

MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARINDA GENETİK: BİR GÖZDEN GEÇİRME

The Genetics in Substance Use Disorder: A Review

Zeki Yüncü¹, Haluk A. Savaş²

ÖZET

Önceleri madde kullanım bozukluklarının (MKB) gelişiminde çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların etkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak genetik alanında kaydedilen gelişmelerin ardından genetik nedenlerin oynadığı rol ön plana çıkmaya başlamıştır.

MKB gelişimi karmaşık bir süreçtir. Bu süreç maddeyi ilk deneme ile başlar, sürekli olarak kullanma ile devam eder ve bağımlılık gelişimi ile sonuçlanır. Genetik mekanizmaların bu sürecin farklı aşamalarına olan etkisi aydınlatılmalıdır.

Alkol, sigara, esrar, kokain bağımlılıklarının ailesel geçişi olduğu bildirilmiştir. Alkol kullanım bozukluklarının (AKB) genetiği diğer MKB genetiğine oranla daha sık çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda AKB 'da genetik etkinin diğerlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

MKB gelişiminde üzerinde uzlaşa sağlanan bir genetik yerleşim henüz saptanmamıştır. Bunun bir nedeni bu hastalığın oluşumunun poligenik nedenlere bağlanmasıdır. Bu durum hastalığın çok farklı fenotipik özelliklerle karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Bu farklı fenotipik özelliklerin ortaya konması genetik zeminin araştırılmasında yol göstericidir.

Anahtar kelimeler: Madde kullanım bozuklukları, genetik, ergenlerde.

ABSTRACT

It was thought earlier that environmental and social conditions were effective in the progress of substance use disorder but upon the developments in the genetics area it came forward that the genetic reasons play an important role.

The substance use disorder is a complicated process. This process starts with trying the substance, continues with constant use and results in addictiveness progress. The impact of genetic mechanisms on the different levels of this process should be enlightened.

It is notified that the addictiveness of alcohol, cigarette, heroin and cocaine pass through the family. The genetic of alcohol use disorder has been studied more compared to the substance use disorder's. As a result of these studies it was stated that the genetic impact in alcohol use disorder is more compared to the others.

A genetic settlement that is agreed in the substance use disorder progress has not been obtained yet. The reason for this is that the formation of this sickness is attributed to the polygenic reasons. This situation causes the sickness to come in front of us with very different phenotypical features. The exposure of these different phenotypical features will guide the study of genetic ground

Key words: Substance use disorder; genetics, adolescent.

¹ Yrd. Doç. Dr. EGEBA (Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Alkol Madde Bağımlılığı Alkol ve madde araştırma ve Uygulama Merkezi)

² Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D., Alkol Madde Kullanım Bozuklukları Birimi

GİRİŞ

Madde kullanım bozukluklarının (MKB) gelişimi karmaşık bir süreçtir, kişiler arasında farklılıklar gösterir. Bu süreçte bağımlılık sorunu olan birey madde kullanmaya başlama, sürekli olarak kullanma ve bağımlılık gibi değişik aşamalardan geçer. Maddeyi ilk denemeden bağımlılığa kadar geçen süreçte genetik nedenlerin etkisi araştırma konusudur. Önceki dönemlerde, MKB gelişiminde çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların etkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak genetik alanında kaydedilen gelişmelerin ardından tüm diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi MKB etiolojisinde genetik yatkınlık daha ön plana çıkmaktadır.

Ergenler arasında yasadışı madde kullanımı daha sıktır. Sigara ve alkol dışında madde kullanımı 13-19 yaşların erken dönemlerinde başladığı bildirilmiştir (1). İkinci dekadın sonlarında erken dönemlerde madde kullanmaya başlayan grupta bağımlılık geliştiği bildirilmiştir. Bu grupta yer alan bazı bireyler geç ergenlik döneminde madde kullanmayı bırakır. MKB olan ergenler de sigara kullanımı dışlandığında % 86.9'unun çoğul madde kullanıcısı oldukları belirlenmiştir. Bu yaş döneminde sorunlu olan maddeler sırasıyla esrar, inhalan, ekstazi ve alkol olarak bildirilmiştir. Erişkinlerde çoğul madde kullanımı oranı %30.8 olarak bildirilmiştir. Erişkinler alkol ve opioid bağımlılığı nedeni ile tedaviye başvurmuşlardır (2). Erişkinler ve ergenler arasındaki bu farklılığa genetik nedenlerin katkısı araştırma konusudur.

MKB'nun genetik nedenleri günümüzde belirsizliğini sürdürmektedir. Bu alanda yapılmakta olan çalışmalar madde kullanımın biyokimyasal ve biyolojik risk etmenlerinin belirlenmesine yöneliktir.

