

174488

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

KRONİK ALKOLİKLERDE
KROMOZOMAL BOZUKLUKLAR
ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ENGİN D. TURAN

ANKARA, 1983

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
Ö N S Ö Z	
A M A Ç	1
G İ R İ Ő	3
MALERYEL VE YÖNTEM	30
BULGULAR	36
TARTIŞMA	46
Ö Z E T	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	58

Ö N S Ö Z

Şimdiye dek alkolizmin değişik yönleri üzerinde ülkemizde ve tüm dünyada çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak kişilerde uzun süreli alkol alımının sonuçlarından biri olduğu ileri sürülen kromozom bozuklukları, son zamanlarda üzerinde çalışılan bir konu olmuştur.

Bu çalışmada alkoliklerdeki kromozom bozukluklarının saptanması, bunların kontrol grubu ile karşılaştırılması ile yaş ve içki süresi gibi değişkenlerle kromozom bozuklukları arasındaki ilişki aranmağa çalışılmıştır.

Böylece alkolün bilinen pek çok sonucunun yanı sıra bilinmeyen bir yönü daha vurgulanmaya çalışılmıştır.

Eğitimimde emeği geçen başta kliniğimiz krs başkanı Prof.Dr. Celal Köksal ve tez yöneticim Prof.Dr. Coşkun şarman olmak üzere tüm hocalarıma, Genetik Laboratuvar çalışmalarımda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Prof. Dr. Bekir Sıtkı şaylı'ya, istatistik çalışmalarımı yönlendiren Doç. Dr. Fikret Gürbüz ile Dr. ztaş Ayhan'a, bana asistanlığım süresince ve tezimin hazırlanması sırasında yardımcı olan Uz.Dr. Yıldırım B. Doğan ve diğer klinik arkadaşlarım ile bu araştırmaya denek olarak katılan isimsiz hastalarım teşekkür ederim.

Dr. Engin D. Turan

Ankara,1983

A M A Ç

Alkolizm, yol açtığı fizik ve ruhsal komplikasyonlar nedeniyle; kişiyi üretken halden çıkarıp sosyal ve ekonomik açıdan, bireyden topluma kadar uzanan önemli ve istenmeyen sonuçlara götürmektedir. Bu yönüyle güncelliği tartışma götürmez bir biçimde sürmektedir.

Sorunun bugün, geçmişe oranla daha da belirginleşmesine kitle ulaşım ve iletişim araçlarının rolü, üreticilerin bu konuda takındıkları çıkarıcı tutum neden olmaktadır. Bunun yanında ulusların konunun önemi üzerine giderek artan duyarlılığı rol oynamaktadır. Bir yönüyle de geleceğe yönelik bir tehdit unsuru söz konusudur. Çünkü alkoliklerin çocuklarındaki davranış bozuklukları, oligofreni, epilepsi gibi defektler, sonraki kuşakların sağlığını tehlikeye düşürmektedir.

Klinik gözlemlerimizde de alkolik hastaların çocuklarında görülen fizik ve ruhsal bozukluklar dikkatimizi çekmektedir. Bunun yanısıra kliniğe başvuran hastalarımızın aile öykü-

lerinde de sıklıkla rastladığımız alkol alışkanlığı olan ana-babalar konuya ilgimizi artırmıştır.

Alkolizmin değişik yönleri üzerinde ülkemizde ve tüm dünyada araştırmalar yapılmaktadır.

Son yıllarda da : koliklerdeki genetik özellikler ve kromozom yapı bozukluklarına ait çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Ancak bugüne dek ülkemizde uzun süreli alkol kullanmağa bağılkromozom bozuklukları ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı ülkemiz için oldukça yeni bir alan olan bu konuda ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmak, alkolik hastalara yapılacak öneriler içinde bu noktanın da gözönünde bulundurulması gerekliliğini vurgulamaktır. Böylece yalnızca alkolik hastaları değil, onların gelecek kuşaklarını da bekleyen olası tehlikeleri gözönünde bulundurmanın önemini değişik bir açıdan ortaya koymaktır.

G İ R İ Ő

Alkol

Biyokimyasal olarak alkol, bitki karbonhidratlarının parçalanma ürünüdür(10,14). Fermentasyon denen bu parçalanma sonucunda maksimum alkol konsantrasyonu % 10 dur. Bu yüzdeyi yükseltmek üzere distilasyon denen kaynatma işlemine gerek vardır. Distilasyonun son ürünü olan toz "Alkuhl" olarak tanımlanmıştır.

Çok eski bir geçmişı olan alkol, batı uygarlıklarında ilk yüzyıllarda bir "zehir", daha sonra "ilaç" ve giderek "zevk aracı" olarak kabul edilmiştir. 19 ncu yüzyılda bazı kişilerin alkole yatkınlığı olduğu kabul edilerek alkolizm, bir psikiyatrik hastalık olarak düşünülmüştür(14). Bu yüzyılda alkol Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, Norveç ve İzlanda'da yasak-

lanmasıyla dikkati çekmiştir(14). Fakat bu tip önlemlerin etkisi hep sınırlı kalmış, hatta bazan yasa dışı alkol üretimi çok yüksek boyutlara ulaşmıştır.

Bugün teknolojik gelişme, ekonomik büyüme, alkol tüketimine değişik yönden yaklaşmaktadır. Örneğin yayın araçları aracılığıyla üreticiler, alkol tüketimini desteklemekte, provake etmekte ve pasif bir kamuoyu yaratmaya çalışmaktadır. Reklamlar ya da son yıllarda kalp hastalarına koroner arterleri dilate etmek üzere viski (ya da şarap) (24) içmelerinin önerilmesi şeklinde görece ve oldukça tartışmalı bilimsel bir temele oturtulmaya çalışılan mesajlar gibi...

Alkolün insan yaşamındaki rolü yadsınamaz. Özellikle bireyin ruh hali üzerinde çok büyük etkisi vardır. Bu etki, insanın yapı, alkole karşı sensitivite düzeyi, kişilik özellikleri gibi bireysel karakteristikleri ile alınan içki miktarına bağlı olarak değişir (14,38).

Psikiyatrik açıdan bu etki sonucu superego fonksiyonlarında giderek bir azalma ve sonuçta kaybolma görülür.

Çeşitli özellikleri gözönüne alındığı zaman alkolün hem vücuda hem de zihinsel ve ruhsal yetiler üzerine zararlı etkiler yapabileceği sonucuna varılabilir.

Alkolizm

Başta Hipokrat olmak üzere pek çok hekim alkolün bedensel zararlarından söz etmiştir(2). Ancak alkolün psişik ve bedensel etkilerini gözönüne alıp alkolün neden olduğu bütün rahatsızlıkları "alkolizm" adlı bir klinik antite olarak ilk kez değerlendiren Stockholm Üniversitesinden Magnus Huss olmuştur(1856) (2,3,26,38,39).

Bleuler, alkolizmin sosyal yönü üzerinde durarak alkoliğin bağımlılığının aynı zamanda ailesine de zarar verdiğini belirtmiştir (1).

Jellinek ise alkolizmi "bireye ve topluma ya da her ikisine birden zarar veren her türlü içki içme alışkanlığı" olarak tanımlamıştır (3,23,26,36,38,39).

Gordon, alkolizmi bir kitle hastalığı olarak görmekte ve tıpkı infeksiyonlar gibi diğer hastalıklar şeklinde incelemektedir (36).

Ancak, tam bir tanım, konunun sosyal, psikolojik ve ekonomik tarafları yanınca fizik zararlarını da içermelidir. Üzerinde yıllar süren tartışmalardan sonra kabul edilen tanım Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1969 da önerilmiştir. Bu tanıma göre alkolizm "alkol tüketiminin kişinin kültürü tarafından kabul edilen sınırları aştığı veya kişinin sağlığını ya da sosyal ilişkilerini bozduğu durumdur (3,22,23,26,36,38,39). Kişi,

bütün bunları yaşıyor ama kendini içmekten alıkoyamıyorsa, bu kompulsif içki alma arzusuna karşı koyamadığı zaman "alkolik" adını alır (14). Fouquet bunu "alkol almama özgürlüğünü yitirme" olarak tanımlar (3).

Alkolizm için ilk sınıflandırmayı da Huss yapmış; alkolizmi akut ve kronik olmak üzere iki klinik kategoride incelemiştir (2). Olağan sarhoşlukla, deliryum tremensi akut form, alkolün geç ve uzak etkilerini ise kronik form adı altında toplamıştır.

Jellinek ise alkolizmi derecelerine göre beşe ayırmıştır (2,3,10,22,23,26,35,38,39).

Alfa alkolizm : Toplumsal sorunlara, beslenme bozukluklarına yol açmadan, emosyonel veya bedensel bir sıkıntıyı, bunalım bastırmak amacıyla yıllarca alkol alma durumudur.

Beta alkolizm : Fizyolojik bağımlılık olmadan, kesilme belirtilerinin hafif geçtiği; polinöropati, gastrit, hepatit, vasküler bozukluk gibi fizyolojik bozuklukların başladığı durum.

Gamma alkolizm : Ruhsal ve fiziksel bağımlılığın oluştuğu, kontrolün kalkıp, içme isteğinin durdurulamadığı, abstinens belirtilerinin oluştuğu organik bozuklukların arttığı durum.

Delta alkolizm : İrreverzibl organik bozukluklar, ağır ruhsal belirtiler ve toplumsal uyumsuzluğun bulunduğu durum.

Bunlar sürekli içerler; alkolü bırakma ya da alışılmış dozun altına düşme ile abstinens belirtileri oluşur.

Epsilon alkolizm : Dipsomani. Episodik, kompulsif içki alma durumudur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (1978) sınıflandırmasında (ICD-9) alkol alışkanlığını üç grupta incelemiştir (41):

a) Dönem döne aşırı içme (episodic excessive drinking): Yılda en az dört kez a ır alkol zehirlenmesi geçirenlerdir.

b) Aşırı içki alışkanlığı (habitual excessive drinking): Kişinin sağlığına veya sosyal işlevine zarar vermesine yol açan aşırı miktarda düzenli alkol alma durumudur. Kişinin yılda en az oniki kez alkol zehirlenmesine girmesi ya da en az haftada bir sarhoş olması bu grupta sınıflandırılır.

c) Alkol tutkunluğu (alcohol addiction): Düzenli veya periyodik şekilde ağır, kontrolsüz içki alımına dayanan ruhsal ve fiziksel bağımlılık durumudur. Burada kişi kompulsif bir şekilde içer, alkol alımının kesilmesinde çok şiddetli olabilen kesilme belirtileri oluşur. Fazla içme bir hafta veya daha fazla devam ederse bağımlılık (dependence) oluştuğu kabul edilir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)-(1980) sınıflandırmasında (DSM-III) alkolizmi iki grupta incelemiştir(15):

a) Alkol kötü kullanımı (alcohol abuse):

- Patolojik alkol alımı.

