

Genler ve kişilik

Nazan Aydın

Özet

Kişilik üzerine genetiğin rolünün fenomenolojik düzeyde incelenmesi yoğun bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen özgül genlerin incelenmesi henüz çok yakın zamanlarda başlamıştır. En fazla tekrarlanan ilişki dopamin D4 reseptör geni ile yenilik arayışı arasında ve serotonin geri alım taşıyıcı gen ile anksiyete arasındaki ilişkidir. Bu bulgular tartışmalı olup, etkisi henüz mevcut bilimsel görüşe katkı yapacak yada psikolojik danışmada kullanılacak ölçüde değildir. Bu güçlüklerden gen-gen etkileşiminin kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Genetik bağlantı çalışmaları, anksiyete ile ilişkili özelliklerin kromozom 8p21-23 ile ilişkisinin olduğu bildirilmiştir. Gelecekte çok büyük örneklerle binlerce genin çalışılmasının gerekip gerekmeyeceği yada mevcut psikolojik varsayım ve metodlarda yeni düzenlemeler gerekip gerekmeceği açık değildir. Yeni genetik araç ve teknolojilerin bütünleştirilmesi gelecekte davranış genetiğinde gen belirlenmesi ve fonksiyonel çalışmaları güçlendirecektir.

Anahtar kelimeler: Davranış genetiği, kişilik, polimorfizm.

Summary

Genes and personality

Although the role of genetics in personality has been studied extensively at a phenomenological level, only lately has the investigation of specific genes been performed. The most replicated associations have been between the dopamine D4 receptor gene and "novelty seeking" and between the serotonin reuptake transporter gene and anxiety. But even these reports are controversial, and their effects are too small to add to existing scientific theories or allow for clinical use in psychological counseling. It was thought that gene-gene interactions may be partly responsible for these difficulties. Linkage studies reported that chromosome 8p21-23 has been associated with anxiety-related traits. It is not clear whether future breakthroughs will require studies of thousands of genes in very large samples, or revolutions in the current assumptions and methods of personality genetics. The integration of novel genetic tools and technologies will further empower gene identification and functional studies in behavioral genetics.

Keywords: Behavioral genetics, personality, polymorphism.

Kişilik bireyin fiziksel, sosyal, duygusal ve zihinsel özelliklerinin toplamıdır. Genetik biliminde, moleküler biyolojide ve sinirbilimlerindeki en son araştırmalar, çoğu kişilik özelliklerinin doğuştan geldiğini ve kişilik çeşitleri arasındaki farklılıkların çoğunun genlerdeki farklılıkların sonucu olduğunu ima etmektedir. Kişiliğin doğuştan gelen bu biyolojik boyutu mizaç olarak adlandırılmaktadır. Bir insan belli bir mizaçla

Dr. Nazan Aydın
Doç., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum

doğar ancak bu kişiliğin doğduktan sonra bir daha asla değişemeyecek biçimde belirlendiği anlamına gelmez. Kişiliğin olağanüstü özelliklerinden biri hayatın meydan okuyuşlarına ve engellerine uyum sağlama-daki esnekliğidir. Kişiliğin bu esnek yönü karakter diye tanımlanır. Her insan hayatın her evresinde değişmek ve olgunlaşmak yeteneğine sahiptir. Bireyler mizaçlarındaki yetersizliklere teslim olmayı yada bunların üstesinden gelmeye çalışmayı tercih edebilirler. Onlar mizacı yeteneklerinden istifade edebilir yada bu yetenekleri atıl bırakabilirler. Mizaç ve karakter beraber kişiliği oluşturur. Bir bebek, mizacı kesin bir biçimde şekillenmiş olarak doğmaz. Bebeğin bir mizaç edinebilmek için gerekli olan bir potansiyeli vardır. Yetiştirilme tarzı ve eğitim gibi genetik olmayan faktörler önemli de olsa tek tek hiçbir yapı genetik yapıdan daha belirgin değildir. İnsanların farklı biçimlerde var olmalarını yalnızca genler belirlemez ama ne tür deneyimler aradığımızı belirleyip bizi davranışlarımızı şekillendirecek olan belirli çevrelerde bulunmaya iten de yine genlerdir. Her ne kadar uyarıcılara verilen ilk tepkiler, ekseriyetle kalıtsal olarak geçen mizaç tarafından tespit edilseler de insanların bu tepkileri nasıl yorumladığı ve nasıl davrandığı edinilmiş karaktere bağlıdır. Bugün sahip olduğumuz avantaj genlerimizi kavrayış hızımızın artmasıdır. Anahtar, doğumdaki donanım ve sonradan eklenen yazılım arasındaki karşılıklı etkileşimdir¹. Kişiliğin genetik köklerini anlayış insanların kendilerini bulma ve diğerleriyle daha iyi ilişki kurmalarını sağlama konusunda bizlere yardımcı olacaktır.

İnsan kişiliği genetikçileri, insanlar arasında kalıtım yoluyla kazanılan ne tür farklılıkların ne tür kişilik farklılığına yol açtığı sorusunu sorarlar. İstatistiksel genetikçiler, benzer bir soru sorar, bu özelliğin ne kadarı kalıtım yoluyla kazanılmış ne kadarı öğrenilmiştir? Daha açık şekilde, bir özellik açısından insanlar arasında olan bu farklılıkların ne kadarı kalıtım yoluyla kazanılan farklılıklardır, ne kadarı eğitimden, yaşam olaylarından, diyet vb. gibi kalıtılmayan biyolojik farklılıklardandır? İstatistiksel genetik sorularının daha karışık örnekleri: birlikte kalıtılan 2 özellik mesela aynı gen/genler tarafından etkilenen ve özellikteki farklılıkları etkileyen genetik farklılıklar doğumda mı vardır yada onlar ergenlikte mi açığa çıkar yada hayatın geç dönemlerinde mi açığa çıkar² Eğer genomik türlerin tüm genom yapısını açıklamayı amaçlıyorsa ve biyokimya ve fizyoloji

genom ve onların ürünü proteinlerin fonksiyonlarını açıklamayı amaçlıyorsa, genetik türlerin üyeleri arasındaki genetik farklılıkların sonuçlarının çalışılmasıyla sınırlı olacaktır. Hayvan genetiğinde bu, bazı genleri çıkarılmış yada bir bakıma değiştirilmiş genlere sahip olan bazı knock-out hayvanların çalışılması içerir ancak insanlarda sadece kromozomal değişimler ve izole mutasyonlar ve polimorfizmler gibi insanlar arasında doğal yoldan kalıtılan farklılıkları çalışabiliriz. Polimorfizmlerin en genel örneği aynı genetik lokuste bulunan A,B yada O kan grupları, ve karaciğer sitokrom P450 enzim kompleksi genlerinden birinin lokusundeki hızlı metabolize edicilere karşın yavaş metabolize edicilerdir. Moleküler genetik hangi genetik polimorfizmlerin özellik farklılıklarını etkilediğini ve bunu nasıl yaptığını sorgular³.

