Eşel ve Sofuoğlu 2001).

Bu testler alkol bağımlılarında da uygulanmıştır. Alkol içmekte olan (Balldin ve ark. 1994) veya içkiyi bırakmış alkol bağımlılarında (Krystal ve ark. 1996, Buydens-Branchey ve ark. 1997, Anthenelli ve ark. 2001) 5-hidroksitriptofan, d-fenfluramin veya mCPP'ye kortizol veya prolaktin cevaplarının sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak alkol bağımlılarında 5HT_{1A}, 5HT_{1C} ve 5HT_{2C} reseptörlerinde duyarlılık azalması olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında daha anksiyöz ve zarardan kaçınan (harm-avoiding) kişilik yapısına sahip alkol bağımlılığı tipi olan tip I alkol bağımlılarının mCPP'ye (George ve ark. 1997) veya fenfluramine (Weijers ve ark. 2001) hormon cevaplarının farklı olduğunu, dolayısıyla tip I ve II alkol bağımlılığının serotonerjik işlev bozukluğu açısından da farklı olduklarını ileri sürenler vardır. Nitekim alkol bağımlısı saldırganlarda yapılan bir çalışmada beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda düşük 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) konsantrasyonunun ailede alkolizm ve şiddet öyküsü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Virkkunen ve ark. 1996). Dolayısıyla, aksini bu-

lanlar varsa da (Schmidt ve ark. 1997) azalmış serotonerjik iletimin alkolizmin antisosyal alt tipi (tip II) ile ilişkili olduğu daha çok öne sürülmektedir.

Alkolizmde serotonerjik sistemle ilgili genetik çalışmalar da yapılmıştır ve onlar da genellikle serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi doğrulayan sonuçlar vermiştir. Alkolizm ile triptofan hidroksilaz geni (Nielsen ve ark. 1998), serotonin taşıyıcı pompası (transporter) geni (Sander ve ark. 1997) ve 5-HT_{1B} reseptör geni (HTR1B) (Sun ve ark. 2002) arasında ilişki olduğu bildirilmiş, ancak diğer serotonin reseptör genleri olan HTR1A, HTR2A, HTR2C genleri ile alkolizm arasında genetik bir ilişki bulunamamıştır (Himei ve ark. 2000).

9. Hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksen

Alkol bağımlılarında alkolü kestikten haftalarca sonra da devam eden bir tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'a tiroidi uyarıcı hormon (TSH) cevabı körlüğünün bulunduğu bildirilmiştir (Pinaar ve ark. 1995, Garbutt ve ark. 1996). Bu dinamik testin de bir yatkınlık belirleyicisi olabileceği öne sürülmüşse de 2 yıldan fazla zamandır alkol almayan alkol bağımlılarında bu bulgunun olmayışı (Pinaar ve ark. 1995) bu iddiayı zayıflatmaktadır. Alkol bağımlılarının oğullarında aynı inceleme yapıldığında, bunların normal topluma göre TRH'a daha düşük TSH cevabı verme eğiliminde oldukları bulunmuştur (Garbutt ve ark. 1995). Sonuçlar kesin bir kanı oluşturmaktan uzaktır.

10. Alkole hormonal cevaplar

Alkol bağımlılarının alkol bağımlısı olmayan oğullarının alkole davranışsal tepkilerinin daha az olduğu, yani daha zor sarhoş oldukları ve alkole daha dayanıklı oldukları bulgularına (Schuckit 1986) paralel olarak, bu yüksek risk grubundaki bireylerin alkole duyarlı olduğu bilinen prolaktin ve kortizol gibi hormon cevaplarına da bakılmış ve bunlarda alkol verildikten sonra prolaktin ve kortizol cevaplarının ailede alkolizm öyküsü olmayan sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur (Lex ve ark. 1991, Schuckit ve ark. 1996).