- Alkol alımına bağlı sosyal veya mesleki fonksiyon-

larda bozulma olması.

b) Alkol bağımlılığı (alcohol dependence):

- Ya patolojik alkol alımı ya da alkol alımına bağlı sosyal veya mesleki fonksiyonlarda bozulma.

- Ya tolerans gelişmesi ya da kesilme (withdrawal) belirtilerinin olması.

Feighner ve arkadaşları alkolizm için tanı kriterlerini şu şekilde tablolatmışlardır(17):

Burada semptomlar dört gruptur. Kesin tanı için dört grup semptomdan en az üçüne giren semptom; olası tanı için dört grup semptomdan en az ikisine giren semptom bulunması yeterlidir.

Grup I:

1) Titreme, konvulziyon, hallusinasyon ve delir gibi abstinens belirtilerinden en az birinin bulunması.

2) Medikal komplikasyonlara ait öykü olması (siroz, gastrit, pankreatit, myopati, polinöropati, Wernicke Sendromu, Korsakoff psikozu gibi).

3) Alkolik film kopması (kafa travmasına bağlı olmayan amnezik epizotlar gibi).

4) İçme nöbetlerinin kırksekiz saat veya daha uzun olması(bir kezden fazla nöbet kategori için pozitifdir).

Grup II:

1) Hastanın arzusuna rağmen içkiyi bırakamaması.

2) Belirli koşullarda içmeye çalışarak içkisini kontrole uğraşması. (Örneğin saat onyediden sonra, hafta sonları veya belirli kişilerle).

3) Kahvaltıdan önce içmesi.

4) İçilmek için yapılmayan alkolün alınması.

Grup III:

- 1) İçki nedeniyle tutuklanması.
- 2) İçki nedeni ile trafik kazası yapması.
- 3) İçki nedeniyle iş gücünü .
- 4) İçki nedeniyle kavga etmesi.

Grup IV:

- 1) Hastanın çok içtiğini düşünmesi.
- 2) Ailesinin içmesine karşı koyması.
- 3) İçki nedeniyle dostlarını kaybetmesi.
- 4) Başkalarının da içmesine karışması.
- 5) İçtiği için suçluluk duyması.

İnsidens

Alkolizmin görülme sıklığı; ham veri toplamı, bu verilerin geçerliliği ve alkolizmin tanımındaki günlük nedeniyle genellikle güvenilir bir biçimde saptanamamıştır.

Batı ülkelerinde 18. yüzyılda sanayi devrimi ile birlikte alkol tüketiminde de hızlı bir artış olmuştur(38). Dünya Sağlık Örgütüne göre alkol tüketim düzeyi yüksek olan ülkeler Fransa, Avusturya, Portekiz ve İtalya'dır(14). Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre alkolik oranı İngiltere'de %3, Fransa'da %4, Amerika Birleşik Devletlerinde %5, İskoçya'da %15 dolayındadır(38). Doğu Avrupa ülkelerinde de alkolizm önemli bir sorun oluşturmaktadır(38).

Ülkemizde alkol tüketimi nüfus başına yılda 0,5 litredir. Bu miktar Norveç'te 1, İngiltere'de 4, Fransa'da 7, Belçika'da 9, İtalya'da 11 litredir(33).

Ülkemizde resmi kanaldan tüketilen alkollü içki miktarı (Yalnız Tekel Ürünleri) giderek artmaktadır. 1975'te tüketilen yıllık içki miktarı 112 milyon, 1978'de ise 140 milyon litredir(12).

Araştırmacılar tarafından desteklenen bir gerçek erkeklerin, alkole kadınlardan daha çok yatkın olduğudur. Toplumda erkeğin kadınlardan farklı sosyal rolü onu alkole daha yatkın kılmakta ; bunun sonucu erkeklerde kadınlara göre alkolizm oranı çok yüksek olmaktadır(14). Bu oran İskandinav ülkelerinde 23/1, İngilterede 8/1, Amerika Birleşik Devletlerinde 6/1, Türkiyede ise 11,5/1 bulunmuştur(38). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar içki içme oranının kadınlarda erkeklere göre daha hızlı arttığını göstermektedir(38).

Kadın ya da erkek her iki cinsten dul, boşanmış, ayrı yaşayanların daha kolay alkolik olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak evlilik durumundaki değişikliklerin psişik bir travma olarak kabul edilebileceğini söyleyebiliriz(3,14,23).

Alkole başlama yaşı genel olarak 13-15 arasında kabul edilmektedir. 13-19 yaşlarındaki gençlerde yapılan çalışmalarda bu grubun %25'inin önemli miktarda, geriye kalan %75'inin ise fırsat buldukça alkol aldığı görülmüştür. Alkole başlama yaşı çeşitli toplumlarda farklılık göstermekle birlikte son yıllarda tüm dünyada bunun daha genç nesle doğru kaydığı gözlenmiştir(36).

Çeşitli dinlerin alkole tepkisi farklılık göstermektedir. Örneğin hıristiyanlarda kilise geleneklerinin de olumlu

olması nedeniyle alkol tüketimi artarken, müslümanlarda alkol kullanımını daha azdır. Musevilerde ise alkol kullanma oranı yüksek, ancak alkolizm oranı düşüktür(3,36,39).

Çeşitli istatistiklere göre büyük kentlerde halkın %75-80'i içki kullandığı halde, köy ve kasabalarda oturanların %25-30'u alkol almaktadır(3,23).

Etyoloji

Alkolizmde tek bir neden değil, nedenler topluluğundan söz edilebilir. Ayrıca nedenler bir vakadan diğerine değişim gösterir. Bu nedenle genellemeler yapmak yararsızdır. Bu da bizi, tüm nedenleri kapsamaması beklenen "bütüncü" bir yaklaşıma götürür. Ancak genelde nedenleri 3 grupta toplamak mümkündür.

1) Psikolojik Nedenler: Freud, oral fiksasyonun ve latent homoseksualitenin alkolizme neden olduğunu, alkolün oral doyum sağladığını söylemiştir(3,22,23,38). Fenichel'e göre kişi katı superegosunu yumuşatmak, böylece sıkıntı, korku ve bunalımdan kurtulmak için alkol alır(38).

Adler , tutkunluk nedeni olarak aşağılık duygusu, sorumluluktan kaçma isteği çöür, "temel güvensizlikten"söz eder (3,23,38).

Shilder "şösyal güvensizlik" kavramı üzerinde durur(3).

Davranış-bilimcilere göre alkol tutkusu koşullanma sonucu oluşur(19).

Alkoliklerin kişilik yapıları üzerinde yapılan çalışmalarda belirgin bozukluk görülmüş; engellenme eşiğinde düşüklük,

anksiyete, depresyon, izolasyon duygusu, aşırı duyarlılık, aşırı bağımlılık, otoriteye başkaldırma, cinsel alanda bozukluk gibi özelliklerin bulunduğu gösterilmiştir(3,22,23,38).

2) Toplumsal Nedenler: Toplumsal yapı, gelenek, görenek, töreler, dinsel inançlar, doğal yıkım , zorlar, göçler ile insan yaşamını etkiyen nişan, düğün, mezuniyet, işe girme, nesnel kayıplar buraya sayılabilir.

3) Biyolojik Nedenler: Çeşitli otörler, doğuştan ve kalıtsal olarak kişinin alkolizme yatkın olabileceğini öne sürmüşlerdir(3). Bu konuda aile, ikiz kardeş, üvey kardeş ve evlatlık çalışmaları yapılmıştır:

Aile Çalışmaları: Jellinek 4373 alkolik üzerinde yaptığı denemelerde bunlardan %52'sinin ana-babalarının, %25'inin de çocuklarının alkolik olduğu sonucu göstermiştir(35).

Boss (1929), 909 erkek, 166 kadın alkoliğin kardeş ve ana-babalarında yaptığı çalışmada babaların %53'ü, annelerin %6'sı, erkek kardeşlerin %30'u, kızkardeşlerin %3'ünde alkolizm bulmuştur(20). Brugger (1934) alkoliklerin babalarının %34'ünün alkolik olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar Amark (1951), Gregory (1960), Winokur ve Clayton (1968) tarafından da gösterilmiştir. Dahlberg ve Stenberg (1934) hastaneye yatan alkoliklerin %25'inin alkol alışkanlığı olan ana-babalarının ailelerinden geldiğini rapor etmiştir(20).

Winokur ve arkadaşları (1970) alkoliklerin kardeşleri arasında alkolizmin daha yüksek prevalans gösterdiğini söylemiştir. Erkek alkoliklerin bütün kardeşleri arasında yaşa-

mı boyunca aşırı miktarda içenler erkek kardeşlerin %46'sı, kız kardeşlerin %5'idir; kadın alkoliklerin kardeşleri arasında ise erkek kardeşlerin %50'si, kız kardeşlerin %8'i yaşamında alkolizm gösterir(20)

Dahlberg ve Stenberg (1934) alkoliklerin %25'inde ana-babalarından birinin alkolik olduğunu, %12 vakada ise her ikisinin birden alkolik olduğunu göstermiştir(20).

Amark (1951) periyodik ve kompulsif içen alkoliklerin diğer alkoliklere göre daha çok alkolik çocukları olduğunu rapor etmiştir(20).

Alkolizm ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmış; Brugger (1934), Amark (1951), Bleuler (1932), Winokur ve arkadaşları (1970) ve Guze ve arkadaşları (1967) alkoliklerin ailelerinde depresyon, kriminalite, sosyopati ve anormal kişiliği göstermişlerdir(20).

Tipik olan kadını alkoliklerle depresyon, erkek alkoliklerle sosyopati ilişkisidir(20).

Yapılan çalışmalarda alkolik ailelerde %20 zeka geriliğine, %25 psikopati ve davranış bozukluğuna rastlanmıştır(6).

Alkoliklerin yakınlarında alkolizm, ruhsal hastalık, epilepsi ve intihar vakalarının normal nüfusa oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir(23).

İkiz Çalışmaları: İsveçte Kaij'ın (1960) yaptığı çalışmada 174 erkek ikiz çifti incelenmiş, monozigot ikizlerde alkolizm %54, dizigot grupta %28 bulunmuştur(9,20,30).

