



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**YAĞ ASİDİ AMİD HİDROLAZ (FAAH) rs324420
POLİMORFİZMİNİN METAMFETAMİN VE/VEYA EROİN
KULLANAN BİREYLERDE DÜRTÜSELLİĞE ETKİSİ**

Özlem ARAT

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAĞ ASİDİ AMİD HİDROLAZ (FAAH) rs324420
POLİMORFİZMİNİN METAMFETAMİN VE/VEYA EROİN
KULLANAN BİREYLERDE DÜRTÜSELLİĞE ETKİSİ

Özlem ARAT

DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
TDK-2023-3094 proje numarası ve 100/2000 YÖK Doktora Bursu ile desteklenmiştir.

ANKARA
2024

Etik Beyan

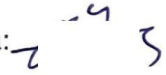
Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yağ Asidi Amid Hidrolaz (*FAAH*) rs324420 Polimorfizminin Metamfetamin ve/veya Eroin Kullanan Bireylerde Dürtüselliğe Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Özlem ARAT

Tarih:09/09/2024

İmza: 

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Biyoloji Anabilim Dalında

Özlem ARAT tarafından hazırlanan

“Yağ Asidi Amid Hidrolaz (*FAAH*) rs324420 Polimorfizminin Metamfetamin Ve/Veya Eroin Kullanan Bireylerde Dürtüsellığe Etkisi.” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 02/09/2024

Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

Gazi Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ

Ankara Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Merve DEMİRBÜĞEN ÖZ

Ankara Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Özet

Yağ Asidi Amid Hidrolaz (FAAH) rs324420 Polimorfizminin Metamfetamin Ve/Veya Eroin Kullanan Bireylerde Dürtüsellik Etkisi

Dünya genelinde madde kullanım bozukluğu görülen kişi sayısı günden güne hızla artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarının ve ölüm olaylarının oranları da artmaktadır. Son 1-2 yıl üzerinden değerlendirilmek üzere yapılan araştırmalar eroin kullanımının düşüşte olduğu veya stabil kaldığı, metamfetamin kullanımının ise günden güne arttığını göstermektedir. Türkiye’de son zamanlarda metamfetamin kaynaklı ölümlerin arttığı ve bunu ikinci sırayla eroinin izlediği bilinmektedir. Çoklu madde kullanımı da günden güne artmakla beraber, opioid ve metamfetaminin birlikte kullanılması son zamanlarda popüler hale gelmiştir. Endokannabinoid maddeleri hidrolize eden enzimlerden biri olan FAAH (Yağ asidi amid hidrolaz) beynin kannabinoid sinyal mekanizmalarından yoksunluk semptomlarına kadar çeşitli nörodavranışsal süreçlerde rol oynar. *FAAH* geni ise madde kullanım bozukluklarında aday gen olarak görülmektedir. *FAAH*’ın hidrolize ettiği bir nörotransmitter madde olan anandamidin (AEA), diğer bir nörotransmitter madde olan dopaminin salınımını düzenleyebildiği tespit edilmiştir. *FAAH* gen polimorfizmlerinin madde kullanım bozukluklarına ve beyin ödül sisteminde değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda *FAAH* rs324420 polimorfizmi varyantının *FAAH* aktivitesini düşürerek anandamid artışına sebep olduğu ve dolayısıyla dopamin seviyesini düşürerek bağımlılığı etkileyebildiği gösterilmiştir. Madde kullanım bozuklukları ile ilişkili gen polimorfizmi çalışmaları genellikle direkt olarak etkileşim içinde olan genleri araştırmaktadır. Bu sebeple bu tez çalışmasında madde kullanım bozukluğunu dolaylı yoldan etkileyen *FAAH* rs324420 polimorfizminin madde kullanım bozukluğu üzerine olan etkisi ve dürtüsellik ile olan ilişkisinin Türk popülasyonunda ilk defa araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Semt Polikliniği’ne yatarak/ayaktan tedavi için başvuran, metamfetamin kullanım bozukluğu (n=100), eroin kullanım bozukluğu (n=100), eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu (n=100) tanısı konulan 300 birey ve gönüllü, sağlıklı bireyler (n=100) katılmıştır. Çalışmaya katılan bireyler Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği, Opioid Aşırma Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri-II ölçeğini doldurmuşlardır. *FAAH* rs324420 polimorfizmi, Polimeraz zincir reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile analiz edilmiştir. Çalışma sonuçları istatistiksel olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda eroin kullanım bozukluğu (EKB), metamfetamin kullanım bozukluğu (MKB) ve eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu (EMKB) gözlenen bireyler arasında madde kullanım bozukluğu ve dürtüsellik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak EKB ve MKB arasında dürtüsellik açısından anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p= 0,045). Çalışma sonuçlarımıza göre CC genotipine sahip bireylere kıyasla A alelini taşıyan bireylerin Barratt dürtüsellik ve Beck depresyon ölçeklerinin ortalama puanlarında az da olsa bir artıştan söz edilebilmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada *FAAH* rs324420 polimorfizminin Türk popülasyonunda EKB, MKB ve EMKB gelişimi üzerinde bir etkisinin olmadığı ilk defa gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek olan birey sayılarının artırıldığı yeni çalışmalarla bulgularımızın doğruluğu kontrol edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Dürtüsellik, Eroin, *FAAH*, Metamfetamin, rs324420 Polimorfizmi.

Summary

The Effect of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) rs324420 polymorphism on impulsivity in individuals using methamphetamine and/or heroin

The number of individuals worldwide with substance use disorders is rapidly increasing. As a result of this rise, rates of infectious diseases and mortality are also on the rise. Research conducted over the past 1-2 years indicates that heroin use has either declined or remained stable, while methamphetamine use continues to increase. In Turkey, there has been a recent increase in deaths related to methamphetamine, with heroin following closely in second place. Concurrent substance use is also becoming more popular, particularly the combined use of opioids and methamphetamine. FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), one of the enzymes that hydrolyzes endocannabinoid compounds, plays a role in various neurobehavioral processes, from withdrawal symptoms to cannabinoid signaling mechanisms in the brain. The *FAAH* gene is considered a candidate gene in substance use disorders. It has been observed that FAAH, which hydrolyzes the neurotransmitter anandamide (AEA), can regulate the release of another neurotransmitter, dopamine. *FAAH* gene polymorphisms are known to influence substance use disorders and alter the brain's reward system. Several studies have shown that the *FAAH* rs324420 polymorphism variant reduces *FAAH* activity, leading to increased anandamide levels and consequently affecting dopamine levels, potentially influencing addiction. Genetic polymorphism studies related to substance use disorders typically investigate genes directly involved in interactions. Therefore, this thesis aims to explore, for the first time in the Turkish population, the indirect impact of the *FAAH* rs324420 polymorphism on substance use disorders and its relationship with impulsivity. For this purpose, a total of 300 individuals diagnosed with substance use disorders, including 100 with methamphetamine use disorder (MUD), 100 with heroin use disorder (HUD), and 100 with combined heroin-methamphetamine use disorder (H-MUD), as well as 100 healthy volunteers, participated in the study at Ankara Training and Research Hospital AMATEM District Polyclinic. The participants completed the Barratt Impulsiveness Scale, Clinical Opiate Withdrawal Scale, Opioid Craving Scale, Beck Anxiety Inventory, and Beck Depression Inventory-II. The *FAAH* rs324420 polymorphism was analyzed using the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method. The study results were statistically examined.

Our findings revealed no significant differences in substance use disorder and impulsivity between individuals with HUD, MUD, and H-MUD. However, a significant relationship in terms of impulsivity was observed between HUD and MUD ($p=0.045$). According to our study results, individuals carrying the A allele showed a slight increase in average scores on the Barratt impulsivity and Beck depression scales compared to those with the CC genotype. In conclusion, this study provides the first evidence that the *FAAH* rs324420 polymorphism does not impact the development of HUD, MUD, and H-MUD in the Turkish population. Future studies with larger sample sizes are needed to validate our findings.

Keywords: *FAAH*, Heroin, Impulsivity, Methamphetamine, rs324420 polymorphism.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Madde Kullanım Bozukluğu	2
1.2. Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflandırılması	3
1.3. Opioidler	5
1.4. Opioid Reseptörleri	6
1.4.1. Mü (μ) Opioid Reseptörü (MOR)	6
1.4.2. Kappa (κ) Opioid Reseptörü (KOR)	7
1.4.3. Delta (δ) Reseptörü (DOR)	7
1.5. Opioid bağımlılığı	7
1.6. Eroin	8
1.6.1. Eroin Kullanım Yolları	9
1.6.2. Eroin Yoksunluğu	10
1.6.3. Eroin Zehirlenmeleri	10
1.7. Amfetaminler	11
1.7.1. Amfetamin Bağımlılığı	11
1.8. Metamfetamin	12
1.8.1. Metamfetamin Kullanım Yolları	13
1.8.2. Metamfetamin Yoksunluğu	13
1.8.3. Metamfetamin Zehirlenmeleri	14
1.9. Metamfetamin ve Eroin Birlikte Kullanımı	14
1.10. Beyin Ödül Sistemi	17
1.11. Beyin Ödül Sistemi Bileşenleri	18
1.12. Dopaminerjik Sistem Yolakları	19
1.13. Yağ Asit Amid Hidrolaz (FAAH)	21
1.14. Madde Kullanım Bozukluğuna Sebep Olan Genel Etkenler	25
1.15. Dürtüsellik ve Madde Kullanım Bozukluğu İlişkisi	26
1.16. Madde Kullanım Bozukluğunda Genetik Etkiler	28
2. GEREÇ ve YÖNTEM	31
2.1. Gereçler	31
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	31
2.1.2. Kullanılan Kimyasal maddeler	31
2.2. Yöntem	31
2.2.1. Olgü Seçimi	31
2.2.2. Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	32
2.2.3. Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	32
2.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu	34
2.2.5. DNA İzolasyonu	34
2.2.6. Agaroz Jel Elektroforezi	35
2.2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR=Polymerase Chain Reaction) Yöntemi	36
2.2.8. İstatistiksel Analizler	40

3. BULGULAR	41
3.1. Örneklerin Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi	41
3.2. <i>FAAH</i> rs324420 Polimorfizmi Analiz Sonuçları	47
4. TARTIŞMA	55
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	73
EKLER	91
Ek-1. Etik Kurul Onayı	91
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Çalışma grubu)	92
Ek-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Karşılaştırma grubu)	93
Ek-4. Barratt Dürtüsellik Ölçeği	94
Ek-5. Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği	96
Ek-6. Opioid Aşırme Ölçeği	97
Ek-7. Beck Anksiyete Ölçeği	99
Ek-8. Beck Depresyon Envanteri II	100
ÖZGEÇMİŞ	101



ÖNSÖZ

Günümüz dünyasında hem madde kullanım bozukluğu görülen kişilerin sayısı hem de buna bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm olayları artmaktadır. Türkiye’de de son zamanlarda metamfetamin kaynaklı ölümler ilk sırada yer almaya başlarken bunun en yakın takipçisi eroin kaynaklı ölümlerdir. Çoklu madde kullanım oranının yükselmesi ile opioid ve metamfetaminin birlikte kullanılması da son dönemlerde yaygınlaşmıştır. Endokannabinoid maddelerin hidrolizi ile ilişkili olan *FAAH* (Yağ asidi amid hidrolaz) geni ise madde kullanım bozukluklarında aday gen olarak değerlendirilmektedir. Araştırmaların çoğunluğunun madde kullanım bozukluğunu direkt etkileyen genler üzerinden yapıldığı görülmüştür. Bu sebeple, dopamin salınımını dolaylı yoldan etkileyen *FAAH* rs324420 polimorfizminin dürtüselliğe olan etkisinin Türk populasyonunda ilk defa araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmayı yürütürken tabii ki yalnız değildim. Rehberliğine ve yardımlarına ihtiyaç duyduğum birçok kişi oldu.

Bu anlamda doktora eğitimine başladığım andan beri; tecrübesi ve yönlendirmeleriyle yoluma ışık tutan değerli tez danışmanım Doç.Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ’ye, doktora ders dönemi sırasında bilgilerinden çok fazla faydalandığım Prof.Dr. Sinan SÜZEN’e, laboratuvar alanındaki çalışmalarımı sorunsuz yürütmemi sağlayan Doç. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU’na ve Enstitü Müdürümüz Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU’na ve onun şahsında tüm enstitü personeline,

Ayrıca hayatımın her anında her zaman tüm desteklerini üzerimde hissettiğim annem ve babama, kendisi de doktora eğitimine devam etmesine ve yoğun iş hayatına rağmen çalışmalarım esnasında yanımda olan eşim Deniz ARAT’a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Özlem ARAT

SİMGELER ve KISALTMALAR

AEA	Araşidonil Etanolamin
AM	Amigdala
AMATEM	Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi
BAÖ	Beck Anksiyete Ölçeği
BAPİ-U	Bağımlılık Profil İndeksi-Uygulayıcı
bç	Baz Çifti
BDE	Beck Depresyon Envanteri
BDI-II	Beck Depresyon Envanteri II
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BIS-11	Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11
CB1	Kannabinoid Reseptör Tip 1
CB2	Kannabinoid Reseptör Tip 2
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
ÇAA	Çeyrekler Arası Açıklık
DA	Dopamin
DAT	Dopamin Taşıyıcı
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	Deoksinükleotitfosfat
DOR	Delta (δ) Reseptörü
DRD3	Dopamin D3 Reseptör Geni
DRD2	Dopamin D2 Reseptör Geni
DRN	Dorsal Rafe Çekirdeği
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EKB	Eroin Kullanım Bozukluğuna
EMCDDA	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
EMKB	Eroin-Metamfetamin Kullanım Bozukluğu
ESPAD	European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs
EtBr	Etidyum Bromür
EtOH	Etanol
FAAH	Yağ Asit Amid Hidrolaz
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gamma Aminobütirik Asit

HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
KOR	Kappa (κ) Opioid Reseptörü
KOYÖ	Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği
MAGL	Monoaçilgliserol Lipaz
MAKS	Maksimum
MDA	3,4-Metilen Dioksi Amfetamin
MDMA	3-4-Metilendioksi Metamfetamin
MgCl ₂	Magnezyum Klorür
MİN	Minimum
MKB	Metamfetamin Kullanım Bozukluğu
MKE	Mizaç ve Karakter Envanteri
ml	Mililitre
MOR	Mü (μ) Opioid Reseptörü
μ l	Mikrolitre
NAC	Nükleus Akkumbens
NOS1	Nitrik Oksit Sentetaz
OKB	Opioid Kullanım Bozukluğu
OOWS	Opioid Aşerme Ölçeği
OPRM1	Opioid Reseptör Mü 1
ORT	Ortalama
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFC	Prefrontal Korteks
PMA	Para-Metoksiamfetamin
Rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
SNP	Tek Nükleotit Polimorfizmi
SS	Standart sapma
SSS-V	Heyecan Arayış Ölçeği-V
TBE	Tris Borat EDTA
THC	Tetrahidrokannabinol
TP1	Triptofan Hidroksilaz 1
TP2	Triptofan Hidroksilaz 2
VNTR	Değişken Sayılı Ardışık Tekrarlar
VTa	Ventral Tegmental Alandaki
WB	Wash Buffer
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YİYE	Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri
2-AG	2-Araşidonil Gliserol
5HTR1A	5-Hidroksitriptamin (Serotonin) Reseptör Geni

5-HTT

$\tilde{x}$

χ^2

Serotonin Taşıyıcıları

Medyan

ki-kare



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. GABA ve Dopamin ilişkisi	8
Şekil 1.2. Morfin ve eroinin kimyasal yapısı	9
Şekil 1.3. Amfetamin ve metamfetaminin kimyasal yapısı	13
Şekil 1.4. Dopaminerjik sistem yolları	21
Şekil 1.5. Endokannabinoid sistem bileşenleri	23
Şekil 2.1. Agaroz jelde görüntülenen DNA örnekleri.	35
Şekil 2.2. PCR ile çoğaltılan bölge	38
Şekil 2.3. <i>FAAH</i> rs324420 gen polimorfizmine ait 338bp'lik PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü	39
Şekil 2.3. <i>FAAH</i> rs324420 polimorfizminin PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü	40

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Kullanılan araç ve gereçler	31
Çizelge 2.2. Kullanılan kimyasal maddeler	31
Çizelge 2.3. Çalışılacak gen bölgesi polimorfizmi ve kullanılan primerler	37
Çizelge 2.4. <i>FAAH</i> geni rs324420 polimorfizmi için uygulanan PCR yöntemi bileşenleri	38
Çizelge 2.5. <i>FAAH</i> geni rs324420 polimorfizmi için uygulanan PCR programı	39
Çizelge 2.6. RFLP protokolü	39
Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, kilo ve boy bilgileri	42
Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri	43
Çizelge 3.3. Çalışmaya katılan bireylerin okulda veya askerde aldıkları cezalar, cezaevi ve denetimli serbestlik öyküsü, ailede madde kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması	44
Çizelge 3.4. Çalışmaya katılan bireylerin madde kullanımları ile ilgili bilgiler	44
Çizelge 3.5. EKB'li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri	45
Çizelge 3.6. MKB'li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri	45
Çizelge 3.7. EMKB'li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri	45
Çizelge 3.8. EKB, MKB ve EMKB'li bireylerin tedavileri ile bilgiler	46
Çizelge 3.9. EMKB'li bireylerin eroin ve metamfetamini birlikte kullanım zamanları	46
Çizelge 3.10. MKB'li bireylerin kullandıkları maddeler ile ilişkili bulunan parametrelerindeki korelasyonlar	47
Çizelge 3.11. EKB, MKB ve EMKB'li bireylerin <i>FAAH</i> rs324420 genotip analizleri	48
Çizelge 3.12. EKB, MKB ve EMKB'nin dürtüsellik ile ilişkisi	49
Çizelge 3.13. EKB grubunda <i>FAAH</i> genotiplerine göre ölçeklerin karşılaştırılması	50
Çizelge 3.14. MKB grubunda <i>FAAH</i> genotiplerine göre ölçeklerin karşılaştırılması	52
Çizelge 3.15. EMKB grubunda <i>FAAH</i> genotiplerine göre ölçeklerin karşılaştırılması	54

1. GİRİŞ

Dünya Uyuşturucu Raporu (2023) verilerine göre dünya genelinde madde kullanan kişi sayısı 296 milyondur ve bu sayı hızla artış göstermektedir. 15-64 yaş arası 13 kişiden 1'inin madde kullandığı, %1'den daha fazla olacak şekilde de madde kullanım bozukluğu sorunu yaşandığı belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre opioid kullananların %75'inin erkek, %25'inin kadın; amfetamin kullananların %55'inin erkek, %45'inin kadındır. 60 milyon opioid kullanıcısının 31,5 milyonunun eroin kullanıcısı olduğu bildirilmiştir. Eroin kullanımının ise 2017-2019 yılları arasında artış gösterip, 2019-2021 yılları arasında ise stabil kaldığından bahsedilmiştir. Metamfetamin kullanımında ise 2020-2021 yılları arasında artış gözlenmiştir (World Drug Report, 2023).

Türkiye'de genç nüfus arasında madde kullanımı hızla artmaktadır. Son zamanlarda özellikle metamfetamin kullanımı ve buna bağlı olarak ölüm vakaları da artış göstermektedir. 2023 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu'na göre, 2022 yılında madde kullanım bozukluğu sebebiyle gerçekleşen 246 ölüm olayının %56,9'u (n=140) metamfetamin, %27,2'si (n=67) eroin, %18,7'si (n=46) ise ecstasy sebebiyle gerçekleşmiştir. Ayrıca 2022 yılında çoklu madde kullanımından kaynaklı 153 ölüm olayının %52,3'ünde metamfetamin tespit edilmiştir. Tekil madde kullanımından kaynaklı 93 ölüm olayının ise %64,5'inin metamfetamin kaynaklı olduğu bildirilmiştir. 2022 yılında madde kullanım bozukluğu tanısı alıp, tedavi gören bireylerin %37,4'ünün eroin kullandığı (2021'de %43), %37,8'inin ise metamfetamin kullandığı bildirilmiştir (2021'de %25,6), (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2023). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki eroin kullanımı düşüşte/stabil ve metamfetamin kullanımı yükseliştir. Ayrıca son zamanlarda çoklu madde kullanımının yaygın olmasına ek olarak eroin ve metamfetaminin birlikte kullanımının popüler olması söz konusudur (Cicero vd., 2020; Jones vd., 2020).

Madde kullanım bozukluğunun artış nedenlerinde genel olarak stres, kaygı, depresyon gibi psikolojik sebepler, duygusal zorluklarla başa çıkmada madde kullanımına yönelme, düşük öz saygı, özdeğer eksikliği, dürtüsellik, heyecan arayışı gibi bireysel etmenler, madde kullanımına özenme durumu, aile içinde yaşanan problemler vb. gösterilebilir (Bilici vd., 2021; McGue vd., 2014; Mirkovic vd., 2017). Madde kullanım bozukluğu görülen bireylerde fiziksel ve mental problemler yaşanması kaçınılmazdır. Ayrıca sosyal ilişkilerde

bozulma, iş/okul performansında düşüşler, suça karışma gibi durumlar da yaşanmaktadır (Asya ve Yüksel, 2024).

Etkin tedavi yöntemlerinin araştırılması ve bu konu üzerine yapılan çalışmalar ile madde kullanım bozukluğu sorunu ile mücadele edilmektedir. Madde kullanım bozukluğu ile ilgili uzun zamandır pek çok çalışma yapılmaktadır ve yapılan genetik çalışmaların “dünya çapında önlenabilir ölümler”e büyük oranda katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Agraval vd., 2012). Örneğin insanda genetik polimorfizmlerin görüldüğü genler, enzimler veya reseptörler üzerinde yapılan çalışmalar tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlar. Tedavi öncesinde genetik polimorfizmleri saptamak, verilecek olan ilaç dozunun ayarlanmasına ve dolayısıyla tedavinin olumlu sonuçlanmasına katkı sağlar (Çırakoğlu, 2023).

1.1. Madde Kullanım Bozukluğu

Madde kullanım bozukluğu dünya çapında yaygın görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur (Agraval vd., 2012). Madde kullanım bozukluğunu fiziksel ve psikolojik olarak ayrı ayrı iki tanım halinde fakat bir bütün olarak ele almak mümkündür. Fiziksel bozukluk, maddeyi fizyolojik olarak istemektir. Madde kullanılmaya başlandıktan bir süre sonra vücut maddeye karşı uyum sağlamaya başlar. Madde alınmadığı zaman fizyolojik uyum bozulur. Psikolojik bozukluk ise “alışkanlık” gibi durumlarla açıklanabilir. Bireyin duygusal yapısı maddeye karşı düşkünlüğü ile sonuçlanabilir. Madde bırakıldığı zaman “ruhsal yakınmalar” görülür. Bireyde madde kullanım bozukluğunun oluşma potansiyeli; madde kullanımının süresine, bireyin kişilik ve genetik özelliklerine, maddenin cinsine ve maddenin saflık oranına göre değişebilmektedir. (Kaya, 2019; Ögel vd., 1998).

Madde kullanım bozukluğu bireylerin ve toplumun sağlığı ile ülke ekonomisine etki eden çok boyutlu bir sorun olarak değerlendirilir (Bolatlı, 2021; Şenol ve Yıldız, 2006). Madde kullanım bozukluğu insan tarihi ile eşdeğer bir geçmişe sahiptir ve yüzyıllar boyunca hızla değişen toplumsal düzenin, ekonomik ve teknolojik gelişmelerin ilerleme hızına paralel olarak hızlanan bir ivme gösterir (Doğan, 2001). Giderek artan bir ivme gösteren madde kullanım bozukluğunun yanı sıra internet, kumar, yeme içme, alışveriş gibi bağımlılık türlerinde de artış gözlenmektedir (Kaya vd., 2019).

Maddenin ilk defa kullanmaya başladığı andaki etkisinin ‘‘Bireyin haz ve doyum hissederek keyif alması’’ olduğu bilinmektedir (Koob ve Le Moal, 2008). Genellikle maddenin ilk kez kullanımı ile madde kullanım bozukluğu gelişmemektedir, sürekli ve düzenli bir kullanım ile meydana gelmektedir (Kaya, 2019). Bağımlılık yapan maddelere karşı erişim kolaylığı, ergenlik dönemi, eğitimsizlik, bireyin kişilik yapısı, ailevi problemler, toplumsal sorunlar, bireyin çevresinde madde kullanan birilerinin olması gibi etkenler bireyleri madde kullanımına teşvik edebilmektedir (Tansel, 2017).

Madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireyler bazen farklı gruplardan (eroïn-kokain gibi) oluşan birden fazla madde kullanmayı tercih edebildikleri bilinmektedir. Bu durum ‘‘multipl bağımlılık’’ olarak tanımlanmaktadır (Uzbay, 2009). Ancak genellikle bir madde, birey tarafından ‘‘asıl tercih edilen’’ maddedir. Genel olarak çoklu madde kullanıma nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Birey bir maddeye bağımlıdır fakat diğer maddeleri hazırda bulmuşsa onları da kullanıyordur.
- 2- Asıl kullanılan madde bulunamamıştır ve diğer madde onun yerine kullanılıyordur.
- 3- Tercih edilen madde asıl kullanılan madde olsa da bu maddenin yan etkilerinin giderilmesi için diğer madde kullanılıyordur.
- 4- Kullanılan asıl maddenin etkisinin artırılması için diğer madde kullanılıyordur (Ögel vd., 1998).

1.2. Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflandırılması

Bağımlılık yapan maddelerin ortak özellikleri keyif vermeleri, bireyde madde arayış davranışı meydana getirme, maddeye karşı tolerans gelişimi, duyarlılık gelişimi ve yoksunluk oluşumuna neden olmasıdır (Uzbay, 2009).

Keyif verici özellik; bireyi maddeyi kullanmaya yöneltir ve bireyi koşullandırarak ‘‘pozitif pekiştirici’’ etki yaratır. Maddelerin keyif verici özellikleri ‘‘ödüllendirme’’ (rewarding) kavramı ile ilişkilendirilmektedir (Uzbay, 2009).

Madde arama davranışı: Belli bir süre madde kullanımından sonra birey maddeyi aramaya başlar ve maddeyi şiddetle arzulama yani ‘‘aşırme (craving)’’ meydana gelir. Birey maddeyi kullanmadığında kendini kötü hisseder. Aşırme şiddeti ve oluşum süresi

maddenin türüne, kullanım süresine ve kullanım yoluna bağlıdır. Aşermenin maddeyi arama davranışını ve nüksü tetiklediği söylenmektedir. Aşermenin ventral tegmental alan, hipokampus, amigdala gibi beyin bölgeleriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Moreno-Rius ve Miquel, 2017). Aşerme durumunda beyinde en etkin bölgenin ventral striatum olduğu bilinmektedir (Turton ve Lingford-Hughes, 2016). Aynı zamanda beynin ‘‘bellek, öngörme ve yürütme, koşullu öğrenme, motivasyonel davranış’’ işlevleri ile beyinciğin de ilişkili olması nedeniyle beyinciğin aşerme ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Moreno-Rius ve Miquel, 2017; Moulton vd., 2014).

Tolerans gelişimi: Maddelerin keyif verici özelliklerine hızlı bir şekilde tolerans geliyor olması aynı keyfin alınabilmesi için maddenin dozunu artırma gereksinimine neden olur. Dozu artırmak ise hızla gelişen fiziksel bağımlılık ve sonrasında yoksunluk oluşumu demektir. Tolerans gelişimi de bağımlılık yapan maddenin türüne ve maddeyi kullanım süresine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Uzbay, 2009).

Bireyin bir maddeye karşı tolerans göstermesiyle, aynı gruptan herhangi bir/birkaç maddeye karşı tolerans gelişmiş olması da mümkündür. Çapraz tolerans olarak adlandırılan bu tolerans, sedatif ve hipnotikler gibi diğer gruplar arasında da gelişebilmektedir. Tolerans etki durumuna göre metabolik ve fizyolojik olarak ikiye ayrılır. Vücudun alınan maddeyi metabolize etme yeteneği metabolik tolerans olarak adlandırılır. Sürekli alınan madde enzim sistemini çok kez uyardığı için enzimin aşırı faaliyetiyle maddenin vücuttan atılımı hızlanır. Alınan doz arttıkça enzim aktivasyonu da artabilir. Fizyolojik tolerans oluşmadan önce, vücuda ilk defa alınan madde vücut sistemlerinde değişikliklere sebep olur. Vücut bu değişikliklere adapte olurken aynı zamanda homeostaz ile eski denge kurulmaya çalışılır. Madde sürekli alınmaya başladığında denge sistemi daha hızlı ve daha fazla çalışmaya başlayarak fizyolojik tolerans meydana gelmiş olur. Böylece aynı dozda alınan maddelerin etkisi zamanla azalmaya başlar. Fizyolojik tolerans, denge sisteminde alkol, nikotin ve morfin gibi maddelere karşı çok hızlı ve kararlı bir şekilde oluşurken kafein, antidepresanlar ve antipsikotikler gibi maddelere karşı daha yavaş oluşur. (Kayaalp ve Uzbay, 2009)

Duyarlılık Gelişimi: Duyarlılaşıma ‘‘reverse tolerans’’ olarak da adlandırılmaktadır. Bir maddenin sürekli kullanımı genellikle tolerans meydana getirir de bazen kullanılan madde etkisi kullanım sırasında artabilmektedir. Deney hayvanlarına aynı doz sürekli verildiğinde motor aktivitede her seferinde artış görülmüştür. Bu durum da ‘‘maddenin

motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarlılık'' olarak adlandırılır. Duyarlılaştırmanın süresi toleransa göre daha uzun sürmektedir. Toleransta olduğu gibi duyarlılıkta da ''çapraz duyarlılaşma'' söz konusudur. Morfin-amfetamin, kokain-amfetamin, nikotin-kafein arasındaki çapraz duyarlılaşmanın bahsedildiği çalışmalar mevcuttur (Çelik vd., 2006).

Yoksunluk gelişimi: Bireyin maddeyi kullanım süresi ve oluşan fiziksel bağımlılık derecesine bağlı olarak kullanılan maddenin alımı birden kesilirse bireyde yoksunluk gelişir ve maddeyi kullanım süresi uzun ve bağımlılık şiddeti fazla ise yoksunluk öldürücü olabilmektedir (Uzbay ve Yüksel, 2003). Madde kullanım bozukluğunun devam ettirilmesindeki en büyük etkinin maddeye toleransın gelişmesi ve bireyin yoksunluk krizine girmemesi için verdiği mücadelesi olduğu düşünülmektedir. Yoksunluk belirtileri maddeden maddeye göre veya kişinin bağımlılık derecesine göre değişmekte olup genel olarak eroin ve metamfetaminde olduğu gibi terleme, çarpıntı, kas kasılmaları gibi fiziksel belirtiler; uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, sinirlilik, şiddete eğilim gibi ruhsal belirtiler görülebilmektedir (Bilici vd., 2021; Ögel vd., 1998).

Bireyler arasında genetik farklılıklara göre yoksunluk gelişmediği de görülebilmektedir (Uzbay, 2009).

Bağımlılık yapan maddeler etkilerine göre aşağıdaki gibi 4 grupta sınıflandırılmıştır (Kaya-Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

- 1- Uyuşturucu grubu (narkotikler; afyon, morfin, sentetik, yarı sentetik narkotik analjezikler vb.),
- 2- Yatıştırıcı grubu (depresanlar; alkol, sedatif ilaçlar vb.),
- 3- Uyarıcı grubu (stimülanlar; kokain, amfetaminler vb.)
- 4- Halüsinojen grubu (esrar, fensiklidin, LSD vb.)

1.3. Opioidler

Opioidlerin teşvik edici (incentive) ve tamamlayıcı (consummatory) fazları, ödül oluşumunda büyük bir öneme sahiptir (O'Brien, 1996). Teşvik edici fazda ödül beklentisi ve motivasyon etkileri söz konusudur. Opioidler, kişinin bir ödülü arama ve onu elde etme motivasyonunu artırır. Bu fazda dopaminin rolü büyüktür. Tamamlayıcı faz ise ödülün elde edilmesi ve ödül hissi sırasında opioidlerin rolünü anlatır. Bu fazda opioidler,

kişinin ödülü tüketirken yaşadığı haz ve memnuniyeti artırır (Höflich vd., 2019). Opioid kullanım bozukluğunda önemli durumlardan biri de ‘olumsuz pekiştirme’dir. Opioid kullanımı ile oluşan öforinin yerini zamanla, opioid kullanımının sürekli tekrarlanması ile geri çekilme ve bireyin huzursuz ve mutsuz hissetmesi ile karakterize olan disfori oluşumu takip eder. Disfori oluşumu da maddenin daha fazla miktarda ve daha sık kullanılmasına neden olur (Koob, 2020).

Opioidleri uzun süreli ve düzenli olarak kullanan bireylerde kullanılan günlük doz miktarının, normal alınması gereken günlük doz miktarının yaklaşık olarak 125 katına kadar çıkabildikleri bildirilmiştir. Ayrıca opioidlerin öforik, sedatif ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin çoğuna karşı tolerans gelişebildiği fakat miyozis ve konstipasyon gibi etkilerine karşı ise tolerans gelişmeyebildiğinden söz edilmiştir (Uzbay, 2009).

Opioidleri uzun süreli ve miktarsal olarak fazla kullanan bireyler opioid kullanımını birden keserse veya dozu azaltırsa birkaç saat/gün içerisinde yoksunluk belirtilerini hissetmeye başlar. Genellikle esneme, göz ve burun akıntısı, kalp atım sayısı ve kan basıncı değişimi, yerinde duramama, titreme, göz bebeklerinde büyüme, şiddetli uykusuzluk, disfori, bulantı, kusma, ishal, kas ağrısı, kemik ağrısı, terleme ve ateş gibi belirtiler gözlenmektedir (Bilici vd., 2021; Wesson ve Ling, 2003).

1.4. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri yoğun olarak sinir sisteminde bulunsalar da periferik organlarda da bulunurlar ve Mü (μ), Kappa (κ) ve Delta (δ) olmak üzere üçe ayrılırlar. Bu reseptörler sağlıklı bireylerde endorfin, enkefalin, dinorfin gibi endojen peptitler ile gelen uyarılara cevap olarak aktive olurlar (Feng vd., 2012). Opioid kullanımı ile Mü reseptörlerinin aktive olmasıyla öfori, solunum depresyonu, gastrointestinal hareketlilikte azalma, bağımlılık gibi etkiler görülmektedir (Trescot vd., 2008).