Kişilik Farklılıkları

Kişilik tanımlamalarının ilk çeşitlerinden bazıları insanları savunma mekanizmalarının ne kadar olgun olduğuna göre, diğerleri ihtiyaçlarına göre iş yapma sıralarının gelişmesine göre, birisi de santral sinir sisteminde nörotransmitterler ile ilgili bulgulara dayanan Tridimensional Personality Questionnaire (-TPQ - 3 Boyutlu Kişilik Anketi)⁴ ile sıralamayı içerir. Cloninger kişiliğin iki temel bileşeni olan mizaç ve karakterdeki normal ve anormal varyasyonları açıklayan boyutsal bir psikobiyojik kişilik modeli geliştirmiştir. Cloninger tarafından oluşturulan TPQ daha sonraları geliştirilmiş ve dördüncü mizaç boyutu ve 3 karakter özelliği boyutu da eklenerek Mizaç ve Karakter Envanteri (TCI-Temperament and Character Inventory) oluşturulmuştur. TCI, kişiliğin yedi temel boyutunu ölçmeye yarayan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Kişiliğin biopsikososyal açıdan incelenmesi esasına dayalı olan ve mizacı Yenilik Arayışı (Novelty Seeking-NS), Zarardan Kaçınma (Harm Avoidance-HA), Ödül Bağımlılığı (Reward Dependence-RD) ve Sebatkarlık (Persistence) olarak 4 özelliğe ayıran bir ankettir. Üç ana nörotransmitterden dopaminin yenilik arayışı, serotoninin zarar kaçınması, norepinefrinin ödül bağımlılığı ile ilişkili olduğu şeklindeki hipotez üzerine kurulur. Kişiliğin karakterolojik boyutları ise İrade (Self-Directed Behavior), İşbirliği (Cooperativeness) ve Aşkınılık (Self-Transcendence) olarak belirlenmiştir⁵.

İkinci çeşit modele göre mental bozukluklar en uç türlerdir ve dolayısıyla normal kişiliğin en belirgin, apaçık ifadesidir. Böylece Minnesota Çokyönlü Kişilik Anketi (Minnesota Multiphasic Personality Inventory-MMPI) insanları histerik, şizoid, psikopat gibi durumlara benzemelerine göre derecelendirir. Üçüncü tip değerlendirmeye gelince, günlük dilimizin sözcüklerinden toparlanan hasis, cimri, kıskanç, sevecen gibi binlerce kişilik tanımlamalarının listelenmesi ve faktör analiziyle ölçülebilir sayıya indirgenmesiyle oluşturulmuş herhangi bir modele bağlı olmayan kişilik envanterleri oluşturulmuştur. Klinik ve akademik kullanımdaki bu tipteki en gözde envanterlerden biri olan NEO (Neuroticism-Extraversion-Openness/ Nörotisizm-Dışadönüklük-Açıklık)⁶ beş ana kişilik faktörünü değerlendirir. Nörotisizm, skalanın bir ucunda kişinin ne kadar dayanıklı, dirençli olduğunu diğer uçta ise ne kadar kolaylıkla altüst yada endişeli olabildiğini değerlendirir. Bu durum, kötü hayat olayları ile karşılaşıldığında depresyon açısından önemli bir risk faktörüdür⁷. Dışa dönüklük, diğer insanlara karşı ilginin ve sosyal baskınlığın derecesidir. Açıklık, gelenekselliğe karşılık yeni fikirlere ve deneyimlere açıklıktır. Sevecenlik (Agreeableness), bir kişinin ne kadar sempatik olduğunun ölçüsüdür. Conscientiousness (Kararlılık, İnançlı olma), vicdan, düşüncelilik, planlama ve düzen ile onların zıddı olan spontanite ve ihtiyatsızlığı değerlendirir.

Ölçülen kişilik özelliklerinde kalıtımla kazanılmışlığın kesin olmaması (boy, kan şekeri yada femoral-tibial açığı gibi özelliklere kıyasla) nedeniyle daha çok çalışmalarda tercih edilen birden fazla aracın kullanılmasıdır. İki yada daha fazla ankette apaçık benzer özellikler arasında iyi korelasyonlar ve belirli özelliklerle verilen polimorfizmler arasında birbirine uyumlu şekilde ilişki olduğuna dair bulgular bizlerin bu bulgulara karşı güvenimizi artırmaktadır. Çalışmaların çoğunda NEO ve/veya TPQ(yada TCI) kullanılmıştır. TPQ hayvan yada insanların subkortikal SSS monoamin yollarındaki bulgulara dayalıdır. Bu bulgular tipik olarak cezadan kaçma yada zarar kaçınması bağlantılı davranışlarda serotonin (5-HT) yollarının ve emosyon ile anksiyetenin ilişkili olduğunu ima eder. TPQ zarar kaçınması, NEO nörotisizm ile iyi koreledir. Benzer çalışmalar, TPQ tarafından Ödül bağımlılığı olarak adlandırılan davranışlarda noradrenerjik yolların rolünü ima eder. Ödül

bağımlılığında yüksek skorlu olan insanlar duygusal, hassas ve şefkatlidir. Düşük Ödül bağımlılığı olan kişiler, dayanıklı ve pragmatiktir. Son olarak dopaminerjik yollar, TPQ da yenilik arayışı olarak adlandırılan ataklık, cüretkarlık ve merak benzeri duygular ve araştırmacı davranışların, heyecan arayışı ve ilaç kötüye kullanımında rolü olabileceği düşünülmektedir. TPQ daki yüksek yenilik arayışı, NEO daki yüksek dışadönüklük ve düşük kararlılık ile koreledir.

Kalıtılabilirlik

Çok az şüphe bırakacak şekilde onbinlerce ikiz çifti üzerinde yapılan çalışmalara göre kişilik özelliklerindeki farklılıkların %30-50 si kalıtılan farklılıklar nedeniyledir^{8,9}. 1990 larda genetikteki teknolojik ilerlemeler doğrultusunda, kişilik özellikleri ile ilişkili polimorfizmlerin araştırılması haklı olarak büyük ilgi çekmiştir. Böyle bir araştırmanın mental hastalıkların genetiğinin çalışılmasında da ilerleme sağlayacaktır^{10,11}. Şimdilerde araştırıldığı gibi kalp krizi için gen araştırılmasında kolesterol düzeyini etkileyen bir gen gibi daha yakın bir hedef üzerine odaklanılabileceği gibi, düşük dışadönüklük için sorumlu olan bir gen şizoid kişilik bozukluğu yada hatta şizofreni için bir genetik risk faktörü olabilir. Genotipten(alleler) fenotipe(dıştan görünüş) giden zincirde aradaki fenotipler endofenotipler olarak adlandırılır. Yukarıdaki örneklerde kolesterol seviyeleri ve dışadönüklük endofenotiplerdir.

