

# Alkol Kullanımının Genetik Yönleri

Hakan COŞKUNOL\*, Ender ALTINTOPRAK\*\*

## ÖZET

Bireyi alkol kötüye kullanımı, alkolizm ve alkolle ilişkili bozukluklardan koruyan ya da yatkın hale getiren bir dizi faktör vardır. Bunlar; alkolün kolayca ulaşılabilir olması, fiyatı, bireyin sosyo-kültürel, psikolojik, fizyolojik ve genetik yapısıdır. Genlerin alkolizm etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Alkolizmde genetik faktörleri belirlemeye yönelik en sık yapılan çalışmalar aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve yüksek risk gruplarını ele alan çalışmalardır.

**Anahtar Sözcükler:** Alkol kullanımı bozuklukları, genetik yönler.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1999;2:222-229

## SUMMARY

### Genetics of Alcoholism

There are a series of factors which may all interact in predisposing or protecting an individual against alcohol abuse, alcoholism and alcohol-related disorders: the availability of alcohol, the price, an individual's socio-cultural, psychological, physiological, and genetic make-up. Genes have long been suspected to play a role in the aetiology of alcoholism. Among the most common strategies employed thus far to identify hereditary factors in alcoholism are family studies, twin studies, adoption studies and high risk groups.

**Key Words:** Alcohol use disorders, genetic aspects.

## GİRİŞ

Alkol kullanan insanların büyük bir çoğunluğu sınırlı düzeylerde alkol kullanır. Alkol kullanımının oluşturduğu ciddi sosyal ve sağlık sorunlarıyla hiçbir zaman karşı karşıya kalmazlar veya alkol nadiren yaşantılarında bir olumsuzluk teşkil eder. Buna karşın aşırı miktarda alkol kullanımı ile ilişkili olarak ciddi sağlık sorunları yaşayanlar da vardır. Bu farklılık nereden kaynaklanmaktadır? Sosyal ve kültürel faktörler mi, psikolojik faktörler mi, yoksa kalıtsal faktörler mi burada önemli rol oynamaktadır. Bazı kalıtsal faktörler varsa sadece alkole özgü yönleri mi taşımaktadır yoksa başka bozukluklar da (örneğin, nikotin, kannabis bağımlılığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi) genetik olarak birlikte mi taşınmaktadır. Benzer durumu bir doz alkol kullanımının her insanı farklı farklı etkilemesinde de görmekteyiz. Alkolün toksik etkilerinin büyük bir çoğunluğu metabolik işlevlerdeki geniş değişkenlik nedeniyledir. İnsanlarda alkolün eliminasyonu ve metabolizmasına etkili farmakokinetik ve farmakogenetik faktörlerin anlaşılması alkol zehirlenmesi, alkol kötüye kullanımı ile ilişkili farmakolojik ve bağımlılık gibi olumsuz sonuçları daha anlaşılır hale getirecektir.

## ALKOL METABOLİZMASI

### Biyokimyası ve genetik polimorfizm

Karaciğer alkolün metabolik yıkımından sorumlu temel organdır ve total eliminasyonun %75'inden sorumludur. Böbrek, mide, ince barsak, akciğer, kalp, beyin, kan hücreleri ve iskelet kası da az miktarda

\* Doç. Dr., \*\* Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

fakat belirgin alkol oksidasyon kapasitesine sahiptirler. Etanol karaciğerde alkoldehidrogenaz (ADH) tarafından hidrojen ve asetaldehide okside olur. Asetaldehid ise daha sonra aldehiddehidrogenaz ile asetata okside olur. Bu da sitrikasit siklusuyla karbondioksite dönüştürülür. ADH'nin farklı moleküler biçimleri, alt ünite ve izoenzim yapılarına göre 4 temel sınıfa bölünmüşlerdir. Allel polimorfizmi nedeniyle insan karaciğer ve midesindeki birinci sınıf izoenzimi farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterir. ADH allellerinin dağılımı beyaz ırkta, Japonlarda, Çinlilerde, Amerikan yerlilerinde, Siyah Amerikalılarda ve Brezilyalılarda belirgin farklılık gösterir. İngilizlerin %5-10'unda, Almanların %9-14'ünde, İsviçrelielerin %20'sinde ADH'nin atipik fenotipi bulunurken bu oran Japon, Çin ve Uzakdoğu ırklarında %85'e yükselmektedir. ADH3'ün varyant biçimlerinin sıklıkları da beyaz ırkta, Uzakdoğu ve Afrika örneklerine göre daha yüksektir (Yin 1989).

#### ALKOL METABOLİZMA ORANLARI

ADH izoenzimlerinin bir çok polimorfik biçimi vardır. Bunların kinetik özelliklerindeki değişiklikler etanolün *in vivo* eliminasyon oranında farklılıklara yol açar (Bosron 1987). Atipik ADH'nin aktivitesi fizyolojik Ph'ta (Ph:8,8) normal enzim aktivitesinden birkaç kat daha fazla olduğundan atipik izoenzim biçimi olan bireyler (ADH2 lokus) etanolü normal ADH2 fenotipi olanlarla karşılaştırıldıklarında daha hızlı metabolize ederler (Kassam 1989). Aynı zamanda yüksek alkol konsantrasyonlarında etanol eliminasyonunun farmakokinetik eğrisi atipik ADH biçimi olanlarda belirgin farklılık göstermektedir. ADH izoenzimlerinin 4 sınıfının kinetik katsayılarında da farklılıklar bildirilmiştir (Bosron 1987). Bu da bireyler arası ve etnik gruplar arası alkol eliminasyon oranlarındaki geniş farklılığı açıklayabilir (Farris 1978).