1.4.1. Mü (μ) Opioid Reseptörü (MOR)

Beynin limbik sistem ve hipotalamus gibi bölgelerinde; beyin sapı, amigdala, talamusta yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Mü reseptörü, morfin için primer bağlanma bölgesi olsa da alkol ve kannabinoidler gibi opioid dışı maddelerin ödüllendirici

özellikleri veya bireyin sosyal etkileşimleri gibi durumlarla da ilişkili bulunmuştur. μ reseptörleri ağrı ve strese yanıtın düzenlenmesinde merkezi rol oynadıkları için ağrı tedavisinde kullanılan opioid agonistlerinin ana hedefi olarak çalışılmaktadır (Friedman ve Nabong, 2020; Henry vd., 2017;). Örneğin, eroin öforik etkilerini beyinde μ opioid reseptörlerine (MOR) bağlanarak gösterir (Liu vd., 2021).

Eroin ve diğer opioid bağımlılığı araştırmalarında en çok çalışılan aday gen, mü-opioid reseptörünü (*OPRM1*) kodlayan gendir. Örnek olarak insanlarda detaylı şekilde çalışılan polimorfizmlerden biri *OPRM1* rs1799971 (A118G) verilebilir (Pan vd., 2005).

1.4.2. Kappa (κ) Opioid Reseptörü (KOR)

Kappa (κ) reseptörü limbik bölgede, beyin sapı ve omurilikte yoğun olarak görülmektedir. KOR reseptörlerinin sedasyon, disfori, solunum depresyonu, bağımlılık gelişimi gibi etkileri vardır. Bu reseptörler disforik özelliklere sahip olsalar da KOR agonistlerinin bağımlılıkla mücadelede potansiyel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Chavkin, 2011; Trescot vd., 2008;).

1.4.3. Delta (δ) Reseptörü (DOR)

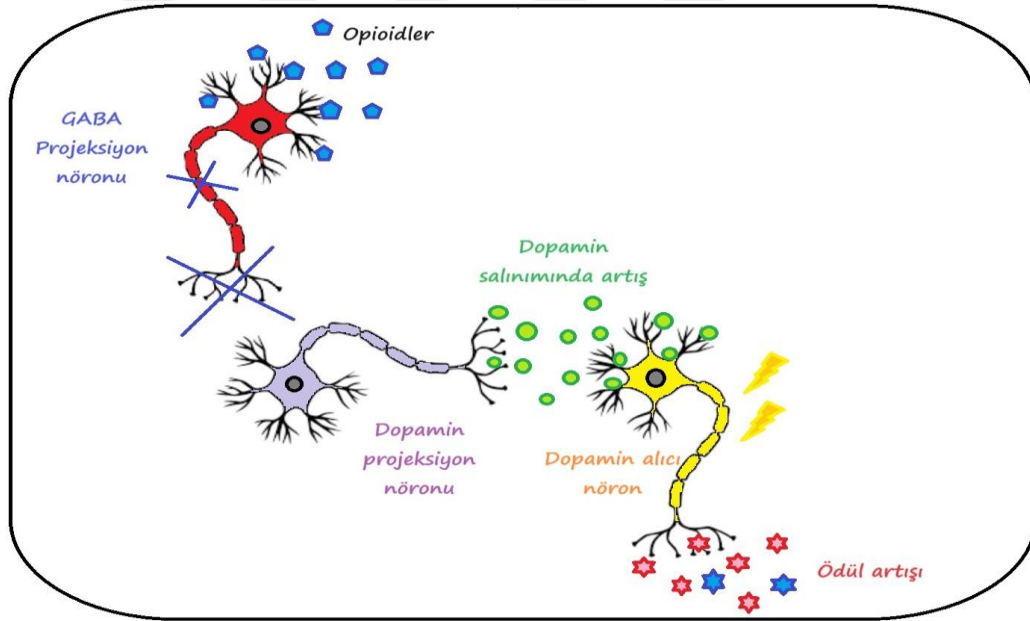
Delta (δ) reseptörlerinin (DOR) yoğun olarak amigdala, nükleus akkübens, neokorteks ve periferik sinirlerin belirli bölgelerinde yüksek yoğunlukta bulundukları bilinmektedir. Periferde ağrı modülasyonunda görev almaları bu reseptörleri farmakolojik araştırmaların yeni bir hedefi haline getirmiştir. Ancak bu reseptörlerin etkileri üzerine yapılan çalışmaların az sayıda olmaları söz konusudur (Friedman ve Nabong, 2020; Pradhan vd., 2011).

1.5. Opioid Bağımlılığı

Mü opioid reseptörünün “olumsuz duygulanım”da ve beyindeki sinir devrelerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Mechling vd., 2016). Mü opioid reseptörü, G proteinlerini aktive ederek tolerans oluşumu ile bağlantılı olan kısa/uzun vadeli nöroadaptasyonların oluşumuna aracılık eder. Opioid alımının sürekli hale gelmesi ile ventral tegmental alandaki

(VTA) dopamin nöronları küçülür ve dopamin reseptör antagonistlerine duyarlılıkta artış meydana gelir (Koob, 2020).

Opioidler, GABA (Gamma aminobütirik asit) nöronları aracılığıyla presinaptik reseptörleri aktive ederek GABA salınımını inhibe eder. GABA'nın inhibe olmasıyla dopaminerjik nöronların çalışması hızlanır. Dolayısıyla NAC'taki (Nükleus Akkumbens) dopaminin artışı ödül artışını da sağlar. (Trescot, 2008), (Şekil 1.1.). Opioid yoksunluğunun başlangıç aşamasında NAC'ta ve mezolimbik dopamin sistemlerinde hücre dışı dopamin düzeylerinde azalma olur. Bu azalma ile bağlantılı olarak dopamin nöron ateşlemesi ve hücre dışı dopamin seviyelerinin azalması arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (Diana, 2011). Opioid yoksunluğu sırasında ise GABA aktivitesinde ve glutamat reseptör duyarlılığında artış meydana gelerek VTA'da glutamat salınımı ve dolayısı ile dopamin nöron ateşlemesi azalmış olur (Koob, 2020).



Şekil 1.1. GABA ve Dopamin ilişkisi (truthPharm.org.'dan esinlenerek yeniden çizilmiştir.)

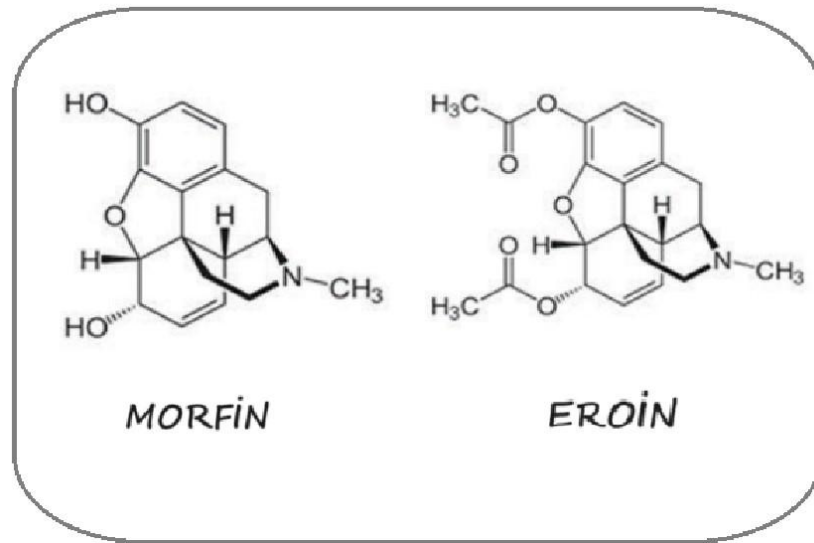
1.6. Eroin

Afyon haşhaşı olarak bilinen *Papaver somniferum* tek yıllık bir bitkidir. Dünyada afyon ve afyon alkaloidleri; Birleşmiş Milletler denetiminde yasal ana üretici ülkeler olan Türkiye, Hindistan, Avustralya, İspanya, Fransa ve Macaristan'da tıbbi amaçla yetiştirilmektedir (TMO, 2014). Yirmi farklı opium alkalodini içeren *Papaver somniferum*

tohum suyu ‘‘opiyat’’ veya ‘‘opium’’ olarak adlandırılmaktadır. Morfin, kodein gibi doğal alkaloidler; opiyat gruplarını oluşturur (Arslan vd., 2008).

Opioidler, ağrının giderilmesi için tıbbi amaçlara hizmet etmektedir. Örneğin; morfin, kodein, metadon, fentanil, hidrokodon, buprenorfin, nalbufin tedavi amacıyla kullanılan opioid türü ilaçlardır (Özden, 2004).

Eroinin kimyasal adı diasetilmorfindir. Morfinin 3,6-diasetil türevidir ve morfinin asetilasyonu ile sentezlenmektedir (Şekil 1.2). Bünyesinde beyaz, kokusuz, acı özellikler barındırır ve kristal toz görünümündedir (Özden, 2004). Bir morfin türevidir olan eroïn; kötüye kullanılan, bireyde en hızlı ve en güçlü derecede bağımlılık yaratan maddelerden biridir (Liu vd., 2021, Uzbay, 2009). Güçlü ve hızlı bağımlılık yaratmasının yanı sıra tolerans gelişimi de çok hızlıdır (Işık, 2013). Eroïn kullanımının bireyde tüberküloz, hepatit ve HIV gibi bulaşıcı hastalıklara; aşırı dozda kullanımının ise ölüme sebep olduğu bilinmektedir (Liu vd., 2021).



Şekil 1.2. Morfin ve eroïnın kimyasal yapısı (Karakaya, 2019’den düzenlenmiştir).

1.6.1. Eroïn Kullanım Yolları

Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde eroïni kullanım yolu tercihi, eroïnın beyindeki konsantrasyonunun hızla yükselip aşırı öfori hissedilmesini sağlayan intravenöz

yoldur. Genel olarak suda çözdürölüp intravenöz yolla enjeksiyon yapılır. Bu yönteme ‘‘shot’’ adı verilmektedir. Eroinin diğerkullanım şekilleri olarak sigaranın içine eklenerek sarıldığı (koreks), tütünün eroin solüsyonu ile ısıtılıp kurutulduktan sonra kullanıldığı ya da toz şeklinin burundan çekilerek kullanıldığı, alüminyum folyo üzerinde ısıtılıp buharının çekildiğı (kaydırma) yöntemler örnek olarak verilebilir (Ögel vd., 1998, Uzbay, 2009). Eroinin karaciğerde ilk geçiş etkisiyle eliminasyonu yüksek olduğundan genellikle ağız yoluyla kullanılmamaktadır (Uzbay, 2009).

Opioid kullanım bozukluğunda en büyük riski oluşturan durum intravenöz kullanım sonucunda aşırı doz alımı ve dolayısıyla ölüm meydana gelmesidir. Ayrıca enjeksiyonun steril olmayan koşullarda yapılıyor olması sebebiyle enfeksiyon gözlenebilmektedir (Uzbay, 2009). Enjeksiyon yerinde hiperpigmentasyon oluşumu, apse, kangren, vaskülit ve fungal ya da bakteriyel enfektif endokardit gibi oluşumların meydana gelebildiğı de belirtilmiştir (Ögel vd., 1998).

1.6.2. Eroin Yoksunluğu

Eroinin etkisinin 4-6 saat süre için geçerli olduğubilinmektedir. Bu yüzden eroin kullanım bozukluğuna (EKB) sahip olan bireyler günde en az 2-3 kez eroin kullanmaktadır. Yoksunluk belirtileri olarak kusma, terleme, mide krampları, ishal, depresyon gibi etkiler gözlenebilmektedir (Ögel vd., 1998).

Eroin gibi güçlü bağımlılık yaratan opioidlerin kullanımından genellikle 6-12 (Bilici vd., 2021, Ögel vd., 1998) veya 8-10 saat sonrasında yoksunluk sendromları kendini göstermeye başlar (Uzbay, 2009). Madde alımından sonraki 26-72 saat içinde yoksunluk belirtilerinin en şiddetli seviyeye ulaştığı zaman dilimi olarak belirtilmektedir. Çoğubireyde 7-10 gün içinde sonlandığı bildirilmiştir (Bilici vd., 2021).

1.6.3. Eroin Zehirlenmeleri

Zehirlenme belirtileri olarak bireyde fazlaca küçülmüş göz bebekleri, solunumun yavaş olması, vücut ısısında düşme, kalp atışlarının yavaş olması ve tansiyon düşmesi ile koma gözlenebilmektedir (Bilici vd., 2021) Ayrıca pulmoner ödem gelişebildiğı de

bilinmektedir. (Ögel vd., 1998). Doz aşımı eroin kullanımı ile genellikle solunum sistemi baskılanarak ölüm meydana gelir (Bilici vd., 2021).

1.7. Amfetaminler

Amfetaminler “bilinen en eski psikoaktif maddeler” grubunda yer alırlar. Düşük maliyetli olmaları, laboratuvar ortamında sentezlerinin kolay olması gibi nedenlerle amfetamin tipi stimülantlara ulaşım oldukça kolaydır ve kullanımları yaygındır (Kalant, 2001; Linda, 2001).

Amfetamin; alfa-metil-fenetilamin’in kısaltması olarak isimlendirilmektedir. “1-Fenilpropan-2-amin” bileşiğinden oluşmaktadır (Palaska ve Özkanlı, 2017), (Şekil 1.3). Amfetaminler genellikle beyaz veya renksiz kristal tozlar, tabletler veya kapsüller şeklinde bulunur. Eğlence amaçlı kullanılanlar farklı renklerde olabilir ve farklı şekillerde tabletler olarak satılabilmektedir (Özdemir, 2023). Amfetaminlerin tıbbi kullanımı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve narkolepsi gibi durumların tedavisinde yaygındır (Gökten, 2018). Sentezi ilk kez yapılan amfetamin türevi Ecstasy olarak bilinen 3-4-metilendioksi metamfetamin (MDMA)’dır (Goldfrank vd., 2002). Amfetamin türevlerine Ecstasy’e ek olarak; metamfetamin, 3,4-Metilen dioksi amfetamin (MDA) ve para-metoksiamfetamin (PMA) örnek olarak verilebilir.

Amfetaminlerin “Speed” olarak adlandırması da yaygındır (Blanckaert vd., 2013). Bireyde tolerans gelişimi ise “orta” seviyededir (Ögel vd., 1998).

1.7.1. Amfetamin Bağımlılığı

Amfetaminler dopaminerjik ve noradrenerjik sinir uçlarından dopamin ve norepinefrin salınmasını sağlayarak uyarıcı etki gösterir (Kalant, 2001; Seiden vd., 1993). Amfetaminler sinaptik boşluğa salınan dopamin ile transporter’a karşı yarışa girerek dopaminin geri alınmasını engeller ve presinaptik veziküllerde bekleyen dopaminin de sinaptik boşluğa salınımına da sebep olur (Kılıç, 2016; Ögel vd., 1998; Uzbay, 2009). Dolayısıyla metamfetaminin etkileri dopamin, norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlerin aşırı üretimi ile meydana gelir (Lewis vd., 2021). Amfetaminin birincil etkisi olan dopamin salınımını arttırmasına ek olarak monoamin oksidazı inhibe ettiği ve

tirozin hidroksilazı artırdığı bilinmektedir. Bu durumun da hücre dışı dopamin düzeylerinin artışına sebep olduğundan bahsedilmiştir (Compton vd., 2021).

Amfetaminlerin düzenli olarak kullanılmaya başlamasından bir süre sonra mezolimbik ve dopaminerjik sistemler etkilenecek dopaminerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin sonucunda metamfetamine karşı duyarlılık oluşumu başlar ve bağımlılık meydana gelir (Aydın Taslı vd., 2023).

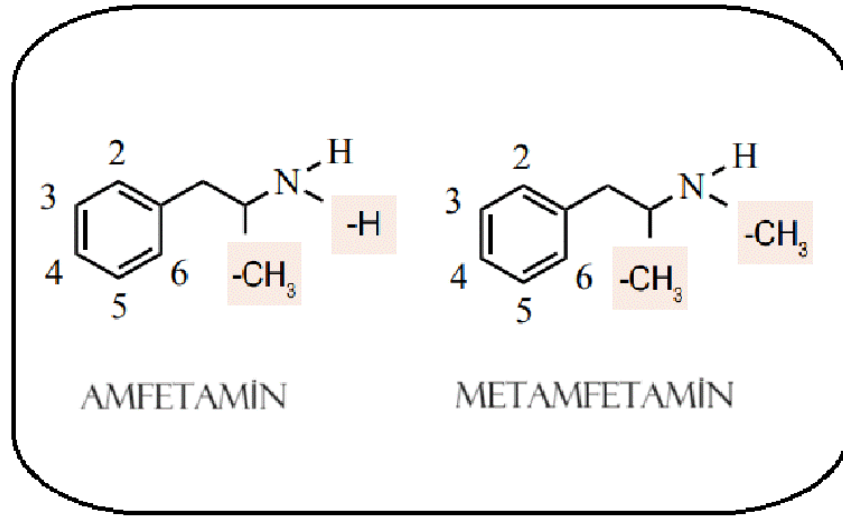
1.8. Metamfetamin

Metamfetamin, dünya çapında popüler olan sentetik psikostimülan bir maddedir (Jayanthi vd., 2021; Lewis vd., 2021). Merkezi sinir sistemini stimüle eder ve güçlü bir bağımlılık meydana getirir (Baş, 2023).

Metamfetaminin stimülan özelliği olarak merkezi sinir sisteminin aktivitesini artırması ve genellikle metamfetamin kullanım bozukluğuna (MKB) sahip bireyin “uyanık, öforik ve enerjik” hissetmesi gösterilmektedir (Zapata vd., 2021).

Metamfetamin genellikle kristal formdadır ve “kristal meth” olarak adlandırılmaktadır. Genellikle soluk mavi veya şeffaf renkte bulunurlar. Kristal formları dışında toz veya tablet şeklinde bulunabilirler. “N-Metil-1-fenilpropan-2-amin” bileşiğinden oluşmaktadır (Şekil 1.3.), (Özdemir, 2018).

Metamfetamin merkezi sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri dolaylı yoldan etkileyerek öfori ve coşkuya neden olur, bilişsel/psikomotor performansı etkiler, uykusuzluğa ve açlığa karşı dayanıklılık sağlar. Aynı zamanda risk alma ve şiddet gibi davranışları teşvik ettiği de bilinmektedir (Uzbay , 2009; Lewis vd., 2021).



Şekil 1.3. Amfetamin ve metamfetaminin kimyasal yapısı (Palaska ve Özkanlı, 2017'den düzenlenmiştir).

1.8.1. Metamfetamin Kullanım Yolları

Başlangıç kullanımlarında genellikle kapsül ya da tablet şeklinde ağız yoluyla alınır (Ögel vd., 1998). Sonraki kullanımlarda intravenöz yolla metamfetamin alımına dönülebilmektedir. İntravenöz kullanım, şiddetli öfori sağlar fakat pekiştirici etki ve toksisite ağız yoluyla alıma kıyasla daha fazladır (Uzbay, 2009). Ağız ve intravenöz yolla alım dışında inhalasyon veya sigara şeklinde de kullanımları vardır (Lineberry ve Bostwick, 2006).

Başlangıçtaki kullanımlar bireyde zevk ve huzur duygusu oluşturur, bireyin enerjisini, dikkatini ve özgüveni artırır (Uzbay, 2009). “Zihin açıcı veya performans artırıcı” olarak da değerlendirilmektedir (Ögel vd., 1998). Belirli bir süre metamfetamin kullanımı sonrası ise bireyde uykusuzluk, iştah azalması, agresif durumlar, paranoya, hipertansiyon, damarlarda fibroid nekroz oluşumu gibi etkiler gözlenmeye başlar (Ögel vd., 1998; Uzbay, 2009;).

1.8.2. Metamfetamin Yoksunluğu

Yoksunluk 2-4 gün süreyle çok şiddetli hissedilir. Etkiler bir hafta kadar da sürebilmektedir. Yoksunluk belirtileri olarak terleme, baş ağrısı, mide ve kas kasılmaları,

mutsuzluk, bitkin ruh hali, güç kaybı kaygılı hissetme, kabus görme gibi gibi belirtiler gözlenmektedir (Bilici vd., 2021; Ögel vd., 1998).

1.8.3. Metamfetamin Zehirlenmeleri

Yüksek doz metamfetamin alımından kısa bir süre sonra belirtilerin görülmesi ile birlikte bireyde saldırganlık ve şiddet eğilimi, dürtü kontrolünde bozulma, kalp ritm bozuklukları, hipertansiyon, titreme, ağızda kuruluk, bulantı, iştahsızlık gibi etkiler görülebilmektedir. Ayrıca subaraknoid kanama, koma ve dolayısıyla ölüm de gerçekleşebilmektedir (Ögel vd., 1998). Belirtiler geçtiğinde enerjide azalma ve hayal kırıklıkları gibi bitkin ruh hali gözlenir (Bilici vd., 2021).

1.9. Metamfetamin ve Eroin Birlikte Kullanımı

Opioid reseptörleri maksimum düzeyde işgal edildiğinde başka bir opioid madde kullanılması hiçbir etki yaratmaz. Fakat stimulanlarla opioidin kombinasyon halinde kullanılması dopamin salınımının artırılmasını sağlayarak her iki maddenin tek başına yaratacağı etkiden daha büyük bir sinerjistik etkinin oluşmasını sağlar (Hemby vd., 1999; Pattison vd., 2012). Çoklu madde kullanımında ‘opioid krizinin dördüncü dalgası’ olarak adlandırılan opioid ve metamfetaminin birlikte kullanımı yeni bir trend haline gelmiştir (Ware vd., 2021). Özellikle eroin kullanım bozukluğu gözlenen bireyler arasında metamfetamin kullanımı, hızlı bir şekilde ve sürekli bir artış halindedir (Cole vd., 2023; Strickland vd., 2021;). Eroin ve metamfetamin karışımını tanımlamak için ise ‘speedball’ terimi popüler olarak kullanılmaktadır. Speedball’da eroinin ve metamfetaminin oranları; bireylerin opioid toleransına, sosyal durumlarına ve kişisel tercihlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Ondocsin vd., 2023). Madde kullanım bozukluğu gözlenen bireyler arasında popülerleşen opioid ve metamfetamini birlikte kullanmalarının yanı sıra, tedavi görmek isteyen kişiler arasında da birlikte kullanım tespit edilmiştir (Ware vd., 2021). Metamfetamin kullanımının özellikle birincil olarak eroin tedavisine başvuran kişiler arasında gözlemlendiği belirtilmiştir (Cicero vd., 2020; Jones vd., 2020).

Yasadışı madde kullanımında eroin, kokain ve metamfetamin kullanım bozukluğunun ‘en yaygın küresel hastalık’ grubunda olan ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu, bireylerde suç işlemeye veya ölüme sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Tekli madde

kullanımına kıyasla çoklu madde kullanımı daha fazla akıl ve ruh sağlığı problemine, yüksek düzeyde riskli davranışlara, azalan bilişsel işlevlere sebebiyet vermiştir (Wang vd., 2018). Opioid kullanım bozukluğu için tedavi olmak isteyen bireylerde metamfetamin kullanımındaki artışların, madde kullanım bozukluğu tedavisi üzerinde negatif etkisinin olduğu belirtilmiştir (Cole vd., 2023). Çoklu madde kullanımına bağlı olarak bağımlılıkta tedavi için daha zayıf katılım oranları ve tedaviden zayıf sonuçlar elde edilmesi ile ölümcül olmayan fakat aşırı doz alımının artmasının yanı sıra madde kullanımına bağlı ölümlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Wang vd., 2018).

Opioidlerle metamfetaminin birlikte kullanımının düşük sosyoekonomik durumlarla, aşırı doz alımı veya kişinin tıbbi bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Gladden vd., 2017). Aynı zamanda sosyodemografik faktörler, kırsal kesimde yaşama, enjeksiyon ile madde kullanımı veya bireylerin mental problemlere sahip olması gibi etkenlerin de eroine ve metamfetamini birlikte kullanmada etkili olduğu belirtilmiştir (Mattson vd., 2021). Bir diğer çalışmaya göre de kadın olmak, daha genç yaşta olmak, metropol bir şehirde yaşamak, diğer maddeleri de kullanıyor olmak gibi etkenler de bu durumu etkilemektedir (Cole vd., 2023).

Eroine ve metamfetaminin birlikte kullanılması bulaşıcı hastalıkların ve ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır (Mattson vd., 2021). Yapılan bir çalışmaya katılan, madde kullanım bozukluğu gözlenen bireylerin %89'unun genellikle karıştırarak ve damar içine enjeksiyon halinde uyguladıkları maddelerin eroine ve metamfetamin olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon ile madde kullanımında aşırı dozdan ölüm veya HIV/hepatit enfeksiyonu gibi sağlık problemlerinin meydana gelmesi kaçınılmazdır (Palmer vd., 2020).

Genel olarak opioid yoksunluğunun hafifletilmek istenmesi, eroinin daha ucuz bir alternatifi olarak metamfetaminin görülmesi, aşırı dozdan kaçınma/korunma isteği, sinerjik yükselişler yaşama isteği veya ani yükselişlerde güvenli bir alternatif olarak metamfetaminin görülmesi metamfetamin ve eroini birlikte kullanmanın nedeni olarak gözlenmektedir (Lopez vd., 2021). Yapılan bir çalışmada eroinin metamfetamin ile birlikte kullanılma nedenleri rahatlama amaçlı madde kullanımının oluşturduğu haz ile "işsel kullanım", eroine kullanımının sınırlandırılması ve yönetilmesi amacıyla "opioid kullanımına yardımcı", bireylerin "isteksiz veya sıradan/öylesine metamfetamin kullanımı olmak üzere üçe ayrılmıştır. Yapılan çalışmada bireylerin çoğunun birincil madde olarak

eroine öncelik verdiği belirtilmiştir. Çalışmadaki katılımcıların bazıları sinerjik etki için eroin ve metamfetamini karışım şeklinde kullanırken bazıları bir maddenin etkisinin diğeri ile azaldığı yönünde durum bildirmiştir (Ondocsin vd., 2023).

Katılımcılardan bazılarının gün boyu aktif kalmak için metamfetamini tercih ettiğini bazılarının ise yoksunluk semptomlarını hafifletmek için eroine ihtiyaç duydukları bildirilmiştir. Bir katılımcının yaklaşık 6 yıldır kullandığı metamfetamini günün erken saatlerinde ve 6-7 yıldır kullandığı eroini ise yorulmaya başladığında veya ağrı hissettiğinde rahatlamak amacıyla gece kullanmayı tercih ettiği belirtilmiştir. Diğer bir katılımcının ise sabahları eroin alarak güne başladığı, rahatsızlanmasına engel olacak kadar eroini olduğuna emin olduğu zaman metamfetamini de aldığından bahsedilmektedir (Ondocsin vd., 2023).

On üç yıldır eroin; iki yıldır metamfetamin kullanan bir katılımcının, metamfetamin ve eroinin bir araya gelmesinin “açıklanamayacak kadar iyi bir his”, “dünyanın tepesinde hissetmek” şeklinde açıkladığı belirtilmiştir. Katılımcılardan bazılarının metamfetaminin öforisini arzuladıklarını bazılarının ise çeşitli tıbbi rahatsızlık (ağrı vb.) veya bipolar, hiperaktivite gibi psikiyatrik rahatsızlıkları için “kendi kendine tedavi” amacıyla kullandıkları belirtilmiştir. Yapılan çalışmaya göre katılımcılardan bazıları eroin edinebilmek için gereken fiziksel enerjiyi yakalayabilmek, eroin satabilmek için metamfetamin kullanarak günlerce uyanık kaldığını belirtmiştir (2-5 gün). Çalışmadaki birkaç katılımcının da metamfetaminin opioidin aşırı dozunu tersine çevirme yeteneğine inandıklarını fakat bu durumun her zaman işe yaramadığının da farkında olduklarından söz edilmiştir. Bir diğer katılımcının da eroin kullanmadan önce metamfetamin kullanmanın aşırı dozdan koruyucu etkiyi azaltacağından, dolayısıyla kullanım sırasının kritik bir rolü olduğundan söz ettiği bildirilmiştir (Ondocsin vd., 2023).

Yapılan çalışmada katılımcıların genel olarak yoksunluk belirtilerini engellemek için eroine öncelik verdikleri, eroin almadıklarında ise yoksunluk belirtilerini hafifletmek için metamfetamin kullandıkları belirtilmiştir. Çalışmaya göre birçok katılımcı benzer görüş bildirirken bazı katılımcılar metamfetamin kullanmanın sadece opioid yoksunluğunun başlamasını geciktirdiğini söylemiştir. Hatta bir katılımcı istisnai bir durum olarak metamfetamin kullanımının kendisinde opioid yoksunluğunu daha yoğun hissetmesine, “tam bir bağımlı” gibi hissetmesine neden olduğunu anlatmıştır. Katılımcılardan bir diğeri ise metamfetamin ve eroini birlikte kullanırken metamfetamine odaklandığını, böylelikle

“kısa süreli opioid detoksu”nu keşfettiğini ve bu süreçte sadece metamfetamin kullandığını belirtmiştir. Bu şekilde eroine olan toleransını düşürdüğünü ve tekrar kullanmaya başladığında “kafayı daha kolay bulduğunu” söylemiştir. Çalışmada eroine ek olarak metamfetamini “isteksiz” veya “kayıtsız” kullanan katılımcıların da mevcut olduğundan söz edilmiştir. Çok kolay bulunabilir ve ucuz olmasının metamfetamini çekici kıldığı yönünde görüş bildirilmiştir. Bir katılımcı da kullanmayı sadece ilk 5 dakikada verdiği his için sevdiğini belirtmiştir. Kullanmayı sevmedikleri halde sadece arkadaşları teklif ettiği zaman kullananlar, “speedball”ı bedavaya elde ettiklerinde ya da arkadaşlarıyla birlikte geçirilen zamanda “ortama uyum sağlamak” amacıyla kullanan katılımcıların varlığından da söz edilmiştir (Ondocsin vd., 2023).

1.10. Beyin Ödül Sistemi

Beyin ödül sistemi ve ödül sistemini etkileyen nörotransmitter sistemler bağımlılık sürecinde kritik önem taşırlar (Arıkan 2010; Işık 2009; Uluğ 2017). Bu nörotransmitter sistemler dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik, opioidderjik ve glutamarjik sistem olarak ayrılmaktadır (Potenza vd., 2011). Madde kullanım bozukluğu ile ilişkili bulunan beyin nörotransmitterleri ise dopamin, serotonin, norepinefrin, endojen opioidler, asetilkolin, endokannabinoidler, glutamat, GABA olarak sayılabilir (MacNicol, 2017). Madde kullanım bozukluğunda rol oynayan nörotransmitterler ve reseptörlerin etkilerinin anlaşılması; aşırma ve nükslerin önlenmesi gibi çalışmalara dolayısıyla da madde kullanım bozukluğu tedavisine ışık tutmaktadır (Arıkan 2010).

Beyindeki ödül sisteminin keşfi 1950’lere ve bir tesadüfe dayanmaktadır. Beynin dikkat mekanizması üzerinde sıçanlarla çalışan Olds, ilk olarak sıçanların limbik sistemine yerleştirdiği elektrotlara uyarı vermiştir. Daha sonra sıçanların aynı uyarıyı alabilmesi için basılan bir kol tasarlamıştır. Olds sıçanların saatte 5.000 kez bu kola bastıklarını farketmiş ve limbik bölgenin haz ile bağlantısı olduğunu saptamıştır. Daha sonraki çalışmaların da limbik sistemin dikkat, motivasyon ve ödül gibi karmaşık davranışlar ile de bağlantılı oldukları belirtilmiştir (Şahpolat vd., 2014).

Bağımlılık yapan maddelerin kullanımında olduğu gibi yeteneklerimizin ödüllendirilmesi, sevilen bir aktivitenin yapılmış olması, yemek yemek gibi sıradan günlük olaylarda da beynin haz ve motivasyon merkezi uyarılır (Uzbay, 2009). Yemek yemek gibi

günlük aktivitelerdeki haz duygusu, aynı aktivitelerin tekrarlanma isteği ile bireyin hayatta kalmasını desteklerken madde kullanım bozukluğu gözlenen birey maddeyi kullandığı zaman hissettiği haz duygusu ise bireyin maddeyi tekrar tekrar kullanmasına sebep olarak bireyi bağımlı hale getirir (Işık 2009; Uluğ 2017). Ayrıca kullanılan maddeler beyindeki ödül sisteminde etkili olduğu gibi hafıza, bellek, öğrenme ve karar verme gibi sistemlerde de farklılık meydana getirmektedir (Kaya vd., 2019).

Beyinde oluşan kimyasal dengesizliklerle ödül sisteminin duyarsızlaşması veya verimsiz hale gelmesiyle ödül eksikliği sendromu meydana gelebilmekte ve bireylerde davranışsal bozukluklar oluşabilmektedir. Ödül eksikliği sendromu oluşan bireylerde anksiyete, depresyon, sinirlilik, motivasyon eksikliği, aşırı duyarlı olma gibi durumlar gözlenebilir (Ögel vd., 1998; Şahpolat vd., 2014). Bu gibi davranış bozukluğu görülen bireylerde ‘‘bağımlılık oluşumu’’ daha kolay bir şekilde gelişebilmektedir (Şahpolat vd., 2014).

1.11. Beyin Ödül Sistemi Bileşenleri

Beyin ödül sistemi; ventral tegmental alan (VTA), nukleus akumbens (NAC), prefrontal korteks (PFC), amigdala (AM), hipokampus ve medial ön beyin demetinden oluşmaktadır (MacNicol 2017).