Finlandiya'daki Partanen ve arkadaşlarının (1966) 902 erkek ikiz üzerindeki çalışmasında alkolizmde genetik predispozisyonun varlığından sözedilmiştir. Yazarlar dizigot ikizler ile kardeşleride çalışma kapsamına almışlar bu son iki grup arasında çok az bir fark olduğunu göstermişlerdir(9,20,30).

Jonsson ve Nilsson (1968) İsveç'de 7500 ikiz üzerinde çalışıp Partanen ile benzer sonuçları bulmuşlardır(9,30).

Loehlin (1972), Amerika Birleşik Devletlerinde 850 aynı cins ikiz ile yaptığı çalışmada Kaij ile benzer sonuçları bulmuştur(9,20,30).

Kaprio ve arkadaşları (1978), 11500 Finli ikiz ile çalışmış alkolizmin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu göstermiştir(30).

Üvey Kardeş Çalışması: Schuckit ve arkadaşları (1972), Amerika Birleşik Devletlerinde 32'si alkolik, 132'si alkolik olmayan 164 üvey çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, alkoliklerin %62'sinin, alkolik olmayanların %20'sinin biyolojik ana-babasının alkolik olduğunu göstermiştir(9,20,30).

Evlatlık Çalışmaları: Roe ve Burks (1945)'un Amerika Birleşik Devletlerinde 49 evlatlık ile yaptığı çalışmada biyolojik ana babası alkolik olmayan 22 kişinin %64'ünün, ana-ba-

bası alkolik olan 27 kişinin % 75'inin alkolik olduğu görülmüştür(9,20,30).

Goodwin (1973)'ün Danimarka'da yaptığı araştırmada biyolojik ana-babası alkolik olan 55 kişiden 10'unun, biyolojik ana-babası alkolik olmayan 78 kişiden 9'unun alkolik olduğu görülmüştür(9,20,30).

Cadoret ve Gath (1978) Amerika Birleşik Devletlerinde 84 evlatlık ise yaptığı çalışmada ana-babası alkolik olan 12 evlatlıktan 6 sı, ana-babası alkolik olmayan 72 evlatlıktan yalnızca 5 inin alkolik olduğu görülmüştür(9,30,38).

Bohman'ın (1978) İsveç'de 2000 evlatlıkta yaptığı araştırmada erkeklerde babası alkolik olan 89 kişinin % 39 unun, babası alkolik olmayan 723 kişinin % 13 ünün, annesi alkolik olan 42 kişinin % 29 unun, annesi alkolik olmayan 1092 kişinin % 16 sının; kadın alkolikler arasında ise ana-babası alkolik olan 197 kişinin % 3 ünün, ana-babası alkolik olmayan 796 kişinin % 2 sinin alkolik olduğu saptanmıştır(9,30).

Genetik Çalışmalar : Achte 1958 de Finlandiya'da 212 alkolik ve 1383 sağlıklı kişi üzerinde yaptığı çalışmalarda alkolizmde kan gruplarının dağılımı bakımından bir farklılık olmadığını söylemiştir(20). 1959 da ise Nordmo 939 alkolik ile yaptığı çalışmada A kan grubunda alkolizme daha sıklıkla rastlandığını söylemiştir (20,27). Camps ve Dodd 1967 de aynı sonuçları bulmuşlardır (20,27).

Cruz-Coke ve Varela 1966 da renk körlüğü, siroz ve alkolizmin birbiriyle ilişkili olduğunu bularak X'e bağlı ressesif genle geçtiği şeklindeki hipotezi güçlendirmiştir. Ancak Fialkow ve ark. 1966 da akut alkolizm belirtileri geçince renk körlüğünün de kaybolduğunu bulmuş, dolayısıyla renk körlüğünün X'e bağlı gene ait bir özellikten çok fazla içmeğe bağlı toksik ve nutrisyonel etkileri yansıttığı sonucuna varmışlardır(20).

Smith ve Brinto (1971) alkoliklerdeki renk körlüğünün genellikle irreversibl olduğunu göstermişlerdir.(20-27)

Morel, Magnan ve Legrain yaptıkları araştırmalar sonucu alkoliklerin antesedanında kalıtsal bozukluklara sıklıkla rastlandığı kanısına varmışlardır (23).

Baruk alkolizmi siklotimik kalıtımın ortaya çıkardığını söyler. Dipsomanlar arasında siklotimik olanların çoğunluğu oluşturduğu ileri sürülmektedir (23).

Ayrıca Psikoz-Manyak-Depresif gibi periyodik ruhsal hastalıklarla alkolizm ilişkisi üzerinde de durulmuş ve bu hastalıkta rol oynadığı düşünülen X kromozomun üzerindeki genetik özelliğin dipsomanlar da de rol oynayabileceği, nörotik depresyonlarla da kronik alkolizm arasında genetik yükümlülük yönünden yakınlıklar olabileceği ileri sürülmüştür (29).

Williams (1957), alkoliklerde kalıtımla geçen bir enzimatik bozukluktan Corbin ise amino-asit bozukluğundan söz etmiştir(23). Çeşitli araştırmacılar hipofiz, surrenal, tiroit

bezlerinin çalışmasında bozukluk olduğunu söylemişlerdir. Randolph (1956), alkoliklerin, alkolün elde edildiği besinler duyarlı olduğunu söylemişlerdir (23,38,39).

Alkol Metabolizması :

İçilen alkolün % 20 si mideden, kalanı ise intestinal kanaldan doğrudan doğruya kana karışıp dokulara geçer. Absorbe olan alkolün % 90-98 i karaciğerde metabolize edilir. Geri kalanı akciğer, böbrekler ve deri yoluyla atılır (16).

Etil alkol çeşitli enzimler aracılığıyla önce asetaldehit, sonra asetik asit, daha sonra da ya su ve karbondioksit dönüşür, ya da kolesterol ve protein sentezinde kullanılır(40). İlk safha hemen hemen yalnız karaciğerde, ikinci safha ise diğer bütün oranlarda görülür (8).

Alkol, santral sinir sistemi, doku ve metabolik prosesler üzerine de direkt toksik etkilidir (16). Alkolün santral sinir sistemi stimulan olduğu, enerji kaynağı olduğu fikirleri yanlıştır.

Alkol alışkanlığı, fizyolojik bağımlılığın oluşundan sonra ortaya çıkar. Uyuşturucu etkisi, bir süre sonra beyin hücrelerinin varlığı için gerekli hale gelmektedir.

Kandaki alkol yüzdesine göre kişideki semptomlar değişmektedir (6).

Alkolizmin Ortaya Çıkardığı Sonuçlar

Alkolizmin sonuçları da nedenler gibi üç bölüm altında incelenebilir:

1) Psikolojik sonuçlar : Uzun süreli alkol kullanımına bağlı Delirium Tremens, Korsakoff psikozu, alkolik hallüsinoz, alkolik paranoya, alkolik demans, Wernicke ansefalopatisi gibi klinik tablolar burada sayılır (1,6,39).

2) Toplumsal sonuçlar : Alkolün ekonomik zarar, işgücü kaybı, kaza, intihar ve cinayet gibi toplumsal sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Trafik kazaları % 10-45 oranında alkollü iken yapılmaktadır. Moore, incelediği 508 adam öldürme vakasının % 64 ünde, iki taraftan birinin alkol almış olduğunu saptamıştır (19).

3) Biyolojik sonuçlar : Alkolün doku, sistem ve organlar üzerine olan etkileri içerir. Yalnızca aşırı miktarda alkol alımı değil, alkolizmde onun ile paralel giden uzun süreli kötü beslenme alışkanlığı, ilaç kullanma, sigara içme de sistemik komplikasyonları etkiler.

a) Respiratuvar sistem üzerinde : Alkoliklerde pnömoni, bronşit, kanser gibi üst solunum yollarının kronik irritasyon sonucu olan hastalıklar normallere göre daha fazladır. Bu, alkoliklerdeki fazla sigara içme alışkanlığı ile açıklanır (14,20).

b) Gastro intestinal sistem üzerinde: Alkoliklerde gastrit, ülser, siroz ve hepatit daha sık görülür. Bu artık alkole sıkı sıkıya bağlı olduğu bilinen bir antitedir (4,14). Kissin ve Kaley 1974 de alkol alımının boyun ve özofagus kanserine yol açan faktörlerden biri olduğunu göstermiştir(31).

c) Kardiyovasküler sistem üzerinde: Ateroskleroz, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, korpulmonale, alkolik kardiyomiyopati alkoliklerde daha fazladır. (14)

d) Endokrin sistem üzerinde: Glukoz metabolizması bozukluğu, ilgili karaciğer ve pankreas bozukluğu sonucu olarak kabul edilir. Hipogonadizm, testikuler atrofi, libido azlığı ve empotans da alkoliklerde sık rastlanan durumlardır.(14)

e) Hematopoetik sistem üzerinde: Kronik alkol alışkanlığı eritrosit, lökosit ve trombositlerde bazı bozukluklar yapar.(14)

f) Kromozomlar üzerinde : Seks ve otozomal kromozomların her ikisi birden etkilenebilir ve alkoliklerde bazı kromozom bozuklukları oluşabilir. Bu bozukluklar kalıtsal olmaksızın çok sonradan oluşmak adır; bundan dolayı alkolikler gelişim anomalileri göstermezler (14)

Çalışmamızın temeli alkoliklerde kromozom bozuklukları olduğundan konunun daha iyi açıklanabilmesi bakımından genetik, kromozomlar ve kromozom düzensizlikleri hakkında genel bir bilgi aktarımı yapmakta yarar vardır.

Kromozom ve Kromozom Düzensizlikleri :

1956 yılında Tjio ve Levan'ın insan kromozomlarının sayılarını kesin biçimde saptayıp o zamana kadarki tartışmaları sona erdirmelerinden sonra kromozom araştırmaları ve bugün daha sık kullanılan tutunmuş deyim sitogenetik araştırmalar büyük boyutlara ulaşmıştır, öte yandan gerek solid dokular gerekse perifer kan lenfositlerinin invitro sistemlerde oldukça kolay ve kısa süre içeri inde üretilmeleri ve böylece bol miktarda metafazlarının elde edilmesini sağlayan yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerin başında geliştirilmiş besi yerleri (Kültür ortamı) özellikle periferdeki definitif lenfositlerin fitohemaglutinin adlı bir ekstre ile uyarılmaları ve kültürün kolşisin ile sona erdirildikten sonra hücrelerin hipotonik eriyiklerle suspansiyonlarının elde edilmesi belirtilmelidir (18,37).

