

SELİN KURNAZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2017



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNDA ROLÜ
OLABİLECEK GENLERİN DNA DÜZEYİNDE
ARAŞTIRILMASI VE BULGULARIN KLİNİK
PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

SELİN KURNAZ

**DANIŞMAN
PROF. DR. SACİDE PEHLİVAN**

**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ BİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2017

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Biyoloji Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Selin KURNAZ tarafından Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN'ın danışmanlığında hazırlanan "MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNDA ROLÜ OLABİLECEK GENLERİN DNA DÜZEYİNDE ARAŞTIRILMASI VE BULGULARIN KLİNİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21/06/2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof. D. Sacide PEHLİVAN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Ayfer PAZARBAŞI
Çukurova Üniversite, Tıp Fakülte
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ
İstanbul Üniversite, İstanbul Tıp Fakülte
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. İhan YAĞLIM
İstanbul Üniversite, Aziz SANCAR
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Nazan AYDIN
Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

SELİN KURNAZ



ITHAF

Canım Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yapabilmem için bana tüm olanakları sağlayan Prof. Dr. Filiz Aydın'a, çalışmam esnasında bana her konuda destek veren değerli danışmanım Prof.Dr. Sacide Pehlivan'a, değerli katkılarından dolayı Prof.Dr. Fatma Savran Oğuz, Prof.Dr. Nevin Yalman ve Prof. Dr. Nazan Aydın'a; tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr.Ayça Öngel Atar ve Dr. Pınar Çetinay'a; tez çalışmam esnasında bana destek veren Bio. Ülgen Sever, Bio.Zişan Asal Kılıç, Bio. Sebahat Usta, Bio. Sonay Temurhan, ve tüm Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına, her zaman beni destekleyen aileme ve yanımda olan bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2016-20431

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET	xvii
ABSTRACT.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BAĞIMLILIĞA GENEL BAKIŞ	2
2.1.1. DSM-V'e göre Madde Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri	2
2.1.2. Madde kullanım bozukluğu ile bazı ilişkili kavramlar	4
2.1.2.1. Mezolimbik Yolak İlişkili Elemanlar.....	4
2.1.3. Beyin Ödül Sistemi	6
2.1.4. Madde Kullanım Bozukluğunun nörobiyoloji ile ilişkisi	8
2.1.5. Bağımlılık Yapıcı Maddeler.....	9
2.1.5.1. Opiyatlar.....	9
2.1.5.2. Psikostimülanlar (Uyarıcılar)	10
2.1.5.3. Halüsinojenler	12
2.1.5.4. Kannabinoidler; Esrar (kannabis)	12
2.1.5.5. Sentetik Kannabinoidler (SK)	14
2.1.6. Psiko-aktif maddelerin örümcekler üzerindeki etkisini gösteren bir deney.....	15
2.2. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Verileri	16
2.3. Madde kullanım bozukluğunda rolü olabilecek aday genler	20
2.3.1. Endokannabinoid Sistem ve Kannabinoid Reseptörler.....	20
2.3.1.1. Kannabinoid Reseptör 2 (CNR2)	21
2.3.2. COMT (Katekol-o-metiltransferaz)	23

2.3.3. Tam eşleşmeyen Protein 2 (Uncoupling Protein 2, UCP2)	25
2.3.4. İnterlökin 17 (IL-17)	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. GEREÇLER	28
3.1.1. Hasta Grubu	28
3.1.2. Kontrol Grubu	28
3.1.3. Çalışmada Kullanılacak olan genel cihazlar	28
3.1.4. Çalışmada Kullanılacak olan Sarf ve Kimyasal malzemeler	29
3.2. YÖNTEM	29
3.2.1. DNA İzolasyonu	31
3.2.1.1. DNA konsantrasyonlarının ölçülmesi	32
3.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	32
3.2.2.1. PCR yönteminde kullanılacak cihaz ve malzemeler	33
3.2.2.2. Primerlerin Hazırlanması	33
3.2.2.3. dNTP sulandırılması ve stok hazırlanması.....	34
3.2.2.4. PCR için gerekli içeriğin hazırlanması	34
3.2.3. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)	35
3.2.3.1. Kullanılan Kimyasallar	35
3.2.3.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler.....	35
3.2.3.3. Yöntem.....	36
Polimorfizmler için kullanılan kesim koşulları.....	36
3.2.4. Agaroz Jel Elektroferezi.....	37
3.2.4.1. Kullanılan Kimyasallar	37
3.2.4.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri.....	37
3.2.4.3. Elektroferes tampon Hazırlanması.....	37
3.2.4.4. Agaroz Jel Hazırlanması	37
3.2.4.5. Örneklerin Agaroz Jel Elektrofereze Yüklenmesi	37
3.2.4.6. Kesim Sonuçlarının Belirlenmesi	38
3.2.5. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Demografik Veriler	40
4.1.1. Madde Kullanım Bozukluğu olan grubun madde kullanımına ait veriler	41

