

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ
TIP BİLİMLERİ ANABİLİMDALI
Danışman: Prof. Dr. Ersi Abacı KALFOĞLU

DOPAMİN D3 VE D4 RESEPTÖR GEN
VARYASYONLARI VE MADDE BAĞIMLILIĞI İLE
İLGİNİN SAPTANMASI

DOKTORA TEZİ

Dr Rıza DEŞTİ
Nöroşirurji Uzmanı

İstanbul 2008

Bu Çalışma İ.Ü. Araştırma Fonu tarafından T-495/25062004 Nolu Proje ile Kısmen
Desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Adli bilimler birbirinden esasen farklı birçok bilim dalını tek bir çatı altında toplayabilen benzersiz bir alandır. Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte, adli bilimlerde, diğer bilim alanlarında olduğu gibi, genetik yöntemler yaygın şekilde kullanılmaktadır. Adli bilimler çatısı altında genetik bilimlerin büyüleyici dünyasına girmem için beni yönlendiren ve ayrıca tıp eğitiminin ilk yıllarından itibaren öğrencisi olmakla onur duyduğum sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ersi Abacı KALFOĞLU'na; Doktora programına başlarken ve eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Sevil ATASOY'a;

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana destek olan Araş.Gör. Gavril PETRIDİS'e;

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan Lab. Gülten RAYİMOĞLU'na;

Tezimi hazırlarken bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Akif İNANICI ve Y. Doç. Dr. Neylan ZİYALAR'a;

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Y. Doç. Dr. Hülya YÜKSELOĞLU, Araş.Gör. Şebnem ÖZCAN, Araş.Gör. Yani KOÇİAS ve İstanbul Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü bünyesinde çalışan bütün değerli öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve çalışanlarına;

Tez çalışmamın hasta seçimi ve örnek toplama aşamalarında Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Kliniği'nden bana yardımcı olan Prof. Dr. Ayhan KALYONCU, Hemş. Saadet GÖRGÜLÜ ve Hemş. Nuray CAYMAZ'a;

Bu çalışmaya katılmayı kabul eden denek ve kontrol grubunu oluşturan kişilere;

Beni çalışmalarım esnasında sevgi ve sabırla destekleyen eşim Nazila ve kızım Nakisa'ya;

Saygı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

Uz. Dr Rıza DEŞTİ

İÇİNDEKİLER

I- Giriş ve Amaç	1
II- Genel Bilgi	3
2.1- Bağımlılık genetiği	3
2.2- Madde bağımlılığı	5
2.3- Bağımlılığın nörobiyolojik temeli	7
2.4- Beyin ödül sistemi	9
2.4.1- Ödül sisteminin nöroanatomisi	11
2.4.2- Ödül yoksunluğu sendromu	14
2.5- Dopaminerjik sistem ve beyin ödül sistemi	15
2.5.1- Nöronal dopamin taşıyıcısı (DAT)	16
2.5.2- Dopamin reseptörleri	19
2.5.2.1- Dopamin D3 reseptörü (DRD3)	21
2.5.2.2- Dopamin D4 reseptörü (DRD4)	28
III- Gereç ve Yöntem	31
3.1- Örneklem grubu	31
3.2- Kandan DNA çekitlenmesi	31
3.2.1- Kelatlaştırıcı reçine temelli yöntem aşamaları	32
3.2.2- Silika temelli çekitleme yöntem aşamaları	32
3.3- DRD3 lokusunun amplifikasyonu	33
3.4- DRD4 lokusunun amplifikasyonu	34
3.5- PCR ürünlerinin su altı agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmesi	36
3.6- DRD3 PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz yöntemi ile kesimi	36

3.7- DRD3 Kesim ürünlerinin su altı agaroz jel elektroforezinde yürütülmesi ve tiplenmesi	37
3.8- DRD4 polimorfizmi için poliakrilamid jelin hazırlanması	38
3.9- Poliakrilamid jel elektroforezi	39
3.10- Örnek hazırlama ve yükleme	39
3.11- Elektroforez	40
3.12- Gümüş boyama	40
3.13- İstatistik analiz	41
VI- Bulgular	42
V- Tartışma ve Sonuç	52
VI- Kaynaklar	61
Özet	
Summary	
Özgeçmiş	
Ekler	

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Madde bağımlılığı ödöl yoksunluğu, kompulsif davranış ve engelleyici kontrol mekanizmaların yetersizliği ile karakterize mental bir hastalıktır. Değişik toplum ve kültürlerde görülen farklılıklarla birlikte, madde bağımlılığı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin ortak sorunudur. Günümüzde sayıları küçümsenmeyecek kadar yüksek olan bağımlıların, ailelerine ve topluma büyük maddi ve manevi yük getirdikleri tartışılmaz bir gerçektir (1). Buna örnek olarak trafik kazaları, şiddet, saldırı, suç oranında artış, çalışma performansında azalma ve aile düzeninde bozulma sayılabilir.

Madde bağımlılığı alanında yürütölen nörobilim ve genetik çalışmalar hem önleme hem de tedavi konusuna ağırlık vermektedir (2,3). Tedaviye direnç ve relapların sık görölmesi nedeniyle risk altında olan bireylerin belirlenmesi suretiyle bağımlılığın önlenmesi, tedavi edilmesinden daha etkin olabilecek bir adımdır. Madde bağımlılığının etyolojisinde bilinen çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların yanı sıra genetik etmenlerin bağımlılığa yatkınlıkta etkili olduğı göstermiştir (4,5). Günümüzde genetik etmenlerin önemli rolünün bilinmesi ile birlikte sorumlu olabilecek (aday) genlerin belirlenme çalışmaları daha ilk aşamalarındaır (6,1,7,8).

Popölasyon genetiğı alanında, evlilik, göç, genetik drift ve mutasyon gibi nedenlerle genlerin sıklığının değışik toplumlarda farklı olabileceğı bilinen bir gerçektir. Bağımlılık genetiğı çalışmalarında değışik toplumlarda birbirinden farklı ve zaman zaman çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle diğör toplumlarda yapılmış olan çalışmaların Türkiye’de de yapılması ve değışik alellerin sıklığının bulunması şarttır.

Bu çalışmada amacımız madde bağımlılığında önemli rol oynayan dopaminerjik sistemin önemli bileşenlerinden dopamin DRD3 ve DRD4 reseptörlerinin madde bağımlılığı ile ilgisini saptamaktı.

II. GENEL BİLGİ

2.1- Bağımlılık genetiği

Madde bağımlılığının etyolojisinde bilinen çevresel, gelişimsel, ve sosyal şartların yanı sıra genetik etmenlerin de önemli bir rol oynadığı son yıllardaki çalışmalarda ortaya konulmuştur (4). Bağımlılığın kalıtımsal olma (heritability) oranının 0.4 ile 0.6 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Evlat edinme çalışmaları bir biyolojik ebeveynin bağımlı olması durumunda bu oranın 2-3 kat arttığını göstermiştir. İkizler üzerinde yapılan araştırmalar da bağımlılığın kalıtımsal yönünü desteklemektedir (9).

Moleküler genetikte, ilgi, genetik olarak akraba olmayan ve belli bir hastalık veya durumu olan kişiler arasında, kontrol popülasyona göre, bir genetik varyantın (alel) istatistiksel anlamlı insidansıdır.

Belli bir hastalığa neden olan genetik ve çevresel faktörleri incelemek için kullanılan yöntemlere genetik epidemiyoloji denir. Bağımlılığın genetik temelini araştıran klinik çalışmalar 3 alt grupta yapılmaktadır: aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları. Aile çalışmaları, genel popülasyona göre, madde bağımlılarının yakın akrabalarında daha yüksek bir oranla madde kullanım bozukluğunun varolduğunu göstermiştir (10). Mirin ve ark. 350 madde bağımlısı ve onların 1478 birinci derece akrabaları ile yaptığı çalışmada birinci derece erkek akrabalarda, kadınlara nazaran, 2 ile 3 kat daha fazla madde bağımlılığı (alkol dahil) tespit etmişlerdir (11). Bu fark opiatlar ve kokain için daha da belirgin olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadın birinci derece akrabalar sedatif maddeleri daha fazla kullanmışlardır. Chaudry ve ark.

(12) madde bağımlıların birinci derece akrabalarında %5 oranında bağımlılık tespit etmişlerdir. Her iki çalışmada da kontrol grubu kullanılmamıştır (11,12).

Rounsaville ve ark. (13) ilk kez kontrol grubu kullanarak, 201 bağımlı ve onların 877 birinci derece akrabalarını 82 kontrol ve 360 birinci derece akrabalarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda opiat bağımlıların akrabalarında daha yüksek bir oranla alkolizm, madde kullanımı, depresyon ve antisosyal kişilik tespit edilmiştir.

Gen'lerin insan davranışsal özellikleri üzerindeki etkisi: *Davranış genetiği*

Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan araştırmalar çoğu kişilik özelliğinin belirgin kalıtsal temellere dayalı olduğunu göstermiştir. Ancak bunların hiç birinde sorumlu tek bir gen'in identifikasyonu söz konusu değildir. Yenilik arayışı bunun için çok etkileyici bir örnektir (14). Bu davranış tipi yeni olan bir uyarıya karşı heyecan ile karakterizedir. Yenilik arayışı için yüksek skoru bulunan insanlar impulsif, keşifçi, kararsız, kolayca heyecanlanan, çabuk öfkelenen, ve savurgandır. Bu tip insanlar bir eylemi gerçekleştirirken derinlemesine düşüneceğine daha fazla heyecan için gerçekleştirirler.

Tek yumurta ikizleri çalışmalarına göre yenilik arayışı %40 oranında genetik aktarımlı olma (heritability) özelliğine sahiptir. Genetik komponentin belirgin bir bölümünün (%10 u) D4 dopamin reseptörünü kodlayan tek bir gen'in polimorfizmine bağlı olduğu bilinmektedir. Dopamin keşifçi ve zevk arayan (pleasure seeking) davranışların etkenleri arasındadır.

2.2- Madde bağımlılığı

Madde bağımlılığı “santral sinir sistemini etkileyen ilaç niteliğine sahip bir maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanabilecek huzursuzluktan sakınmak için, maddeyi devamlı ya da periyodik olarak alma arzusu ile kendisini gösteren psişik ve somatik bir sendrom” olarak tanımlanabilir (15,16). Bağımlılık yapma etkisi olan maddeler santral sinir sisteminde (SSS) belirgin stimülasyon veya depresyon yaratarak algılama, duygu, mental durum, davranış ve motor fonksiyonlarında bozukluğa neden olurlar (15).

Bağımlılık kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olmamakla birlikte aşağıdaki tipik özelliklere sahiptir: Maddeyi arayış ve kullanım için güçlü bir istek

- a) maddenin kontrolsüz şekilde kullanımı
- b) maddeye ulaşım engellendiğinde negatif emosyonel durumların (disfori, anksiyete, çabuk öfkelenme) ortaya çıkması (17,18,19)

Madde bağımlılığı veya madde kullanım bozukluğu (MKB) terimleri genelde aynı anlamda kullanılır (18).

1980 li yıllarda Amerika’da yapılan “The Epidemiological Catchment Area (ECA)” çalışması sonucunda yaşam boyu madde bağımlılığı (Alkol hariç) prevalansı %6.1, ve son altı ayda %2 olarak bildirilmiştir (10). Aynı çalışmada yaşam boyu bağımlılık esrar için %4.4; uyarıcılar için %1.7; sedatifler için %1.2; ve opiatlar için %0.7 olarak bildirilmiştir. 1990 lı yıllarda yapılan “the National Comorbidity Survey (NCS)” adlı çalışmada, çalışmaya katılanların %7.5 i yaşamlarının bir döneminde, %1.8 i ise son 12 ayda madde bağımlısı olduklarını beyan etmişlerdir. Erkeklerde bağımlılık oranı

belirgin şekilde hem yaşam boyu hem de son bir yıllık dönemde daha yüksek bulunmuştur (10,20).

2.3- Bağımlılığın nörobiyolojik temeli

Değişik maddelere bağımlılık ortak hücresel, moleküler, ve nörofarmakolojik mekanizmalara dayalıdır (21)(Tablo 1). Bu mekanizmalar kişiler arasında farklılık gösterebilen karmaşık bir nöroadaptasyon sürecine neden olurlar (10). Ayrıca, bağımlılık, beyinde geçici etkilerden ziyade uzun vadede değişiklikler yapmaktadır. Yıllar sonra görülen arayış ve relapsların görülmesi buna birer örnektir.

Mevcut hipotezlere göre bağımlılık sürecinin temel nedeni doğal motivasyonel sistemlerin aktivasyonunda azalma ve buna bağlı beyin ödül (reward) sisteminin yetersizliği ve aynı zamanda ödül-karşıtı (anti-reward) sisteminin aktivasyonudur (18).

Tablo 1

Madde bağımlılığın patofizyolojisinde önemli rol oynayan nörotransmitterler ve motivasyonel etkileri. ↑= artış; ↓= azalma. (18)

Nörotransmitter	Fonksiyonel etki
↓ Dopamin	Disfori
↓ Serotonin	Disfori
↓ GABA	Anksiyete, panik atak
↓ Nöropeptid Y	Anti-stres
↑ Dinorfin	Disfori
↑ Kortikotropin-salgılayan faktör (CRF)	Stres
↑ Norepinefrin	Stres

Tablo 2:

Bağımlılığa neden olabilecek maddelerin yarattığı pozitif pekiştiri ve nörobiyolojik mekanizmaları (18).

<i>Kullanılan madde</i>	<i>Nörotransmitter</i>	<i>Etki bölgesi</i>
Kokain ve amfetaminler	Dopamin	Nukleus Akkumbens (NAk)
	GABA (γ -aminobutirik asid)	Amigdala
Opiatlar	Opioid peptidleri	Nukleus Akkumbens
	Dopamin	Ventral tegmental alan (VTA)
	Endo-kanabinoidler	
Nikotin	Nikotinik-asetil kolin	Nukleus akkumbens
	Dopamin	Ventral tegmental alan
	GABA	Amigdala
	Opioid peptidleri	
Δ^9 -Tetrahidrokanabinol	Endo-kanabinoidler	Nukleus akkumbens
	Opioid peptidleri	Ventral tegmental alan
	Dopamin	
Alkol	Dopamin	Nukleus akkumbens
	Opioid peptidleri	Ventral tegmental alan
	GABA	Amigdala
	Endo-kanabinoidler	

Bağımlılığa neden olabilecek maddeler beyin ödül sistemini etkileyerek kronik ve tekrarlayıcı karakterlere sahip hastalık grubunu yaratabilirler. Bütün bu maddeleri, istisnasız, beyinde ventral tegmental alandan nukleus akkumbens'e uzantılar gönderen dopaminerjik nöronların terminallerinde dopamin salınımını arttırdıkları bilinmektedir (22-24)(Tablo 2).

2.4-. Beyin ödül sistemi

Beyin ödül sistemi “iyi olan her şeyi ödüllendiren ve kötü olan her şeyi cezalandıran” bir sistem olarak tanımlanmıştır (25,26). Ödül sistemin varlığının düşüncesi 1950 li yılların başında rat’larda yapılan elektrofizyolojik araştırmalar sırasında ortaya çıkmıştır (27,28). James Olds ve doktora öğrencisi Peter Milner’in rat’ların farklı beyin bölgelerinde elektriksel uyarma ile öğrenme ilişkisini araştırırken bir hata sonucunda ve Hipotalamus’n uyarılması sonucunda hayvanların deneyden zevk aldıklarını ve tekrarı için istekli olduklarını tespit etmişlerdir. Deneyin bir sonraki aşamasında rat’ların kafeslerindeki bir pedala basarak kendi kendine uyarılmasına fırsat tanınmış ve hayvanların bunu defalarca tekrar ettikleri tespit edilmiştir (28). Aynı yıllarda Delgado ve ark. kedilerde yapılan benzeri bir çalışmada beynin belli bölgelerini uyardıktan sonra hayvanlarda kuvvetli kaçış davranışını tespit etmiş bu durumda uyarıların güçlü itici yanıtı neden oldukları düşünmüşler (29).

Fizyolojik şartlarda beyin ödül sistemi elektriksel uyarılarla değil nörotransmitterlerle uyarılır. Bağımlılığın patofizyolojisinde de önemli rol oynayan bu nörotransmitterler aşağıda belirtilmiştir: (18,26)

1- Dopamin

5- GABA

2- Glutamat

6- Noradrenalin

3- Endojen opioidler

7- Nitrik oksit

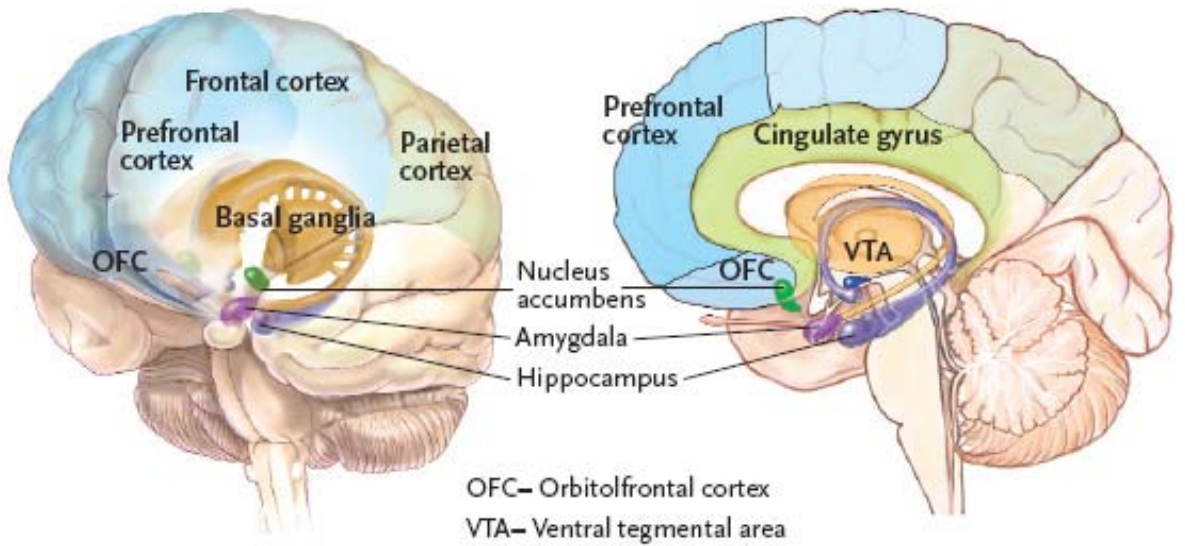
4- Serotonin

Dopamin ve serotonin gibi katekolaminler sistemi uyarırken opioid peptidler düzenleyici (modulatory) etkiye sahiptirler. Bağımlılık özelliği olan maddeler genelde bu nörotransmitterlerin salınımını arttırıp veya reseptörlerde onları taklit ederler (26). Beyin ödül sistemi yemek ve su alımı, cinsel aktivite ve agresyon gibi bütün temel davranış olgularında etkili rol oynar. Örneğin kan şekeri düzeyinin düşmesi açlık hissini ortaya çıkarır ve bireyi yemek aramak için motive eder. Bunun sonucunda yemek yemek ödül sistemini güçlü bir şekilde uyarıp bireyin zevk duymasını sağlar (26). Agresyon da ödül sistemi ile ilişkilidir (30). Agresyon zevk ile sonlandığında mevcut tehlike duygusuna rağmen devam eder. Zevk ile sonlanmayan agresyon bir dönem sonra kaybolur. Ödül sistemindeki düzensizlikler bulimia, anoreksi, ve aşırı agresyon gibi davranış bozukluklarına yol açabilir (26).

Beyin ödül sistemi bazı psikotropik maddelerle uyarılabilir. Sadece zevk verici etkisi için bu tip ilaçları aramak patolojik sayılmayıp adaptif bir davranış olarak algılanılabilir ancak bağımlılık söz konusu olunca ödül sistemin hastalığından bahsedilebilir (26).