Aday Genler

DRD4

Kişilik özelliklerini etkileyen genin ilk teyid edilmiş bulgusu:

Kişilik genetiği fenomenolojik düzeyde yoğun bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen özel genlerin incelenmesi sadece son zamanlarda başlamıştır. 1996 da, DRD4 geninin yenilik arayışı ile ilişkisi 2 grup tarafından bildirilmiş^{12,13} ve bu sonuç normal kişilik özelliklerinin moleküler genetik çalışmalarını başlatmıştır. Dopamin D4 reseptör geni (DRD4) davranışsal özellik için iyi bir aday gen olarak görünmektedir¹⁴. Bu gen, kognisyon ve emosyon ile ilişkili olan limbik beyin bölgesinde açığa çıkar. D4 dopamin re-

septörü (DRD4) Gi/Go proteini ile eşleşerek dopamin aktivasyonu yoluyla siklik AMP oluşumunu inhibe eden D2 benzeri ailenin bir üyesi olmasından dolayı özel ilgi odağı olmuştur. DRD4 ün III. eksonu (exon: RNaya ve proteinlere çevrilen gen bölgeleridir.) yüksek şekilde değişken 48 baz çiftli tekrar dizisi içerir¹⁵. DRD4 bir insandan diğerine çok farklılık gösterir. Genin en yaygın şekli zincirin 4 kopyasına sahip olandır ve sonraki en yaygını da 7 tekrara sahiptir. Farklı sayıda tekrara sahip allellerin dopamin bağlama yeteneği ve adenil siklazı inhibe etme özellikleri farklıdır. DRD4' ün daha uzun kopyalı şekilleri, kısa kopyalılara göre G proteinleri ile daha zayıf eşleşir¹⁶. Yani bu polimorfizm fizyolojik öneme sahip olabilir.

Farelerde DRD4 knockout etkilerini (DRD4 geni devredışı bırakılmış) gösteren bir çalışmada¹⁷ fareler normal görünmelerine karşın o kadar uyuşuk olmuştular ki zamanlarının çoğunu hiçbirşey yapmadan geçiriyorlardı. Bu veri TPQ ile hipotez edilen DRD4 ile yenilik arayışı arasındaki muhtemel bir ilişkiyi öngörmüştür.

Yenilik arayışı ile DRD4 alleli arasındaki ilişki:

Cloninger, yenilik arayışını kolay heyecana kapılma, düşünmeden hareket etme, aşırılık ve düzensizlik kısımlarına ayırır. Marwin Zuckerman bunu duygu arayışı diye adlandırır ve buna bağlı ama belirli olan 4 elementi kapsar: heyecan ve macera arama, deneyim arayışı, kolay can sıkıntısına kapılabilme ve çekingen olmama. Adlandırılışı ne olursa olsun, yenilik arayışı, risk almak için istekliliği ve yeni tecrübeler ve duygular aramayı ima eder. Yüksek düzeyde yenilik arayanlar değişik, yeni ve şiddetli tecrübelerle keyif bulurlar. Düşük düzeyde yenilik arayanlarsa, basmakalıp ve daha az şiddetli olan tecrübeleri tercih ederler¹.

Bu alandaki ilk çalışma,¹² daha önce Cloninger tarafından⁴ dopaminerjik sistemle ilişkili olduğu öne sürülen yenilik arayışı ile ilgiliydi. Bu çalışmada, 124 normal, akraba olmayan İsraili gönüllü (90 Ashkenazi, 34 Yahudi, Melez, Arap) üzerinde DRD4 ekson III alleli ve TPQ skorları incelenmişti. Araştırmacılar en yaygın şekli olduğu için sadece 4 ve 7 tekrarlı allellere odaklanmışlardı. Çalışmada TPQ yenilik arayışı DRD4 polimorfizmiyle önemli oranda ilişkili

bulunmuştur. Bu çalışmada 2-5 tekrarlı olanlar kısa allelli, 6-8 tekrarlı olanları uzun allelli olarak adlandırılmıştır. Uzun allellere(L) sahip bireyler daha yüksek yenilik arayışı skorlarına sahiptiler. DRD4 ve yenilik arayışı arasındaki ilişki hem erkeklerde hem de kadınlarda görülmüş ve yaş, ırk, etnik grup yada deneklerin eğitim seviyeleri tarafından etkilenmemiştir. Diğer TPQ özellik skorları ile ilişki yoktu. Bu çalışmalardaki sonuçlar ilk umit veren bulgular olmakla birlikte tamamen ikna edici olmaktan uzaktır. Çalışmada çoğul karşılaştırmalar kullanıldığından hatalı pozitif ilişki olasılığını ortadan kaldırmaya yönelik düzeltme testleri yapılmamıştır. Ayrıca değerlendirilmede ortalama büyüklükteki bir grup bir tek özellik açısından incelenmiştir. Bu, deneklerin yalnızca yenilik arayışının farklı seviyelerine ve bu genin de farklı versiyonlarına sahip olmaları ihtimalini düşündürür. Bu nedenle bir genin yenilik arayışı gibi karışık bir özelliği etkilediğini kanıtlamak için uygun yol aile çalışması ve farklı etnik gruptan insanlar üzerinde çalışma yapmaktır. Bu amaçla yapılan ikinci yayında, homoseksüalite ile ilişkili yapılan bir çalışmadan elde edilen kan örnekleri ve NEO kişilik anketi ve 16PF¹⁸ anketini doldurmuş 315 birey(131 aileden 291 kardeş, 7 ebeveyn ve 17 akrabalı olmayan kişi) kişilik özellikleri ve DRD4 için incelenmiştir¹³. Uzun allelli bireylerde dışadönüklük skorları önemli oranda daha yüksek ve kararlılık skorları önemli oranda daha düşük bulunmuştur. Daha sonra çalışmacılar, aileleri incelemişler ve bir kardeşin uzun bir gene sahip olduğu ve diğerinin de kısa bir allelle sahip olduğu 61 kardeş üzerine odaklanmıştır. Ailelerdeki NEO skorları ve allel grupları arasındaki ilişkiyi test etmek için çalışmacılar, bir ailenin üyeleri arasındaki istatistiki bağlantıyı düzeltmek üzere geliştirilen özel bir metod¹⁹ kullandılar. Böylece başlangıçtaki teori eğer gerçekse o zaman uzun versiyonlu olan erkek kardeş yenilik arayışı için daha yüksek seviyeye sahip olmalıydı: fakat eğer teori yanlışsa o zaman aileler içinde hiç fark olmamalıydı. Karşılaştırma tamamlandığında, çalışmacılar bağlantı için güçlü bir delil buldular ve bireyler hernekadar aynı gen havuzundan çıkmış olsalar da aynı çevrelerde yetişmeler de tanınabilir bir şekilde farklıydılar ve D4 dopamin reseptör allelleri de farklı bulmuşlardır. Bu çalışmacılar yenilik arayışı üstündeki DRD4 gen polimorfizminin etkisinin %10 civarında olduğunu bildirmişlerdir. Yenilik arayışı %40 kalıtılabilir²⁰ yani