Elektrofizyolojik belirleyiciler

Elektroensefalografi (EEG) anormalliklerinin alkolizm gelişmesine yatkınlık oluşturup oluştur-

madığı değişik yollarla incelenmiştir. Alkol bağımlıları ve çocuklarında dinlenme EEG'sinde α dalga aktivitesinin azalmış olduğu (Gabrielli ve ark. 1982, Enoch ve ark. 1999, Finn ve Justus 1999) ve alkol bağımlılarının akrabalarında alkolle cevap olarak α dalga aktivitesindeki artışın normallere göre daha fazla olduğu (Pollock ve ark. 1983) bulguları, alkolizme yatkın olan bireylerde alkolün önceden var olan gerginlik ve anksiyeteyi daha belirgin biçimde yatıştırıcı etkisinin olduğu, dolayısıyla önceden var olan ve gerginliği gösteren azalmış α aktivitesinin alınan alkolle düzeldiği, bu yüzden bu kişilerin daha çok alkole yöneldikleri varsayımının ortaya atılmasına neden olmuştur (Pollock ve ark. 1983). Nitekim azalmış α aktivitesinin anksiyetesi olan alkol bağımlılarında daha çok görülmesi de (Enoch ve ark. 1999) bunu desteklemektedir. Ancak bu varsayım alkole yüksek değil, aksine düşük EEG cevabı veren kişilerin 10 yıllık takipleri sonucunda daha sık alkolizme yakalandıkları bulgusuyla (Volavka ve ark. 1996) yalanlanmıştır. Bu son bulgu, alkolizme yatkınlığın daha çok alkole duyarlılığın az olmasıyla, yani alkole davranışsal ve fizyolojik cevapların az olmasıyla ilişkili olduğu kuramı ile daha uyumlu görünmektedir.

Alkolizmde interhemisferik EEG uyumu (aynı zaman diliminde iki ayrı aktif beyin bölgesi EEG aktiviteleri arasındaki uyum, ki bunun hemisferler arası uyumlu çalışmayı gösterdiği kabul edilir) çalışılmış ve riskli bireylerde bu uyumun yüksek olduğu, bunun bir yatkınlık belirleyicisi olduğu iddia edilmiştir (Michael ve ark. 1993). Bu bulgunun önemi bilinmemektedir.

Alkol bağımlılığında çalışılan yatkınlık belirleyicilerden bir başkası, olaya bağlı uyarılmış potansiyellerden (event-related potentials veya ERP) biri olan ve P300 ya da P3 dalgası olarak bilinen, görsel veya işitsel olarak farklı bir uyarı diğerlerinden ayırt etme sonucunda uyarandan itibaren yaklaşık 300 msn sonra ortaya çıkan pozitif dalgadır (Goodin 1992). Aksini bildirenler olsa da, alkol bağımlılarında genellikle P300 amplitüdünde düşme veya latansında uzama gibi anormalliklerin olduğu (Steinhauer ve ark. 1987, Karaaslan ve ark. 1999, Hada ve ark. 2000, Maes ve ark. 2001), bu P300 değişikliklerinin alkol bağımlılarının akrabalarında da bulunduğu (Steinhauer ve ark. 1987, Hill ve ark. 1995, Rodriguez-Holguin ve ark. 1999, Hada ve ark.

2001, Hill ve Shen 2002) bildirilmiştir. Ayrıca çocuklukta P300 amplitüd düşüklüğünün erişkinlikteki madde kötüye kullanımı için önemli bir yordayıcı olması da (Hill ve ark. 1995) P300 değişikliklerinin alkolizm için iyi bir yatkınlık belirleyicisi olduğu düşüncesini doğurmaktadır. P300 latans uzamasının aile öyküsünden daha çok alkol tüketiminin beyinde yol açtığı nöronal hasarla ilişkili olduğu ve daha çok Alzheimer hastalığında görülen P300 latans uzamasıyla özdeş olduğu (Karaaslan ve ark. 1999), P300 amplitüd düşüklüğünün ise daha tutarlı biçimde ailesel bir özellik olduğu ve yatkınlık belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (Hill ve ark. 1998, 2000, Hada ve ark. 2001, Hill ve Shen 2002).

Alkolizmin alt gruplarında P300 çalışıldığında, anksiyetesi olan alkol bağımlılarında P300 amplitüd düşüklüğünün daha belirgin olduğu, bunun yalnızca anksiyete bozukluğu olan kişilerdeki P300 örüntüsünden oldukça farklı bir bulgu olduğu bulunmuştur (Enoch ve ark. 2001, Turan ve ark. 2002).