2.4.1 Ödül sisteminin nöroanatomi

Günümüzde beyinde zevk verici (pleasure-affording) bölgelerin haritası daha detaylı bir şekilde çizilmiştir (31). Bu merkezler genellikle ön beynin orta hat yapılarında yerleşmiş ve asendan noradrenerjik ve dopaminerjik aksonların yoluyla birbirine ve prefrontal korteksteki terminallere bağlanırlar (32,33). Bu bölgeler aynı zamanda genel uyandırma (arousal) mekanizmaların en önemli merkezleridir (26). (Şekil -1)



Şekil 1:

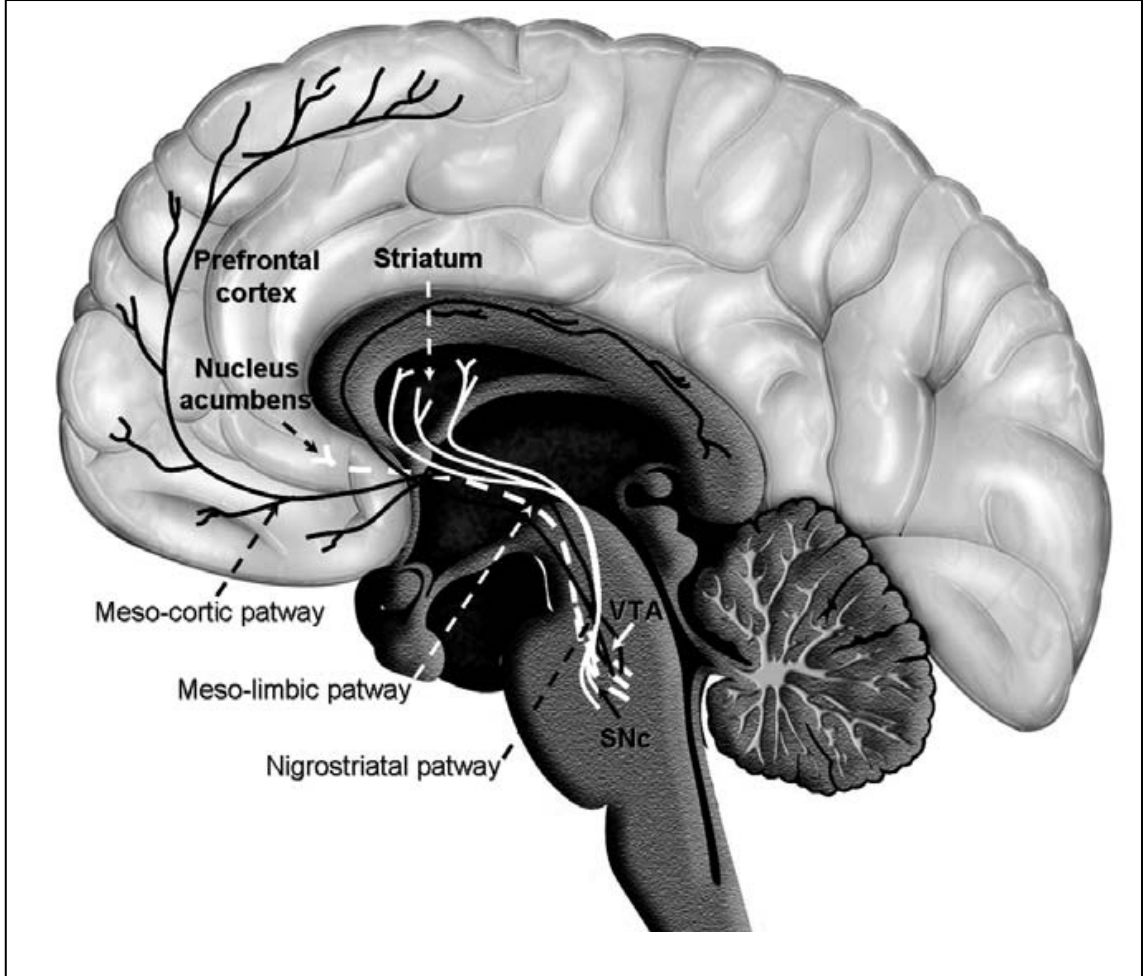
Prefrontal korteks algılama ve planlamanın odak merkezidir. Ventral Tegmental alan (VTA) ve Nükleus Akkumbens (NAk) beyin ödül sisteminin en önemli anatomik yapılarıdır. VTA, NAk ve Amigdala limbik sistemin temel elemanları olarak dürtü, duygu ve bellek koordinasyon merkezleridir (34).

Dopaminerjik nöronlar mezensefalik substantia nigra (SN) ve ventral tegmental alanda (VTA) bulunurlar. İnsanda, bu nöronlar, kimyasal özellikler ve innerve ettikleri bölgelere göre, dorsal ve ventral olarak iki sıra halinde dizilirler (1). Dorsal nöron grubu “nigrostriatal” ve ventral grup “mezokortikolimbik” yolakları oluştururlar (Şekil-2).

“Mesokortikolimbik” dopaminerjik sistem ventral tegmental alan, nükleus akkumbens (ventral striatum), amigdala, medial prefrontal korteks, ventral pallidum ve mediodorsal talamustan oluşur. Bu sistem pekiştiri, duygunun kontrolü, dikkat, amaca yönelik davranışlar, motivasyon, sosyal ilişkiler, ve algılama ile bağlantılıdır (1,18,35,36). Ventral tegmental alanda yerleşimli nöronların uzantıları limbik sistem yapılarına ve özellikle nükleus akkumbens’in kabuk (shell) bölümü ve prefrontal kortekse kadar uzanır (26,37).

Nükleus akkumbens’te sinaptik dopamin iletimi beslenme, içme ve cinsel aktivite gibi doğal ödüllendirici süreçlerde olduğu gibi bağımlılık potansiyeli olan ilaçların kullanımında da artış gösterir (22,38). Bu tip maddelerin kronik kullanımı uzun vadeli adaptasyona yol açan değişiklikleri başlatır. Sonuç olarak ödül sisteminin bozukluğu ve bunun sonucunda bazı meddelere karşı duyarlılıkta azalma ve aynı zamanda diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığa neden olur (39,40). İlaçların kesilmesinden sonra ortaya çıkan yoksunluk tablosunun NAK deki dopamin salınımındaki azalma ve asetil kolin salınımındaki artış ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (41). Abstinasyon (Yoksunluk) sonrası gelişen anksiyetenin nedeninin ventral tegmental alan (VTA) daki dopaminin azalmasına bağlı amigdaladaki hipoaktivasyon olduğu düşünülmektedir (42). Blum ve ark., amigdala ve hipokampustaki dopamin azalmasının

abstinans sonrası ortaya çıkan anksiyete ve şiddetli arzu (craving) den sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir (43,44).



Şekil 2:

Şematik çizim dopaminerjik nöronların oluşturduğu nigrostriatal ve mezokortikolimbik yolların anatomik lokalizasyonunu göstermektedir. (34)

Duygudurum yükseltici ilaçların klinik etkisi ile NAK deki dopamin salınımı doğrudan ilişkilidir (45). Bunun tam tersi, ratlarda, dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar alkol kullanımını arttırmıştır (46).

“Nigrostriatal” dopaminerjik sistem primer olarak bazal ganglia ile bağlantılı olup motor davranış, alışkanlıkları öğrenme, ve klişeleşmiş davranışları kontrol eder (1,36).

İtici merkezler (aversive centers), öte yandan, genellikle periventriküler sistem üzerine yerleşmiş ve GABA (γ -aminobutiric acid) ve serotonin ile çalışırlar (47).

İnsanda zevk uyandıran merkezlerin uyarılması ile genel bir keyif, mutluluk, ve alışılmamış bir iyilik yaşanmaktadır. Caydırıcı (aversive) bölgelerin uyarılması ise anksiyete, tehlike hissi, yalnızlık ve terk edilmişlik duygularını ortaya çıkarır.

2.4.2- Ödül yoksunluğu sendromu

Ödül sistemi karmaşık moleküler ve hücresel denge üzerinde kurulmuştur (4,48). Bu dengeyi etkileyen kalıtsal kimyasal değişiklikler beyin ödül sistemini etkileyebilir. Bu durumda kişinin iyi olma duygusu yerini anksiyete ve öfkeye bırakır. Kişi bu durumu kompanse etmek ve bu kötü duygulardan kurtulmak için madde kullanımı gibi değişik arayışlara girebilir (44).

Genetik anomaliler, uzun süren stres veya alkol gibi maddelerin uzun süreli kullanımı hem insan hem de hayvanlarda anormal arayış problemini yaratmaktadır.

Blum ve ark. ilk kez 1990 yılında bir genetik anomali (DRD2 *TaqI* A1 aleli) ve alkolizm ile ilgisini yayınlamışlardır (4). Aynı grup araştırmaların devamında DRD2 gen polimorfizminin yalnızca alkol bağımlılığı ile değil aynı zamanda başka madde bağımlılığı ve kompulsif ve impulsif davranış bozukluğu olan kişilerde de daha yüksek oranlarda görüldüğünü tespit etmişlerdir. Alkolizm, madde bağımlılığı ve kullanım bozukluğu, sigara bağımlılığı, aşırı yemek yeme ve obezite, ADHD, Tourette sendromu ve kumar alışkanlığı bu hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların hepsi ortak bir noktada buluşmakta olup, ödül sisteminin kalıtsal yoksunluğunu dengeleyen davranışlardır (44,26).

2.5- Dopaminerjik sistem ve beyin ödül sistemi

Dopaminerjik sistem özellikle 1) motor fonksiyonları, 2) kognitif fonksiyonları, 3) beyin ödül (reward) sistemi, ve 4) endokrin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkin rolü nedeni ile önemsenmektedir (49). Dopamin, serotonin gibi, santral sinir sisteminin majör monoaminerjik transiteridir. Dopaminerjik nöronların bir bölümü motor fonksiyon ve motive davranışları düzenler ve dejenerasyonu durumunda ciddi hareket bozukluğu ile bilinen parkinson hastalığı ve şizofreni ve benzeri psikoz tabloları ortaya çıkar (14).

Beyin ödül sistemi ile güçlü ilişkisi ve bağımlılık özelliğe sahip bir çok madde tarafından artması nedeni ile dopamin en çok araştırılan nörotransmitterdir (1,14,26,50). Beyinde dopamin salınımının ödüllendirilecek deneyimlerin hemen başlangıç aşamasına denk geldiği bilinmektedir (51). Beklenmeyen bir ödül ilk denemede güçlü bir dopamin uyarısı ile sonlanır. Ancak denemenin tekrarı ve öğrenme sonucunda dopaminerjik

cevap kaybolana kadar giderek azalır. Beklenen ödülün yokluğunda dopaminerjik yanıt azalır. Böylece mezensefalik dopaminerjik nöronlar beklenen ödül yokluğunu şifreleyerek yeni duruma uyum sağlar (26,52). Bazal mezolimbik dopamin salınımında azalmanın madde arayışı ve alımını tetiklediği değişik yazarlar tarafından vurgulanmıştır (53,54).

Kokain, alkol, opioidler ve amfetamin gibi bağımlık yapma özelliği taşıyan bir çok maddenin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistem üzerinde etki ederek ödül ve pekiştirmek için doğal mekanizmaları taklit ettikleri bilinmektedir (22,37,55). Amfetaminler ve kokainin yanısıra nikotin, alkol, hipnosedatifler ve opioidler gibi maddelerin ortaya çıkardığı pozitif pekiştirici etkileri bu şekilde açıklanabilir (16,23). Nükleus akkumbens (NAk) lezyonlarında veya dopamin reseptör antagonistlerin kullanımı sonucunda bu maddelerin pozitif pekiştirici etkisinin de ortadan kalktığı bilinmektedir (1,14,26).

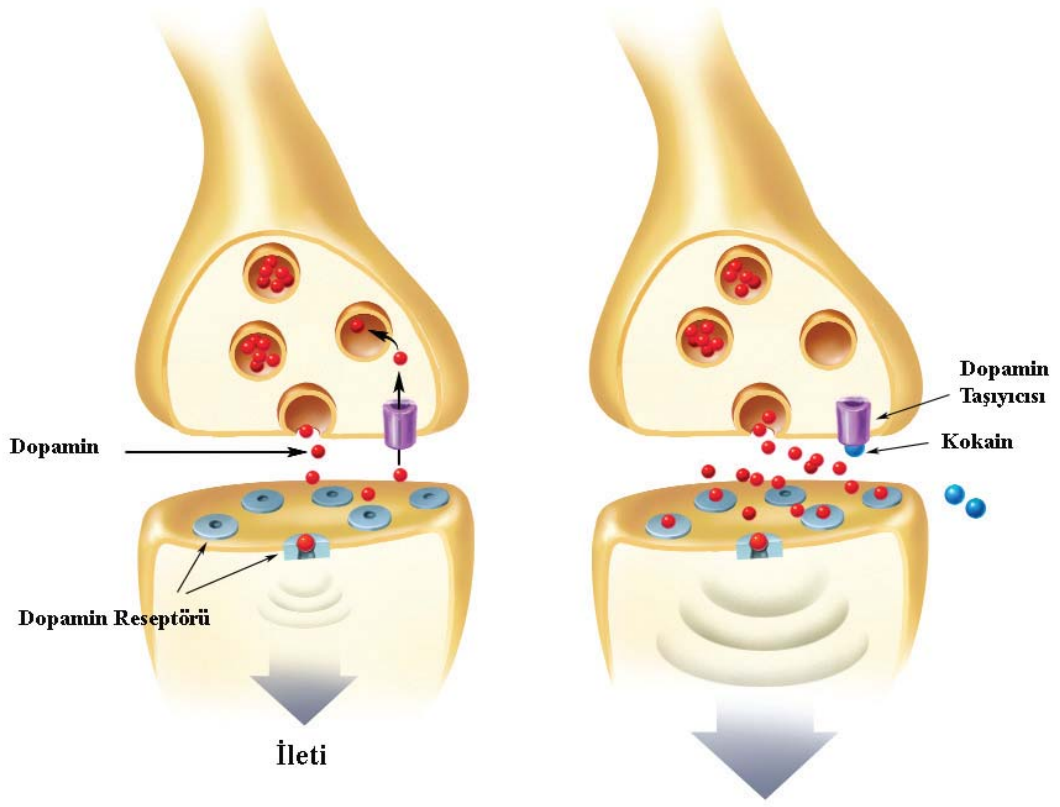
2.5.1- Nöronal dopamin taşıyıcısı (DAT)

Nöronal dopamin taşıyıcısı (neuronal dopamain transporter = DAT) dopamin geri alınımından sorumlu presinaptik yerleşimli ve yüksek afiniteye sahip bir proteindir. DAT sinaptik ve ekstrasinaptik dopamin düzeyini kontrol ederek ödül sisteminde ve aynı zamanda madde bağımlılık ve kullanım bozukluklarında önemli rol oynar (56). Psikomotor uyarıcı maddeler: a) DAT'i bloke edip dopamin geri alınımı engelleyerek (Kokain ve metilfenidat); b) DAT'i tersine çalıştırarak dopamin salınımı yoluyla (amfetaminler) dopamin düzeyini arttırıp etkilerini gösterirler (57) 58,1).

DAT 5. kromozomun p15.3 te bulunan *SLC6A3* gen lokusu (*DAT1*) tarafından kodlanır. *DAT1*, 3'-kodlanmayan bölgesinde (3'-UTR) sayıları 3 ile 11 arasında değişen 40 bç lik VNTR polimorfizmi gösterir (59). 9 ve 10 tekrar en sık görülen polimorfizmdir ancak buna bağlı DAT fonksiyonunda ılımlı denebilecek şekilde değişiklikler görülür. Yapılan in vivo çalışmalarda DAT polimorfizmine bağlı DAT bağlanma yerlerinde artış (60), azalma (61) veya değişikliğin olmadığı (62) gösterilmiştir. DAT proteinin psikostimülan ilaçların etkileri için kilit rol oynamasına karşın yapılan araştırmalar *DAT1* 9/10 polimorfizmi ile kokain (63) ve amfetamin (64,65) kullanımı arasında anlamlı ilgi bulamamışlardır. *DAT1* genin 8 intron'unda 30 bç lik 6 tekrar VNTR çalışması kokain kullanımı ile anlamlı ilgisi olan fonksiyonel bir polimorfizm ortaya koymuştur (66).

Ayrıca *DAT1*'in 9 tekrar ve fazlası polimorfizmi kokaine bağlı paranoya (63) veya metamfetamine bağlı psikoz (67) ile ilgi olduğu düşünülmüştür.

Kokainin dopamin taşıyıcısı (Neuronal dopamin transporter = DAT) yüzeyinde bulunan kokain reseptörlerine bağlanarak ve dopaminin geri alınımını engelleyerek sinaps aralığındaki dopamin düzeyini ve etkinliğini arttırmaktadır (68). Dopamin taşıyıcı geni inaktive edilen "knock out" farelerin kokainin ve diğer stimulanların etkisine duyarsız oldukları tespit edilmiştir (69).



Şekil 3:

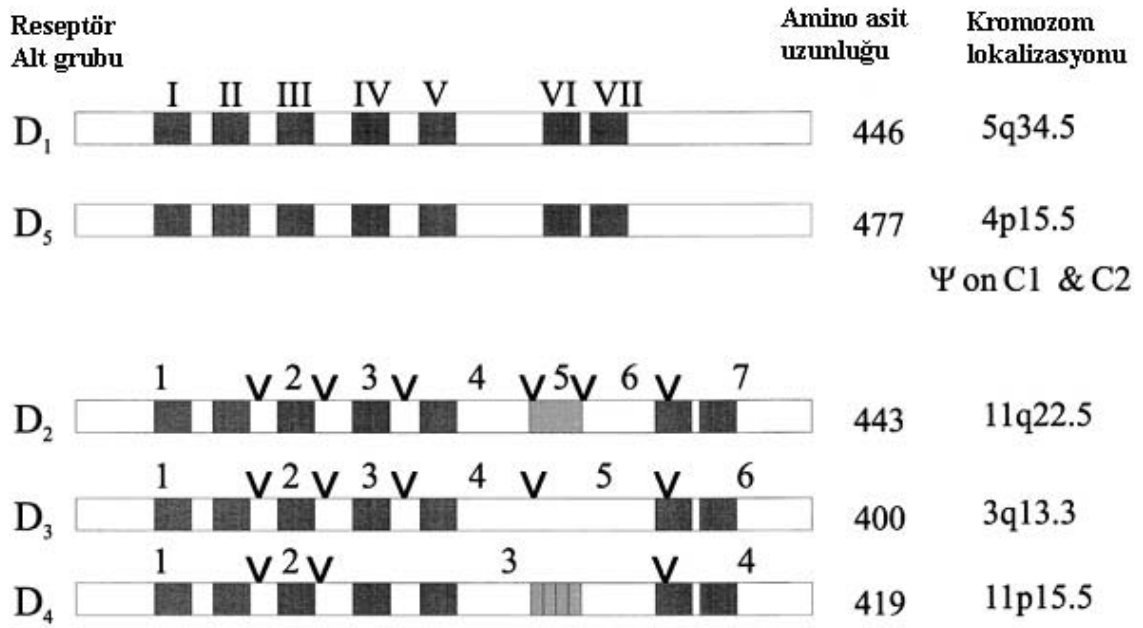
PET (Positron Emission Tomography) çalışmalarının verilerine dayalı şematik çizim sinaptik aralıkta dopamin, dopamin reseptörleri, dopamin taşıyıcısı ve kokain etki mekanizmasını göstermektedir (34).

2.5.2- Dopamin reseptörleri

Dopamin reseptörleri, hiç şüphesiz, beyin ödül sistemini uyaran maddelerin patolojik arayışında çok kritik bir rol oynarlar (26). Adenilat siklaz aktivasyonu yoluyla hücre içi transmisyonu sağlayan dopamin reseptörlerin varlığı 1970 li yılların başında tespit edilmiştir. (49,70-72). Günümüzde dopamin için en az 5 tip reseptör (DRD 1-5) tanımlanmıştır (14). Dopamin reseptörleri G proteine bağlı olarak çalışan reseptörlerdir (49).

Dopamin reseptörleri kendi aralarında D1 benzeri (DRD1 ve DRD5) ve D2 benzeri (DRD2, DRD3 ve DRD4) olarak iki ayrı grupta sınıflandırılmıştır (14,73). D1 benzeri grupta DRD1 ve DRD5 Gs adı verilen bir G proteinine bağlanırlar. Gs ise adenilil siklaz'ı aktive ederek adenosin trifosfatın (ATP) siklik adenosin monofosfata (cAMP)a dönüştürülmesini sağlar. (14,72,74-76).

D2 benzeri reseptör grubu (DRD2, DRD3 ve DRD4) adenilil siklaz'ı inhibe etme özelliğine sahiptir (72,77). Bu reseptörler özellikle nükleus kaudatus, putamen ve nükleus akkumbenste yüksek oranlarda bulunurlar. D1 benzeri reseptörler, D2 benzeri reseptörlerin tersine, genelde serebral korteks ve hipokampusta bulunurlar ve antipsikotik ilaçlar için düşük bir afinitiyeye sahiptirler (74,75).