#### ASETALDEHİD METABOLİZMASI

Asetaldehid insan karaciğerinde enzimatik etanol oksidasyonunun ilk metabolik ürünüdür ve etanolden çok daha toksiktir. Bu nedenle alkol ve alkol kullanımıyla ilişkili fiziksel değişikliklerin büyük bir çoğunluğu etanolden çok asetaldehitle bağlantılıdır. Farklı genetik lokuslar tarafından kodlanan 4 aldehiddehidrogenaz (ALDH) izoenzimi insan organ ve dokularında belirlenmiştir. Farklı ALDH izoenzimleri molekül biçimleri, alt ünite yapıları ve izoelektrik noktaları açısından değişiklik gösterdikleri gibi kromozomal belirlemeler açısından da farklılık göstermektedir (Goedde 1992). Ek olarak bazı ALDH izoenzimleri

genetik olarak belirlenmiş yapısal değişiklikler gösterirler. ALDH'nin genetik etkiler altında olan polimorfik biçimleri de tanımlanmıştır. Japon ırkının karaciğer otopsi örneklerinde ALDH2 izoenzim aktivite bantı eksikliği %50 oranında gösterilmiştir. Son yıllarda DNA ve protein düzeyinde enzim yapıları çalışmaları doğu ırkında ALDH2 izoenziminin inaktivasyonundan bir nokta mutasyonunun sorumlu olduğunu göstermiştir (Hempel 1985). Mongoloid orijinli doğu ırklarında ALDH2 izoenzim anormallliği belirgin farklılıklar gösterir. Buna karşın beyaz ırk ve siyah ırkta bu izoenzim farklılığı görülmez. Amerikan yerlilerinde ALDH2 izoenzim eksikliği genotipi sadece çok ufak bir oranda saptanmıştır (Goedde 1992b, Voevoda 1994).

#### ALKOL VE METABOLİTLERİNE AKUT TEPKİLER

Alkol vazodilatör olarak bilinir ve bu özelliği direkt olarak damar yapısı üzerine etkisine bağlı olmayıp santral sinir sistemine etkileriyle ilişkilidir. Etanolün etkileri semptomimetik aktivitesi ve aynı zamanda asetaldehid ve asetat gibi metabolitleri ile ilişkilidir. Asetaldehid alkolden daha güçlü semptomimetik etkilidir ve adrenal medulladaki kromofin hücrelerinden ve sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımını artırır. Plazma katekolamininin artması kalp atım hızının artmasına, periferik damarların genişlemesine, karotise kan akımının hızlanmasına sebep olur.

Birçok bireyde düşük düzeylerde alkol kullanılması bu bahsedilen alkol duyarlılık belirtilerinin (yüzde kızarma, nabız artışı, sol ventrikül işlevlerinin artması, midede gerginlik, çarpıntı, kas güçsüzlüğü gibi) ortaya çıkmasına sebep olur. Beyaz ırkta alkole karşı kızarma tepkisi %5 gibi düşük oranlarda görülürken, Amerikan yerlileri ve mongoloidlerde %80'lere yükselen rakamlar bildirilmiştir. Alkolün öforik ve disforik etkileri arasındaki bireysel ve ırksal farklılıklar birçok etnik grupta gösterilmiştir (Agarwal 1990). Amerikan yerlileri de alkole duyarlıdırlar ve düşük düzeylerde alkol kullandıktan sonra birçok farklı subjektif ve objektif vazomotor belirtilerin eşlik ettiği yüz kızarması gösterirler (Iwahashi 1998).

#### ALKOL VE BİYOLOJİK DUYARLILIK MEKANİZMALARI

Daha önceden belirtildiği gibi alkole ilişkili kardiyovasküler duyarlılık belirtilerinin çoğunluğundan asetaldehid sorumludur. Düşük dozlarda yüz kızarması gösteren Japon ve Çinli deneklerde içme sonrası kan ve solunum asetaldehid düzeyleri daha yüksek bulun-

muştur (Agarwal 1990). Alkol emilimi en çok ince barsaklarda gerçekleşir. Bu noktada iç organların boyutlarındaki anatomik değişiklikler de önemlidir. Amerikan yerlileri ve Uzakdoğu ırkında ince barsak daha uzundur. Alkol, mide ve ince bağırsağın duvarından emildiği için yüzey alanında değişiklikler daha hızlı emilime sebep olur. Birçok ırk ve etnik grupta alkol metabolizma (mg etanol/kg vücut ağırlığı/saat) ve klirens oranlarında (mg etanol/100 ml kan/dk) bireysel ve etnik farklılıklar gösterilmiştir (Reed 1978). Aynı zamanda etanol metabolizma oranındaki genetik farklılıklar kan asetaldehid düzeylerini de etkilemektedir.

