

Alkol Bağımlılarında Nitrik Oksit Sentaz-1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi'nin Bağımlılık ile İlişkili Klinik Özellikler, Dürtüsellik ve Eşlik Eden Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Belirtileri Üzerine Etkisi



İbrahim KARAKAYA¹, Şeref Can GÜREL², Yavuz AYHAN³, Mehmet Ali KAŞİFOĞLU⁴,
Sevilay KARAHAN⁵, Melih Önder BABAOĞLU⁶, Erol GÖKA⁷, Hilmiye Nesrin DİLBAZ⁸,
Berna Diclener ULUĞ⁹, Başaran DEMİR¹⁰

ÖZET

Amaç: Alkol bağımlılığı (AB) tanısı konan bireyler ile sağlıklı kontrollerin NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırılması ve bu polimorfizmin bağımlılık ile ilişkili özellikler, dürtüsellik ve eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: AB tanısı olan 153 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 129 kontrol olmak üzere toplam 282 katılımcı değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara DSM-IV I. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-I) uygulanmıştır. Ayrıca Michigan Alkolizm Tarama Testi, Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11, UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, Erişkin DEHB Ölçeği ve Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri uygulanmıştır. Genetik analiz, QF-PCR fragman analizi protokolleri kullanılarak yapılmıştır. Alel büyüklükleri kısa (≤176 bp) ve uzun (>176 bp) olmak üzere ayrılarak, örneklerde 3 farklı genotip (SS, SL, LL) tayin edilmiştir. Bu polimorfizm ile AB tanısı, AB alt tipleri, AB şiddeti, dürtüsellik ve DEHB belirtileri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: AB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu polimorfizm ile AB şiddeti, AB alt tipleri, dürtüsellik ve DEHB belirtileri arasında da anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç: Çalışma sonunda NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile alkol bağımlılığı ve bağımlılık alt grupları, dürtüsellik ve eşlik eden DEHB belirtileri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Alkol bağımlılığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nitrik oksit sentaz, dürtüsellik

SUMMARY

Effects of Nitric Oxide Synthase-1 Exon 1f-VNTR Gene Polymorphism on the Clinical Symptoms of Alcohol Dependence, Impulsivity and Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Objective: We planned to compare individuals with alcohol dependence (AD) and healthy controls on the frequency of NOS1 exon 1f-VNTR gene polymorphism and to investigate the effects of this polymorphism on the clinical symptoms of alcohol dependence, impulsiveness and comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms.

Method: A total of 282 participants consisting of 153 patients and 129 age and gender matched healthy individuals were included in the study. All participants were evaluated with Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 disorders (SCID-I) and Michigan Alcohol Screening Test (MAST), Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), UPPS Impulsive Behavior Scale, Adult Attention Deficit and Hyperactivity Diagnosis Scale (ADHDS), Family History Research Diagnostic Criteria (FHDRC). The QF-PCR fragment protocols were used for genetic analyses. Allele fragments of ≤176 bp and >176 bp sizes were separated and 3 different genotypes were determined as the SS, SL and LL. Associations of these genotypes with symptoms of AD severity, impulsiveness and comorbid ADHD were investigated.

Results: The AD and control groups did not differ significantly on the basis of NOS1 exon 1f-VNTR gene polymorphism. Also, significant correlations between this polymorphism and symptoms of AD severity, impulsiveness and ADHD were not determined.

Conclusion: Results of our study do not indicate a significant association between the NOS1 exon 1f-VNTR genotypes and AD, subgroups of AD, impulsiveness or comorbid ADHD symptoms.

Keywords: Alcohol dependence, attention deficit hyperactivity disorder, nitric oxide synthase, impulsiveness

Geliş Tarihi: 08.10.2017 - **Kabul Tarihi:** 17.12.2018

¹Dr. Öğr. Üyesi, Kapadokya Üniv., Psik. Bl., Nevşehir, ²Dr. Öğr. Üyesi, ³Doç., ^{9,10}Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara, ⁴Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Tıbbi Genetik AD., Ankara, ⁵Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik AD., Ankara, ⁶Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Farmakoloji AD., Ankara, ⁷Prof., Sağlık Bilimleri Üniv., Tıp Fak. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, ⁸Prof., Üsküdar Üniv., İnsan ve Toplum Bilimleri Fak., Psik. Bl., İstanbul.

İK: <https://orcid.org/0000-0002-8027-8365>, ŞCG: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6611>, YA: <https://orcid.org/0000-0002-4264-6649>, MAK: <https://orcid.org/0000-0003-4507-062X>, SK: <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, MÖB: <https://orcid.org/0000-0001-9351-1261>, EG: <https://orcid.org/0000-0001-7066-2817>, HND: <https://orcid.org/0000-0003-0724-3489>, BDU: <https://orcid.org/0000-0001-7949-7344>, BD: <https://orcid.org/0000-0002-7494-7075>