DRD4, genetik etkinin sekizde birinden sorumludur. Yani, hem diğer genler hem de genetik olmayan etkenler yenilik arayışını etkileyebilir. Şunu belirtmek gerekir ki, her ne kadar DRD4 geni ve yenilik arayışı arasındaki bağlantı net olsa da tam değildir. Bazı insanları paraşütçü ve diğerlerini kütüphaneci yapan bir açma kapama anahtarı henüz bulunamamıştır. Ortalama yenilik arayışı seviyesinin anlamlı bir şekilde uzun genler için kısa genlerden daha yüksek olmasına karşılık, puanı düşük olan uzun allelli insanlar ve genin kısa şekline sahip olan çılgın insanlar da vardır¹.

Elstein ve ark.²¹ yaptıkları küçük bir çalışmada grupları 7 alleli olan ve olmayanlar olarak ayırdıklarında yenilik arayışı skorlarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yeni örneklemi²⁵ ile ilk çalışmalarının¹² sonuçlarını birleştirdiklerinde uzun allellin varlığı ile yenilik arayışı arasındaki ilişki belirgin derecede anlamlı bulunmuş ancak bu ilişki sadece kadınlarda gözlenmiştir.

Bunlar kişilik özellikleri için bir genin ilk teyid edilmiş raporlarıdır ve bir yığın replikasyon çalışmasını harekete geçirmişler ve hatta "*DRD4 geni efsanesinin değeri azalıyor mu?*" şeklinde bir soruyu akla getirecek şekilde değişken sonuçlar ortaya çıkmıştır.

1999' a kadar yapılan 26 çalışmanın gözden geçirilmesinde²² (DRD4 geni ve madde kötü kullanımını da içeren) belirgin şekilde çalışmaların yarısından daha azı ilk bulguyu tekrarladı, birisi zıt sonuç buldu, birisi aynı genin farklı allelinde bir ilişki buldu ve yarısı kadar ilişki bulamadı. Ayrıca, yenilik arayışı ile DRD4 ilişkisi bildiren 11 çalışmanın sonuçları çok değişkenli testler için gereken düzeltmeler yapıldığında sekizinde^{12,23-29} sonuçlar negatiftir. Sadece bir çalışmada daha yüksek yenilik arayışı skorları ile uzun allellin varlığı zayıf şekilde korele kaldı¹³.

2002 yılında yapılan bir meta-analizde³⁰, DRD4' ün yenilik arayışı üzerine kapsamlı bir etkisi bulunamamıştır. Ancak, çalışmalar arasında gerçek bir heterojenite olduğu bildirilmiştir. Bir ihtimal de 5-HTTLPR ve COMT gibi diğer genlerle etkileşim olabilir, bu durum çoğu DRD4 çalışmasında incelenmemiştir.

Bu doğrultuda, DRD4 ekson III 48 baz çifti tekrar sayısındaki farklılıkların tek başına yenilik arayışından sorumlu olmayabileceği ve genin diğer bir

varyantı ile bağlantı eşitsizliğinin sözkonusu olabileceği düşünülmüş ve DRD4 promoter bölgesindeki polimorfizmler de incelenmiştir. Okuyama ve ark.,³¹ bir Japon popülasyonunda DRD4 promoter bölgesinde -521 C/T tek nuklotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism-SNP) ile yenilik arayışı arasında bir ilişki bulmuş ve aynı grup C/C genotipli deneklerin T/T genotipli deneklere göre daha yüksek yenilik arayışı skorları olduğunu bildirmiştir. Bu ilişki Macar popülasyonunda da doğrulanmış,³² ancak diğer araştırmacılar bunu doğrulamamıştır³³⁻³⁵. Yeni yayınlanan bir çalışmada, Lee ve ark.³⁶ iki DRD4 polimorfizmi olan 48-bazçifti uzun alleli ve -521 C/T SNP polimorfizmlerinin yenilik arayışı ve sebatkarlık skorları üzerine önemli düzeyde etkili olduğunu buldular. DRD4 -521 C alleli olan vakalarda yenilik arayışı skorları daha yüksekti ve aynı zamanda uzun allel de mevcut olduğunda sebatkarlık skorları daha düşüktü. Çalışılan kohortta -521 C allelinin eksikliği DRD4 uzun alleline sahip olan kişilerde yenilik arayışı skorlarının önemli ölçüde düşmesine yol açabilir ve bu eksiklik daha önceki DRD4 geninin uzun allelinin yenilik arayışı üzerine etkisinin bulunmadığını bildiren çalışmalarda rol oynayan bir faktör olabilir.

DRD2

D2 dopamin reseptör (DRD2) geni psikiyatrik genetik araştırmalarda diğer bir hedef genidir. Çeşitli DRD2 polimorfizmleri özellikle de *TaqI* RFLP (Restriction Fragment-Lenght Polymorphisms: alleller arası üçlü kodların farklılığına bağlı olarak, kromozomda, genin bulunduğu yerde, restriksiyon parçalarının farklı uzunlukta olması) kişilik genetiğinde çalışılmıştır. İşlevsel olarak, *TaqI* A1 allelinin Santal Sinir Sisteminde dopaminerjik aktiviteyi azaltmada işe karıştığı düşünülmüş³⁷. İkinci *TaqI* bölgesi tesbit edilmiş ve *TaqI* B olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca intron 6 üzerinde bir tek nukleotid polimorfizmi ve D2 sinyal iletimini bozan Ser311Cys polimorfizmi de mevcuttur. DRD2 nin madde kötüye kullanımı, patolojik kumar oynama ve Tourette bozukluğu gibi dopaminle ilişkili bozukluklar spektrumu ile ilişkili olduğu öne sürülür³⁸⁻⁴⁰. Noble ve ark.'nın³⁷ yaptığı insan postmortem beyin çalışmaları ve sağlıklı gönüllülerle yapılan invivo çalışmalar^{41,42} sonucunda bir ya da iki *TaqI* A1 allelli olan bireylerin *TaqI* A1 al-

leli olmayan bireylere kıyasla striatumda daha düşük DRD2 yoğunluğu gösterdiği bildirilmiştir. Pozitron emisyon tomografide beyinlerinde daha düşük DRD2 yoğunluğu olan normal Beyaz erişkinlerin, detachment (uzaklaşma, yalnızlık) ölçümünde daha büyük skorlar gösterdiği de bildirilmiştir⁴³. Ayrıca DRD2 *TaqI* A1 allelinin şizoid davranış ve kaçınma davranışıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir³⁷. Ancak diğer polimorfizmlerden, -141 Ins/Del polimorfizmi⁴⁴ ve Ser311Cys polimorfizmi⁴⁵ ile kişilik özellikleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