4.1.2. Madde Kullanım Bozukluğu olan grubun madde kullanımı dışındaki alışkanlıklarına ait veriler.....	42
4.1.3. Kullanım Bozukluğu olan gruba ait demografik veriler	42
4.2. Araştırılan Gen varyantlarının genotip-allel sonuçları	43
4.2.1. CNR2 geni rs2501432 varyantına ait veriler	43
4.2.1.1. CNR2 geni rs2501432 varyantına ait sonuçların madde kullanım bozukluğu olan grupta çeşitli klinik parametrelerle karşılaştırılması	44
4.2.2. CNR2 geni rs2229579 varyantına ait veriler	45
4.2.2.1. CNR2 geni rs2229579 varyantı sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması	46
4.2.3. COMT geni Val158Met varyantına ait veriler.....	47
4.2.3.1. COMT geni Val158Met varyantının sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması	48
4.2.4. COMT geni Val108Met varyantına ait veriler.....	48
4.2.4.1. COMT geni Val108Met varyantı sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması	49
4.2.5. IL-17 geni 7488A/G varyantına ait veriler	50
4.2.5.1. IL-17 geni 7488A/G varyantına ait sonuçların klinik parametrelerle karşılaştırılması	51
4.2.6. UCP2 geni -866A/G varyantına ait veriler	52
4.2.6.1. UCP2 geni -866A/G varyantı sonuçlarının çeşitli klinik parametrelerle karşılaştırılması	52
4.2.7. Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin aile verilerinin genotipler bakımından karşılaştırılması	53
4.2.8. Kontrol grubu erkek bireyler ile Madde kullanım bozukluğu olan erkek bireylerin genotip ve allel frekansı bakımından karşılaştırılması	56
4.2.9. Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları ve demografik veriler bakımından karşılaştırılması	58
4.2.10. Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması	61
4.2.11. Kontrol grubunun sentetik kannabinoid, kannabinoid, eroin ve ekstazi kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	63
4.2.12. Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddelere göre kendi aralarında gen varyantları bakımından karşılaştırılması	66

5. TARTIŞMA	69
KAYNAKLAR	76
FORMLAR GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİ	88
ETİK KURUL KARARI	91
ÖZGEÇMİŞ	92



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: DSM-V'e göre madde kullanım bozukluğu tanı kriterleri (9)	3
Tablo 2-2: Madde kullanımının beyinde etkilediği alanlar ve nörotransmitterler (19-21)8	
Tablo 3-1: Çalışılan gen varyantlarının primer dizileri ve koşulları	34
Tablo 3-2: Gen varyantlarına için kullanılan endonükleazlar ve inkübasyon koşulları .	36
Tablo 3-3: Gen varyantlarına ait PCR ürünü ve allel baz uzunlukları.....	38
Tablo 4-1: MKB ve KG gruplarına ait demografik veriler.....	40
Tablo 4-2: MKB olan bireylerin madde kullanımlarına ait veriler.....	41
Tablo 4-3: MKB olan grubun sigara ve alkol içme durumuna ait veriler.....	42
Tablo 4-4: Madde kullanım bozukluğu olan gruba ait veriler	43
Tablo 4-5: CNR2 geni rs2501432 varyantı genotip ve allel dağılımı.....	44
Tablo 4-6: CNR2 geni rs2501432 varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı...	45
Tablo 4-7: CNR2 geni rs2229579 varyantı MKB ve KG gruplarına ait genotip ve allel dağılımı	46
Tablo 4-8: CNR2 geni rs2229579 varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı...	46
Tablo 4-9: COMT geni Val158Met varyantı genotip ve allel dağılımı.....	47
Tablo 4-10: COMT geni Val158Met varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı	48
Tablo 4-11: COMT geni Val108Met varyantı genotip ve allel dağılımı	49
Tablo 4-12: COMT geni Val108Met varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı	50
Tablo 4-13: IL-17 geni 7488A/G varyantı genotip ve allel dağılımı.....	51
Tablo 4-14: IL-17 geni 7488A/G varyantının klinik parametrelere karşılaştırılması.....	51
Tablo 4-15: UCP2 geni -866A/G varyantı genotip ve allel dağılımı.....	52
Tablo 4-16: UCP2geni -866A/G varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı.....	53
Tablo 4-17: MKB olan bireylere ait aile verilerinin COMTVal158Met açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-18: MKB olan bireylerin aile verilerinin COMTVal108Met açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-19: MKB olan bireylerin aile verilerinin CNR2 rs2501432 açısından karşılaştırılması.....	54