Dr. İbrahim Karakaya, e-mail: dr.ikarakaya@hotmail.com

<https://www.doi.org/10.5080/u22980>

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı (AB) etiyopatogenezinde genetik faktörler tüm varyansın %60'ını açıklarken, geriye kalan %40'ın ise çevresel etmenler tarafından belirlendiği kabul edilmektedir (Thome ve ark. 2000, Basu ve ark. 2004, Reilly ve ark. 2017). Alkol bağımlılığının genetik özelliklerini inceleyen araştırmalarda özellikle dopamin, serotonin, GABA ve glutamat nörotransmitter sistemlerini kodlayan genler ilgi konusu olmuştur. Ayrıca protein kinaz-C, adenilsiklaz, alkol dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz gibi alkol metabolizmasında ya da metabolizma sonrasındaki çeşitli kimyasal basamaklarda görev alan enzimleri kodlayan genler, ödül mekanizması içinde yer alan opioid reseptör genleri araştırılmaktadır (Foroud ve ark. 1999, Ayhan ve ark. 2014, Gürel ve ark. 2016).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan hastalarda alkol madde kullanım bozukluğunun sık görüldüğü ve alkol madde kullanım bozukluğu olanlarda da DEHB'nin yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir (Biederman ve ark. 1995, Wilens ve ark. 1995, Osland ve ark. 2017). DEHB tanısı olan kişilerde, eşlik eden bağımlılık sendromlarının (AB dâhil) daha erken yaşta ve daha şiddetli olarak ortaya çıktığı önceki araştırmalarda gösterilmiştir (Wilens ve ark. 1997, Wilens 2004). Hem AB'de hem de DEHB'de gözlenen yüksek genetik yüklülük nedeniyle iki bozukluğun olası ortak genetik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, AB ve DEHB komorbiditesinin, bağımlılığın daha şiddetli seyrettiği bir fenotipi temsil ettiği öne sürülmüştür (Johann ve ark. 2003). Bu bilgiler DEHB ve AB genetiğinde ortaklık olabileceğini ya da dürtüsellik gibi her iki hastalıkta da artmış olarak bulunan özellikler nedeniyle ortak bir genetik etiyolojiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Serbest radikal bir gaz olan nitrik oksit (NO) organizmada çeşitli biyolojik süreçlerde rol almaktadır. NO, L-argininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sitriline dönüşmesi sırasında oluşan, belli yönlerden nörotransmitterlerden farklı biyolojik özellikler gösteren bir moleküldür (Dawson ve Dawson 1995, Mustafa ve ark. 2009). NO'nun merkezi sinir sisteminde ikincil haberci molekül olarak görev yaptığı düşünülmektedir. NO'nun glutamaterjik ve monoaminerjik sistemler arasında sinaptik olmayan iletişimi sağladığı bildirilmiştir (Kiss ve Vizi 2001, Matsumoto ve ark. 2006).

DEHB, dürtüsellik ve AB arasındaki klinik ve genetik ilişkiyi değerlendirmek için NO sisteminin önemli bir ortak hedef olabileceği öne sürülebilir (Aspide ve ark. 1998, Uzbay ve Oglesby 2001, Grammatikopoulos ve ark. 2002). NOS inhibisyonu alkolün sedatif-hipnotik etkilerini güçlendirirken, NO etkisini taklit eden ilaçlar sedatif-hipnotik etkileri zayıflatmaktadır (Adams ve ark. 1994). NOS inhibitörleri deneysel modellerde alkol tüketimini ve alkolün motor beceriler üzerine olan etkilerini azaltmaktadır (Rezvani ve ark. 1995, Aspide ve ark. 2000). NOS1 geni susturulan kemirgenlerde

hareketlilik, dürtüsellik, saldırganlık, öğrenme güçlüğü, huzursuzluk, dikkat bozukluğu gibi DEHB benzeri davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (Gao ve ark. 2015). Bazı insan çalışmalarında DEHB hastalarında NO seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (Ceylan ve ark. 2010). Sonuçlar NO sisteminin AB ve DEHB ile ilişkili fenotipler arasında aracı olabileceği hipotezini desteklemektedir.

NO sistemi ile ilgili yürütülen genetik çalışmalar NOS enzimi ve bu enzim ile ilişkili genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Reif ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan, 3200 katılımcının dahil olduğu bir çalışmada; DEHB, B sınıfı kişilik bozukluğu, özkıyım girişimi olan ve agresyon ve şiddet davranışları görülen katılımcılarda NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi SS alelinin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada S alelinin genin transkripsiyonunu azaltarak dürtüsellik ile ilişkili durumlara ya da diğer psikopatolojilere neden olduğu ya da katkıda bulunduğu ve S alelin bir 'risk aleli' olarak kabul edilmesi gerektiği ifade edilmiştir (Reif ve ark. 2009). Hoogman ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise DEHB grubunda dürtüsellik artmış olduğu ve NOS1 ekzon 1f-VNTR kısa alel homozigot (SS alel) olmanın dürtüsellikle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Alkol kullanım özellikleri açısından yapılan tek çalışmada, sağlıklı bireylerde NOS1 ekzon 1f-VNTR L alel taşıyıcılarında (SL ve LL) homozigot S alel taşıyıcılarına (SS) göre ilk alkol alma yaşının daha erken olduğu, alkol kullanım miktarının yüksek olduğu ve alkolün etkilerinin daha belirgin olduğu saptanmıştır (Laas ve ark. 2011). Ancak alkol bağımlılığı olan bireylerde bu polimorfizmin sıklığı, alkol kullanım özellikleri ve bağlantılı fenotiplerle ilişkisi daha önce araştırılmamıştır.

Bu araştırmanın amacı AB tanısı alan bireyler ile sağlıklı bireylerin NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmasıdır. Ayrıca her iki grupta NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik ve DEHB arasındaki ilişki de araştırılmıştır. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile AB'nin bazı özellikleri (başlangıç yaşı, aile öyküsünün varlığı vb.) arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve muhtemel ilişkilerden yola çıkarak AB alt tiplerinin belirlenmesi açısından bu polimorfizmin olası değeri araştırılmıştır.

Araştırmaya başlarken AB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığının artmış olacağı, AB grubunda erken başlangıçlılık, alkol bağımlılığı şiddeti, DEHB ve dürtüsellik ölçeği puanlarının daha yüksek olması gibi parametrelerle NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığı arasında bir ilişki saptanacağı hipotezleri kurulmuştur.