Japon ırkında oldukça sık görülen atipik ADH'nin, etanolü asetaldehide hızlı okside ederek alkol duyarlılık belirtilerini oluşturduğu öne sürülmüştür. Japon ve mongoloid ırklarında atipik ADH oranı %90'ın üstünde olmasına karşın yüksek kan asetaldehid düzeyleriyle yüz kızarması oranı %50 civarlarında kalmaktadır. Bu nedenle atipik ADH aracılığıyla normalden daha hızlı ve fazla asetaldehid oluşması alkole aşırı tepkilerin tek sorumlusu olamaz. Alkole duyarlılık ve kan asetaldehid düzeyi artışı ile ilişkili ALDH2 izoenzimi anormalliği Japon deneklerde alkol kullanımından sonra gösterilmiştir. ALDH2'nin varyant biçimi olan denekler, normal ALDH2 izoenzim profili olan ve yüzü kızarmayanlara göre daha yüksek kan asetaldehid düzeyleri göstermişlerdir. Aynı zamanda kan etanol konsantrasyonları da her iki grupta benzerlik göstermektedir. Doğu ırkında alkol kullanımından sonra görülen ilk vazomotor kızarma asetaldehidi çabuk bir şekilde metabolize edememek ve ALDH2 izoenziminin olmaması ile ilişkilidir. ALDH2 izoenzim anormalliği sonucu asetaldehid oksidasyonun yavaş olması kan asetaldehid düzeyini yükseltirken katetolaminlerle bağlantılı vazodilatasyona ve disforik belirtilere yol açmaktadır (Lehmann 1986). Aynı zamanda homozigot ALDH22 alleli de Japon deneklerde hızlı alkol eliminasyonuna eşlik eden yüksek kan asetaldehid düzeylerine yol açmaktadır (Meier-Tackmann 1990).

#### **ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞI, ALKOL KIZARMA VE ALKOL BAĞIMLILIĞI RİSKİ**

Uzakdoğu insanının alkol kullanma alışkanlığı ve kızarma yanıtı arasında ilginç bir ilişki vardır. Uzakdoğu ırkı beyaz ırka kıyasla daha fazla kızarır ve daha az alkol kullanır (Chi 1989, Higuchi 1992). İrk ve etnik grupların karşılaştırılması sonucunda uzakdoğu ırkının büyük bir çoğunluğunun beyaz ırka göre alkol

kullanmama oranlarının daha yüksek olduğu beyaz ırkın daha yoğun alkol kullanımının olduğu ve uzakdoğu ırkının büyük bir çoğunluğunun alkol kullanımından sonra yüz kızarması hissettiği ve bu nedenle alkol kullanmadığı belirlenmiştir. Reed (1986) olağan alkol kullanımı ve alkolün kardiovasküler etkileri arasındaki irksal farklılıkları araştırmış, Japon ve Çinlilerde benzer özellikler görüldüğünü Avrupalıların ise her iki ırktan farklı olduğunu saptamıştır.

#### **ALKOL KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞININ GENETİK BELİRLEYİCİLERİ**

Bireyi alkol kötüye kullanımı, alkol bağımlılığı ve alkolle ilişkili bozukluklardan koruyan veya yatkın hale getiren ilişkili ya da ilişkisiz birçok faktör vardır. Bunlar alkolün fiyatı ve elde edilebilirliği, toplumun alkol kullanımına ve kullanım bozukluklarına bakış açısı, bireyin sosyo-kültürel, psikolojik, fizyolojik ve genetik yapısı gibi faktörlerdir (Holder 1998). Genlerin çok uzun süreden beri alkolizm etiolojisinde rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir (Bu makalede alkolizm terimi, alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı klinik tanıları da içeren herhangi bir alkol kullanım bozukluğunu belirtmek için kullanılmıştır). Alkolizmin aileden geçtiği şeklindeki görüş ilk olarak eski yunan okullarında tanımlanmıştır. Bugünkü görüş ise alkolizmin genetik açıdan etkilenen kompleks çok faktörlü bir bozukluk olduğudur (Agarwal 1990, Couzigoo 1993). Alkolizmin gelişmesinde alta yatan genetik faktörleri ayırt edilebilir için birçok soruya yanıt verilmesi gereklidir. Alkolizm kalıtsal bir hastalık mıdır? Veya farklı kalıtsal alkolizm biçimleri var mıdır? Alkolizm monogenik veya poligenik etiyojisi olan çok faktörlü bir bozukluk mudur? Yatkınlık oluşturan faktörler nelerdir? Genetik yatkınlık çevresel etkilerden ayırt edilebilir mi? Biyolojik risk faktörlerinin genetik geçiş biçimi nasıldır? Genetik etkileri koruyucu yöntemlerle önlemek mümkün müdür? (örneğin; eğitim, alkolün elde edilmesini güçleştirme, alkol üretim politikaları geliştirme gibi).

Bu zamana kadar alkol bağımlılığında kalıtsal faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalar en çok aşağıdaki alanlarda yapılmıştır:

Aile çalışmaları (Aile sistem değişkenleri, içme davranışı ve içme öyküsü),

İkiz çalışmaları (Alkol metabolizması, alkolü kullanma ve kötüye kullanma biçimi),

Evlad edinme çalışmaları (Biyolojik ebeveynlere karşı evlat edinen ebeveynler),

Yüksek riskli gruplar (Alkol bağımlılığına yatkınlığı olanlarda biyolojik belirleyicilerin saptanması).