P300 amplitüdünün dopaminerjik aktivite ile ilişkili olduğu ve alkol bağımlılığı için risk grubunda olan çocuklarda DRD2 dopamin reseptör genindeki anormallikler ile P300 amplitüd düşüklüğü arasında bir bağlantı olduğu, belki P300 amplitüd düşüklüğünün dopamin D₂ reseptör duyarlılık azalmasına bağlı olduğu, yani bu iki yatkınlık belirleyicisinin birbiriyle ilişkili olabilece-

ği de öne sürülmüştür (Hill ve ark. 1998). Alkol bağımlılarının çocuklarında görülen P300 amplitüd düşüklüğünün P300'un kaynağı olarak düşünülen amigdal gibi beyin yapılarını da etkileyen genel bir nöral gelişimsel bozukluğun veya gecikmenin sonucu olduğunu, bu çocukların çoğunun P300 amplitüd düşüklüğü ile birlikte bilişsel (kognitif) ve motor işlevlerde gecikme gösterdikleri, belki yine bu genel gelişimsel gecikmeye bağlı olarak daha çok içselleştirici (anksiyete, depresyon gibi) veya dışsallaştırıcı (davranım bozukluğu, dikkat eksikliği ve aşırı aktivite bozukluğu gibi) bozukluklar gösterdiklerini ileri sürenler de vardır (Hill ve ark. 2000, Hill ve Shen 2002).

SONUÇ

Alkolizmin nedenlerini aydınlatmak, korunma yollarını bulabilmek, alkol bağımlılığında kalıtsal olarak geçen ve hastalığa yatkınlık oluşturan özellikleri bulmak için yaklaşık otuz yıldır yapılan bütün bu belirleyici çalışmalarından sonra bile yatkınlığın kesin bir belirleyicisinin bulunabildiğini söylemek mümkün değildir. Son yıllarda yoğunlaşan genetik çalışmalar ve insan genomunun çözülmesi çalışmaları bu konuda da çok yararlı olacak gibi görünmektedir. Ama bu genetik çalışmaların yönlendirilmesinde de yatkınlık belirleyicisi çalışmalarının sonuçlarının önemli bir rol oynayacaklarına kuşku yoktur.

KAYNAKLAR

- Abay E, Ateş İ (2001) Bağımlılığın genetiği. Bağımlılık Dergisi, 2:68-70.
- Agarwal DP (1997) Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. Pharmacopsychiatry, 30:79-84.
- Alexopoulos GS, Lieberman KW, Frances RJ (1983) Platelet MAO activity in alcoholic patients and their first-degree relatives. Am J Psychiatry, 140:1501-1504.
- Anthenelli RM, Maxwell RA, Geraciotti TD Jr ve ark. (2001) Stress hormone dysregulation at rest and after serotonergic stimulation among alcohol-dependent men with extended abstinence and controls. Alcohol Clin Exp Res, 25:692-703.
- Anthenelli RM, Tipp J, Li TK ve ark. (1998) Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Alcohol Clin Exp Res, 22: 598-604.
- Balldin J, Berggren U, Engel J ve ark. (1994) Neuroendocrine evidence for reduced serotonergic neurotransmission during heavy drinking. Alcohol Clin Exp Res, 18: 822-825.
- Balldin J, Berggren U, Engel J ve ark. (1992) Alpha-2 adrenoceptor sensitivity in early alcohol withdrawal. Biol Psychiatry, 31:712-719.

- Balldin J, Berggren U, Lindstedt G ve ark. (1993) Further neuroendocrine evidence for reduced D₂ dopamine receptor function in alcoholism. Drug Alcohol Depend, 32: 159-162.
- Belmaker RH, Bracha HS, Ebstein RP (1980) Platelet monoamine oxidase in affective illness and alcoholism. Schizophr Bull, 6: 320-323.
- Berggren U, Fahlke C, Balldin J (2000) Transient increase in platelet monoamine oxidase B activity during early abstinence in alcoholics: implications for research. Alcohol Alcohol, 35: 377-380.
- Buydens-Branchey L, Branchey M, Ferfueson P ve ark. (1997) Hormonal, psychological and alcohol craving changes after mchlorophenylpiperazine administration in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res, 21: 220-227.
- Buydens-Branchey L, Branchey MH (1992) Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. Psychoneuroendocrinology, 17: 45-54.
- Comings De, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Prog Brain Res, 126: 325-341.
- Coşkunol H, Altıntoprak E (1999) Alkol kullanımının genetik yönleri. Klinik Psikiyatri Dergisi, 2: 222-229.