YÖNTEM

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ankara Numune

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi'ne (AMATEM) AB tedavisi için yatırılarak tedavi başlanan hastalar üzerinde yürütülmüştür. Kontrol grubu, her iki kurumda personel olarak çalışan sağlıklı erkek bireyler arasından gönüllülük esasına göre seçilmiştir. Kontrol grubunun yaş aralığı ve erkek cinsiyet olması açısından AB grubu ile uyumlu olması sağlanmıştır. Her iki grup için de geçerli olmak üzere araştırmaya katılım için yaş aralığı 18-65 yaş olarak belirlenmiştir.

AB grubu, alkol ve tütün kullanımı dışında madde kullanımı ile ilgili başka bir bozukluğu olmayan bireylerden, kontrol grubu ise tütün kullanımı dışında alkol ve madde kullanımı ile ilişkili herhangi bir bozukluğu olmayan bireylerden oluşturulmuştur. Alkol dışı madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamayan ancak madde kullanım öyküsü bulunan hastalar çalışma örneklemine dahil edilmiştir. Hem bağımlılık grubunda hem de kontrol grubunda okuma-yazma bilmemek, yaşam boyu şizofreni spektrum bozuklukları, bipolar duygudurum bozukluğu ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek ek bir bozukluğun eşlik etmesi birer dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Araştırmaya sadece erkek katılımcılar alınmıştır.

Yapılan görüşmede tüm katılımcıların ayrıntılı sosyodemografik bilgileri alınmıştır. Ayrıca her bir katılımcıya DSM-IV I. Eksen Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ve AB varlığında alkol kullanım şiddetini belirlemek ve AB tanısı konmamış bireylerde tarama amacıyla Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) uygulanmıştır. Aile öykülerinin değerlendirilmesinde Aile Öyküsü-Araştırma Tanı Ölçütlerinden yararlanılmıştır. Bu çalışmada ayrıca katılımcılarda dürtüsellik düzeyinin değerlendirilmesi için Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 ve UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği; eşlik eden DEHB belirtilerinin tayin edilmesi amacıyla da Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği uygulanmıştır.

Hasta grubu ile hastaneye yatışlarının birinci haftasından sonra ve alkol çekilme belirtilerinin yatışmasının ardından görüşülmüş ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Hastalarla yapılan ilk görüşmede alkole başlama yaşı, alkol kullanım miktarı ve örüntüsü ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Alkol kullanımı ile ilgili en az iki sosyal sorunun (iş-aile-sosyal alanda alkol ile ilişkili sorun yaşama, iş ya da okuldan alkol nedeniyle uzak kalma, alkol etkisi altındayken şiddet / tutuklanma vb.) ortaya çıkması 'sorunlu düzeyde alkol kullanımının başlama yaşı' için ölçüt olarak kabul edilmiştir. AB'yi başlangıç yaşına göre sınıflandıran araştırmalar incelendiğinde 20 ve 25 yaş kesme noktalarının 'erken / geç başlangıç' ayrımı için kullanıldığı görülmektedir (Babor ve ark. 1992). Bu çalışmada da bu iki kesme noktası kullanılarak 'erken ve geç başlangıçlı AB alt grupları' oluşturulmuştur. Bir diğer AB alt grubu ise Aile Öyküsü-Araştırma Tanı Ölçütleri kullanılarak sorgulanan aile öyküsüne göre belirlenmiş ve bağımlılar 'aile hikayesi olan ve olmayan AB grupları' olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Alkol miktarı 'standart içki' cinsinden hesaplanmış; buna göre rakı,

viski, cin, kanyak ve votkanın yaklaşık olarak eşit miktarda alkol içerdiği kabul edilmiştir. Yüksek alkollü içkilerin 70 cl'si 30 ünite, 0,33 L bira, 0,15 L şarap ve 0,04 L likör 1 ünite olarak alınmıştır (Johnson ve Ait-Daoud 2005). Ayrıca hasta grubunda son altı ay içinde günlük ortalama tüketilen alkol miktarı, yaşam boyu bir günde tüketilen maksimum alkol miktarı da sorgulanmış ve bu parametreler alkol kullanım şiddeti olarak değerlendirmeye alınmıştır. MATT puanı bu çalışmada alkol kullanım şiddetini belirlemek için kullanılmış olan bir diğer parametredir.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yürütülmüş, tüm katılımcılardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmıştır. Araştırma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) maddi desteği ile yürütülmüştür (TÜBİTAK Proje No: 113S513).

Ölçme ve Değerlendirme Araçları

DSM-IV I. Eksen Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

Katılımcıların alkol ve madde bağımlılığı tanıları, DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile değerlendirilmiştir. SCID-I, DSM-IV'e göre birinci eksen de yer alan psikiyatrik bozuklukların tanısını belirlemek amacıyla geliştirilmiş, Türkçe'ye uyarlanmış, yapılandırılmış bir klinik görüşmedir (First ve ark. 1996, Özkürkçügil ve ark. 1999). Bu çalışmada, SCID-I'nin duygudurum bozuklukları, psikotik belirtiler ve ilişkili bozuklukları ve anksiyete ve diğer bozuklukları değerlendiren A, B ve F modülleri ile, alkol ve diğer maddeleri kullanım bozukluklarını değerlendiren E modülü kullanılmıştır.