Şekil 4:

Dopamin reseptör alt tiplerinin yapısal ve genetik organizasyonunu gösteren şema. Reseptörlerin 7 hidrofob uzanımları koyu gri ile ve Roma rakamlarıyla gösterilmiştir. İntronların kodlayan segment üzerindeki pozisyonu **V** işareti ile Eksonlar ise sayılarla (1-7) gösterilmiştir. DRD4 reseptörün III. Ekson'un üzerinde VNTR polimorfizm özelliği gösteren bölge açık gri rengi ile ayırt edilmiştir. (49).

Santral sinir sisteminde hayati rolü nedeni ile dopamin reseptörlerin kodlama sırası güçlü bir şekilde korunmakta ve polimorfizm çok nadir olarak görülmektedir (14).

DRD2 *TaqI* polimorfizmi ilk araştırılan dopamin reseptör gen varyasyonudur (4).

DRD2 nin *TaqI* polimorfizmi ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD) ile ilgi bildirilmiş (78) ancak diğer çalışmalar bunu desteklememiştir (79).

DRD2 gen polimorfizmi ve alkol ile madde bağımlılığın ilgisini araştıran bir çok çalışma mevcuttur. DRD2 *TaqI* 'A' RFLP polimorfizmi ve alkol bağımlılığı arasında ilgi saptayan bir çok çalışma vardır (4,80-82). Comings ve ark. DRD2 *TaqI* A1 aleli ile madde ve alkol bağımlılığı arasında ilgi bulmuşlar (83) ve bu alelin ayrıca bağımlılığın

şiddeti ile ilgisi olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir meta analiz DRD2 genin A1 alleleline sahip olan bireylerde alkolizm riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir (84).

Noble ve ark. DRD2 *TaqI* polimorfizmi ile kokain bağımlılığı arasında güçlü bir ilgi saptamışlardır (85). Smith ve ark. birden çok madde bağımlılarında kontrol grubuna göre DRD2 alellerin frekansında artma tespit etmişlerdir (86). Söz konusu alel sigara kullanımı için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (87).

2.5.2.1- Dopamin D3 Reseptörü (DRD3)

DRD3 reseptörü 446 amino asitten oluşan bir proteindir (88). DRD2 ve DRD3 reseptörleri yapısal benzerliklerine rağmen birbirinden farklı ve zaman zaman karşıt davranış olguları ortaya koyarlar (89,90). DRD3 reseptörü beyinde algılama, duygulanım ve motor fonksiyonların kontrol eden merkezlerde yani NAK, VTA, substantia nigra (SN), limbik bölge ve bazal ganglia'da yaygın şekilde bulunmuştur (88,91-95,).

DRD3'ün limbik bölgelerinde bulunması nedeni ile şizofreni ve başka birçok nöropsikiyatrik hastalığın etyolojisinde araştırılmıştır (97,98). Dopamin aktivitesinin kısmen şizofreninin patofizyolojisinde etkili olduğu ve hastalığın pozitif semptomlarından (hezeyan, halüsinasyon, ve dezorganize davranış) sorumlu olduğu düşünülmektedir (99,100).

Schmauss ve ark. (101) ve Gurevich ve ark. (102) postmortem çalışmalarında, tedavi olmayan şizofrenik hastalarda, tedavi olan ve kontrol gruba göre yaygın selektif DRD3 reseptör artışı tespit etmişler. Yazarlar antipsikotik ilaçların belirlenen bölgelerde DRD3 konsantrasyonunun tedavi sonucunda azalabileceğini düşünmüşlerdir (102,101). Farmakolojik çalışmalar ise birçok antipsikotik maddenin DRD3 reseptörü için yüksek afiniteye sahip olduklarını ortaya koymuştur (103).

DRD3'ün hem post-sinaptik reseptör hem de otoreseptör olarak görev yaptığı bilinmektedir. Otoreseptör olarak DRD3 dopamin sentezini ve salınımını kontrol eder. Ayrıca dopaminerjik nöronların aksiyon potansiyelini değiştirerek düşük doz dopamin agonistlerce aktivasyonunu sağlarlar (88,93,104,105).

DRD3'ün NAc gibi belli limbik bölgelerde görülmesi ve etanolün de özellikle bu bölgelerde dopamin iletimini arttırması bunu temel nedenidir (84,104). Dopamin reseptörleri arasında DRD3'ün bağımlılık etkisi olan maddelerin ortaya çıkardığı ödüllendirici etkide ayrıcalıklı bir rolü olduğu bilinmektedir (88).

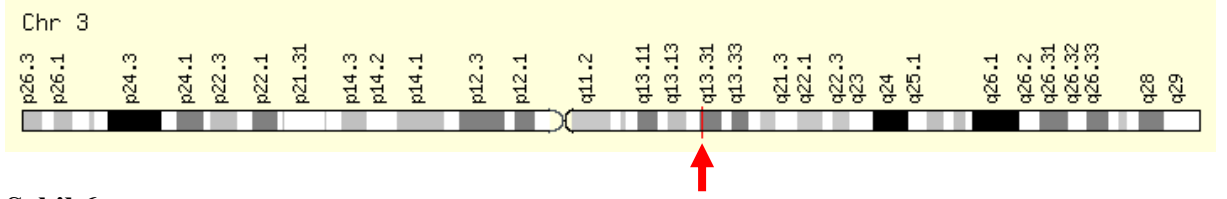
Boyce ve ark. deneysel çalışmalarında DRD3'ün etanol ödüllendirici etkisinde etkili rol oynadığı sonucuna varmışlardır (89). Ayrıca DRD3'ün mRNA'sı substantia nigra ve

VTa bölgelerinde tespit edilmiş ve DRD3 ün burada otoreseptor fonksiyonu olduğu düşünülmüştür (88,104,).

DRD3 kokain ödül etkisinde de önemli rol oynadığı değişik araştırmalarda tespit edilmiştir (106,107). Le foll ve ark. (108) DRD3' ün kokain şartlanmasını kortikal düzeyde ayarlayabileceğini düşünmüştür. Vorel ve ark. deneysel rat modelinde selektif dopamin DRD3 reseptör antagonistini (SB-277011) kullanarak madde arayışı ve kokaine bağlı ödüllendirmeyi inhibe ederek DRD3'ün kokain bağımlılığında önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (109). Bu sonuçlar doğrultusunda DRD3 agonistleri beyin ödül sistemini uyarak kokain bağımlılığın tedavisinde kullanılabilir (24).

Staley ve ark. postmortem çalışmalarında DRD3 reseptörlerinin bağımlılıkta ve özellikle kokain bağımlılığında modülatör etkisi olduğunu göstermişlerdir (110). Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları (91) destekleyerek DRD3'ün bağımlılıkta rolü olabileceğini bir kez daha vurgulamaktadır.

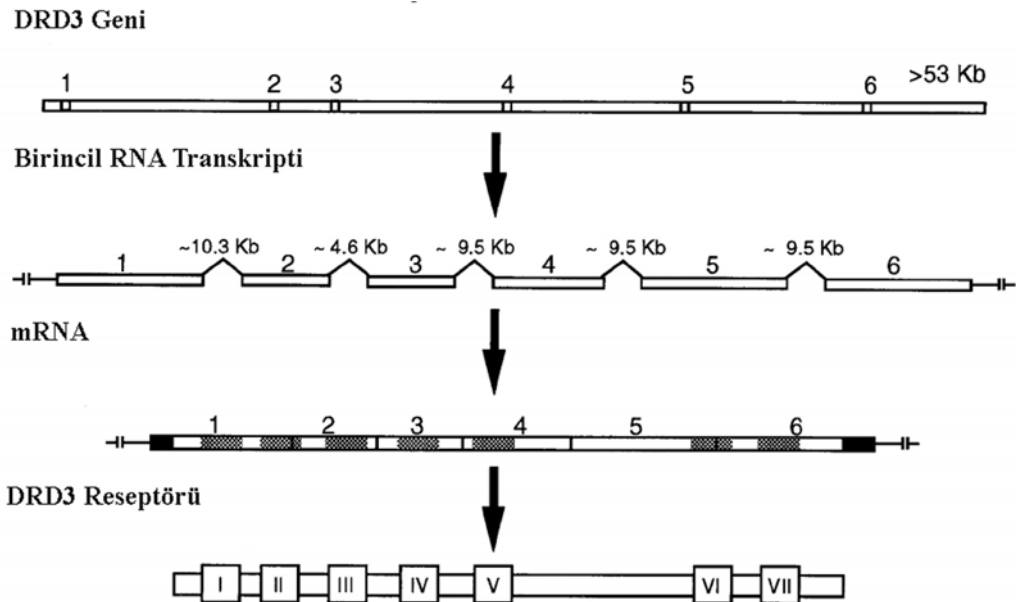
Dopamin D3 reseptör genin klonlanması çalışmalarında 3q13.3 lokalizasyonunda tanımlanmıştır (88,96,111). DRD3 geni için birden fazla polimorfizmi olduğu bilinmektedir (96). DRD3'ün *Ball* (*MscI*) RFLP polimorfizmi ilk kez Lannfelt ve ark. tarafından tanımlanmıştır (112).



Şekil 6:

DRD3 Genin genomik lokalizasyonu (113)

DRD3 genin birinci eksonunda, *BalI* restriksiyon enzimini kodlayan bölgede, nokta mutasyonu sonucunda reseptörün ekstrasellüler N terminalinde (extracellular N terminal domain) serin yerine glisin yerleşmesine neden olur (112). Bu mutasyon sonucunda ortaya çıkan reseptörler mutasyona uğramamış reseptörlere göre dopamin için daha yüksek afiniteye sahiptir (114). Söz konusu mutasyon Mendel kanunlarına göre kodominant olarak aktarılmaktadır (88). DRD3 genin dördüncü intronunda tespit edilen *MspI* polimorfizmi diğer DRD3 gen varyasyonları arasındadır (115).



Şekil 7:

İnsan DRD3 geni, birincil RNA, mRNA ve reseptörü gösteren şema. (108)

DRD3 reseptörün Ser9Gly polimorfizmi şizofreninin genetik bağlantısı ile ilgili en çok araştırılan gendir. Ancak bu araştırmalardan birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir (98,116). Birçok araştırmacı (117,118) DRD3 Ser9 variantı ile ilgi bildirmiş, diğerleri her iki homozigot tipinde (Ser/Ser, Gly/Gly) heterozigotlara göre artış (119) saptamışlardır. Buna karşın bazı yazarlar DRD3 polimorfizmi ile hastalık arasında ilgi bulamamışlardır (120).

Staddon ve ark. İspanya Bask bölgesinde yaşayan 118 şizofrenik ve 162 kontrol hastada Ser9Gly polimorfizmini araştırmış ve bu polimorfizmin hastalığa yatkınlık üzerine sinerjik veya kombine etkisi olduğunu ortaya çıkarmışlar (98). Xuang ve ark. 130 Çinli (Han ırkından) şizofrenik hastada Ser9Gly polimorfizmi dahil DRD3 ün 8 SNPs'ini araştırıp buradaki genetik varyasyonların bir antipsikotik ilaç olan Risperidone'a olan yanıtını anlamlı şekilde etkilemediğini göstermişlerdir (121). DRD3 ile ADHD arasında anlamlı ilgi bulunamamıştır (122).

DRD3 limbik bölgelerde dağılımı nedeni ile madde bağımlılığı ile ilgisi açısından aday gen olabileceği düşünülmüştür (123). Buna göre DRD3 gen varyasyonları ve alkolizm ile ilgisi birçok grup tarafından araştırılmıştır. Sander ve ark. alkol bağımlılığı ve *Ball* DRD3 polimorfizmi arasında ilişki bulamamışlardır (124). Gorwood ve ark. (84) 2001 yılında 131 Fransız asıllı (2. nesil) alkol bağımlısı ile ve madde bağımlılığı hikayesi olmayan 35 yaş üstü 68 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada *Ball* DRD3 polimorfizmi açısından bir fark gösterememişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları yazarların 1995 yılında (125) yaptıkları çalışmayı desteklemektedir. Higuchi ve ark. Aynı şekilde Japonyada alkol bağımlılığı ve DRD3 polimorfizmi arasında ilişki bulamamışlardır (126).

Kotler ve ark. Ashkenazi olmayan İsraili eroin bağımlısı deneklerde DRD3 ile ilgi saptanmadığını bildirmişlerdir (127). Buna karşın Li ve ark. Çin'in Sichuan bölgesinden eroin bağımlılarında yaptıkları çalışmada DRD3 Ser9Gly polimorfizmi ile bağımlılık arasında anlamlı ilgi saptamamışlardır (128). Duaux ve ark. tarafından DRD3 reseptör geni ile eroin bağımlılığı arasında zayıf ancak anlamlı ilgi bildirilmiştir (129).

Freimer ve ark. Ser9Gly alelin homozigosite frekansı ile kokain bağımlılığı arasında anlamlı olmayan bir eğilim bildirirken (130) Messas ve ark. 730 kokain bağımlısında yaptıkları çalışmada 782 kişilik kontrol grubuna göre DRD2 *TaqI*, DRD3 *Ball* polimorfizm açısından anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (131).

Duaux ve ark. Fransız opiat bağımlılarında *Ball* alel frekansında artış saptamamıştır. Ancak araştırmacılar bu örneklemin bir alt grubunda (yüksek heyecan arayışı skoru) homozigositeye artış bulmuş ve bunun genetik yatkınlık olarak yorumlanabileceğini düşünmüşlerdir (129).

Mental hastalık durumunda madde bağımlılığı ve DRD3 genetik polimorfizmi de araştırma konusu olmuştur. Krebs ve ark. madde bağımlısı şizofrenik Fransız hasta grubunda homozigot polimorfizmi ve bağımlılık arasında ilgi saptamış iken (132), Ballon ve ark. (133) Fransa'nın Karayib Adaları'nda ADHD li hastalarda DRD3 *Ball* polimorfizmi ve kokain bağımlılığı arasında ilgi bulamamışlardır.

2.5.2.2-Dopamin D4 reseptörü (DRD4)

Dopamin D4 reseptörü (DRD4) araştırılan ilk dopamin reseptörüdür (14). DRD4 geni yüksek polimorfizmi nedeni ile davranış bilimcileri tarafından sıkça araştırma konusu olmuştur (14,134). DRD4 ile ilgili yapılan genetik çalışmalar genellikle genin III. eksonunda VNTR polimorfizmi üzerinde odaklanmıştır. DRD4 genin kısa formu'nun (4 tekrar) sitoplazmik domainlerin birinde 48 bp'lik DNA dizini mevcuttur. Buna karşın geninin uzun formunda bu domain yedi kez tekrarlamaktadır. Genin uzun formu diğer alellere göre reseptörün bağlama kapasitesinde ve bağlanma durumunda cAMP üretiminde azalma gibi değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (135,136). DRD4 genin promotor bölgesinde (C-521T) SNP polimorfizmi tespit edilmiş ve bunun ekson III'ün VNTR polimorfizmi ve ayrıca reseptörün ekspresyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (137,138).

DRD4 genin polimorfizmi (özellikle uzun formu) bağımlılıkta önemli rolü olan yenilik arayışı, dışadönüklük ve impulsivite gibi davranış tipleri ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (134,139-141).

Dopamin D4 reseptörü (DRD4) ekson III polimorfizmi madde bağımlılığında bir risk faktörü olarak araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bağımlılıkta ödül yoksunluğun yanı sıra yenilik arayışı da önemli rol oynamaktadır (14). Dopamin reseptörleri arasında en çok DRD4 yenilik arayışı ile ilgilendirilmiştir (14,141-143).

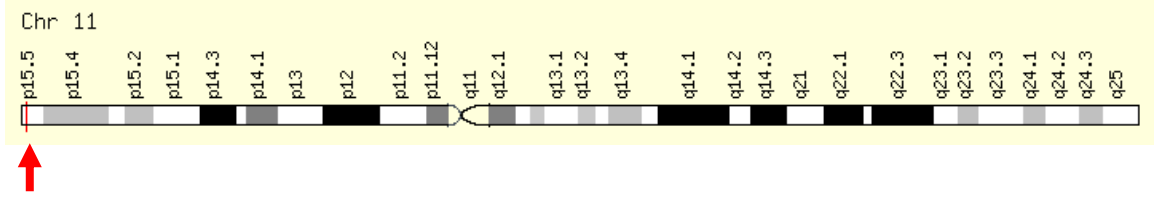
DRD4'ün VNTR polimorfizminin madde bağımlılığı ile ilgisini araştıran çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Comings ve ark. (144) ve Gelernter ve ark. (145) alkol

ve madde bağımlılığı ile DRD4 ekson III polimorfizmi arasında ilgi olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda DRD4 ve alkolizm (146,147), veya ağır alkoizm tablosu (148) arasında ilgi gösterirken diğer çalışmalar (149-152) ilgi olmadığını göstermişlerdir.

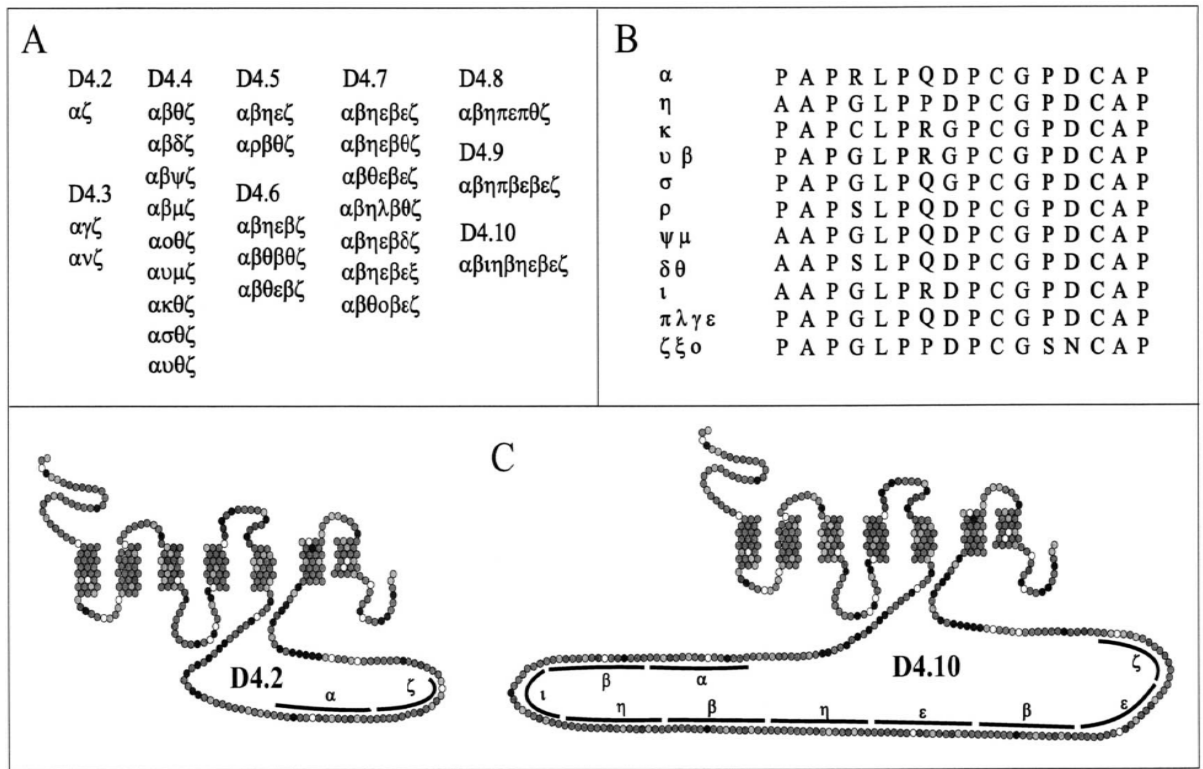
Çin (153) ve İsrail’de (154) yapılan iki değişik çalışmada DRD4’ün VNTR polimorfizmi ile opioid bağımlılığı arasında ilgi bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmalar DRD4’ün uzun alell polimorfizmi ve eroin bağımlılığı ile ilgisini göstermiştir (153,155, 156). Bunun dışında Çinli deneklerde DRD4 ün 120 bç lik VNTR polimorfizmi ile metamfetamin bağımlılığı arasında ilgi bulunmuştur (157). DRD4 geni ile kokain bağımlılığı arasında bugüne kadar yapılan tek araştırma ADHD tanısı alan bir grup hastada yapılmış ve ilgi saptanmamıştır (133).

Şizofreni ve DRD4 ekson 3 polimorfizmi arasında ilgi bulunmaz iken (158-161), bu polimorfizm ile ADHD arasındaki ilgi pozitif (162-171) veya negatif olarak (144,172-176) bildirilmiştir. Buna rağmen Faraone ve ark. bir metaanalizde ADHD ve DRD4 VNTR polimorfizmi arasında genelde pozitif ilgi olduğunu saptamışlardır (177).