AİLE ÇALIŞMALARINDAN MOLEKÜLER GENETİĞE

Bir hastalığa neden olan genetik ve çevresel faktörlerin katkı paylarının incelenmesi için kullanılan yöntemlerin bütününe genetik epidemiyoloji denir. Genetik epidemiyolojinin kullandığı başlıca yöntem aile çalışmalarıdır (3). Aile çalışmalarında, incelemeye alınan etkilenmiş olguların (indeks olgu) akrabaları arasında bu hastalığın görülme sıklığı toplum örneklemini ile karşılaştırılır. Böylece hastalığın kalıtsal olup olmadığı saptanır. Aile çalışmalarında olgular benzer çevresel ve genetik riski taşırlar. Bu nedenle etiolojide bu risk faktörlerinin etkisini belirlemek güçtür. Bu nedenle ikiz çalışmaları planlanmıştır.

Bir hastalığa aile çalışmalarında genel topluma göre daha sık olarak rastlanıyorsa ikiz çalışmaları planlanır. İkiz çalışmalarında tek yumurta (monozygotik, MZ) ikizlerle çift yumurta (dizyotik DZ) ikizler karşılaştırılır. MZ birbirine en yakın genetik özellikler gösterirler. DZ' de ise genetik benzerlik oranı MZ'e göre daha düşüktür. Bu nedenle kalıtsal olduğu düşünülen hastalıklarda MZ'de eş hastalanma oranı DZ'e oranla daha çoktur. İkiz çalışmalarında benzer çevre şartlarında ve benzer genetik yapıya sahip bireylerin hastalanma sıklığı araştırılır. İkiz çalışmalarındaki

çevre etkisini değerlendirmek için evlat edinme çalışmaları tasarlanmıştır. Kalıtsal olduğu düşünülen hastalıklarda evlat edinme çalışmalarında biyolojik ebeveynler ve biyolojik çocuklar arasında benzer özelliklerin görülmesi beklenir.

Hastalığın kalıtsal olduğu düşünülüyorsa bundan sonraki aşama kalıtım kalıbının saptanmasıdır. Bunu değerlendirmenin en kolay yolu aile ağacı incelemeleridir. Böylelikle niteliğin kuşaklar arası dağılımı, geçişi (penetrans) ve kalıtım kalıbı saptanmış olur. Alkol madde kullanım bozuklukları arasında en çok çalışan alkolizmde bile ailesel kalıtım kalıbı konusunda elde edilen sonuçlar birbirini desteklememektedir. Gilligan ve ark. (4) alkol kullanım bozukluğu olan erkeklerin aileleri ile yaptıkları çalışmada major çekinik (resesif) kalıtım şeklini saptamışlardır. Aston ve Hill (5) erkek alkoliklerin ailelerinde poligenik zeminde Mendeliyen kalıtıma uymayan kalıtım kalıbı saptamışlardır. Bir niteliğin ortaya çıkmasında aynı anda birden fazla gen rol oynuyorsa, buna çok genli kalıtım adı verilir. Kadın alkoliklerde çok etmenli (multifaktöriyel) kalıtım olduğu düşünülmektedir. Eğer niteliğin ortaya çıkmasında gen ile çevresel etkenler bir arada rol oynuyorsa buna da çok etmenli kalıtım denir (6). Madde bağımlılığı; genetik, çevre ve gelişimsel şartların karşılıklı etkileşimi sonucu oluşur. (7, 8) Kalıtım kalıbının kesin olarak ortaya konamaması bağlantı (linkage) analizi konusunda güçlüğüne neden olmaktadır.

Kalıtısal olduğu saptanan bir genin hangi kromozom üzerinde olduğunun saptanması (genetik haritalama) bir sonraki aşamadır. Kromozom üzerinde yeri saptanan gen bölgesinin yeri daraltılarak tam yerleşimin saptanmasına fiziksel haritalama denir. Genetik haritalama sonunda ilgili gen bölgesinin kromozom üzerindeki yeri kabaca saptanmıştır. Fiziksel olarak özellikleri saptanan bölgenin içinde sorumlu olan gen içi mutasyonların bulunması (gen klonlaması ve mutasyon analizi) diğer bir aşamadır. Bulunan kromozom bölgesinin özelliklerine göre ya bu bölgede daha önceden saptanmayan yeni genler tek tek izole edilir, yapıları anlaşılır (gen klonlaması) ya da bölgede daha önceden tanımlanan aday genler üzerinde doğrudan mutasyon taramalarına başlanır. Gerek genetik haritalama, gerekse mutasyon analizleri sonrasında artık nitelik doğum öncesi tanıda veya genetik heterojenitenin (nitelikten sorumlu birden fazla genin olup olmadığının saptanması) araştırılmasında kullanılır.