Bugün sitogenetik araştırma endikasyonu alanındaki antiteler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

- 1) Obstetrik problemler (düşük ve ölü doğumlar),
- 2) Fizik ve cinsel gelişme gerilikleri (sterilite dahil),
- 3) Konjenital malformasyon sendromları,
- 4) Maligniteler,
- 5) Klastojenik, mutajenik veya karsinojenik veya benzeri eksojen fizik ve şimik ajanlara maruz kalma.

TÜRKİYE
BİLİMSEL VE TEKNİK
ARASTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

Bu antiteleri ve endikasyon alanlarını bu çalışmanın amacına uygun olmak üzere ayrıntıları ile verilmeyecek, yalnızca son nokta üzerinde durulacaktır.

İnsan kromozomları gerek fötüs gerekse erginde her türlü doku hücresinde elde edilebilmektedir. Kısa süreli diye bilinen lenfosit kültürlerinden bir hücre siklusunu izleyip 48 saatten sonra mitoz bölünmeye giren hücreler metafaz evresinde durdurulurlar. Bugün genellikle kültüre 72. saatte son verilmektedir. Hücre üremesi kolşisin ile bloke edildiğinde ve bu blokaj metafazda kromozomları kutuplara bağlayan iğ ipliklerinin parçalanmasıyla gerçekleştiğinden sitogenetik bilgilerimiz hemen tümüyle metafaz kromozomlarından kaynaklanmaktadır.

Bir metafaz kromozomu sentromerle birbirine bağlanmış iki kromatidden oluşmuştur. Eğer sentromer ortada ise median sentromerli veya metasentrik, eğer bir uca daha yakınsa submedian sentromerli veya sukmetasentrik kromozom adı verilir. İnsan kromozomları arasında akrosentrik denen kromozomlar vardır ki sentromer hemen hemen uçların birinde olup bu uçta ayrıca satellit adı verilen oluşumlar bulunur. Bu kromozom tipleri ve çeşitli kesimleri resimde görülmektedir (Resim 1).



Resim 1. Bir metafaz plâğı.

Insandaki 22 çift otozom ve seks kromozomları Denver (1960) klasifikasyonuna göre 7 grupta toplanır ve büyükten küçüğe doğru düzenlenerek birden yirmi ikiye kadar verilen numaralarda tanımlanırlar.

A grubunda 1,2 ve 3 no.lu çiftler,

B grubunda 4 ve 5. Çiftler,

C grubunda 6-12. Çiftler,

D grubunda 13 - 15 Çiftler,

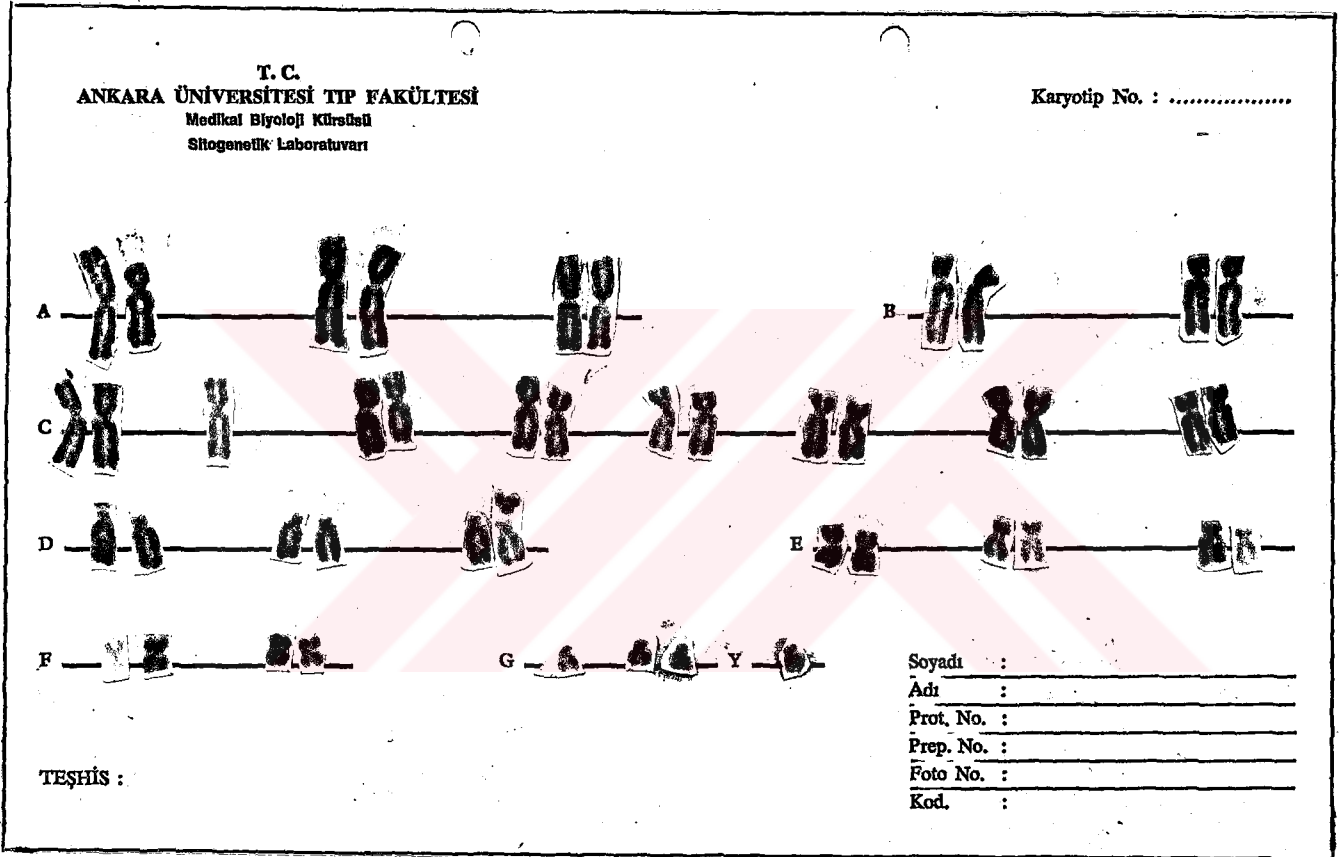
E grubunda 16 - 18. Çiftler,

F grubunda 19 ve 20. Çiftler,

G grubunda 21 ve 22. Çiftler bulunur. X kromozomları

C grup, Y kromozomu ise aşağı-yukarı G grup kromozomları büyüklüğündedir.

Tek bir hücreden elde edilen kromozomların Denver sistemine göre düzenlenmesinden karyotip denen şekil elde edilir (Resim 2).



Resim 2. Karyotip.

Denver sistemine göre teyitlenmiş insan metafaz kromozomları.

Kromozom Düzensizlikleri

Kromozom düzensizlikleri sayı ve şekil düzensizlikleri olmak üzere iki grupta incelenir.

A) Sayı Düzensizlikleri (Nümerik Düzensizlikler):

I- Euploidi : Temel kromozom sayısının katları kadar

artmalardır.

a) Monoploidi: Temel sayı, bazik sayı, maliotik sayı da denen gametik haploid sayıyı temsil eder. İnsanda gametlerdeki 23, x veya 23, y kromozom kuruluşlarını belirler ($n = 23$).

b) Diploidi : Somatik veya zigotik sayının temsil eder. Kromozom sayısının erkekte 46, xy, dişide 46, xx şeklinde oluşudur ($2n = 46$).

c) Triploidi : Bir hücrede temel sayının üç katı kromozom bulunması halidir ki insanda yaşamla bağdaşmaz ($3n = 69$).

d) Poliploidi : Temel sayının daha çok katları olan kromozom sayıları.

II- Aneuploidi : Diploid sayının katı kadar olmayan artma veya azalmalardır.

a) Nullizomi : Karyotipte homolog bir çiftin hiç olması halidir. ($2n - 2 = 44$)

b) Monozomi : Karyotipte bir kromozomun bulunmamasıdır ($2n - 1 = 45$).

c) Trizomi : Karyotipte bir fazla kromozom vardır ($2n + 1 = 47$).

d) Tetrazomi : İki ekstra kromozom bulunması halidir ($2n + 2 = 48$).

Kromozomlardaki sayı değişiklikleri hücre bölünmesindeki meiosis sırasındaki eksojen faktörlerle oluşur.

B) Şekil Düzensizlikleri (Strüktürel Değişiklikler):

I- Delesyon : Bir veya birkaç darbe sonucu kromozomun bir parçası kopar. Bu parçanın hücreden uzaklaşmasıyla kromozom eksilmesi meydana gelir.

II- Duplikasyon : Ya kırıklara veya başka kromozomlardan kopan parçaların eklenmesine bağlı olarak artmalar gözlenmiştir.

III- İnversiyon : Bir kromozomda iki kırığın bulunması sonucu kopan parçaları ters dönmesini belirler. Bunun sonucunda ya disentrik kromozom ya da yüzük kromozom oluşur.

IV- Translokasyon : Çeşitli parçaların kromozomlar arasında ya bir yönde veya karşılıklı olarak yer değiştirmelerinden ileri gelir.

V- İzokromozom : Sentromerin normalde olduğu gibi boyuna değil de enine bölünmesi ile oluşan bir bozukluktur.

Kromozomların şekil düzensizliklerinin temeli hücre hayatının hemen her evresinde genellikle eksojen faktörlere bağlı kırıklara yol açan darbelerin meydana gelmesidir. Eğer bu darbeler fazla veya şiddetli ise hücrenin ölmesi olasılığı büyüktür. Eğer hücre ölmemiş ise kromozomlar ya kırıkların oluşturduğu veya yine kırıklardan kaynaklanan yeni düzenlemelerle düzensiz kromozomları oluştururlar. İlginçtir ki kırıklar ve yeniden düzenlenmiş kromozomlar uzun süre yaşayabilmektedirler.

Kromozom kırıklarına genellikle klastojenez, kırılmalara yol açan etkenlere de klastojenik ajanlar denir. Bunların arasında, çeşitli radyasyonların prototip oldukları bilinmektedir. Daha sonraki yıllarda klastojenik ajanların sayıları artmış, gerek tedavi amacıyla alınan bazı ilaçların, gerekse yaşam biçimi sonucu kaçınılmaz olarak maruz kalınan kimyasal maddelerin kromozom kırıkları oluşturdukları gösterilmiştir. Bazı antibiyotikler, insektisidler ve bazı kozmetikler bunlar arasında sayılabilir (37).