DRD4 ve DRD2 polimorfizmlerini birlikte inceleyen çalışmalar da yürütülmüştür. Yenilik arayışı ile DRD4 ve DRD2 polimorfizmleri arasında bir ilişki gözlenmiş ve üç DRD2 daha az sık alleli (*TaqI* A1, *TaqI* B1, ve Intron6 1) ve DRD4 7 tekrarlı allelinin yenilik arayışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{46,47}. *TaqI* A1, *TaqI* B1 and intron 6 allellerinin daha yüksek TPQ yenilik arayışı skorlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. DRD4 ün 7 tekrarlı alleli mevcut olduğunda ise farklılık daha da artmış ve DRD2 haplotipi aynı zamanda yüksek sebatkarlık skorları ile sonuçlanmıştır⁴⁷. Ancak Brettes ve ark.⁴⁸ bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Homojen, birbiriyle akrabalığı olmayan 243 Koreliden oluşan bir örnekleme, yenilik arayışı skoru ile DRD4 uzun allelleri arasındaki ilişki sadece kadınlarda gözlenmiştir. DRD2 nin daha az sık allellini taşıyan (*TaqI* A1, *TaqI* B1 ve Intron6 1) kadın denekler bu allelleri olmayanlara kıyasla ödül bağımlılığı (RD) nın daha yüksek RD4 (dependence v.s. independence- bağımlılığa karşı bağımsızlık) skorlarını göstermişlerdir³⁶. Bu sonuçlar DRD4 ekson3 polimorfizmi ile yenilik arayışı kişilik özelliğinin ilişkisini destekler ve aynı zamanda DRD2 nin daha az tekrarlı allelinin ödül bağımlılığı özelliği ile ilişkisini ileri sürer. Bu çalışmada elde edilen bulgular grubun homojen olması, çoklu karşılaştırmalar için gerekli istatistik düzeltmelerin yapılması yönünden güvenilirdir. Bu araştırmacılar ayrıca kişilik özellikleriyle DRD2 ve DRD4 varyantları arasındaki ilişkiyi incelemişler ve DRD2 nin daha az sık alleline sahip olan kadın deneklerin, bu alleli olmayanlara kıyasla daha yüksek RD4 skoruna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Cloninger'e⁴ göre ödül bağımlılığı (Reward Dependence -RD) cezadan kaçınma yada ödül için şartlı işaretlerin elde edilmesinde kolaylaştırıcı olan santral noradrenerjik sistemdeki varyas-

yonları yansıtır. Bununla birlikte, Tsai ve ark.⁴⁹ ödül bağımlılığı kişilik özelliği ve α_{1a} - ve α_{2a} - adreno-septör gen polimorfizmleri arasında, Samochowiec ve ark.⁵⁰ norepinefrin transporter gen polimorfizmi arasında ilişki bulamadığını bildirmiştir. Ayrıca, serotonin-2C reseptörünün allelik varyantı ile ödül bağımlılığı kişilik özelliği ilişkisi incelenmiş ve bu özellik ile serotonin-2C reseptör ve DRD4 polimorfizmleri arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir²¹. Ayrıca, Samochowiec ve ark.⁵⁰ RD4 ve dopamin transporter gen polimorfizmleri arasında bir korelasyonu, Mitsuyasu ve ark.³⁴ DRD4 -768G/A polimorfizmi ile açık bir şekilde ödül bağımlılığının ilişkisini bildirmişlerdir. DRD2 daha az sık alleli olan deneklerin dopaminerjik aktivitedeki eksiklikten dolayı ödül arayışına daha eğilimli olabileceği hipotez edilmiştir⁵¹. Bu sonuçlar, ödül bağımlılığı kişilik özelliğinde diğer nörotransmitter sistemlerinin rolü olabirliğine ilişkin delillerdir.

Dopamin reseptör gen polimorfizmleri ile kişilik özellikleri arasındaki ilişkiye dair çelişkili bulguların bir açıklaması, çalışılan deneklerin yaşlarındaki farklılıklar nedeniyle olabilir⁵². DRD4 ile yenilik arayışı arasında önemli bir ilişki bulamayan çalışmalardan ikisi daha yaşlı popülasyonda yürütülmüştür^{24,34}. Diğer taraftan, negatif ilişkiyi gösteren diğer çalışmalardan bir kısmında veriler, madde bağımlılığı olan hastalardan elde edilmiştir⁵³. Madde bağımlılığı kişilik değişiminin yorumlanmasında ciddi şekilde düşünümesi gereken bir durumdur. Çalışma için denek seçiminde göz önüne alınması gereken diğer bir faktör, etnik durumdur, farklı etnik orijinler arasında genetik varyasyonlar olabilir. Popülasyon tabakalaşması ihtimali ile ilave sonuçlar olduğu gibi etnik grupların karışımıyla da kohort etkilerle sonuçlanabilir. Popülasyona spesifik etkiler olabilir yani bir popülasyonda önemli olan bir etki diğer toplulukta olmayabilir. Bir popülasyonda çalışılan polimorfizmle bağlantı eşitsizliği olan diğer bir komşu polimorfizm olabilir ancak diğer popülasyonda bu olmayabilir. Cinsiyet, assosiasyon çalışmalarında göz önüne alınması gereken diğer önemli bir faktördür, çünkü bazı çalışmalarda sadece kadın popülasyonda DRD4 ve kişilik arasında pozitif ilişki bulunmuştur^{21,26,36,54,55}. Bir ihtimal de Benjamin ve ark.¹³ erkeklerde buldukları ilişkiye dair çalışma sonuçlarının hatalı pozitif olabileceğidir, çünkü tekrarlanmamıştır.

Diğer Fenotipler:

Çeşitli çalışmalar, DRD4 ile madde kötüye kullanımı⁵⁶ ve çocuklarda dikkat eksikliği bozukluğu arasında⁵⁷ ilişki bildirmişlerdir.