### AİLE ÇALIŞMALARI

Alkol bağımlılığının aile bağlantılarının olması nedeniyle uzun yıllar boyunca nesilden nesile geçen farklı bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Aile bağlantısı, aile üyelerinin yoğun içiciliğini destekleyen kültürel faktörlerden de kaynaklanmış olabilir. Aile sistemi aile üyelerinde alkolizmin gelişmesine yatkınlık oluşturabilir. Çocuklar ebeveynlerindeki davranışları model almaya çalışırlar ve içme davranışını da aynı şekilde taklit ederler. Diğer yandan bazı ailelerde dini, kültürel ve çevresel faktörler nedeniyle içme davranışı özendirilmez ve ailede hiç içmeme ya da çok az içme nesilden nesile geçer.

Alkolik probantların aile incelemelerinde örneklemin alındığı ülkenin etkili olmadığı ve genel populusyona göre daha yüksek oranlarda alkolizmin görüldüğü belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar birinci derece akrabalarında alkolik bulunanların kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda alkolizm gelişme riskiyle karşı karşıya olduğunu göstermektedir (Cloninger 1987, Hesselbrock 1991).

### İKİZ ÇALIŞMALARI

İkizlerde alkol kullanma davranışı, alkol metabolizması ve alkolle ilişkili bilişsel bozuklukların, genetik ve çevresel etkilerle ilişkisini araştırmaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda yapılan ikiz çalışmaları farklı düzeylerde de olsa bir genetik yatkınlığı göstermektedir (Marshall 1991). Bazı çalışmalarda alkol kullanma davranışında genetik etkilerin kadınlarda daha belirgin olduğu gösterilirken (Clifford 1984, Kendler 1992), bazı çalışmalarda genetik etkilerin her iki cins açısından da önemli olduğu belirtilmiştir (Pedersen 1991). Kendler (1992), kız monozigot ikizlerde dizigot ikizlere (%26,2 vs %11,9) göre belirgin olarak yüksek alkolizm konkordans oranı saptamıştır. Bu çalışma kadınlarda alkolizm etiolojisinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Erkeklerde nikotin ve alkol bağımlılığına ortak genetik yatkınlığı araştıran bir çalışmada, yaşam boyu her iki bozukluğun birlikte görülmesi en iyi var olabilecek bir genetik korelasyon ile açıklanmış, ortak paylaşılan aile ve çevre etkilerinin olmadığı, ortak bir genetik yatkınlığın olduğu belirlenmiştir (True 1999).

Finn ikizleri 12 çalışmasında 12 yaşından itibaren

öğretmenleri, arkadaşları ve ebeveynleri tarafından değerlendirilen ikizler bazı davranışsal özelliklerine göre düşük veya yüksek riskli çocuklar olarak değerlendirilmişlerdir. Yüksek riskli kızların daha agresif ve uyumsuz olduğu, erkeklerinse daha dürtüsel ve hiperaktif oldukları belirtilmiştir. Yüksek risklilerin sigara içme, alkol kullanma ve diğer maddeleri deneme oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yüksek riskli davranışların monozigot ikizlerde çok daha belirgin olması, değerlendirilen riskle ilişkili davranışların genetik yönünü desteklemektedir (Rose 1998).

Avustralya'da yapılan ikiz çalışmalarında ikizlerin ergenlik çağında içki kullanma ve erken yaşta sorumlu içiciliğin ortaya çıkması açısından yüksek oranda konkordant oldukları saptanmıştır (Heath 1991). İçmenin başlamasında çevresel etkilerin cinse özgü olduğu görülmüştür. İçiciler arasında erken ya da geç yaşta içkiye başlamak, kadınlarda genetik faktörlerle daha fazla ilişkiliyken, erkeklerde paylaşılan sosyal çevre (örneğin, aile geçmişi, arkadaş baskısı) ile ilişkili bulunmuştur. Alkol kullanımı ve kötüye kullanımına genetik etkilerin rolü olduğu görüşü ergenlik çağına genelleştirilemez, burada arkadaş ve çevre etkisinin rolü genetik faktörlerden öne çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları sınırlı ve tutarsızdır. Heath (1988), erkek ve kız ergenlerde genetik etkilerin olduğunu, Hopper (1992) genetik etkilerin erkeklerde, Koopmans (1993) ise dizigot kızlarda belirgin olduğunu belirtmiştir. Genetik ve çevresel etkilerin gücü ergenlikte değişebilmektedir. Genetik ve çevresel faktörler 15-16 yaşlarında sırasıyla %34, %58 oranında etkiliyken, 17 yaşından sonra bu %43 ve %37 olmaktadır (Koopman 1996). Han (1999), ergenlikte alkol, nikotin ve yasadışı madde kullanımına başlanmanın; öncelikle çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu ve erişkinlikte madde bağımlılığının güçlü bir öngörücüsü olduğunu belirtmiştir. İçme başladıktan sonra içme sıklığı ve sarhoş olma davranışı üzerine genetik faktörlerin etkisi giderek daha fazla olmaktadır (Rose 1998). Sonuçlar tutarsız olsa da genetik ve çevresel faktörlerin alkol kullanımı ve kötüye kullanımı üzerine olan etkilerinde yaş ve cinsin iki önemli belirleyici olduğu söylenebilir.