Şekil 8:

DRD4 Genin genomik lokalizasyonu (113)



Şekil 9:

DRD4 genin III'üncü eksonunda görülen VNTR polimorfik varyantların şematik çizimi. A) Uzunluklarına göre variantlar B) Değişik 48 bç lik tekrarların amino asit dizini C) DRD4'ün en kısa (D4.2) ve en uzun (D4.10) variantları. (178,49).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1- Örneklem grubu

Denekler grubu DSM IV kriterlerine uygun olarak madde bağımlısı teşhisi konmuş olan her iki cinsten 16-47 yaş arası 126 kişiden oluştu. Örneklerin tamamı Balıklı Rum Hastanesi Anatolia kliniğinden hastaların aydınlatılmış rızaları ile elde edildi (Bkz Aydınlatılmış Rıza Formu Ek 2). Kontrol grubu birbirleri ile akrabalık ilişkileri olmayan 16-71 yaşları arasında her iki cinsten sağlıklı 100 kişiden oluştu. Denek grubunu oluşturacak kişilerin sigara kullanımı dahil (179,180), herhangi bir bağımlılıklarının olmamasına özen gösterildi.

Gerek denek (181) gerekse kontrol grubu Ek 3 te görülen anket formundaki soruları yanıtlarak çalışmanın sosyodemografik verilerinin oluşmasını sağladı. Yöntemin uygulanmasında kullanılan kimyasal, araç gereç ve çözeltilerin özellikleri Ek 4 te gösterilmiştir.

3.2- Kandan DNA çekilmesi

Deneklerden DNA çekilmek üzere antikoagülanlı (EDTA) 10 cc kan alındı. Kandan DNA, silika temelli ve kelatlaştırıcı reçine temelli çekilme yöntemi ile çekildi. Çekilen DNA analiz gününe kadar -20 derecede bekletildi.

3.2.1- Kelatlaştırıcı reçine temelli yöntem aşamaları

1. 1,5 mmlik mikrosantrifüj tüpüne 1000 µL steril distile su kondu. Buna 100 µL kan eklendi
2. örnek tüp alt üst edildi ve oda sıcaklığında 30 dk. süre ile inkübasyona bırakıldı. Bu süre içerisinde 5 dakikalık aralıklarla tüp yine alt üst edildi.
3. 10,000 xg de 3 dakika boyunca örnekler santrifüj edildi.
4. Pelet bırakıldı ve süpernatant uzaklaştırıldı.
5. %5'lik 200 µL Chelex çözeltisi eklendi.
6. Karışım 30 dakika süresince 56 °C da inkübe edildi.
7. 10 saniye boyunca yüksek hızda vorteks yapıldı.
8. Örnekler 100 derecelik su banyosunda 8 dk. inkübe edildi.
9. 10 saniye boyunca yüksek hızda vorteks yapıldı.
10. 10,000 xg de 3 dakika boyunca örnekler santrifüj edildi.

3.2.2- Silika temelli çekitleme yöntem aşamaları

1. 1.5mL'lik tübe 0.5mL kan örneği kondu. 3000rpm, 4°C'de 3dakika santrifüj edildi. Üst faz uzaklaştırıldı.
2. 0.8mL TBP tamponu eklendi ve vortekslendi. 3000rpm 3dakika santrifüj edildi. Üst faz uzaklaştırıldı.
3. İkinci adım tekrar edildi.
4. 0.5.mLTBM tamponu eklendi ve yüksek şiddetle vortekslendi. 3 µL Proteinaz K eklendi ve 55°C 30 dakika inkübe edildi.

5. Tam çözölme görölmediğı taktirde 5000rpm'de 2 dakika boyunca santriföl uygulandı. Üst faz alınarak üstüne 260 µL mutlak etil alkol eklendi.
6. Karışım EZ-10 kolonuna aktarıldı. 8000 rpm'de 1 dakika santriföl yapıldı. Toplama tübündeki sıvı uzaklaştırıldı.
7. 500 µL yıkama solüsyonu eklendi ve 8.000 rpm'de 1 dakika santriföljlendi.
8. Yıkama aşaması tekrar edildi.
9. Toplama tübündeki sıvı uzaklaştırıldı. Yıkama solüsyonunun kalıntılarının tamamen uzaklaştırılması için 8000rpm'de 1 dakika santriföl uygulandı.
10. Kolon 1.5mL'lik steril tübe yerleştirildi. Kolon membranına 50 µL Elüsyon Tamponu uygulandı. Tüp 37°C'de 2 dakika inkübe edildi.
11. DNA'nın kolondan alınması amacı ile 10.000 rpm'de 1 dakika santriföl yapıldı.
12. Örneklerin çekitlemesi tamamlandıktan sonra +4°C de analiz gününe kadar saklandı.

3.3- DRD3 lokusunun amplifikasyonu

DNA amplifikasyonu ortalama 100 nanogram DNA ile gerçekleştirildi. PCR ürünlerinin kalitesinin saptanması amacı ile ürünler aşağıda belirtildiğı üzere, küçük su altı agaroz jel elektroforezine tabi tutuldu ve etidium bromür ile görölürleştirildi.

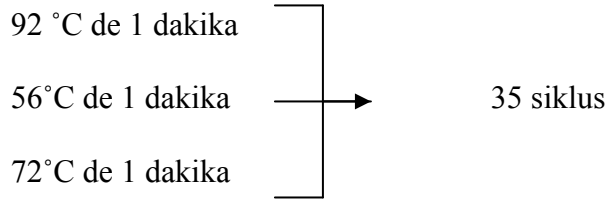
- Kullanılan Primerler (112)

f-Primer: 5' GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA 3'

r-Primer: 5' AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA 3'

PCR döngü parametreleri:

İnkübasyon: 95 °C de 6 dakika



Son uzama 72°C de 8 dakika.

- PCR karışımı:

dNTP + tampon karışımı	2.5 µL
BSA	1µL
f-Primer	1µL
r-Primer	1µL
Taq DNA Polimeraz (5 ü/µL)	0.5µL
Steril distile su	14 µL

20 µL hazırlanan karışıma 5 µL örnek eklendi ve toplam 25 µLlik hacimde PCR reaksiyonu gerçekleştirildi.

3.4- DRD4 lokusunun Amplifikasyonu

DNA amplifikasyonu ortalama 100 nanogram DNA ile gerçekleştirildi. PCR ürünlerinin kalitesinin saptanması amacı ile ürünler aşağıda belirtildiği üzere, su altı agaroz jel elektroforezine tabi tutuldu ve etidium bromür ile görünürleştirildi.

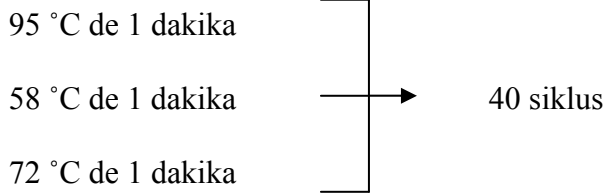
Kullanılan Primerler

f-Primer: 5' GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG 3'

r-Primer: 5' AGG ACC CTC ATG GCC TTG 3'

- PCR döngü parametreleri:

İnkübasyon: 99 °C de 1 dakika



Son uzama 72°C de 4 dakika.

- PCR karışımı:

dNTP + tampon karışımı	2.5µL
BSA	1µL
f-Primer	1.2µL
r-Primer	1.2µL
Taq DNA Polimeraz (5 ü/µL)	0.25µL
Steril distile su	13.85µL
20 µL hazırlanan karışıma 5 µL örnek eklendi ve toplam 25 µLlik hacimde PCR reaksiyonu gerçekleştirildi.	

3.5- PCR ürünlerinin su altı agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmesi:

1. 10 x TBE stok çözeltisi hazırlandı.
2. Stok çözeltiden alınan 50 mL ye 950 mL stril distile su eklenerek 1000 mL 0.5 xTBE çözeltisi elde edildi.
3. Çözeltiden 50 mL ye bir gram agaroz eklendi ve 2 dakika boyunca mikrodalga fırında kaynatıldı.
4. Jel karışımının dökülüp soğumasından sonra örnekler 6x bromofenol blue boyası ile (5 µL BB + 5 µL örnek) karıştırılıp yüklemeye hazır hale getirildi.
5. Örnekler ile birlikte phiX174 DNA/Hae III markeri yüklendi (5 µL BB + 5 µL marker).
6. Örnekler 20 dakika boyunca 100 voltta elektroforeze tabi tutuldu.

3.6- DRD3 PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz yöntemi ile kesimi:

SNP polimorfizminin belirlenmesi amacı ile PCR ürünleri BalI enziminin izoşizomeri olan MlsI enzimi ile aşağıda belirtilen karışım yolu ile kesimi gerçekleştirildi:

- Kesim karışımı

PCR örneği	10µL
Stril distile su	18µL
10xR tampon solüsyonu	2µL
MlsI (5 Ü/µL)	2µL

Karışım PCR ürünlerine eklendikten sonra kısa bir santrifüj yapıldı ve 37°C da 4 saat boyunca inkübe edildi.

3.7- DRD3 Kesim ürünlerinin su altı Agaroz jel elektroforezinde yürütülmesi ve tiplenmesi:

1. 10 x TBE stok çözeltisi hazırlandı.
2. Stok çözeltiden alınan 50 mL ye 950 mL steril distile su eklenerek 1000 mL 0.5 xTBE çözeltisi elde edildi.
3. Çözeltiden 50 mL ye bir gram agaroz eklendi ve 2 dakika boyunca mikrodalga fırında kaynatıldı.
4. Jel karışımının dökülüp soğumasından sonra örnekler 6x bromofenol mavisi ile (5 µL BB + 5 µL örnek) karıştırılıp yüklemeye hazır hale getirildi.
5. Örnekler ile birlikte phiX174 DNA/Hae III markeri yüklendi (5 µL BB + 5 µL marker).

Örnekler 30 dakika boyunca 100 voltta elektroforeze tabii tutuldu.

Elektroforezin bitiminde DRD3'ün iki olası aleli tiplendi: 304bp uzunluğunda olan Alel 1(Ser-9) ve 206bp ve 98 bp uzunluklarında olan iki parçadan oluşan Alel 2 (Gly-9). Her iki alelde polimorfik olmayan bir bölgeden kaynaklanan 111bp ve 47bp uzunluğundaki parçalar görüldü.

3.8- DRD4 Polimorfizmi için Poliakrilamid jelin hazırlanması

Bu çalışmada 33 Cm x 17 Cm x 0.4 mm (33x42x0.4) boyutlarında dikey denatüre poliakrilamid jel aşağıdaki protokole uygun şekilde hazırlandı.

1. Uzun ve kısa cam plaklar %95'lik etanol ile yıkandı ve kağıt havlu ile silindi.
2. Kısa cam plakaya taze hazırlanmış *bind silane* çözeltisinden 45 µl konarak yayıldı.
3. *Bind silane* çözeltisinin kuruması için 5 dakika beklendi. Kuruduktan sonra 2-3 kez %95'lik etanol ile yıkandı ve kurutuldu.
Her iki cam yüzeyinin birbirine temas etmemesine özen gösterildi.
4. Uzun camın uzun kenarlarına 0.4 mm kalınlığında ayrıştırıcı bant kondu. Kısa cam uzun cam üzerine oturtuldu. Kısaçaklarla her iki cam, köşelerden ve kenarlardan sıkıştırıldı.
5. Akrilamid çözeltisi (%8) 0.2 mikronluk filtre ile süzüldü.
6. Filtre edilmiş akrilamid çözeltisine 20µl TEMED ve %10'luk amonyum persülfattan 200 µl eklendi.
7. Çözelti, iki cam plaka arasına hava kabarcığı oluşmasına izin verilmeyecek şekilde döküldü.
8. Plakalar düzlemde 30° açı oluşturacak şekilde yerleştirildikten sonra kuyucuklu tarak 20 takıldı.
9. Bu şekilde 2 saat polimerizasyon için bekletildi.

3.9- Poliakrilamid jel elektroforezi

1. Jel polimerize olduktan sonra kısıkaçlar çıkartıldı. Camlar deiyonize su ile ıslatılmış kağıt havlu ile temizlendi.
2. Tarak jelden çıkarılarak kuyucukların oluşumu gözlendi.
3. Elektroforezin üst ve alt tank bölümleri 0.5 xTBE tamponu ile dolduruldu.
4. Düzenegin kısa camı tampon tank bölmesine bakacak şekilde elektroforeze yerleştirildi.
5. 0.5 x TBE ile doldurulmuş bir enjektö yardımıyla kuyucuklar yıkandı.

3.10- Örnek hazırlama ve yükleme

1. Etiketlenmiş 0.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 2µl 6x yükleme tamponu ve 4µl ürünü 2 PCR protokolüne ait ürünler konuldu.
2. Aynı işlem, PCR ürünü yerine standart konarak gerçekleştirildi.
3. Yukarıdaki şekilde hazırlanmış örnekler, ısı döngü cihazına yerleştirilerek 95°C de 4 dakika denatürasyon yapıldı.
4. Denatürasyondan hemen sonra örnekler üzerine yerleştirildi.
5. Jel kuyucukları 0.5x TBE ike yeniden yıkandı.
6. Kuyucuklara her örnekten 5 µl yüklendi.
7. Her üç-dört örnekten sonar bir standart yüklendi.

Yükleme işleminin 20 dakikadan az olmasına özen gösterildi.

3.11- Elektroforez

1. Yükleme işlemi tamamlandıktan sonra aynı elektriksel koşullarda 200 voltta 2 saat elektroforez sürdürüldü.
2. Aynı jel üzerinde birden fazla yükleme yapılacağı zaman yüklemeler 30 dakika ara ile yapıldı.

3.12- Gümüş boyama

1. Elektroforez tamamlandıktan sonra elektroforez tampon bölmelerindeki tampon boşaltıldı.
2. Jel düzeneği elektroforezden çıkartıldı.
3. İki cam plaka sivri uçlu pens yardımıyla birbirinden ayrıldı. Jel kısa cam üzerinde kaldı.
4. Jel bir tepsi içine yerleştirildi ve sırasıyla Tablo 3'te belirtilen çözeltiler içinde belirtilen sürelerce bekletildi.

Tablo 3:

Gümüş boyama için kullanılan çözeltiler ve bekletilme süreleri.

	<i>Çözelti</i>	<i>Süre</i>
1	Nitrik asit (%1)	3 dakika
2	Deiyonize su	30'ar saniyeden 3 kez
3	Gümüş nitrat çözeltisi (%2)	20 dakika
4	Deiyonize su	1'er dakikadan 3 kez
5	Sodyum bikarbonat	Aleller görülene kadar
6	Asetik asit (%10)	5 dakika
7	Deiyonize su	2 dakika

3.13- İstatistik analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanımı ile gerçekleştirildi. Bulgular Hardey-Weinberg dengesine uyum açısından incelendi.

Çokluluklar arasındaki ilgi z istatistiği kullanımı ile yapıldı. Kullanılan formüller Ek 5 de görülmektedir.

IV- BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bağımlılar grubu DSM-IVR kriterlerine göre Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Kliniğinde bağımlı tanısı almış ve tedavi edilen 14'ü kadın (%11,1) 122'si erkek (%88,9) 126 madde bağımlısından oluştu.

Çalışmamızda öncelikle deneklerin sosyodemografik yönden incelenmesi gerçekleştirildi. Bulgular tablo 4-7 arasında sunulmaktadır. Deneklerin kullanılan maddelere göre dağılımı ile aile bağımlılık geçmişi tablo 8-9 arasında sunulmaktadır. Alkol ve sigara bağımlıları bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubunu yaşları 16 ile 71 arasında değişen (ortalama 33.18), 34 kadın ve 66 erkek, bağımlılık ve mental hastalık anamnezi olmayan gönüllü oluşturdu (Tablo 18).

Tablo 4: Deneklerin cinsiyet dağılımı

	Sıklık	%
Kadın	14	11,1
Erkek	112	88,9
Total	126	100,0

Tablo 5: Deneklerin medeni durumu

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
Bekar	62	49,2	49,6	49,6
Evli	53	42,1	42,4	92,0
Boşanmış	8	6,3	6,4	98,4
Ayrı yaşıyor	1	0,8	0,8	99,2
Dul	1	0,8	0,8	100,0
Total	125	99,2	100,0	
Bilinmeyen	1	8		
Total	126	100,0		

Tablo 6: Deneklerin eğitim düzeyi

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
Eğitimsiz	1	0,8	0,8	0,8
İlkokul	47	37,3	37,9	38,7
Lise	58	46,0	46,8	85,5
Üniversite	15	11,9	12,1	97,6
Lisans				
Y.Lisans	3	2,4	2,4	100,0
Total	124	98,4	100,0	
Bilinmeyen	2	1,6		
Total	126	100,0		

Tablo 7: Deneklerin mesleki durumlarına göre dağılımı.

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
Vasıfsız İşçi	11	8,7	8,8	8,8
Vasıflı İşçi	15	11,9	12,0	20,8
Özel Sektör Çalışanı	33	26,2	26,4	47,2
Öğrenci	4	3,2	3,2	50,4
Profesyonel	3	2,4	2,4	52,8
Hiçbiri (İşsiz)	29	23,0	23,2	76,0
Diğer	30	23,8	24,0	100,0
Total	125	99,2	100,0	
Bilinmeyen	1	0,8		
Total	126	100,0		

Tablo 8: Deneklerin kullandıkları maddeler (her madde için)

Kullanılan Madde	Sıklık	%
Esrar		
Evet	65	51,6
Hayır	61	48,4
Eroin		
Evet	91	72,2
Hayır	35	27,8
Afyon		
Evet	3	2,4
Hayır	123	97,6
Diğer Opiatlar		
Evet	4	3,2
Hayır	122	96,8
Kokain		
Evet	30	23,8
Hayır	96	76,2
Metamfetamin		
Evet	3	2,4
Hayır	123	97,6
Ekstazi		
Evet	19	15,1
Hayır	107	84,9
Barbituratlar		
Evet	1	0,8
Hayır	125	99,2
Benzodiazepinler		
Evet	14	11,1
Hayır	112	88,9
Halüsinojenler		
Evet	1	0,8
Hayır	125	99,2
Uçucular		
Evet	6	4,8
Hayır	120	95,2
Diğer Maddeler		
Evet	1	0,8
Hayır	125	99,2

Tablo 9: Deneklerin tek veya birden fazla kullnımı

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
Esrar	7	5,6	5,6	5,6
Eroin	34	27,0	27,0	32,5
Diğer Opiatlar	2	1,6	1,6	34,1
Kokain	4	3,2	3,2	37,3
Metamfetamin	1	0,8	0,8	38,1
Benzodiazepinler	1	0,8	0,8	38,9
Uçucular	3	2,4	2,4	41,3
Birden Fazla Madde Kullanımı	74	58,7	58,7	100,0
Total	126	100,0	100,0	

Tablo 10 : Ailede bağımlılık varlığı.

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
Evet	13	10,3	11,1	11,1
Hayır	104	82,5	88,9	100,0
Total	117	92,9	100,0	
Bilinmeyen	9	7,1		
Total	126	100,0		

Tablo 11: Denek grubunda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	58	46,0	46,0	46,0
1/2	52	41,3	41,3	83,7
2/2	16	12,7	12,7	100,0
Total	126	100,0	100,0	

Tablo 12: Eroin kullanan bağımlılarda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	44	48,4	48,4	48,4
1/2	31	34,1	34,1	82,4
2/2	16	17,6	17,6	100,0
Total	91	100,0	100,0	

Tablo 13: Eroin kullanmayan bağımlılarda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	14	40,0	40,0	40,0
1/2	21	60,0	60,0	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Tablo 14: Kokain kullanan bağımlılarda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	20	66,7	66,7	66,7
1/2	8	26,7	26,7	93,3
2/2	2	6,7	6,7	100,0
Total	30	100,0	100,0	

Tablo 15: Kokain kullanmayan bağımlılarda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	38	39,6	39,6	39,6
1/2	44	45,8	45,8	85,4
2/2	14	14,6	14,6	100,0
Total	96	100,0	100,0	

Tablo 16: Tek veya birden fazla madde kullananlarda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık		%	Geçerli %	Kümülatif %
Esrar	1/1	2	28,6	28,6	28,6
	1/2	5	71,4	71,4	100,0
	Total	7	100,0	100,0	
Eoin	1/1	7	20,6	20,6	20,6
	1/2	13	38,2	38,2	58,8
	2/2	14	41,2	41,2	100,0
	Total	34	100,0	100,0	
Diğer opiatlar	1/1	2	100,0	100,0	100,0
Kokain	1/1	1	25,0	25,0	25,0
	1/2	3	75,0	75,0	100,0
	Total	4	100,0	100,0	
Metamfetamin	1/2	1	100,0	100,0	100,0
Benzodiazepinler	1/2	1	100,0	100,0	100,0
Uçucular	1/1	1	33,3	33,3	33,3
	1/2	2	66,7	66,7	100,0
	Total	3	100,0	100,0	
Birden fazla	1/1	45	60,8	60,8	60,8
madde kullananlar	1/2	27	36,5	36,5	97,3
	2/2	2	2,7	2,7	100,0
	Total	74	100,0	100,0	

Tablo 17: DRD3 polimorfizminin farklı madde kullananlarda görülme sıklıkları (1=Ser, 2=Gly)

	1	2
Total	0,667 X=0,64367	0,333
Kadın	0,643 X=1,99908	0,357
Erkek	0,670 X=0,11029	0,330
Total Eroin kullanımı	0,654 X=5,57393	0,346
Total Kokain kullanımı	0,800 X=0,83335	0,200
Sadece Esrar kullanımı	0,643 X=5,09153	0,357
Sadece Eroin kullanımı	0,397 X=1,37986	0,603
Sadece Diğer op. kullanımı	1 X=0	0
Sadece kokain kullanımı	0,625 X=1,81576	0,375
Sadece metamfetamin kull.	0,500 X=1	0,500
Sadece benzodiazepinler kull.	0,500 X=1	0,500
Sadece uçucu kullanımı	0,667 X=0,75077	0,333
Birden fazla madde kullanımı	0,791 X=0,76864	0,209

Tablo 18: Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.