Diğer genler ve Diğer Özellikler:

Serotonin Taşıyıcı Gen:

Kişilik genetiğinde 5-HT taşıyıcı (5-HTT) gen polimorfizmi diğer yoğun olarak çalışılan polimorfizmdir. Serotonin geri alımı üzerine spesifik serotonin geri alım inhibitörleri ve trisiklikler gibi psikoaktif ilaçların etkisi bilinmemekte ve bu ilaçların anksiyete ve depresif bozuklukların tedavisinde ilk sıra tedavide olmaları gerçeği dikkatleri NEO daki nörotisizm, 16 PF deki anksiyete ve TPQ daki zarardan kaçınma gibi anksiyete ve depresyonla ilişkili özellikler üzerine odakladı. İnsan 5-HTT geni 35 kb uzunluğuna varan 14 eksondan oluşur. Ortak bir insertion/deletion (ekleme/çıkarma) polimorfizmi 5-HTT kodlayan dizinin üst promoter (düzenleyici) bölgesine bağlantılı olup 5-HTTLPR (5HT transporter gene-linked polymorphic region) olarak adlandırılır⁵⁸. Bu bölge geni RNA ve protein yapmaya başlaması için açan bölgedir. Uzun allel için homozigot olan bireyler (LL), heterozigot olan yada kısa allel için homozigot (SS) olanlardan iki kat daha fazla 5-HTT açığa çıkarır ve iki kat daha fazla oranda sinaptik 5-HT' yi uzaklaştırır⁵⁹.

Bu alandaki ilk çalışmada, 5HTTLPR' nin değişkenliğinin kişilik özelliklerindeki fenotipik farklılıklara katkısını incelemek üzere toplam 505 denekten oluşan geniş kapsamlı bir Amerikan örneklemeyle kombine popülasyon ve aile genetik çalışması yürütülmüştür⁵⁹. Anksiyeteye ilişkili olan özellikler ve diğer kişilik özellikleri 16PF ve NEO ile değerlendirilmiş ve S bireylerin L bireyelerine kıyasla önemli oranda daha yüksek NEO-PI-R nörotisizm skorlarına ve 16PF anksiyete skorlarına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, 5HTTLPR genotipinin kişilik üzerine etkisi nörotisizm ve anksiyete için özgül bulunmuştur. DRD4' ün ilk yayını gibi, bu çalışma replikasyon yayınlarının birden çoğalmasına yol açmıştır. 1999 yılına kadar yapılan çalışmaların bir gözden geçirilmesinde⁶⁰, üçü de İsrail grubu olmak üzere, 10 replikasyon, 10 adette nonreplikasyon bulundu. Son

bir çalışmada ise, ilk çalışmanın bulguları tekrarlanmıştır⁶¹.

Bu bulgular ışığında, her bir fenotipe birçok genin katkısı olduğu yada birkaç genin bunu yaptığı ancak onların sinerjistik tarzda çalıştığı ileri sürülebilir. Eğer öyleyse, 2 yada 3 gen çalışılan genin etkisi büyük oranda değiştirebilir. Bu aslında DRD4 ve/veya 5HTTLPR, ve Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) polimorfizminin etkilerini eşzamanlı olarak inceleyen çalışmalarda bildirilmiştir. COMT katekolaminlerin yıkılmasının ilk basamağından sorumlu olan 2 enzimden biridir. COMT' un fizyolojik substratları dopamin, norepinefrin ve adrenalindir⁶². En son IV deki tek aminoasit yer değiştirmesi(val108met) enzim aktivitesindeki farklılıklardan sorumludur; val/val homozigositesi yüksek aktivite sunar, val/met, orta ve met/met, 4-5 kez daha düşük COMT aktivitesi sunar⁶³.

Benjamin ve ark.⁶⁴ yaptıkları çalışmada sebatkarlık kişilik özelliği üzerine odaklanmıştır. 577 denegün 145' i uzun 5-HTTLPR alleline ve 432' si kısa allele sahipti. Val/val ve met/met deneklerde 5HTTLPR' nin kısa allellerinin varlığı sebatkarlık skorlarını artırmıştı. Diğer araştırmada, ⁶⁵ yenilik arayışı ile DRD4 polimorfizmlerinin ilişkisi birkez daha analiz edildi ve bu kez 5-HTTLPR ve COMT da hesaba katıldı. Daha önce bildirildiği gibi, DRD4' ün uzun allellerinin varlığı yenilik arayışı(NS) skorlarını artırmış ancak bu artış sadece uzun 5-HTTLPR alleli ve val/val ya da met/met COMT genotipli deneklerde gözlenmiştir. Val/met COMT deneklerde yada uzun 5-HTTLPR alleli olmayan val/val ve met/met olan deneklerde bu etki görülmemiştir. Bu durum gen-gen etkileşimine dair ilginç veriler sunmaktadır.

Genetik Bağlantı Çalışmaları:

İlişkilendirme (assosiasyon) çalışmaları, bir popülasyondaki bireylerin bir kısmında aynı özelliklerle ilişkili aynı allelleri ararken, genetik bağlantı(genetic linkage) çalışmaları ailelerin bir kısmında bir özelliklerle birlikte komşu genlerin rastgele olmayan kalıtımını arar. Komşu genler bir özelliğin biyolojisi hakkında bize bir şey anlatmaz, ancak onlar bize kromozomlar üzerindeki yerlerinde özelliği etkileyen esas geni aramayı öğretir. Bu bağlı genlere (ya da marker olarak adlandırılan kromozomal bölgeler) geniş açıdan bakma yeteneği, çalışma için mevcut alanı bü-

yük oranda genişletir. Bağlantı çalışmaları iki veya daha fazla üyesinin hasta olduğu ailelerden ya da çok yönlü etkilenmiş ailelerden derlenmiş DNA' ların toplanmasını gerektirmektedir. Seçilen diğer bir yöntem eşleştirilmiş hasta kardeşler çalışması olarak bilinmektedir. Moleküler biyologlar genlerin yerini belirlemek için bir tür işaretleyici seti geliştirmişlerdir. *RFLP* bunlardan biridir. *RFLP*' ler işaretleyendir, gösterendir. DNA alanlarını geniş şekilde kapsayabilir ancak biyolojik bir işlevsellikleri yoktur. Belli bir gen için hangi kromozoma ve o kromozomda nereye bakılması gerektiğini söylemektedirler. Genetik bağlantı araştırmalarında kullanılan çok daha yeni yöntemlerden biri de *SNP* (Single Nucleotid Polimorfizms: tek nükleotidin -üçlü temel yapının- gösterdiği biçimsel çeşitlilik anlamına gelmektedir)' dir. Genetik bağlantı çalışması sonuçları irdelenirken çoklu soyağaçlarından toplanan verilerin istatistiksel çözümlenmesi yapılır ve DNA işaretleyicinin belli bir hastalığa ne denli yakın yerleştiği (bağlantılı olduğu) öngörülme çalışılır⁶⁶.