Ventral striatum olarak da bilinen NAC; ödül devresinin merkezi işlem bileşenidir. Ödüllerin bilişsel olarak işlenmesi ve uyarıların belirginliğinin belirlenmesinin yanı sıra gelecekteki ödül arama davranışının koşullu hale getirilmesi veya ortaya çıkarılmasında rol oynar (MacNicol, 2017). Motivasyon ve davranışların pekiştirilmesi ile bağlantılı bölge olarak da tanımlanmaktadır (Koob vd., 2013)

VTA, bir ödülün göstergesi olan uyarılar mevcut olduğunda glutamata yanıt veren ve mezolimbik yol aracılığı ile ön beyine, nukleus akumbense ve prefrontal kortekse dopamin salgılayan dopaminerjik nöronlardan oluşur (MacNicol, 2017). Bu alanda dopaminerjik nöronları inhibe eden GABAerjik nöronlar da bulunmaktadır (Margolis vd., 2012).

Prefrontal korteks, bir davranışın ortaya çıkıp çıkmamasına katkıda bulunan bilgilerin entegrasyonunda rol oynayan ön singulat ve orbitofrontal kortekslerden oluşur. Motivasyonun ortaya çıktığı ve uyaranların belirginliğinin belirlendiği alandır. Kodlama ve koşullandırma ile ilişkili bulunduğu da bilinmektedir (Koob vd., 2013). Gecikmiş tatmin duygusu da dahil olmak üzere beynin yürütücü işlevleri bu bölgede bulunur (MacNicol, 2017). Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks karar verme, seçim yapma gibi süreçlerde görev alır. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkında zihninde mevcut olan bilgilere göre davranışını yönlendirmesinde başlıca rol oynar. Ayrıca dürtüsellik ile bağlantılı olduğu da bilinmektedir (Yazıcı ve Yazıcı, 2010).

Hipokampus; öğrenme ve hafıza (özellikle anılar vb.) açısından kritik öneme sahiptir. Hipokampusün afferentleri, nukleus akumbens hücrelerini kısmen depolarize ederek onları daha kolay uyarılabilir hale getirir (MacNicol, 2017).

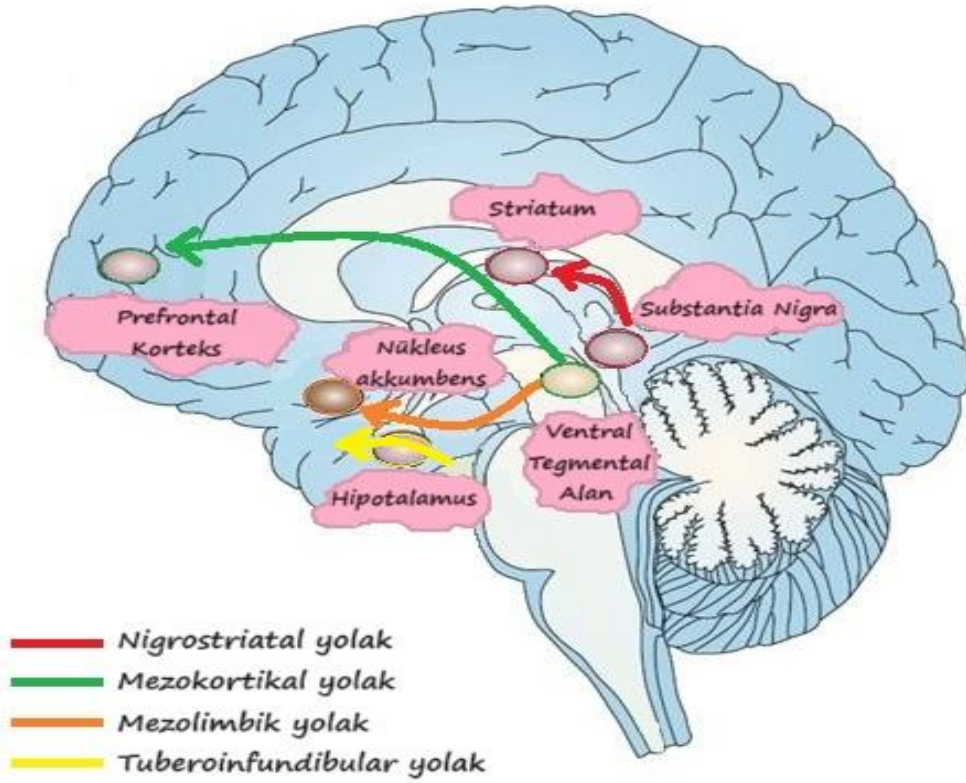
Amigdala; kodlama, koşullu öğrenme gibi durumlarda önemlidir. Çevresel ipuçlarının önceki ödül veya kaçınma anılarıyla entegre olabilmesi için önemli bir merkez olarak görülmektedir. Beyin sapı boyunca uzanan “Dorsal rafe çekirdeği (DRN)”, kişinin aktiflik durumunu ve ruh halini düzenlemesinin yanı sıra ödül yolağını modüle etmek için projeksiyon yapan serotonerjik nöronların bir merkezidir. Hipotalamus ise, beyin fonksiyonlarını vücudun fizyolojik ihtiyaçları ile bütünleştirir. Motivasyonun fizyolojik taleplerle hipotalamus tarafından koordine edildiği düşünülmektedir (MacNicol, 2017).

1.12. Dopaminerjik Sistem Yolakları

Madde kullanım bozukluğu, kullanılan maddelerin beyindeki reseptörleri sürekli uyarması ile meydana gelse de beyindeki dopaminerjik sistem yolakları ve ödül ilişkisi de bir hayli önemli görülmektedir (Bromberg vd., 2010). Beyinde oluşan ödül ve zevk duyguları, dopaminin ana nörotransmitter olduğu dopaminerjik sistemin aktivasyonu ile oluşmaktadır (Koob, 1992). Örneğin opioidlerin kullanımı ile VTA’da yer alan GABAerjik hücrelerde bulunan CB1 (Kannabinoid Reseptör Tip 1) reseptörlerinin aktivasyonu ile GABA salınımını azalır ve nükleus accumbensteki dopaminerjik nöronların aktive olması ile dopamin salınımı artmaktadır (Szabo vd., 2002). Dopaminerjik sistemin aktive olması ile salınan dopamin; motivasyon, haz duygusu, hafıza ve duyuşal motor davranışlar üzerinde etkilidir ve ödül davranışları ile ilişkilidir

(Meisenzahl vd., 2007). Dopaminin motivasyondaki rolünün sadece “istemek” ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Kaya vd., 2019). Madde kullanımı ile meydana gelen, mezolimbik yolağın aktivasyonu ile oluşan dopamin salınımının yemek yemek gibi doğal davranışlar ile salınan dopamine kıyasla daha fazla miktarda olduğu belirtilmektedir (Kaya vd., 2019).

Beyindeki dopaminerjik sistem yolları mezokortikal, mezolimbik, nigrastriatal ve tuberoinfundibular yolak olmak üzere dörde ayrılır (Şekil 1.4), (Harsing, 2008). Mezokortikal yolak bağımlılık, depresyon, anksiyete, şizofreni gibi durumlarla ilişkilidir (Kaya vd., 2019; Kobb, 1992). Bağımlılık meydana getiren maddelerin kullanılması ile aktive olan ana yolak olan mezolimbik dopamin yolağı (MacNicol, 2017), bireyin ödül ve zevk duygularını hissetmesi ile bağlantılıdır. Çalışmalara konu olan “ödül eksikliği sendromu”nda beyinde en fazla etkilenen bölgenin mezolimbik sistem olduğu bilinmektedir. Bu sistemde azalan bir aktivite söz konusu ise bireylerde madde arama davranışı, yoksunluk gibi etkiler gözlenmektedir (Eisenberg vd., 2007). Diğer dopaminerjik sistemlerden olan nigrastriatal yolak hareket ve beslenme davranışlarının kontrolünün sağlanması ile; tuberoinfundibular yolak ise ön hipofiz bezinden prolaktinin salınmasının kontrolü ile ilişkilidir (Harsing, 2008; Robinson vd., 2007). Mezokortikal ve mezolimbik yolaklarda oluşan bozuklukların bağımlılık oluşumu ile bağlantılı olduğundan bahsedilmiştir (Kaya vd., 2019).



Şekil 1.4. Dopaminerjik sistem yolları (Soysal ve Uzbay, 2006'dan esinlenerek yeniden çizilmiştir.)

1.13. Yağ Asit Amid Hidrolaz (FAAH)

Tetrahidrokannabinolun (THC) 1988 yılında keşfinin ardından 1990 yılında ilk kannabinoid reseptörü olan "kannabinoid reseptör tip 1 (CB1)"in, 1992 yılında da bir endojen lipid olan araşidonil etanolaminin (AEA) keşfiyle birlikte AEA'nın CB1'e bağlandığı bulunmuştur. İlk endokannabinoid olan AEA bileşiğine Budist inancındaki Ananda'ya ithafen (Kayaalp, 2012), "keyif ve mutluluk verici" anlamında olan "Ananda" ve yapısındaki "amid" in birleşimi ile "Anandamid" adı verilmiştir. 1995 yılında ikinci bir endokannabinoid olan ve yine araşidonik asit türevidir, ester yapısındaki 2-araşidonil gliserol (2-AG) keşfedilmiştir (Devane vd., 1992). Daha sonra diğer endojen kannabinoidlerin keşfi devam etmiştir (Kayaalp, 2012).

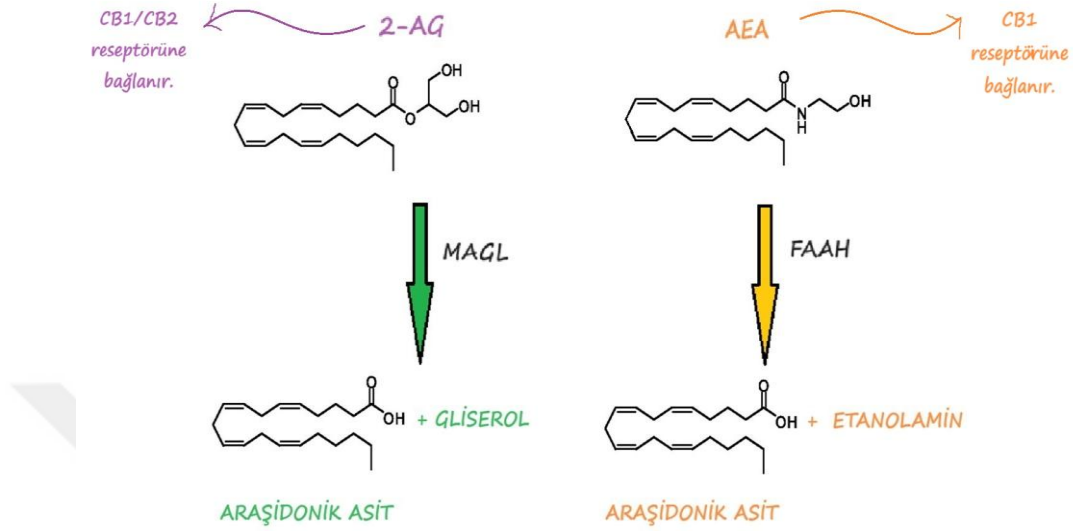
Endojen maddeler olan endokannabinoidler, araşidonik asitten oluşur ve yapıları çoklu doymamış yağ asidi şeklindedir. Endokannabinoidlerin biyotransformasyonları yağ asit amid hidrolaz (FAAH), monoasilgliserol lipaz (MAGL) gibi enzimlerle yapılmaktadır.

Kannabinoid reseptörlerinden CB1, merkezi ve periferik sinir sisteminde yer alırlar. Kannabinoid Reseptör Tip 2 (CB2) ise beyin sapı, omurilik ve immün hücrelerde bulunmaktadır. THC ve AEA'nın CB2 reseptörlerine kıyasla CB1 reseptörlerini aktive etme gücünün daha fazla olduğu belirtilmektedir (Kayaalp, 2012). CB1 reseptörüne seçici olarak ve yüksek afiniteyle bağlanan AEA kısmi agonisttir. Ayrıca CB2 reseptörlerine de düşük afiniteyle, antagonist olarak bağlanabilmektedir (Gonsiorek vd., 2000). 2-AG ise CB1 reseptörüne düşük afiniteyle bağlanır ancak organlarda bulunan oranı AEA'ya kıyasla daha fazladır ve dolayısıyla CB1 üzerindeki etkinliği yüksektir. Bu yüzden hem CB1 hem de CB2' ye tam agonisttir (Sugiura vd., 1999).

Nörotransmitterlerinden olan endokannabinoidler; serebral korteks, hipokampus, talamus, ve amigdaladan üretilir. Hafıza, ağrı ve hareket sistemlerinden sorumludurlar (MacNicol, 2017). FAAH enziminin ise hipokampus, serebellum ve amigdalada bulundukları bilinmektedir. Genel olarak diğer nörotransmitterlerden farklı özelliğe sahip olan endokannabinoidler sentezlendikten sonra veziküllerde saklanmakta ve ihtiyaç halinde membran lipitlerinden sentezlenebilmektedir (Çınar ve Çınar, 2011). İhtiyaca göre sentezlenebilir olan anandamid, bir memeli integral membran enzimi olan FAAH aracılığı ile yağ asidi ve etanolamine hidroliz edilmektedir (Chiang vd., 2004; Deutsch ve Chin, 1993; Deutsch vd., 2002).

Endokannabinoid sistem; CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü, endojen ligandlar olan AEA ve 2-AG ile endokannabinoid hidrolize eden enzimlerden olan FAAH ve MAGL'dan oluşur (Şekil 1.5.), (Bifulco, 2009; Di Marzo vd., 2004). Endokannabinoid sistemin; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, üreme sistemi, immün sistem gibi farklı sistemleri etkilediği bilinmektedir (Gündüz, 2018). Bazı çalışmalarda bu sistemin, kişinin modu ve ruh halinin düzenlemesi gibi çeşitli rollerinden de bahsedilmektedir (Bifulco, 2009; Di Marzo vd., 2004). Hayvanlarda endokannabinoid sistemin bloke edilmesi ile depresif davranışlar gösterilmiştir (Hill ve Gorzalka, 2005; Martin vd., 2002;). Limbik ve frontal beyin yapılarında bulunan ve depresyon ile bağlantılı bulunan beyin alanlarında yüksek düzeyde eksprese edilen ve serotonin/norepinefrin salınımını organize eden CB1'in reseptör agonistlerinin ve FAAH enzimi inhibitörlerinin depresyon gibi davranışlar üzerinde antidepresan etkisi yarattığı bildirilmiştir (Gobbi vd., 2005; Hill ve Gorzalka, 2005). Yapılan çalışmalarda endokannabinoid sistemin bloke edilmesiyle meydana gelen depresyonun yanı sıra stres ve anksiyete gibi durumların da oluştuğu bildirilmiştir. Meydana gelen stres ile bireyde madde

kullanım bozukluklarının görülme ihtimalinin arttığı düşünülmektedir (Hill vd., 2005, Grant vd., 2012).



Şekil 1.5. Endokannabinoid sistem bileşenleri (Gandhi vd., 2019'dan esinlenerek yeniden çizilmiştir). (2-AG):2-Araşidonilgliserol, (AEA): Anandamid, (FAAH): yağ Asidi Amid Hidrolaz, (MAGL): Monoağılglicerol lipaz, (CB1 ve CB2): Endokannabinoid reseptör 1 ve 2.

Endokannabinoidleri hidrolize eden enzimlerden olan FAAH çeşitli nörodavranışsal süreçlerde, yoksunluk semptomlarında ve beyin kannabinoid sinyal mekanizmalarında önemli bir rol oynar ve yasadışı madde kullanım bozukluğunda aday gen olarak görülmektedir (Zhang vd., 2020). FAAH'ın 1994'te madde kullanım bozukluğu ile ilişkili bulunduğu ve bu yıldan itibaren çalışmaların başladığından söz edilmektedir (Deutsch vd., 2002). FAAH'ın hidrolize ettiği bir endokannabinoid bileşiği olan Anandamid'in dopamin salınımının artışı ve dopamin reseptörü aktivasyonunun etkilerini kontrol etmek için bir feedback-dampening mekanizması olarak işlev görebildiği bildirilmiştir (Vinklerová vd., 2002).

FAAH, mikrozomlar ve mitokondri gibi hücre içi organellerde yer alır. Özellikle beyinde (nöronal hücreler, beyincik, hipokampus, amigdala ve neokorteks) ve karaciğerde dağılım gösterir. Ayrıca çeşitli periferik dokularda, yağ dokusunda, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve T hücrelerinde de eksprese edildiği bildirilmektedir (Zhang vd., 2020).

Yağ asidi amid hidrolaz enzimini kodlayan *FAAH* geni kromozomda 1p33 üzerinde bulunur (NCBI). 579 amino asitlik bir transmembran alanını kodlar ve 15 ekzon ile 14 intron içerir (Zhang vd., 2020). Bu gende bulunan çeşitli polimorfizmler değişen mRNA stabilitesine ve transkripsiyon hızına veya kodlanmış proteinin aktivitesinde azalmaya yol açar (López-Moreno vd., 2012).

FAAH geninde bulunan rs324420 (Pro129Thr veya C385A) polimorfizmi, *FAAH* geninin 3. Ekzonunda bulunan bir varyanttır (Deutsch ve Chin, 1993). Bu varyant, *FAAH* proteinindeki prolini (Pro/C-alel) treonine (Thr/A-alel) dönüştüren bir tek nükleotit polimorfizmidir (SNP) (Sipe vd., 2002). Bu varyantın hücre hatlarında ve kemirgenlerde enzimatik katalitik aktivitenin ve protein stabilitesinin azalmasına yol açtığından bahsedilmiş ve beyindeki anandamid seviyelerinin artışına yol açtığı belirtilmiştir (Chiang vd., 2004; Dincheva vd., 2015). Diğer bir çalışmada ise bu polimorfizmi taşıyan bireylerde *FAAH*'ın enzimatik aktivitesinin normal bireylere kıyasla hemen hemen yarısına sahip olduğundan dolayı artan AEA ve 2-AG2 seviyelerinden bahsedilmiştir (Chiang vd., 2004).

Birçok çalışmada *FAAH* genindeki rs324420 polimorfizminin, kokain, alkol, esrar, eroin, nikotin ve diğer maddelere olan bağımlılıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Chiang vd., 2004; López-Moreno vd., 2012; Sipe vd., 2002). Bazı çalışmalarda *FAAH* rs324420 tek nükleotid polimorfizmi varyantının, madde kullanım bozukluğu ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunduğu belirtilmektedir (Chiang vd., 2004; Sipe vd., 2002). İşlevsel olarak değiştirilmiş bir enzim üreten *FAAH* gen polimorfizmlerinin, endojen kanabinoid sisteminde fonksiyonel anormallikler oluşturduğundan ve merkezi sinir sistemi sinyal lipidlerinin uyarıcı etki seviyelerini değiştirerek fiziksel bağımlılığa ve beyin ödül sisteminde değişikliklere sebep olduğundan bahsedilmiştir (Sipe vd., 2002; Zhang vd., 2020). Yapılan bir çalışmada *FAAH* rs324420 polimorfizminin metamfetamin kullanım bozukluğu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Zhang vd., 2020).

Endokannabinoid sinyalizasyonunun anahtar düzenleyicisi olan *FAAH*'ın madde kullanım bozuklukları ve ödül sistemi ile ilişkili olmasının yanı sıra ruh hali ve duygusal tepki, ağrı algısı, enerji metabolizması ve iştah düzenlemesi, inflamasyon ve diğer biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir (Santoso ve De Ridder, 2023). Dolayısıyla *FAAH*'ın vücut mekanizmalarında meydana gelen çeşitli bozukluklar veya hastalıklar için yeni bir terapötik aday olma konusunda büyük bir potansiyele sahip olduğu

düşünülmektedir (Santoso ve De Ridder, 2023). FAAH enzimi inhibitörlerinin antidepresan etkisine sahip olduğu gösterilen hayvan çalışmaları da mevcuttur. Yapılan çalışmada anandamidin ruh halini düzenlediği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, antidepresan ilaçlar için olası bir hedef olarak FAAH gösterilmiştir (Gobbi vd., 2005).

1.14. Madde Kullanım Bozukluğuna Sebep Olan Genel Etkenler

Ergenlik dönemi: Bireyin risk almaya yatkın ve duygusal açıdan değişken ruh halini içeren bir dönemde olması nedeniyle ergenlerde madde kullanım bozukluğuna yatkınlık görülebilmektedir (Bilici vd., 2021). Ergenlerin maddeyi kullanmaya başlama nedeni genellikle yenilik arayışı ile risk almaya yatkın olmalarıdır. Maddeyi düzenli ve yoğun olarak kullanmalarında ise maddelerin kendine has özellikleri rol oynamaktadır. Çocuk ve ergenlerde madde kullanımında çevresel etkenlerin daha belirgin olduğu düşünülmektedir ve yapılan araştırmaların genellikle gen-çevre etkileşimi çerçevesinde yapıldığı belirtilmektedir (Mutlu vd., 2024).

Aile faktörü: Ailede şiddet görme veya diğer aile bireylerinin geçimsizliği gibi aile ile ilgili yaşanan negatif tutumlar ve sorunlar bireyi madde kullanımına yöneltebilmektedir. (Mirkovic vd., 2017; Bilici vd., 2021). Ailenin çocuk yetiştirme davranışı da madde kullanım bozukluklarıyla ilişkili bulunmuştur. Genellikle abartılı olmayan otoriter ebeveyn davranışı madde kullanımına karşı koruyucu, çocuğu ihmal eden ebeveynlik davranışı ise madde kullanımına yönlendirici olabilmektedir (Becona vd., 2012). Ayrıca ebeveynin madde kullanması çocuk için bir rol model olmaktadır ve dolayısıyla ileride çocuğun maddeye erişimi de kolaylaşmaktadır (Rusby vd., 2018).

Kişisel özellikler ve sosyal faktörler: Bireyin antisosyal yapısı, kişilik bozukluklarına sahip olması heyecan ve yenilik arayışı, dürtüsellik, sosyal çevre ile sağlıklı ilişki kuramıyor olması, bireyin öz-kontrolünün düşük olması ve egosu gibi kişilik özellikleri bireyi madde kullanımına itebilmektedir. (McGue vd., 2014; Bilici vd., 2021)

Genetik yatkınlık: Ailenin madde kullanım öyküsü ile bireyin genetik yatkınlığı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (Bilici vd., 2021). Genetik yatkınlık konusunda yapılan ikiz çalışmalarında madde kullanımındaki genetik etkinin %30-%80 oranında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Demircan ve Tamam, 2024).

Cinsiyet: Genetik etkiye göre ergenlik dönemi başlangıcında belirgin bir cinsiyet ayrımı yapılmazken, ergenlik dönemi sonlarında erkeklerde madde kullanımının arttığı gözlenmiştir (Derringer vd., 2008). Erişkinlerin de madde kullanımı ve cinsiyet etkisini gözlemlemek için dahil edildiği çalışmalarda birçok maddenin erkekler tarafından daha yoğun olarak kullanıldığından bahsedilmiştir (Agraval vd., 2012)

1.15. Dürtüsellik ve Madde Kullanım Bozukluğu İlişkisi

Dürtüsellik; eylemin sonucunu düşünmeden harekete geçip kolayca risk alma, plan yapmada eksiklik, zihin dağınıklığı ile ilişkili olup ödül bağlamında büyük ve gecikmiş ödüller yerine küçük ve hemen gerçekleşen ödülleri tercih etme olarak tanımlanabilir (Moeller vd., 2001). Madde kullanım bozukluğu araştırmalarında bireylerin dürtüselliklerini değerlendirme amacıyla Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11) doldurulmaktadır. Otuz maddeden içermekte olup “dikkat, motor dürtüsellik ve plan yapmama” olarak üç alt ölçekten oluşmaktadır. Değerlendirilmesinde plan yapmama, dikkat, motor dürtüsellik ve toplam puan olmak üzere dört puan elde edilmektedir. Toplam puan ne kadar yüksekse, bireyin dürtüsellik seviyesi o kadar yüksektir (Tamam vd., 2013). Madde kullanım bozukluğu araştırmalarında dürtüsellik ek olarak Beck depresyon ölçeği (BDÖ), Beck anksiyete ölçeği (BAÖ), (Baykara ve Atmaca, 2019), Beck depresyon envanteri (BDE), Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE), Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri (YİYE), (Keskin ve Gümüş, 2017), Bağımlılık Profil İndeksi-Uygulayıcı (BAPİ-U), (Gıynaş vd., 2019), Heyecan Arayışı Ölçeği-V (Huertas vd., 2019) gibi ölçekler de kullanılmaktadır.

Dürtüsellik genel olarak kompleks bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Dürtüsellik kişinin kişilik bozuklukları, madde kullanım bozuklukları gibi sorunları da beraberinde taşıdığı bilinmektedir (Ghamari Kivi ve Khoshnoodniai Chomachaei , 2018; Hollender ve Evers, 2001). Örneğin eroin kullanım bozukluğu saptanan bireylerdeki yenilik arayışı gibi kişilik özelliklerinin dürtüsellik seviyesini de belirlediği belirtilmektedir (Evren vd., 2014). Dürtüsellik davranışını gösteren kişilerde madde kullanımının daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca çoklu madde kullanan bireylerde tek bir madde kullananlara göre daha fazla dürtüsellik gözlemlendiği bilinmektedir (Brady vd., 1998). Aynı zamanda bireyin kendi duygularına odaklanması, dürtüsellik gibi durumların “Madde kullanım bozukluğu şiddetini” açıklayan kritik faktörler olduğu saptanmıştır (Şen ve Sapanca, 2024).

Madde kullanım bozukluğu görülen bireylerde sık rastlanan bazı davranışlar vardır. İntihar amacı taşımadan kasıtlı olarak yapılan “kendine zarar verme” davranışı veya “intihar girişimi” toplumun geneline kıyasla özellikle opioid kullanım bozukluğu gözlenen bireylerde sıklıkla gözlenmektedir. İntihar girişimi ve kendine zarar verme davranışının etiyojisinde “dürtüsellik” söz konusu olduğu bilinmektedir. Dürtüsellik, madde kullanım bozukluğunda tedavi sürecini negatif yönde etkilemekte ve nükse sebep olmaktadır (Baykara ve Atmaca, 2019). Madde kullanım bozukluğu tedavisini yarım bırakan bireylerin, tedaviyi tamamlayan bireylere göre dürtüsellik seviyelerinin daha yüksek olduğu söylenmektedir (Gıynaş vd., 2019). Dürtüsellikle birlikte bireyin anksiyete ve depresyon durumu da göz önüne alınarak yapılacak olan çalışmaların madde kullanım bozukluğunda tedavi başarısını artırabileceğinden bahsedilmektedir (Baykara ve Atmaca, 2019).

Madde kullanım bozukluğunda dürtüsellik ile ilişkili bulunan diğeri bir problemin saldırganlık/suç eğilim olduğundan bahsedilmektedir. Saldırganlık davranışı ve madde kullanım bozukluğu arasındaki ilişki karmaşıktır. Özellikle esrar, alkol, amfetamin gibi maddelerin saldırganlık davranışını arttırdığı yönünde görüşler vardır (Coccaro vd., 2016). Saldırganlığın bireyi madde kullanımına yönlendirme etkisi olduğui gibi madde kullanım bozukluğunun da bireyde saldırganlığa yol açabileceğı bildirilmiştir (Bozkurt vd., 2013).

Madde kullanım bozukluğu gözlenen ve gözlenmeyen bireylerdeki dürtüsellik farklılıklarının nedenleri bazı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Hipotezlerden biri olarak bireyin dürtüsellik seviyesinin yüksek olması sebebiyle madde kullanım bozukluğu riskinin yüksek olması gösterilmiştir. Diğeri bir hipotez olarak kullanılan maddelerin gösterdikleri etkiler nedeniyle dürtüsellüğün ortaya çıkabileceğı düşünülmüştür. Buna örnek olarak EKB gözlenen bireylerin eroini bıraktıklarında dürtüsellik seviyelerinin düşüşü verilmiştir (Kirby ve Petry, 2004). Diğeri bir hipotez ise dürtüsellüğün bireyin cinsiyeti, hormonal durumu, ödüllere verdiği yanıt, genetik faktörler veya çevresel faktörlere bağlı olduğudur (Perry ve Carol, 2008).

Literatürde dürtüsellikle ilgili nörotransmitter ve reseptörler üzerine olan çalışmalar mevcuttur. Nörotransmitter maddelerden serotonin, dopamin, noradrenalin, glutamat ve GABA’nın dürtüsellikte rol oynadığı bilinmektedir. Beyindeki serotonin seviyelerinde azalma meydana geldiğinde “dürtüsellik davranışının baskılanmasının” inhibe olduğundan bahsedilmiştir (Yazıcı ve Yazıcı, 2010). Dürtüsel ve saldırgan davranışların, dopaminerjik

sistemin regülasyonunu sağlayan serotonerjik sistemdeki ve prefrontal kortekste bulunan nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulması nedeniyle gerçekleştiğinden söz edilmiştir (Seo vd., 2008).

Literatürde dürtüsellikle ilgili gen ve polimorfizm çalışmalarına da rastlanılmıştır. Dürtüsellikle bağlantılı olan saldırgan davranışların *Triptofan hidroksilaz 1 ve 2 (TP1 ve TP2)* ve *Nitrik Oksit Sentetaz (NOS1)* genleri ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (Archer vd., 2012). Dürtüsellikle bağlantılı görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), intihar girişimi, saldırganlık gibi davranışların *NOS1* ekzon 1f-VNTR polimorfizminin S alelini taşıyanlarda daha yüksek gözleendiği belirtilmektedir. S alelinin genin transkripsiyonunu azalttığı, dürtüsellik veya diğer davranış problemlerine neden olduğu bildirilmiştir (Reif vd., 2009). Diğer bir çalışmada da DEHB gözlenen bireylerde dürtüsellik fazla olduğu ve *NOS1* ekzon 1f-VNTR polimorfizminin SS genotipine sahip olmanın dürtüsellikle bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Hoogman vd., 2011). *DRD3 (Dopamin D3 reseptör)* geninin dürtüsellik ile ilişkili olduğu sayılı çalışmalardan birinde, *5HTR1A (5-hidroksitriptamin-serotonin reseptör geni)* reseptör geninin ekspresyonu ile ilişkili olan G proteini geni polimorfizmlerinin de dürtüsellikle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Archer vd., 2012).

1.16. Madde Kullanım Bozukluğunda Genetik Etkiler

Madde kullanımına başlamak genellikle çevresel faktörlerin etkisindedir fakat madde kullanımından madde kullanım bozukluğuna geçişte genetik yapının etkisi gösterilmiştir (Kendler vd., 2014). Madde kullanımını sürdürmeye katkıda bulunan bu genetik faktörlere ek olarak bireyin meraklı, heyecanlı yapısı gibi bireysel özelliklerini barındıran diğer genetik özelliklerin de önemli olduğu düşünülmektedir (McGue vd., 2014). Bu faktörlerin kalıtılabilirlik oranının yaklaşık %50 olduğu bilinmektedir. Kişiden kişiye değişebilen kalıtılan genetik farklılıklar; bireyin kullandığı maddelerin, bireyin mezolimbik dopaminerjik sistemini nasıl uyardığına da etkileyebilmektedir (Nestler vd., 2019). Yapılan ikiz çalışmaları ile bağımlılık yapan birçok maddenin kullanılmasında genetik faktörlerin büyük etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Kendler vd., 2003). Alkol ve nikotin gibi yasal; esrar ve opioidler gibi yasadışı madde kullanım bozukluklarında ve tedavisinde genetik çalışmaların önemi vurgulanmaktadır (Agrawal vd., 2012).

Maddeyi ilk kez kullandıktan sonra sürekli olarak kullanıma geçişi tetikleyen durumun dürtüsellik olduğu vurgulanmaktadır (Koob ve Volkow, 2010). Dürtüsellğin, antisosyal davranış gibi diğer davranış sorunlarına da eşlik ettiği bilinmektedir. Dürtüsellği ve diğer davranış bozukluklarını etkileyen genlerin çoğunluğunun, madde kullanım bozukluğu üzerinde de genel bir etkisinin olduğu muhtemel görülmüştür (Agraval vd., 2012; Koob ve Volkow, 2010). Dopamin ödül yollarındaki de dahil olmak üzere birçok gen bu amaçla detaylı bir şekilde incelenmiştir. Ödül yolları, madde kullanım bozukluğu gelişmesi ve madde kullanımının sürdürülmesinde bağımsız fakat etkileşimli olarak glutamaterjik ve GABAerjik sinyalleşmeye katılmaktadırlar. Bu yollar üzerindeki gen varyantlarının maddeler üzerindeki etkisinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Wolkov vd., 2007).

Madde kullanım bozukluğu tedavi yaklaşımlarının amacı kullanılan maddenin hedefini bloke ederek madde alınsa dahi etkinliğinin engellenmesi veya maddenin etkilerinin taklit edilerek bağımlılığa müdahale edilmesidir (Nestler, 2002). Kullanılan maddenin hedefinin bloke edilme yöntemine örnek olarak opioid kullanım bozukluğunda tedavi amaçlı kullanılan naltrekson verilebilir. Tedavi için kullanılması düşünülen ve üzerinde çalışılan aşılarda da benzer şekilde maddenin kendisine bağlanarak reseptörlere bağlanmalarını engeller. Opioid etkilerinin taklit edildiği ilaçlara örnek olarak ise metadon ve buprenorfin verilebilir. Bu ilaçlar yoksunluk oluşumunu ve aşermeyi engeller (Nestler, 2002).

Tedavilerde kullanılan ilaçların etkinliği ve yan etkilerinde %50'ye yaklaşık oranlarla genetik faktörlerin etkisi gözlenmiştir. Tedavilerin etkinliğinde ise ilaçların emilimi, biyotransformasyonu ya da atılımı kişiden kişiye değiştiği için farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu durum da "kişiyeye özgü farmakogenetik" çalışmalarının önemini vurgulamaktadır. Bir ilacın bir kişide etkin olup olamayacağını ya da hangi dozun etkili ve yeterli olduğunu belirleyen etmen "gen varyasyon"larıdır. Deneme yanılma ile kişiyeye verilen doz düşük kalıyorsa, ilaç etkisiz kalır, hastalıkta ilerleme katedilemez, zaman kaybedilir. Verilen doz yüksek ise hastanın ölümüne neden olunabilir. Bu nedenle "bireye özel tedavide" kullanılacak olan farmakogenetik testler ile belirlenecek dozlarla ilaçların etkinliğinin artacağı düşüncesi son zamanlarda yaygın ve üstüne basılan bir konu haline gelmiştir (Arıcıoğlu ve Çetin, 2010; Fejzullahu, 2018).