	Sıklık	%
Kadın	34	34,0
Erkek	66	66,0
Total	100	100,0

Tablo 19: Kontrol grubunda DRD3 polimorfizm sonuçları (1=Ser , 2=Gly)

	Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
1/1	46	46,0	46,0	46,0
1/2	43	43,0	43,0	89,0
2/2	11	11,	11,	100,0
Total	100	100,0	100,0	

V- TARTIŞMA ve SONUÇ

Moleküler genetik incelemeler, günümüzde, madde bağımlılığı konusunu en temel düzeyde, ‘insan geninde’ inceleyebilecek konuma gelmiştir (4). DNA inceleme teknikleri geliştikçe genlerle çeşitli davranış bozuklukları arasında ilgi kurma çalışmaları da hız kazanmıştır (182,183). Davranış genetiğinin temelini oluşturan kavramlardan biri, belirli genler ve çeşitli davranış bozuklukları arasında ilişki kurmaktır. Moleküler genetikte ilişki (association) belirli bir hastalık veya durum nedeniyle araştırılan ve birbiriyle genetik bağı olmayan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan genetik varyantları tespit etmek anlamına gelmektedir (184).

İnsan davranış genetiği bilimi insanlarda genetik ve çevresel faktörlerin kişisel bazda davranış farklılıkları üzerindeki etkilerini araştırır. Bu alanda yapılan ilk çalışmalarda genetik anomaliler ve alkol bağımlılığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (4). Daha sonraki çalışmalarda bu ilişkinin alkol bağımlılığı dışında diğer bağımlılık ve kompulsif ve impulsif bozukluklarla da kurulabildiği gösterilmiştir. Günümüzde alkolizm, madde bağımlılığı, sigara bağımlılığı, aşırı yemek yeme ve obezite, ADHD, Tourette sendromu ve kumar alışkanlığı gibi bir çok patolojik durum genetik variantlarla ilişkilendirilmiştir. Bütün bu patolojik durumların beyinde nöronlar ve transmitterler tarafından ortaya konulan ve beyin ödül sistemi (Reward system) olarak adlandırılan bir biyolojik sistemde oluşan dengesizlik nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (18, 25-30)

Beyinde “Ödül” sistemi ilk kez 1950’li yıllarda James Olds’un yaptığı çalışmalar sırasında bulunmuştur (27,28). Ödül sistemin temel görevi, “iyi olan her şeyi ödüllendirmek ve kötü olan her şeyi cezalandırmak” olarak tanımlanmıştır. Bu sistem

yemek ve su alımı, cinsel faaliyet, saldırganlık vs. gibi bir çok temel davranış biçiminde önemli rol oynamaktadır (26). Ödül mekanizması temel olarak Limbik sistem, Globus Pallidus ve N. Akkumbens gibi derin beyin yapılarından oluşan nöronal devrelerden meydana gelmektedir (31,26). Bu devrelerin çalışması birden fazla nörotransmitter sistemine bağlıdır. Bunlar başta dopamin olmak üzere katekolamineler, serotonin, opioidler ve nor-epinefrin'dir. Özellikle N.Akkumbens'ten salgılanan dopaminin bu sistemde kilit rol oynadığı değişik yazarlar tarafından belirtilmiştir (32,47,33,26).

“Ödül yoksunluk sendromu” olarak tanımlanan biyolojik tablo sonucunda bireylerin bağımlılık ve diğer psiko-patolojik davranış tiplerine maruz kaldığı iddia edilmiş ve bu mekanizmayı sağlayan nöronal yollarında gelişen anomalilerle tanımlanmıştır.

Günümüzde madde bağımlılığı ile ilgili yürütülen bir çok araştırma beyin ödül sisteminin nörobiyolojik temelini hedeflemektedir. Madde bağımlılığı ile ilgili olarak yoğun olarak dopamin reseptör genleri incelenmektedir (185). Bazı araştırmacılar DRD2 ve benzeri dopamin reseptör genlerin polimorfizmi ile aralarında alkolizm, madde bağımlılığı, ve Tourette sendromu gibi hastalık gruplarında anlamlı bir sıklıkla rastlandığını bildirmekte ancak diğer bir grup araştırmacı söz konusu hastalıkların multigenik orijinli olduklarından, bunun tamamen tersi bir yorum yapmaktadır (186).

Popülasyon genetiğindeki tamamen farklı görüşlerin varlığı bir çok nedene bağlı olabilir. bunların arasında: a) seçilen denek sayısı ve özelliği; b) incelenen popülasyonun özelliği; başlıca nedenler olduğu düşünülmektedir (187-189). Ciddi anlamda çelişkili bulguların tartışıldığı bu konuyu özellikle çok büyük titizlikle seçilmiş bir denek grubu ile gerçekleştirmeyi amaçladık. Bu yolla hatalı denek seçimi

parametresini aşmış olmayı ve son derece ilginç olan madde bağımlısı ve genetik yatkınlık konusunu incelemeyi hedefledik. Çalışmada DRD3 ve DRD4 ün genetik polimorfizmini saptayarak bağımlı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdık. Ancak bağımlılık genetiği çerçevesinde bulgu değerlendirmesine gidildiğinde her durumda etkisinden söz etmemiz gereken bir çevre faktörü söz konusudur **(190)** Bu nedenle yaptığımız çalışmanın sosyodemografik verilerden bağımsız düşünülmesi mümkün değildir. Denek grubunun cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu ve mesleki durumu incelenmiş olup veriler tablo 4-10 arasına görülmektedir.

Denekler genel anlamda değerlendirildiğinde grubumuzun %89'unun erkek olduğu saptanmıştır (tablo 4). Literatürde denek gruplarına bakıldığında bu oranın farklı olduğu, kadınların çok daha yüksek oranda madde kullandıkları bildirilmektedir. Bu durumda örneklemimizin sağlıklı olduğu kanısına varılması söz konusu olabilir. Ancak bulgularımız genel Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında bu oranın genel anlamda tutarlı olduğu anlaşılmaktadır. Yüncü ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada madde kullanan erkek oranı %88.5 olarak bildirilmektedir **(191)**. Ülkemizde kadın madde kullananların gerçekten az mı olduğu yoksa genel olarak bilinen 'gizlenme'nin mi söz konusu olduğu tartışılabilir. Rehabilitasyon amacı ile bir kliniğe yatabilecek kadar deşifre olabilecek kadınların sayısının az olması muhtemeldir. Ancak bu konu bu tez kapsamında tartışılmayacaktır. Esasen cinsiyet yüzdelerinin incelenmesinin farklı bir amacı vardır. Konumuzla ilgili yapılmış olan literatür taramasında, bir çalışmada hiç beklenmeyen bir şekilde polimorfik sıklıkların kadınlar ve erkekler arasında farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu savın tartışılabilmesi amacı ile örneklem grubumuzda kadın ve erkekleri birlikte ve ayrı ayrı değerlendirmeye aldık. Bu nokta ile ilgili tartışma polimorfik sıklıkların tartışıldığı kısımda aktarılacaktır.

Yaş dağılımı açısından bu çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş aralığı (16-47) ve yaş ortalaması (31,57) literatürden farklı değildir.

Kişilerin büyük bir çoğunluğunun evli olduğu görülmektedir. %42 oranında evlilik, kişilerin sosyal açıdan yozlaşmış olmadıkları anlamına geldiğini düşündürebilir (Tablo 5). Aynı zamanda tablo 7’de görüldüğü üzere denek grubumuzu oluşturan kişilerin sadece %23’ü işsiz olduğunu ifade edilmektedir. Deneklerin %28.2 si özel sektör çalışanı %3.2 si ‘profesyonel’ olarak vasıflandırılan (doktor, mühendis, hukukçu gibi) meslek grubuna dahildir. Bu da sosyal statü sahibi kişilerden oluşmuş bir grup incelediğimiz anlamına gelebilir.

Deneklerin eğitim düzeyi tablo 6’da görülmektedir. Veriler incelendiğinde eğitimsizlerin oranının %8, yüksek öğrenime sahip olanların oranının %15 olduğu görülmektedir. Lise mezunlarının oranının % 46.8 olması, çalıştığımız grubun oldukça özel bir grup olduğunu göstermektedir. Bu durum denek grubumuzun özel bir hastanenin bağımlılık tedavi merkezinden kaynaklanması ile ilişkilendirilebilir. Daha ileride tartışacağımız üzere bu durum farklılaşmış bir sosyal statü ve dolayısı ile çevre anlamına gelmektedir.

Kullanılan madde değerlendirmesinde (tablo 8 ve 9) en çok kullanılan maddenin % 72.2 oranında eroin, daha sonra %51.6 ile esrar, %23.8 ile kokain, %15 ile ekstazi , % 11 benzodiazepin, %2.4 metamfetamin, % 0.8 barbitürat ve %4.8 uçucular olduğu görülmektedir. Oranların %100’e tamamlanmamasının nedeni deneklerin birden fazla maddeyi aynı zamanda kullanıyor olmaları nedeni ile dir. Birden fazla maddeyi kullanan deneklerin oranı % 58.7 iken sadece tek madde kullanımı şeklinde bakıldığında eroin %

65 oranında birinci durumdadır. Bulgular Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında oranların benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır. İlgili çekebilecek diğer bir bulgu ailenin geçmişinde bağımlılık olup olmadığıdır. Tablo 10’da da görüldüğü gibi ailede bağımlılık hikayesi % 10 oranındadır. Literatüre göre düşük sayılabilecek bu oran denek grubumuzun özel durumuna bağlanabilir.

DRD 4 polimorfizmi çalışmamızda her ne kadar yöntem oturtma deneylerimiz başarı ile tamamlanmış ise de deneklerimizin tamamını tipleyebilecek düzeyde kimyasal madde tükenmesi nedeni ile çalışma gerçekleştirilememiştir. Yöntemin standardize edilmesi ve veri eldesi gereç ve yöntemler bölümünde ifade edildiği şekildedir. Tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek çok uzun süre ve ayıraç tüketimine neden olmuştur. Çalışmanın bu bölümü ile ilgili sıklık saptanması ek bir proje halinde geliştirilecektir.

Dopamin DRD 3 polimorfizmi ile ilgili verilerimiz değerlendirildiğinde genel olarak bulgularımız madde bağımlıları grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Tablo 19). Bulgularımız literatür bulguları ile karşılaştırıldığında büyük bir çoğunlukta uyum görülmektedir. Söyle ki: Li ve ark. Çin Sichuan bölgesinden eroin bağımlıları ile yaptıkları çalışmada DRD3 Ser9Gly polimorfizmi ile bağımlılık arasında anlamlı fark saptamamışlar (128) aynı şekilde Ballon ve diğ (133) Fransa’nın Karayıl Adaları’nda ADHD li hastalarda DRD3 *Ball* polimorfizmi ve kokain bağımlılığı arasında ilgi bulamamışlardır. Brezilya da Messas ve arkadaşları (131) tarafından 2005 yılında 730 kişilik bir denek grubu ile yapılmış olan bir çalışmada denek ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamış ve sonuç değerlendirildiğinde gerekçe olarak birincil önceliğe çevre faktörü konmuştur. Latin Amerika’da kokain kullanımı

sosyal olarak yaygın bir gerçek olduğundan bunun özel beyin ödül sistemi ile ilişkilendirilmesi doğrudan geçerliliğini yitirmektedir.

Özel olarak incelemek gerekirse çalışılmış 126 bağımlının DRD3 A1 gen sıklığı 0.66 oranındadır. Bu sıklık kontrol grubu ve dünya literatürü ile uyum içerisindedir. DNA düzeyinde bir polimorfizmin esasen kadın ve erkek arasında farklılık göstermesi beklenen bir durum değildir. Oranların benzer olması genetik kanunların bir gereğidir. Ancak yapılan literatür taramasında bir çalışmada kadın ve erkek denekler arasında anlamlı bir sıklık farkı olduğu bildirilmektedir (131). Bu nedenle bizler kadın ve erkek deneklerimizin sıklıklarını ayrı ayrı hesaplayarak karşılaştırdık. Elde edilen veriler tablo 17’de de görüleceği üzere anlamlı bir fark göstermemektedir. Bu da genel teori ile uyumlu bir sonuçtur.

Deneklerimiz genel olarak bağımlılarda olduğu üzere büyük bir çoğunlukta birden fazla madde kullanmaktadırlar. Bu nedenle değerlendirmemiz kullanıcıları ayrı ayrı gruplandırmak şeklinde oldu. Tablo 12-17 arasında görüleceği üzere en büyük grubu 91 kişi ile eroin kullanıcıları oluşturmaktadır. Unutulmamalıdır ki bu grup sadece eroin kullanmayıp beraberinde başka madde kullananları da dahil etmektedir. Bu gruba kümülatif bakıldığında polimorfik sıklıkların farklı olmadığı görülmektedir ($A1=0.654$). Ancak bunun hemen sonrasında sadece eroin kullanıp başka maddeler kullanmayan grubumuzda anlamlı bir şekilde polimorfik sıklıklar A2 lehinedir. Bu bulgu çok ciddi anlamda bir ilgi göstermektedir. Sadece eroin kullanan bağımlılarda A2 sıklıklarının bu denli yüksek olması temel sav lehinde bir veridir. Bu tür bir ilgiye başka herhangi bir maddede rastlayamadık. Buna karşın denek sayısının çok küçük olması (35) verimizin güvenilirliğini ciddi anlamda düşürmektedir. Bundan sonra incelenen tüm maddelerin

bağımlılıklarında Hardy-Weinberg dengesine uyum görülmüş ve sıklıklar açısından kontrol grubundan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Duaux ve arkadaşları çalışmamıza benzer bir araştırmada DRD3 reseptör geni ile eroin bağımlılığı arasında zayıf ancak anlamlı bir ilgi bulmuşlardır (129). Ancak Kotlr ve ark. Ashkenazi olmayan İsraili eroin bağımlısı grubunda DRD3 ile ilgi saptayamamışlar (127). Yazarlar denek sayısı, ve olgu değerlendirme şeklini bu sonuçların beklenen sonuçlara uymamasından sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Genel olarak aile temelli ilgi çalışmaları, daha büyük örneklem grubu, ve daha çok polimorfizmin bir araya getirilerek çalışılması bu sorunları ortadan kaldırabilir.

Bizim çalışmamızda ise özel olarak çalışmanın sonuçlarını etkileyen ve sınırlayan nedenler şöyle sıralanabilir: Örneklem grubunun belli kişilerin hizmet alabileceği özel bir sağlık kuruluşundan toplanması (selection bias), bu kuruluşa başvuran bağımlıların bir grubunun yüksek sosyoekonomik sınıftan olduğu için çalışmaya katılmak istememesi, deşifre olmaktan korktukları için çalışmaya katılmak istememesi bu sonuçları etkileyen ve sınırlayan nedenler arasındadır.

Yukarıdaki nedenlerden dolayı kan örneklerinin yaklaşık 30 aylık bir süre içinde toplanması ve bu nedenle bazı örneklerin taşınma, saklama ve işlemler sırasında zarar görmesi nedeni ile güvenilir bulunmayıp çalışmaya dahil edilmemesi, sonuç olarak küçük bir örneklem grubu ile çalışmanın yapılması bunların da kullandıkları maddeler açısından heterojen bir grup olmaları sonuçları etkilemiştir.

Sonuç:

Madde kullanımı bir suç olduğuna göre temel strateji bu suçun önlenmesini sağlamak veya bunun için modeller geliştirmektir. Madde bağımlılığını önlemek amacıyla kullanımı yasaklamak (eron, kokain, vs..) veya yüksek vergiler uygulayarak erişimi zorlaştırmak (sigara ve alkol) gibi önlemler yalnızca bağımlıları değil bütün toplumu etkilemektedir. Bu tür önleme çalışmaları genel ve rastgele yapılmaktansa, yüksek risk taşıyan gruplara odaklanır ise daha başarılı olabilir. Çalışmalar topluma göre daha yüksek bağımlılık riski taşıyan daha küçük bir gruba odaklanır ise hem para ve insan gücünden tasarruf edilir hem de önleme çalışmalarımız daha başarılı olabilir. Bu amaçla öncelikle yüksek risk taşıyan insanları saptamak gerekir. Risk gruplarını saptamak için çeşitli teknikler mevcuttur. Tıp dallarında koruyucu genetik tetkikler olarak bilinen tarama yöntemleri madde bağımlılığına yatkın olan kişilerin belirlenmesi için de kullanılabilir. Çalışmamızın temelini oluşturan dopamin reseptör polimorfizmi bu tür bir önleme programının bir parçasını oluşturabilir. Eroin bulgularımızda olduğu gibi bu tür bir ilgi söz konusu ise A2 tipindeki insanlar odak grubumuzu oluşturabilir. Ancak bu tip genetik testlerin genellikle tek bir genin sorumlu olduğu durumlarda daha etkin olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok genin ilgili olduğu durumlarda genotip çalışmaların verdiği bilgiler yeterli olmaz (5,192-194). Bir çok şüpheli genin kombinasyonu ortaya çıkarmak için daha çok insanın taramadan geçmesi gerekir. Ayrıca tarama testlerinin maddi boyutları ve etik yanları göz önünde bulundurulduğunda ancak etkin tedavi yöntemlerinin uygulanabildiği durumlarda bu tip çalışmaları izah etmek mümkündür. Ayrıca bu testlerin yaratabileceği etik ve adli sorunlar, kişilerde yaratabileceği psikolojik etkiler ve toplum anlayışını da unutmamak gerekir. Sadece gerçek anlamda bir toplumsal farkındalık programı geliştirildiğinde ve

buna benzer bir program devlet politikası içerisinde dahil edilirse ancak o zaman gerçek anlamda değerli olabilecek bu tür tarama testleri kabul edilebilir bir hal alır.

KAYNAKLAR

1. Hurd, Y. L. (2006) Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors. *CNS Spectr* 11(11): 855-862.
2. Cami, J., Farre, M. (2003) Drug addiction. *N Engl J Med* 349(10): 975-986.
3. Leshner, A. I., Koob, G. F. (1999) Drugs of abuse and the brain. *Proc Assoc Am Physicians* 111(2): 99-108.
4. Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., Cohn, J. B. (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263(15): 2055-2060.
5. Hall, W., Madden, P., Lynskey, M. (2002) The genetics of tobacco use: methods, findings and policy implications. *Tob Control* 11(2): 119-124.
6. Goldman, D., Oroszi, G., Ducci, F. (2005) The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 6(7): 521-532.
7. Tsuang, M. T., Lyons, M. J., Meyer, J. M., Doyle, T., Eisen, S. A., Goldberg, J., True, W., Lin, N., Toomey, R., Eaves, L. (1998) Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 55(11): 967-972.
8. Merikangas, K. R., Stolar, M., Stevens, D. E., Goulet, J., Preisig, M. A., Fenton, B., Zhang, H., O'Malley, S. S., Rounsaville, B. J. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55(11): 973-979.
9. Lewis, R. (2005) *Human genetics: concepts and applications*. McGraw-Hill, Boston.