Psikoaktif maddelerin kimyasal bir ajan olarak düşünölmeye başlaması ardından biyolojik etmenlerin hastalığın başlamasında ya da durdurulmasında önemli bir rol oynadıkları belirlenmiştir. Bu konudaki deliller alkol dışında diğer maddeler için dolaylı ya da zayıftır. Bu nedenle alkol kullanım bozuklukları ile ilgili genetik çalışmalar diğer madde bağımlılığının genetik nedenlerinin ortaya konması için ilk aşamada yol göstericidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha çok alkol kullanım bozuklukları üzerine yoğunlaşmıştır. Yol gösterici olması için bu alanda yapılan çalışmalara kısaca değinmek yerinde olacaktır.

POLİMORFİK GENETİK BELİRLEYİCİLER

Bağımlılığın biyokimyasal temeli hakkında bugüne kadar elde edilen bilgiler yeterli düzeyde değildir. Buna karşın bağımlılık sürecinin nasıl geliştiği açıktır. Maddeler, türlerine göre aşağıda belirtilen almaçları (reseptör) tutar ve tutunduğu almanın işlevlerini doğrudan etkiler (tablo:1). Bağımlılığın hücresel mekanizmasıyla ilgili bilgiler şekillenmeye başlamıştır. Bağımlılığın biyokimyasal temelini dikkate almadan uygulanan doğrudan genetik yaklaşım olası biyokimyasal sürece etkisi olan aday gen yaklaşımına göre madde kullanım bozukluğu olanlar arasındaki bireysel farklılıkların ortaya konmasına daha çok katkıda bulunur.

Tablo 1: Maddeler ve Etkilediği Reseptörler

Dopamin transporter:	Kokain almaçları	(eroin, morfin)
G protein	Opiad almaçları	(marihuana)
G protein	Kannabinoid almaçları	(fensiklidin)
N-metil D-aspartat	Glutamat almaçları	(nikotin)
İyon kanallarına bağlı	Nikotinik asetil kolin almaçları	(barbiturat, benzodiazepin)
İyon kanallarına bağlı	GABA almaçları	(etanol)
	GABA ve NMDA almaçları	

Bağlantı ve ilişki (association) çalışmaları: Bağlantı çalışmalarında belirli bir kromozoma bağlı genetik belirleyiciler, aile bilgileri kullanılır. Genetik belirleyici tek bir gen lokusu ile ilgilidir. Hastalığı belirler. Genetik bağlantı çalışmalarında hastalıktan etkilenmiş bireyler ile birlikte olan genetik yapı ile farklı aile bireylerinde benzer yapının sıklığı araştırılır. Genetik yapı hasta olan aile bireylerinde vardır. Oysa ailenin diğer üyelerinde yoktur ya da iki grup arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır. İlişki çalışmalarında ise etkilenmiş ya da etkilenmemişler arasındaki genetik farklılık belirlenmektedir. Bir gen lokusunda genetik belirleyici ile hastalık birlikteliğinin incelenmesi hedeflenir. (6)

MKB'da çok etkenli kalıtım kalıbının olması bağlantı çalışmalarının değerini düşürmektedir. Çok sayıda genin etkileşimi MKB'na neden olmaktadır. Farklı genler benzer klinik özellikleri kodlayabilir. Uygun genetik belirleyicilerin varlığı, bir ailede birden çok madde kullananın bulunması ve ailede madde kullanıcılarının farklı fenotipik özelliklerinin olması bu bozukluktan sorumlu genin varlığını maskeler. Bunun yanı sıra matematik modeldeki kısıtlılık, farklı çevre, çok sayıda gen varlığı bağlantı çalışmalarının önemini azaltmaktadır. ilişki çalışmalarında fenokopinin önemi bağlantı çalışmalarına göre daha azdır.

Rekombinasyon, Bağlantı, Bağlantı Dengesizliği, Allel ilişkisi: RFLP (restriction fragment length polymorphism, restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi) gibi polimorfik belirteçler ilişki çalışmalarında başarı ile kullanılmaktadır. Bunlar işlevsel olarak hatalı genlerin yakınında yer alır. "Bağlantı dengesizliği" mekanizması az anlaşılır bir kavramdır. Bu işlevsel gen araçlarında kullanılır. İlişki çalışmalarında da kullanılan bir genetik belirleyicidir. Bu yöntem yalnızca yakın duran DNA kitlesi hakkında değil, aynı zamanda polimorfik belirleyicilerle uzaklaştırılan binlerce kodon hakkında da bilgi elde edilir.