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

AB şiddetinin belirlenmesi ve kontrol grubunda alkol kullanım bozukluğu açısından risk altında olan bireylerin dışlanabilmesi için MATT'ın Türkçeye uyarlanmış formu kullanılmıştır. MATT 25 sorudan oluşan alkol kullanım bozukluğu şiddetinin saptanması amacıyla geliştirilmiş bir öz-bildirim ölçeğidir (Selzer 1971). Bu çalışmada ölçeğin Coşkunol ve arkadaşları tarafından (1995) gerçekleştirilen Türkçe uyarlanması kullanılmıştır. Bu testte yanıtlar "evet" ve "hayır" olarak düzenlenmiş olan iki seçenek arasından seçilerek oluşturulur. Her soru için belirlenen puan yönergede belirtilmiştir. Puanın yükselmesi alkol bağımlılığının daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkiye'deki geçerlik çalışmasında kesme noktası 5-9 puan aralığında kabul edildiğinde ölçeğin AB açısından ayırıcılığının en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Coşkunol ve ark. 1995). Bu araştırmanın değerlendirme aşamasında MATT için kesme puanı 7 kabul edilmiştir. MATT her ne kadar bir tarama testi olarak tasarlanmış olsa da daha yüksek puanlar daha şiddetli bağımlılık ile ilişkilendirilmiştir (Ögel ve ark. 2012).

Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri

Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri; ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün araştırılması amacıyla Andreasen ve arkadaşları tarafından (1977) geliştirilmiş olan bir değerlendirme aracıdır. Bu çalışmada Ayhan ve arkadaşları (2015) ve Gürel ve arkadaşları (2016) tarafından kullanılan Türkçe çevirisi ile uygulanmıştır. Bu ölçütler çalışmada her iki grup katılımcının birinci ve ikinci derece yakınlarında alkol kullanım bozuklukları ile ilişkili özelliklerin olup olmadığının saptanması amacıyla kullanılmıştır. Alkol kullanım bozuklukları ile ilişkili özellikler 'alkol kullanılmasına bağlı ortaya çıkan adli, sosyal, sıhhi, mesleki ya da evlilikle ilgili sorunlar veya alkol bağımlılığına yönelik tedavi almış olmak' olarak belirlenmiştir.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11)

BDÖ-11 dürtüsellik değerlendirme için kullanılan, hastanın kendi kendine doldurduğu bir ölçektir. Üç alt ölçeğin oluşturduğu toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Barratt tarafından 1959 tarihinde geliştirilen ölçeğin 1995 yılında oluşturulan 11. versiyonunun (Patton ve ark. 1995) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından (2008) yapılmıştır. Ölçeğin, "plan yapmama (PY)", "motor dürtüsellik (MD)", "dikkatte dürtüsellik (DD)" şeklinde, iyi bir güvenilirliğe sahip olduğu bildirilen üç alt ölçeği bulunmaktadır. Daha yüksek BDÖ-11 puanları daha yüksek düzeyde dürtüsellik işaret etmektedir (Patton ve ark. 1995).

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği dürtüsellik değerlendirme için kullanılan, hastanın kendi kendine doldurduğu bir ölçektir. Lynam ve Whiteside (2001) tarafından geliştirilmiştir. Bu çalışmada ölçeğin Yargıç ve arkadaşları (2011) tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan Türkçe versiyonu kullanılmıştır. Ölçek toplam 45 sorudan oluşmakta olup, 'tasarlama eksikliği' (lack of premeditation), 'sıkışıklık' (urgency), 'heyecan arayışı' (sensation seeking) ve 'sebatlılık' (lack of perseverance) olarak adlandırılan dört alt ölçeği içermektedir.

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği

Bu çalışmada katılımcıların DEHB belirti düzeyini belirlemek amacıyla Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği kullanılmıştır. Bu ölçek üç alt bölümden oluşmakta olup; birinci bölüm 'Dikkat Eksikliği Bölümü (DE)', ikinci bölüm 'Aşırı Hareketlilik / Dürtüsellik Bölümü (AH)' ve üçüncü bölüm de 'DEHB ile ilgili özellikler bölümü' olarak isimlendirilmektedir. Birinci ve ikinci bölüm DSM-IV'teki dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik belirtileri hedef alınarak oluşturulmuştur. Ölçeğin birinci ve ikinci bölümünden elde edilen toplam puan 'DEHB toplam puanı' olarak hesaplanmıştır. Üçüncü bölüm ise klinik deneyimlere göre belirlenen DEHB ile ilgili özelliklerden oluşmaktadır. Bu bölüme verilen cevaplar toplanarak 'DEHB özellik puanı' hesaplanmaktadır (Turgay 1998, Günay ve ark. 2006). Bu çalışmada DEHB için klinik tanı konulmamış olup, belirtilen ölçekte DEHB tanısı için

belirlenen kesme noktasını aşan kişiler 'DEHB var' olarak kabul edilmiştir. DEHB belirti düzeyi, 'DEHB toplam puanı' ve 'DEHB özellik puanı' kullanılarak değerlendirilmiştir.

Genetik Analizler

EDTA'lı kan alma tüpüne 5-6 cc periferik kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar -20 °C derecede saklanmıştır. Tüm genetik çalışmalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

DNA EDTA'lı kan örneklerinden Qiagen DNA Blood Mini Kit kullanılarak izole edildikten sonra NOS1 Ekzon 1f-VNTR bölgesi genotiplendirilmesi QF-PCR (Quantitative Fluorescence – Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle yapılmıştır. Kullanılacak primer çifti florasan işaretli NOS1F: FAM-5'-CCCTGCGTGGCTACTACATT-3' ve PIG Kuyruğu (altı çizili bazlar) içeren NOS1R: 5'-GTTTCTTCTGGGCTCCAAAGCATACAT-3' olarak belirlenmiştir, PCR sonrasında fragman büyüklükleri ABI 3130 DNA dizi analizör cihazı ve GeneMapper programı kullanılarak tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre alel büyüklükleri kısa (≤ 176 bp) ve uzun (> 176 bp) olmak üzere ayrılarak, hasta ve kontrol grubu örneklerine 3 farklı genotip (SS, SL, LL) verilmiştir (Hoogman ve ark. 2011).