İkiz çalışmalarında alkol metabolizma oranının genetik kontrol altında olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Psikomotor performans ve subjektif zehirlenme belirtilerini araştıran bir çalışmada alkolizm riski olan ve olmayan ikizlerde alkol kullanımından sonra vücut salınımı ve diğer psikomotor performanslarda be-

lirgin farklılıklar görülmüştür (Martin 1985). Bu çalışmalara ilaveten genel populasyonda yapılan ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre alkol kullanma biçimlerinin daha benzer olduğu gösterilmiştir (Heath 1991). Çalışmalardaki tutarsızlıklar alkol kullanım ve alkol bağımlılığı tanımlarındaki farklılıklara, kullanılan farklı ölçeklere ve ikiz örnekleminin seçildiği yere bağlanmıştır (Jang 1997). Özet olarak ikiz çalışmaları insanların ne kadar içtikleri ve alkolden neden etkilendiklerini belirlemede genetik farklılıkların önemli rol oynadığını göstermektedir.

### EVLAT EDİNME ÇALIŞMALARI

Danimarka ve İsveç'te yürütülen evlat edinme çalışmaları alkolizmin genetik yönüne kanıtlar göstermiş ve farklı genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkabilen farklı alkolizm biçimleri olduğuna kanıtlar sunmuştur. Alkolik ebeveynlerin evlat edinilmiş çocukları alkolik biyolojik ebeveynler tarafından yetiştirilen çocuklarla karşılaştırıldığında her iki grupta da belirgin oranda alkolizm olduğu görülmüştür. Daha sonra başka ülkelerde yapılan evlat edinme çalışmalarında alkolik ebeveynlerin bebeklikleri sırasında sağlıklı ebeveynler tarafından evlat edinilen çocukların, alkolik olmayan ebeveynlerin evlat edinilen çocuklarından daha yüksek oranlarda alkolizm riskine sahip olduğu açıkça gösterilmiştir. İsveç'te evlatlık edinilen çocuk örnekleminde yapılan çalışmada tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı kalıtsal alkolizm biçiminin varlığı gösterilmiştir (Bohman 1984, Cloninger 1990).

Tip1 alkolizm %75 en sık görülen biçim olup daha hafif olur. Hem erkek hem de kadınları etkilemektedir. Genetik geçiş biyolojik anne veya babadan veya her ikisinden de gelmekte fakat ortaya çıkabilmesi çevresel faktörlerle ilişkili olmaktadır. Biyolojik ebeveynler de erişkin yaşantıda ortaya çıkan alkolizmle bağlantılıdır. Bütün bu nedenlerle bu tip "çevreyle ilişkili" olarak ele alınır. Hastalık öncesi çevresel faktörler genetik açıdan etkilenmiş çocuklarda alkolizmin ortaya çıkmasını ve şiddetini etkilemektedir. Sürekli içicilik genellikle 25 yaşından sonra başlar, yasalarla başı nadiren derde girer ve tedaviden sonra sıklıkla sağlıklı ve başarılı ayıklık dönemleri yaşarlar. Genel populasyonla kıyaslandığında çocuklarının alkole sorun yaşama olasılığı 2 kat daha fazladır.

Buna karşın tip 2 alkolizm genetik yatkınlığın ciddi biçimde olduğu ve çevresel faktörlerden daha fazla genetik etkenin ön planda olduğu bir durumdur. Bu bozukluk erkeklerde çok daha sıktır. Agresif

davranışlar ve antisosyal kişilik özellikleri ile erken yaşlarda sorunun başlaması görülür. Bu bireylerin biyolojik babalarında da benzer özellikler vardır. Bu gruptaki alkolikler 25 yaşından önce yoğun içme dönemleri bildirirler. İş yaşantıları bozuktur. Yasalarla sık sık başları derde girer ve tedavi programlarında başarı oranları düşüktür. Tip 2 alkol bağımlılarında içme davranışı bir alışkanlık niteliğinde olup, arkadaşlardan veya diğer dış etmenlerden etkilenme düzeyi çok azdır. Bu tip alkolizmi olan erkeklerin çocuklarının izleminde genel populasyona göre 9 kat daha fazla alkolizmin görüldüğü saptanmıştır. "Cinsiyetle ilişkili" form olarak da adlandırılır. Son zamanlarda üçüncü bir alkolizm tipi öne sürülmüştür (Hill 1992). Tip 2 alkolizm gibi genetik faktörlerden etkilenmesi belirgindir fakat antisosyal davranışlar eşlik etmez.

### MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALARI

Alkolizm ve alkolizmle ilişkili bazı davranışlar genetik ise o zaman bunlardan sorumlu bazı genler olmalıdır. Beyinde nörotransmitter gibi kimyasal madde işlevleri ve sinir hücreleri arası ilişkiden sorumlu bir çok gen vardır. Alkolizm riski açısından beyinde dopaminerjik sinyal iletiminde genlerin rolü ilk olarak ağır alkolizm tiplerinde DRD2 dopamin reseptörlerini kodlayan bir variant genin bildirilmesiyle belirginleşir (Blum 1993). Bu çalışma tekrarlanamasa da ilişki varlığı araştırılmaktadır. Zevk almaya yönelik davranış ile ilişkili olduğu bildirilen DRD4 dopamin reseptör geni özel varyantının varlığı belirlenmiştir (Benjamin 1996, Ebstein 1996). Bu da alkolizm gelişme riskini arttıran bir kişilik özelliğinin diğer bir genetik temeli olabilir. Ancak bu da diğer laboratuvarların çalışmalarıyla desteklenmemiştir (Pogue-Gelie 1988) DRD2 ve DRD4 genlerinin birlikte ele alınmasıyla bazı kişilik özellikleri ile ilişkisinin araştırılmasında erken ergenlik çağında bu iki genin keyif arama davranışı üzerine birlikte etkisinin ılımlı düzeylerde olduğu belirlenmiştir (Noble 1998).