Günümüzde RFLP genetik belirleyicileri olası madde kötüye kullanım geninin allel dağılımını belirlemeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda DRD2 geninin alkolizm için şüpheli bir gen olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda Taq1A RFLP ve Taq1 B RFLP kullanılmıştır. Ancak farklı etnik kökenden gelen kişiler arasında Taq1 A RFLP'nin homojen olarak dağılmadığı belirlenmiştir. Kızılderililer, Asyalılar ve siyahlar arasında A1 allel sıklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bunun sonucunda DRD2 allelik durumundaki farklılık alkolizmden çok etnik farklılıklardan kaynaklanabilir (9, 10, 11).

MADDE KULLANIMINDA FENOTİP

Poligenik etki sonucu gelişen madde bağımlılığı sürecinde hastalık çok farklı fenotiplerle karşımıza çıkabilir. Bu fenotipik özelliklerin ortaya konması hastalıkların genetik zemininin araştırılmasında yol göstericidir.

Madde kullanımının öznel ya da nesnel etkileri: Bu alandaki araştırmalar genetik incinebilirliğin maddenin öznel ya da nesnel etkisiyle ilişkili olup olmadığı araştırılır. Alkolizmde bu çalışılmıştır. Ancak elde edilen sonuçlar farklıdır. Ailelerinde alkolizm öyküsü olanlar orta düzeyde alkol kullanımında daha az şiddette zehirlenme belirtisi yaşarlar.

Duyusal görünüm etmenleri: Avusturyalı ikizler üzerinde 13-18 yaş döneminde alkol kullanımında genetik ve çevresel etmenler çalışılmış, her ikisinin de önemli olduğu saptanmıştır. Kadın alkoliklerde erken başlangıcın, erkeklerde de çevresel etmenlerin madde kullanımını sürdürmede etkili olduğu bildirilmiştir (12).

Çevresel etmenlerin alkol ve madde kullanımına önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Maddenin ilk kullanımında ve kötüye kullanımdan bağımlılığa geçişte çevre etkisi önemlidir. Alkol tüketim düzeyi genetik şartlarla ilişkilidir. Alkol metabolizmasında alkol dehidrojenaz ile aldehid dehidrojenaz genleri bulunmuştur. Aile öyküsü olan ve olmayanlar arasında alkol dehidrojenaz ve aldehid dehidrojenaz gen polimorfizmi açısından sağlıklı kontrollerle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (13).

Eşlik eden davranışsal etmenler: Alkol ve MKB olanlarda diğer psikiyatrik hastalıklar sık olarak bulunur. Bunlar arasında Antisosyal kişilik bozukluğu, panik bozukluk, saplantı zorlantı bozukluğu sayılabilir. MKB olan evlat edinilmişlerin biyolojik ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu ve madde kötüye kullanımının daha sık olduğu bildirilmiştir (14).

ALKOL KULLANIM BOZUKLUKLARINDA (AKB) GENETİK ÇALIŞMALAR

Aile ve ikiz çalışmaları, alkolizmin ailesel geçişi olan bir hastalık olabileceğini destekler. Biyolojik ebeveynlerinde alkolizm öyküsü olan çocuklarda -ebeveynlerin yetismelerine katkısı yok- sağlıklı kontrol grubuna göre AKB 4-5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (15).

MZ'da (%60) DZ'da (%39) göre daha sık oranda

AKB olduğu bildirilmiştir (16, 17). Erkek ikizlerde kadın ikizlere göre alkolizm gelişme şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Evlat edinme çalışmalarında AKB'nun genetik yönünü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Cloninger ve ark. (18) biyolojik babalarında alkol problemi olan evlat edinilmiş çocuklarda yüksek alkol kullanım oranı saptamıştır. Bunu takip eden çalışmalarda da bu ilişkiyi destekler tarzda sonuçlar elde edilmiştir (19).

Alkol ve madde kullanımı arasında ilişki: Alkolizm ve madde kullanımı klinik örneklerde ve genel toplumda birliktelik gösterir. Alkol kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla madde kullanımı daha siktir. Alkol ve madde kullanımının birbirine yakın genetik temelleri olduğu düşünülmektedir. Opioid bağımlısı (OB) olup eş AKB tanısı alanların yakınlarında OB ancak eş AKB tanısı olmayanların yakınlarına göre daha yüksek oranda AKB bildirmiştir (20).

MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARINDA (MKB) GENETİK ÇALIŞMALAR

Son yıllarda maddelerin moleküler ve hücresel temeli hakkında bilinenlerde bir patlama olmuştur. Maddeler beyinde farklı proteinlerin üretilmesine neden olmaktadır. Bu ürünler farklı etkilerden sorumludur. Bağımlılık yapıcı maddeler orta beyin ventral bölgede dopaminerjik sistem üzerine etki eder. Me-zolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yollardaki genetik yapı bireysel farklılıkları açıklamak için adaydır. D2 almaç geni bunlar arasında yer alır (9, 11, 21).

Madde kötüye kullanımı ile ilgili yeterli sayıda aile ve evlat edinme çalışması vardır. Bu çalışmaların dışında alkol bağımlılığı konusunda da yeterli sayıda çalışma vardır. AKB ve MKB hem klinik örneklemede hem de genel toplumda eşit olarak bulunmaktadırlar. ABD'de AKB ve MKB prevalansını araştıran bir çalışmada yalnızca alkol kullanım oranının %7.35 olduğu, yalnızca MKB oranının %0.90 eş tanı oranının %1.10 olduğu saptanmıştır (22).

Aile çalışmaları: Alkol esrar kokain bağımlılığının ve sigara tiryakiliğinin ailesel olduğu ve bağımlılığa neden olan etmenlerin aileden kalıtıldığı bildirilmiştir. Alkolizm sorunu olan probandların kardeşlerinin %49.3-50.1'inde alkolizm saptanmıştır. Bu oranlar diğer maddeler için bu kadar yüksek olmasa da normal kontrollerden farklıdır (23).

Evlat edinme çalışmaları: Cadoret (24) 450 evlat edinilmiş bireyi incelemiştir. Bu bireylerin 40'ında madde kötüye kullanımı, 75'inde alkol kötüye kullanımı, 46'sında antisosyal kişilik bozukluğu belirlenmiştir. Madde kullanan evlat edinilmiş bireylerle, bu bireylerin biyolojik aileleri arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın bu bireyleri evlat edinen ailelerin alkol kullanıyor olması madde bağımlılığı gelişmesi olasılığını etkilememektedir. Bir diğer ilginç bulgu antisosyal kişilik bozukluğu olanların ailelerinde bu bozukluğun daha sık belirlenmesidir.

İkiz çalışmaları: 50 MZ, 64 DZ'la yürütülen bir çalışmada proband olarak değerlendirilen ikizlerden biri

alkol ya da MKB nedeniyle tedavi olmaktadır. MZ erkeklerde DZ erkeklere oranla daha yüksek oranda eş hastalanma saptandı. Bu inceleme ilk olarak madde kötüye kullanımında cinsiyetin genetik etkisini değerlendirmeye almıştır. Erkek hastalarda MKB'da genetik etki %31 olarak bulunmuştur. Alkol için ise bu etki %60 civarındadır (25). Kadınlarla yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamlılık bu düzeylere ulaşmamaktadır. Vietnam'da yapılan bir çalışmada uçucu, uyarıcı, opioid, sedatif ve esrar kullanımının etiyolojisinde genetik etkinin önemli bir katkısı olduğu bildirilmiştir. Ancak esrar (kannabis) kullanımında çevresel etkiden de söz edilmektedir.

NİKOTİN: Genetik ve çevresel etmenler sigaraya başlanmasına ya da sigara alışkanlığının sürmesine neden olmaktadır. AMKB genetiği konuları arasında sigara bağımlılığının genetiği AKB genetiğinden sonra üzerinde en çok çalışılan alandır. Yapılan aile çalışmaları da bu hastalığın kalıtsal bir özellik gösterdiğini bildirmektedir.

Sigara içmeye başlamada ebeveynlerin ya da kardeşlerin sigara içme alışkanlığının olması önemli rol oynamaktadır. Bu açıdan risk altında olan kişiler arasında sigara kullanma oranı 2-4 kat daha fazladır (26). Ebeveynleri sigara içen ve içmeyen gençler arasında sigara içme oranı incelendiğinde sırasıyla %52 ve %20 düzeyinde oranlar elde edilmiştir. Kardeşleri sigara içen gençler arasında kardeşleri sigara içmeyenlere oranla 2 kat fazla sigara içme oranı saptanmıştır.

İkiz çalışmalarında MZ'ların DZ'lara göre daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. MZ'lar arasında daha fazla sigara içme oranının olması bunların DZ'lara oranla daha fazla birlikte zaman geçirmelerinden kaynaklanabilir (27). Evlat edinme çalışmalarında biyolojik ebeveyn ve çocuklarda, evlat edinilmiş çocuklara oranla daha sık oranda sigara içme oranı saptanmıştır (28). Bir çalışmada birlikte veya ayrı yaşamalarına göre MZ ve DZ'larda sigara içme oranı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada birlikte ve ayrı yaşayan MZ'da birlikte ve ayrı yaşayan DZ'a göre birlikte yaşayan MZ'ların da ayrı yaşayanlara oranla daha sık sigara içtiği saptanmıştır (29).