Genellikle farmakogenetik çalışmalarda “Tek Nükleotit Polimorfizmleri”nin (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) nemi vurgulanmaktadır. Bir ilacın metabolize edilmesinden sorumlu olan genlerin varyasyonlarına göre; o ilaca karşı yavaş, orta, hızlı veya çok hızlı biyotransformasyon görülebilmektedir. Hızlı ve çok hızlı biyotransformasyonda ilaç etkinliği gzlenemeyeceği için bu özelliğe sahip bireylere daha yüksek dozda ilaç verilmelidir. Yavaş biyotransformasyona sahip bireylere verilen dozlar bireyin vücudunda birikerek toksik etki oluşturabilir. Örneğin bazı morfin türevlerinin ve ilaçlarının metabolize olmasını sağlayan enzimlerden biri olan CYP2C6’yı kodlayan genin bir polimorfizmi, bu enzimin daha aktif bir şeklinin sentezlenmesine ve dolayısıyla ilaçların daha hızlı bir şekilde metabolize olmasına neden olur. Bu polimorfizmin görüldüğü bireylerde ilaç etkinliği istenen boyutlarda gzlenemeyeceğinden bireye verilecek olan ilaç dozu artırılırsa istenen ilaç etkisine ulaşılabilineceği belirtilmiştir (ırakoğlu, 2023).Yaptığımız literatür taramaları sonucunda madde kullanım bozukluğu konusunda; maddeye aşerme, anksiyete, heyecan arayışı, dürtüsellik gibi bireysel faktörler ve *FAAH* geni polimorfizmlerinin birbirleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda literatür taramalarında; dopamin reseptörlerinin işlevini düzenleyen *DRD2* (Dopamin D2 Reseptör) geni, opioidlerin etkilerini düzenleyen *OPRM1* (Opioid Reseptör M 1) geni, dopamin yıkımında rol oynayarak dopamin seviyelerini düzenleyen *COMT* (Katekol-O-Metiltransferaz) geni (ztrk vd., 2015) gibi genellikle madde kullanım bozukluğunu direkt etkileyen çalışmalara rastlanmıştır. Madde kullanım bozukluğunu dolaylı yoldan etkileyen gen araştırmalarının az sayıda olduğu görülmüştür. Bu sebeple, bu tez çalışmasında dopamin salınımını dolaylı yoldan etkileyen *FAAH* rs324420 polimorfizminin drtsellike olan etkisinin Türk popülasyonunda ilk defa araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Laminar Flow kabin	ESCO
Pipet uçları (10 µl, 100 µl, 1000 µl)	Finntip
Steril ependorf tüp (1,5 ml ve 0,2 ml)	Axygen Genuine
Otomatik mikropipetler	Ependorf, Thermo
Thermal Cycle PCR cihazı	Techne Tc512
Etüv	Memmert Santrifüj
Jel Görüntüleme cihazı	Syngene
Yatay elektroforez cihazı	Scie-Plas
Güç Kaynağı	Bio-Rad
Su banyosu	Nüve Bm 402
Otoklav	Nüve
Mikrodalga fırın	Arçelik
Elektrikli hassas terazi	Schimadzu Libror
Santrifüj	Heraeus
Vorteks	Biosan
Su Purifikasyon Sistemi	Human Up 900

Çizelge 2.1. Kullanılan araç ve gereçler

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

DNA izolasyon kiti	Thermo Scientific GeneJet
DNA polimeraz	Ampliqon
Primerler	Sentebiolab
dNTP mix	Thermo Scientific
MgCl ₂	Thermo Scientific
Nükleaz içermeyen su	HiGenoMB
ClearBand DNA Marker 100bp-Green	EcoTech Biotechnology
6X loading çözeltisi	Qiagen
Etidyum Bromür	Applchem
Agaroz	Hi-Media
Etanol	Merck
Restriksiyon Enzimi (Sty1)	Thermo

Çizelge 2.2. Kullanılan kimyasal maddeler

2.2. Yöntem

2.2.1. Olgu Seçimi

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde (AMATEM) tedavi için başvuran,

- 1- Eroin kullanım bozukluğu (EKB) tanısı konan 100 birey
- 2- Metamfetamin kullanım bozukluğu (MKB) tanısı konan 100 birey
- 3- Epioid kullanım bozukluğu tanısı konmuş ve aynı anda metamfetamin kullanan (EMKB) 100 birey
- 4- Bu bireylerle yapılacak olan genotip karşılaştırmaları için gönüllü, sağlıklı, geçmişte ve halihazırda herhangi bir bağımlılık yapan maddeyi kullanmayan 100 birey bu çalışmaya dahil edilmiştir.

2.2.2. Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

- (1) 18-65 yaş aralığında bulunmak,
- (2) DSM-5 kriterlerine göre madde kullanım sorunu (opioid ya da metamfetamin) tanısı konulmuş olmak,
- (3) Yatarak ya da ayakta tedavi edilmesine karar verilmiş olmak,
- (4) Bazı bireylerin antibiyotik kullanıyor olması.

2.2.3. Bireylerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- (1) Metamfetamin ya da eroin dışında başka bağımlılık yapan madde (sigara hariç) kullanan bireyler ,
- (2) Majör bilişsel ve psikotik bozuklukları olan bireyler,
- (3) Santral sinir sistemini ilgilendiren nörolojik hastalıkları bulunan bireyler.

Çalışmaya katılma kriterlerini yerine getiren ve çalışmaya katılmayı kabul eden her birey demografik bilgileri içeren bir form doldurmuştur. Bu formda; bireylerin cinsiyeti, boyu ve kilosu, yaşları, medeni durum, eğitim durumu, yaşadığı kişiler, çalışma durumu, askerlik durumu, okul disiplin cezası alıp almadıkları, askerlikte ceza alıp almadıkları, cezaevi öyküsünün varlığı, denetimli serbestlik durumu, ailede madde kullanım öyküsünün varlığı, maddeye başlama yaşı ve maddeyi kullanım şekilleri, eroin ve metamfetamini birlikte nasıl ve ne zaman kullandıkları, kullanılan günlük sigara miktarı, ayaktan mı yatarak mı tedavi aldıkları, daha önce başarısız Buprenorfin tedavisi yaşayıp yaşamadıkları gibi bilgiler bulunmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen, eroin ve/veya metamfetamin

kullanan bireyler aynı zamanda tezin ana çalışmasını içeren Barratt Dürtüsellik Ölçeğine ek olarak Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği, Opioid Aşırma Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri-II ölçeğini doldurmuşlardır.

Barratt Dürtüsellik (İmpulsivite) Ölçeği 11 (BIS-11): BIS-11 dürtüsellik görünümünü değerlendiren bir öz bildirim ölçeğidir ve 30 madde içerir. Maddelerin değerlendirilmesi: 1-nadiren/hiçbir zaman; 2-bazen; 3-sıklıkla; 4-hemen her zaman/her zaman şeklinde yapılmaktadır. Motor Dürtüsellik, Plan Yapmama, Dikkatte Dürtüsellik şeklinde güvenilirliği yüksek olan ve birbiriyle örtüşmeyen 3 alt ölçeği vardır (Patton vd., 1995). Yüksek BIS değerleri dürtüsellik yüksek olduğunu ifade eder. Tamam ve arkadaşları, 2013 yılında yaptıkları çalışmada ölçeğin Türkçe kısa formunu kullanarak ölçeğin yeterli, güvenilir ve geçerli olduğunu bildirmiştir (Tamam vd., 2013).

Klinik opiyat yoksunluk ölçeği (KOYÖ) Dr. Wesson ve Dr. Ling tarafından geliştirilen bu ölçek ile opiyat yoksunluk belirtileri değerlendirilir. Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçeğin geliştirilme amacı yoksunluk belirtilerinin objektif bir şekilde değerlendirilmesidir. 11 maddeden oluşur ve her madde bir yoksunluk belirtisini (terleme, titreme vb.) değerlendirir. Maddeler 0-4 arası puanlandırılır. Toplam puan ile yoksunluk şiddeti belirlenir (Altıntoprak vd., 2015).

Beck Depresyon Envanteri II (BDI-II) bilişsel davranışçı terapisinin kurucusu olarak kabul edilen Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek ile depresyon belirtileri değerlendirilir. Katılımcılar son iki hafta içerisindeki durumlarını değerlendirerek her maddeyi 0-3 arası puanlar. Toplam puan ile depresyon şiddeti belirlenir. Depresyon belirtilerinin doğru ve tutarlı olarak ölçüldüğü “güvenilir ve geçerli bir araç” olarak kabul edilmektedir (Dikmen, 2020).

Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) de Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek ile anksiyete belirtileri değerlendirilir. Ölçek 21 maddeden oluşur ve her madde anksiyetenin farklı bir belirtisini değerlendirir. Katılımcılar son bir haftadaki durumlarını değerlendirerek her maddeyi 0-3 arası puanlar. Toplam puan ile anksiyete şiddeti belirlenir. Anksiyete belirtilerinin doğru ve tutarlı olarak ölçüldüğü “güvenilir ve geçerli bir araç” olarak kabul edilmektedir (Şahin vd., 2011).

Opioid aşırme ölçeği (OOWS) ile opioid kullanım bozukluğu olan bireylerde aşırme belirtileri değerdendirilir. 7'li Likert tipi 5 maddeden oluğu. Her madde; güçlü istek, huzursuzluk gibi belirli bir aşırme belirtisini değerdendirir. Maddeler 0-6 puan arası puanlanır. Toplam puan ile aşırme şiddeti belirlenir. Aşırme isteğinin maksimum puanı 30'dur. Bu ölçek, OKB tedavisinde önemli bir araç olarak görölmektedir (Bahadır vd., 2019).

2.2.4. Kan örneklerinin toplanması ve DNA izolasyonu

Çalışmaya katılan her bireyden birer adet EDTA'lı tüpe venöz kan örnekleri alınmıştır. EDTA'lı tüp içine alınan kan örneklerinin 200 µl'sinden, üretici firmanın belirttiği yöntemle "Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit" kullanılarak saf ve temiz genomik DNA elde edilmiştir.

2.2.5. DNA izolasyonu

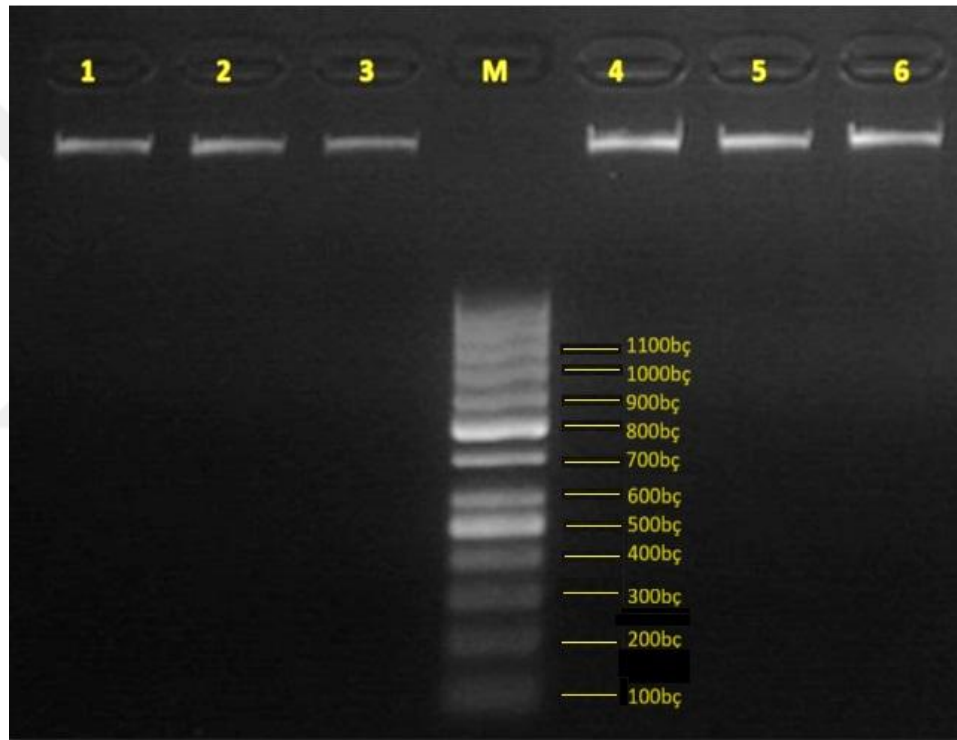
Toplanan kan örneklerinin tümü aşğıdaki prosedüre göre (Thermo Scientific Blood Mini Kit) izole edilmiştir.

- 1- 200 µl kan örneğine 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklenip vorteksenerek karıştırılmıştır.
- 2- Karışımın üzerine 400 µl Lysis solüsyonu eklenmiş ve vorteksenerek karıştırılmıştır. Vorteks sonrası 6000 rpm hızda hızlı bir santrifüj yapılmıştır.
- 3- Karışım 56°C'de su banyosunda 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir.
- 4- Karışıma 200 µl %96-100'lük EtOH (Etanol) eklenerek vortekslendikten sonra santrifüj yapılmıştır.
- 5- Karışım (850 µl) spin kolonlara aktarılmış ve sonrasında 1dk 8000 rpm hızda santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrası toplama tüpü atılmış ve kolonlar temiz toplama tüplerine yerleştirilmiştir.
- 6- 500 µl Wash Buffer WB 1 eklenmiş ve 1 dk 8000 rpm hızda santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrasında altta biriken sıvı dökülmüş ve kolonlar aynı tüper yerleştirilmiştir.
- 7- 500 µl Wash Buffer WB 2 eklenmiş ve 3 dk 14000rpm hızda santrifüj yapılmıştır.
- 8- Toplama tüpü içerisindeki sıvı boşaltılarak kolonlar tüpe tekrar yerleştirilmiştir. 1 dk 14000 rpm hızda santrifüj yapılmıştır ve alt tüpler atılmıştır.

9- Kolonlar 1,5 mL mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilerek üstlerine 120 µl Elüsyon tamponu eklenmiştir. Kolonlar oda ısısında 2 dk inkübe edildikten sonra 10000 rpm hızda 1 dk santrifüj yapılmıştır.

10- Kolonlar atılıp alttaki tüpte toplanmış izole DNA, temiz 1,5mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp, çalışmada kullanılmak üzere -20°C'deki buzdolabına kaldırılmıştır.

İzole edilen DNA'lar %1'lik agaroz jelde yürütüldükten sonra "Syngene Jel Görüntüleme Sistemi" ile görüntülenerek kontrol edilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Agaroz jelde görüntülenen DNA örnekleri.M: 100 bp ladder, 1-3 ve 4-6: izole edilen DNA örnekleri

2.2.6. Agaroz Jel Elektroforezi

Agaroz Jel hazırlama aşamaları;

1- 1200 mg agaroz ve 120 ml 1X-TBE çözeltisi erlenmayerde karıştırılır ve mikrodalga fırında ısı yardımı ile agarozun çözünmesi sağlanır.

2- Karışım oda sıcaklığında ılıtılır.

3- Jel çözeltisi içine 6 µl (10 mg/ml) Etidyum Bromür (EtBr) eklenir ve erlenmayer hafifçe sallanarak çözelti ile karışması sağlanır.

4- Jel çözeltisi yavaşça 120 ml hacimli ve tek taraklı hazırlanmış kalıba dökülür. 40-50 dakika boyunca oda sıcaklığında katılaşması beklenir.

DNA ürünlerinin Agaroz Jele yüklenmesi ve yürütülmesi

1- Jel kalıbı, kuyucuklar katot (-) tarafta olacak şekilde elektroforez tankına yerleştirilir.

2- Tanka jelin üzerini tamamen örtecek kadar 1X-TBE çözeltisi eklenir.

3- DNA örneklerinden 1 µl alınır ve parafilm üzerinde 1µl 6X-Jel Loading Buffer ile karıştırılır. Parafilm, işlem süresince örneklerin bozulmaması için buz kalıbı üzerinde durmalıdır.

4- Yükleme bufferı ve DNA örneği karışımı pipetle alınır ve yavaşça kuyucuklara bırakılır.

5- 2 µl DNA marker (ladder; alelik merdiven) yüklenir.

6- Yükleme tamamlandıktan sonra tankın kapağı kapatılır ve anot (+) ve katot (-) uçlara uygun kablolar takılır.

7- Cihaz 80 mA'e ayarlanır ve 60 dakika boyunca yürütme yapılır.

8- Jel UV ışık altında değerlendirilir.

2.2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR=Polymerase Chain Reaction)

Yöntemi

PCR aşağıda detaylandırıldığı gibi üç aşamadan oluşmaktadır.

1. Denatürasyon:

Çift sarmal yapısındaki DNA'nın yüksek bir ısıya maruz bırakılmasıyla, hidrojen bağlarının kırılarak zincirlerin birbirinden ayrılması sağlanır.

2. Bağlanma:

Tek zincirli DNA'lara primerler bağlanır. Sıcaklığın düşürülmesiyle primerlerin DNA'nın ilgili bölgelerine bağlanması sağlanır.

3. Uzama

Bu aşamada sıcaklık yükseltilir. Taq Polimeraz enzimi kalıp DNA zincirine dNTP'leri bağlayarak zincirin 5'>3' yönünde uzamasını sağlar.

PCR işleminde kullanılan bileşenler aşağıda verilmiştir.

1. Kalıp DNA zinciri,
2. Amplifiye edilecek bölgenin başlangıç ve bitiş noktalarının belirlenmesini sağlayan Forward (F) ve Reverse (R) primerler,
3. Kalıp zincire tutunan primerlerin uzamasını sağlayan Taq Polimeraz enzimi,
4. Primerlerin uzaması için gerekli olan nükleotit bazlar (dNTP'ler: dATP, dGTP, dCTP, dTTP),
5. Taq Polimeraz enziminin çalışma ortamı için uygun koşulları oluşturan Buffer (Tampon çözelti),
6. Polimeraz aktivitesini artırarak primerler ve kalıp DNA etkileşimini sağlayan $MgCl_2$ (Magnezyum Klorür),
7. dH₂O (Distile su).

FAAH rs324420 polimorfizmin tanımlanması için, Çizelge 2.3'te belirtilen forward ve reverse primerleri kullanılmış olup tek nükleotit polimorfizminin olduğu bölgeyi (Şekil 2.2) çoğaltmak amacıyla PCR yöntemi kullanılmıştır. PCR yöntemi bileşenleri Çizelge 2.4'te, uygulanan PCR programı ise Çizelge 2.5'te verilmiştir.

Çizelge 2.3. Çalışılacak gen bölgesi polimorfizmi ve kullanılan primerler (Anvar vd., 2023).

Polimorfizm	Primerler
FAAH rs324420	Forward primer: 5' TGTTGCTGGTTACCCCTCTC3' Reverse primer: 5' CCCAAATGACCCAAGATGC3'



Şekil 2.2. PCR ile çoğaltılan bölge (Kırmızı ile işaretli diziler forward ve reverse primerler. Yeşil ile işaretli dizi StyI kesim dizisi).

Çizelge 2.4. FAAH geni rs324420 polimorfizmi için uygulanan PCR yöntemi bileşenleri.

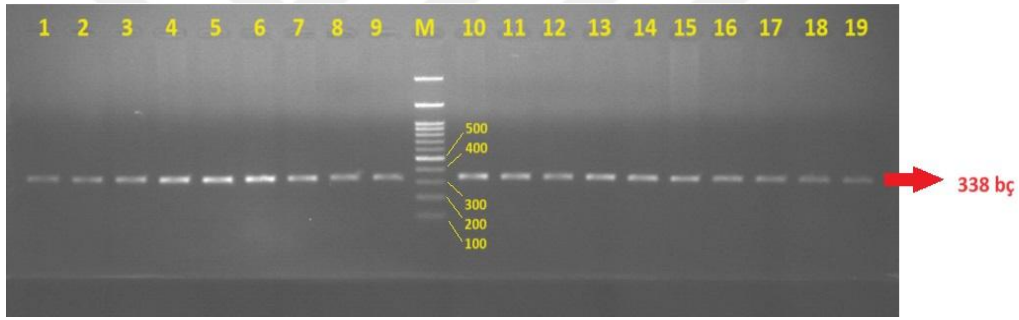
Malzemeler	Stok konsantrasyon	Reaksiyona konan Miktar (X ₁) µl
Tango Buffer	10X	2,5
dNTP	10mM	0,4
MgCl ₂	25mM	1,25
Forward primer	10 pmol/ µl	1
Reverse primer	10 pmol/ µl	1
Taq Polimeraz	5U/ µl	0,125
dH ₂ O	-	16,725
DNA	~200ng	2
Total miktar	-	25

Hazırlanan PCR mixi (23 µl) ve DNA (2 µl) karışımı Thermal Cycler cihazında çoğaltılmıştır.

Çizelge 2.5. *FAAH* geni rs324420 polimorfizmi için uygulanan PCR programı.

Program	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
İlk Denatürasyon	95	5 dakika	1
Denatürasyon	95	30 saniye	35
Bağlanma	66	30 saniye	
Uzama	72	30 saniye	
Son uzama	72	5 dakika	1

PCR ürünleri %1'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek “Syngene Jel Görüntüleme Sistemi” ile fotoğraflanmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. *FAAH* rs324420 gen polimorfizmine ait 338bç'lik PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: 10 bç ladder; 1-19: 338 bç PCR ürünü).

Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP=Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi kullanılarak PCR ile amplifiye edilen ürünler *Sty1* restriksiyon enzimi (Anvar vd., 2023) kullanılarak 37.2 C°'ye ayarlı etüvde overnight bekletilerek kesilmiştir. Uygulanan RFLP protokolü Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. RFLP protokolü

Malzemeler	Miktar (X_1) μ l
O Buffer	1
Sty1	0,5
dH ₂ O	3,5

Restriksiyon enzimiyle kesilen ve polimorfik özelliğe göre oluşan oligonükleotitler %2lik agaroz jel elektroforezinde yürütülmüştür. Kesilen bölgeler, “Syngene Jel Görüntüleme Sistemi” ile fotoğraflanmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. *FAAH* rs324420 polimorfizminin PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü (M: 100bç Ladder;1-4,7,8,10. sütun: CC 200bç ve 138bç; 5,9.sütun: CA 338bç, 200bç ve 138bp; 6.sütun: AA 338bç.)

2.2.8. İstatistiksel Analizler

Araştırmanın sonuçları karşılaştırmalı olarak istatistiksel açıdan analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS, V.25, Chicago, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Analizde öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılımı belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler için ortalama (Ort)±standart sapma (SS) ve minimum (Min)-maksimum (Maks) değerleri, normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenler için medyan ($\tilde{x}$) ve Çeyrekler Arası Aralık (ÇAA) değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerde gruplar arası ilişki veya farklılıkları tespit etmek için χ^2 (ki-kare) testi kullanılmıştır. Hardy-Weinberg dengesi ($p^2+2pq+q^2=1$), genlerin genotip ve alel frekanslarına göre hesaplanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi, üçlü grupların karşılaştırılmasında ise non-parametrik Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkisi Pearson Korelasyon analizi ile incelenmiştir. Bağımlı değişkenler ve bağımsız değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Örneklerin Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasına eroin kullanım bozukluğuna (EKB) tanısı almış (n=100), metamfetamin kullanım bozukluğu (MKB) tanısı almış (n=100) ve eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu (EMKB) tanısı almış (n=100) bireyler ile gönüllü ve sağlıklı bireyler (n=100) katılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, kilo ve boy bilgileri Çizelge 3.1’de, sosyodemografik özellikleri ise Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3’te verilmiştir.

Eroin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin yaş ortalamaları 30,50 yıl (ÇAA: 26,00-35,00 yıl); metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin yaş ortalamaları 30,00 yıl (ÇAA: 26,00-34,00 yıl); eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu (EMKB) tanısı alan bireylerin yaş ortalamaları 30 yıl (ÇAA: 26,00-34,00 yıl) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamalarının 35,0 yıl (ÇAA: 27,00-42,00 yıl) olduğu gözlenmiştir. Çalışma grupları arasında boy ve kilo verilerine göre eroin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin kilo ortalamaları 70,00 kg (ÇAA: 62,75-76,00 kg) ve boy ortalamaları 175,00 cm (ÇAA: 170,00-178,00 cm); metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin kilo ortalamaları 66,50 kg (ÇAA: 60,00-75,00 kg) ve boy ortalamaları 172,00 cm (ÇAA: 168,00-177,50 cm); eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alanların kilo ortalaması ise 65,00 kg (ÇAA: 60,00-72,00 kg) ve boy ortalamalarının ise 173,00 cm (ÇAA: 168,25-180,00 cm) olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin ise kilo ortalaması 83,50 kg (ÇAA: 76,00-92,00 kg), boy ortalaması ise 178,00 cm (ÇAA: 173,00-180,00 cm) olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireyler ve sağlıklı bireyler arasında yaş, kilo ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,003$; $0,001$; $0,004$), (Çizelge 3.1). Aynı zamanda katılımcıların cinsiyet ($p=0,018$), medeni durum ($p=0,001$), yaşadığı kişiler ($p=0,001$), eğitim ($p=0,001$), çalışma ($p=0,001$) ve askerlik durumları ($p=0,001$) arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, kilo ve boy bilgileri (Ortanca, ÇAA).

Parametre	Eroin (EKB) (n=100)	Metamfetamin (MKB) (n=100)	Eroin- Metamfetamin (EMKB) (n=100)	Sağlıklı kontrol (n=100)	p- değeri
Yaş (yıl) Medyan (ÇAA)	30,50 (26,00-35,00)	30,00 (26,00-34,00)	30,00 (26,00-34,00)	35,0 (27,00-42,00)	0.003
Kilo (kg) Medyan (ÇAA)	70,00 (62,75-76,00)	66,50 (60,00-75,00)	65,00 (60,00-72,00)	83,50 (76,00-92,00)	0.001
Boy (cm) Medyan (ÇAA)	175,00 (170,00- 178,00)	172,00 (168,00- 177,50)	173,00 (168,25- 180,00)	178,00 (173,00- 180,00)	0.004

Çalışmamıza katılan EKB'li ve EMKB'li bireylerin %85'inin (n=85) erkek; %15'inin (n=15) kadın, MKB'li bireylerin %82'sinin (n=82) erkek, %18'inin (n=18) kadın; sağlıklı bireylerin ise %96'sının (n=96) erkek %4'ünün (n=4) kadın olduğu görülmüştür. EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireylerin büyük çoğunluğunun bekar olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %66, %51, %66). Sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğu (%61) ise evlidir. Bireylerin birlikte yaşadığı kişiler bakıldığında sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğu (%59) eşleriyle yaşarken EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireylerin büyük çoğunluğu ailesiyle (anne, baba, kardeş) yaşamaktadır (sırasıyla %72, %53, %74). EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireylerin genellikle ortaokul ve lise seviyesinde (sırasıyla 45, 27; 36, 37; 45, 36) eğitim aldığı, sağlıklı bireylerin ise genellikle lise ve lisans mezunu (sırasıyla 54, 17) oldukları görülmektedir. EKB'li bireylerin %70'inin ve sağlıklı bireylerin %91'inin, MKB'li bireylerin %46'sının, EMKB'li bireylerin ise %48'inin çalıştığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmaya katılan madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin genelinin (EKB %73, MKB %76, EMKB %68) askerliğini yaptığı gözlenmekle beraber sağlıklı gruptakilerin askerlik yapma oranı (%83) daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri (Ortanca, ÇAA).

Parametreler		Eroin (EKB) (n=100)		Metamfetamin (MKB) (n=100)		Eroin-Metamfetamin (EMKB) (n=100)		Sağlıklı kontrol (n=100)		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	15	15	18	18	15	15	4	4	0,018
	Erkek	85	85	82	82	85	85	96	96	
Medeni durum	Bekar	66	66	51	51	66	66	38	38	0,001
	Evli	26	26	38	38	25	25	61	61	
	Boşanmış/ dul/ayrı	8	8	11	11	9	9	1	1	
Yaşadığı kişiler	Yalnız	7	7	18	18	7	7	12	12	0,001
	Partner	2	2	3	3	5	5	0	0	
	Eş	19	19	26	26	14	14	59	59	
	Aile (anne,baba,kardeş)	72	72	53	53	74	74	29	29	
Eğitim durumu	İlkokul	19	19	20	20	14	14	11	11	0,001
	Ortaokul	47	47	36	36	45	45	17	17	
	Lise	27	27	37	37	36	36	54	54	
	Lisans	7	7	6	6	5	5	17	17	
	Lisansüstü	0	0	1	1	0	0	0	0	
Çalışma durumu	Çalışıyor	70	70	46	46	48	48	91	91	0,001
	Çalışmıyor	30	30	54	54	52	52	9	9	
Askerlik durumu	Yapmış	73	73	76	76	68	68	83	83	0,001
	Yapmamış	27	27	24	24	32	32	17	17	

EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireyler ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler okul disiplin cezası, askerlikte ceza, cezaevi öyküsü ve denetimli serbestliğe katılmaları açısından kıyaslandığında, cezaevi öyküsü ve denetimli serbestliğe katılmaları açısından dört grupta anlamlı derecede fark gözlenmiştir (p değerleri=0,001), (Çizelge 3.3).

EKB'li (n=100), MKB'li (n=100) ve EMKB'li (n=100) bireylerin ve sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunun okulda (sırasıyla %89, %82, %83 ve %92) ve askerlikte ceza (sırasıyla %87, %83, %84, %91) almadıkları gözlenmiştir. EKB'li bireylerinin %53'ünde cezaevi öyküsüne, %44'ünde ise denetimli serbestliğe katıldıkları; MKB'li bireylerin %48'inde cezaevi öyküsüne, %45'inde denetimli serbestliğe katıldıkları; EMKB'li bireylerin %56'sında cezaevi öyküsüne ve %50'sinde denetimli serbestliğe katıldıkları rastlanmıştır. Sağlıklı bireylerde ise %4 oranında cezaevi öyküsü bulunmaktadır. Aynı zamanda denetimli serbestliğe katılan birey bulunmamaktadır (Çizelge 3.3).

Ailede madde kullanım öyküsüne bakıldığında EKB'li bireylerin %22'sinin, MKB'li bireylerin %15'inin EMKB'li bireylerin %12'sinin ailesinde madde kullanım öyküsüne rastlanmıştır. MKB gözlenen bireyler cezaevi öyküsü ($p=0,001$), denetimli serbestliğe katılım ($p=0,001$) ve ailede madde kullanım öyküsü varlığı ($p=0,001$) açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.

Çizelge 3.3. Çalışmaya katılan bireylerin okulda veya askerde aldıkları cezalar, cezaevi ve denetimli serbestlik öyküsü, ailede madde kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması (Ortanca, ÇAA).

Parametreler		Eroin (EKB) (n=100)		Metamfetamin (MKB) (n=100)		Eroin- Metamfetamin (EMKB) (n=100)		Sağlıklı kontrol (n=100)		p- değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Okul disiplin cezası	Var	11	11	17	17	17	17	8	8	0,211
	Yok	89	89	82	82	83	83	92	92	
Askerlik ceza	Var	13	13	17	17	16	16	9	9	0,352
	Yok	87	87	83	83	84	84	91	91	
Cezaevi öyküsü	Var	53	53	48	48	56	56	4	4	0,001
	Yok	47	47	52	52	44	44	96	96	
Denetimli serbestlik	Var	44	44	45	45	50	50	0	0	0,001
	Yok	56	56	55	55	50	50	100	100	
Ailede madde kullanım öyküsü	Var	22	22	15	15	12	12	-	-	0,001
	Yok	78	78	85	85	87	87	-	-	

Çizelge 3.4. Çalışmaya katılan bireylerin madde kullanımları ile ilgili bilgiler (Ortanca, ÇAA).

Parametreler	n	Eroin (EKB) (n=100)	n	Metamfetamin (MKB) (n=100)	n	Eroin- Metamfetamin (EMKB) (n=100)	p- değeri
Maddeye başlama yaşı (Median) ÇAA	95	18 (16,00- 24,00)	99	20 (16,00-27,00)	100	17 (15,00-21,00)	0,017
Kullanılan günlük sigara miktarı (Median) ÇAA	98	20 (20,00- 30,00)	99	20 (20,00-30,00)	100	20 (20,00-30,00)	0,654

Bireyler maddeye başlama yaşı açısından değerlendirildiğinde EKB'li bireylerin ortalama yaşının 18 (ÇAA: 16,00-24,00 yaş), MKB'li bireylerin 20 (ÇAA: 16,00-27,00 yaş) ve EMKB'li bireylerin ise 17 (ÇAA: 15,00-21,00 yaş) yaş olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Günlük kullanılan sigara miktarlarının ortancalarının ise EKB, MKB ve EMKB gruplarının üçünde de 20,00 (CAA: 20,00-30,00) olarak görülmüştür (Çizelge 3.4). EKB’li bireylerin eroin kullanım şekillerine bakıldığında bireylerin %91’lik büyük bir kısmının ($n=91$) folyo olarak, %3’ünün ($n=3$) enjeksiyon ile, %2’sinin ($n=2$) folyo ve enjeksiyon şeklinde, %1’inin ($n=1$) pipe olarak kullandığı gözlenmiştir (Çizelge 3.5). MKB’li bireylerin metamfetamini kullanım şekillerine bakıldığında %62 gibi bir çoğunluğunun ($n=62$) pipe, %14’ünün ($n=14$) pipe ve folyo, %12’sinin ($n=12$) enjeksiyon, %5’inin ($n=5$) folyo, %1’inin ($n=1$) pipe ve enjeksiyon şeklinde kullanımları görülmüştür (Çizelge 3.6). EMKB’li bireylerin ise %87’sinin ($n=87$) folyo, %6’sının ($n=6$) enjeksiyon, %4’ünün ($n=4$) folyo ve enjeksiyon şeklinde eroini aldıkları, metamfetamini ise %79’unun ($n=79$) pipe, %12’sinin ($n=12$) folyo, %5’inin ($n=5$) enjeksiyon şeklinde aldıkları tespit edilmiştir (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.5. EKB’li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri.

Eroin Kullanım Yolları	n	(%)
Folyo	91	91
Enjeksiyon	3	3
Folyo+enjeksiyon	2	2
Pipe	1	1

Çizelge 3.6. MKB’li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri.