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki-kare testi veya Fisher'in kesin test'i ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyum göstermesi Shapiro Wilk Testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplar için t testi ile, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. İki denli fazla bağımsız grubun sayısal değişkenler yönünden karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon testi ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenler bakımından hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın incelenmesinde çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) ile yaş ve eğitime göre gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi için sınır $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada NOS1 ekzon 1f-VNTR geni ile ilgili yapılan analizlerde bu genin her iki aleli (S ve L aleli) eşbaskın kabul edilerek (SS, SL ve LL) ve S aleli ya da L aleli baskın alel kabul edilerek (SS, SL+LL; LL, SS+SL) her durum için analizler ayrı ayrı yürütülmüştür.

BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler

Araştırmaya kabul için, 153 AB tanısı konmuş hasta ve 129 sağlıklı birey olmak üzere toplam 282 katılımcı değerlendirilmiştir. AB grubunda kan örneklemeden DNA elde edilemeyen 3 katılımcı; kontrol grubunda ise alkol alım miktarı ya da alkol alım özellikleri açısından kontrol grubu için belirlenen kesme noktasının üzerinde olduğu tespit edilen katılımcılar araştırmaya alınmamıştır (MATT puanı hesaplanamayan 15 kişi ve MATT puanı ≥ 7 olan 14 kişi). Bu şekilde; alkol bağımlılığı grubundan 150 ve kontrol grubundan 100 katılımcının verileri değerlendirmeye alınmıştır.

AB grubu ve kontrol grubu yaş ve eğitim yılı açısından karşılaştırılmıştır. Bağımlılık grubunun yaş ortalamasının ($44,68 \pm 9,63$) kontrol grubunun yaş ortalamasından ($35,99 \pm 7,98$) yüksek olduğu, kontrol grubunun eğitim yılı ortalamasından ($11,67 \pm 3,50$) bağımlılık grubunun eğitim yılı ortalamasından ($10,02 \pm 3,52$) yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki grup arasında hem yaş hem de eğitim yılı açısından anlamlı fark gözlenmiştir. ($p < 0,01$)

NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı İlişkisi

AB ve kontrol gruplarının Hardy-Weinberg dengesine uygun olduğu gösterilmiştir. AB ve kontrol grubu eşbaskın modele

Tablo 1. Bağımlılık ve Kontrol Gruplarında NOS-1 Ekzon 1f-VNTR Genotip Dağılımı

NOS-1 ekzon 1f-VNTR	AB Grubu (n=150) (%)	Kontrol Grubu (n=100) (%)	P
SS	21,3	17,0	0,452*
SL	53,3	51,0	
LL	25,3	32,0	
LL+SL (L Baskın Model)	78,7	83,0	0,398**
SS+SL (S Baskın Model)	74,7	68,0	0,250***

*Eş baskın model için ki-kare=1,737; df= 2; **L baskın model için Continuity Correction=0,563; df=1; ***S baskın model için ki-kare=1,421; df=1

göre karşılaştırıldığında NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. L alel baskın genotip (SS ve SL+LL) ve S alel baskın genotip (LL ve SS+SL) modellerine göre de AB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı Şiddeti ve Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri Arasındaki Olası İlişkiler

AB grubunda; 'ortalama alkol tüketimi miktarı', 'en yüksek alkol tüketimi miktarı' ve 'Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) puanı' gibi bağımlılık ile ilişkili parametreler ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir bağıntı saptanmamıştır. Benzer şekilde, tüm örneklem dahil edilerek yapılan analizlerde de bağımlılık ile ilişkili bu parametreler ile belirtilen genotip dağılımı arasında anlamlı bir bağıntı elde edilmemiştir. Ancak yalnızca kontrol grubunda (sağlıklı katılımcılarda) yapılan analizlerde ise SS alel taşıyıcılarında 'MATT puanlarının' yüksek çıktığı görülmüştür.

AB grubu içinden sorunlu alkol kullanımının başladığı yaşa göre (hem 20 yaş, hem de 25 yaş değerleri ayrı ayrı kesme noktası alınarak) 'erken başlangıçlı' ve 'geç başlangıçlı' AB grupları olarak alt gruplar tayin edilmiştir. Ayrıca aile hikâyesinin varlığına göre de 'aile hikâyesi var olan' ve 'aile hikâyesi olmayan' bağımlılık alt grupları tayin edilmiştir. Bu alt grupların birbiri ile karşılaştırılması sonucunda NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NOS-1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Dürtüsellik Boyutları Arasındaki İlişki

AB ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde Erişkin DEB/DEHB Ölçeğine göre 'DEHB varlığı', 'DEHB toplam puanı' ve 'DEHB özellik puanı' ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. DEHB ve NOS1 Ekzon 1f-VNTR Genotip Dağılımı İlişkisi

	DEHB Tanısı		P	DEHB Toplam Puanı		DEHB Özellik Puanı	
	Var (%)	Yok (%)		Ort±SS	P	Ort±SS	P
SS (n=24)	28,0	19,3		16,7±11,9		35,2± 24,8	
SL (n=59)	52,0	52,3	0,546 ¹	18,0±8,8	0,490 ⁴	30,0± 17,4	0,846 ⁷
LL (n=30)	20,0	28,4		16,6±10,8		31,4±18,5	
LL+SL (n=89)	72,0	80,7	0,510 ^{*2}	17,5±9,5	0,520 ^{*5}	30,4±17,7	0,612 ^{*8}
SS+SL (n=83)	80,0	71,6	0,559 ^{**3}	31,43±18,5	0,450 ^{**6}	31,5±19,8	0,919 ^{**9}

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *P değeri SS ve LL+SL değerleri karşılaştırılarak elde edilmiştir. **P değeri LL ve SS+SL değerleri karşılaştırılarak elde edilmiştir. df=2^{1-4,7}; df=1²⁻³; Kruskal-Wallis Test ki kare=1,425⁴; =0,333⁷; Mann-Whitney U Test Z=0,643³; =0,755⁵; =0,507⁸; 0,102⁹.