Alkolün Kromozomlar Üzerine Klastojenik Etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar da etanolün klastojenik olduğunu göstermiştir. Etanolün insanda mutajenik etkili olduğu daha 1930 larda Agnes Bluhm'un farelerde yaptığı çalışmalarında düşünülmektedir (31).

Rieger ve Michealis 1967 de, Rieger ve arkadaşları 1975 de vicia faba kök ucu hücrelerinde de etanolün kromatit düzensizlikleri oluşturduğunu görmüşlerdir (34).

Bregman 1971 de yaptığı invitro çalışmalarında insan lökositlerinin % 1,2 konsantrasyonunda etanole 4-48 saat süreyle maruz bırakılmasında sonra kromatid tipi aberasyonların arttığını göstermiştir (7).

Daha sonra etanolün erkek farelerde dominant lethal mutasyonlar yaptığı saptanmıştır (5). Badr yaptığı çalışmada

kontrol ve denek grubu olmak üzere 12 şerlik iki fare grubunda uygulama yapmış, kontrol grubuna su verilmiş, diğer gruba % 40 lık etil alkolden 0,1 ml. verildikten 1-6 hafta sonra kromozom analizi yapmış, alkollü grup farelerde belirgin şekilde dominant lethal mutasyonlar olduğunu göstermiştir. % 60 lık etil alkol verilen farelerde mutasyon daha çok olmuştur(5).

De Torok (1972) 60 alkolik olmayan, 100 alkole bağlı organik beyin sendromu olan hasta, 100 alkolik hasta ve 5-15 yıldır içki almayan 20 eski alkolik üzerinde yaptığı çalışmada alkoliklerde (halen içen ve organik beyin sendromu olan gruplar) çok yüksek sıklıkta anöploidi (sayısal değişiklik) olduğunu göstermişlerdir. Normal metafaz sıklığı ($2n=46$) organik beyin sendromlularında % 4,4, alkoliklerde % 23,60, eski alkoliklerde % 47,17 alkolik olmayanlarda ise % 91,60 bulmuşlardır(13). Böylece alkolün bitkiler (34) ve hayvanlar (5) için söz konusu olan mutajenik aktivitesinin insanlar için de geçerli olduğunu göstermişlerdir.

Lorna Lily (1975) disulfram ile tedavi edilen 12 alkolik, tedavi görmemiş 7 alkolik ve 4 kontrol ile yaptığı çalışmada iki grup alkolik arasında kromozom aberasyonlarının sıklığı açısından herhangi bir değişiklik saptamamış, ancak alkoliklerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğuna işaret etmiştir(25).

Obe ve Herha (1975) 22 kronik alkolikte periferik lenfositlerden elde edilmiş kromozomlarda kromatit ve kromozom tipi kırılma ve yeniden düzenlenmelerin ve böylece anormal kromozomların arttığını saptamışlardır. Araştırmacılar alkol bağımlılığı olan 60 yaşında, 25 yıllık bir kronik alkolikte akromatik lezyonlar, kromatit kırıkları, izokromatik kırıkları ve 2 sentromerli anormal kromozom saptamıştır(31).

Felix Mitelman ve Jan Wadstein (1978) de ortalama yaşı 47 olan 10 gama tip alkolik hasta ile yaş ortalaması aynı olan 10 kontrol grubunu sitogenetik araştırmaya tabi tutmuş, her kişiden 200 metafaz analize etmiş, kromozomlarda hem yapı, hem sayı değişiklikleri bakımından anlamlı farklılıklar bulmuş ve aşırı miktarda alkol alımının kromozom sapmalarının sıklığını arttırdığını göstermişlerdir(28).

Véghelyi ve Oszcovics (1978) akut alkolizm gösteren 7 vakada yaptıkları çalışmada akut alkolizmde kromozom bozukluğu olmadığını, ancak asetaldehidin bozukluk ortaya çıkardığını; disulfram tedavisindeki hastalara kan örneğinin alınmasından 15-20 dakika önce etanol içirilmesinden sonra kromozom bozukluklarında artış olduğunu göstermiştir(32).

Obe ve Ristow (1979) 150 kronik alkolik ve 83 alkolik olmayan kişi üzerinde yaptığı çalışmada alkoliklerde kontrole göre 11 kez daha fazla exchange tip aberasyon görüldüğünü

ve bunun vakaların yaşlarına bağımlı olduğunu göstermişlerdir. Yaşlı alkoliklerin daha uzun süre içki aldıklarını söyleyerek yaş ile birlikte içki süresinin de faktör olduğunu belirtmişlerdir (32).

Araştırmacılar etanolün mutajenik aktivitesi dışında, asetaldehidin de kromozom bozukluklarında sorumluluğu olabileceğini söylemişlerdir (32).

Alkolün kromozomlar üzerine etkisi ve bunun ortaya çıkaracağı sonuçlar üzerindeki çalışmalar gittikçe yoğunlaşmaktadır.

Bizim de bu araştırmamızda üzerinde durduğumuz kronik alkol alımının kromozom düzeyindeki etkilerini incelemektir. Bugüne dek ülkemizde böyle bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

A) Materyal :

Bu çalışmada A.Ü.T.F. Psikiyatri Kliniğinde kronik alkolizm tanısı ile yatan 25 vak'a alınmıştır. Vak'aların seçimi ve araştırmaya alınması aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır:

- 1) Daha önce belirtilen "Alkolizm Tanı Kriterleri"ne uygun olması,
- 2) Erkek olması,
- 3) Primer konjenital herhangi bir anomali veya düzensizliğin bulunmaması,
- 4) Malignite kuşkusunun olmaması,
- 5) Alkolizm dışında psikiyatrik yakınma ya da bozukluk belirtilerinin olmaması,
- 6) En az on yıl önce alkole başlamış olması,

- 7) Tedaviye başlanmamış olması,
- 8) Daha önce radyasyon yapılmamış olması,
- 9) En az 6 aydır uzun süreli ve yüksek dozda herhangi bir ilaç almamış olması,
- 10) En az 6 ay içerisinde infeksiyöz herhangi bir hastalık geçirmemiş olması.

Vak'a sayısı, deneklerin alınmasında çok seçici davranılma ve kliniğin dışında ayrı bir laboratuvarında (Genetik Laboratuvarında) çalışma zorlukları nedeniyle 25 ile sınırlı kalmıştır.

Araştırmada kontrol grubu olarak A.Ü.T.F. Genetik Kürsüsüne başvuran, yaşları, seçilen alkoliklere benzer olan 25 erkekte alınıp aynı yöntemle hazırlanan materyal kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarına ait deneklerin klinik kayıtları Ek-I de verilmiştir.

B) Yöntem :

Kullanılan yöntemler klinik ve laboratuvar düzeyde olmak üzere gruplandırılarak aşağıda açıklanmıştır.

1) Klinik Yöntemler : Klinikte yatırılıp dosyası çıkarıldıktan sonra anamnezi alınıp psikiyatrik ve fizik muayenesi yapılan hastalara uygulanmıştır.

Bunlara bir soru kağıdı hazırlanmış, soru kağıdının anamnez kısmının hastalar tarafından kolayca anlaşılabilir ve cevap verilebilir nitelikte olup olmadığı önce yedi hasta üye-

rinde denenmiştir. Aksayan taraflar düzeltilmiş ve sonra hastalara uygulanmıştır (Ek-II).

2) Laboratuvar Yöntemleri: Sitogenetik Çalışma: Materyel kısmında sayılan kriterlere göre seçilen vak'alardan kromozom tetkikleri için hastanın kliniğe yatarak alkol almadığı dönemden bir gün sonra aseptik olarak steril heparinize enjektöre 1 cc. kadar venöz kan alınmıştır. Bundan sonraki teknik aşağıdadır:

a) Kültür ortamının hazırlanması : Standardizasyonu sağlamak amacıyla kültür yerleri daha önceden aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

TC Medium 199 (Difko 4 ml)

Fetal calf serum (Difko 1 ml)

Bacto-phyto-hemaglutinin (Difko 0,25 ml)

b) Buzlukta bekletilen kültür şişeleri oda ısısına getirilir.

c) 0,5 cc venöz kan steril koşullarda şişeye konup ağzı kapatılır.

d) 37°C de etüvde inkübasyona bırakılır.

e) 72 saat sonunda etüvden çıkarılıp 0,5 ml kolşisin (25 mikrogram/ml konsantrasyon olacak şekilde) kültür şişesine eklenir.

f) 3 saat 37°C lik etüvde inkübasyona bırakılır.

g) Kültüre son verilerek şişe içeriği santrifüj tübüne aktarılır ve 700 RPM ile 10' santrifüj edilir.

h) Supernatant atılıp sediment 2 ml Potasyum klorür solusyonu ile muamele edilir.

i) Santrifüj edilip üstteki sıvı atılır.

i) Hipotonik muamele tamamlanır.

j) Santrifüj edilip sediment metanol-asetik asit karışımı ile soğukta 2 saat tespit edilir.

k) Santrifüj edilip sediment taze fiksatörle suspanse edilir.

l) Suspansiyondan alınan 1-2 damla, ıslak temiz lam üzerine püskürtülür ve alevde kurutulur.

m) Böylece hazırlanan preparatlar Giemsa boya eriyiği ile boyanır, lamelle kapatılır.

Preparatlar önce ışık mikroskobu ile incelenmiş, küçük büyütme ile yapılan ilk tarama sonucu metafaz plağı bulunmayan ya da kromozomları iyi seçilemeyen preparatlar teknik bakımından yetersiz sayılarak incelenmeye alınmamışlardır. Daha sonra immersiyon objektifi ile hücre ve metafaz plakları değerlendirilmiştir. Özel olarak hazırlanan bir forma göre her metafaz plağının önce lokalizasyonu yapılmış, sonra total kromozom sayısı bulunmuş ve şekil düzensizlikleri saptanmıştır. Böylece her vakadan en az 50 metafaz plağı sayılmıştır.

Immersiyon objektifi kullanılarak mikrofotografı elde edilmiş ve hazırlanan fotoğraflardan giriş bölümünde söylenen Denver sistemi uyarınca karyotipler hazırlanmıştır. Her vakadan 10 karyotip hazırlanmakla yetinilmiştir.

Metafaz plaklarının çekilen fotoğrafları ve hazırlanan karyotipler tez sahibinde saklıdır.

Araştırmada şu sitogenetik bulgular değerlendirmeye alınmıştır.