Demir B, Uçar G, Uluğ B ve ark. (2002) Platelet monoamine oxidase activity in alcoholism subtypes: relationship to personality traits and executive functions. *Alcohol Alcohol*, 37: 597-602.

Devor EJ, Cloninger CR, Hoffman PL ve ark. (1991) A genetic study of platelet adenylate cyclase activity: evidence for a single major locus effect in fluoride-stimulated activity. *J Hum Genet*, 49: 372-377.

Devor EJ, Cloninger CR, Hoffman PL ve ark. (1993) Association of monoamine oxidase (MAO) activity with alcoholism and alcoholic subtypes. *Am J Med Genet*, 48: 209-213.

Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E ve ark. (2000) Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*, 101: 226-230.

Donnelly CH, Murphy DL (1977) Substrate and inhibitor-related characteristics of human platelet monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol*, 26: 853-858.

Ehrenreich H, Schuck J, Stender N ve ark. (1997) Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 1285-1293.

Enoch MA, White KV, Harris CR ve ark. (1999) Association of low-voltage alpha EEG with a subtype of alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 1312-1319.

Enoch MA, White KV, Harris CR ve ark. (2001) Alcohol use disorder and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential. *Alcohol Clin Exp Res*, 25: 1293-1300.

Esel E, Kose K, Turan MT ve ark. (2002) Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: is there any relationship with aggressiveness? *Alcohol Alcohol*, 37: 272-276.

Eşel E (2001) Alkol ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4: 94-101.

Esel E, Sofuoğlu S, Aslan SS ve ark. (2001 a) Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*, 36: 572-576.

Eşel E, Turan MT, Kula M ve ark. (2001 b) Erken ve geç alkol kesilme dönemlerinde kortizol düzeyleri: saldırganlıkla ilişkili mi? *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 9: 199-204.

Eşel E, Gönül AS, Sofuoğlu S ve ark. (1995) Cortisol in alcoholics with high aggression tendency: a preliminary report. 3. European Symposium on Drug Addiction & AIDS, 23-26 Eylül; İstanbul.

Eşel E, Sofuoğlu S (2001) Depresyonun nöroendokrinolojisi: Duygudurum Dizisi, 3: 132-143.

Faraj BA, Davis DC, Camp VM ve ark. (1994) Platelet monoamine oxidase activity in alcoholics, alcoholics with drug dependence, and cocaine addicts. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 1114-1120.

Farren CK, Clare AW, Hameedi FA ve ark. (1995) Evidence for reduced dopamine D2 receptor sensitivity in postwithdrawal alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19: 1520-1524.

Farren CK, Tipton KF (1999) Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol Alcohol*, 34: 649-665.

Finn PR, Justus A (1999) Reduced EEG alpha power in the male and female offspring of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 256-262.

Foroud T, Bucholz KK, Edenberg HF ve ark. (1998) Linkage of an alcoholism-related severity phenotype to chromosome 16. *Alcohol Clin Exp Res*, 22: 2035-2042.

Froehlich JC, Harts J, Lumeng L ve ark. (1990) Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav*, 35: 385-390.

Froehlich JC, Zink RW, Li TK ve ark. (2000) Analysis of heri-

tability of hormonal responses to alcohol in twins: beta-endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 265-277.

Gabrielli WF, Mednick SA, Volavka J ve ark. (1982) Electroencephalograms in children of alcoholic fathers. *Psychophysiology*, 19: 404-407.

Garbutt JC, Mayo JP, Little KY ve ark. (1996) Dose-response studies with thyrotropin-releasing hormone: evidence for differential pituitary responses in men with major depression, alcoholism, or no psychopathology. *Alcohol Clin Exp Res*, 20: 717-722.

Garbutt JC, Miller LP, Mundle L ve ark. (1995) Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in young men at high or low risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 19: 1133-1140.

Garpenstrand H, Longato-Stadler E, af Klinteberg B ve ark. (2002) Low platelet monoamine oxidase activity in Swedish imprisoned criminal offenders. *Eur Neuropsychopharmacology*, 12: 135-140.

George DT, Benkelfat C, Rawlings RR ve ark. (1997) Behavioral and neuroendocrine responses to m-chlorophenylpiperazine in subtypes of alcoholics and in healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 154: 81-87.

Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J (1996) Enhanced sensitivity of pituitary β -endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 250-257.

Glue PW, Sellman JD, Nicholls MG ve ark. (1989) Studies of alpha-2 adrenoceptor function in abstinent alcoholics. *Br J Addict*, 84: 97-102.

Goodin DS (1992) Event-related (endogenous) Potentials. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, MJ Aminoff (Ed), New York, Churchill Livingstone, s. 627-642.

Greenfield NJ, Pietruszko R (1977) Two aldehyde dehydrogenases from human liver. Isolation via affinity chromatography and characterization of the isoenzymes. *Biochim Biophys Acta*, 483: 35-45.

Hacker BM, Tomlinson JE, Wayman GA ve ark. (1998) Cloning, chromosomal mapping, and regulatory properties of the human type 9 adenylyl cyclase (ADCY9). *Genomics*, 50:97-104.

Hada M, Porjesz B, Begleiter H ve ark. (2000) Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biol Psychiatry*, 48: 276-286.

Hada M, Porjesz B, Chorlian DB ve ark. (2001) Auditory P3a deficits in male subjects at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*, 49: 726-738.

Hatzinger M (2000) Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*, 1: 105-111.

Helander A, Tabakoff B, WHO/ISBRA Study Centers (1997) Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the pilot study of the WHO/ISBRA collaborative project on state and trait markers of alcohol. *Alcohol Alcohol*, 32: 133-144.

Hill SY, Locke J, Zezza N ve ark. (1998) Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*, 43: 40-51.

Hill SY, Muka D, Steinhauer S ve ark. (1995) P300 amplitude decrements in children from families of alcoholic female probands. *Biol Psychiatry*, 38: 622-632.

Hill SY, Shen S (2002) Neurodevelopmental patterns of visual P3b in association with familial risk for alcohol dependence and childhood diagnosis. *Biol Psychiatry*, 51: 621-631.

Hill SY, Shen S, Lowers L ve ark. (2000) Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry*, 48: 265-275.