Metamfetamin Kullanım Yolları	n	(%)
Pipe	62	62
Pipe+folyo	14	14
Enjeksiyon	12	12
Folyo	5	5
Pipe+enjeksiyon	1	1

Çizelge 3.7. EMKB’li bireylerin eroini kullanım yolları ve yüzdeleri.

Metamfetamin- Eroin birlikte Kullanım Yolları		n	(%)
Eroin	Folyo	87	87
	Enjeksiyon	6	6
	Folyo+enjeksiyon	4	4
Metamfetamin	Pipe	79	79
	Folyo	12	12
	enjeksiyon	5	5

EKB'li bireylerin %24'ünün, MKB'li bireylerin %25'inin, EMKB'li bireylerin %43'ünün yatarak tedavi olduğu tespit edilmiştir. EKB'li bireylerin %89'unun, MKB'li bireylerin %60'ının, EMKB'li bireylerin ise %76'sının ayaktan tedavi oldukları gözlenmektedir. EKB ve EMKB'li bireylerde başarısız buprenorfin tedavisi oranları ise sırasıyla %74 ve %66 şeklinde tespit edilmiştir. MKB'li bireyler ayaktan/yatarak tedavi ve başarısız buprenorfin tedavisi açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (üç grupta da $p=0,001$), (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. EKB, MKB ve EMKB'li bireylerin tedavileri ile bilgileri.

Parametreler	Eroin (EKB) %n	Metamfetamin (MKB) %n	Eroin-Metamfetamin (EMKB) %n	p-değeri
Yatarak tedavi	24	25	43	$p=0,001$
Ayaktan tedavi	89	60	76	$p=0,001$
Başarısız Buprenorfin tedavisi	74	-	66	$p=0,001$

Eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerin %33'ünün aynı gün içinde fakat farklı zamanlarda aldıkları, %36'sının aynı gün içinde ve aynı anda aldıkları, %21'inin farklı günlerde, %6'sının da birini diğerinden hemen önce aldıkları tespit edilmiştir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. EMKB'li bireylerin eroin ve metamfetamini birlikte kullanım zamanları.

Eroin-Metamfetamin Kullanımı	n	(%)
Aynı gün içinde, farklı zamanlarda	33	%33
Aynı gün içinde ve aynı anda	36	%36
Biri diğerinden hemen önce/sonra	6	%6
Farklı günlerde	21	%21

Çalışmamızda eroin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin eroin kullanım süresi ve dürtüsellik ilişkisi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r^2=+0,214$; $p=0,038$). Metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin maddeye başlama yaşları ve günlük kullandıkları metamfetamin miktarları arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r^2=-0,214$; $p=0,001$). Eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerde ise kullanılan metamfetamin miktarı ve eroin miktarı arasında pozitif ve anlamlı

bir korelasyon gözlenmiştir ($r^2=+0,253$; $p=0,013$). Aynı zamanda eroin kullanım süresi ve metamfetamin kullanım süresi arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon görülmüştür ($r^2=+0,333$; $p=0,001$). Günlük kullanılan metamfetamin miktarı ile eroin kullanım süresi arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r^2=-0,213$; $p=0,038$). Eroin kullanım süresi ve maddeye başlama yaşı arasında da negatif ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r^2=-0,205$; $p=0,043$). Aynı zamanda maddeye başlama yaşı ve günlük kullanılan metamfetamin miktarı arasında da negatif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r^2=-0,214$; $p=0,035$), (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. MKB’li bireylerin kullandıkları maddeler ile ilişkili bulunan parametrelerindeki korelasyonlar.

Çalışma grubu	Kullanılan madde türü	n	Madde ile ilişkili bulunan parametreler	r^2 değeri	p değeri
EKB	Eroin	94	Eroin kullanım süresi (yıl) - Dürtüsellik	0,214	0,038
MKB	Metamfetamin	98	Met miktarı (gr/gün) - Maddeye başlama yaşı	-0,34	0,001
EMKB	Eroin-Metamfetamin birlikte	97	Met miktarı (gr/gün) - Eroin miktarı (gr/gün)	0,253	0,013
		95	Met miktarı (gr/gün) - Eroin kullanım süresi (yıl)	-0,213	0,038
		97	Met miktarı (gr/gün) - Maddeye başlama yaşı	-0,214	0,035
		89	Eroin kullanım süresi (yıl) - Met kullanım süresi (yıl)	0,333	0,001
		98	Eroin kullanım süresi (yıl) - Maddeye başlama yaşı	-0,205	0,043

3.2. *FAAH* rs324420 Polimorfizmi Analiz Sonuçları

EKB, MKB, EMKB ve sağlıklı bireylerin genotipleri, beklenen ve gözlenen frekans değerleri, yüzdeleri tablo 6’da verilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere, EKB’li bireylerde CC genotipinin frekansı %61 ($n=61$), MKB’li bireylerde %75 ($n=75$), EMKB’li bireylerde %69 ($n=69$), sağlıklı bireylerde %65 ($n=65$) olarak hesaplanmıştır. Varyant alel (A) frekansları ise sırasıyla %22; %14; %17 ve %19’dur. Dört grupta da genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde (HWE) olduğu görülmüştür ($p>0.05$). *FAAH* rs324420 polimorfizmi ile eroin kullanım bozukluğu, metamfetamin kullanım bozukluğu ve eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan bireyler ve sağlıklı bireylerin genotipleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Lojistik regresyon analizi ile EKB, MKB, EMKB ve sağlıklı bireyler arasında genotip frekansları açısından karşılaştırılma yapıldığında gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Ek olarak EKB-

EMKB ve MKB-EMKB arasındaki 2’li grup karşılaştırmasında da anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. EKB, MKB ve EMKB’li bireylerin *FAAH* rs rs324420 genotip analizleri.

<i>FAAH</i> rs324420 genotipler	Eroin (EKB) (n=100)			Metamfetamin (MKB) (n=100)			Eroin- Metamfetamin (EMKB) (n=100)			Sağlıklı kontrol (n=100)		
	n		% n	n		% n	n		% n	n		% n
	bekl ene n	hes apla nan		bekl ene n	hes apla nan		bekl ene n	he sa pl an an		bekl ene n	hes apl ana n	
CC	60,8	61	61,0	74,8	75	75,0	69,7	69	69,0	66,4	65	65,0
CA	34,3	34	34,0	23,4	23	23,0	27,6	29	29,0	30,2	33	33,0
AA	4,8	5	5,0	1,8	2*	2,0	2,7	2*	2,0	3,4	2*	2,0
Varyant alel frekans	%22			%14			%17			%19		
HWE	$\chi^2=0,008$; p= 0,925			$\chi^2=0,023$; p=0,879			$\chi^2=0,275$; p=0,599			$\chi^2=0,89$; p=0,345		
Lojistik regresyon analizi	P**>0,05			P**>0,05			P**>0,05			-		
Odds ratio (%95CI)	CC: referans CA: 0,375(0,07- 2,007); p= 0,252 AA: 0,911(0,503- 1,648); p= 0,758			CC: referans CA: 1,154(0,158- 8,423); p=0,888 AA: 1,656(0,884- 3,101); p=0,115			CC: referans CA: 1,062(0,145- 7,758); p=0,953 AA: 1,208(0,661- 2,208); p=0,539			-		
Lojistik regresyon analizi	P***>0,05			P***>0,05			-			-		
Odds ratio (%95CI)	CC: referans CA: 0,354(0,066- 1,889); p= 0,224 AA: 0,754(0,412- 1,379); p= 0,359			CC: referans CA: 1,087(0,149- 7,928); p=0,934 AA: 1,371(0,724- 2,593); p=0,333			-			-		

n:örneklem sayısı, CI: Confidence Interval (Güven aralığı)*NA: Örneklem büyüklüğü ≤ 5 nedeniyle hesaplanmadı., ** kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır., ***EMKB grubuyla karşılaştırılmıştır.

EKB’li bireylerin dürtüsellik puanı ortancasının 31,00 (ÇAA: 25,25-36,75), MKB’nin 33,00 (ÇAA: 29,00-39,00) ve EMKB’nin 31,50 (ÇAA: 26,00-39,00) olduğu ölçülmüştür. EKB, MKB ve EMKB’li bireyler üçlü grup halinde (p=0,146); EKB-EMKB (p=0,424), MKB-EMKB’li bireyler (p=0,286) de ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında aralarında madde kullanım bozukluğu ve dürtüsellik açısından anlamlı bir fark

gözlenmezken EKB ve MKB’li bireylerde madde kullanım bozukluğu ve dürtüsellik açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir($p=0,045$), (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. EKB, MKB ve EMKB’nin dürtüsellik ile ilişkisi.

Dürtüsellik (puan)	n	Eroin (EKB) (n=100)	n	Metamfetami n (MKB) (n=100)	n	Eroin-Metamfetami n (EMKB) (n=100)	p-değeri
Medyan (ÇAA)	96	31,00 (25,25-36,75)	98	33,00 (29,00-39,00)	98	31,50 (26,00-39,00)	0,146* 0,045** 0,424*** 0,286 ****

*EKB, MKB ve EMKB, **EKB-MKB, ***EKB-EMKB, ****MKB-EMKB karşılaştırılmıştır.

EKB (Çizelge 3.13), MKB (Çizelge 3.14) ve EMKB (Çizelge 3.15)’li bireylerin genotipleri ve maddeyi kullanım süresi, maddenin günlük kullanım miktarı, maddeye başlama yaşı, yoksunluk, aşırma, anksiyete ve depresyon ölçek puanlarının karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Madde kullanım bozukluğuna sahip bireylerin genotipleri ve karşılaştırılan ‘‘maddeyi kullanım süresi (yıl), kullanılan günlük madde miktarı (gr), maddeye başlama yaşı, Klinik Opiyat Yoksunluk ölçeği, Opioid Aşırma Ölçek puanı, Beck anksiyete ölçeği puanı, Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı, Beck Depresyon Envanteri-II puanı’’ gibi özellikleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

EKB grubunda CC genotipine sahip bireylerde ($n=61$) Beck anksiyete puanı ortancasının 19,00 (ÇAA: 10,00- 29,00), A aleline sahip bireylerde ($n=39$) ise ortancasının 22,00 (ÇAA: 10,00- 35,00) olduğu gözlenmiştir. Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanlarına bakıldığında ise CC genotipine sahip bireylerin ($n=61$) puanların ortalamasının $31,00\pm7,89$ (16,00-54,00), A alelini taşıyan bireylerde ($n=39$) ise $32,32\pm7,52$ (20,00-49,00) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre de CC genotipini taşıyan bireylerin ($n=61$) puanlarının ortalamasının $29,08\pm12,19$ (2,00-60,00), A aleline sahip bireylerin ($n=39$) puanlarının ortalamasının ise $30,10\pm14,55$ (4,00-61,00) olduğu görülmüştür. EKB’li bireylerin yoksunluk ölçeği puanlarının ortancalarının A alelini taşıyan bireylerde ($n=39$) 3,00 (ÇAA: 0,00- 5,00) ve CC genotipini taşıyan bireylerde ($n=61$) de 3,00 (ÇAA: 1,00-5,00); aşırma ölçeği ortancalarının ise A aleline sahip bireylerde ($n=39$) 18,00 (ÇAA: 14,00- 27,00), CC genotipine sahip olan bireylerde ($n=61$) de 18 (ÇAA:

13,50-29,50) olduğu gözlenmiştir. A aleline sahip bireylerin Beck Anksiyete Ölçeği, Barratt Dürtüsellik Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri-II puanlarının CC genotipine sahip bireylere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.13).

EKB'li bireylerde eroin kullanım süresinin CC genotipine sahip bireylerde (n=61) 8 yıl (CAA: 6,00-12,00 yıl) ve A alelini taşıyan bireylerde (n=39) de ortalama değerinin 8 yıl (CAA: 5,00- 10,00 yıl), günlük tüketilen eroin kullanım miktarının CC genotipini taşıyanlarda (n=61) 2 gr (CAA: 1,50-4,87 gr) A alelini taşıyanlarda (n=39) 3 gr (CAA: 1,00-5,00 gr); maddeye başlama yaşının CC genotipine sahip olanlarda (n=61) 19 yaş (CAA: 16,00-24,00 yaş), A alelini taşıyanlarda (n=39) ise 18 yaş (CAA: 16,00-21,00 yaş) olduğu görülmüştür (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. EKB grubunda *FAAH* genotiplerine (CC ile CA+AA) göre ölçeklerin karşılaştırılması

EKB Parametreler	Hesaplama değerleri	Genotipler				p değerleri
		n	CC	n	CA+AA	
Eroin kullanım süresi (yıl)	Medyan (CAA)	61	8,00 (6,00-12,00)	39	8,00 (5,00-10,00)	0,431
Eroin miktar gün (gr)	Medyan (CAA)	61	2,00 (1,50-4,37)	39	3,00 (1,00-5,00)	0,666
Maddeye başlama yaşı	Medyan (CAA)	61	19,00 (16,00-24,00)	39	18,00 (16,00-21,00)	0,730
Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçek puanı	Medyan (CAA)	61	3,00 (0,00-5,00)	39	3,00 (1,00-5,00)	0,463
Opioid Aşırma Ölçek puanı	Medyan (CAA)	61	18,00 (14,00-27,00)	39	18,00 (13,50-29,50)	0,645
Beck anksiyete ölçeği puanı	Medyan (CAA)	61	19,00 (10,00-29,00)	39	22,00 (10,00-35,00)	0,275
Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı	mean±S.D. (min.-max.)	61	31,00±7,89 (16,00-54,00)	39	32,32±7,52 (20,00-49,00)	0,322
Beck Depresyon Envanteri-II puanı	mean±S.D. (min.-max.)	61	29,08±12,19 (2,00-60,00)	39	30,10±14,55 (4,00-61,00)	0,861

MKB grubunda CC genotipine sahip bireylerde (n=75) Opioid aşırma ölçek puanının ortancasının 20,00 (CAA: 12,00-27,00); A alelini taşıyanlarda (n=25) ise 16,00

(CAA: 10,25-24,25) olduğu görülmüştür. Beck anksiyete puanı ortancasının CC genotipini taşıyan bireylerde (n=75) 20,00 (CAA: 10,00- 35,00), A aleline sahip bireylerde (n=25) ise ortancasının 12,00 (CAA: 3,50- 27,50) olduğu gözlenmiştir. Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanlarına bakıldığında ise CC genotipine sahip bireylerin (n=75) puanların ortancasının 33,00 (CAA:29,00-39,25), A aleline sahip bireylerde (n=25) ise 33,50 (CAA: 27,50-36,75) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre de CC genotipini taşıyan bireylerin (n=75) puanlarının ortalamasının $29,32 \pm 14,50$ (0,00-65,00), A aleline sahip bireylerin (n=25) puanlarının ortalamasının ise $25,83 \pm 12,22$ (1,00-53,00) olduğu görülmüştür. MKB'li bireylerin yoksunluk ölçeği puanlarının ortancalarının A alelini taşıyan bireylerde (n=25) 2,00 (CAA: 1,00- 5,50) ve CC genotipini taşıyan bireylerde (n=75) de 2,00 (CAA: 0,00-5,75) olduğu gözlenmiştir. A aleline sahip bireylerin Opioid Aşırme Ölçek puanları, Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri-II puanlarının CC genotipine sahip bireylere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CC genotipine sahip olan bireylerin ve A alelini taşıyan bireylerin Beck anksiyete ölçeği puanlarının karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye yatkınlık gözlenmiştir ($p=0,076$), (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. MKB grubunda FAAH genotiplerine (CC ile CA+AA) göre ölçeklerin karşılaştırılması

MKB Parametreler	Hesaplama değerleri	Genotipler				P değerleri
		n	CC	n	CA+AA	
Met kullanım süresi (yıl)	Medyan (CAA)	75	2,50 (1,00-4,00)	25	1,00 (1,00-3,00)	0,112
Met miktar gün (gr)	Medyan (CAA)	75	1,00 (1,00-2,00)	25	1,00 (0,62-1,87)	0,185
Maddeye başlama yaşı	Medyan (CAA)	75	20,00 (16,00-27,00)	25	19,00 (16,25-24,50)	0,668
Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçek puanı	Medyan (CAA)	72	2,00 (0,00-5,75)	25	2,00 (1,00-5,50)	0,953
Opioid Aşerme Ölçek puanı	Medyan (CAA)	75	20,00 (12,00-27,00)	25	16,00 (10,25-24,25)	0,603
Beck anksiyete ölçeği puanı	Medyan (CAA)	75	20,00 (10,00-35,00)	25	12,00 (3,50-27,50)	0,076
Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı	Medyan (CAA)	75	33,00 (29,00-39,25)	25	33,50 (27,5-36,75)	0,911
Beck Depresyon Envanteri-II puanı	mean±S.D. (min.-max.)	75	29,32±14,50 (0,00-65,00)	25	25,83±12,22 (1,00-53,00)	0,291

EMKB grubunda CC genotipine sahip bireylerde (n=69) Opioid aşerme ölçek puanının ortancasının 23,00 (CAA: 14,75-29,00); A alelini taşıyanlarda (n=31) ise 19,50 (CAA: 12,75-30,00) olduğu görülmüştür. Beck anksiyete puanı ortancasının CC genotipini taşıyan bireylerde (n=69) 16,50 (CAA: 9,00-27,50), A aleline sahip bireylerde (n=31) ise ortancasının 20,00 (CAA: 14,00- 36,00) olduğu gözlenmiştir. Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanlarına bakıldığında ise CC genotipine sahip bireylerin (n=69) puanların ortancasının 32,00 (CAA:26,25-40,75), A aleline sahip bireylerde (n=31) ise 31,00 (CAA: 25,00-35,50) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre de CC genotipini taşıyan bireylerin (n=69) puanlarının ortalamasının 28,29±11,76 (7,00-60,00), A aleline sahip bireylerin (n=31) puanlarının ortalamasının ise 25,56±10,52 (6,00-43,00) olduğu görülmüştür. MKB'li bireylerin yoksunluk ölçeği puanlarının ortancalarının A alelini taşıyan bireylerde (n=31) 3,00 (CAA: 1,00- 7,00) ve CC genotipini taşıyan bireylerde (n=69) de 3,00 (CAA: 1,00-5,00) olduğu gözlenmiştir. A aleline sahip bireylerin Opioid Aşerme Ölçek puanları, Barratt Dürtüsellik Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri-II

puanlarının CC genotipine sahip bireylere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Aksine Beck Anksiyete Ölçeğinde A aleline sahip bireylerin puanlarında CC genotipine sahip olanlara kıyasla artış gözlenmiştir (Çizelge 3.15).

EMKB'li bireylerde CC genotipi taşıyan bireylerde (n=69) eroin kullanım süresinin ortalamasının $8,76 \pm 5,66$ yıl; aynı genotipe sahip bireylerde (n=69) metamfetamin kullanım süresinin ortancasının ise 2 yıl (CAA: 1,00-5,00 yıl) olduğu; A alelini taşıyan bireylerde (n=31) eroin kullanım süresinin ortalamasının $9,41 \pm 6,52$ yıl, aynı aleli taşıyan bireylerin (n=31) metamfetamin kullanım süresinin ortanca değerinin ise 3 yıl (CAA: 1,00-7,00 yıl) olduğu hesaplanmıştır. Günlük tüketilen madde miktarına bakıldığında ise, kullanılan eroin miktarının CC genotipini taşıyan bireylerde (n=69) 3 gr (CAA: 1,00-5,00 gr), metamfetamin kullanım miktarının aynı genotipi taşıyanlarda (n=69) 1gr (CAA: 0,50- 1,50 gr); A aleline sahip bireylerde (n=31) ise kullanılan eroin miktarının 2,5 gr (CAA: 1,50-5,00 gr), metamfetamin kullanım miktarının ise aynı genotipini taşıyanlarda (n=31) 1 gr (CAA: 0,50-1,50 gr) olduğu tespit edilmiştir. Maddeye başlama yaşının ise CC genotipine sahip olanlarda (n=69) 19 yaş (CAA: 16,00-24,00), A alelini taşıyanlarda (n=31) ise 18 yaş (CAA: 16,00-21,00) olduğu görülmüştür (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. EMKB grubunda FAAH genotiplerine (CC ile CA+AA) göre ölçeklerin karşılaştırılması

EMKB Parametreler	Hesaplama değerleri	Genotipler				P değerleri
		n	CC	n	CA+AA	
Eroin kullanım süresi (yıl)	mean±S.D. (min.-max.)	69	8,76±5,66 (0,25-28,00)	31	9,41±6,52 (1,00-30,00)	0,612
Eroin miktar gün (gr)	Medyan (ÇAA)	69	3,00 (1,00-5,00)	31	2,50 (1,50-5,00)	0,907
Met kullanım süresi	Medyan (ÇAA)	69	2,00 (1,00-5,00)	31	3,00 (1,00-7,00)	0,507
Met miktar gün (gr)	Medyan (ÇAA)	69	1,00 (0,50-1,50)	31	1,00 (0,50-1,00)	0,274
Maddeye başlama yaşı	Medyan (ÇAA)	69	19,00 (16,00-24,00)	31	18,00 (16,00-21,00)	0,386
Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçek puanı	Medyan (ÇAA)	69	3,00 (1,00-5,00)	31	3,00 (1,00-7,00)	0,574
Opioid Aşırma Ölçek puanı	Medyan (ÇAA)	69	23,00 (14,75-29,00)	31	19,50 (12,75-30,00)	0,154
Beck anksiyete ölçeği puanı	Medyan (ÇAA)	69	16,50 (9,00-27,50)	31	20,00 (14,00-36,00)	0,109
Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı	Medyan (ÇAA)	69	32,00 (26,25-40,75)	31	31,00 (25,0-35,50)	0,564
Beck Depresyon Envanteri-II puanı	mean±S.D. (min.-max.)	69	28,29±11,76 (7,00-60,00)	31	25,56±10,52 (6,00-43,00)	0,281

4. TARTIŞMA

Son zamanlardaki madde kullanım bozuklukları araştırmalarında bir endokannabinoid olan anandamidi parçalayan enzim olan FAAH, çekici bir hedef haline gelmiştir. *FAAH* genindeki genetik varyasyonlarının madde kullanım bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir (Chiang vd., 2004; López-Moreno vd., 2012; Sipe vd., 2002). Terapötik yönden farmakolojik olarak düşünüldüğünde *FAAH* inhibisyonunun, yoksunluk sendromunda yaşanan olumsuz durumların etkilerini azaltabileceği veya bu etkileri tersine çevirebileceği ve madde arama davranışını azaltabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (Niemela ve Terry, 2023).

Beynin üzerinde gösterdiği nöroprotektif etkisi nedeniyle endokannabinoid sistemler araştırmalarda büyük ilgi görmektedir (Ren vd., 2020). Endokannabinoid sistem ödül, kaçınma, kodlama, duygudurum ve bağımlılık gelişimi gibi durumlarla ilgili olduğu düşünülen beyin bölgeleriyle ilişkilendirilmektedir. *FAAH* rs324420 varyantını taşıyan bireylerde madde kullanım bozukluğu ile ilişkili olan disforinin diğer ruhsal problemlerle de bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada majör depresif bozukluk tanısı alan hastaların serum AEA (anadamid) düzeyleri ve depresyon, anksiyete için uygulanan ölçekler arasında negatif korelasyon gözlemlendiği belirtilmiştir (Hill vd., 2008). Endokannabinoid sistemlerin düzenlenmesinde ve metabolizmasında yer alan moleküller anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklara ek olarak Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için de potansiyel terapötik hedef olarak gözlenmektedir. Yağ asidi amid hidrolaz (*FAAH*) ve monoasitgliserol lipaz (*MAGL*) inhibitörlerinin endokannabinoidlerin seviyesini dolaylı olarak artırdığından ve doğrudan kannabinoid takviyesine kıyasla daha az yan etkiye neden olduklarından söz edilmiştir (Ren vd., 2020). Bu inhibitörlerin antidepresan ve anksiyolitik mekanizmalarının, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini modüle ettiği ayrıca sinaptik ve nöral plastisiteyi de düzenleyebileceği düşünülmüştür. *FAAH/MAGL* inhibitörleriyle uygulanacak tedavi ile Alzheimer patogenezinde rol alan amiloid β -protein birikiminde azalma sağlanmış ve Parkinson hastalığının patogenezinde yer alan dopamin nöronlarının yok olması inhibe edilmiştir. Aynı zamanda depresyon ve anksiyete oluşumuna neden olan iltihaplanmanın da *FAAH/MAGL* inhibitörlerinin hedefinde olduğundan bahsedilmektedir (Ren vd., 2020). Depresyon ile bağlantılı olan beyin alanlarında bulunan, bir kannabinoid reseptörü olan CB1'in agonistlerinin depresyon gibi sorunlu davranışlar üzerinde antidepresan etkisi

yarattığı bildirilmiştir (Gobbi vd., 2005; Hill ve Gorzalka, 2005). CB1 modülasyonunun antidepresan benzeri etkilerini ve gıda alımındaki etkisinin görülmesinin amaçlandığı bir çalışmada erkek farelere CB1 ters agonisti AM251 periton içine belirlenen dozda akut olarak verilmiş ve test edilmiştir. Çalışma sonucunda antidepresan benzeri etkinin gözlenmesine ek olarak AM251, açlığın neden olduğu hiperfajiyi azalttığı belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre CB1'in ters agonizmi yoluyla ruh hali ve gıda alımının düzenlenebileceği yönünde görüş bildirilmiştir (Shearman vd., 2003). Ratlarla yapılan bir çalışmada ise bir kannabinoid antagonisti olan AM251 tarafından CB1 reseptörünün inhibisyonu ile, yoksunluk sırasında bastırılan dopaminerjik aktiviteye karşı koyulabileceği ve böylece aşermenin azaltılabileceği düşünülmüş ve sonuç olarak kannabinoid antagonistlerinin metamfetamin bağımlılığının tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmiştir (Vinklerová vd., 2002).

FAAH rs324420 A alelini taşıyan bireylerin “anksiyete ve depresyon” yaşama ihtimallerinin yüksek olduğu bilinmektedir (Lazary vd., 2016). rs324420 C homozigot alelini taşıyan bireylerde de yapılan plasebo uygulamasından sonra olumlu duyguların oluştuğu (Pecina vd., 2014) ve esrar kullanımı sonrasında “iyi hissetme ve mutluluk” hali oluşumundan bahsedilmiştir. *FAAH* gen varyasyonlarının bireyin kendini iyi hissetmesi ile doğrudan ilişkili, alkol kullanımı ile ise dolaylı olarak ilişkili olduğunun saptandığı ilk çalışmada, *FAAH* rs324420 A alelini taşıyan bireylerde *FAAH*'ın ekspresyonun ve aktivitesinin az olmasına bağlı olarak anandamid seviyelerinin yükselmesi ile endokannabinoid sistemin doğuştan bozuk olabileceği ileri sürülmüştür. Bozulan endokannabinoid sistemin bireylerde “kendini iyi hissetme” durumunu yok edebildiği ve bu durumun da alkol kullanım bozukluğunu meydana getirdiği bildirilmiştir (Bornscheuer vd., 2023). Yapılan çalışmada, önceki çalışmalarda *FAAH* geninin alkol ve madde kullanımı dahil madde kullanım bozuklukları ile bağlantılı olduğundan (Best vd., 2020; Bühler vd., 2014; Flanagan vd., 2006; Sipe vd., 2002) fakat alkol kullanım bozukluğu ile ilgili çelişkili bulgular (Tyndale vd., 2007) bulunduğundan bahsedilmiştir (Bornscheuer vd., 2023). Dincheva vd. (2015) çalışmasında da insan ve farelerde *FAAH*'ın A-aleli taşıyıcılarının korku hissinden uzak oldukları ve kaygı düzeylerinin düşük oldukları gözlenmiştir (Dincheva vd., 2015). Diğer bir çalışmada *FAAH* A alelinin, akut kokain uygulaması ile bireyin ruh halini disforik yönde modüle ettiğinden de bahsedilmiştir (Patel vd., 2018). Bizim çalışmamızda da her ne kadar genotipler ve anksiyete arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemese de EKB'li bireylerde A alelini taşıyanların (n=39) Beck anksiyete ölçek puanlarının ortancalarının 22,00 (10,00-35,00), C genotipini taşıyan bireylerin (n=61)

anksiyete ölçek puanlarının ortancasının 19,00 (10,00-29,00) olmasıyla A aleline sahip bireylerin anksiyete puanlarının CC genotipine sahip bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde A alelini taşıyanların (n=39) Beck Depresyon Envanteri-II ortalamasının (30,10±14,55), CC genotipini taşıyan bireylerin (n=61) depresyon ölçek puanlarının ortalamasına (29,08±12,19) kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. MKB grubunda Beck anksiyete puanı ortancasının CC genotipini taşıyan bireylerde (n=75) 20,00 (CAA: 10,00- 35,00), A aleline sahip bireylerde (n=25) ise ortancasının 12,00 (CAA: 3,50- 27,50) olduğu gözlenmekle birlikte CC genotipine sahip olan bireylerin anksiyetesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre de CC genotipini taşıyan bireylerin (n=75) puanlarının ortalamasının 29,32±14,50 (0,00-65,00), A aleline sahip bireylerin (n=25) puanlarının ortalamasının ise 25,83±12,22 (1,00-53,00) olduğu görülmüştür. Beck anksiyete ölçek sonuçlarında olduğu gibi aynı şekilde Beck depresyon ölçeğinde de CC genotipine sahip bireylerin A alelini taşıyan bireylere kıyasla daha depresif oldukları gözlenmiştir. CC genotipine sahip olan bireyler ile A alelini taşıyan bireylerin Beck anksiyete ölçeği puanlarının karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye yatkınlık gözlenmiştir (p=0,076). EMKB grubunda Beck anksiyete puanı ortancasının CC genotipini taşıyan bireylerde (n=69) 16,50 (CAA: 9,00- 27,50), A aleline sahip bireylerde (n=31) ise ortancasının 20,00 (CAA: 14,00- 36,00) olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Beck Depresyon Envanteri puanlarına göre de CC genotipini taşıyan bireylerin (n=69) puanlarının ortalamasının 28,29±11,76, A aleline sahip bireylerin (n=31) puanlarının ortalamasının ise 25,56±10,52 olduğu görülmüştür. Bu verilere göre EMKB grubunda Beck anksiyete ölçek puanları, A aleline sahip bireylerde daha yüksekken Beck depresyon ölçeği puanları CC genotipini taşıyan bireylerde daha yüksek bulunmuştur.

Madde kullanım bozukluğu ve obezite tedavisi için seçici bir CB1 reseptör antagonisti aynı zamanda bir ters agonist olan Rimonabant umut verici bir terapötik olarak keşfedilmiştir fakat yan etkiler olarak depresyon ve intihar eğilimi gözlenmiştir. Bu nedenle dünya çapında, neredeyse tüm diğer CB1 antagonistlerinin 2008 yılında klinik çalışmaları sonlandırılmıştır. Sonrasında, madde kullanım bozukluklarının tedavi araştırmaları için kannabinoidlere yönelim gözlenmiştir. Bu araştırmalarda değerlendirilen aday hedefler arasında yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) inhibitörleri, monoasitgliserol lipaz (MAGL) inhibitörleri, yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) inhibitörleri CB1 veya CB2 bağlama profillerine sahip bağımlılık yapmayan fitokannabinoidler sayılabilir. Çalışmalar ilerledikçe madde kullanım bozukluklarında nötr CB1 antagonistlerinin (AM4113 gibi), CB2 agonistlerinin (JWH133, Xie2-64) ve non-selektif fitokannabinoidlerin (kannabidiol, β -

karyofilen, $\Delta 9$ -tetrahidrokannabivarin) terapötik potansiyellerinin olduğu gözlenmiştir. Klinik deneylerde kullanılan dronabinol, nabilone gibi kanabinoid bazlı ilaçlar ile esrar ve opioid kullanan bireylerde gözlenen yoksunluk semptomlarının azaltıldığı kanıtlanmıştır (Galaj ve Xi, 2019).

CB1 reseptörü ve *FAAH* genlerinin esrar kullanım bozukluğu ile ilişkisinin bilinmesi ile bu genetik etkilerin altında yatan sinir mekanizmalarının araştırıldığı bir çalışmada 3 gün boyunca esrar kullanmayı kesen fakat normalde düzenli esrar kullanan 37 birey dahil edilmiştir. Çalışmadaki bireylerin CB1 rs2023239 ve *FAAH* rs324420 polimorfizmleri genotiplendirilmiş ve “aşerme paradigması” kullanılarak fMRI (Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) verileri toplanmıştır. Çalışma sonuçlarında *FAAH* rs324420 polimorfizminde CC genotipine sahip bireylerin A alel taşıyıcılarına kıyasla ödül devresi alanlarında (özellikle OFC, ACG ve NAC’ta) daha fazla aktivasyon gözlenmiştir. Çalışma bulguları ile esrar kullanımına yanıt olarak CB1 G aleli ve *FAAH* CC genotipini taşıyan bireylerin beyindeki ödül devresi alanlarında artan nöral yanıt gözlemlendiği vurgulanmıştır (Filbey vd., 2010).

Callaghan vd. (2012) metamfetamin kullanan bireylerde parkinsonizm gelişme riskinin metamfetamin kullanmayan kişilere göre %75 oranla daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Callaghan vd., 2012). Retrospektif vaka kontrollü bazı çalışmalar da metamfetaminin uzun süreli kullanımının Parkinson hastalığına yakalanma riskini arttırdığı yönünde sonuç bildirmiştir (Curtin vd., 2015; Garwood vd., 2006). Sıçanlar ve fareler ile yürütülen çalışmalarda da metamfetamin kullanımı ile azalmış dopamin ve dopamin metabolitlerinin yanı sıra dorsal striatum, korteks, hipokampus ve koku alma soğanı da dahil olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde dopamin taşıyıcıların aktivitesinde azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (Ares Santos vd., 2012; Ares Santos vd., 2013; Fantegrossi vd., 2008). İnsan çalışmalarında da metamfetamin kullanan bireylerin beyinlerinde dopamin (DAT) ve serotonin taşıyıcılarının (5-HTT) kaybı ile dopamin ve metabolitlerinin azalması nedeniyle meydana gelen nörodejeneratif değişiklikler ve dopamin/serotonin sistemleri üzerindeki toksik etkiler bildirilmiştir (Cadet vd., 2007; Sekine vd., 2006). Yüksek dozdaki metamfetamin kullanımının beyinde nöronal apoptoza neden olabileceği bildirilmiştir (Yang vd., 2018). Hayvan çalışmalarında da metamfetaminin akut veya kronik uygulamalarının toksik etkilere neden oldukları belirtilmiştir (Cadet vd., 2003; 2007).