Sigarayı ilk denemede genetik etki %50 düzeyindeyken sigara kullanmayı sürdürmede bu etkinin %70 olduğu bildirilmiştir (30). Aile çalışmalarına dayanarak nikotin bağımlılığının kalıtsal bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkla ilgili olarak çalışılacak genler nikotin metabolizması, beyin ödül sisteminin nörotransmitter ve almaçları olabilir.

Dopaminerjik sistem: DRD2 geninin A1 alleli sigara içenler ve geçmişinde sigara bağımlılığı öyküsü olanlar arasında sigara içmeyenlere oranla daha sık bulunmuştur (31). A1 alleli hiç sigara içmeyenlerde en az oranda bulunurken, remisyonadaki nikotin bağımlılarında sık, halen sigara kullananlar arasında en sık olarak saptanmıştır (32, 33). Lerman (34) DRD2 B1 allelinin ve dopamin taşıyıcı geninin A9 allelinin sigara içenler arasında daha sık olduğu bildirmiştir. Özellikle DRD2 A2 ve DT A9 allelinin birlikte bulunması bu olasılığı artırmaktadır.

Serotonerjik sistem: Serotonin taşıyıcı, sinaptik aralıkta bulunan serotoninini yeniden hücre içine alır.

Serotonin taşıyıcıya bağlı polimorfik bölgede 2 işlevsel allel (s:kısa, l:uzun) saptanmıştır (35). Bu allellerden s/l ya da s/s genotipinin sigara içenlerde daha sık bulunduğu bildirilmiştir (36; 37). Lerman (38) triptofan hidroksilaz enziminin A/A genotipinin sigaraya erken başlama ile ilgisi olduğunu bildirmiştir.

Sitokrom P450 enzim sistemi: Vücuda alınan maddeler gibi nikotin de karaciğerde CYP2A6 ve CYP2B6 enzimleri ile metabolize edilmektedir. Bu enzimin işlev görmeyen allelini taşıyan bireylerde nikotin metabolizması yavaşlar. Bu kişilerin nikotin bağımlılığına karşı doğal korumaları vardır. Sigara bağımlısı olma olasılıkları düşüktür. Bu kişiler sigarayı daha uzun süreli bırakabilirler ve ilaç tedavisinden daha çok yarar görürler (39).

Nikotinik asetil kolin almaçları (nAChRs): Nikotin alınması nAChRs'nin aktive olmasını sağlamaktadır. Bunlar mezolimbik beyin ödül sisteminde dopamin salınımına neden olmaktadır. Bunlar ateşleyicidir (eksitator), kanal kapılarına bağlanırlar. 5 tane alt birimleri vardır. 12 alt birim ($\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\alpha 2$ - $\alpha 4$) geni saptanmıştır (40, 41). Hayvan deneylerinde $\alpha 2$ 'nin dopamin salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

OPIYATLAR: Rounsaville (20) ve arkadaşları 201 opiyat bağımlısı ile 82 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Sağlıklı kontrol grubunun %3'ünde diğer grubunsa %18-23'ünde madde kötüye kullanımı bildirilmiştir. MKB olanların birinci derece yakınlarında normal kontrollere oranla 14 kat daha sık madde kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir. MKB olanların kardeşlerinde madde kullanımının ailedeki kullanım yaygınlığına göre 3 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Kardeşler arasında kullanım sıklığını değerlendirirken cinsiyet farklılığını dikkate almak gerekir.

Opiyatların beden üzerinde çok sayıda etkisi vardır. Bunlardan biri de ağrı üzerine olan etkisidir. Opiyat almaçlarından birisi μ almacıdır. Bu ilaç etkisinden sorumludur. Bu almaç geninin 118. pozisyonundaki polimorfizm opiyat ligandlara bağlanma yeteneğinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklik opiyat bağımlılığının oluşumunda ya da korunmasında önemli rol oynamaktadır (42, 43). Ancak elde edilen bu sonucun yinelenmediği çalışmalar vardır.

Ağızdan alınan opiyatlar karaciğerde CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu enzimin işlev görmeyen 2 alleleline sahip olgular ağızdan alınan bu ürünleri yavaş metabolize ederler. Bu özelliği sahip olan olguların opiyat bağımlısı olma olasılıklarının daha düşüktür. Bu hatalı genotipik özelliğin koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir. (44).