1- Şekil ve renk düzensizlikleri

- a) Gap veya akromatik lezyon: Bir kromatid kalınlığını aşmayan boya almamış veya açık boyanmış kesimler. Bunların iki kromatide birden görülmesi halinde izokromatid gap deyimi kullanılmıştır.
- b) Kromatid kırığı: Kromatidlerin yalnızca birinde kromatid kalınlığından daha fazla açıklığın bulunmasıdır.
- c) Kromozom kırığı : Kromozomun her iki kromatidinde birden bir kromatid kalınlığını aşan aralık bulunması.
- d) Dissentrik kromozom : Kromatidden kopan parçanın diğer kromatide, ondan kopanın da berikine yapışması sonucu olan iki sentromerli kromozom.
- e) Satellit assosiasyonu: D ve G grup kromozomlar arasında satellitleri birbirine yönelik ve aralarında bir kromatid kalınlığını aşmayan yakınlık bulunması.

2- Sayı düzensizlikleri :

- a) Hipodiploidi: 46 kromozomdan az kromozom içeren plaklar.

b) Hiperdiploidi : 46 kromozomdan fazla kromozom içeren plaklar.

Araştırmada vakalar toplandıktan sonra verilerin dökümüne geçilmiştir. Anket formundaki yanıtlar için istatistiksel analiz olanaksız olduğundan yalnızca yüzdeler halinde verilmiştir.

Kromozom düzensizliklerine ait bulgular, tablolar çıkartılarak istatistik analizleri yapılmıştır. Analizde tablolara χ^2 istatistik testi uygulanmıştır.

B U L G U L A R

Bu bölümde öncelikle hasta ve kontrol grubuna ait tanıttıcı bilgiler, daha sonra da çalışma bulgularına yer verilmiştir.

Bulgular tablolar halinde gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu olarak 25 er kişi alınmıştır.

Kliniğimize yatan kadın alkolik sayısının sınırlı olması nedeni ile alkolik grubu yalnızca erkekler oluşturmaktadır. Kadınların fizyolojik, hormonal durumlarına göre kromozomlarında değişiklik daha çok olduğundan kontrol grubuna da kadın alınmamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki deneklerin kromozom düzensizliklerine ait çizelgeler aşağıda verilmiştir.

No.	Yaş	İçki Süresi	İçki Miktarı	Akromatik Lezyon	Kromatik Kırığı	Kromozom Kırığı	Satellit Assos.	Dis. Krom.	Hipo- diplo.	Hiper- diplo.
1	37	20	2	7	2	-	9	-	x	-
2	33	10	1	5	2	-	10	-	x	-
3	59	30	3	5	2	-	5	-	-	-
4	37	15	3	4	2	-	4	-	-	-
5	29	13	2	3	1	-	-	-	-	-
6	29	15	2	4	2	-	4	-	-	-
7	35	15	1	3	1	-	3	-	-	-
8	35	21	2	6	2	-	11	-	-	-
9	55	30	1	6	2	1	11	-	-	x
10	36	13	1	2	1	-	2	-	-	-
11	37	20	2	4	2	-	6	-	-	-
12	36	15	2	4	1	1	-	-	x	-
13	31	14	2	0	1	-	11	-	x	-
14	46	20	3	0	10	-	0	-	-	-
15	41	22	2	6	2	-	7	-	-	x
16	32	14	2	4	1	-	5	-	x	-
17	31	22	2	5	2	-	0	1	-	-
18	30	17	4	6	2	-	4	-	-	-
19	39	22	2	8	2	-	10	-	x	-
20	46	25	1	4	2	-	5	-	-	-
21	42	26	4	10	3	-	10	-	-	x
22	35	23	4	6	2	-	6	-	x	-
23	55	39	3	7	0	2	11	-	-	-
24	54	26	2	5	2	-	6	-	x	-
25	35	15	2	4	2	-	5	-	-	-

ÇİZELGE 1. Alkolik grupta kromozom bozukluklarını gösteren çizelge.

NOT : İçki süresi yıl, günlük içki miktarı şişe (35 cc rakı) cinsinden gösterilmiştir.

No.	Yaş	Akromatik Lezyon	Kromatid Kırığı	Kromozom Kırığı	Satellit Assos.	Dis. Krom.	Hipo- diplo.	Hiper- diplo.
1	33	2	1	-	4	-	-	x
2	44	2	2	-	5	-	-	-
3	43	2	2	-	4	1	x	-
4	31	1	1	-	3	-	-	-
5	33	1	1	1	3	-	-	-
6	39	1	1	-	5	-	-	-
7	34	0	0	-	3	-	-	-
8	36	1	0	-	3	-	-	-
9	33	2	1	-	3	-	-	-
10	36	0	0	1	6	-	-	-
11	35	0	1	-	3	-	-	-
12		1	1	-	3	-	x	-
13	33	0	0	-	0	-	-	-
14	30	0	0	0	1	-	-	-
15	28	0	0	0	0	-	-	-
16	29	0	0	0	0	-	-	-
17	30	0	0	0	1	-	-	-
18	44	2	2	-	6	-	-	-
19	44	2	1	1	4	-	-	-
20	40	1	0	1	5	-	-	-
21	41	1	1	-	6	-	-	-
22	30	1	1	-	2	-	-	-
23	38	2	1	-	4	-	-	-
24	50	4	2	1	7	-	-	-
25	45	3	2	-	7	-	x	-

ÇİZELGE 2. Kontrol grubunda kromozom bozukluklarını gösteren çizelge.

TABLO : 1

DENEKLERİN YAŞ DAĞILIMI

Yaş grupları	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
20 - 29	2	8	2	8
30 - 39	15	60	15	60
40 - 49	4	16	7	28
50 - 59	4	16	1	4
Toplam	25	100	25	100

Tablo 1'de hasta ve kontrol gruplarına ilişkin yaş dağılımı verilmiştir. Hasta grubunda en küçük yaş 29, en büyük yaş 59 olup, yaş ortalaması 39,0 dur. Kontrol grubunda ise en küçük yaş 28, en büyük yaş 50 olup, yaş ortalaması 36,5 dur.

TABLO : 2

DENEKLERİN MEDENİ HAL DAĞILIMI

	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
Evli	19	76	25	100
Bekar	1	4	-	-
Boşanmış	4	16	-	-
Ayrı yaşayan	1	4	-	-
Toplam	25	100	25	100

Hasta grubunda 19 evli, 4 boşanmış, 1 bekâr ve 1 ayrı yaşayan varken, kontrol grubundakilerinin hepsi evlidir.

TABLO : 3

DENEKLERİN EĞİTİM DÜZEYİNE GÖRE DAĞILIMI

<u>Bitirdiği Okul</u>	<u>Hasta</u>		<u>Kontrol</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Okur-Yazar değil	-	-	3	12
İlkokul	12	48	12	48
Orta okul	7	28	2	8
Lise	3	12	2	8
Yüksek okul	3	12	6	24
Toplam	25	100	25	100

Tablo 3 de iki gruptaki deneklerin eğitim dağılımı görülmektedir. Hasta grubunda okur-yazar olmayan yokken, kontrol grubundakilerin % 12 si okur-yazar değildir. Her iki grupta da kümelene ilköğretim grubundadır.

TABLO : 4

DENEKLERİN MESLEK - İŞ DAĞILIMI

	<u>Hasta</u>		<u>Kontrol</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Memur	8	32	8	32
İşçi	2	8	9	36
Serbest	13	52	8	32
Emekli	2	8	-	-
Toplam	25	100	25	100

Hasta grubunda : 52 serbest, % 32 memur, % 8 işçi ve % 8 emekli varken, kontrol grubundakilerin % 36 sı işçi, % 32 si memur ve % 32 si serbest meslek mensubudur.

TABLO : 5

HASTA GRUBUNUN İÇKİ SÜRESİNİ GÖSTEREN TABLO

<u>Yıl</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
10 - 19 yıl	11	44
20 - 29 yıl	11	44
30 - 39 yıl	<u>3</u>	<u>12</u>
Toplam	25	100

Hasta grubunda en kısa süre içen 10 yıldır, en uzun süre içen 39 yıldır içki içmektedir. Ortalama içki süresi 20,08 yıldır.

TABLO : 6

HASTA GRUBUNUN GÜNLÜK İÇKİ MİKTARINI GÖSTEREN TABLO

<u>Günlük içki miktarı</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
35 cc. rakı	5	20
35 - 70 cc rakı	12	48
70 - 105 cc rakı	4	16
105 cc den fazla rakı	<u>4</u>	<u>16</u>
Toplam	25	100

Hasta grubunda en az içen günde 1 küçük rakı (35 cc) içmekte, en çok içen de günde 2 büyük (2 x 75 cc.) rakı içmektedir. Ortalama içilen miktar : 2,28 küçük şişe : 79,80 cc. rakıdır.

TABLO : 7
DENEKLERİN KROMOZOMLARINDA ŞEKİL BOZUKLUKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

<u>Bozukluk Tipi</u>	<u>Hasta</u>	<u>%</u>	<u>Kontrol</u>	<u>%</u>
Akromatik lezyon	118	9,4	29	2,3
Kromatid kırığı	51	4,0	21	1,7
Kromozom kırığı	4	0,3	5	0,4
Disentrik kromozom	1	0,1	1	0,1
Satellit assosiasyonu	155	12,4	88	7,0
Toplam	329		144	

Her hasta için 50 mitoz incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında 1250 şer mitozda sayılan bozukluk tipleri karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında kromozom bozukluğu farkları istatistiksel olarak $\alpha = 0,01$ yanılma düzeyinde anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 14,69$, $P < 0,01$).

En çok görülen bozukluk her iki grupta da satellit assosiasyonu, akromatik lezyonlar, daha sonra da kromatid kırıklarıdır.

Hastalarla kontrollerin akromatik lezyon sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,01$). Her iki grup arasında kromatid kırıkları sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,01$). Her iki grupta kromozom kırıkları farkı anlamlı bulunmamıştır ($P > 0,01$). Disentrik kromozom sayıları farkı da anlamlı bulunmamıştır ($P > 0,01$). Hasta ve kontrol gruplarında satellit

assosiasyonu sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,01$).

TABLO : 8

DENEKLERİN KROMOZOMLARINDA SAYI BOZUKLUKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

<u>Bozukluk tipi</u>	<u>Hasta</u>	<u>%</u>	<u>Kontrol</u>	<u>%</u>
Hipo-diploidi	8	32	3	12
Hiper-diploidi	3	12	1	4
Toplam	11	44	4	16

Kontrol grubunda deneklerin % 16 sında aneuploidi bulunduğu halde, hasta grubunda aneuploidi oranı % 44 bulunmuştur.