- Himei A, Kono Y, Yoneda H ve ark. (2000) An association study between alcoholism and the serotonergic receptor genes. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 341-342.
- Hoffman PL, Tabakoff B (1990) Ethanol and guanine binding proteins: a selective interaction. *FASEB J*, 4: 2612-2622.
- Ishiguro H, Saito T, Shibuya H ve ark. (2000) Association study between genetic polymorphisms in the 14-3-3 beta chain and dopamine D4 receptor genes and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 343-347.
- Karaaslan MF, Gönül AS, Eren İ ve ark. (1999) P300 abnormality due to chronic alcohol exposure in patients with alcohol dependence. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9: 126-132.
- Kendler KS, Prescott CA, Neal MC ve ark. (1997) Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 178-184.
- Kono Y, Yoneda H, Sakai T ve ark. (1997) Association between early-onset alcoholism and the dopamine D₂ receptor gene. *Am J Med Genet*, 74: 179-182.
- Kobb GF, Roberts AJ, Schulties G ve ark. (1998) Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 22: 3-9.
- Krystal JH, Webb E, Cooney NL ve ark. (1996) Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and yohimbine effects in recently detoxified alcoholics and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 153:83-92.
- Lex BW, Ellingboe JE, Teoh SK ve ark. (1991) Prolactin and cortisol levels following acute alcohol challenges in women with and without a family history of alcoholism. *Alcohol*, 8: 383-387.
- Li XW, Li TK, Froehlich JC (1996) Alcohol alters preproenkephalin mRNA content in the shell and core of the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res*, 20:53.
- Lichtenberg-Kraag B, May T ve ark. (1995) Changes of G-protein levels in platelet membranes from alcoholics during short-term and long-term abstinence. *Alcohol Alcohol*, 30: 455-464.
- Lovallo WR, Dickensheets SL, Myers DA ve ark. (2000) Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholic and polysubstance-abusing men. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 651-658.
- Lu RB, Lee JF, Ko HC ve ark. (2001) Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 25: 177-184.
- Lykouras E, Moussas G, Markianos M (1987) Platelet monoamine oxidase and plasma dopamine- β -hydroxylase activities in non-abstinent chronic alcoholics. Relation to clinical parameters. *Drug Alcohol Depend*, 19: 363-368.
- Maes M, van West D, Nuyten D ve ark. (2001) The prolonged P300 latency in recently detoxified alcohol-dependent patients is related to activation of the inflammatory response system. *Neuropsychobiology*, 43: 63-69.
- Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P ve ark. (1997) Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res*, 72: 187-194.
- Menninger JA, Baron AE, Conigrave KM ve ark. (2000) Platelet adenylyl cyclase activity as a trait marker of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 810-821.
- Meninger JA, Baron AE, Tabakoff B (1998) Effects of abstinence and family history for alcoholism on platelet adenylyl cyclase activity. *Alcohol Clin Exp Res*, 22: 1955-1961.
- Merikangas KR (1990) The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med*, 20: 11-22.
- Michael A, Mirza KAH, Mukundan CR ve ark. (1993) Interhemispheric electroencephalographic coherence as a biological marker in alcoholism. *Acta Psychiatr Scand*, 87: 213-217.
- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J ve ark. (1998) A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 593-602.
- Noble EP (1998) The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol*, 16: 33-45.
- Noble EP, Zhang X, Richie TL ve ark. (2000) Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Am J Med Genet*, 96: 622-631.
- Ozawa H, Katamura Y, Hattai S ve ark. (1993) Alterations of guanine nucleotide-binding proteins in postmortem human brain in alcoholics. *Brain Res*, 620: 174-179.
- Parsian A, Todd RD, Cloninger CR ve ark. (1996) Platelet adenylyl cyclase activity in alcoholics and subtypes of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 20: 745-751.
- Parsian A, Zhang ZH (1999) Human chromosomes 11p15 and 4p12 and alcohol dependence. *Am J Med Genet*, 88: 533-538.
- Pattisellan SE, Gunning WB, Schoffeleer ANM (1994) Adenylate cyclase, a biochemical marker of alcoholism? *Acta Paediatr*, Suppl 404: 1-3.
- Pinaar WP, Roberts MC, Emsley RA ve ark. (1995) The thyrotropin releasing hormone stimulation test in alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 30: 661-667.
- Pollock VE, Volavka J, Goodwin DW ve ark. (1983) The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 857-861.
- Ratsma JE, Gunning WB, Leurs R ve ark. (1999) Platelet adenylyl cyclase activity as a biochemical trait marker for predisposition to alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 600-604.
- Rivier C (1996) Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin Exp Res*, 20: 240-254.
- Rodriguez-Holguin S, Porjesz B, Chorlian DB ve ark. (1999) Visual P3a in male subjects at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*, 46: 281-291.
- Rommelspacher H, May T, Dufeu P (1994) Longitudinal observations of monoamine oxidase B in alcoholics: differentiation of marker characteristics. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 1322-1329.
- Rothhammer F, Rothhammer P, Llop E (2000) Genetics of addictive disorders. *Rev Med Chil*, 128: 1279-1282.
- Saito T, Katamura Y, Ozawa H ve ark. (1994) Platelet GTP-binding protein in long-term abstinent alcoholics with an alcoholic first-degree relative. *Biol Psychiatry*, 36: 495-497.
- Sander T, Harms H, Lesch KP ve ark. (1997) Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 1356-1359.
- Schmidt LG, Dettling M, Graeg KW ve ark. (1996) Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biol Psychiatry*, 39: 193-198.
- Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A ve ark. (1997) Serotonergic dysfunction in addiction: effects of alcohol, cigarette smoking and heroin on platelet 5-HT content. *Psychiatry Res*, 72: 177-185.
- Schuckit MA (1986) Biological markers in alcoholism. *Prog Neuro-psychopharmacol&Biol Psychiatry*, 10: 191-199.
- Schuckit MA, Gold E, Risch C (1987) Plasma cortisol levels following ethanol in sons of alcoholics and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 942-945.
- Schuckit MA, Li T-K, Cloninger R ve ark. (1985) Genetics of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 9: 475-492.