Bazı koruyucu etmenler madde yoksunluğu ya da bağımlılığı gelişmesine engel olur.. Genlerdeki allelik farklılıklar maddelerin farmakodinamik, farmakokinetik farklılıklara neden olur. Bunun sonucunda yoksunluk bulgularının şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterir.

ESRAR: Esrar bağımlılığın gelişiminde genetik etmenler önemli bir rol oynarlar. Ancak kadınlar ve erkekler eşit düzeyde etkilenmemektedir. Avusturya'da

yürütülen bir ikiz çalışması bu görüşü desteklemektedir (45). Kendler kadınlar arasında %62-79 arasında bir genetik etki olduğunu bildirmiştir (46).

KOKAİN: Kokain kullananların erkek kardeşlerinin %40'ı, kız kardeşlerinin %22'si bu maddeyi kullanmaktadır. Ancak ailenin diğer fertleri değerlendirildiğinde bu oranın %5 olduğu belirlenmiştir (47).

Kadınlar arasında kokain kullanımının genetik etmenlere bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunlar içinde kullanımı çevre ve genetik şartlara bağlanmışken kokain kötüye kullanımının ve bağımlılığın genetik nedenler sonucu geliştiği bildirilmiştir (48). DRD3 almaç geninin bağımlılığın gelişiminde etkisi bildirilmiştir (49). DRD2 ve serotonerjik sistemle ilgili çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ

İkiz ve evlat edinme çalışmalarında hem genetik hem de çevrenin madde kullanımında ya da bağımlılığında önemli bir yeri olduğu belirlenmiştir. Belki de genetik temel için en inandırıcı delil madde bağımlılığında farklı araştırma yöntemleriyle benzer sonuçların elde edilmesidir.

Madde kötüye kullanımında moleküler genetik uygulamalar yakın zamanda uygulanmaya başlamıştır. Öte yandan polimorfik gen belirleyicileri ile bazı aday genler üzerinde çalışmalar başlamıştır. Bazı gruplar dopamin D2 genini çalışmışlardır. Bu genin madde kullanan bireyler ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Ancak tüm çalışmalarda bu durum desteklenmemiştir. MKB genetik etiolojisinin aydınlatılması için üzerinde daha çok çalışılması gereken bir alandır.

KAYNAKLAR

- 1- Ögel K, Uguz Ş, Sır A, ve ark. Türkiye'de ilköğretim ve ortaöğretim gençliği arasında esrar kullanım yaygınlığı. Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 15-19.
- 2- Yüncü Z, Aydın C; Coşkunol H, Altıntoprak E, Bayram AT. Çocuk ve ergenlere yönelik bir bağımlılık merkezinin 2 yıllık poliklinik kayıtlarının değerlendirilmesi Bağımlılık Dergisi 2006;7:31-37.
- 3- Merikangas K, Kupfer D J, Mood disorders:genetic aspects in, Comprehensive Textbook of Psychiatry Sixth Edition. Harold I.Kaplan, Benjamin J. Sadock (Eds).Volum: 1:1104-1115 Williams& Wilkins 1995 Maryland USA.
- 4- Gilligan SB, Reich T, Cloninger CR. Etiologic heterogeneity in alcoholism. Genet Epidemiol. 1987; 4:395-414.
- 5- Aston CE, Hill SY. Segregation analysis of alcoholism in families ascertained through a pair of male alcoholics. Am J Hum Genet. 1990; 46:879-887.
- 6- Akarsu. N. Genetik hastalılara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı analizlerinin önemi. Hacettepe Tıp Dergisi 1999; 30: 1: 85-91.
- 7- Gunzerath L, Goldman d. G X E: a NIAAA works-