10. Duaux, E., Krebs, M. O., Loo, H., Poirier, M. F. (2000) Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry* 15(2): 109-114.
11. Mirin, S. M., Weiss, R. D., Griffin, M. L., Michael, J. L. (1991) Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry* 32(1): 36-51.
12. Chaudhry, H. R., Arria, A., Tarter, R., Chaudhry, S., Chaudhry, N. (1991) Familial history of opium use and reported problems among opium addicts in. *Br J Addict* 86(6): 785-788.
13. Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., Weissman, M. M., Prusoff, B., Pauls, D., Anton, S. F., and Merikangas, K. (1991) Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry* 48(1): 33-42.
14. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., eds. (2000) Principles of neural science. McGraw-Hill, New York.
15. Uzbay, İ., Yüksel, N. (2003) Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. in: Yüksel, N. Psikofarmakoloji, Değiştirilmiş 3. baskı pp 485-520. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
16. Sağlam, E., Uzbay, İ., Beyazyürek, M. (2003) Madde bağımlılığının psikofarmakolojik özellikleri. *Bağımlılık dergisi* 4: 81-87.
17. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic criteria from DSM-IV / American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association, Washington, D.C.
18. Koob, G. F., Le Moal, M. (2008) Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 59(1): 29-53.
19. Koob, G. F., Le Moal, M. (2005) Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 8(11): 1442-1444.

20. Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., Anthony, J. C. (1997) Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 54(4): 313-321.
21. Wise, R. A., Bozarth, M. A. (1985) Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med* 3(4): 445-460.
22. Di Chiara, G., Imperato, A. (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85(14): 5274-5278.
23. Koob, G. F. (1992) Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 13(5): 177-184.
24. Le Foll, B., Schwartz, J. C., Sokoloff, P. (2000) Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry* 15(2): 140-146.
25. Vetulani, J. (2001) Drug addiction. Part I. Psychoactive substances in the past and presence. *Pol J Pharmacol* 53(3): 201-214.
26. Vetulani, J. (2001) Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmacol* 53(4): 303-317.
27. Kornetsky, C. (1979) Functional, anatomical and pharmacological aspects of central motivational system. A tribute to James Olds. Introduction. *Fed Proc* 38(11): 2445.
28. Olds, J., Milner, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47(6): 419-427.
29. Delgado, J. M., Roberts, W. W., Miller, N. E. (1954) Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am J Physiol* 179(3): 587-593.

30. Berkowitz, L. (1974) Some determinants of impulsive aggression: role of mediated associations with reinforcements for aggression. *Psychol Rev* 81(2): 165-176.
31. Olds, M. E., Fobes, J. L. (1981) The central basis of motivation: intracranial self-stimulation studies. *Annu Rev Psychol* 32: 523-574.
32. Gallistel, C. R. (1986) The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behav Brain Res* 22(2): 97-105.
33. Mora, F., Ferrer, J. M. (1986) Neurotransmitters, pathways and circuits as the neural substrates of self-stimulation of the prefrontal cortex: facts and speculations. *Behav Brain Res* 22(2): 127-140.
34. Fowler, J., Volkow, N., Kassid, C. A., Chang, L. (2007) Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect* 3(2): 4-16.
35. Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., Damasio, A. R. (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269(5227): 1115-1118.
36. Zahm, D. S., Brog, J. S. (1992) On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50(4): 751-767.
37. Wise, R. A., Rompre, P. P. (1989) Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 40(8): 191-225.
38. Pontieri, F. E., Tanda, G., Di Chiara, G. (1995) Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(26): 12304-12308.

39. Koob, G. F., Le Moal, M. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278 (5335): 52-58.
40. Robinson, T. E., Berridge, K. C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18(3): 247-291.
41. Rossetti, Z. L., Hmaidan, Y., Gessa, G. L. (1992) Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine, and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 221(2-3): 227-234.
42. Clark, D. L. ed. (1999) *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy* pp 92, 185-86. Blackwell Science, Malden, Mass., USA.
43. Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., Cull, J. G., Comings, D. E. (1996) The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med* 89(7): 396-400.
44. Blum, K., Braverman, E., Holder, J., Lubar, J., Monastra, V., Miller, D., Lubar, J., Chen, T., Comings, D. (2000) Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 32(Suppl:i-iv, Nov): 1-112.
45. Self, D. W., Nestler, E. J. (1995) Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 18: 463-495.
46. Dyr, W., McBride, W. J., Lumeng, L., Li, T. K., Murphy, J. M. (1993) Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats. *Alcohol* 10(3): 207-212.
47. Graeff, F. G., Brandao, M. L., Audi, E. A., and Schutz, M. T. (1986) Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms. *Behav Brain Res* 22(2): 173-180.

48. Cloninger, C. R., Rao, D. C., Rice, J., Reich, T., and Morton, N. E. (1983) A defense of path analysis in genetic epidemiology. *Am J Hum Genet* 35(4, July): 733-756.
49. Oak, J. N., Oldenhof, J., Van Toll, H. H. (2000) The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 405(1-3): 303-327.
50. Hall, R. D., Bloom, F. E., Olds, J. (1977) Neuronal and neurochemical substrates of reinforcement. *Neurosci Res Program Bull* 15(2): 131-314.
51. Schultz, W. (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7(2): 191-197.
52. Hollerman, J. R., Schultz, W. (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1(4): 304-309.
53. Nestler, E. J. (2004) Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1: 24-32.
54. Gardner, M., Bertranpetit, J., Comas, D. (2008) Worldwide genetic variation in dopamine and serotonin pathway genes: Implications for association studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 83(2).
55. Lippa, A. S., Antelman, S. M., Fisher, A. E., Canfield, D. R. (1973) Neurochemical mediation of reward: a significant role for dopamine? *Pharmacol Biochem Behav* 1(1): 23-28.
56. Cragg, S. J., Rice, M. E. (2004) DAnCing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci* 27(5): 270-277.
57. Amara, S. G., Sonders, M. S. (1998) Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend* 51(1-2): 87-96.

58. Hitri, A., Hurd, Y. L., Wyatt, R. J., and Deutsch, S. I. (1994) Molecular, functional and biochemical characteristics of the dopamine. *Clin Neuropharmacol* 17(1): 1-22.
59. Vandenberg, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., Uhl, G. R. (1992) Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 14(4): 1104-1106.
60. Jacobsen, L. K., Staley, J. K., Zoghbi, S. S., Seibyl, J. P., Kosten, T. R., Innis, R. B., Gelernter, J. (2000) Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 157(10): 1700-1703.
61. Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., Lee, K. S., Linnoila, M., Weinberger, D. R. (2000) Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 22(2): 133-139.
62. Martinez, D., Gelernter, J., Abi-Dargham, A., Van, D., C. H., Kegeles, L., Innis, R. B., Laruelle, M. (2001) The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology* 24(5): 553-560.
63. Gelernter, J., Kranzler, H. R., Satel, S. L., Rao, P. A. (1994) Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 11(3): 195-200.
64. Hong, C. J., Cheng, C. Y., Shu, L. R. R., Yang, C. Y., Tsai, S. J. (2003) Association study of the dopamine and serotonin transporter genetic polymorphisms and methamphetamine abuse in Chinese males. *J Neural Transm* 110(4): 345-351.

65. Liu, H. C., Lin, S. K., Liu, S. K., Chen, S. L., Hu, C. J., Chang, J. G., Leu, S. J. (2004) DAT polymorphism and diverse clinical manifestations in methamphetamine abusers. *Psychiatr Genet* 14(1): 33-37.
66. Guindalini, C., Howard, M., Haddley, K., Laranjeira, R., Collier, D., Ammar, N., Craig, I., O'Gara, C., Bubb, V. J., Greenwood, T., Kelsoe, J., Asherson, P., Murray, R. M., Castelo, A., Quinn, J. P., Vallada, H., Breen, G. (2006) A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(12): 4552-4557.
67. Ujike, H., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Sora, I., Iyo, M., Katsu, T., Nomura, A., Nakata, K., Ozaki, N. (2003) Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J* 3(4): 242-247.
68. Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R., Kuhar, M. J. (1987) Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237(4819): 1219-1223.
69. Balter, M. (1996) New clues to brain dopamine control, cocaine addiction. *Science* 271(5251): 909.
70. Keibian, J. W., Greengard, P. (1971) Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 174(16): 1346-1349.
71. Keibian, J. W., Petzold, G. L., Greengard, P. (1972) Dopamine-sensitive adenylyl cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its. *Proc Natl Acad Sci U S A* 69(8): 2145-2149.
72. Keibian, J. W., Calne, D. B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277(5692): 93-96.

73. Seeman, P., Van, Toll, H. H. (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15(7): 264-270.
74. Civelli, O., Bunzow, J. R., Grandy, D. K. (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33: 281-307.
75. Liu, K., Bergson, C., Levenson, R., Schmauss, C. (1994) On the origin of mRNA encoding the truncated dopamine D3-type receptor D3nf and detection of D3nf-like immunoreactivity in human brain. *Journal of Biological Chemistry*. 269(46): 29220-6.
76. Zhou, Q. Y., Grandy, D. K., Thambi, L., Kushner, J. A., Van, Toll, H. H., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J. R., Civelli, O. (1990) Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature* 347(6288): 76-80.
77. Senogles, S. E., Benovic, J. L., Amlaiky, N., Unson, C., Milligan, G., Vinitzky, R., Spiegel, A. M., Caron, M. G. (1987) The D2-dopamine receptor of anterior pituitary is functionally associated with a. *J Biol Chem* 262(10): 4860-7.
78. Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266(13): 1793-1800.
79. Rowe, D. C., Van, D. O., E. J., Stever, C., Giedinghagen, L. N., Gard, J. M., Cleveland, H. H., Gilson, M., Terris, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S., Abramowitz, A., Waldman, I. D. (1999) The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 4(6): 580-6.
80. Arinami, T., Itokawa, M., Komiyama, T., Mitsushio, H., Mori, H., Mifune, H., Hamaguchi, H., Toru, M. (1993) Association between severity of alcoholism

- and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. *Biol Psychiatry* 33(2): 108-114.
81. Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrami, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266(13): 1793-1800.
 82. Pato, C. N., Macciardi, F., Pato, M. T., Verga, M., Kennedy, J. L. (1993) Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: a meta-analysis. *Am J Med Genet* 48(2): 78-82.
 83. Comings, D. E., Muhleman, D., Ahn, C., Gysin, R., Flanagan, S. D. (1994) The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 34(3): 175-80.
 84. Gorwood, P., Limosin, F., Batel, P., Duaux, E., Gouya, L., and Ades, J. (2001) The genetics of addiction: alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene. *Pathol Biol* 49(9): 710-7.
 85. Noble, E. P., Blum, K., Khalsa, M. E., Ritchie, T., Montgomery, A., Wood, R. C., Fitch, R. J., Ozkaragoz, T., Sheridan, P. J., Anglin, M. D. (1993) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 33(3): 271-85.
 86. Smith, S. S., O'Hara, B. F., Persico, A. M., Gorelick, D. A., Newlin, D. B., Vlahov, D., Solomon, L., Pickens, R., Uhl, G. R. (1992) Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appear more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 49(9): 723-7.

87. Comings, D. E., Ferry, L., Bradshaw-Robinson, S., Burchette, R., Chiu, C., Muhleman, D. (1996) The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 6(1): 73-9.
88. Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M., Bouthenet, M., Schwartz, J. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 347(6289): 146-51.
89. Boyce, J., Risinger, F. (2002) Dopamine D3 receptor antagonist effects on the motivational effects of ethanol. *Alcohol*. 28(1): 47-55.
90. Svensson, K., Carlsson, A., Huff, R., Kling-Petersen, T., Waters, N. (1994) Behavioral and neurochemical data suggest functional differences between dopamine D2 and D3 receptors. *European Journal of Pharmacology*. 263(3): 235-43.
91. Murray, A., Ryoo, H., Gurevich, E., Joyce, J. (1994) Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(23): 11271-5.
92. Suzuki, M., Hurd, Y. L., Sokoloff, P., Schwartz, J. C., Sedvall, G. (1998) D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain. *Brain Res* 779(1-2): 58-74.
93. Diaz, J., Pilon, C., Le Foll, B., Gros, C., Triller, A., Schwartz, J., Sokoloff, P. (2000) Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*. 20(23): 8677-84.
94. Eravci, M., Grosspietsch, T., Pinna, G., Schulz, O., Kley, S., Bachmann, M., Wolffgramm, J., Gotz, E., Heyne, A., Meinhold, H., Baumgartner, A. (1997) Dopamine receptor gene expression in an animal model of 'behavioral dependence'. *Brain Res Mol Brain Res* 50(1-2): 221-229.

95. Shafer, R., Levant, B. (1998) The D3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacology*. 135(1): 1-16.
96. Levant, B. (1997) The D3 dopamine receptor: neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacological Reviews*. 49(3): 231-52.
97. Sokoloff, P., Martres, M., Giros, B., Bouthenet, M., Schwartz, J. (1992) The third dopamine receptor (D3) as a novel target for antipsychotics. *Bioch Pharmacol*. 43(4): 659-66.
98. Staddon, S., Arranz, M., Mancama, D., Perez-Nievas, F., Arrizabalaga, I., Anney, R., Buckland, P., Elkin, A., Osborne, S., Munro, J., Mata, I., Kerwin, R. (2005) Association between dopamine D3 receptor gene polymorphisms and schizophrenia in an isolate population. *Schizophrenia Research*. 73(1): 49-54.
99. Heinz, A. (2002) Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia- psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 17(1): 9-16.
100. Seeman, P., Kapur, S. (2000) Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(14): 7673-5.
101. Schmauss, C., Haroutunian, V., Davis, K., Davidson, M. (1993) Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(19): 8942-6.
102. Gurevich, E., Bordelon, Y., Shapiro, R., Arnold, S., Gur, R., Joyce, J. (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Archives of General Psychiatry*. 54(3): 225-32.
103. Schwartz, J., Diaz, J., Pilon, C., Sokoloff, P. (2000) Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Research* 31(2-3): 277-87.

104. Bouthenet, M., Souil, E., Martres, M., Sokoloff, P., Giros, B., Schwartz, J. (1991) Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Research*. 564(2): 203-19.
105. Koeltzow, T. E., Xu, M., Cooper, D. C., Hu, X. T., Tonegawa, S., Wolf, M. E., White, F. J. (1998) Alterations in dopamine release but not dopamine autoreceptor function in dopamine D3 receptor mutant mice. *J Neurosci* 18(6): 2231-8.
106. Caine, S., Koob, G., Parsons, L., Everitt, B., Schwartz, J., Sokoloff, P. (1997) D3 receptor test in vitro predicts decreased cocaine self-administration in rats. *Neuroreport*. 8(9-10): 2373-7.
107. Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C., Schwartz, J., Everitt, B., Sokoloff, P. (1999) Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 400(6742): 371-5.
108. Le Foll, B., Frances, H., Diaz, J., Schwartz, J. C., Sokoloff, P. (2002) Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur J Neurosci* 15(12): 2016-26.
109. Vorel, S., Ashby, C. J., Paul, M., Liu, X., Hayes, R., Hagan, J., Middlemiss, D., Stemp, G., Gardner, E. (2002) Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. *Journal of Neuroscience*. 22(21): 9595-603.
110. Staley, J., Mash, D. (1996) Adaptive increase in D3 dopamine receptors in the brain reward circuits of human cocaine fatalities. *Journal of Neuroscience*. 16(19): 6100-6.

111. Le Coniat, M., Sokoloff, P., Hillion, J., Martres, M. P., Giros, B., Pilon, C., Schwartz, J. C., Berger, R. (1991) Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet* 87(5): 618-20.
112. Lannfelt, L., Sokoloff, P., Marters, M., Pilon, C., Giros, B., Jonsson, E. (1992) Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychol Genet* 2: 249-56.
113. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>.
114. Lundstrom, K., Turpin, M. (1996) Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Com* 225(3): 1068-72.
115. Sabate, O., Campion, D., d'Amato, T., Martres, M., Sokoloff, P., Giros, B., Leboyer, M., Jay, M., Guedj, F., Thibaut, F., ve ark. (1994) Failure to find evidence for linkage or association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 151(1): 107-11.
116. Crocq, M., Mant, R., Asherson, P., Williams, J., Hode, Y., Mayerova, A., Collier, D., Lannfelt, L., Sokoloff, P., Schwartz, J., ve ark. (1992) Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene.[see comment]. *Journal of Medical Genetics.* 29(12): 858-60.
117. Anney, R., Rees, M., Bryan, E., Spurlock, G., Williams, N., Norton, N., Williams, H., Cardno, A., Zammit, S., Jones, S., Jones, G., Hoogendoorn, B., Smith, K., Hamshere, M., Coleman, S., Guy, C., O'Donovan, M., Owen, M., Buckland, P. (2002) Characterisation, mutation detection, and association analysis of alternative promoters and 5' UTRs of the human dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Mol Psychiatr.* 7(5): 493-502.

118. Ishiguro, H., Okuyama, Y., Toru, M., Arinami, T. (2000) Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatr.* 5(4): 433-8.
119. Williams, J., Spurlock, G., Holmans, P., Mant, R., Murphy, K., Jones, L., Cardno, A., Asherson, P., Blackwood, D., Muir, W., Meszaros, K., Aschauer, H., Mallet, J., Laurent, C., Pekkarinen, P., Seppala, J., Stefanis, C., Papadimitriou, G., Macciardi, F., Verga, M., Pato, C., Azevedo, H., Crocq, M., Gurling, H., Owen, M., et al. (1998) A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatr.* 3(2): 141-9.
120. Wong, A., Buckle, C., Van Toll, H. (2000) Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? . *Eur J Pharmacol.* 410(2-3): 183-203.
121. Xuan, J., Zhao, X., He, G., Yu, L., Wang, L., Tang, W., Li, X., Gu, N., Feng, G., Xing, Q., He, L. (2008) Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. *Neuropsychopharmacology.* 33(2): 305-11.
122. Barr, C. L., Wigg, K. G., Wu, J., Zai, C., Bloom, S., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Kennedy, J. L. (2000) Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 96(1): 114-7.
123. Diaz, J., Levesque, D., Lammers, C. H., Griffon, N., Martres, M. P., Schwartz, J. C., Sokoloff, P. (1995) Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. *Neuroscience* 65(3): 731-45.

124. Sander, T., Harms, H., Podschus, J., Finckh, U., Nickel, B., Rolfs, A., Rommelspacher, H., Schmidt, L. (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet.* 5(4): 171-6.
125. Gorwood, P., Martres, M. P., Ades, J., Sokoloff, P., Noble, E. P., Geijer, T., Blum, K., Neiman, J., Jonsson, E., Feingold, J. (1995) Lack of association between alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene in three independent samples. *Am J Med Genet* 60(6): 529-31.
126. Higuchi, S., Muramatsu, T., Matsushita, S., Murayama, M. (1996) No evidence of association between structural polymorphism at the dopamine D3 receptor locus and alcoholism in the Japanese. *Am J Med Genet.* 67(4): 412-4.
127. Kotler, M., Cohen, H., Kremer, I., Mel, H., Horowitz, R., Ohel, N., Gritsenko, I., Nemanov, L., Katz, M., Ebstein, R. (1999) No association between the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and the dopamine D3 receptor (Ball D3DR) polymorphisms and heroin addiction. *Mol Psychiatr.* 4(4): 313-4.
128. Li, T., Liu, X., Zhao, J., Hu, X., Ball, D. M., Loh, E. W., Sham, P. C., Collier, D. A. (2002) Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A)gamma2. *Am J Med Genet* 114(3): 329-335.
129. Duaux, E., Gorwood, P., Griffon, N., Bourdel, M., Sautel, F., Sokoloff, P., Schwartz, J., Ades, J., Loo, H., Poirier, M. (1998) Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatr.* 3(4): 333-6.
130. Freimer, M., Kranzler, H., Satel, S., Lacobelle, J., Skipsey, K., Charney, D., Gelernter, J. (1996) No association between D3 dopamine receptor (DRD3) alleles and cocaine dependence. *Addict Biol* 1(3): 281-7.

131. Messas, G., Meira-Lima, I., Turchi, M., Franco, O., Guindalini, C., Castelo, A., Laranjeira, R., Vallada, H. (2005) Association study of dopamine D2 and D3 receptor gene polymorphisms with cocaine. *Psychiatr Genet* 15(3): 171-4.
132. Krebs, M., Sautel, F., Bourdel, M., Sokoloff, P., Schwartz, J., Olie, J., Loo, H., Poirier, M. (1998) Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatr* 3(4): 337-41.
133. Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M. C., Olie, J. P., Charles-Nicolas, A., Krebs, M. O., Poirier, M. F. (2007) Polymorphisms TaqI A of the DRD2, Ball of the DRD3, exon III repeat of the DRD4. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(8): 1034-41.
134. Munafo, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., Flint, J. (2008) Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related. *Biol Psychiatry* 63(2): 197-206.
135. Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., Van Tol, H. H. (1995) Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of Neurochemistry*. 65(3): 1157-65.
136. Asghari, V., Schoots, O., van Kats, S., Ohara, K., Jovanovic, V., Guan, H., Bunzow, J., Petronis, A., Van Tol, H. H. (1994) Dopamine D4 receptor repeat: analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Mol Pharmacol* 46(2): 364-73.
137. Ekelund, J., Suhonen, J., Jarvelin, M. R., Peltonen, L., Lichtermann, D. (2001) No association of the -521 C/T polymorphism in the promoter of DRD4 with novelty. *Mol Psychiatr* 6(6): 618-9.