Tablo 3. NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Dürtüsellik Arasındaki İlişki (BDÖ-11 ve UPPS DDÖ Puanlarına Göre)

	SS (s=24) Ort±SS	SL (s=59) Ort±SS	LL (s=31) Ort±SS	P	LL+SL (s=90) Ort±SS	P*	SS+SL (s=83) Ort±SS	P**
BDÖ-11 Toplam Puanı	65,9±14,0	64,2 ±11,4	64,1 ±11,4	0,929 ¹	64,2±11,3	0,710 ²	64,7±12,2	0,838 ⁶
Dikkatte Dürtüsellik	16,9±4,4	15,5±3,5	15,9± 3,2	0,531 ¹	15,6±3,4	0,289 ³	15,9±3,8	0,985 ⁷
Motor Dürtüsellik	21,6±5,7	20,9 ±4,7	21,8±6,0	0,817 ¹	21,2±5,1	0,933 ⁴	21,1±4,9	0,568 ⁸
Plan Yapmama	27,3±5,7	27,7±5,2	26,3±4,3	0,534 ¹	27,2±4,9	0,783 ⁵	27,6±5,3	0,264 ⁹
UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği Toplam Puanı	101,3±22,7	104,9±15,4	100,1±16,5	0,411 ¹⁰	103,2±15,9	0,915 ¹¹	103,9±17,7	0,447 ¹⁶
Tasarlama Eksikliği	19,9±5,8	22,3±5,9	20,9±6,0	0,247 ¹⁰	21,8±6,0	0,238 ¹²	21,7±6,0	0,738 ¹⁷
Sıkışıklık	30,9±10,1	32,2±7,4	31,0±8,9	0,820 ¹⁰	31,8±7,9	0,687 ¹³	31,8±8,2	0,267 ¹⁸
Heyecan Arayışı	29,6±9,1	29,3±5,9	27,7±5,5	0,540 ¹⁰	28,8±5,8	0,700 ¹⁴	29,4±6,9	0,548 ¹⁹
Sebatsızlık	20,9±4,3	20,9±4,3	20,4±3,4	0,807 ¹⁰	20,7±4,0	0,952 ¹⁵	20,9±4,3	0,219 ²⁰

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11, UPPS DDÖ: UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, *P değeri SS ve LL+SL değerleri karşılaştırılarak elde edilmiştir. ** P değeri LL ve SS+SL değerleri karşılaştırılarak elde edilmiştir. df=2¹; df=2¹⁰; Mann-Whitney U Test Z=0,372²; =1,061³; =0,084⁴; =0,275⁵; =0,204⁶; =0,019⁷; =0,571⁸; =1,117⁹; =0,107¹¹; =1,179¹²; =0,403¹³; =0,386¹⁴; =0,061¹⁵; =1,230¹⁶; =0,761¹⁷; =0,335¹⁸; =1,109¹⁹; =0,600²⁰.

Benzer şekilde tüm katılımcılar bir arada değerlendirildiğinde ‘Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11’ ve ‘UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği’ toplam puanları ve ölçeklerin alt ölçeklerine göre belirlenen dürtüsellik düzeyi ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu araştırma NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile AB ile ilişkili çeşitli parametreler, bağımlılık sendromuna eşlik eden DEHB belirtileri ve dürtüsellik düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığının tayin edilmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma sonucunda NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımının Avrupa'dan elde edilen bir örneklem ile benzer olduğu (Reif ve ark. 2009), AB ve kontrol grupları arasında fark olmadığı saptanmıştır. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile ‘AB şiddeti’ ya da ‘AB alt tipleri’ ile ilgili parametreler arasında ilişki bulunmamıştır.

Literatürde alkol kullanımı ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma Laas ve arkadaşlarının (2011) 593 sağlıklı katılımcı üzerinde yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada L alel taşıyıcılarında homozigot S alel (SS) taşıyıcılarına göre ilk alkol alma yaşının daha erken olduğu, daha fazla alkol tükettikleri ve alkolün etkilerini daha fazla bildirdikleri tespit edilmiştir. Laas ve arkadaşları (2011) NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi S alelinin daha düşük transkripsiyonel aktiviteyi ifade ettiğinin ve S alelin dürtüsellikle ilişkili olduğunun daha önceki çalışmalarda gösterildiğini, kendi çalışmalarında ise L alelin bağımlılıkla ilişkili çıkmış olduğunu ve bunun bahsedilen polimorfizmin bağımlılıkla dürtüsellik dışında da bir ilişkisinin olabileceğini düşündüğünü öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ne AB ve kontrol grubu arasında yapılan analizlerde ne de AB alt grupları arasında yapılan analizlerde genotip dağılımında fark görülmemiştir. Kontrol grubunda (sağlıklı katılımcılarda)

yapılan analizlerde ise SS alel taşıyıcılarında ‘MATT puanlarının’ yüksek çıkması Laas ve arkadaşlarının (2011) sonuçlarından farklılık göstermektedir.