- Schuckit MA, Raynes V (1979) Ethanol ingestion: differences in blood acetaldehyde concentrations in relatives of alcoholics and controls. *Science*, 203: 54-55.
- Schuckit MA, Tsuang JW, Anthenelli RM ve ark. (1996) Alcohol challenges in young men from alcoholic pedigrees and control families: a report from the COGA project. *J Stud Alcohol*, 57: 368-377.
- Shaikh KJ, Naveen D, Sherrin T ve ark. (2001) Polymorphisms at the DRD2 locus in early-onset alcohol dependence in the Indian population. *Addict Biol*, 6: 331-335.
- Sherif F, Hallman J, Orelund L (1992) Low platelet gamma-aminobutyrate aminotransferase and monoamine oxidase activities in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 16: 1014-1020.
- Sofuoglu S, Doğan P, Besim T ve ark. (1992) MAO-B activity in depression and anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 31: 634-638.
- Stalenheim EG, von Knorring L, Orelund L ve ark. (1997) Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Res*, 69: 79-87.
- Steinhauer SR, Hill SY, Zubin J (1987) Event-related potentials in alcoholics and their first-degree relatives. *Alcohol*, 4: 307-314.
- Sun HF, Chang YT, Fann CS ve ark. (2002) Association study of novel human serotonin 5-HT (1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry*, 51: 896-901.
- Suwaki J, Ohara H (1985) Alcohol-induced facial flushing and drinking behavior in Japanese men. *J Stud Alcohol*, 46: 196-198.
- Tabakoff B, Helander A, Conigrave KM ve ark. (2001) WHO/ISBRA study on state and trait markers in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 25: 99S-103S.
- Thomas M, Halsall S, Peters TJ (1982) Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism: demonstration of a persistent reduction in cytosolic activity in abstaining patients. *Lancet*, 8307:1057-1058.
- Turan T, Esel E, Karaaslan F ve ark. (2002) Auditory event-related potentials in panic and generalized anxiety disorders. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiatry*, 26: 123-126.
- Türkcan A (2002) Alkol kullanma isteğinin mekanizması. *Bağımlılık Dergisi*, 3: 37-42.
- Vadasz C, Saito M, Gyetvai B ve ark. (2000) Scanning of five chromosomes for alcohol consumption loci. *Alcohol*, 22: 25-34.
- Vescovi PP, Coiro V, Volpi R ve ark. (1992) Plasma β -endorfin, but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 27: 471-475.
- Vescovi PP, DiGennero C, Coiro V (1997) Hormonal (ACTH, cortisol, β -endorphin, and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 1195-1198.
- Virkkunen M, Eggert M, Rawlings R ve ark. (1996) A prospective follow-up study of alcoholic violent offenders and fire setters. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 523-529.
- Volavka J, Czobor P, Goodwin DW ve ark. (1996) The electroencephalogram after alcohol administration in high-risk men and the development of alcohol use disorder 10 years later. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 258-263.
- von Knorring AL, Hallman J, von Knorring L ve ark. (1991) Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 26: 409-416.
- Waltman C, McCaul ME, Wand GS (1994) Adrenocorticotropin responses following administration of ethanol and ovine corticotropin-releasing hormone in the sons of alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 826-830.
- Wand GS, Dobs AS (1991) Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 1290-1295.
- Wand GS, Mangold D, Ali M ve ark. (1999) Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 1185-1190.
- Weijers HG, Wiesbeck GA, Jakob F ve ark. (2001) Neuroendocrine responses to fenfluramine and its relationship to personality in alcoholism. *J Neural Transm*, 108: 1093-1105.
- Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK ve ark. (2000) Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med*, 30: 443-454.
- Wiesbeck GA, Maurer C, Thome J ve ark. (1995) Alcohol dependence, family history, and D₂ dopamine receptor function as neuroendocrinologically assessed with apomorphine. *Drug Alcohol Depend*, 40: 49-53.
- Wyatt RJ, Murphy DL, Belmaker R ve ark. (1973) Reduced monoamine oxidase activity in platelets: a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science*, 179: 916-918.
- Yirmibeş M, Coşar B, Şahin F ve ark. (1998) Alkol bağımlılarında dopamine D₂ reseptör (DRD2) gen lokusu polimorfizmlerinin Taq I enzimi kullanılarak PCR yöntemi ile belirlenmesi. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi ve Uluslararası Uydu Sempozyum: Dünyada Kültür ve Tanı, 29 Eylül-3 Ekim 1998, Çeşme-İzmir.
- Yoshimura M, Tabakoff B (1995) Selective effects of ethanol on the generation of cAMP by particular members of the adenylyl cyclase family. *Alcohol Clin Exp Res*, 19: 1435-1440.
- Zhou Y, Franck J, Spangler R ve ark. (2000) Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF₁ receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily "binge" intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 1575-1582.