### ALKOL BAĞIMLILIĞI RİSKİ İÇİN NÖRO-DAVRANIŞSAL BELİRLEYİCİLER

Alkolizm birçok psikiyatrik sorunla ilişkili olduğundan alkolizme yatkınlık birçok farklı nörodavranışsal işlev değişikliği ile kendini gösterebilir. Örneğin; çocuklukta davranım bozukluğu olanlarda, alkol kullanımını, agresyon ve diğer antisosyal uğraşlar belirgindir. Genetik olarak alkolizme yatkınlık oluşturan yönlerden bir tanesi de hiperaktivitedir. Danimarka'da geniş çaplı bir araştırmada aile öyküsü pozitif olan ve aile

öyküsü negatif olan erkekler arasında nöropsikolojik bozukluklarda farklılıklar saptanmıştır (Drajer 1985). Örneklemin hastalık öncesi belirtileri dikkatli bir şekilde incelenmesinde, aile öyküsü pozitif olan grubun okul başarısının daha düşük olduğu, sözel yetersizliklerin, dürtüsellüğün, etanol kullanımından sonra anormal EEG yanıtının ve soyutlama yeteneği bozukluğunun daha fazla olduğu görülmüştür (Knop 1989). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar alkolizm riski altındaki çocukların belirli nöropsikolojik bozukluklarının olduğunu göstermektedir.

Alkoliklerin çocuklarının alkolik olmayanların çocuklarına göre daha nevrotik kişilik profilleri gösterdiği belirlenmiştir (Pihl 1990). Alkoliklerin ve alkolik olmayanların ergenlik çağındaki çocukları entelektüel yapı, nöropsikolojik değerlendirme, kişilik yapısı ve davranışsal parametreler açısından karşılaştırıldıklarında alkoliklerin çocuklarının algısal motor yetenek, bellek ve dil işleme açılarından bazı bozukluklar gösterdiği saptanmıştır (Tarter 1990). Ek olarak işitsel ve görsel dikkat sorunları da dikkat çekmektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu olan ve Tourette sendromu gösteren çocukların erişkin yaşantıda alkolle ilgili sorunlar ortaya çıkarma ve bağımlılık geliştirmesi riski daha fazladır (Comings 1993).

#### ELEKTROENSEFALOGRAFİK AKTİVİTE (EEG)

Alkolle ilişkili beyin işlevlerindeki anormalliklerin belirlenmesinde elektrofizyolojik tetkiklerin kanıtlanmış bir yeri vardır. İnsanlarda dinlenme anındaki EEG genetik kontrol altındadır (Stassen 1988). Alkol kullanımından sonra EEG'de ani uyum gelişmesinde genetik etkilerin rolünü araştıran bir ikiz çalışmasında alkole ani duyarlılık ve tolerans gelişmesinde genetik faktörlerin rolü olduğu belirlenmiştir (O'Connor 1999). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda uyanık, içmemeyi sürdüren alkol bağımlılarının çocuklarının EEG'lerinde beta aktivitesinin fazla olduğu alfa, teta ve delta aktivitesinin eksikliği saptanmıştır. Alkoliklerin 20'li yaşlardaki çocukları düşük risk altındaki çocuklarla karşılaştırıldığında, alkol kullanımından sonra EEG özelliklerinde farklılıklar saptanmıştır (Schuckit 1996).

#### OLAYLA İLİŞKİLİ POTANSİYELLER

Olayla ilişkili potansiyeller, beyin dış kaynaklardan gelen, görsel, işitsel, somatosensoriyel ve koku uyaranlarına tepkisinin hassas bir ölçөгüdür. Ortaya çıkabilecek farklılıklar bilgilerin işlenmesindeki farklılığı yansıtır ve alkol bağımlılığında genetik geçen bir

yatkınlığın çalışılması açısından oldukça kullanışlı araçlardır. Ayıklığını sürdüren alkol bağımlılarında, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P300 dalgasında belirgin azalma saptanmıştır. Benzer özellikler alkol bağımlıların çocuklarında da kendini göstermektedir (Porjesz 1993). İkiz çalışmalarında da benzer P300 özellikleri görülmüş olup genetik geçişi düşündürmüştür. Erkek alkoliklerin erkek ve yüksek riskli kız çocuklarında düşük P300 dalgası görülmüştür. Bu da ergenlik döneminde düşük P300 dalgasının alkol ve madde bağımlılığı gelişmesini öngördürücü bir bulgu olduğunu düşündürmektedir (Begleiter 1995).

#### ALKOLİZMİN ÖNGÖRÜCÜSÜ OLARAK ETANOL YANITLARI

Alkol bağımlılığı aile öyküsü olan (AÖ+) erkek olgular, ailede alkol bağımlılığı öyküsü olmayan (AÖ-) kontrollerle karşılaştırıldığında etanol verilmesinden sonra belirgin azalmış tepkiler göstermektedirler (Schuckit 1989). AÖ+ grupta kişinin farkında olduğu zehirlenme belirtileri daha az yaşanmaktadır. Kan alkol konsantrasyonları aynı düzeyde olmasına karşın AÖ+ erkekler kendilerinin daha az sarhoşluk belirtisi hissettiklerini belirtmişlerdir. Benzer şekilde AÖ+ olanlarda prolaktin ve kortizon seviyesi de daha düşük olmaktadır. Bu iki hormonun etanol kullanımına bir tepki olarak salındığı düşünülmektedir. AÖ+ ve AÖ- olan olguların diskriminant analizinde vücut salınımındaki artma, bazı hormonların alkol kullanımından sonra artması ve alkol kullanımından sonraki etkilerin hissedilmesinin AÖ+ olanları %80 oranında belirlediği saptanmıştır (Schuckit 1991).