138. Strobel, A., Lesch, K. P., Hohenberger, K., Jatzke, S., Gutzeit, H. O., Anacker, K., Brocke, B. (2002) No association between dopamine D4 receptor gene exon III and -521C/T polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatr* 7(6): 537-8.
139. Bobb, A., Castellanos, F., Addington, A., Rapoport, J. (2005) Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Gen. Part B* 132(1): 109-25.
140. Faraone, S., Perlis, R., Doyle, A., Smoller, J., Goralnick, J., Holmgren, M., Sklar, P. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatr.* 57(11): 1313-23.
141. Schinka, J. A., Letsch, E. A., Crawford, F. C. (2002) DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet* 114(6): 643-8.
142. Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M., Belmaker, R. H. (1996) Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human. *Nat Genet* 12(1): 78-80.
143. Lee, H. J., Lee, H. S., Kim, Y. K., Kim, L., Lee, M. S., Jung, I. K., Suh, K. Y., Kim, S. (2003) D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 121B(1): 44-9.
144. Comings, D. E., Gonzalez, N., Wu, S., Gade, R., Muhleman, D., Saucier, G., Johnson, P., Verde, R., Rosenthal, R. J., Lesieur, H. R., Rugle, L. J., Miller, W. B., MacMurray, J. P. (1999) Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 88(4): 358-68.

145. Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A., Mulgrew, C. (1997) D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent personality-disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet.* 61(5): 1144-52.
146. George, S. R., Cheng, R., Nguyen, T., Israel, Y., O'Dowd, B. F. (1993) Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun* 196(1): 107-14.
147. Muramatsu, T., Higuchi, S., Murayama, M., Matsushita, S., Hayashida, M. (1996) Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *J Med Genet* 33(2): 113-5.
148. Hill, S. Y., Zezza, N., Wipprecht, G., Locke, J., Neiswanger, K. (1999) Personality traits and dopamine receptors (D2 and D4): linkage studies in. *Am J Med Genet* 88(6): 634-41.
149. Adamson, M., Kennedy, J., Petronis, A., Dean, M., Virkkunen, M., Linnoila, M., Goldman, D. (1995) DRD4 dopamine receptor genotype and CSF monoamine metabolites in Finnish alcoholics and controls. *Am J Med Genet* 60(3): 199-205.
150. Chang, F., Ko, H., Lu, R., Pakstis, A., Kidd, K. (1997) The dopamine D4 receptor gene (DRD4) is not associated with alcoholism in three Taiwanese populations: six polymorphisms tested separately and as haplotypes. *Biol Psychiatr* 41(4): 394-405.
151. Parsian, A., Chakraverty, S., Fisher, L., Cloninger, C. (1997) No association between polymorphisms in the human dopamine D3 and D4 receptors genes and alcoholism. *Am J Med Genet* 74(3): 281-5.

152. Sander, T., Harms, H., Dufeu, P., Kuhn, S., Rommelspacher, H., Schmidt, L.
(1997) Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking
in alcoholics. *Am J Med Genet* 74(5): 483-7.
153. Li, T., Xu, K., Deng, H., Cai, G., Liu, J., Liu, X., Wang, R., Xiang, X., Zhao, J.,
Murray, R., Sham, P., Collier, D. (1997) Association analysis of the dopamine
D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Mol Psychiatr.*
2(5): 413-6.
154. Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Lerer, B.,
Kramer, I., Zer-Zion, M., Kletz, I., Ebstein, R. (1997) Excess dopamine D4
receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol*
Psychiatr. 2(3): 251-4.
155. Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Lerer, B.,
Kramer, I., Zer-Zion, M., Kletz, I., Ebstein, R. P. (1997) Excess dopamine D4
receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in. *Mol Psychiatry* 2(3): 251-4.
156. Li, T., Zhu, Z. H., Liu, X., Hu, X., Zhao, J., Sham, P. C., Collier, D. A. (2000)
Association analysis of polymorphisms in the DRD4 gene and heroin abuse in.
Am J Med Genet 96(5): 616-21.
157. Li, T., Chen, C. K., Hu, X., Ball, D., Lin, S. K., Chen, W., Sham, P. C., Loh, E.
W., Murray, R. M., Collier, D. A. (2004) Association analysis of the DRD4 and
COMT genes in methamphetamine abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*
Genet 129B(1): 120-4.
158. Daniels, J., Williams, J., Mant, R., Asherson, P., McGuffin, P., Owen, M. (1994)
Repeat length variation in the dopamine D4 receptor gene shows no evidence of
association with schizophrenia. *Am J Med Genet.* 54(3): 256-8.

159. Shaikh, S., Gill, M., Owen, M., Asherson, P., McGuffin, P., Nanko, S., Murray, R., Collier, D. (1994) Failure to find linkage between a functional polymorphism in the dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 54(1): 8-11.
160. Kohn, Y., Ebstein, R., Heresco-Levy, U., Shapira, B., Nemanov, L., Gritsenko, I., Avnon, M., Lerer, B. (1997) Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 7(1): 39-43.
161. Serretti, A., Lilli, R., Lorenzi, C., Franchini, L., Di, B., D., Catalano, M., Smeraldi, E. (1999) Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res* 87(1): 7-19.
162. LaHoste, G., Swanson, J., Wigal, S., Glabe, C., Wigal, T., King, N., and Kennedy, J. (1996) Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatr* 1(2): 121-4.
163. Swanson, J., Sunohara, G., Kennedy, J., Regino, R., Fineberg, E., Wigal, T., Lerner, M., Williams, L., LaHoste, G., Wigal, S. (1998) Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatr* 3(1): 38-41.
164. Smalley, S., Bailey, J., Palmer, C., Cantwell, D., McGough, J., Del'Homme, M., Asarnow, J., Woodward, J., Ramsey, C., Nelson, S. (1998) Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatr.* 3(5): 427-30.

165. Rowe, D., Stever, C., Giedinghagen, L., Gard, J., Cleveland, H., Terris, S., Mohr, J., Sherman, S., Abramowitz, A., Waldman, I. (1998) Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatr*. 3(5): 419-26.
166. Faraone, S., Biederman, J., Weiffenbach, B., Keith, T., Chu, M., Weaver, A., Spencer, T., Wilens, T., Frazier, J., Cleves, M., Sakai, J. (1999) Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatr*. 156(5): 768-70.
167. Muglia, P., Jain, U., Macciardi, F., Kennedy, J. L. (2000) Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 96(3): 273-7.
168. Holmes, J., Payton, A., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., Harrington, R., McGuffin, P., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J., Thapar, A. (2000) A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor. *Mol Psychiatr* 5(5): 523-30.
169. Sunohara, G. A., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R. J., Tannock, R., Basile, V. S., Wigal, T., Wigal, S. B., Schuck, S., Moriarty, J., Swanson, J. M., Kennedy, J. L., Barr, C. L. (2000) Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 39(12): 1537-42.
170. Tahir, E., Curran, S., Yazgan, Y., Ozbay, F., Cirakoglu, B., Asherson, P. J. (2000) No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase. *Am J Med Genet* 96(3): 285-8.
171. Mill, J., Curran, S., Kent, L., Richards, S., Gould, A., Virdee, V., Hockett, L., Sharp, J., Batten, C., Fernando, S., Simanoff, E., Thompson, M., Zhao, J., Sham,

- P., Taylor, E., Asherson, P. (2001) Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol Psychiatr.* 6(4): 440-4.
172. Castellanos, F., Lau, E., Tayebi, N., Lee, P., Long, R., Giedd, J., Sharp, W., Marsh, W., Walter, J., Hamburger, S., Ginns, E., Rapoport, J., Sidransky, E. (1998) Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatr* 3(5): 431-4.
 173. Eisenberg, J., Zohar, A., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Gritsenko, I., Nemanov, L., Ebstein, R. (2000) A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ame J Med Genet* 96(3, Jun 12): 258-61.
 174. Hawi, Z., McCarron, M., Kirley, A., Daly, G., Fitzgerald, M., Gill, M. (2000) No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet.* 96(3): 268-72.
 175. Kotler, M., Manor, I., Sever, Y., Eisenberg, J., Cohen, H., Ebstein, R., Tyano, S. (2000) Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet.* 96(3): 278-81.
 176. Todd, R., Neuman, R., Lobos, E., Jong, Y., Reich, W., Heath, A. (2001) Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 105(5): 432-8.

177. Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., Biederman, J. (2001) Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) and attention deficiency hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158(7): 1052-7.
178. Jovanovic, V., Guan, H. C., Van Tol, H. H. (1999) Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2. *Pharmacogenetics* 9(5): 561-8.
179. Comings, D. E. (1994) Tourette syndrome: a hereditary neuropsychiatric spectrum disorder. *Ann Clin Psychiatry* 6(4): 235-47.
180. Comings, D. E. (1996) Genetic factors in drug abuse and dependence. *NIDA Res Monogr* 159(8): 16-38.
181. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve suç Ofisi (2003) Türkiye'de Sağlık Hizmetleri, Eğitim ve Toplumsal Girişimle Madde Kullanımının Önlenmesi. UNDOC, Türkiye Proje Ofisi, Ankara.
182. Blum, K., Braverman, E., Wood, R., Gill, J., Li, C., Chen, T., Taub, M., Montgomery, A., Sheridan, P., Cull, J. (1996) Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics*. 6(4): 297-305.
183. Cadoret, R. J., Troughton, E., O'Gorman, T. W., Heywood, E. (1986) An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatr* 43(12): 1131-6.
184. Bau, C. H., Almeida, S., Hutz, M. H. (2000) The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil. *Am J Med Genet* 96(3): 302-6.
185. Sibley, D. R., and Monsma, F. J. J. (1992) Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13(2): 61-69.

186. Sander, T., Ladehoff, M., Samochowiec, J., Finckh, U., Rommelspacher, H., Schmidt, L. G. (1999) Lack of an allelic association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population. *Alcohol Clin Exp Res* 23(4): 578-81.
187. Noble, E. P., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A., Sheridan, P. J. (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 48(7): 648-54.
188. Noble, E. P. (1994) Polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene and alcoholism and other substance. *Alcohol Suppl* 2(1): 35-43.
189. Parsian, A., Cloninger, C. R., and Zhang, Z. H. (2000) Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet* 96(3): 407-11.
190. Lewontin, R. C. (2000) *The triple helix: gene, organism, and environment.* Harvard University Press, Cambridge, Mass.
191. Yüncü, Z., Aydın, C., Coşkunoglu, H., Altınparmak, E., Bayram, A.T. (2006) Çocuk ve ergenlere yönelik bir bağımlılık merkezine iki yıl süresince başvuran olguların sosyodemografik değerlendirilmesi. *Bağımlılık Dergisi* 7:31-37.
192. Evans, J. P., Skrzynia, C., Burke, W. (2001) The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 322(7293): 1052-6.
193. Hall, W. (2002) Taking Darwin seriously: more than telling just so stories. *Addiction* 97(4): 472-3.
194. Hall, W., Carter, L., Morley, K. (2004) Neuroscience research on the addictions: a prospectus for future ethical and policy analysis. *Addict Behav* 29(7): 1481-95.

ÖZET

Madde bağımlılığı, ödül yoksunluğu, kompulsif davranış ve engelleyici kontrol mekanizmaların yetersizliği ile karakterize mental bir hastalıktır. Bağımlılık alanında nörobilim ve genetik çalışmaların bir bölümü risk altında olan bireyleri belirleyerek tedaviden ziyade bağımlılığı önlemeyi amaçlamaktadır.

Bağımlılık genetiği çalışmaları bağımlılığa yatkınlıktan sorumlu olabilecek (aday) genlerin belirlenmesini amaçlamaktadır. Diğer popülasyon genetiği çalışmalarda olduğu gibi bağımlılık genetiği çalışmaları da Türkiye’de de yapılmalı ve değişik alellerin sıklığı bulunmalıdır.

Bu çalışma dopamin DRD3 ve DRD4 reseptörlerinin madde bağımlılığı ile ilgisini saptamasını amaçlamıştır. Çalışmamızda DSM IV kriterlerine uygun olarak madde bağımlısı teşhisi konmuş olan her iki cinsten 16-47 yaş arası 126 kişiden oluşan denek grubu ile birbirleri ile akrabalık ilişkileri olmayan 16-71 yaşları arasında her iki cinsten sağlıklı 100 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir.

DRD4 polimorfizmi çalışmasında yöntem oturtma deneylerimiz tamamlandı ancak çeşitli nedenlerden dolayı çalışma gerçekleştirilememiştir. DRD3 polimorfizm çalışmaları tamamlanarak elde edilen sıklıklar Hardy-Weinberg dengesine uyum açısından literatür verileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda DRD3 polimorfizmi açısından denek grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları örneklem grubunun küçük olması ve özel bir sağlık kuruluşundan toplanmasından etkilendiğini düşünerek çalışmanın daha geniş ve seçilmemiş denek grubu ile tekrarlanmasını önermekteyiz.

Summary

Drug addiction is characterized by impairment of reward, compulsive behavior and inhibitory control deficits. The aim of neuroscience and genetic studies in the field of addiction is to prevent this complex syndrome by identification of individuals at risk.

Addiction genetics studies are focused on identifying the candid genes responsible for the disease. However, studies performed in different populations reveal different and sometimes conflicting results. Similar to other population genetic investigations, addiction genetic studies aiming candid genes should be performed in Turkish population too.

In this study we aimed to determine the association of dopamine DRD3 and DRD4 receptor gene polymorphism and drug addiction. Patient group included 126 addicts according to DSM IV criteria from both sex with their age between 16-47, the results were compared to 100 helthy individuals with no history of addiction of any kind and no family ties.

Due to some technical reasons DRD4 polymorphism studies could not be completed despite the establishment of methodology. The DRD3 polymorphism studies were completed, the frequencies were tested with Hardy-Weinberg equilibrium and compared to the literature.

According the results of the present study there were no statistically significant difference in DRD3 polymorphism between the patient and control groups. As the small sample number and selection bias may be responsible for these results, investigation with larger sample of unselected patients is recommended.

EK-1: Özgeçmiş

İş Deneyimi:

- Kasım 2005- Ekim 2007: Clinical Fellowship in Cerebrovascular Neurosurgery, U.H. of Helsinki, Finland (Prof. J Hernesniemi).
- Şubat, 2001 den itibaren: Nöroşirürji Uzmanı, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı.
- Ocak, 1994- Şubat, 2001: Asistan, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı.
- Uzmanlık Tezi: Deneysel rat subaraknoid kanama modelinde serebral doku Adrenomedullin değişiklikleri ve vazospazmla ilişkisi.
- Kasım 1996- Haziran 1997: Research fellowship; Department of Neurosurgery, Nordstadt Hospital, Hannover, Germany (Prof. Madjid Samii).

Eğitim:

- Ekim 2002 den itibaren: İstanbul Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü; Doktora (PHD) programı.
- 1987-1993: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp fakültesi, İngilizce Tıp Programı.

Sertifikalar:

- European Board Examination in Neurosurgery (Part one: written exam- Feb, 2003)
- İran nöroşirürji Bord Sertifikası: Nisan 2004
- TOEFL: (9, 2002) Total Score: 240 (Computer Based Test)
- GRE: (8, 2002) Total score: 1520
- ECFMG (USMLE part one and two) – (0-506-249-2)

İlgi Alanı:

Serebrovasküler Cerrahi, Stroke, Travmatik Beyin Hasarı. Adli Bilimler,

Dernek Üyeliđi:

Türk Nöroşirürji Derneği.

Türk Tabipler Birliđi.

Kişisel Bilgiler:

4 Mart 1964 İran Shiraz Doğumluyum.

Evli (1991- Nazila Tofighi) ve bir Kız babasıym (Nakisa).

Farsça, İngilizce ve Türkçe çok iyi düzeyde ve Arapça ile Almanca Başlangıç düzeyinde biliyorum.

Yayın Listesi:

A- Ulusal ve Uluslararası Dergilerde Yayınlamış Makaleler:

1. Korkmaz B, **Dashti SGR**. Subakut Sklerozan Panensefalit: Genel Bilgiler, Klinik **Glişim** Cilt 6 Sayı 3 (2348-2351) Mart 1993.
2. Korkmaz B, **Dashti SGR**, Dervent A. Subakut Sklerozan Panensefalit'in klinik özellikleri, **Klinik Glişim** Cilt 6, Sayı 3 (2352-2354) Mart 1993.
3. Erdinçler P, **Dashti SGR**, Kaynar MY, Canbaz B, Çıplak N, Kuday C. Hydrocephalus and Chronically Increased Intracranial Pressure in Achondroplasia. **Child's Nerv Syst** 13:345-348. 1997
4. Uzan M, Bozkuş H, Hanci M, **Dashti SGR**, Çıplak N. The prognosis of vegetative state following head injury. **Türk Nöroşirürji dergisi** 7:60-64. 1997
5. Erdinçler P, Canbaz B, Sanus GZ, Oğuz E, **Dashti SGR**, Özyurt E, Kuday C. Surgical management of hydrosyngomyelia related with Chiari malformation. **Turkish Neurosurgery** 8: 6-12, 1998
6. Uzan M, Çıplak N, **Dashti SGR**, Bozkuş H, Erdinçler P, Akman C. Depressed skull fracture overlying the superior sagittal sinus as a cause of benign intracranial hypertension. **J Neurosurg** 88:598-600, 1998
7. Akar Z, Kafadar AM, Tanrıöver N, **Dashti SGR**, Işlak C, Koçer N, Kuday C. Rotational compression of the vertebral artery at the dural penetration point: a case report. **J Neurosurg**; 93(2 Suppl):300-3, 2000
8. **Dashti SGR**, Gençosmanoğlu BE, Hanci M, Uzan M, Sarioğlu AÇ. Management of cervical spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis: Report of three cases. **European J Orthop Surg Traumatol** 10: 137-140, 2000

9. Uzan M, Albayram S, **Dashti SGR**, Aydın S, Hanci M, Kaday C. Thalamic proton magnetic resonance specterosecopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**; 73:0-5, 2002
10. Türeci E, **Dashti R**, Tanriverdi T, Sanus GZ, Öz B, Uzan M. Acute ethanol intoxication in a model of traumatic brain injury: The protective role of moderate doses demonstrated by immunoreactivity of synaptophysin in hippocampal neurons. **Neurological Research**, 26: 108-112, 2004
11. Kucur M, Tanriverdi T, **Dashti R**, Ak H, Yentur E, Belce A, Uzan M, Kaynar MY. Superoxide dismutase, Catalase and Guanase in traumatic brain injury. **Neurosurgery Quarterly**, 15(3):186-189, 2005
12. Randell T, Niemelä M, Kyttä J, Tanskanen P, Määttänen M, Karatas A, Ishii K, **Dashti R**, Shen H, Hernesniemi J. Principles of Neuroanesthesia in aneurysmal SAH – The Helsinki experience. **Surgical Neurol**, 66(4):382-8, 2006
13. Hernesniemi J, Niemelä M, **Dashti R**, Karatas A, Kivipelto L, Ishii K, Rinne J, Ronkainen A, Peláez J, Koivisto T, Kivisaari R, Shen H, Lehecka M, Frösen J, Piippo A, Avci E, Jääskeläinen J. Principles of Microneurosurgery for Safe and Fast Surgery. **Surg tech international**; STI-XV 15:305-10, 2006.
14. **Dashti R**, Rinne J, Hernesniemi J, Niemelä M, Kivipelto L, Lehecka M, Karatas A, Avci E, Ishii K, Shen H, Peláez J, Albayrak B, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen J. Microneurosurgical management of proximal middle cerebral artery aneurysms (M1As). **Surg Neurol** 67 (1):6-14, 2007
15. **Dashti R**, Ulu M, Albayram S, Aydın S, Ulusoy L, Hanci, M. Avulsion fracture of bilateral occipital condyle and inferior clivus; case report and review of the literature on diagnosis and treatment. **Eur Spine J**: 2007 Dec;16 Suppl 3:261-4.