Bu çalışmalardan birinde, tek genomu kapsayan bir kişilik çalışması yürütülmüş ve 177 çekirdek ailedeki 758 kardeş çifti analiz edilmiştir⁶⁷. Zarar kaçınması ile 8p21-23 kromozomu üzerindeki bir lokus arasında önemli ilişki bulunmuştur. Bu bölge halihazırda şizofreni ve ilişkili fenotipler için pozitif bulgularla karakterize bir bölgedir. Bu bölgeye odaklanarak yürütülen bir replikasyon çalışmasında 8p21-23 de TPQ zarar kaçınmasına dair bir bağlantı bulunmuştur⁶⁸.

Kişilik Genetiğinin Şimdiki Durumu ve Geleceği:

Kişilik genetiğinde ortaya çıkan sonuçlara dair muhtemelen 2 uygun açıklama vardır. İlki tüm kompleks genetik alana genel olan bir ortak durumdur. İki den fazla genden ve çevreden etkilenen herhangi bir fenotipin nedenselliği öylesine komplekstir ki bu durum varyans analizi ve lineer regresyon gibi bilinen araçlardan ziyade lineer matematik kaos teorileri ile ancak daha iyi modellenebilir. Anova orta düzeyde yakın analog olmasına rağmen ikiden fazla genin eşzamanlı etkisini keşfetmek için binlerce denekten oluşan örnekleme gereksinim vardır. Diğer taraftan, analizin bireysel hücrelerindeki sayılar istatistiksel anlamda güven oluşturmayı zorlaştıracak kadar küçük olacaktır. Örneğin, yukarıda bahsedilen

çalışmada, 577 deneğin sadece 19' u 5-HTTLPR L ve COMT met için homozigottu ve sadece bunların dördü L DRD4 genotipine sahipti³.

Bildirilen ilişkiler dikkate değer bir başlangıç noktası açmaktan çok uzaktır. Her yeni aday polimorfizm halihazırda bildirilmiş polimorfizmlerle eşzamanlı test edilmelidir. Sonunda biz gerçek büyük sinerjistik gen etkisini keşfedebiliriz. Aynı düzeyde önemli olarak, herhangi bir ümit verici çevre ile ilgili bulgu, değişik aday polimorfizmler için eşzamanlı olarak kontrol edilerek test edilebilecektir. Belki de işyükü öyle büyük olacak ki, sadece endüstriyel laboratuvarlar bu işi yapabilecek. Belki de mental hastalıklar ve psikiyatrik ilaçlar için yapılan ticari anlamdaki gen araştırmalarının kişilik özellikleri ile ilgili genleri de keşfedebilmesi muhtemel olabilir³.

İkinci açıklama davranışsal genetiğe özgüdür. Muhtemelen hiçbir fenotip psikolojik özellikleri tanımlamada zorluk çıkarmaz. Değişik anketler ve tanısal görüşmelerde değerlendiriciler arası güvenilirlik aramak gibi gittikçe artan katılık çabalarına rağmen geçerlilik için belirgin uygulamalar ve büyük bir buluş yoktur. Bunun nedeni de, son zamanlarda çalışmacıların endofenotiplerin ve fenotiplerin tanımlanmasında daha çok esnek olmalarıyla açıklanabilir. Bu problemi aşmak için mümkün olduğunca bir kezde birden fazla kişilik değerlendirmesi kullanılmalıdır. Ancak, bu sadece her iki araç da doğru iz üzerinde olduğunda faydalıdır. Belki de genetikteki gelecek başarılar kişilik paradigmalarında değişim olana kadar mümkün olmayacak. Kendibildirim ölçüklerine kıyasla son zamanlarda direkt performans ölçümü yada beyin görüntüleme kullanan çalışmalar daha sonra geliştirilecek araçlar için de teşvik edicidir³.

Bilimsel ilginin ötesinde, kişilik bozuklukları ve davranışın biyolojik temelleri hakkındaki bilgi ekonomik ve hızlı kitle genotipleme metodları mevcut olduğunda klinisyenlere teşhis ve tedavide yardımcı olacaktır. Özellikle de bu bilgiler psikiyatrik hastalıkların bir suç yada hastanın yanlış davranışı olduğu şeklindeki halk görüşünü değiştirecektir⁶⁹. Bu kapsam içinde, davranış genetiği, doğuştan olanla sonradan kazanılanın bütünleştirildiği modern integratif kavramsal bir çerçeve kazanacaktır. Kişiliğin genetiği çalışmaları entelektüel tarihteki en büyük sorulardan birini sunar. Utanma yada kıskançlık gibi kompleks insan emosyonunun geçerli bir biokimyasal açıklaması bilim tarihinde bir devrim yaratacaktır. Ancak zamana ihtiyacı vardır.

Kaynaklar:

1. Hamer D, Copeland P. Genlerimizle Yaşamak. Özbay F(çev.).1.baskı. İstanbul, Evrim Yayınevi,2000.
2. Plomin R, De Fries J, McClearn G, Rutter M. Behavioral genetics. 3.baskı. New York: Freeman, 1997.
3. Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH. Personality genetics, 2002. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2002;39(4):271-79.
4. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
5. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 975-89.
6. Costa P, McCrae R. The Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R). New York: Plenum, 1996.
7. Kendler K, Neale M, Kessler R, Heath A, Eaves L. A longitudinal twin study of one year prevalence of major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:843-52.
8. Loehlin J. Genes and environment in personality development. Newbury Park, Cal.: Sage,1992.
9. Plomin R, Owen M, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 264:1733-39.
10. Benjamin J, Press J, Maoz B, Belmaker R. Linkage of a normal personality trait to the color-blindness gene. *Biol Psychiatry* 1993;34:581-83.
11. Benjamin J, Ebstein R, Belmaker R. Genes for human personality traits: "Endophenotypes" for psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* 2001;2:54-7.
12. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D ve ark. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 78-80.
13. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer, DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 81-4.
14. Benjamin J, Ebstein R, Belmaker R. Personality genetics. *Isr J Psychiatry Rel Sci* 1997; 34:270-80.
15. Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunhara RK, Seman P, Nizak HB ve ark. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350: 610-14.
16. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65:1157-65.
17. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G ve ark. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 1997; 90: 991-1001.
18. Cattell R, Eber H, Tatsuoka M. The handbook for the sixteen personality factor questionnaire. Champaign, Ill.: IPAT, 1970.
19. George VT, Elston RC. Testing the association between polymorphic markers and quantitative traits in pedigrees. *Genet Epidemiol* 1987; 4:193-201.
20. Heath A, Cloninger C, Martin N. Testing a model for the genetic structure of personality: A comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. *J Pers Soc Psychol* 1994;66:762-775.
21. Ebstein RP, Nemanov L, Klotz I, Gritsenko I, Belmaker RH. Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 472-77.
22. Paterson AD, Sunohara GA, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene: novelty or nonsense? *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:3-16.
23. Malhotra AK, Virkkunen M, Rooney W, Eggert M, Linnoila M, Goldman D. The association between the dopamine D4 receptor (D4DR) 16 amino acid repeat polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 388-91.
24. Jönsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Brene S, Tylec A ve ark.. Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 697-99.
25. Vandenberg DJ, Zonderman AB, Wang J, Uhl GR, Costa PT Jr. No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants. *Mol Psychiatry* 1997; 2:417-19.
26. Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S ve ark. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997; 74:501-3.
27. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *Am J Med Genet* 1997;74:483-7.
28. Sullivan PF, Fifeild WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *Am J Psychiatry* 1998;155:98-101.
29. Jönsson EG, Nöthen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Forslund K, Mattila-Evenden M, ve ark. Lack of association between dopamine D4 receptor gene and personality traits. *Psychol Med* 1998; 28:985-9.
30. Kluger A, Siegfried Z, Ebstein R. A meta analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry.* 2002;7: 712-17.
31. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 64-9.