Sonuç olarak çalışmalarda alkol metabolizması ve alkol kullanım bozuklukları ile ilgili bir çok genetik faktörün varlığını belirlemiştir. Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı psikolojik, psikodinamik, davranışsal ve sosyo-kültürel teorilerle de açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teorilerin hepsinin alkol kullanım bozuklukları etiyolojisinde farklı oranlarda yeri vardır. Ancak nesilden nesile geçen alkol kullanım bozuklukları bir dereceye kadar genetik olarak adlandırılabilir ve biyolojik akrabalarından geçen genler alkol bağımlılığı riskinden sorumludur. Alkole yanıtta sorumlu genleri saptamaya yönelik, ikiz ve aile çalışmalarına eklenecek moleküler genetik çalışmalar alkolizm ve alkolizmle ilişkili davranışların ortaya çıkmasına ışık tutacaktır. Genetik faktörlerin anlaşılması daha karmaşık olan çevresel faktörlerin belirlenmesi için gerekli ilk temel adımdır.

## KAYNAKLAR

- Agarwal DP, Geodde HW (1990) Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism. Biochemical and pharmacogenetic approaches. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, s.184.
- Begleiter H, Reich T (1995) The collaborative study on the genetics of alcoholism. 19:228-235.
- Benjamin J, Li L, Patterson C ve ark. (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12:81-84.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ ve ark. (1993) Genetic predisposition in alcoholism: Association of the D<sub>2</sub> dopamine receptor Taq[B] RFLP with severe alcoholics. *Alcohol*, 10:59-67.
- Bohman M, Cloninger CR, Von Knorring AL ve ark. (1984) An adoption study of somatoform disorders. III. Crossfostering analysis and genetic relationship to alcoholism and criminality. *Arch Gen Psychiatry*, 41:872-878.
- Bosron WF, Li TK (1987) Catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase isoenzymes. *Enzyme*, 37:19-28.
- Chi I, Lubben JE, Kitano HH (1989) Differences in drinking behavior among three Asian-American groups. *J Stud Alcohol*, 50:15-23.
- Clifford CA, Hopper JL, Fulker DW ve ark. (1984) A genetic and environmental analysis of the twin study of alcohol use, anxiety and depression. *Genetic Epidemiology*, 1:63-79.
- Cloninger CR (1987) Recent advances in family studies of alcoholism. *Genetics and alcoholism*, HW Goedde, DP Agarwal (Ed), New York, Liss AR, s.47-60.
- Cloninger CR (1990) Genetic epidemiology of alcoholism: observations critical in the design and analysis of linkage studies. *Genetics and Biology of Alcoholism*, CR Cloninger, H Begleiter (Ed), Banbury Report 33, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, s.105-133.
- Comings DE (1983) Serotonin and the biochemical genetics of alcoholism: lessons from studies of attention deficit hyperactivity disorders (ADHD) and Tourette syndrome. *Alcohol Alcohol*, (Suppl 2):237-241.
- Drajer K, Theilgaard A, Teasdale TW ve ark. (1985) A prospective study of young men at high risk for alcoholism. Neuropsychological assessment. *Alcohol Clin Exp Res*, 9:298-302.
- Ebstein RP, Novick O, Umansky R ve ark. (1996) Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphisms associates with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12:78-80.
- Farris JJ, Jones BM (1978) Ethanol metabolism in male American Indians and whites. *Alcohol Clin Exp Res*, 2:77-82.
- Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G (1992) Pharmacogenetics of aldehyde dehydrogenase. *Pharmacogenetics of drug metabolism*, W Kalow (Ed), New York, Pergamon Press, s.281-311.
- Geodde HW, Agarwal DP, Fritze G (1992b) Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Human Genetics*, 88:344-346.
- Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, 94:981-992.
- Heath AC, Martin NG (1988) Teenage alcohol use in Australian twin register: Genetic and social determinants of startin to drink. *Alcohol Clin Exp Res*, 12, 735-741.
- Heath AC, Martin NG (1991) The inheritance of alcohol sensitivity and of patterns of alcohol use. *Alcohol Alcohol*, (Suppl 1):141-145.
- Hempel J, Kaiser R, Jornvall H (1985) Mitochondrial aldehyde dehydrogenase from human liver: primary structure, differences in relation to the cytosolic enzyme and functional correlations. *Eur J Biochem*, 153:13-28
- Hesselbrock V, Bauer LO, Hesselbrock MN ve ark. (1991) Neuropsychological factors in individuals at high risk for alcoholism. Recent developments in alcoholism. M Gallanter (Ed), New York, Plenum Press, s.21-40.
- Higuchi S, Muramatsu T, Shigemori K (1992) The relationship between low KM aldehyde dehydrogenase phenotype and drinking behavior in Japanese. *J Stud Alcohol*, 53:425-433.
- Hill SY, (1992) Absence of paternal sociopathy in the etiology of severe alcoholism: Is there a Type III alcoholism? *J Stud Alcohol*, 53:161-169.
- Holder DH (1998) *Alcohol and the Community: A Systems Approach to Prevention*, Cambridge University Press.
- Hopper JL, White VM, Macaskill GT ve ark. (1992) Alcohol use, smoking habits and Junior Eysenck Personality Questionnaire in adolescent Australian twins. *Acta Genet Med Gemellol*, 41:311-324.
- Iwahashi K, Suwaki H (1998) Ethanol metabolism, toxicity and genetic polymorphism. *Addiction Biology*, 3:249-259.
- Jang KL, Linedey WJ (1997) Gender-specific etiological differences in alcohol and drug problems: A behavioural genetic analysis. *Addiction*, 92:1265-1276.
- Kassam JP, Tang BK, Kadar D ve ark. (1989) In vitro studies of human liver alcohol dehydrogenase variants uning a variety of substrates. *Drug Metab Dispos*, 17:567-572
- Kendler KS, Heath AC, Neale MC (1992) A population based twin study of alcoholism in women. *Journal of Experimental Research in Personality*, 6:5-11.
- Knop J, Teasdale TW, Goodwin ve ark. (1989) Premorbid characteristics in high risk and low risk individuals of developing alcoholism. Genetic aspects of alcoholism, K Kiianmaa, B Tabakoff, T Saito (Ed), Helsinki, The Finish Foundation for Alcohol Studies.
- Koopmans JR, Boomsma DI (1996) Familial resemblances in Alcohol use: genetic or cultural transmission? *J Stud Alcohol*, 57:1928.
- Koopmans JR, Boomsma DI, Van Doorne LJP ve ark. (1993) Alcohol use, smoking and personality in adolescent twins. *Behav Genet*, 23:556-557.
- Lehmann WD, Heinrich HC, Leonhardt R ve ark. (1986) 13C-Ethanol and 13C-Acetate breath test in normal and aldehyde dehydrogenase deficient individuals. *Alcohol*, 3:227-231.