- hop on gene-environment interactions. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:540–562.
- 8- Rutter M. The interplay of nature, nurture, and developmental influences. The challenge ahead for mental health. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:996–1000.
 - 9- Neiswanger K, Hill SY, Kaplan BB. Association and linkage studies of the TAQI A1 allele at the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics. *Am J Med Genet.* 1995; 14:60:267–271.
 - 10- Kidd KK, Pakstis AJ, Castiglione CM, Kidd JR, Speed WC, Goldman D, Knowler WC, Lu RB, Bonne-Tamir B. DRD2 haplotypes containing the TaqI A1 allele: implications for alcoholism research. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20:697–705.
 - 11- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Wood R, Finley O, Sadlack F. Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol.* 1993; 10:59–67
 - 12- Heath AC, Martin NG, Lynskey MT, Todorov AA, Madden PA. Estimating two-stage models for genetic influences on alcohol, tobacco or drug use initiation and dependence vulnerability in twin and family data. *Twin Res.* 2002; 5:113–124
 - 13- Choi IG, Kee BS, Son HG, Ham BJ, Yang BH, Kim SH, Lee JS, Son BK, Lee BY, Lee SY, Chai YG, Shin HD. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenase, dopamine and serotonin transporters in familial and non-familial alcoholism. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16:123–128.
 - 14- Cadoret RJ, O’Gorman TW, Troughton E, Heywood E. Alcoholism and antisocial personality. Interrelationships, genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42:161–167.
 - 15- Enoch MA, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 2001; 3:144–151.
 - 16- Lin SW, Anthenelli RM. Genetics factors in the risk for substance use disorders. Lowinson JH, Ruiz P, Milmann RB, Langrod JG (editors). *Substance Abuse. A comprehensive textbook.* Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2005; 33–48.
 - 17- Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ. A population-based twin study of alcoholism in women. *JAMA.* 1992; 14:268:1877–1882.
 - 18- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38:861–868.
 - 19- Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, Dunne MP, Whitfield JB, Martin NG. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med.* 1997; 27:1381–1396.
 - 20- Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Prusoff B, Pauls D, Anton SF, Merikangas K. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48:33–42.
 - 21- Hill SY, Locke J, Zezza N, Kaplan B, Neiswanger K, Steinhauer SR, Wipprecht G, Xu J. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry.* 1998; 43:40–51.
 - 22- Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 80:105–116.
 - 23- Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Nov;55:982-8. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:153.
 - 24- Cadoret RJ, Cain CA, Grove WM. Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 1980; 37:561–563.
 - 25- Pickens RW, Svikis DS, McGue M, Lykken DT, Heston LL, Clayton PJ. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. A study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48:19–28.
 - 26- Hughes JR. Genetics of smoking: a brief review. *Behav Ther* 1986;17:335–344.
 - 27- Kendler KS, Gardner CO Jr. Twin studies of adult psychiatric and substance dependence disorders: are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic and dizygotic twins in childhood and adolescence? *Psychol Med.* 1998; 28:625–633.
 - 28- Hall W, Madden P, Lynskey M. The genetics of tobacco use: methods, findings and policy implications. *Tob Control.* 2002;11:119-124.
 - 29- Kendler KS, Thornton LM, Pedersen NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57:886–892.
 - 30- Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl).* 1995; 117: 2-10.
 - 31- Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Sydulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, Brunner RL, Sparkes RS. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses.* 1994; 42:257–260.
 - 32- Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics.* 1996; 6:73–79.
 - 33- Spitz MR, Shi H, Yang F, Hudmon KS, Jiang H, Chamberlain RM, Amos CI, Wan Y, Cinciripini P, Hong WK, Wu X. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer

- patients. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 4;90:358-363.
- 34- Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, Boyd NR, Shields PG. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol.* 1999; 18:14-20
 - 35- Eichhammer P, Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Frick U, Hajak G. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166:294-297.
 - 36- Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8:831-833.
 - 37- Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR, Caporaso N. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7:253-255.
 - 38- Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Boyd NR, Shields PG. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Mol Psychiatry.* 2000; 5:189-192.
 - 39- Lee AM, Tyndale RF. Drugs and genotypes: how pharmacogenetic information could improve smoking cessation treatment. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(4 Suppl):7-14.
 - 40- Lindstrom J, Anand R, Gerzanich V, Peng X, Wang F, Wells G. Structure and function of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Prog Brain Res.* 1996; 109:125-137.
 - 41- Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J. $\alpha 10$: a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 13;98:3501-3506.
 - 42- Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordozica PI, Francis E, Hughes P, Duara R, Mullan M. Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet.* 1999; 88:458-461.
 - 43- Szeto CY, Tang NL, Lee DT, Stadlin A. Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport.* 2001; 8;12:1103-1106.
 - 44- Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics.* 1997; 7:375-379.
 - 45- Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22:1359-1362.
 - 46- Kendler KS, Neale MC, Thornton LM, Aggen SH, Gilman SE, Kessler RC. Cannabis use in the last year in a US national sample of twin and sibling pairs. *Psychol Med.* 2002; 32:551-554.
 - 47- Luthar SS, Merikangas KR, Rounsaville BJ. Parental psychopathology and disorders in offspring. A study of relatives of drug abusers. *J Nerv Ment Dis.* 1993; 181:351-357.
 - 48- Kendler KS, Prescott CA. Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Br J Psychiatry.* 1998; 173:345-350.
 - 49- Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Saucier G, Johnson P, Verde R, MacMurray JP. Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence. *Mol Psychiatry.* 1999; 4:484-487.