Metamfetaminin sadece sinir sistemini etkilemediği aynı zamanda kardiyak toksisitesine, artırdığı katekolamin seviyelerinin kalpte lezyonlara sebep olduğu, bağışıklık sistemini baskılayıcı özelliklere sahip olduğu ve HIV enfeksiyonu oluşumu gibi çeşitli sağlık problemlerine yol açtığı bilinmektedir (Yu vd., 2003).

Stimülan (metamfetamin vb.) ve opioidlerin (eroin, fentanil gibi) eş zamanlı olarak birlikte kullanımı dünya çapında giderek artış göstermektedir. Erkek Sprague-Dawley sıçanları ile yapılan bir çalışmada ilaca karşı ilaç seçiminin eş zamanlı da kullanılabilesine izin verilerek, metamfetamin ve fentanilin pekiştirme ve nüksetmeye bağlı etkileri gözlenmek istenmiştir. Sıçanlara ilk önce bağımsız olarak 0,1 mg/kg/infüzyon metamfetamin veya 0,0032 mg/kg/infüzyon fentanili kendi kendilerine (Self-administration) alabilmelerine imkan verilmiştir. Sonrasında her iki maddeye eşzamanlı olarak erişim sağlanmıştır. Metamfetamin ve fentanil eş zamanlı olarak bulunduğunda, bir grup sıçanın her iki maddeyi ya bir seans içinde ya da seanslar arasında dönüşümlü olarak aldığını, bir grubun da yalnızca bir maddeyi tercih ettiği görülmüştür. Tercih edilen maddenin birim dozu azaltıldığında veya tercih edilmeyen maddenin birim dozu artırıldığında madde seçiminin büyük ölçüde dozu artırılana doğru kaydığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmada metamfetamin ve fentanilin pekiştirici etkileri arasındaki ilişkinin maddeye karşı madde seçimi kullanılarak daha derin bir şekilde değerlendirilebileceği söylenmektedir. Araştırmacılar daha önce yaptıkları çalışmada (Seaman ve Collins, 2021) ve bazı literatür çalışmalarında (Cooper vd., 2008; 2010) deneklerin opioid yoksunluğu sırasında stimülanların değil de opioidlerin pekiştirici özelliklerinin arttığını gözlemişlerdir. Bununla birlikte opioid yoksunluğunun derecesinin metamfetamin veya fentanil arasındaki tercihi ve/veya doz etkileşimlerine göre yapılan tercihi etkileyebileceği yönünde görüş bildirilmiştir (Seaman vd., 2022).

Hayvan çalışmalarında opioid/stimulan kombinasyonlarının dopamin salınımı üzerindeki sinerjistik etkilerine dair önemli kanıtlar olmasına rağmen ratlarla yapılan bir çalışmada eroir ve kokain kombinasyonun etkilerinin maddelerin ayrı ayrı olan etkilerinden daha büyük olmadığı ileri sürülmüştür (Smith vd., 2006). Fakat klinik deneylerde kokain ve morfin kombinasyonunda gözlenen etkilerin doza bağılı olduğu da bilinmektedir (Foltin ve Fischman, 1992). Yapılan çalışmalarda metadon kullanan bireylere kokain uygulaması sonrası, bu kombinasyonun bireylerin daha yüksekte hissetmelerine ve haz almalarına katkıda bulunduğı bildirilmiştir (Foltin vd., 1995). Rhesus maymunlarında eroir ve kokain kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada da kombinasyonun maddelerin tek başlarına olan

etkilerine benzeyen fakat tamamen aynı olmayan farklı etkilerden bahsedilmiştir (Negus vd., 1998).

Dürtüsellğin madde kullanım bozukluklarının patolojisinde merkezi bir rolü olduğu söylenmektedir. Dürtüsellik, bireyin uzun vadeli sonuçlara önem vermeden anında ödül araması ile ilişkilendirilen bir kişilik özelliğidir (Barratt vd., 1994; Kozak vd., 2019). Dürtüsellik, tedavi alım sürecini ve maddeden uzak durma sürecini negatif yönde etkiler (Moses vd., 2020). Tedaviyi bırakan bireylerde kişilik bozukluğu, yüksek oranda dürtüsellik ve heyecan arayışı görüldüğü bilinmektedir (Ghamari Kivi ve Khoshnoodniai Chomachaei, 2018).

Yapılan bazı çalışmalar madde kullanımının dürtüsellığı ve heyecan arayışını artırdığını göstermektedir (De Wit, 2009; Ersche vd., 2010). Bazı insan (Farley ve Kim Spoom, 2015; Fernández-Atarmendi vd., 2018) ve hayvan çalışmaları da dürtüsellik ve heyecan arayışının madde kullanımını artırdığını bildirmektedir (Belin vd., 2008; Diergaarde vd., 2008). Dürtüsellik ve heyecan arayışı endokannabinoid sistemle ilişkili olduğu için *FAAH* gen varyasyonları ve bu varyasyonların fenotipik özelliklerle olan ilişkileri dikkat çekmektedir (Helfand ark., 2017; Moreira vd., 2015; Ucha vd., 2019). Gençler arasında deneme amaçlı, heyecan arayışı veya dürtüsellik gibi nedenlerle madde kullanımı gibi bireysel faktörlerin *FAAH* genindeki tek nükleotid polimorfizmleri gibi genetik varyasyonlarla ilişkili olduğu savunulmuştur. Bu üç değişken arasındaki ilişkiyi görmeyi amaçlayan çalışmaya gönüllü, yaş ortalamaları 20 olan Avrupa kökenli 861 kişinin katıldığı bildirilmiştir. Katılımcılar alkol, tütün, esrar, sentetik madde ve kokain tüketimiyle ilgili değişkenleri içeren anketi doldurmuştur. Ayrıca 591 kişi tarafından Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11'i (BIS-11) ve Heyecan Arayış Ölçeği-V (SSS-V) doldurulmuştur. Çalışmada tüm katılımcıların *FAAH* genindeki rs324420 ve rs12075550 polimorfizmlerinin genotiplendirildiği belirtilmiştir. Huertas vd. (2019) hem dürtüsellik hem de heyecan arayışının maddeyi deneme amaçlı ilk kez kullanım ile ilişkili olduğunu ve sonuçların önceki çalışmalarla tutarlı olduklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarında ilk kez deneme amaçlı madde kullanımının rs12075550 ile ilişkisinin olduğunu ancak rs324420 ile aynı ilişkiyi bulamadıklarından bahsetmişlerdir. rs324420 polimorfizminin etkisinin deneme amaçlı madde kullanımından ziyade madde kullanım bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bahsedilen iki SNP ile dürtüsellik ve heyecan arayışı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak çalışmaya katılan herkesin ölçekleri doldurmaması ve katılanların çoğunun kadın olması çalışmanın sınırlılıkları olarak

belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre madde kullanım bozukluğunda kişilik özellikleri ve genetik farklılıkların birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (Huertas vd., 2019). Bizim çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte EKB, MKB ve EMKB'li bireylerde madde kullanım bozukluğu ve dürtüsellik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da EKB ve MKB arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,045$) gözlenmiştir. İleri çalışmalarda çalışma grubu sayısının artırılması ile dürtüsellik ve madde kullanım bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunabileceği düşünülmektedir.

Bidwell vd. (2015) yaptıkları çalışmada 151 kannabis kullanıcısına "Barratt Dürtüsellik Ölçeği" ve "Davranışsal Dürtüsellik" (Stop Signal Task and Delay Discounting Questionnaire) ölçekleri uygulanmıştır. Üç *CB1* ve beş *FAAH* SNP'sinin genotiplendirildiği, dürtüsellik ve seçilen *FAAH* varyantlarının esrar bağımlılığı ve yarattığı sorunlar ile bağlantısı olmasına rağmen dürtüsellik ile anlamlı bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. *CB1* varyasyonunun, dürtüsellik ve esrar kullanım bozulmasını etkilediği bildirilmiştir. *CB1*'in bağımlılık açısından risk oluşturan varyantları ile dürtüsellik arasındaki ilişki gösterilmiştir (Bidwell vd., 2013). Yapılan diğer bir çalışmada da *DRD2* (Dopamin Reseptörü D2) TaqI polimorfizmi A1 alelinin (rs1800497) madde kullanım bozukluğu ile doğrudan bir ilişkisinin olmadığı ancak polimorfizm dürtüsellik ile birlikte değerlendirildiğinde "daha şiddetli madde kullanımının" söz konusu olduğundan bahsedilmiştir (Mutlu vd., 2024). Bizim çalışmamızda da EKB, MKB ve EMKB'li bireylerinin *FAAH* rs324420 genotipleri ve dürtüsellikleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak dürtüsellik ölçeği puanlarına göre EKB'li bireylerden ($n=96$) A alelini taşıyanların puanlarının ortalamalarının ($32,32 \pm 7,52$); CC genotipine sahip bireylerin puanlarının ortalamalarına ($31,00 \pm 7,89$) göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde MKB'li bireylerden ($n=98$) A alelini taşıyanların dürtüsellik puanlarının ortancasının 33,50 (CAA: 27,50-36,75) ve CC genotipine sahip bireylerin ortanca puanlarının 33,00 (CAA: 29,00-39,25) olması ile A alelini taşıyanların dürtüsellik puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız madde kullanım bozukluğunda A alelini taşıyan bireylerin daha dürtüsel davranış sergilediğini belirten çalışmalarla uyumludur. Ancak EMKB'li bireylerden ($n=98$) A aleline sahip olanların puanlarının ortancasının [31,00 (CAA: 25,00-35,50)], CC genotipine sahip bireylerin puanlarının ortancasına [32,00 (CAA: 26,25-40,75)] kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun da çoklu madde kullanımının dürtüsellığe olan etkisinin karmaşık/farklı olarak sonuçlanabileceğini düşündürmüştür.

Seksen iki sağlıklı yetişkin gönüllüde görüntüleme genetiği kullanılarak yapılan bir çalışmada ise *FAAH* rs324420'nin insan beynindeki korku/kaygı ve ödülle ilişkili etkileri incelenmiştir. Azalan enzim ekspresyonuyla ve artan anadamid sinyalleme ile ilişkili olan *FAAH*'ın A alelini taşıyan katılımcıların korku/kaygı ile ilişkili olan amigdala reaktivitesinde CC genotipini taşıyan bireylerle karşılaştırıldığında azalma görüldüğü, buna karşılık A alelini taşıyan bireylerin, CC genotipini taşıyanlara kıyasla ödülle ilişkili olan ventral striatal reaktivitesinde ve dürtüsellikte artış gözlemlendiği belirtilmiştir (Hariri vd., 2009).

Yapılan bir çalışmada eroin kullanan, insan immun yetmezlik virüsü (HIV) pozitif çıkan 60 ve HIV negatif olan 60 erkek dürtüsellik ve riskli karar verme yönünden karşılaştırılmıştır. Barratt dürtüsellik ölçeği-11'e göre doldurulan kriterlere göre HIV pozitif olanların "bilişsel dürtüsellik ve plan yapmama dürtüsellik" puanlarının HIV negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Risk olarak dürtüsellikle ani karar vermenin de intravenöz yolla eroin kullanımını dolayısıyla bireyden bireye enfeksiyon yayılımını artırdığını bildirilmiştir (Zhou vd., 2012).

Demiralay vd. (2021) yaptıkları çalışmada madde kullanım bozukluğu tedavisi alan 153 bireyin yatış dosyalarının retrospektif olarak incelendiği belirtilmektedir. Çalışma sonuçlarına göre bireylerde depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete vb gibi problemlerin gözlenmesinin yanı sıra vitamin eksiklikleri, kardiyovasküler rahatsızlıklar, üriner sistem rahatsızlıkları, enfeksiyon hastalıkları gibi sorunlar bildirilmektedir (Demiralay vd., 2021). Bireylerde gözlenen ek hastalıklara bağlı olarak antibiyotik tedavisine başlanabilmektedir. Hastane ortamları dirençli bakterilerin yayılabilmesi için uygun bir ortamdır. Madde kullanım bozukluğu gözlenen bireylerin bağışıklık sistemi zayıf olduğu için özellikle yatarak tedavi gören bireylerin vücudunda bakterilerin çoğalması ve antimikrobiyal direnç gelişimi söz konusu olabilir. Ayrıca bireyler tarafından yanlış veya aşırı antibiyotik kullanımı da dirençli bakterilerin gelişmesine neden olabilmektedir (Kayaş, 2024). Bizim çalışmamızda da EKB, MKB ve EMKB görülen bireylerin bazılarında antibiyotik kullanımı tespit edilmiştir. Antimikrobiyal direnç konusunda farkındalığın artırılması, direncin belirlenmesi ve takibinin önemli olduğu, antimikrobiyal ilaçların gereksiz/yanlış veya aşırı tüketiminin azaltılması gerektiği vurgulanmaktadır (Arslan, 2024; Kayaş, 2019). Böylece madde kullanım bozukluğu tedavisinin de uzaması, olumsuz sonuçlanması gibi durumların da önüne geçilmiş olunacaktır.

İran’da yapılan bir çalışmadaki katılımcıların eroini daha önce kullanıp bırakan 104, aldığı tedaviyi bırakan 67, nükseden 45 kişiden oluştuğu bildirilmiştir (n=216). Çalışmaya katılan bireylerden eroini bırakan grubun (abstinence) eroini kullanma süresinin ortalama 2,6 yıl; nüks grubunun 2,8 yıl; tedaviyi bırakan grubun 2,7 yıl olduğu, aynı zamanda günlük eroin kullanım miktarının eroin bırakan grupta 135,2 g; nüks grubunda 83,7 g; tedaviyi bırakan grupta ise 123,9 g olduğu söylenmektedir. Çalışmadaki katılımcılara daha küçük fakat hemen verilecek bir ödül veya daha büyük fakat gecikmeli bir ödül arasında iki seçim yapabilecekleri 27 adet ikili seçim öğelerini içeren DDT (Delay Discounting Task) uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, gözlenen daha yüksek DD (delay discounting) ve ödül arayışı oranlarının eroin kullanım bozukluğunda nükse sebep olduğu veya tedaviye başlansa da yarıda bırakılıp eroin kullanımının sürdürülmesini tetikleyebildiği bildirilmiştir (Bakhshipour-Rudsari ve Karimpour-Vazifehkhori, 2021). Yapılan bir çalışmada madde kullanım bozukluğu görülen bireylerde yatarak tedaviye başvuru oranına bakıldığında eroin kullanan bireylerde daha önceden yatış öyküsü bildirenlerin, ilk kez yatış yaptıklarını bildiren bireylerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Demiralay vd., 2021). Bizim çalışmamızda da eroin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin %74’ünün (n=74) ve eroin-metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin %66’sının (n=66) başarısız Buprenorfin tedavisi aldıkları gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarımız bahsedilen çalışmayı destekler niteliktedir.

Madde kullanım bozukluğuna sahip bireyler ile birebir görüşmenin gerçekleştirildiği bir çalışmada bireylerin çevresinde madde kullananların yaygın olduğunu ve gün geçtikçe madde kullanımının arttığını kabul ettikleri bildirilmiştir (Özay ve Yüksel, 2024). Ayrıca yapılan araştırmalar gün geçtikçe çoklu madde kullanımında artış gözlemlendiğini belirtmiştir. AMATEM’e yatış yapan 240 bağımlı erkek birey üzerinde yapılan bir çalışmaya göre bireylerin %33,77’sinde (n=81) ‘‘çoklu madde kullanım bozukluğu’’ saptanmıştır. Yapılan çalışmada en sık saptanan maddelerin metamfetamin (%41,66), eroin (%41,66) ve esrar (%23,33) olduğu belirtilmiştir. ‘‘Çoklu madde kullanım bozukluğu’’ tanısı alan 81 hastanın 42’sinde eroin ve metamfetaminin birlikte kullanıldığı saptanmıştır (Örüm ve Örüm, 2024). Yapılan bir çalışmada 434 katılımcının %94,5’inin (n=410) erkek olduğu, %5,5’inin kadın (n=24) olduğu; yaş ortalamasının ise 31,95 yıl olduğu gösterilmiştir. Katılımcıların kullandıkları madde cinsine bakıldığında ise %74’ünün (n=321) çoklu madde kullandıkları tespit edilmiştir. Çalışmada katılımcıların eğitim düzeylerine bakıldığında ise %70’ten büyük bir oranla 10 yılın altında eğitim alındığı belirtilmiştir (Mutlu ve Sarıkaya, 2019). Yapılan bir diğer çalışmaya katılan madde

kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin eğitim süresi ortalaması ise 7,6 yıl bulunmuştur (Kardaş ve Kardaş, 2023). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin yarısından fazlasının 9 yılın altında eğitim gördüğü tespit edilmiştir.

Yapılan retrospektif bir AMATEM çalışmasına göre 10508 katılımcının %10,2'si (n=1071) kadın, %89,8'i (n=9437) erkekti. Ortalama yaş $32,13 \pm 9,92$ yılı. Bağımlılıkla ilişkili bozukluk tanısı alan kişilerin %9,9'u (n=696) kadın, %90,1'i (n=6316) erkekti. En sık görülen tanının opioid kullanım bozukluğu (%40,5), ikinci sırada çoklu ilaç ve madde kullanım bozukluğu (%15,5), üçüncü sırada ise alkol kullanım bozukluğu (%8) olduğu görülmüştür. En sık görülen psikiyatrik hastalık anksiyete bozukluğu (%1) olup, bunu depresyon (%0,3) izlemektedir (Yeşilörnek ve Ulusoy, 2023). 2018 yılında bir diğer AMATEM çalışması da bahsedilen çalışmayı destekler nitelikte madde kullanım bozukluğu için tedaviye başvuruların büyük bir çoğunluğunun (%84,8) opioid kullanım bozukluğuna sahip olduğu sonucuna varmıştır (Eğilmez vd., 2019).

Yapılan bir diğer AMATEM çalışmasında polikliniğine başvuran 302 bireyin 283'ünün erkek, 19'unun kadın olduğu belirtilmiştir. Başvuran kişilerin madde kullanım tercihlerinin ise %53,3 (n=161) oranda opioid, %22,8 (n=69) oranda çoklu madde kullanımı, %14,6 oranda alkol (n=44), %5,6 oranında esrar (n=17), %3,6 oranında (n=11) uçucu, kokain vb. gibi diğer maddeler olduğu bildirilmiştir (Asan vd., 2015). Bu bireylerin ailelerinde madde kullanım geçmişine bakıldığında oranın %30,5 (n=92) olduğu görülmüştür (Asan vd., 2015). Kardaş ve Kardaş'ın 2023 yılında yaptıkları çalışmada ise 197 katılımcının %11,7'ünün (n=23) kız, %88,3'ünün erkek (n=174) olduğu belirtilmiştir. Katılımcıların %35'inin (n=69) opioid kullanım bozukluğu, %14,2'sinin (n=28) esrar kullanım bozukluğu, %41'inin (n=81) çoklu madde kullandığı belirtilmiştir. Katılımcıların %53,3'ü (n=105) opioid, %40,1'i (n=79) metamfetamin kullanmıştır. Ailede madde kullanım öyküsünün 197 katılımcıdan %43'ünde (n=85) gözleendiği ve aynı zamanda yatan hastaların ailelerinde ruhsal hastalıkların daha fazla gözleendiği belirtilmektedir. Bu durumun bağımlılığın neden olduğu psikososyal yükün aileleri daha fazla etkilemesinden dolayı meydana gelebileceği yönünde görüş bildirilmiştir (Kardaş ve Kardaş, 2023). Bizim çalışmamızda grubumuda EKB'li ve EMKB'li bireylerin %85'ini erkek (n=85); %15'ini kadın (n=15), MKB'li bireylerin %82'sini erkek (n=82), %18'ini kadın (n=18); sağlıklı bireylerin ise %96'sını erkek (n=96) %4'ünü kadın (n=4) bireyler oluşturmaktadır. EKB'li bireylerin %22'sinin (n=22), MKB'li bireylerin %15'inin (n=15), EMKB'li bireylerin

%12'sinin (n=12) ailesinde madde kullanım öyküsü bulunduğu gözlenmiştir. Asan vd (2015), ayrıca opioid kullanan bireylerin (n=161) %24,4'ünün (n=39) opioidi enjeksiyon yolu ile aldığı ve bu bireylerin %55,8'inin (n=90) en az bir kez başkasının enjektörünü kullandığından, %9,6'sının (n=15) ise enjektörünü temizlemediğinden bahsetmiştir (Asan vd., 2015). Bizim çalışmamızda ise eroini enjeksiyon yoluyla kullanan bireylerin oranı %3 (n=3), enjeksiyon ve folyoyu birlikte kullananların oranı ise %2 (n=2)'dir. Eroin ve metamfetamini birlikte kullananlarda ise enjeksiyon kullananların oranı %6 (n=6), enjeksiyon ve folyoyu birlikte kullananların oranı %4 (n=4)'tür. Aynı zamanda katılımcılarımızın %12'lik (n=12) bir kısmı metamfetamin kullanımında da enjeksiyon yolunu tercih ettiğini belirtmiştir.

Yapılan bir çalışmada madde kullanım bozukluğu tedavisi gören bireylerin farklı meslek ve eğitim durumlarına sahip olmaları ile bağımlılığın toplumun tüm kesimlerinde risk etmeni olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada bireylerin aile/arkadaş çevresi, eğitim, iş/okul, ekonomi ve sağlık alanlarında veya suça sürüklenme gibi problemler yaşadıkları söylenmiştir (Asya ve Yüksel, 2024). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmaları destekler nitelikte bulgular gözlenmiş olup EKB'li bireylerin %70'inin (n=70); MKB'li bireylerin %46'sının (n=46), EMKB'li bireylerin %48'inin (n=48); sağlıklı bireylerin ise %91'inin (n=91) çalıştığı tespit edilmiştir.

Genelde bireyde madde kullanmaya başlama, ergenlik döneminde olmaktadır (Ögel, 2010). Ergen bireylerde madde kullanım bozukluğu görülme riski kızlara kıyasla erkeklerde daha yüksektir (Swendsen vd., 2009). ESPAD'ın (Avrupa Okul Anketi Projesi: Alkol ve Diğer Uyuşturucular) raporunda madde kullanımının erkek bireylerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (Kardaş ve Kardaş, 2023). Bizim çalışmamızda da erkek bireylerin oranları (%84) tüm madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireyler arasında kadınlara (%16) oranla daha yüksekti.

TUBİM'in (2023) raporuna göre madde kullanımına başlanma yaşının 15-24'tür. 2022 yılında bu yaş grubu oranının %69,6 olduğu ifade edilmiştir (Asya ve Yüksel, 2024). Bizim çalışmamızda da bireylerin maddeye başlama yaşlarına bakıldığında EKB'li bireylerin ortalama olarak 18 yaşında, MKB'li bireylerin 20 ve EMKB'li bireylerin ise 17 yaşında maddeye başladıkları görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları da literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Bireyin maddeye ilk olarak başladığı dönem ailesi ile birlikteyken

olabileceği gibi, daha sonra evlendiği zamanki ailesinin içindeyken de olabilmektedir. Eğer kişi madde kullanmaya başladıktan sonra evlenirse bu ailenin de bir bağımlı ailesi olmasına neden olabilmektedir (Ögel, 2010). Bizim çalışmamızda da EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireylerin büyük çoğunluğunun bekar olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %66, n=66; %51, n=51 %66, n=66). Sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğu (%61, n=61) ise evlidir. Bireylerin yaşadığı kişilere bakıldığında ise sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğu (%59, n=59) eşleriyle yaşarken EKB'li, MKB'li ve EMKB'li bireylerin büyük çoğunluğu ailesiyle (anne, baba, kardeş) yaşamaktadır (sırasıyla %70, n=70, %51, n=51, %73, n=73).

Yapılan bir çalışmada madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerle yüzyüze görüşmeler yapılmıştır. Bu bireylerden birisi, sigara kullanımının madde kullanımı için bir geçiş olduğunu, sigara kullananların madde kullanımına daha kolay ve çabuk başlayabildiğini söylemektedir. Bunun nedeninin kullanılan maddelerin büyük çoğunluğunun duman yoluyla içilmesi olduğu düşünülmektedir. Özay ve Yüksel (2024), yaptıkları çalışma bulgularının, Mete vd. (2020)'nin sigara içenlerin herhangi bir maddeyi kullanma riskinin sigara içmeyenlere kıyasla 8 kat arttığı, aynı zamanda içilen sigara miktarının artışı ile madde kullanım bozukluğunun paralel olarak arttığı yönünde yaptıkları çalışma bulguları ile uyumlu olduğundan bahsetmiştir (Özay ve Yüksel, 2024). Yapılan bir diğer çalışmada katılımcıların %97,9'sinin sigara kullandığı, sigaraya başlama yaşının ortalama 11,3; günlük kullanım miktarının ise 22 tane olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yatan hastaların sigaraya daha erken yaşta başladıkları ve günlük kullandıkları sigara miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Kardaş ve Kardaş, 2023). Bizim çalışmamızda da EKB, MKB ve EKB'li bireylerin tümü sigara kullanmakta olup, günlük sigara kullanım miktarlarının ortancasının üç grupta da 20 (ÇA: 20,00-30,00) olduğu tespit edilmiştir.

FAAH rs324420 polimorfizmi ve kokain kullanım bozukluğu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışma sonuçlarında sigara ve kokain kullanım miktarlarının AC/AA genotipine sahip bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Patel vd., 2018). Bizim çalışmamızda da katılımcıların genotipleri ve madde kullanım miktarları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak EKB'li bireylerde günlük tüketilen eroin kullanım miktarının CC genotipini taşıyanlarda (n=61) 2 gr (CAA: 1,50-4,87) A alelini taşıyanlarda (n=39) 3 gr (CAA: 1,00-5,00); MKB'li bireylerde günlük tüketilen metamfetamin kullanım miktarının CC genotipini taşıyanlarda (n=75) 2 gr (CAA: 1,50-4,87) A alelini taşıyanlarda (n=25) 3 gr (CAA: 1,00-5,00); EMKB'li bireylerde kullanılan eroin miktarının CC genotipini taşıyan

bireylerde (n=69) 3 gr (CAA: 1,00-5,00), metamfetamin kullanım miktarının aynı genotipi taşıyanlarda (n=69) 1gr (CAA: 0,50- 1,50); A aleline sahip bireylerde (n=31) ise kullanılan eroin miktarının 2,5 gr (CAA: 1,50-5,00), metamfetamin kullanım miktarının ise aynı genotipini taşıyanlarda (n=31) 1 gr (CAA: 0,50-1,50) olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarımız EKB ve MKB’li bireylerde FAAH polimorfizminde A alelini taşıyanların maddeyi kullanma miktarlarının CC genotipini taşıyanlara kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir.

Aynı zamanda yukarıda bahsedilen çalışmada ayaktan tedavi alanlarda çoklu madde kullanımının, yatarak tedavi alanlarda ise opioid kullanımının yüksek olduğundan bahsedilmiştir. Bu durum için; yoksunluk belirtilerinin eroinde daha yoğun gözlenmesi, tedavi için agonist ilaç kullanımının gerekli olması gibi etmenler sebep gösterilebilmektedir (Kardaş ve Kardaş, 2023). Bizim çalışmamızda EKB, MKB ve EMKB’li bireylerin yoksunluk ölçeği karşılaştırmasına göre anlamlı bir ilişki gözlenememiştir. Ayrıca çalışmamızda EKB’li bireylerin %24’ü (n=24), MKB’li bireylerin %25’i (n=25) ve EMKB’li bireylerin %43’ünün (n=43) yatarak tedavi aldığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise çoklu madde kullanımının yatarak tedavi görme oranlarını arttırdığı görülmüştür. Aynı zamanda çalışmamızda ayaktan tedavi oranlarına bakıldığında EKB’li bireylerin %89’unun (n=89), MKB’li bireylerin %60’ının (n=60), EMKB’li bireylerin ise %76’sının (n=76) ayaktan tedavi aldığı görülmüştür. Çoklu madde kullanımına bağlı olarak tedaviye daha zayıf katılım oranları gözlemlendiğinin bildirildiği çalışmanın (Wang vd., 2018) aksine bizim çalışmamızdaki EMKB’li bireylerin ayaktan/yatarak tedaviye katılım oranlarına bakıldığında yüksek rakamlarla karşılaşılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda kişide varolan psikolojik rahatsızlıklar madde kullanımı ile tetiklenebilmekte ya da semptomlar artış gösterebilmektedir. Bu durumun kişileri suça sürükleyebileceği düşünülebilmektedir. Aynı zamanda bireyin bağımlılık tedavisi aldığına tedavisinde ekstra problemler yaşanabileceği söylenmektedir. Madde kullanım bozukluğu ve bireyi suça itmesi ile görülen davranış bozukluklarının, anksiyete ve depresyon görülme sıklığını arttığından bahsedilmiştir (Neighbors vd., 1992).

Yetişkinlerin ve çocuk-ergenlerin yer aldığı yaklaşık 30 makalenin incelendiği bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre madde kullanan bireylerin kullanmayan bireylere göre 3-4 kat daha fazla suça (soygun, hırsızlık vb.) yatkın oldukları belirtilmiştir (Bennett vd., 2008). Bu görüşü destekler nitelikte olan başka bir çalışmada ise ergenlerin %32,8’inin tutuklanması/hüküm giymesine neden olan suçu işlerken kullandıkları maddenin etkisi

altında oldukları bildirilmiştir (Ögel ve Aksoy, 2007). Sutherland vd. (2015) yılında yaptıkları bir çalışmada, 887 kişinin %71'inin (630) hırsızlık suçu işlediği, %73'ünün (n=647) ise şiddet suçları işledikleri gözlenmiştir. Hırsızlık suçu işleyen bireylerin (n=630) %24'ünün metamfetamin (n=151) ve %29'unun (n=183) benzodiazepin kullandığı, şiddet suçu işleyen bireylerin (n=647) ise % 32'sinin eroin (n=207) ve % 32'sinin (n=207) alkol kullandıkları bildirilmiştir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre kullanılan maddenin ve işlenen suçun arasında bağlantı kurulabileceği söylenmektedir (Sutherland vd., 2015). Bizim çalışmamızda da EKB'li bireylerinin %53'ünde cezaevi (n=53), %44'ünde (n=44) ise denetimli serbestlik öyküsüne; MKB'li bireylerin %48'inde cezaevi (n=48), %45'inde (n=45) denetimli serbestlik öyküsüne; EMKB'li bireylerin %56'sında (n=56) cezaevi ve %50'sinde (n=50) denetimli serbestlik öyküsüne rastlanmıştır. Çalışmamızın verilerinde işlenen suç oranlarına bakıldığında eroin maddesinin dahil olduğu durumlarda genel olarak suç oranının arttığı gözlenmektedir. Çalışma sonuçlarımız eroin kullanım bozukluğunun dahil olduğu suç oranının daha fazla olduğu tespit edilen çalışma (Asan vd., 2015) bulgularıyla uyumludur.

197 katılımcının yer aldığı çalışmada okulda disiplin cezası alanlar %67 (n=132), kendine zarar verenler %48,7 (n=96), inhihar girişiminde bulunanlar %20,8 (n=41), suça katılma vb. %52,8 (n=104) oranındadır (Kardaş ve Kardaş, 2023). Yukarıda belirtilen çalışma bulgularının tersine, bizim çalışmamızda EKB'li (%89, n=89), MKB'li (%82, n=82) ve EMKB'li bireylerin (%83, n=83) ve sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunun (%92, n=92) okulda ceza almadıkları tespit edilmiştir.

Çevresel etkenler genel olarak madde kullanımının başlangıcını temsil ederken genetik etkiler madde kullanımının devamlılığı ve bağımlılık derecesini önemli derecede etkilemektedir (Kendler vd., 2014). Madde kullanımında devamlılığa katkısı bulunan fenotipik özellikler (dürtüsellik vb.) genetik faktörlerle bağlantılıdır (McGue vd., 2014). Bu faktörlerin kalıtılabilirliğinin yaklaşık olarak %50 olduğundan söz edilmektedir. Bağımlılığı doğrudan etkileyen genlerin yanı sıra dürtüsellik gibi fenotipik özelliklerle ilişkili genlerin de etkisi yadsınamaz bir gerçektir (Koob ve Volkow, 2010). Bağımlılık gibi hastalıklar bireylerin etnik kökenlerine göre de değişebilen polimorfik özellikler içermektedir (Aynacıoğlu vd., 1999).

Çin Han popülasyonunda, *FAAH* mRNA ve protein düzeylerinin ve *FAAH* rs324420 polimorfizminin metamfetamin kullanım bozukluğuna duyarlılıkla ilişkili olup olmadığı üzerine yapılan bir çalışmada rs324420 polimorfizminin genotipleri ile metamfetamin kullanım bozukluğu arasındaki ilişki homozigot (AA'ya karşı CC), heterozigot (AC'ye karşı CC), baskın (AA/AC'ye karşı CC) ve resesif (AA'ya karşı AC/CC) genetik model olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ise *FAAH* rs324420 polimorfizmi A alelinin (AA, AC ve AC/AA) bireyde metamfetamin kullanım bozukluğu oluşma riskini önemli ölçüde artırdığı sonucuna varılmıştır (Zhang vd., 2020).

FAAH rs324420 polimorfizmi ve *CBI*'in 6 polimorfizminin eroin kullanım bozukluğuna sahip bireylerde ve kontrol gruplarında (247 Beyaz, 161 Hispanik, 179 Afrikalı-Amerikalı ve 19 Asyalı) genotiplendirildiği çalışmada *FAAH* rs324420 polimorfizminin eroin kullanım bozukluğu riski ile bir ilişkisi bulunmadığı belirtilmiştir (Proudnikov vd., 2010). Bizim çalışmamızda da *FAAH* rs324420 polimorfizminin EKB ile anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir.