TABLO : 9

DENEKLERDE YAŞ İLE AKROMATİK LEZYON İLİŞKİSİ

<u>Yaş Grupları</u>	<u>Hasta</u>			<u>Kontrol</u>		
	<u>n</u>	<u>Lezyon</u>	<u>Ortalama</u>	<u>n</u>	<u>Lezyon</u>	<u>Ortalama</u>
20 - 29 yaş	2	7	3,50	2	0	0
30 - 39 yaş	15	68	4,25	15	12	0,80
40 - 49 yaş	4	20	5,00	7	13	1,86
50 - 59 yaş	4	23	5,75	1	4	4,00
Toplam	25	118		25	29	

Tablo 9 da görüldüğü gibi renk bozuklukları yaş ilerledikçe artmakta ve bu sayı alkol grubunda kontrole göre daha fazla olmaktadır.

TABLO : 10
DENEKLERDE YAŞ İLE KROMOZOMAL KIRIK
İLİŞKİSİ

Yaş Grupları	Hasta			Kontrol		
	n	Lezyon	Ortalama	n	Lezyon	Ortalama
20 - 29	2	3	1,50	2	0	0
30 - 39	15	26	1,73	15	11	0,73
40 - 49	4	17	4,23	7	12	1,71
50 - 59	4	1	1,75	1	3	3,00
Toplam	25	45		25	26	

TABLO : 11
DENEKLERDE YAŞ İLE SATELLİT ASSOSİYASYONU
İLİŞKİSİ

Yaş grupları	Hasta			Kontrol		
	n	Lezyon	Ortalama	n	Lezyon	Ortalama
20 - 29	2	10	5,00	2	0	0
30 - 39	15	90	6,00	15	44	2,93
40 - 49	4	22	5,50	7	37	5,29
50 - 59	4	3	8,75	1	7	7,00
Toplam	25	125		25	88	

TABLO : 12

HASTA GRUBUNDA İÇKİ SÜRESİ İLE AKROMATİK LEZYON
İLİŞKİSİ

<u>İçki Süresi</u>	<u>n</u>	<u>Lezyon</u>	<u>Ortalama</u>
10 - 19 yıl	1	39	13,0
20 - 29 yıl	1	61	5,5
30 - 39 yıl	3	18	6,0
Toplam	25	118	

TABLO : 13

HASTA GRUBUNDA İÇKİ SÜRESİ İLE KROMATİD KIRIĞI VE KROMOZOM KI-
RIĞI İLİŞKİSİ

<u>İçki Süresi</u>	<u>n</u>	<u>Lezyon</u>	<u>Ortalama</u>
10 - 19 yıl	11	17	1,5
20 - 29 yıl	11	31	2,8
30 - 39 yıl	3	5	2,3
Toplam	25	55	

TABLO : 14

HASTA GRUBUNDA İÇKİ SÜRESİ İLE SATELİT ASSOSİYASYONU İLİŞKİSİ

<u>İçki Süresi</u>	<u>n</u>	<u>Lezyon</u>	<u>Ortalama</u>
10 - 19 yıl	11	58	5,2
20 - 29 yıl	11	70	6,3
30 - 39 yıl	3	27	9,0
Toplam	25	155	

T A R T I Ő M A

Bu bölümde bulguların tartışması ve değerlendirilmesi yapılacaktır.

Tezimizin ana konusu dışında kalmakla birlikte bu çalışmamızda alkol kullanımının yaş, medeni hal, eğitim ve meslek gibi bazı parametrelerle olan ilişkilerinin kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak yapılan değerlendirmelerini de yazmakta yarar görmekteyiz. Zira bu ilerde alkoliklerde kromozomlar üzerinde yapılacak çalışmaların daha geniş ve açıklayıcı nitelikte olmasını sağlayabilecektir.

Yaş ortalamasının hasta grubu için 39.0, kontrol grubu için 36,5 olduğu görülmektedir. 50-59 yaş grubundaki kümelenmenin kontrol grubuna kıyasla daha fazla olması hasta grubu için yaş ortalamasının yüksek olmasına yol açmıştır.

Kontrol grubu eneklerinin hepsinin evli olmasına karşın hasta grubunda deneklerin % 76 sı evlidir, diğerleri değişik kategorilere serpilmiştir (boşanmış, bekâr, ayrı yaşayan). Alkolizmin gerek ortaya çıkışında gerekse gidişi esnasında sosyal komplikasyonları gözönüne alındığında evlilik bundan en fazla etkilenen kurumdur. Nitekim hasta grubumuzda boşanma ve ayrı yaşama gibi haller (toplam % 20) alkolizmin ortaya çıkışı ile evliliğin etkilenebileceğini gösteren literatür bulguları ile paralellik göstermektedir (14).

Eğitim dağılımında oldukça ilginç bir kümelenme görülmektedir. Şöyle ki hasta grubunda okur-yazar olmayan tek kişi yokken kontrol grubunda bu kesim % 12 oranında temsil edilmektedir. Bunun nederi genelde kliniğimize yapılan başvurularında okur-yazar olmayan popülasyonun ihmal edilebilir oranda olması (11), öte yandan kontrol grubu deneklerinin seçildiği genetik kürsüsünün yaklaşık tüm disiplinlerden geçen başvurulara cevap vermekte olmasındandır.

Üzerinde duracağımız husus orta ve yüksek eğitim grubunda kontrol grubu lehine ortaya çıkan farklılıktır. Şöyle ki kişilerin alkole yöneliminde alkole ilgili duygusal yatırımları ve dolayısıyla alkole verilen önem, eğitim durumları yanı sıra toplumsallaşma kapasiteleri ile de yakından ilişkilidir. Toplumsallaşma, bağımlılık sınırındaki kişiye bazı denetleme mekanizmalarını ullanma olanağı verirken düşük eğitim grubunda alkol alımı nihai bir çözüm olarak görüldüğünden ba-

çımlılık daha kolay gelişmektedir. Özellikle Batı Avrupa'da yapılan saha çalışmalarında ortaya çıkan bu husus çalışmamızda da bir kez daha doğrulanmıştır(14,22).

Hasta grubunda serbest meslek mensupları % 52 lik temsil oranı ile yoğun bir kümelenme oluşturmaktadır. Bu grupta gerek iş, gerek işin niteliği ve gerekse zaman ayarlayabilme açısından alkol alımının daha da popüler olduğu, dolayısıyla alkol sorununun daha sık görüldüğü söylenebilir. Esasen alkolizmin sosyo-kültürel etyolojik nedenleri arasında sosyal yapı ve sosyal çevrenin önemi artık bilinmekte ve vurgulanmaktadır. Çalışmamızda bu bir kez daha gözlenen bulgu olarak ortaya çıkmıştır.

Hasta grubunun içki süresi ve günlük içki miktarı tabloları birlikte değerlendirildiği zaman alkolizm kriteri açısından homojeniteyi gösteren bir durum sergilemektedir. Çünkü kişinin alkole ilişkisinde günlük tüketim miktarı kadar toplam tüketim süresi de ele alınmalıdır. Kaldı ki hasta grubunda ortalama içki süresi 20.0 yıl ve ortalama günlük içki tüketimi 79.8 cc. rakıdır. Her iki ortalama rakam da genel olarak bizim kültürümüzde içki ve içme ile ilgili kabuledilebilir sınırların çok üstündedir. Yani deneklerin tamamı kronik alkolizm kriterlerine uyan vakalardır.

Deneklerin kromozomlarındaki şekil bozukluklarını gösteren Tablo 7 de iki grup arasında belirgin farklılıklar vardır.

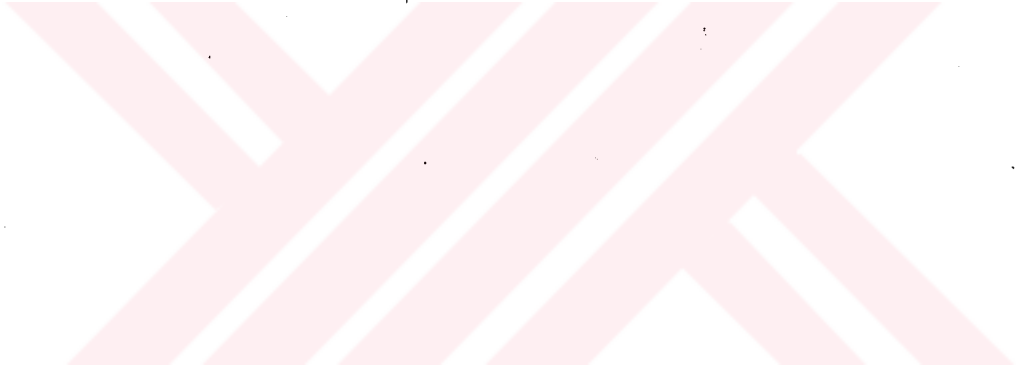
Hasta ve kontrol grupları arasında sözü edilen bu tür farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 14,69, P < 0,01$).

En çok görülen bozukluklar her iki grupta da satellit assosiasyonu ve akromatik lezyonlar biçiminde olup daha sonra bunu kromatid kırıkları izlemektedir. Obe-Herha ve Mitelman-Wadstein çalışmalarıyla ortaya konulan bu husus çalışmamızda bir kez daha kanıtlanmıştır.

Tablo 8'de kromozom sayı bozukluklarına ait dağılım yansıtılmaktadır. Kromozom sayısında azalma biçiminde ortaya çıkan patoloji hasta grubu lehine artış göstermekte olup, bu Mitelman-Wadstein'in araştırma sonuçlarını destekleyen bir bulgudur.

Tablo 9-10-11'de hasta ve kontrol grubu akromatik lezyon, kromatit ve kromozom kırığı, satellit assosiasyonu gibi kromozomal patolojiler açısından karşılaştırılmıştır. Sözü edilen bu patolojilerin biyolojik yaşlanma ile korelasyonu bilinen bir olgudur (37). Ancak yaşlanma sürecinde daha ileri yaş gruplarında; hasta grubunda bu patolojilerin kontrole kıyasla daha sık görülmesi; biyolojik yaşlanmanın dışında sonucu etkileyen bir başka parametreyi akla getirmektedir ki bu da alkoldür. Her 3 tablodan edinilen genel izlenim alkol, kromozom yapısını biyolojik yaşlanma sürecinde en az onun kadar etkileyen hatta bu süreci olumsuz patolojik bir gidişe dönüştüren bir faktördür. Kaldı ki bu son söylediğimiz, olaya içki içme süresi

ve kromozom patolojisi açısından bakıldığı zaman da kolayca görülecek niteliktedir. Şöyle ki, tablo 12,13,14'de hasta grubunda içki süresi arttıkça patolojinin görülme sıklığı da paralel olarak artmaktadır.