Laas ve arkadaşlarının bulguları ile bizim bulgularımız arasındaki farklar birkaç nedenden kaynaklanıyor olabilir. Öncelikle örneklem farkı mevcuttur. Laas ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında sağlıklı genç (15-25 yaş aralığında) kadın ve erkek katılımcılar alınmış, katılımcılar tanı açısından değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş aralığı daha geniştir (18-65 yaş aralığında), yalnız erkek katılımcılar dahil edilmiştir ve DSM IV tanı kriterlerine göre katılımcılar sınıflandırılmıştır. Değerlendirme ölçütleri farklıdır; Laas ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında bu gen polimorfizmi ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ‘AB grubunda’ ‘sorunlu alkol kullanımının başlama yaşı’ esas alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Sadece erkek katılımcıların alınmış olması bizim çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak ele alınabilir. Ancak Laas ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında alkol tüketimi ve bu polimorfizm arasında yukarıda bahsedilen sonuçların yapılan üç ayrı değerlendirmeden ikisinde saptandığı (18 yaş ve 25 yaş), yalnızca birisinde (18 yaş) cinsiyetten etkilendiği ve bununla erkekler lehine olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda sadece erkek cinsiyetin bakılması ile ortaya çıkan kısıtlılığın önemini azaltmaktadır.

NO sistemi ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında NOS inhibitörlerinin alkole hızlı tolerans gelişmesini önlediği (Khanna ve ark. 1993), alkol etkisini (Adams ve ark. 1994), alkol kesilme belirtilerini (Adams ve ark. 1995), alkol tercihini ve kullanımını azalttığı (Lallemant ve De Vitte 1997, Rezvani ve ark. 1995); NO prekürsör ve donörlerinin ise tersi etki yaptığı tekrar eden araştırma bulguları ile gösterilmiştir (Uzby ve Oglesby 2001). Ancak İkeda ve arkadaşları (1999) akut ve kronik etanol uygulanması sonrasında beynin birçok bölgesinde NOS1 aktivitesinin kontrollerle benzer düzeylerde

SONUÇ

olduğunu ve etanolün beyindeki NO sistemini NOS1'den ziyade NO yolları üzerinden etkilediğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da AB grubu ve kontrol grubu arasında ya da AB alt grupları içinde yapılan analizlerde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından anlamlı bir sonuca rastlanmaması İkedâ ve arkadaşlarının (1999) sonuçları ile uyumlu kabul edilebilir. Kontrol grubunda alkol kullanım şiddetini gösteren 'MATT puanının' SS alel taşıyıcılarında yüksek ve L baskın (LL+SL) alel taşıyıcılarında düşük bulunması ise; NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile ilgili daha önce yapılan, S alelin dürtüsellik ile ilişkilendirildiği, S alelin alkol kullanımı gibi dürtüsellikle ilişkili durumlar için risk aleli ve L alelin ise koruyucu alel olduğunu öne süren çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak bu ilişkiye bağımlı ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda ya da kontrol grubu içinde yapılan diğer alt değerlendirmelerde ulaşılamamıştır (Reif ve ark. 2009, Hoogman ve ark. 2011).

Bu çalışmada AB ve kontrol grubunda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği uygulanarak elde edilen parametreler ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Konu ile ilişkili literatürde NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile dürtüsellik, hiperaktivite ve agresyon arasında ilişki bulunmuş (Reif ve ark. 2009), ancak klinik örneklemelerde DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ama DEHB grubundaki SS genotip taşıyıcılarında dürtüsellik anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür (Hoogman ve ark. 2011). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; hipotetik olarak; NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin DEHB ile dürtüsellik ve diğer bazı fenotipik özellikler üzerinden bir ilişkisinin olabileceği ileri sürülebilir. Bizim çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından bir farklılık bulunmaması bu hipoteze uygunluk göstermektedir. Ancak çalışmamızda belirtilen genlerle dürtüsellik ve DEHB belirtileri arasında da bir ilişki saptanamamıştır.

Preklinik çalışmalar NOS1 aktivitesinin dürtüsel-agresif davranışlar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (Nelson ve ark. 1995, Chiavegatto ve Nelson 2003). Klinik çalışmalar genel olarak NOS1 ekzon 1f-VNTR S alelinin dürtüsellik ile ilişkili olduğunu ve çevresel etmenlerin dürtüsellik fenotipini etkilediğini bulmuştur (Reif ve ark. 2011). Özellikle faydalı dürtüsellik SS taşıyıcılarında artmış olduğu gözlenmiştir (Laas ve ark. 2010). Tüm bu çalışmaların tersine bizim çalışmamızda NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile dürtüsellik arasında ilişki olabileceği ile ilgili bir sonuca varılamamıştır. Bunun nedeni bizim çalışmamızın örnekleminin dürtüsellik alt gruplarının düşük sayıda olması ve dürtüsellik incelendiği grubun büyük bir bölümünün AB tanısı olan katılımcılardan oluşması olabilir.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin alkol bağımlılarında bağımlılık ile ilişkili klinik özellikler, dürtüsellik düzeyi ve eşlik eden DEHB belirtileri ile ilişkisi saptanmamıştır. Sonuçlar S alelin dürtüsellik, hiperaktivite ve agresyon ve L alelin alkol alım özellikleri ile ilişkili olduğunu ileri süren literatür bulgularından farklılık göstermektedir. NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin dürtüsellik, DEHB ya da DEHB'nin fenotipik özellikleri ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenebilmesi için fenotipik özellikler açısından iyi tanımlanmış DEHB örneklemini üzerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams ML, Meyer ER, Sewing BN ve ark. (1994) Effects of nitric oxide-related agents on alcohol narcosis. *Alcohol Clin Exp Res* 18:969-75.
- Adams ML, Sewing BN, Chen J ve ark. (1995) Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 19: 195-9.
- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL (1977) The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 34: 1229-35.
- Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA ve ark. (1998) Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 95: 123-33.
- Aspide R, Fresiello A, De Filippis G ve ark. (2000) Non-selective attention in a rat model of hyperactivity and attention deficit: subchronic methylphenidate and nitric oxide synthesis inhibitor treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 59-71.
- Ayhan Y, Gürel SC, Karaca Ö ve ark. (2014) Association between ADH1C and ALDH2 polymorphisms and alcoholism in a Turkish sample. *Nord J Psychiatry* 64:1-7.
- Babor TF, Hofmann MI, DelBoca FK ve ark. (1992) Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicator of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 49: 599-608.
- Basu D, Ball SA, Feinn R, Gelernter J ve ark. (2004) Typologies of drug dependence: comparative validity of a multivariate and four univariate models. *Drug Alcohol Depend* 73: 289-300.
- Biederman J, Willens T, Mick E ve ark. (1995) Psychoactive substance use disorders in adults with ADHD: effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 152:1652-8.
- Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC ve ark. (2010) Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention - deficit / hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:1491-4.
- Chiavegatto S, Nelson RJ (2003) Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Horm Behav* 44: 233-41.
- Coşkunol H, Bağdiken I, Soriaş (1995) Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) Geçerliliği. *Ege Tıp Derg* 34: 15-8.
- Dawson VL, Dawson TM (1995) Physiological and toxicological actions of nitric oxide in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 34: 323-42.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV), Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc.
- Foroud T, Li TK (1999) Genetics of alcoholism: a review of recent studies in human and animal models. *Am J Addict*. 8: 261-78.
- Gao Y, Heldt SA (2015) Lack of neuronal nitric oxide synthase results in attention deficit hyperactivity disorder-like behaviors in mice. *Behav Neurosci* 129: 50-61.

- Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F ve ark. (2002) Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat. *Behav Brain Res* 130: 127-32.
- Güleç H, Tamam L, Güleç MY ve ark. (2008) Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt impulsiveness scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 18: 251-8.
- Günay Ş, Savran C, Aksoy UM ve ark. (2006) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlik ve norm çalışması. *Türkiye'de Psikiyatri* 8: 98-107.
- Gürel ŞC, Ayhan Y, Karaaslan Ç ve ark. (2016) μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) Polymorphisms A118G and C17T in Alcohol Dependence: A Turkish Sample. *Türk Psikiyatri Derg* 27:0.
- Hoogman M, Aarts E, Zwiers M ve ark. (2011) Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 168: 1099-106.
- Ikeda M, Komiya T, Sato I ve ark. (1999) Neuronal nitric oxide synthase resistant to ethanol. *Life Sci* 64:1623-30.
- Itzhak Y, Roger-Sanchez C, Anderson KL (2009) Role of the nNOS gene in ethanol-induced conditioned place preference in mice. *Alcohol* 43: 285-91.
- Johann M, Bobbe G, Putzhammer A ve ark. (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1527-34.
- Johnson BA, Ait-Daoud N (2005) Alcohol Clinical Aspects. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 4th edition. s.151-163. Eds: Lovinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Lippincott-Williams Wilkins, PA.
- Khanna JM, Morato GS, Shah G ve ark. (1993) Inhibition of nitric oxide synthesis impairs rapid tolerance to ethanol. *Brain Res Bull.* 1993;32:43-7.
- Kiss JP, Vizi ES (2001) Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci* 24:211-5.
- Laas K, Reif A, Herterich S ve ark. (2010) The effect of a functional NOS1 promoter polymorphism on impulsivity is moderated by platelet MAO activity. *Psychopharmacology* 209: 255-61.
- Laas K, Reif A, Herterich S ve ark. (2011) NOS1 gene Ex1f-VNTR polymorphism influences alcohol consumption in humans. *European Neuropsychopharmacology* 21(Suppl 3): 575.
- Lallemant F, De Witte P (1997) L-NNA decreases cortical vascularization, alcohol preference and withdrawal in alcoholic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 753-61.
- Matsumoto Y, Unoki S, Aonuma H ve ark. (2006) Critical role of nitric oxide-cGMP cascade in the formation of cAMP-dependent long-term memory. *Learning and Memory* 13: 35-44.
- Moncada S, Higgs A, Furchgott R (1997) International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 49: 137-42.
- Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH (2009) Signaling by gasotransmitters. *Science Signaling* 2: 68.
- Nelson RJ, Demas GE, Huang PL ve ark. (1995) Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 378: 383-6.
- Ögel K, Evren C, Karadag F ve ark. (2012) The Development, Validity, and Reliability of the Addiction Profile Index (Api). *Türk Psikiyatri Derg* 23:263-75.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM- IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12: 233-6.
- Osland S, Hirsch L, Pringsheim T (2017) Smoking, alcohol and drug use in youth and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *BJPsych* 19; 3:141-6.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51: 768-74.
- Reif A, Kiive E, Kurrikoff T ve ark. (2011) A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology* 214: 239-48.
- Reif A, Jacob CP, Rujescu D ve ark. (2009) Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 66: 41-50.
- Reilly MT, Noronha A, Goldman D ve ark. (2017) Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology* S0028-3908(17)30017-5
- Rezvani AH, Grady DR, Peek AE ve ark. (1995) Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates alcohol consumption in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 50: 265-70.
- Selzer ML (1971) The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 127: 1653-8.
- Thome J, Gewirtz JC, Weijers HG ve ark. (2000) Genome polymorphism and alcoholism. *Pharmacogenomics* 1: 63-71.
- Turgay A (1998) ADHD: Solve Those Common Treatment Problems. *Purst Exchange* 6: 7
- Uzbay T, Oglesby MW (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 43-52.
- Whiteside SP, Lynam DR (2001) The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Differ* 30: 669-89.
- Wilens TE, Prince JB, Biederman J ve ark. (1995) Attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid substance use disorders in adults. *Psychiatr Serv.* 46: 761-3.
- Wilens TE, Biederman J, Mick E ve ark. (1997) Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 185:475-82.
- Wilens TE (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 27: 283-301
- Yargıç İ, Ersoy E, & Oflaz SB. (2011). Measuring impulsivity of psychiatric patients using UPPS impulsive behavior scale. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 21: 139-46.