Japon popülasyonunda *FAAH* rs324420 polimorfizminde alel ve genotip frekanslarının metamfetamin kullanım bozukluğu ve psikozu ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda metamfetamine başlama yaşı, psikoz başlangıcına kadar geçen süre, prognoz, spontan nüks ve çoklu madde kötüye kullanım durumu gibi özellikler arasındaki olası ilişkide de anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (Morita vd., 2005). *FAAH* rs324420 polimorfizminde dört farklı etnik kökenden (Malay, Çinli, Kadazan-Dusun ve Bajau) yalnızca erkek bireylerde metamfetamin kullanım bozukluğu ve metamfetamin kaynaklı psikozun araştırıldığı çalışmanın sonuçlarına göre ise Malay ve Çin gruplarında metamfetamin kullanım bozukluğu riski ile anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bununla birlikte, bu polimorfizm ile madde kullanımına başlama yaşı veya metamfetamin kaynaklı psikoz veya panik bozukluğun ortaya çıkması arasında bir ilişki görülmediği belirtilmiştir (Sim vd., 2013). Bizim çalışmamızda ise EKB, MKB ve EMKB'li bireylerin maddeye başlama yaşları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,017$). Çalışma bulgularımızda madde kullanım bozukluğu gruplarının genotipleri ve maddeye başlama yaşları arasında anlamlı bir ilişki gözlenemedi. Fakat A aleline sahip EKB gözlenen bireylerin ($n=39$) maddeye başlama yaşlarının ortancasının 18,00 (CAA: 16,00-21,00 yaş), CC genotipini taşıyan bireylerin ($n=61$) ise 19,00 (CAA: 16,00-24,00 yaş); MKB gözlenen A aleline sahip bireylerin ($n=25$) maddeye başlama yaşlarının ortancasının 19,00 (CAA: 16,25-24,50 yaş) ve CC genotipini

taşıyanların (n=75) ortancasının 20,00 (CAA: 16,00-27,00) olduğunun tespitiyle birlikte A alelini taşıyan bireylerin maddeye başlama yaşlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak yapılan literatür taramalarında görülmüştür ki *FAAH* rs324420 varyantının beyinde anandamid düzeylerini artırdığı konusunda birçok çalışma hemfikirdir (Bornscheuer vd., 2023; Mock vd., 2020; Niemela ve Terry, 2023). Artan anandamid miktarının madde kullanım bozukluklarını belirli bir ölçüde teşvik edebileceği dolayısıyla bireylerin genotip farklılıkları ile bağlantılı olarak kullandıkları maddelere verdikleri tepkilerin subjektif olmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Bir çok çalışmada *FAAH* rs324420 polimorfizminin varyantını taşıyan madde kullanıcılarında; eroin, esrar, alkol, metamfetamin (Filbey, 2010), kokain ve nikotin (Chiang vd., 2004; Sipe vd., 2002) gibi maddelere bağımlılık ihtimalinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca *FAAH* rs324420 varyantının daha yüksek dürtüsellğe ve beyinde ventral striatumda ödülle ve aşırma ile ilgili aktivitede artışa yol açtığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Mock vd., 2020; Turton ve Lingford-Hughes, 2016). *FAAH* rs324420 polimorfizminde madde kullanım bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmaların geneline bakıldığında bu polimorfizmin madde kullanım bozukluğuna ve bireyde anksiyete, depresyon gibi psikolojik bozukluklara neden olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda *FAAH* rs324420 polimorfizmi ile EKB, MKB ve EMKB'li bireyler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Bu tez çalışmasında eroin kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin eroin kullanım süresi ve dürtüsellik arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r^2=+0,214$; $p=0,038$). Eroin kullanım süresi arttıkça bireylerin dürtüselliklerinin arttığı sonucuna gidilmiştir. Günlük kullanılan metamfetamin miktarı ile eroin kullanım süresi arasında negatif anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r^2=-0,213$; $p=0,038$). Bulgularımız, eroin kullanım süresi fazla olduğu zamanki kullanılan metamfetamin miktarının az olması ile bireylerin çoğunluğunun dürtüsellik vb. gibi etmenlerle bağlantılı olarak ana madde tercihinin eroin olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda EKB, MKB ve EMKB'li bireyler arasında madde kullanım bozukluğu ve dürtüsellik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da ($p= 0,146$), EKB ve MKB arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p= 0,045$). MKB'li bireylerin EKB'li bireylere kıyasla dürtüsellüğünün daha fazla olabileceği yönünde yorum yapılabilmektedir. Ayrıca EKB'li bireylerden A alelini taşıyan bireylerin dürtüsellik puanı $32,32\pm7,52$ (mean $\pm$ S.D) iken CC genotipine sahip bireylerinki $31,00\pm7,89$ (mean $\pm$ S.D); beck depresyon ölçeklerinin

puanı A alelini taşıyanlarda $30,10 \pm 14,55$ (mean $\pm$ S.D) iken CC genotipini taşıyanlarda $29,08 \pm 12,19$ (mean $\pm$ S.D) olarak ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarımıza göre CC genotipine sahip bireylere kıyasla A alelini taşıyan bireylerin dürtüsellik ve beck depresyon ölçeklerinin ortalama puanlarında az da olsa bir artıştan söz edilebilir.

FAAH inhibitörlerinin endokannabinoidlerin seviyesini dolaylı olarak artırdığından ve doğrudan kannabinoid takviyesine kıyasla daha az yan etkiye neden olduklarından söz edilmiştir (Ren vd., 2020). Yapılan bazı çalışmalarda kannabinoid antagonistlerinin, CB1 reseptörünü inhibe ettiğinde yoksunluk sırasında bastırılan dopaminerjik aktiviteye karşı koyulabileceği ve böylece aşermenin azaltılabileceği belirtilmiş ve sonuç olarak kannabinoid antagonistlerinin metamfetamin bağımlılığının tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmiştir. (Vinklerová vd., 2002). Dolayısı ile madde kullanım bozukluklarında gen çalışmalarına ek olarak CB1 agonistleri ve fenotipik özellikler ile yapılacak olan çalışmalar bireysel tedaviye yanıtta olumlu sonuçlar sağlayacaktır.

Literatür çalışmalarında *FAAH* rs324420 polimorfizmi ile EKB, MKB ve EMKB'li bireylerin genotip dağılımları ve bu genotiplerin dürtüsellığe etkisi hakkında hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada *FAAH* rs324420 polimorfizminin Türk popülasyonunda EKB, MKB ve EMKB gelişimi üzerinde bir etkisinin olmadığı ilk defa gösterilmiştir. Yapılan çalışmanın örneklem sayılarının artırılarak veya yeni fenotipik özellikler eklenerek diğer popülasyonlarda da çalışılması önerilmektedir. Çalışmamız, “spesifik veya genel madde bağımlılığı” konusunda ileride yapılacak genetik çalışmalara ışık tutabilir ve bireysel tedaviye yönelik yeni çözüm yollarının bulunmasına destek sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Agrawal, A., Verweij, K. J. H., Gillespie, N. A., Heath, A. C., Lessov-Schlaggar, C. N., Martin, N. G., & Lynskey, M. T. (2012). The genetics of addiction-a translational perspective. *Translational Psychiatry*, 2(7), e140-e140. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.54>

Aksu, M. H. (2017). *Alkol bağımlılığı ve opiat (eroin) bağımlılığı tanısı alan ayaktan takip edilen erkek hastalarda depresyon, anksiyete, aleksitimi ve bedensel belirtilerin incelenmesi*. [Uzmanlık tezi] Gazi Üniversitesi.

Altıntoprak, A.E., Evren, E.C., Aydemir, Ö., Eslek, A.Y., Can, Y., Mutlu, E., Coşkunol, H. (2015). Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği (Clinical Opiate Withdrawal Scale-COWS) Türkçe Sürümünün Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Arch Neuropsychiatr*, 52, 89-94. [DOI: 10.5152/npa.2015.7169](https://doi.org/10.5152/npa.2015.7169)

Archer T, Berman M.O., Blum K, Gold M. (2012). Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: impact on reward circuitry. *J Genet Syndr Gene Ther*, 3: 1000115. doi:[10.4172/2157-7412.1000115](https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000115)

Ares-Santos, S., Granado, N., & Moratalla, R. (2013). The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of methamphetamine. *Journal of Internal Medicine*, 273(4), 437–453. <https://doi.org/10.1111/joim.12049>

Arıcıoğlu, F. ve Çetin, M. (2010). Psikiyatride bireye özgü tedavi: Belki biraz eski veya biraz yeni, ama geleceğin tedavisi. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20(4), 269-273. <https://doi.org/10.1080/10177833.2010.11790672>

Arıkan, Z. (2010). Alkol ve madde bağımlılığında tedavi ve genel ilkeleri. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel*, 3(1), 28-38.

Arslan, E. (2024). The growing problem: Antimicrobial resistance. *Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi*, 4(3), 23-29.

Arslan, Y., Katar, D., Kayaçetin, F., & Subaşı, İ. (2008). Afyon (Opium) alkaloidleri ve önemi. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 17(12).

Asan, Ö., Baise Tıkır, İ., Tuncer Okay, İ., & Göka, E. (2015). Bir AMATEM Birimine Başvuran Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu olan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 16(1), 1-8.

Aynacıoğlu, A., Sachse, C., Bozkurt, A., Kortunay, S., Nacak, M., & Schroder, T. (1999). Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 66(2), 185-192. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.100447002>

Aydın Tash, B., Köse, S., Puşuroğlu, M., & Hocaoglu, C. (2023). Bir kadın olguda metamfetamin kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluk. *Bağımlılık Dergisi*, 24(2), 273-278. <https://doi.org/10.51982/bagimli.1100869>

Bahadır, E., Güneş, F., Noyan, C.O. (2019). Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde sıkıntıya toleransın madde kullanım sürecine etkisi. *Bağımlılık Dergisi*, 20(4), 214-223.

Bakhshipour-Rudsari, A., & Karimpour-Vazifekhorani, A. (2021). The role of impulsivity and sensitivity to reward in dropout of addiction treatment in heroin addicts. *Addiction & Health*, 13(1), 45. <https://doi.org/10.22122%2Fahj.v13i1.290>

Barratt, E. S., Monahan, J., & Steadman, H. (1994). Impulsiveness and aggression. In J. Monahan & H. J. Steadman (Eds.), *Violence and mental disorder: Developments in risk assessment* (pp. 61-79). The University of Chicago Press.

Baş, A. N. (2023). *Uyuşturucu Maddeler: Sınıflandırılması, Özellikleri ve Zararlı Etkileri*. İstanbul.

Baykara, S., & Atmaca, M. (2019). Erkek opiyat kullanım bozukluğu hastalarında kendine zarar verici davranış ve intihar girişimi öyküsünün dürtüsellik ve bazı klinik verilerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(1), 29-37. doi:10.5455/apd.299899

Becoña, E., Martínez, Ú., Calafat, A., Juan, M., Fernández-Hermida, J. R., & Secades-Villa, R. (2012). Parental styles and drug use: A review. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 19(1), 1-10. <https://doi.org/10.3109/09687637.2011.631060>

Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 320, 1352-1355. <https://doi.org/10.1126/science.1158136>

Bennett, T., Holloway, K., & Farrington, D. (2008). The statistical association between drug misuse and crime: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior*, 13(2), 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.03.003>

Best, L. M., Williams, B., Le Foll, B., Mansouri, E., Bazinet, R. P., Lin, L., De Luca, V., Lagzdins, D., Rusjan, P., Tyndale, R. F., et al. (2020). Lower brain fatty acid amide hydrolase in treatment-seeking patients with alcohol use disorder: A positron emission tomography study with [C-11] CURB. *Neuropsychopharmacology*, 45, 1289-1296. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0606-2>

Bidwell, L. C., Metrik, J., McGeary, J., Palmer, R. H., Francazio, S., & Knopik, V. S. (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, and marijuana-related problems. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(6), 867-878. <https://doi.org/10.15288/jsad.2013.74.867>

Bifulco, M. (2009). The endocannabinoid system: From biology to therapy. *Pharmacological Research*, 60, 75-76. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.02.010>

Bilici, R., Ünübol, B., Yılmaz, F.K. (2022). Alkol ve madde kullanım bozuklukları. [550f25_e5efa344d1ef4bd8b543cda4bc19c935.pdf](https://doi.org/10.5505/ijps.2022.550f25_e5efa344d1ef4bd8b543cda4bc19c935.pdf) (ilterunal.com)

Blanckaert, P., Van Amsterdam, J., Brunt, T., Van den Berg, J., Van Durme, F., Maudens, K., Van Bussel, J. (2013). 4-Methyl-amphetamine: A health threat for recreational amphetamine users. *Journal of Psychopharmacology*, 27(9), 817-822. <https://doi.org/10.1177/0269881113493367>

Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., et al. (2000). Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32, 1-112. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10736099>

Bolatlı, M. (2021). Sosyoloji teorileri açısından Türkiye’de uyuşturucu suçlarının açıklanması. *Dünya İnsan Bilimleri Dergisi*, 2021(2), 102-134.

Bornscheuer, L., Lundin, A., Forsell, Y., Lavebratt, C., Melas, P.A. (2023). Functional variation in the FAAH gene is directly associated with subjective well-being and indirectly associated with problematic alcohol use. *Genes*, 14(9), 1826. <https://doi.org/10.3390/genes14091826>

Bozkurt, M., Evren, C., Yilmaz, A., Can, Y., Cetingok, S. (2013). Aggression and impulsivity in different groups of alcohol and heroin dependent inpatient men. *Klin Psikofarmakol*, 23, 335-44. <https://doi.org/10.5455/bcp.20130127021314>

Brady, K. T., Myrick, H., & McElroy, S. (1998). The relationship between substance use disorders, impulse control disorders, and pathological aggression. *American Journal of Addiction*, 7, 221-230. <https://doi.org/10.3109/10550499808998354>

Bromberg, M., Ethan, S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: Rewarding, aversive and alerting. *Neuron*, 68(5), 815-834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>

Bühler, K.M., Huertas, E., Echeverry-Alzate, V., Giné, E., Moltó, E., Montoliu, L., López-Moreno, J.A. (2014). Risky alcohol consumption in young people is associated with the fatty acid amide hydrolase gene polymorphism C385A and affective rating of drug pictures. *Molecular Genetics and Genomics*, 289, 279-289. <https://doi.org/10.1007/s00438-013-0809-x>

Cadet, J.L., Krasnova, I.N., Jayanthi, S., Lyles, J. (2007). Neurotoxicity of substituted amphetamines: Molecular and cellular mechanisms. *Neurotoxicity Research*, 11, 183–202. <https://doi.org/10.1007/bf03033567>

Cadet, J.L., Jayanthi, S., Deng, X. (2003). Speed kills: Cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB Journal*, 17, 1775–1788. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0073rev>

Callaghan, R.C., Cunningham, J.K., Sykes, J., Kish, S.J. (2012). Increased risk of Parkinson’s disease in individuals hospitalized with conditions related to the use of methamphetamine or other amphetamine-type drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 120, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.06.013>

Chavkin, C. (2011). The therapeutic potential of κ -opioids for treatment of pain and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 36, 369-377. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.137>

Chiang, K.P., Gerber, A.L., Sipe, J.C., Cravatt, B.F. (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: Evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem use. *Human Molecular Genetics*, 13, 2113–2119. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh216>

Chiang, K., Gerber, A.L., Sipe, J.C., Cravatt, B.F. (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: Evidence for a link between defects in the

endocannabinoid system and problem drug use. *Human Molecular Genetics*, 13, 1–7. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh002>

Cicero, T.J., Ellis, M.S., Kasper, Z.A. (2020). Polysubstance use: A broader understanding of substance use during the opioid crisis. *American Journal of Public Health*, 110(2), 244-250. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305412>

Coccaro E.F., Fridberg, D.J., Fanning, J.R., Grant, J.E., King, A.C., Lee, R. (2016). Substance use disorders: Relationship with intermittent explosive disorder and with aggression, anger, and impulsivity. *J Psychiatr Res*, 81, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.011>

Cole, J., Logan, T. K., Melvin, C., & McLouth, C. J. (2023). Opioid and methamphetamine co-use: Associations with economic vulnerabilities and interpersonal victimization among SUD program clients. *Journal of Social Work Practice in the Addictions*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/1533256x.2023.2294287>

Compton, W.M., Valentino, R. J., DuPont, R.L. (2021). Polysubstance use in the US opioid crisis. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 41-50. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00949-3>

Cooper, Z.D., Truong, Y.N.T., Shi, Y.G., Woods, J.H. (2008). Morphine deprivation increases self-administration of the fast- and short-acting mu-opioid receptor agonist remifentanyl in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(3), 920-929. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.139196>

Cooper, Z.D., Shi, Y.G., Woods, J.H. (2010). Reinforcer-dependent enhancement of operant responding in opioid-withdrawn rats. *Psychopharmacology*, 212(3), 369-378. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1966-9>

Curtin, K., Fleckenstein, A.E., Robison, R.J., Crookston, M.J., Smith, K.R., Hanson, G.R. (2015). Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: A population-based assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 146, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027>

Çelik, E., Uzbay, I.T., Karakaş, S. (2006). Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.06.012>

Çınar, R. ve Çınar, Ö.G. (2012). Kannabinoid tip 1 reseptör (CB1) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-I. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 1(3), 149-154.

Çırakoğlu, B. (2002). 2023'te ilaç ve tedavi. TÜBİTAK Vizyon 2023-Sağlık ve İlaç Paneli (Ek 10). Erişim tarihi 09.07.24, https://www.tubitak.gov.tr/tubitak_content_files/vizyon2023/si/EK-10.pdf

Demiralay, Ş., Keser, İ., Güven, F. M. (2021). Özel bir hastanenin psikiyatri servisinde bağımlılık tedavisi alan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin retrospektif analizi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 24(3), 383-393. DOI: 10.5505/kpd.2021.08870

Demircan, D. ve Tamam, L. (2023). Madde kullanım bozukluğuna aile perspektifinden bir bakış. *Bağımlılık Dergisi*, 25(4), 1-1. <https://doi.org/10.51982/bagimli.1432624>

Derringer, J., Krueger, R.F., McGue, M., Iacono, W.G. (2008). Genetic and environmental contributions to the diversity of substances used in adolescent twins: A longitudinal study of age and sex effects. *Addiction*, 103(11), 1744-1751. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02305.x>

Deutsch, D.G. and Chin, S.A. (1993). Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochemical Pharmacology*, 46(5), 791-796. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90486-G](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90486-G)

Deutsch, D.G., Ueda, N., Yamamoto, S. (2002). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2-3), 201-210. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0358>

De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14(1), 22-31. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>

Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>

Diana, M. (2011). The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 64. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2011.00064>

Diergaarde, L., Pattij, T., Poortvliet, I., Hogenboom, F., de Vries, W., Schoffeleer, A.N., De Vries, T.J. (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biological Psychiatry*, 63(3), 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.011>

Dikmen, M. (2020). Beck Depresyon Envanteri II'nin Öğretmen Adayları Üzerinde Güvenirlilik ve Geçerliliğinin İncelenmesi. *Turkish Studies-Educational Sciences*, 15(6). <https://dx.doi.org/10.47423/TurkishStudies.46722>

Di Marzo, V., Bifulco, M., De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(9), 771-784. <https://doi.org/10.1038/nrd1495>

Dincheva, I., Drysdale, A.T., Hartley, C.A., Johnson, D.C., Jing, D., King, E.C., Lee, F.S. (2015). FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nature Communications*, 6, 6395. <https://doi.org/10.1097/>

Doğan, Y.B. (2001). Madde kullanımı ve bağımlılığı. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 4(4).

Eğilmez, O.B., Örum, M.H., Kara, M.Z. (2019). Adıyaman İli AMATEM verilerinin değerlendirilmesi: 2018 yılı verileri. *Bağımlılık Dergisi*, 20(2), 88-96.

Eisenberg, D. T., Campbell, B., Mackillop, J. (2007). Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors. *PLoS ONE*, 2(12), e1216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001216>

Ersche, K.D., Turton, A.J., Pradhan, S., Bullmore, E.T., Robbins, T.W. (2010). Drug addiction endophenotypes: Impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*, 68(8), 770-773. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.015>

ESPAD Group. (2020). *ESPAD Report 2019: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*. Luxembourg: EMCDDA Joint Publications.

Evren, C., Bozkurt, M., Evren, B., Can, Y., Yiğiter, S., Yılmaz, A. (2014). Relationships of personality dimensions with impulsivity in heroin dependent inpatient men. *Anadolu Psikiyatr Dergisi*, 15, 8-14. doi: 10.5455/apd.40633

Fantegrossi, W.E., Ciullo, J.R., Wakabayashi, K.T., De La Garza, R., Traynor, J. R., Woods, J. H. (2008). A comparison of the physiological, behavioral, neurochemical and microglial effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the mouse. *Neuroscience*, 151, 533-543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.11.007>

Farley, J.P., Kim-Spoon, J. (2015). Longitudinal associations among impulsivity, friend substance use, and adolescent substance use. *Journal of Addict Research and Therapy*, 6, 220-226. <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000220>

Fejzullahu, A. (2018). Genetik faktörlerin (CYP2D6) ilaç metabolizması üzerindeki etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 4(1), 9-20.

Feng, Y., He, X., Yang, Y., Chao, D., Lazarus, L. H., Xia, Y. (2012). Current research on opioid receptor function. *Current Drug Targets*, 13(2), 230-246. <https://doi.org/10.2174/138945012799201612>

Fernández-Atarmendi, S., Martínez-Loredo, V., Grande-Gosende, A., Simpson, I. C., Fernández-Hermida, J.R. (2018). What predicts what? Self-reported and behavioral impulsivity and high-risk patterns of alcohol use in Spanish early adolescents: A 2-year longitudinal study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42, 2022-2032. <https://doi.org/10.1111/acer.13852>

Filbey, F.M., Schacht, J.P., Myers, U.S., Chavez, R.S., Hutchison, K.E. (2010). Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology*, 35, 967-975. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.200>

Flanagan, J.M., Gerber, A.L., Cadet, J.L., Beutler, E., Sipe, J.C. (2006). The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: Haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Human Genetics*, 120, 581-588. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0250-x>

Foltin, R.W. and Fischman, M.W. (1992). The cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine and morphine combinations in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 623-632.

Foltin, R.W., Christiansen, I., Levin, F.R., Fischman, M.W. (1995). Effects of single and multiple intravenous cocaine injections in humans maintained on methadone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275, 38-47.

Friedman, A. and Nabong, L. (2020). Opioids: Pharmacology, physiology, and clinical implications in pain medicine. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 31(2), 289-303. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.007>

Galaj, E. and Xi, Z.X. (2019). Potential of cannabinoid receptor ligands as treatment for substance use disorders. *CNS Drugs*, 33(10), 1001-1030. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00664-w>

Gandhi, K., Montoya-Urbe, V., Martinez, S., David, S., Jain, B., Shim, G., Schlabritz-Loutsevitch, N. (2019). Ontogeny and programming of the fetal temporal cortical endocannabinoid system by moderate maternal nutrient reduction in baboons (*Papio spp.*). *Physiological reports*, 7(6), e14024. <https://doi.org/10.14814/phy2.14024>

Garwood, E. R., Bekele, W., McCulloch, C. E., Christine, C. W. (2006). Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 27, 1003-1006. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.03.015>

Ghamari Kivi, H. and Khoshnoodniay Chomachaei, B. (2018). Prediction of retaining and resigning addiction treatment interventions based on personality disorders. *Research on Addiction*, 12(47), 177-192.

Gıynaş, F.F., Kızılkurt, Ö.K., Taştekin, N., Kırşavoğlu, B., Oruç, G. A., Bilici, R. (2019). Alkol-madde kullanım bozukluğu olan hastalarda tedaviye yarım bırakmanın yordayıcıları olarak mizaç ve karakter profilleri ve dürtüsellik. *Cukurova Medical Journal*, 44(1), 59-65. <https://doi.org/10.17826/cumj.446640>

Gladden, R.M., O'Donnell, J., Mattson, C.L., & Seth, P. (2019). Changes in opioid-involved overdose deaths by opioid type and presence of benzodiazepines, cocaine, and methamphetamine—25 States, July-December 2017 to January-June 2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68, 737-744. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6834a2>

Gobbi, G., Bambico, F. R., Mangieri, R., Bortolato, M., Campolongo, P., Solinas, M., ... & Piomelli, D. (2005). Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(51), 18620-18625. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509591102>

Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., Howland, M.A., Hoffman, R.S., Nelson, L.S. (2002). *Goldfrank's toxicologic emergencies* (pp. 1397-1400). New York: McGraw-Hill.

Gonsiorek, W., Lunn, C., Fan, X., Narula, S., Lundell, D., Hipkin, R.W. (2000). Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. *Molecular Pharmacology*, 57(5), 1045-1050.

Gowing, L.R., Henry-Hedwards, S.M., Irvine, R.J., Ali, R.L. (2001). *Ecstasy, MDMA and Other Ring-Substituted Amphetamines*. Geneva: World Health Organization.

Gökten, E.S. (2018). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda metilfenidat, atomoksetin ve kombine tedavinin etkinliği. *Cukurova Medical Journal*, 43 (Ek1), 15-23. <https://doi.org/10.17826/cumj.408139>

Grant, J. E., Schreiber, L., Harvanko, A. M. (2012). *Neurobiology of addiction: Support for a syndrome model of addiction* (121-146). United States: APA. <https://doi.org/10.1037/13751-006>

Gündüz, Ö. (2018). Endokannabinoid sistem. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 6(1), 15-24.

- Hariri, A.R., Gorka, A., Hyde, L.W., Kimak, M., Halder, I., Ducci, F., Manuck, S.B. (2009). Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat-and reward-related brain function. *Biological Psychiatry*, 66(1), 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.047>
- Harsing, L. G. (2008). *Dopamine and the dopaminergic systems of the brain*. In Lajtha, A., & Vizi, E. S. (Eds.), *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* (Vol. 7, pp. 165-166). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30382-6_7
- Helfand, A. I., Olsen, C. M., & Hillard, C. J. (2017). Cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase contribute to operant sensation seeking in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms18081635>
- Hemby, S. E., Co, C., Dworkin, S. I., & Smith, J. E. (1999). Synergistic elevations in nucleus accumbens extracellular dopamine concentrations during self-administration of cocaine/heroin combinations (Speedball) in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288, 274-280.
- Henry, M. S., Gendron, L., Tremblay, M.-E., & Drolet, G. (2017). Enkephalins: Endogenous analgesics with an emerging role in stress resilience. *Neural Plasticity*, 1546125. <https://doi.org/10.1155/2017/1546125>
- Hill, M. N. and Gorzalka, B. B. (2005). Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.03.003>
- Hill, M. N., Miller, G. E., Ho, W.-S. V., et al. (2008). Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: A preliminary report. *Pharmacopsychiatry*, 41, 48-53. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993211>
- Hollender, E. and Evers, M. (2001). New developments in impulsivity. *Lancet*, 358(9286), 949-950. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06114-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06114-1)
- Hoogman M, Aarts E, Zwiers M vd., (2011) Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 168: 1099-106. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101446>
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Huertas, E., López Moreno, J. A., Fernández, V., Echeverry Alzate, V., & Bühler, K. M. (2019). Associations between experimental substance use, FAAH-gene variations, impulsivity and sensation seeking. *Psicothema*, 31, 239-245. <https://doi.org/10.7334/psicothema2019.27>
- Işık, M. (2013). *Madde kullanımı ve stratejik iletişim*. Sage Yayıncılık, ANKARA. s.13-31.
- Jayanthi, S., Daiwile, A. P., & Cadet, J. L. (2021). Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms. *Experimental Neurology*, 344, 113795. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113795>

Jones, C. M., Underwood, N., & Compton, W. M. (2020). Increases in methamphetamine use among heroin treatment admissions in the United States, 2008–17. *Addiction*, 115(2), 347-353. <https://doi.org/10.1111/add.14812>

Kalant, H. (2011). The pharmacology and toxicology of 'ecstasy' (MDMA) and related substances. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 165(7), 917-928.

Karakaya, İ. (2019). Etrafımızda Dolaşan Yeni Tehlike: Krokodil (Dezomorfin) Bağımlılığı. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 6(1), 7-23. <https://doi.org/10.15805/addicta.2019.6.1.0030>

Karakuş, B. N., Özdengül, F., Görmüş, Z. I. S., & Şen, A. (2021). Bağımlılık fizyopatolojisine genel bakış. *KTO Karataş Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 158-166.

Kardaş, Ö. and Kardaş, B. (2023). Çocuk ve ergen madde bağımlılığı tedavi merkezine başvuran olguların sosyodemografik ve madde kullanım özelliklerinin incelenmesi. *Bağımlılık Dergisi*, 24(2), 174-185. <https://doi.org/10.51982/bagimli.1112645>

Kaya-Akyüzlü, D. ve Kayaaltı, Z. (2015). Kan, saç, idrar ve nefes örneklerinin bağımlılık yapan maddelerin analizinde kullanımı. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(3), 232-237. <https://doi.org/10.12991/mpj.20151900817>

Kaya, E., Akpınar, D., & Akpınar, H. (2019). Bağımlılığın patofizyolojisi. *Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(3), 166-170.

Kayaalp, S. O. (2012). *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı, Vol. 1, pp. 685-687). Pelikan Yayıncılık.

Kayaalp, S. O. ve Uzbay, İ. T. (2009). İlaç kötüye kullanımı ve ilaç bağımlılığı. In S. O. Kayaalp (Ed.), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (11. Baskı, pp. 816-836). Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.

Kendler, K. S., Jacobson, K. C., Prescott, C. A., & Neale, M. C. (2003). Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 687-695. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.687>

Kendler, K. S., Maes, H. H., Sundquist, K., Ohlsson, H., & Sundquist, J. (2014). Genetic and family and community environmental effects on drug abuse in adolescence: A Swedish national twin and sibling study. *American Journal of Psychiatry*, 171(2), 209-217. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101300>

Keskin, G., & Gümüş, A. B. (2017). Alkol ve madde bağımlılarında depresif belirtiler ve depresif belirtilerle ilişkili değişkenlerin incelenmesi. *Düşünen Adam*, 30(2), 124. DOI:10.5350/DAJPN2017300206

Kılıç, F. S. (2016). Bağımlılık ve uyarıcı maddeler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1), 55-60. <https://doi.org/10.20515/otd.50661>

- Kirby KN, Petry NM. Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or nondrugusing controls. *Addiction* 2004;99:461-471. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2003.00669.x>
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(4), 177-184. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90060-j](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90060-j)
- Koob, G. F. and Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). Reward, motivation, and addiction. *Fundamental Neuroscience* (4th ed.). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385870-2.00041-x>
- Koob, G. F. (2020). Neurobiology of opioid addiction: Opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement. *Biological Psychiatry*, 87(1), 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: Implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Lazary, J., Eszlari, N., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2016). Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *European Neuropsychopharmacology*, 26(6), 1020-1028. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.003>
- Lewis, D., Kenneally, M., van den Heuvel, C., & Byard, R. W. (2021). Methamphetamine deaths: Changing trends and diagnostic issues. *Medicine, Science and the Law*, 61(2), 130-137. <https://doi.org/10.1177/0025802420986707>
- Lineberry, T. W. and Bostwick, J. M. (2006). Methamphetamine abuse: A perfect storm of complications. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(1), 77-80. <https://doi.org/10.4065/81.1.77>
- Liu, H., Xu, W., Feng, J., Hong, M., Zhang, J., Xie, X., & Zhou, W. (2021). Increased expression of plasma miRNA-320a and let-7b-5p in heroin-dependent patients and its clinical significance. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.679206>
- Liu JH. Prenatal and perinatal complications as predispositions to externalizing behavior. *J Prenatal Perinatal Psychol Health* 2004; 18:301-311.
- Lopez, A. M., Dhatt, Z., Howe, M., Al-Nassir, M., Billing, A., Artigiani, E., & Wish, E. D. (2021). Co-use of methamphetamine and opioids among people in treatment in Oregon: A qualitative examination of interrelated structural, community, and individual-level factors. *International Journal of Drug Policy*, 91, 103098. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103098>
- López-Moreno, J. A., Echeverry-Alzate, V., & Bühler, K. M. (2012). The genetic basis of the endocannabinoid system and its role in psychiatric disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 133-143. <https://doi.org/10.1177/0269881111416689>

- MacNicol, B. (2017). The biology of addiction. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 64(2), 141-148. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0771-2>
- Margolis, E. B., Toy, B., Himmels, P., Morales, M., & Fields, H. L. (2012). Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PLoS One*, 7(7), e42365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042365>
- Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., Maldonado, R., & Valverde, O. (2002). Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology*, 159, 379-387. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0946-5>
- Mattson, C. L. (2021). Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths—United States, 2013–2019. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a4>
- McGue, M., Irons, D., & Iacono, W. G. (2014). The adolescent origins of substance use disorders: A behavioral genetic perspective. *Nebraska Symposium on Motivation*, 61, 31-50. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0653-6_3
- Mechling, A. E., Arefin, T., Lee, H. L., Bienert, T., Reisert, M., Ben Hamida, S., Darcq, E., Ehrlich, A., Gaveriaux-Ruff, C., Parent, M. J., Rosa-Neto, P., Hennig, J., von Elverfeldt, D., Kieffer, B. L., & Harsan, L. A. (2016). Deletion of the mu opioid receptor gene in mice reshapes the reward-aversion connectome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(41), 11603-11608. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601640113>
- Meisenzahl, E. M., Schmitt, G. J., Scheuerecker, J., et al. (2007). The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 19, 337-345. <https://doi.org/10.1080/09540260701502468>
- Mete, B., Söyler, V., & Pehlivan, E. (2020). Adölesanlarda sigara içme ve madde kullanma prevalansı. *Bağımlılık Dergisi*, 21(1), 64-71.
- Mirković-Hajduković, M., Spahić, T. E., Softić, R., Bećirović, E., & Šimić, J. (2017). Family atmosphere and relationships as predictors of heroin addiction. *Psychiatria Danubina*, 29(2), 129-133.
- Mock, E. D., Mustafa, M., Gunduz-Cinar, O., Cinar, R., Petrie, G. N., Kantae, V., & van der Stelt, M. (2020). Discovery of a NAPEPLD inhibitor that modulates emotional behavior in mice. *Nature Chemical Biology*, 16, 667-675. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0528-7>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Monteleone, P., Bifulco, M., Maina, G., Tortorella, A., Gaggero, P., Proto, M. C., ... & Maj, M. (2010). Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological Research*, 61(5), 400-404. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.002>

Moreira, F. A., Jupp, B., Belin, D., & Dalley, J. W. (2015). Endocannabinoids and striatal function: Implications for addiction-related behaviours. *Behavioral Pharmacology*, 26, 59-72. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000109>

Moreno-Rius, J., & Miquel, M. (2017). The cerebellum in drug craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.028>

Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., ... & Kuroda, S. (2005). A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 376(3), 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.050>

Moses, T. E. H., Burmeister, M., & Greenwald, M. K. (2020). Heroin delay discounting and impulsivity: Modulation by DRD1 genetic variation. *Addiction Biology*, 25(3), e12777. <https://doi.org/10.1111/adb.12777>

Moulton, E. A., Elman, I., Becerra, L. R., Goldstein, R. Z., & Borsook, D. (2014). The cerebellum and addiction: Insights gained from neuroimaging research. *Addiction Biology*, 19(3), 317-331. <https://doi.org/10.1111/adb.12101>

Mutlu, C., Gerçek, C., Ocakoğlu, F. T., & Karaçetin, G. (2024). Çocuk ve ergen alkol-madde kullanım sorunlarının genetik yönü. *Turkish Journal of Child & Adolescent Mental Health/Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 31(1). <https://doi.org/10.4274/tjcamh.galenos.2021.83007>

Mutlu, E. A. ve Sarıkaya, Ö. Ö. (2019). Bir AMATEM kliniğinde tedavi gören hastaların sosyodemografik verilerinin incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 22(3), 276-285.

Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. (2023). NARKOLOG 2023 Profil Analizi. <https://narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%C4%B0M/Ulusal%20Yay%C4%B1nlar/NARKOLOG-2023-PROFIL-ANALIZI.pdf>

NCBI (National Center for Biotechnology Information. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2166>

Neighbors, B., Kempton, T., & Forehand, R. (1992). Co-occurrence of substance abuse with conduct, anxiety, and depression disorders in juvenile delinquents. *Addictive Behaviors*, 17(4), 379-386. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(92\)90043-u](https://doi.org/10.1016/0306-4603(92)90043-u)

Negus, S. S., Gatch, M. B., & Mello, N. K. (1998). Discriminative stimulus effects of a cocaine/heroin “speedball” combination in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285, 1123-1136.

Nestler, E. J. (2002). From neurobiology to treatment: Progress against addiction. *Nature Neuroscience*, 5(Suppl), 1076-1079. <https://doi.org/10.1038/nn945>

Niemela, G. and Terry, G. E. (2023). Fatty acid amide hydrolase (FAAH) in substance use disorders: FAAH regulation and inhibition in cannabis, alcohol, nicotine, stimulant, and opioid use disorders. In *Neurobiology and Physiology of the Endocannabinoid System* (pp. 161-174). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-90877-1.00032-2>

O'Brien, C. P. (1996). *Drug addiction and abuse*. In J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, & A. G. Gilman (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 557-577). New York: McGraw-Hill.

Ondocsin, J., Holm, N., Mars, S. G., & Ciccarone, D. (2023). The motives and methods of methamphetamine and 'heroin' co-use in West Virginia. *Harm Reduction Journal*, 20(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00816-8>

Ögel, K. (2010). *Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları: Tanı, Tedavi ve Önleme*. İstanbul: Yeniden Yayınları.

Ögel, K. ve Aksoy, A. (2007). Tutuklu ve hükümlü ergenlerde madde kullanımı. *Bağımlılık Dergisi*, 8(1), 11-17.

Ögel, K., Karali, A., Tamar, D., & Çakmak, D. (1998). *Alkol ve Madde El Kitabı*. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi.

Ögel, K. ve Tamar, D. (1996). *Uyuşturucu Madde ve Bağımlılık Eğitim Paketi Eğitici Kılavuzu*. İstanbul: Özel Okullar Derneği.

Örüm, M. H. ve Örüm, D. (n.d.). AMATEM hastalarında anti-HBs, HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansının incelenmesi.

Özay, A. ve Yüksel, H. (2024). Madde bağımlılığı tedavisi görmüş bireylerin gözünden madde kullanımı: nedenler, tedavi süreçleri ve toplumla bütünleşme. *The Journal of Social Sciences*, 68(68), 366-415. <https://doi.org/10.29228/SOBIDER.74591>

Özden, S. (2004). *Uyuşturucu Madde Bağımlılığı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Öztürk, Y. E., Kırlioğlu, M., & Kıracı, R. (2015). Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 18(2), 97-118.

Palaska, E., Özkanlı, F., (2017). THE NEW SYNTHETIC PSYCHOACTIVE COMPOUNDS AND THE BONZAI FACT. *TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ* *TÜRK FARMAKOPE dergisi* 2(2), 19-43. [TürkFarmakopeDergisi2.Cilt2.Sayısı.pdf \(titck.gov.tr\)](https://doi.org/10.29228/SOBIDER.74591)

Palmer, A., Higgs, P., Scott, N., Agius, P., Maher, L., & Dietze, P. (2021). Prevalence and correlates of simultaneous, multiple substance injection (co-injection) among people who inject drugs in Melbourne, Australia. *Addiction*, 116(4), 876-888. <https://doi.org/10.1111/add.15217>

Pan, L., Xu, J., Yu, R., Xu, M. M., Pan, Y.X., Pasternak, G.W. (2005). Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human mu opioid receptor gene, Oprm. *Neuroscience*, 133(1), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.12.033>

Patel, M. M., Nielsen, D. A., Kosten, T. R., De La Garza, R., Newton, T. F., Verrico, C. D. (2018). FAAH variant Pro129Thr modulates subjective effects produced by cocaine administration. *The American Journal on Addictions*, 27(7), 567-573. <https://doi.org/10.1111/ajad.12788>

Pattison, L. P., McIntosh, S., Budygin, E. A., Hemby, S. E. (2012). Differential regulation of accumbal dopamine transmission in rats following cocaine, heroin and speedball self-

administration. *Journal of Neurochemistry*, 122(1), 138-146. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07738.x>

Patton, J. H., Stanford, M. S., Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1)

Peciña, M., Martínez-Jauand, M., Hodgkinson, C., Stohler, C. S., Goldman, D., & Zubieta, J. K. (2014). FAAH selectively influences placebo effects. *Molecular Psychiatry*, 19(3), 385-391. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.124>

Perry, J.L., Carroll, M.E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology*, 200,1-26.

Pradhan, A. A., Befort, K., Nozaki, C., Gavériaux-Ruff, C., & Kieffer, B. L. (2011). The delta opioid receptor: An evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(10), 581-590. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.06.008>

Proudnikov, D., Krosiak, T., Sipe, J. C., Randesi, M., Li, D., & Hamon, S. (2010). Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes with heroin addiction: Impact of long repeats of CNR1. *Pharmacogenomics Journal*, 10(3), 232-242. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.59>

Potenza, M. N., Sofuoglu, M., Carroll, K. M., & Rounsaville, B. J. (2011). Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron*, 69(4), 695-712. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.009>

Reif A, Jacob CP, Rujescu D vd., (2009) Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 66: 41-50. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.510

Ren, S. Y., Wang, Z. Z., Zhang, Y., & Chen, N. H. (2020). Potential application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases—focusing on FAAH/MAGL inhibitors. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(10), 1263-1271. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0385-7>

Robinson, S., Rainwater, A. J., Hnasko, T. S., & Palmiter, R. D. (2007). Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine deficient mice. *Psychopharmacology*, 191(3), 567-578. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0579-9>

Rusby, J. C., Light, J. M., Crowley, R., & Westling, E. (2018). Influence of parent–youth relationship, parental monitoring, and parent substance use on adolescent substance use onset. *Journal of Family Psychology*, 32(3), 310-320. <https://doi.org/10.1037/fam0000350>

Santoso, A. D., & De Ridder, D. (2023). Fatty acid amide hydrolase: An integrative clinical perspective. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 8(1), 56-76. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0237>

Sayın, A. (2008). Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 11(3), 125-134. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0237>

Schellekens, A. F., Franke, B., Ellenbroek, B., et al. (2012). Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 339-348. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1335>

Seaman, R. W. Jr., & Collins, G. T. (2021). Impact of morphine dependence and withdrawal on the reinforcing effectiveness of fentanyl, cocaine, and methamphetamine in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691700>

Seaman, R. W. Jr., Lordson, C., & Collins, G. T. (2022). Modeling stimulant and opioid co-use in rats provided concurrent access to methamphetamine and fentanyl. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 814574. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.814574>

Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Okada, H., Minabe, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K. J., & Tsukada, H. (2006). Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 63(1), 90-100. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.1.90>

Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress Violent Behav* 2008; 13:382-395. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003>

Shearman, L. P., Rosko, K. M., Fleischer, R., Wang, J., Xu, S., Tong, X. S., & Rocha, B. A. (2003). Antidepressant-like and anorectic effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM251 in mice. *Behavioural Pharmacology*, 14(8), 573-582. <https://doi.org/10.1097/00008877-200312000-00001>

Sipe, J. C., Chiang, K., Gerber, A. L., Beutler, E., & Cravatt, B. F. (2002). A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(12), 8394-8399. <https://doi.org/10.1073/pnas.082235799>

Smith, J. E., Co, C., Collier, M. D., Hemby, S. E., & Martin, T. J. (2006). Self-administered heroin and cocaine combinations in the rat: Additive reinforcing effects-supra-additive effects on nucleus accumbens extracellular dopamine. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 139-150. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300786>

Soysal, A. Ş., Uzbay, İ. T. (2006, January). Beyin Ödüllendirme Sistemi Majör Depresyon Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir mi?. In *New Symposium Journal*, 44,(1), 3-13.
Spinella, M. (2007). Normative data and a short form of the Barratt impulsiveness scale. *International Journal of Neuroscience*, 117(3), 359-368. <https://doi.org/10.1080/00207450600588881>

Strickland, J. C., Stoops, W. W., Dunn, K. E., Smith, K. E., & Havens, J. R. (2021). The continued rise of methamphetamine use among people who use heroin in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 225, 108750. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108750>

Sugiura, T., Kodaka, T., Nakane, S., Miyashita, T., Kondo, S., Suhara, Y., Takayama, H., Waku, K., Seki, C., Baba, N., & Ishima, Y. (1999). Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor. Structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol, ether-linked analogues, and related compounds. *Journal of Biological Chemistry*, 274(5), 2794-2801. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.5.2794>

Sutherland, R., Sindicich, N., Barrett, E., Whittaker, E., Peacock, A., Hickey, S., et al. (2015). Motivations, substance use and other correlates amongst property and violent offenders who regularly inject drugs. *Addictive Behaviors*, 45, 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.01.002>

Swendsen, J., Conway, K. P., Degenhardt, L., et al. (2009). Socio-demographic risk factors for alcohol and drug dependence: the 10-year follow-up of the national comorbidity survey. *Addiction*, 104(8), 1346-1355. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02622.x>

Szabo, B., Siemes, S., Wallmichrath, I. (2002). Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *European Journal of Neuroscience*, 15, 2057-2061. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02057.x>

Şahin, N.H., Batıgün, A. D., Uzun, C. (2011). Anksiyete bozukluğu: Kişilerarası tarz, kendilik algısı ve öfke açısından bir değerlendirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 12(2), 107-113.

Şahna, E., ve Doğan, H. H. (Eds.). (2023). Sağlık bilimlerinde araştırma ve değerlendirmeler-2. Gece Kitaplığı. Ankara .

Şahpolat, M., Arı, M., Kocaçaya, M. H., & Çöpoğlu, Ü.S. (2014). Ödül eksikliği sendromu. *Bağımlılık Dergisi*, 15, 85-90.

Şen, S., & Sapancı, A. (2024). Bireysel ve Sosyal Faktörlerin Madde Bağımlılığı Şiddeti Üzerindeki Yordayıcı Etkilerinin Karşılaştırılması. *Bağımlılık Dergisi*, 25(3), 295-310. <https://doi.org/10.51982/bagimli.1406354>

Şenol, D. ve Yıldız, S. (2006). Türkiye’de madde bağımlılığının sosyolojik profili. *Polis Dergisi*, 0(47), 194-198.

Taber, K. H., Black, D. N., Porrino, L. J., Hurley, R. A. (2012). Neuroanatomy of dopamine: Reward and addiction. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(1), 1-4. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12050109>

Tamam, L., Güleç, H., Karataş, G. (2013). Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe uyarlama çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 50, 130-134. <https://doi.org/10.4274/npa.v6323>

Tansel, B. (2017). Lise öğrencilerinin bağımlılık yapıcı maddelere yönelik tutumlarının incelenmesi. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 1453-1472. <https://doi.org/10.17218/hititsosbil.336253>

TMO (2014). 2013 Poppy Sector Report. Turkish Grain Board General Directorate, Ankara. (Investigation of Alkaloids in Opium Poppy (*Papaver somniferum* L.) Varieties and Hybrids: Yazıcı, 2021). <https://doi.org/10.15832/ankutbd.612506>

Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133-S153. <https://doi.org/10.36076/ppj.2008/11/S133>

Truth Pharm. [HOW OPIOIDS WORK - TruthPharm.org](https://www.truthpharm.org)

Turton, S. and Lingford-Hughes, A. (2016). Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine*, 44(12), 693-696. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.09.012>

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi [TUBİM]. (2023). NARKOLOG 2023 Madde Kullanıcıları Profil Analizi (Yayın No: 2023/4).

Türkiye Uyuşturucu Raporu (2023). [2023 TURKIYE UYUSTURUCU RAPORU.pdf](https://narkotik.pol.tr/2023_TURKIYE_UYUSTURUCU_RAPORU.pdf) (narkotik.pol.tr)

Tyndale, R.F., Payne, J.I., Gerber, A.L., Sipe, J.C. (2007). The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: Studies of drug use and dependence in caucasians. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(5), 660-666. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30496>

Ucha, M., Roura-Martínez, D., Contreras, A., Pinto-Rivero, S., Orihuel, J., Ambrosio, E., & Higuera-Matas, A. (2019). Impulsive action and impulsive choice are differentially associated with gene expression variations of the GABAA receptor alpha 1 subunit and the CB1 receptor in the lateral and medial orbitofrontal cortices. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00022>

Uluğ, B. (2007). Alkol kullanımı ile ilişkili bozukluklar. *Psikiyatri Temel Kitabı*, 3, 161-172.

Uzbay, İ. T. (2009). Bağımlılık yapan maddeler ve özellikleri. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 6, 16-33.

Uzbay, İ. T. ve Yüksel, N. (2003). Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. N. Yüksel (Ed.), *Psikofarmakoloji* (Yenilenmiş 2. Baskı, pp. 485-520). Çizgi Tıp Kitabevi.

Wang, T., Ma, J., Wang, R., Liu, Z., Shi, J., Lu, L., & Bao, Y. (2018). Poly-drug use of prescription medicine among people with opioid use disorder in China: A systematic review and meta-analysis. *Substance Use & Misuse*, 53(7), 1117-1127. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1404109>

Ware, O. D., Manuel, J. I., & Huhn, A. S. (2021). Adults with opioid and methamphetamine co-use have lower odds of completing short-term residential treatment than other opioid co-use groups: A retrospective health services study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 784229. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.784229>

Wesson, D. R. and Ling, W. (2003). The clinical opiate withdrawal scale (COWS). *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(2), 253-259. <https://doi.org/10.1080/02791072.2003.10400007>

World Drug Report (2023). [World Drug Report 2023 \(unodc.org\)](https://www.unodc.org/wdr2023/)

Vinklerová, J., Nováková, J., & Šulcová, A. (2002). Inhibition of methamphetamine self-administration in rats by cannabinoid receptor antagonist AM 251. *Journal of Psychopharmacology*, 16(2), 139-143. <https://doi.org/10.1177/026988110201600204>

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*, 64(11), 1575-1579. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>

Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 729-740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>

Yang, X., Wang, Y., Li, Q., Zhong, Y., Chen, L., Du, Y., He, J., Liao, L., Xiong, K., Yi, C., & Yan, J. (2018). The main molecular mechanisms underlying methamphetamine-induced neurotoxicity and implications for pharmacological treatment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 186. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00186>

Yazıcı, K., ve Yazıcı, A. E. (2010). Dürtüselliğin nöroanatomik ve nörokimyasal temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2, 254-280.

Yeşil Örnek, B., and Ulusoy, S. (2023). Retrospective analysis of applications to Ankara AMATEM Unit: An evaluation of the pandemic years. *Genel Tıp Dergisi*, 33(5), 485-490. <https://doi.org/10.54005/geneltip.1212114>

Yu, Q., Larson, D. F., & Watson, R. R. (2003). Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sciences*, 73(2), 129-140. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00260-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00260-5)

Zhang, W., Liu, H., Deng, X. D., Ma, Y., & Liu, Y. (2020). FAAH levels and its genetic polymorphism association with susceptibility to methamphetamine dependence. *Annals of Human Genetics*, 84(4), 259-270. <https://doi.org/10.1111/ahg.12368>

Zhou, Y. H., Yao, Z. H., Liu, F. L., Li, H., Jiang, L., Zhu, J. W., et al. (2012). High prevalence of HIV, HCV, HBV and co-infection and associated risk factors among injecting drug users in Yunnan province, China. *PLoS One*, 7(8), e42937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042937>

Zapata, F., Matey, J. M., Montalvo, G., & García-Ruiz, C. (2021). Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*, 163, 105877. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105877>

EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI:	Eroin-Metamfetamin birlikte kullanımına madde kullanımı bozukluğu ile ilişkili gen polimorfizmlerinin etkisinin belirlenmesi - Başvuru No: 2022000114(2022/114)
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/ŞOYADI	Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/ŞOYADI (TÜBİTAK vs. gibi kaynaklardan destek alırlar için)	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Bilimler
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:103-109-22	Tarih: 10 Mart 2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BASKANIN UNVANI / ADI / ŞOYADI:	Prof.Dr.Hakan ERGÜN			
Unvanı/Adı/Şoysadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişkisi	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Süreyya ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGIN RUHI	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevinç AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAYAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.M.Kürşat GÖKCAN	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nuray HALILOĞLU	Radyoloji Anabilim Dalı	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Hatice ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Ernel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Çalışma grubu)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ÇALIŞMA GRUBU)

Araştırmanın adı: Eroin-Metamfetamin birlikte kullanımına madde kullanım bozukluğu ile ilişkili gen polimorfizmlerinin etkisinin belirlenmesi

Araştırma, Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'nde görevli **Doç. Dr. Dilek Akyüzlü** tarafından yürütülmektedir.
Tel: +90 (312) 319 27 34
Araştırma ile ilgili sorularınızda danışabileceğiniz kişi:
Uzm. Dr. Mustafa Danışman
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği
Tel: +90 312 395 95 95

HER GÖNÜLLÜYE AŞAĞIDAKİ BİLGİLER VERİLECEKTİR.

SAYIN

Araştırmanın Amacı: Bu çalışmada, madde kullanım bozukluğu (eroin ve/veya metamfetamin) rahatsızlığınıza, genetik özelliklerinizin etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Araştırma ile ilgili çalışmalar: Bu çalışmaya, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Semt Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş aralığında, madde kullanım sorunları (eroin ve/veya metamfetamin) olan 600 birey [200 eroin kullanan (150 erkek ve 50 kadın), 200 metamfetamin kullanan (150 erkek ve 50 kadın) ve aynı anda eroin+metamfetamin kullanan 200 birey (150 erkek ve 50 kadın)] dahil edilecektir. Karşılaştırma grubu olarak da madde kullanım sorunları olan bireyler ile yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından uyumlu, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı ve herhangi bir madde kullanımı olmayan 200 birey (150 erkek ve 50 kadın) çalışmaya dahil edilecektir.

Araştırmaya Katılacağınız Süre: Bu çalışmada, kan örnekleriniz alınacak ve madde kullanım bozukluğu rahatsızlığınız ile ilgili 4 ölçek doldurmanız istenecektir. 5 ml'lik 1 tüp (yaklaşık 4 çay kaşığı) kanınızın alınma süresi yaklaşık 5 dakika, 1. ölçeği doldurmanız yaklaşık 5 dakika, 2. ölçeği doldurmanız yaklaşık 10 dakika, 3. ölçeği doldurmanız yaklaşık 15 dakika ve 4. ölçeği doldurmanız yaklaşık 5 dakika sürebilir. Dolayısıyla bu araştırmaya katılma süreniz yaklaşık 40 dakikadır.

İzlenecek İşlemler: Kan örneği alınacak ve 4 ölçek doldurulacaktır.

Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlık ve riskler: Yok

Kişi veya kişiler için araştırmadan beklenen tıbbi yarar: Bu çalışmada kan örneklerinde genetik yapının belirlenmesi herhangi bir müdahale ve tedavi amaçlı olmayıp, genel değerlendirme çalışmasıdır.

Araştırma sırasında herhangi bir zarar görmeniz söz konusu değildir.

Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktasınız.

Araştırmaya katılmayı ret etme hakkına sahipsiniz.

Araştırma başladıktan sonra da devam etmek istemediğinizde mazeret belirtmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmadan ayrılma kararınız tedavi sürecinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir.

Araştırmacı da sizin rızanıza bakılmaksızın, sizi araştırmadan çıkarılabilir.

Çalışmadaki Gönüllülerin sayısı: 18-65 yaş aralığında madde kullanım bozukluğu (eroin ve/veya metamfetamin) tanısı konmuş 600 birey (450 erkek ve 150 kadın) ile madde kullanım sorunları olan bireyler ile yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından uyumlu, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı ve herhangi bir madde kullanımı olmayan 200 birey (150 erkek ve 50 kadın) çalışmaya dahil edilecektir.

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Karşılaştırma grubu)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Karşılaştırma Grubu için)

Araştırmanın adı: Eroin-Metamfetamin birlikte kullanımına madde kullanım bozukluğu ile ilişkili gen polimorfizmlerinin etkisinin belirlenmesi

Araştırma, Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'nde görevli **Doç. Dr. Dilek Akyüzlü** tarafından yürütülmektedir.

Tel: +90 (312) 319 27 34

Araştırma ile ilgili sorularınızda danışabileceğiniz kişi:

Uzm. Dr. Mustafa Danışman

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği

Tel. +90 312 395 95 95

HER GÖNÜLLÜYE AŞAĞIDAKİ BİLGİLER VERİLECEKTİR.

SAYIN,

Araştırmanın Amacı: Bu çalışmada, madde bağımlılığında genetik yapının rol oynayıp oynamadığının belirlenmesi amacıyla, sizden alınan kan örneklerinden elde edilen veriler madde kullanım sorunu olan bireylerden alınan kan örneklerinden elde edilen veriler ile karşılaştırılacaktır.

Araştırma ile ilgili çalışmalar: Bu çalışmaya, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Semt Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş aralığında, madde kullanım sorunları (eroin ve/veya metamfetamin) olan 600 birey [200 eroin kullanan (150 erkek ve 50 kadın), 200 metamfetamin kullanan (150 erkek ve 50 kadın) ve aynı anda eroin+metamfetamin kullanan 200 birey (150 erkek ve 50 kadın)] dahil edilecektir. Karşılaştırma grubu olarak da madde kullanım sorunları olan bireyler ile yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından uyumlu, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı ve herhangi bir madde kullanımı olmayan 200 birey (150 erkek ve 50 kadın) çalışmaya dahil edilecektir.

Siz bu çalışmada karşılaştırma grubunda yer almaktasınız.

Bu çalışmada vereceğiniz kan örneklerinde, madde bağımlılarındaki genetik yapı ile sizin genetik yapınız karşılaştırılacak ve bir fark olup olmadığı belirlenecektir.

Araştırmaya Katılacağınız Süre: 5 ml'lik 1 tüp kan (yaklaşık 4 çay kaşığı) alma ile yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgilerinizi içeren bir formu ve 3 ölçeği doldurma süresi ile kısıtlıdır. Kanınızın alınma süresi yaklaşık 5 dakika, formu doldurmanız yaklaşık 5 dakika, 1. ölçeği doldurmanız yaklaşık 5 dakika, 2. ölçeği doldurmanız yaklaşık 10 dakika, 3. ölçeği doldurmanız yaklaşık 5 dakika sürebilir. Dolayısıyla bu araştırmaya katılma süreniz yaklaşık 30 dakikadır.

İzlenecek İşlemler: Kan örneği alınacak ve demografik bilgileri içeren bir form ile 3 ölçek doldurulacaktır.

Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlık ve riskler: Yok

Kişi veya kişiler için araştırmadan beklenen tıbbi yarar: Bu çalışmada yapılacak uygulamalar herhangi bir müdahale ve tedavi amacıyla olmayıp, genel değerlendirme çalışmasıdır.

Araştırma sırasında herhangi bir zarar görmeniz söz konusu değildir.

Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktasınız.

Araştırmaya katılmayı ret etme hakkına sahipsiniz.

Araştırma başladıktan sonra da devam etmek istemediğinizde mazeret belirtmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Araştırmacı da sizin rızanıza bakılmaksızın, sizi araştırmadan çıkarabilir.

Ek 4: Barratt Dürtüsellik Ölçeği

BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ -11 KISA FORMU

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

		Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1	İşlerimi dikkatle planlarım				
2	Düşünmeden iş yaparım				
3	Dikkat etmem				
4	Uçuşan düşüncelerim var				
5	Dikkatli düşünen birisiyim				
6	İş güvenliğine dikkat ederim				
7	Düşünmeden bir şeyler söylerim				
8	Düşünmeden hareket ederim				
9	Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.				
10	Aklıma estiği gibi hareket ederim				
11	Düşünerek hareket ederim				

Dürtüsellik ve Dürtü Kontrol Bozuklukları

12	Düşünmeden alışveriş yaparım				
13	Hobilerimi değiştiririm				
14	Kazandığımdan daha fazla harcarım				
15	Geleceğini düşünen birisiyim				

Değerlendirme

Puanlama:

Plan yapmama (5 madde): 1*, 5*, 6*, 11*, 15*

Motor dürtüsellik (5 madde): 4, 10, 12, 13, 14

Dikkat dürtüsellliği (5 madde): 2, 3, 7, 8, 9

* Ters işaretlenmiş maddeler

Maddeler 1 den 4 e kadar puanlanır (nadiren =1, Her zaman=4 gibi). Ters işaretlenmiş maddelerde bunun tam tersi puanlama yapılır.

Yorumlama: Kesme puanı belirlenmemiştir. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmalıdır.

Ek 5: Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği

Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeği (KOYÖ) Her soruda hastanın bulgu ve semptomlarını en iyi tanımlayan puanı daire içine alın. Sadece opiyat yoksunluğu ile doğrudan bağlantısı olan durumları değerlendirin. Örneğin, hasta değerlendirmeden hemen önce koştuysa ve kalp atım sayısı arttıysa, atmış kalp atım sayısı puanlamaya eklenmemelidir. Hastanın Adı: _____ Tarih ve saat: ____/____/____ : ____ Bu değerlendirmenin nedeni: _____	
Dinlenme halindeki nabız: (dakikadaki vuruş sayısını kaydet) ____ atım/dakika Hasta 1 dakika oturduktan veya uzandıktan sonra ölçün 0 Nabız atışı 80 ya da altı 1 Nabız atışı 81-100 2 Nabız atışı 101-120 4 Nabız atışı 120'den fazla	Sindirim sistemi rahatsızlıkları: son 30 dk boyunca 0 Sindirim sistemi semptomu yok 1 Mide krampları 2 Bulantı ya da yumuşak dışkı 3 Kusma ya da ishal 5 Birçok ishal ya da kusma atakları
Terleme: son yarım saat içinde, oda sıcaklığı ya da hasta aktivitesine bağlı olmayan 0 Üşüme ya da sıcaklık hissi yok 1 Öznel üşüme ya da sıcaklık hissi bildirildi 2 Yüz kızarması ya da yüzde gözlemlenebilen nemlenme 3 Yüzde ya da alında ter boncukları 4 Yüzde ter akışı	Titreme: eller ileriye uzatılmış ve parmaklar açılmış haldeyken gözlem 0 Titreme yok 1 Titreme hissedilir ama gözlemlenmez 2 Gözlemlenebilir hafif titreme 4 Aşırı titreme ya da kas seğirmesi
Yerinde duramama: Değerlendirme boyunca gözlem 0 Hareketsiz oturabiliyor 1 Hareketsiz oturabiliyor ama zorlandığını ifade ediyor 3 Sık sık kol ve bacaklarını hareket ettiriyor ya da ilgisiz (amaçsız) hareketler 5 Bir kaç saniyeden fazla hareketsiz duramama	Esname: Değerlendirme boyunca gözlem 0 Esname yok 1 Değerlendirme boyunca 1 ya da 2 kere esneme 2 Değerlendirme boyunca 3 ya da daha fazla esneme 4 Bir dakikada bir çok kez esneme
Göz bebeklerinin boyutu 0 Oda ışığında göz bebeklerinin toplu içine başı kadar ya da normal boyutta olması 1 Göz bebeklerinin oda ışığındaki normal halinden daha büyük olması 2 Göz bebekleri orta derecede genişlemiştir 5 Göz bebekleri o kadar genişlemiştir ki sadece irisin kenarları görünür	Bunaltı (anksiyete) ya da sinirlilik 0 Yok 1 Sinirlilik ya da bunaltıdaki artış hasta tarafından bildirilir 2 Hasta belinin olarak sinirli, bunaltılıdır 4 Hasta değerlendirmeye katılımını engelleyecek kadar çok sinirli ya da bunaltılıdır.
Kemik ya da eklem ağrısı: Eğer hastanın önceden ağrısı varsa, sadece opiyat yoksunluğuyla ilişkili diğer bileşenler puanlanır 0 Yok 1 Hafif yaygın rahatsızlık 2 Hasta yaygın kemik ya da eklem ağrısı bildirir 4 Hasta kas veya eklemlerini ovuşturur ve skintisi nedeniyle hareketsiz oturamaz	Kaz derisi görünümlü cilt (tüyleri diken diken olmuş deri) 0 Pürüzsüz cilt 3 Ciltteki piloereksiyon (tüylerin kabarması) hissedilir ya da kollardaki tüyler diken diken 5 Göze çarpan piloereksiyon
Burun akıntısı ya da göz yaşarması: soğuk ya da alerji nedeni ile olmayan 0 Yok 1 Burun akıntısı ya da olağandışı nemli gözler 2 Burun akıntısı ya da göz yaşarması 4 Sürekli burun akıntısı ya da yanaklardan aşağı süzülen gözyaşı	Toplam Puan : _____ Toplam puan 11 belirtinin puanlarının toplamıdır. Değerlendirenin parafı: _____
Puan: 5-12 = hafif; 13-24 = orta; 25-36 = orta-şiddetli; 36'dan fazla = şiddetli yoksunluk Bu ölçek Dr. Wesson tarafından geliştirilmiştir. Türkçe'ye çevrilmesi için yazardan izin alınmıştır.	

Ek 6: Opioid Aşerme Ölçeği

MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ (MAÖ)
Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun ve geçtiğimiz hafta süresince madde aşermenizi (madde kullanma isteğinizi) en iyi tanımlayan sayıyı daire içine alın.
1. Geçtiğimiz hafta içinde, madde kullanmak ile ilgili ya da madde kullanmanın sizi ne kadar iyi hissettireceği ile ilgili ne sıklıkta düşündünüz?
0.....Hiç (geçtiğimiz hafta içinde 0 kez)
1.....Nadiren (geçtiğimiz hafta içinde 1 ila 2 kez)
2.....Ara sıra (geçtiğimiz hafta içinde 3 ila 4 kez)
3.....Bazen (geçtiğimiz hafta içinde 5 ila 10 kez veya günde 1 ila 2 kez)
4.....Sıklıkla (geçtiğimiz hafta içinde 11 ila 20 kez veya günde 2 ila 3 kez)
5.....Çoğu zaman (geçtiğimiz hafta içinde 20 ila 40 kez veya günde 3 ila 6 kez)
6.....Neredeyse her zaman (geçtiğimiz hafta içinde 40 kez den fazla veya günde 6 kez den fazla)
2. Geçtiğimiz hafta içinde, en şiddetli noktasında, madde aşermeniz ne kadar güçlüydü?
0.....Hiç değildi
1.....Önemsenmeyecek düzeyde, yani çok hafif istek
2.....Hafif istek
3.....Orta düzeyde istek
4.....Güçlü istek, fakat kolaylıkla kontrol edildi
5.....Güçlü istek ve kontrol edilmesi zor
6.....Güçlü istek ve eğer elde edilebilir olsaydı madde kullanmış olurdum
3. Geçtiğimiz hafta içinde, madde kullanmak ile ilgili ya da madde kullanmanın sizi ne kadar iyi hissettireceği ile ilgili düşünmeye ne kadar zaman harcadınız?
0.....Hiç
1.....20 dakikadan az
2.....21-45 dakika
3.....46-90 dakika
4.....90 dakika -3 saat
5.....3 ila 6 saat arası
6.....6 saatten daha fazla

4. Geçtiğimiz hafta içinde, eğer evinizde madde olduğunu bilseydiniz madde kullanmaya karşı direnmek ne kadar zor olurdu?

- 0.....Hiç zor olmazdı
- 1.....Çok hafif zor
- 2.....Hafif zor
- 3.....Orta zorlukta
- 4.....Çok zor
- 5.....Aşırı zor
- 6.....Karşı koyamazdım

5. Önceki sorulara cevaplarınızı aklınızda tutarak, lütfen geçen hafta için genel ortalama madde aşermenizi değerlendirin.

- 0.....Hiç madde kullanma düşüncem olmadı ve hiç madde kullanma isteğim olmadı.
- 1.....Nadiren madde kullanmayla ilgili düşündüm ve nadiren madde kullanma isteğim oldu
- 2.....Ara sıra madde kullanmayla ilgili düşündüm ve ara sıra madde kullanma isteğim oldu
- 3.....Bazen madde kullanmayla ilgili düşündüm ve bazen madde kullanma isteğim oldu
- 4.....Sıklıkla madde kullanmayla ilgili düşündüm ve sıklıkla madde kullanma isteğim oldu
- 5.....Çoğu zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve çoğu zaman madde kullanma isteği oldu
- 6.....Neredeyse her zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve neredeyse her zaman madde kullanma isteğim oldu

Ek 7: Beck Anksiyete Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek 8: Beck Depresyon Envanteri-II

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsanım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seксе ilgilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğini düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

ÖZGEÇMİŞ