S O N U Ç

Sonuç olarak; kromozom bulgularının belirli özellikler gösterdiği, bazı verilerde ampirik, bazı veriler arasında da istatistiksel anlam taşıyan ilişkiler bulunduğu saptanmıştır. Bu veriler ve elde edilen sonuçlar, bu alanda yapılacak diğer araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

Bu çalışma, bu konuda denek bulma ve Genetik Laboratuvarı gibi ayrı bir laboratuvarda çalışma güçlükleri nedeniyle küçük bir grup üzeri de yapılmıştır. Bu nedenle büyük savlar ortaya koymaktan çok, ileride yapılacak çalışmalara bir basamak olabileceği umundadır. Bu küçük ölçekte de olsa, alkolün genetik yapı üzerinde; özellikle uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları çalışmamızda bir kez daha doğrulanmaktadır.

Prospektif çalışmalara duyulan gereksinim; bu alanda sadece medikal değil sosyal planda da yapılacak önleyici-koruyucu çalışmalar için, bir ön şart haline gelmiştir.

Ö Z E T

Bu alışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatan 25 kronik alkoliğin kromozom tetkikleri yapılarak, elde edilen sonuçlar aynı sayıdaki kontrol grubu denekleri bulguları ve literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır.

K A N A K L A R

- 1- ADASAL, R.: Normal ve Anormal Açından Psikososyal Yönleriyle Kişilik ve Karakter Portreleri., s: 245, 1. bası, Minnetoğlu Yayınevi, İstanbul, 1978.
- 2- ADASAL, R.: Ruh Hastalıkları, s: 113, 2. bası, A.Ü. Basımevi, Ankara, 1973.
- 3- ALDOĞAN, E.: Alkoliğin Alkol ile Obje Olarak İlişkisi, Uzmanlık Tezi, 1974.
- 4- ALPTUNA, E.: Alkol ve Karaciğer, Dirim, 55: 223-227, 1982.
- 5- BADR, F.M., BADR, R.S.: Induction of dominant lethal mutation in male mice by ethyl alcohol. Nature (Lond.) 253, 134-136, (1975).
- 6- BEĞEN, Z.: Alkolizm ve Psikopatolojisi, Tıp Dünyası, 47: 295-310, 1974.

- 7- BREGMAN, A.A.: Cytogenetic effects of ethanol in human leukocyte cultures. EMS Newsletter 4,35-36(1971).
- 8- CATANZARO, R.J., BROSIN, H.W.: Alcoholism. The Total Treatment Approach, 5-3 , Charles C. Thomas Pub., U.S.A., 1968.
- 9- COUZIGOU, B.F.: L'alcoolism, maladie en partie héréditaire ? Nouv.Presse Med. 1981. Oct. 31, 10(39), 3237-40.
- 10- ÇİFTER, İ.: Organik Kaynaklı Ruhsal Tepkiler, 1. bası. GATA Eğitim Yayınları, Ankara, 1980.
- 11- ÇAĞLAYAN, H.: A.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine Bir Yıl İçinde Yapılan Başvurular Üzerine Bir Değerlendirme, Uzmanlık Tezi, 1978.
- 12- Devlet İstatistik Enstitüsü Yayınları, 1979.
- 13- DE TOROK, D.: Chromosomal irregularities in alcoholics, Ann. N.Y. Acad. Sci., 192(1 2) 90-100.
- 14- DOĞAN, Y.B.: Alcoholism and Drug Dependence (essay). The Bell School of Languages, The Old House, Norwich, 1981 (basılmadı).
- 15- DSM III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, APA, Mental Hospital Service, Washington, D.C.
- 16- ERENOĞLU, E.: Alkol Metabolizması ve Biyolojik Önemi. Tıp Dünyası. 47:464-479,1974.
- 17- FEIGHER, J.P., RIBINS, G., GUZE, S.B., MOODRUFF, K.A. WINE, G., ve MUNOZ, R.: Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric. Archives of General Psychiatry, Vol.26, 1972.

- 18- FREEDMAN, A.M., KAPLAN, H.I., and SADOCK, B.J.:Alcoholism and Alcoholic Psychoses (kitap bölümü), Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry/II. Baltimore:Williams and Wilkins, S: 675, 1976.
- 19- GEÇTAN, E.: Çağdaş Yaşam ve Normaldışı Davranışlar, 1. bası, Maya Yay. 1981.
- 20- GOODWIN, D.W., GUZE, S B.: Heredity and Alcoholism. In: Kissin, B., Begleiter, H.: The Biology of alcoholism. Vol.3, Clinical pathology, N.Y.- Lond., Plenum Press, 1974.
- 21- GÖKAY, F.K.: Türkiye'de Alkolizm ve Toksinomani, Tıp Dünyası. 44: 361-364,1971.
- 22- KESSEL, N., WALTON, H.: Alcoholism, Penguin Books, England, 1977.
- 23- KÖKNEL, Ö.: Kişilik Yönünden Alkolizm. Tıp Dünyası. 46:65-79,1973.
- 24- LEGER, A.St.(Çeviri): Şarap İnfarktan Korur mu? Dirim. 55: 376,1980.
- 25- LILLY, L.J.: Investigations in vitro and in vivo of the effects of disulfiram (antabus) on human lymphocyte chromosomes, Toxicology, 4 : 331-340,1975.
- 26- MALKOÇ, A.: Türk Silahlı Kuvvetlerinde Alkolizm Üzerine Bir Çalışma. Uzmanlık Tezi.
- 27- MC CLEARN, G.E.: The Genetic Aspects of Alcoholism. In Peter G. Bourne: Alcoholism Progress in Research and Treatment. N.Y. Lond. Academic Press, 1973.

- 28- MITELMAN, F., WADSTEIN, J.: Chromosome Aberration in Chronic Alcoholics, *Lancet*, I.:216,1978..
- 29- NICK, J., REMY, H., MOINET, A.: La dépression nerveuse de l'adulte. Paris PIL. 1979.
- 30- OAKESHOTT, J.G., GIBSON, J.B.: The Genetics of Human Alcoholism. *Aust. N.Z.J. Med.* 11; 123-128,1981.
- 31- OBE, G., HERHA, J.: Chromosomal Damage in Chronic Alcoholic Users. *Human Genetics.* 29:191-200,1975.
- 32- OBE, G., RISTOW, H.: Mutagenic, Cancerogenic and Teratogenic Effects of Alcohol. *Mutat. Res.* 65; 229-259,1979.
- 33- ÖZTÜREL, A.: Adli Tıp, 327-340, Güzel İstanbul Matbaası, Ankara, 1971.
- 34- RIEGER, R., MICHEALIS, A., SCHUBERT, I., DÖBEL, P., JANK, H.W.: Non-random intrachromosomal distribution of chromatid aberrations induced by X-rays, alkylating agents and ethanol *Vicia faba*. *Mutat. Res.* 27; 69-79,1975.
- 35- SANTE DU MONDE'dan çeviri. *Tıp Dünyası*.
- 36- SONGAR, A.: Psikiyatri Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları s: 417. 4.bası. Serhat Yay. İstanbul, 1980.
- 37- ŞAYLI, B.S.: Medikal Genetik Teorik ve Klinik Sitogenetik. s: 46, A.Ü.Tıp.Fak.Yay. 1982.
- 38- ÜNAL, M.: Alkolizm ve Alkol Psikozları. (Kitap bölümü) s:263, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (Yay.Sor. O.Öztürk) Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Dergisi. Yay. - Meteksan Bas. 1981.

- 39- ÜNAL, M.: Kronik Alkolikler Üzerinde Bir Araştırma. Uzmanlık Tezi. Ankara: H.Ü.Tıp Fakültesi Psikiyatri Bilim Dalı. 1973.
- 40- WEST E.S., TODD, W.R., MASON, H.S., VAN BRUGGEN, J.T.: The Metabolism of Alcohol in the Body. Text book of Biochemistry . 4 Ed. The Mac Millan Company, New York, Collier- Macmillan Limited, London, U.S.A. 1966.
- 41- WHO: Mental Disorders: Glossary and Guide to their Classification in Accordance with the Ninth Revision of the International Classification of Disease. (ICD-9), Geneva: WHO Yayını, 1980.

E K - 1

<u>HASTA GRUBU</u>			<u>KONTROL GRUBU</u>		
<u>No.</u>	<u>Prot. No.</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>No.</u>	<u>Prot.No.</u>	<u>Adı Soyadı</u>
1	80/880	E.Y.	1	2847	N.Ç.
2	80/912	M.B.A.	2	2851	H.D.
3	80/958	T.F	3	2852	D.D.
4	80/963	M.D	4	2856	K.Y.
5	81/105	A.T.	5	2860	K.C.
6	81/126	Y.Y.	6	2861	A.H.E.
7	81/128	M.T.	7	2865	E.Y.
8	81/133	B.D.	8	2866	C.A.
9	81/151	Y.K.	9	2868	E.B.
10	81/161	İ.T.	10	2872	T.D.
11	81/163	M.B.	11	2875	H.D.
12	81/181	M.P.	12	2876	S.D.
13	81/200	C.C.	13	2879	İ.Ü.
14	81/235	S.Ç.	14	2881	Ö.Ö.
15	81/247	İ.	15	2883	S.K.
16	81/248	S.	16	2891	K.Ü.
17	81/991	A.T.	17	3081	B.Ş.
18	81/998	E.A.	18	3090	İ.A.
19	81/1065	F.K.	19	3092	Y.N.
20	82/80	K.B.	20	3095	A.Y.
21	82/158	A.P.	21	3096	İ.A.
22	82/161	C.A.	22	3098	O.Ü.
23	82/172	M.G.T.	23	3099	M.A.
24	82/188	S.K.	24	5094	B.K.
25	82/537	B.C.	25	5287	N.D.

EK - 2

- F O R M -

Sıra No :

Prot. No :

Doğum Tarihi (Yaş):

Eğitim Durumu :

Yok (), İlk (), Orta () Lise (), Yüksek ()

Meslek, İş :

Memur (), İşçi (), Serbest M.(), Emekli ().

Medeni Durumu :

Evli (), Bekâr (), Boşanmış (), Ayrı Yaşayan ()

Kaç yıldır içiyor :

Günlük İçki miktarı :