16. Tuzgen S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Kacira T, Sanus GZ, Atukeren P, **Dashti R** Gumustas K, Canbaz B, KAYnar MY. Relationship between DNA damage and total antioxidant capacity in patients with glioblastoma multiforme. **Clin Oncol** (R Coll Radiol). 2007 19 (3): 177-81
17. Stella K, Kallela M, Valanne L, Hernesniemi J, **Dashti R**, Pelaez J, Färkkilä M. Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio, "pseudotumor cerebri". **Duodecim**. 2007; 123 (1): 55-63 Finnish
18. **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M, Rinne J, Porras M, Lehecke M, Albayrak BS, Lehto H, Koroknay-Pal P, Sillero de Olivira R, Perra G, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen J E. Microneurosurgical management of middle cerebral artery bifurcation aneurysms. **Surg Neurol** : 67; 441-56, 2007
19. **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M, Rinne J, Lehecke M, Shen H, Lehto H, Albayrak Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen J E. Microneurosurgical management of distal middle cerebral artery aneurysms. **Surg Neurol**: 67; 553-563, 2007
20. **Dashti R**, Hernesniemi J, Lehto H, Niemelä M, Lehecke M, Rinne J, Porras M, Ronkainen A, Phornsuwannpha S, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of proximal anterior cerebral artery aneurysms. **Surg Neurol**: **68**; 366-77, 2007.
21. **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M. The Role of Intra-operative Indocyanine Green Video-angiography in Cerebrovascular Surgery. **Eur Neurol Disease** 2007 - Issue II - November 2007

22. Kivelev J, Ramsey C, **Dashti R**, Porras M, Tyyninen O. Cervical intradural extramedullary cavernoma presenting with isolated intramedullary haemorrhage, a Case Report **J Neurosurg Spine** 2008 Jan;8(1):88-91.
23. Laaksamo E, Tulamo R, Bauman M, **Dashti R**, Hernesniemi J, Juvela S, Niemeä M, Laakso A. Involvement of MAP kinase signaling in growth and rupture of human intracranial aneurysms. **Stroke**. 2008 Mar;39(3):886-92.
24. Hernesniemi J, **Dashti R**, Mateo O, Cancela P, Ihii K, Karatas A, Niemelä M. Historical landmarks in vascular neurosurgery. **Acta Neurochir Sppl**. 2008;103:131-7.
25. Hernesniemi J, **Dashti R**, Lehecke M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. **Surg Neurol** 2008 Jul;70(1):8-28
26. Lehecka M, Lehto H, Niemelä M, Juvela S, **Dashti R**, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Jääskeläinen JE, Hernesniemi JA. Distal anterior cerebral artery aneurysms: treatment and outcome analysis of 501 patients. **Neurosurgery**. 2008 Mar;62(3):590-601.
27. Hernesniemi J, Romani R, **Dashti R**, Albayrak BS, Savolainen S, Ramsey C 3rd, Karatas A, Lehto H, Navratil O, Niemelä M. Microsurgical treatment of third ventricular colloid cysts by interhemispheric far lateral transcallosal approach-experience of 134 patients. **Surg Neurol** May 2008; 68(5): 447-53
28. Lehecka M, Porras M, **Dashti R**, Niemelä M, Hernesniemi JA. Anatomic features of distal anterior cerebral artery aneurysms: a detailed angiographic analysis of 101 patients. **Neurosurgery**. 2008 Aug;63(2):219-29.
29. Lehecka M, **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Jääskeläinen J. Microneurosurgical management of aneurysms at the

- A2 segment of anterior cerebral artery (proximal pericallosal artery) and its frontobasal branches. **Surg Neurol.** 2008 Sep;70(3):232-46
30. Lehecka M, **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Jääskeläinen J. Microneurosurgical management of aneurysms at A3 segment of anterior cerebral artery. **Surg Neurol.** 2008 Aug;70(2):135-51.
31. Lehecka M, **Dashti R**, Hernesniemi J, Niemelä M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Jääskeläinen J. Microneurosurgical management of aneurysms at A4 and A5 segments and distal cortical branches of anterior cerebral artery. **Surg Neurol.** 2008 70(4):352-67.
32. Laakso A, **Dashti R**, Seppänen J, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Sankila R, Hernesniemi JA. Long-term Excess Mortality in 623 Patients with Brain Arteriovenous Malformations. **Neurosurgery.** 2008 Aug;63(2):244-255.
33. Hernesniemi J, Romani R, Albayrak BS, Lehto H, Dashti R, Ramsey III Ch, Karatas A, Cardia A, Navratil O, Piippo A, Fujiki M, Toninelli S, Niemelä M. Surgical management of pineal region lesions: personal experience with 119 patients **Surg Neurol** (Yayına kabul edildi)
34. Hernesniemi J, **Dashti R**, Juvela S, Väärt K, Niemela M, Laakso A. Natural history of brain AVMs. **Neurosurgery** (Yayına kabul edildi)
35. Lehto H, **Dashti R**, Karataş A, Niemelä M, Hernesniemi J. Third ventriculostomy through fenestrated lamina terminalis during microneurosurgical clipping of intracranial aneurysms. An alternative to a conventional ventriculostomy. **Neurosurgery** (Yayına kabul edildi)
36. Navratil O, Lehecka M, Lehto H, **Dashti R**, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J. Vascular clamp-assisted clipping of thick-walled giant aneurysms **Neurosurgery** (Yayına kabul edildi)

37. Niemelä M, Frösen J, Hernesniemi J, Dashti R, Palotie A. Molecular pathology of aneurysms. **Surg Neurol**. 2008 Jul;70(1):36-8.
38. **Dashti R**, Laakso A, Porras M, Niemela M, Hernesniemi J. ICG Microscope-integrated near-infrared indocyanine green video angiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. **Surgical Neurology** (Yayına kabul edildi)

B- Kongre Bildirileri (Sözel):

1. Sanus GZ, Canbaz B, Uzan M, **Dashti SGR**, Akar Z, Erdinçler P, Tüzgen S, Kuday C. Anterior kranial fossa lezyonlarında cerrahi sonuçlar. Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
2. **Dashti SGR**, Akar Z, Canbaz B, Sanus GZ, Özlen F, Akçura S, Kuday C. Yaşlı hasta grubunda anevrizmal subaraknoid kanama seyrine etki eden faktörler. Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
3. Kaynar MY, **Dashti SGR**, Koçer N, Hanci M, Işlak C, Sarıoğlu AÇ. Spinal dural Arteriovenöz fistüller (AVF). Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
4. Canbaz B, Akar Z, **Dashti SGR**, Kaynar MY, Uzan M, Tüzgen S, kuday C. Multiple anevrizmalar. Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
5. Akar Z, **Dashti SGR**, Cantaşdemir M, Canbaz B, Sütpideler N, Oğuzoğlu ŞA, Ak H, Özyürt E, Çıplak N, Kuday C. Anevrizmal subaraknoid kanamalar. Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.

6. Uzan M, **Dashti SGR**, Dinçer A, Hancı M, İnan M, Cnbaz B, Kудay C. Ağır kafa travmalarında oluşan talamik ve hipokampal nöronal hasarlanmanın Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) yöntemi ile ortaya konulması. Türk Nöroşirürji Derneği XIII. Bilimsel Kongresi, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
7. Akar Z, Gazioğlu N, **Dashti SGR**, Tanrıöver N, Kafadar A, Canbaz B, Özyürt E. Intracranial epidermoid Tumors (report of 28 operated cases). 11th European congress of Neurosurgery. European Association of Neurosurgical societies (EANS). Copenhagen, Denmark. 19-24 september, 1999.
8. Sanus GZ, Canbaz B, Uzan M, **Dashti SGR**, Akar Z, Kудay C. Results and avoidance of complications in 60 consecutive anterior skull base lesions. 11th European congress of Neurosurgery. European Association of Neurosurgical societies (EANS). Copenhagen, Denmark. 19-24 september, 1999.
9. Akar Z, **Dashti SGR**, Kafadar A, Canbaz B, Özyürt E, Çıplak N, Kудay C. Surgical approach to the parasellar meningiomas. 11th European congress of Neurosurgery. European Association of Neurosurgical societies (EANS). Copenhagen, Denmark. 19-24 september, 1999.
10. Kaya AH, Alver İ, **Dashti SGR**, Kaynar MY, Canbaz B, Özyurt E. İntrakranial Kavernöz malformasyonlarda cerrahi sonuçlar. Türk Nöroşirürji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.
11. **Dashti SGR**, Akar Z, Kaynar MY, Gümüştas K, Güler Z, Kудay C. Rat Subaraknoid kanama modelinde Adrenomedullin düzeyi ve vazospazm ile olan ilişkisi. Türk Nöroşirürji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.

12. Kaya AH, Alver İ, **Dashti SGR**, Kaynar MY, Canbaz B, Özyurt E. İntrakranial Kavernöz malformasyonlarda cerrahi sonuçlar. Türk Nöroşirurji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.
13. **Dashti SGR**, Uzan M, Akar Z, tanrıverdi T, Gümüştas K, Kuday C. Deneysel diffüz kafa travması modelinde Adrenomedullin düzeyi. Türk Nöroşirurji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.
14. Belce A, Kucur M, Tüzgen S, **Dashti SGR**, Uzan M, Uslu E, Altuğ T. Kafa travmasının plazma ve beyin dokusu sitozolik Süperoksid Dismutaz ile Katalaz aktiviteleri üzerine etkisi. Türk Nöroşirurji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.
15. Belce A, **Dashti SGR**, Kucur M, Tüzgen S, Tanrıverdi T, Uslu E, Altuğ T, Uzan M, Kuday C. Kafa travması merkerleri olarak plazma ve doku Tiyol düzeyleri. Türk Nöroşirurji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.
16. Kafadar A, **Dashti R**, Tüzgen S, Ay B, Öcal E, Erdinçler E, Canbaz B, Kuday C: Surgical results of the olfactory groove meningiomas: IV th International Congress on the Meningiomas: June 5-6, 2002 Istanbul Turkey.

C- Kongre Bildirileri (Poster)

1. Canbaz B, **Dashti SGR**, Kafadar A, Ak H, Akçura S, Akar Z, Özyurt E, Kuday C. The efectiveness of Surgical Methods in the treatment of Syringomyelia. 10th European Congress of Neurosurgery, May 7-12, 1995 Berlin.
2. Mirzai S, **Dashti SGR**, Samii M, Tatagiba M, CBF In The Peritumoral Low Density (CT) /High Intensity (T2WMRI) Areas In Benign and Malignant

Intracranial tumors, The 1997 fourth International Conference on Xenon CT-CBF, June 10-13, 1997 Houston, Texas USA.

3. Mirzai S, **Dashti SGR**, Samii M, Comparison Of Flow Map Calculated by Two Different Xenon Units On The Basis Of Same Subject Data: Accuracy Of CBF Values, The 1997 fourth International Conference on Xenon CT-CBF, June 10-13, 1997 Houston, Texas USA.
4. **Dashti SGR**, Mirzai S, Samii M, The Role Of Hematocrit, PO₂, And Arterial Parameters In The Flow Map Calculation Procedure, The 1997 fourth International Conference on Xenon CT-CBF, June 10-13, 1997 Houston, Texas USA.
5. Uzan M, **Dashti SGR**, dinçer A, Hanci M, Kудay C. Proton Magnetic resonance Spectroscopy of the Hippocampus after severe traumatic brain injury. 11th European congress of Neurosurgery. European Association of Neurosurgical societies (EANS).1999. Copenhagen, Denmark.
6. Akar Z, Kafadar A, **Dashti SGR**, Işlak C, Koçer N, Tanrıöver N, Canbaz B, Kудay C. Rotational obstruction of the vertebral artery at the dural penetration point. Case report. 11th European congress of Neurosurgery. European Association of Neurosurgical societies (EANS). 1999. Copenhagen, Denmark.
7. Uzan M, **Dashti SGR**, Dinçer A, Hanci M, Kудay C. Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in persistent vegetative state patients after traumatic brain injury. American Association of Neurological Surgeons (AANS) annual Meeting. 1999. New Orleans. USA.
8. Uzan M, **Dashti SGR**, Öz B, Bozkuş H, Hanci M, Canbaz B, Kудay C. The protective role of acute ethanol intoxication over hippocampal neurons in

experimental brain injury. American Association of Neurological Surgeons (AANS) annual Meeting. 2000. San Francisco. USA.

9. **Dashti SGR**, Akar Z, Canbaz B, Uzan M, Kuday C. Surgical outcome in elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. American Association of Neurological Surgeons (AANS) annual Meeting. 2000. San Francisco. USA.
10. **Dashti SGR**, Sanus GZS, Kaynar MY, Işlak C, Sarioğlu AÇ. Kудay C. Çocuklarda vertebral arter travması sonrası gelişen stroke. Türk Nöroşirürji Derneği, XIV. Bilimsel Kongresi. 17-21 Mayıs 2000. Antalya.

D- Kitap Bölümü:

- 1- Kудay T, Kудay C, Dashti SGR. Hareketin kontrolü. Korrelatif Nöroantomi Yıldırım M (Çeviri editörü: Correlative Neuroanatomy. Waxman SG. 24th edition). Sayfa 189-202. İstanbul 2002.
- 2-.Dashti R. Asan Z, Abuzaid B, Erdinçler P. Pediatric beyin tümörlerin cerrahi tedavisi. Pediatrik Nöroonkoloji (Baskıda)

Ek-2: Aydınlatılmış Rıza Formu



*T.C.
İstanbul Üniversitesi
Adli Tıp Enstitüsü*

Dopamin D3 ve D4 reseptör gen varyasyonları ve madde bağımlılığı ile ilgisinin saptanması

adlı proje için

AYDINLATILMIŞ RIZA FORMU

Projenin Amacı

Madde bağımlılığı ile ilgili olarak yoğun olarak incelenen DNA bölgeleri dopamin reseptör genleridir. Altı dopamin reseptöründen özellikle D3 ve D4 dopamin reseptörlerindeki polimorfizmi ile madde bağımlılığı arasında ilgi olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar dopamin D3 ve D4 reseptörlerinin, aralarında alkolizm, madde bağımlılığı ve Tourette sendromu gibi hastalık gruplarında anlamlı bir sıklıkta rastlandığını bildirmekte ancak diğer bir grup araştırmacı söz konusu hastalıkların multigenik orijinli olduklarından, bunun tamamen tersi bir yorum yapmaktadır. Bu tür rastlanma sıklıklarının toplum yapısına göre de farklılık gösterdiğinden Türkiye popülasyonunda bir sıklık araştırmasına gidilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada söz konusu gen sıklığını sağlıklı bir popülasyonda, doğru bir örneklem grubu ile gerçekleştirmeyi amaçladık.

Bu uygulamada elde edilecek olan bulgular, tümü ile anonim kullanılacaklardır.

Bu proje İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20 Ocak 2004 tarihli oluru ile uygulanmaktadır.

Katkılarınız için teşekkür ederiz.

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum

Adı, soyadı

İmza

EK 3: Madde Bağımlılığı ve Popülasyon Geneteği Çalışması

Anket Formu [AD/TUR/02/GO2 sayılı proje kapsamında BM Uyşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) madde kullanımı küresel değerlendirme programı anket formundan uyarılmıştır] (181)

Çalışma NO:

- Yaş:
- Cinsiyeti: ☐₁ Kadın ☐₂ Erkek
- Doğum yeri:
- Annesinin doğum yeri:
- babasının doğum yeri:
- Eğitim düzeyi: ☐₁ Eğitim görmemiş ☐₂ İlk okul mezunu ☐₃ Lise
☐₄ Üniversite (lisans) ☐₅ Y.Lisans ☐₆ Doktora

- Medeni durumu:
Bekar, hiç evlenmemiş ☐₁ Evli ☐₂ Boşanmış ☐₃ Ayrı yaşıyor ☐₄
Dul ☐₅ Diğer ☐₇ (belirtiniz)

8. Mesleki Durumu

Vasıfsız işçi	☐ ₁	Vasıflı işçi	☐ ₂	Memur (kamu çalışanı)	☐ ₃
Özel sektör çalışanı	☐ ₄	Öğrenci	☐ ₅	Profesyonel (mühendis, doktor, hukukçu vb.)	☐ ₆
Hiçbiri	☐ ₇	Diğer	☐ ₈ (belirtiniz)		

9. Kullandığı madde

Madde Tipi	a) Hiç kullanılmış mı		b) İlk kullanım yaşı	c) Son 12 ayda kullanılmış mı	
	Hayır 0	Evet 1		Hayır 0	Evet 1
1.1 Esrar (Marihuana, haşış)					
1.2 Eroin					
1.3 Afyon					
1.4 Diğer Opiyatlar (Aldolan, Fentanil, Morfin vb.) (belirtiniz)					
1.5 Kokain					
1.6 Metamfetamin					
1.7 Ekstazi					
1.8 Barbituratlar					
1.9 Benzodiazepinler (belirtiniz)					
1.10 Hallusinojenler (LSD, PCP)					
1.11 Uçucular (tiner, bali, uhu vb.)					
1.12 Diğer (belirtiniz)					

10. Ailesinde başka madde bağımlısı var mı? Belirtiniz:

11. Şimdiye kadar hangi maddeler için tedavi gördünüz?

Esrar (Marihuana, haşış)	☐ ₁	Eroin	☐ ₂
Afyon	☐ ₃	Diğer Opiyatlar (Aldolan, Fentanil, Morfin vb.,belirtiniz)	☐ ₄
Kokain	☐ ₅	Metamfetamin	☐ ₆
Ekstazi Tipi	☐ ₇	Barbituratlar	☐ ₈
Benzodiazepinler (belirtiniz)	☐ ₉	Hallusinojenler (LSD, PCP vb.)	☐ ₁₀
Uçucular (tiner, bali, uhu, uhu vb.)	☐ ₁₁	Diğer (belirtiniz)	☐ ₁₂

12. Herhangi bir madde sorunu nedeniyle **ilk kez** kaç yaşında tedavi gördünüz?

☐☐ Yaşında

13. Toplam olarak, hayatınız boyunca kaç kez madde sorunları nedeniyle tedavi gördünüz?
(Şu anki tedavinizi saymayınız)

☐☐☐ kez

EK-4: Çalışmada kullanılan araç, gereç ve kimyasalların listesi

1- Kimyasal maddeler

Akrilamid	Sigma
Agaroz	LB Agaroz
APS (Amonyum Persulfat)	Sigma
Bind Silane	Sigma
Borik asit	Sigma
BSA (Bovine Serum Albumin)	Sigma
EDTA	Sigma
Etil alkol (% 95)	Sigma
Etil alkol (% 70)	Sigma
Etidyum bromür	Metis
Glasiyal Asetik Asit	Sigma
Sodyum hidroksit	Sigma
Tris baz (Tris hidroksi metil amino metan)	Sigma
TEMED (-N,N,N,N tetra metil etilen diamin)	
Yükleme tamponu 6x	Sigma

2- GEREÇLER

Buzdolabı	Bosch Active no frost
Derin dondurucu	Bosch Active no frost
DNA döngü cihazı (PCR)	Techgene Techne
Etüv	
Mikro santrifüj	ThermoIEC micromax
Otomatik pipet seti	Finnpipette
Vorteks-Mikser	Elektro-mag M16
Santrifüj	ThermoIEC micromax
Dikey akrilamid jel elektroforezi güç kaynağı	Stratagene
Dikey akrilamid jel elektroforezi cihazı	CBS Scientific Co
Hassas terazi	Sartorius
Su altı agaroz jel elektroforezi güç kaynağı	Labnet Power Station 200

Su altı agaroz jel elektroforezi cihazı

Apollo

3- TAMPONLAR VE ÇÖZELTİLER

10X TBE (Tris-Borik asid- EDTA tamponu (pH 8.3))

107.8 g Tris baz

7.44 EDTA

55 g borik asid

Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

Akrilamid : bis (19:1,%40)

380 g akrilamid,

20 g bis akrilamid.

Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

Amonyum Persülfat (%10)

0.5 g amonyum persülfat

5 mL deiyonize su

500 ml hacimlere bölünerek 1.5mL'lik tüplere aktarıldı, -20 C°de saklandı.

Asetik Asit (%10)

100 ml asetik asit

Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

Gümüş nitrat çözeltisi (%2)

2 g gümüş nitrat

Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

0,5x TBE

100 ml 5x TBE, distile su ile 1 litreye tamamlandı

Akrilamid :Bis Akrilamid (19: 1)(%40)

380 mg akrilamid

20 mg bis akrilamid.

Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

EK-5: Kullanılan İstatistiksel bağlantılar

Beklenen değer hesabı

$$A_1A_1 \ p^2N$$

$$A_1A_2 \ 2pqN$$

$$A_2A_2 \ q^2N$$

Sıklık hesabı

$$p = \frac{2A_1A_1 + A_1A_2}{2N}$$

$$q = \frac{2A_2A_2 + A_1A_2}{2N}$$

Hardey Weinberg dengesi

$$p + q = 1$$

$$\chi^2 = \frac{(G - B)^2}{B} \quad G: \text{Gözlenen değerler} \quad B: \text{Beklenen değerler} \quad N: \text{Denek sayısı}$$

$$Z = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\frac{P_1(1 - P_1)}{N} + \frac{P_2(1 - P_2)}{N}}}$$