- Marshall EJ, Murray RM (1991) The familial transmission of alcoholism. *Br Med J*, 303:72-73
- Martin NG, Oakeshott JG, Gibson JB ve ark. (1985) A twin study of psychomotor and physiological responses to an acute dose of alcohol. *Behav Genet*, 15:305-347.
- Meier-Tackmann D, Leonhardt RA, Agarwal DP ve ark. (1990). Effect of acute ethanol drinking on alcohol metabolism in subjects with different ADH and ALDH genotypes. *Alcohol*, 7:353-359.
- Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL ve ark. (1998) D<sub>2</sub> and D<sub>4</sub> dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet*, 81:257-267.
- O'Connor S, Sorbel J, Morzorati S, ve ark. (1999) A twin study of genetic influences on the acute adaptation of the EEG to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 23:494-501.
- Pedersen W (1991) Mental Health, sensation seeking and drug use patterns: A longitudinal study. *Br J Addict*, 86:195-204.
- Pihl RO, Peterson JB, Finn P (1990) An heuristic model for the inherited predisposition to alcoholism. *Psychol Addict Behav*, 4:12-25.
- Pogue-Geile M, Ferrell R, Deka R ve ark. (1998) Human novelty-seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet*, 81:257-267.
- Porjesz B, Begleiter H. (1993) Neurophysiological Factors Associated with Alcoholism. *Alcohol induced Brain Damage*, SJ Nixon, WA Hunt (Ed), NIAAA Research Monograph-22, s.89-120.
- Reed TE (1978) Racial comparisons of alcohol metabolism: Background problems and results. *Alcohol Clin Exp Res*, 2:61-69.
- Reed TE, Hanna JM (1986) Between-and within-race variation in acute cardiovascular responses to alcohol: evidence for genetic determination in normal males in three races. *Behav Genet*, 16:585-598.
- Rose RJ (1998) A developmental behavior-genetic perspective on alcoholism risk. *Alcohol Health & Research World*, 22:131-142.
- Schuckit MA (1989) Biomedical and genetic markers of alcoholism. *Alcoholism: biomedical and genetic aspects*. HW Goedde, DP Agarwal (Ed), New York, Pergamon Press, s.290-302.
- Schuckit MA (1991) A 10-year follow-up of sons of alcoholics: Preliminary results. *Alcohol Alcohol*, (Suppl). 1:147-149.
- Schuckit MA (1996) Assessing risk for alcoholism among sons of alcoholics. *J Stud Alcohol*, 12:1-5.
- Stassen HH, Lykken DT, Propping P ve ark. (1988) Genetic determination of the human EEG. *Human Genetics*, 80:165-170
- Tarter RE, Kabene M, Escallier EA ve ark. (1990) Temperament deviation and risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 14:380-382
- True WR, Xian H, Scherrer JF ve ark. (1999) Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*, 56:655-661.
- Voevoda MI, Avksentyuk AV, Ivanova AV (1994) Molecular genetic studies in the populations of native inhabitants of Chuckchee Peninsula. Analysis of polymorphism of mitochondrial DNA and of genes controlling alcohol metabolizing enzymes. *Siberian Journal of Ecology*, 2:139-151.
- Yin SJ and Li TK (1989) Genetic polymorphism and properties of human alcohol and aldehyde dehydrogenases: implications for ethanol metabolism. *Molecular mechanisms of alcohol. Neurobiology and metabolism*, GY Sun, PK Rudeen, WG Wood ve ark. (Ed), New Jersey, Humana Press, s.227-247.