32. Ronai Z, Szekely A, Nemoda Z, Lakatos K, Gervai J, Staub M, ve ark. Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 35-8.
33. Ekelund J, Suhonen J, Jarvelin MR, Peltonen L, Lichtermann D. No association of the -521 C/T polymorphism in the promoter of DRD4 with novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2001;6: 618-9.
34. Mitsuyasu H, Hirata N, Sakai Y, Shibata H, Takeda Y, Ninomiya H, ve ark. Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene (DRD4) with schizophrenia and personality traits. *J Hum Genet* 2001; 46: 26-31.
35. Jönsson EG, Ivo R, Gustavsson JP, Geijer T, Forslund K, Mattila-Evenden M ve ark. No association between dopamine D4 receptor gene variants and Novelty Seeking. *Mol Psychiatry* 2002; 7:18-20.
36. Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim SH, Kim L, Lee MS ve ark. Allelic variants interaction of dopamine receptor D4 polymorphism correlate with personality traits in young Korean female population. *Am J Med Genet* 2003; 118B: 76-80.
37. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 648-54.
38. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C ve ark. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6: 223-34.
39. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C ve ark. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996;67: 264-88.
40. Noble EP, Noble RE, Ritchie T, Syndulko K, Bohlman M.C, Noble LA ve ark. D2 dopamine receptor gene and obesity. *Int J Eat Disord* 1994;15: 205-17.
41. Jönsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 290-6.
42. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvalahti EK ve ark. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 256-60.
43. Breier A, Kestler L, Adler C, Elman I, Wiesenfeld N, Malhotra A ve ark. Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1440-42.
44. Katsuragi S, Kiyota A, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H, Arinami T ve ark. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor and personality traits. *Psychiatry Res* 2001;105: 123-7.
45. Gebhardt C, Leisch F, Schussler P, Fuchs K, Stompe T, Sieghart W ve ark. Non-association of dopamine D4 and D2 receptor genes with personality in healthy individuals. *Psychiatr Genet* 2000;10:131-7.
46. Farde L, Gustavsson JP, Jönsson E. D2 dopamine receptors and personality traits. *Nature* 1997;385: 590.
47. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998;81: 257-67.
48. Brettes B de, Berlin I, Laurent C, Lépine JP, Mallet P, Puech AP. The dopamine D2 receptor gene TaqI A polymorphism is not associated with Novelty Seeking, Harm Avoidance and Reward Dependence in healthy subjects. *Eur Psychiatry* 1998;13: 427-30.
49. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. *Am J Med Genet* 2001;105: 96-8.
50. Samochowiec J, Rybakowski F, Czernski P, Zakrzewska M, Stepień G, Pelka-Wysiecka J, ve ark. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 248-53.
51. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126: 325-41.
52. Lusher JM, Chandler C, Ball D. Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse: The saga continues. *Mol Psychiatry* 2001;6: 497-99.
53. Bau CH, Roman T, Almeida S, Hutz MH. Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. *Psychiatr Genet* 1999; 9: 139-43.
54. Ebstein RP, Nemanov L, Klotz I, Gritsenko I, Belmaker RH. Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. *Mol Psychiatry* 1997;2: 472-77.
55. Tomitaka M, Tomitaka S, Otuka Y, Kim K, Matuki H, Sakamoto K, Tanaka A. Association between novelty seeking and dopamine receptor D4 (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1999; 88: 469-71.
56. Ebstein R, Kotler M. Personality, substance abuse, and genes. Benjamin J, Ebstein R, Belmaker R (eds). *Molecular genetics and the human personality*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2002.
57. Faraone S, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu M, Weaver A ve ark. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:768-70.
58. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D ve ark. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;6:2621-24.

59. Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S ve ark. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
60. Lesch K-P, Greenberg B, Higley J, Bennett A, Murphy D. Serotonin transporter, personality, and behavior: Toward dissection of gene-gene and gene-environment interaction. Benjamin J, Ebstein R, Belmaker R (eds). *Molecular genetics and the human personality*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2002.
61. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J ve ark. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 2000; 96:202-16.
62. Mannisto P. Catechol O-methyltransferase: Characterization of the protein, its gene, and the preclinical pharmacology of COMT inhibitors. *Advances in Pharmacology* 1998; 42:324-28.
63. Lachman H, Papolos D, Saito T, Yu Y, Szumlanski C, Weinsztein RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-50.
64. Benjamin J, Osher Y, Valsky V, Gritsenko I, Kotler M, Belmaker R ve ark.. An interaction between the catechol-o-methyltransferase (COMT) and serotonin promoter region (5HTTLPR) polymorphisms contributes to Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) Persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology* 2000;41:48-53.
65. Benjamin J, Osher Y, Kotler M. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: Dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol - O - methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000;5:96-100.
66. Andreasen NC. *Cesur Yeni Beyin*. Doğan YB (çev.).1.baskı, İstanbul; Okuyan Us Yayın, 2003.
67. Cloninger C, Van Eerdewegh P, Goate A, Edenberg H, Blangero J, Hesselbrock V, et al. Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet* 1998;81:313-17.
68. Zohar A, Dina C, Rosilio N, Osher Y, Gritsenko I, Bachner-Melman R, et al. The Tridimensional Personality Questionnaire trait of Harm Avoidance (anxiety proneness) is linked to a locus on chromosome 8p 21. *Am J Med Genet*. 2003; 15;117B(1):66-9.
69. Reif A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* 2003; 139:1-20.