Tablo 4-20: MKB olan bireylerin aile verilerinin CNR2 rs2229579 açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 4-21: MKB olan bireylerin aile verilerinin IL-17-7488A/G açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 4-22: MKB olan bireylerin aile verilerinin UCP2-866A/G açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 4-23: MKB olan erkekler ile kontrol grubu erkeklerinin araştırılan gen varyantları bakımından karşılaştırılması	56
Tablo 4-24: MKB olan erkekler ile kontrol grubu erkeklerinin araştırılan gen varyantları bakımından karşılaştırılması	57
Tablo 4-25: Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	59
Tablo 4-26: Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	60
Tablo 4-28: Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması (1)	62
Tablo 4-29: Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması (devamı).....	63
Tablo 4-30: Kontrol grubunun sentetik kannabinoid (SK), kannabinoid (K), eroin (E) ve ekstazi (EX) kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması	64
Tablo 4-31: Kontrol grubunun sentetik kannabinoid (SK), kannabinoid (K), eroin (E) ve ekstazi (EX) kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması	65
Tablo 4-32: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	66
Tablo 4-33: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-34: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-35: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması.....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Ventral tegmental alan ve limbik devre. Devre üzerindeki kırmızı oklar dopaminerjik, mavi oklar glutamaterjik ve siyah oklar GABAerjik yollarını işaret etmektedir (19).....	5
Şekil 2-2: Beyin ödül sistemi (22)	6
Şekil 2-3: Opiyatların ödül sistemi üzerindeki etkisi (44).....	10
Şekil 2-4: Kokainin dopamin salınımına etkisi (48)	11
Şekil 2-5: THC molekülünün dopamin salınımına etkisi (66).....	14
Şekil 2-6: Psikoaktif maddelerin örümceklerin ağ yapımları üzerine etkisi (72)	16
Şekil 2-7: 2014 yılı tedavi merkezlerinde yatan hastaların kullanılan madde türlerine sayısal dağılımları (74)	17
Şekil 2-8: Tedavi gören kişilerin cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımı (73)	18
Şekil 2-9: Uyuşturucu madde kullanıcılarının sigara içme durumları (75)	18
Şekil 2-10: Madde deneme yaşı.....	19
Şekil 2-11: Uyuşturucu maddelerin fiyat skalası (75)	20
Şekil 2-12: Kannabinoid reseptör 2'nin çeşitli kaskatlar üzerine etkisi (78)	21
Şekil 2-13: CNR1 ve CNR2 reseptörlerinin membranda gösterimi (92).....	22
Şekil 2-14: Kannabinoid reseptör 2 gen varyantlarının membrandaki yerleşimleri (97).....	23
Şekil 2-15: COMT geni ve varyantlarının gösterimi (104)	24
Şekil 2-16: UCP2 geni kromozomal gösterimi (127)	26
Şekil 2-17: IL-17 geninin kromozomal gösterimi (147).....	27
Şekil 3-1: Lökosit elde edilmiş aşamalarından bir görüntü	31
Şekil 3-2: DNA izolasyonu ile ilgili görüntüler.....	32
Şekil 3-3: PCR tekniğinin aşamaları ve içeriği.....	33
Şekil 3-4: PCR için hazırlık aşamalarından birer görüntü	35
Şekil 3-5: Agaroz jelin UV altındaki görüntüsü	38
Şekil 4-1: CNR2 geni rs2501432 varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,4: CC; 5,6: TT ve 7,8: TC	44
Şekil 4-2: CNR2 geni rs2229579 varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre; 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,6: CC; 4,7,8,; TT ve 5,9: TC.	45
Şekil 4-3: COMT geni Val158Met varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre 1:belirteç; 2: pcr ürünü; 3,4: Met/Met; 5,6: Val/Met ve 7: Val/Val.	47

- Şekil 4-4: COMT geni Val108Met varyantı jel görüntüleme sonuçlarına göre 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,6: Val/Val; 5: Val/Met ve 4: Met/Met..... 49
- Şekil 4-5: IL-17 geni -7488A/G varyantı jel sonuçlarına göre 1,3,5: AA ve 2,4: GA. .. 50
- Şekil 4-6: UCP2 geni -866A/G varyantının jel görüntüleme sonuçlarına göre 3,4,8,9: GG; 5: AG ve 6,7: AA. 52



SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

Δ -9-THC:	Δ 9-tetrahidrocannabinol
2AG:	2-araçidonilgliserol
AAI:	Aminoalkilindoller
AEA:	N-araçidonoiletanolamid
AM:	Alexandros Markiyannis
APA:	Amerikan Psikiyatri Birliği
CB1/CNR1:	Kannabinoid reseptör 1
CB2/CNR2:	Kannabinoid reseptör 2
CBD:	Kanabidiol
Cl:	Klor
CNRs:	Kannabinoid reseptörleri
CNR1(CB1):	Kannabinoid reseptör 1
CNR2(CB2):	Kannabinoid reseptör 2
COMT:	Katekol-o-metilfransferaz
COMT-MB:	Membran bağlı Katekol-o-metilfransferaz
COMT-S:	Soluble Katekol-o-metilfransferaz
dNTP:	Deoksiribonükleozid trifosfat
dATP:	Deoksiadenozin trifosfat
dCTP:	Deoksisistidin trifosfat
dGTP:	Deoksiguanozin trifosfat
dTTP:	Deokksitrozin trifosfat
DAT:	Dopamin taşıyıcıları
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSM:	Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı
E:	Eroin
eCB:	Endokannabinoid sistem
eCBs:	Endkannabinoidler
EDTA:	Etilendiamin tetra asetik asit

EMCD:	Avrupa Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi
EUS:	Erken Uyarı Sistemi
EX:	Ekstazi
ICD:	Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi
GABA:	Gama aminobitirik asit
IL :	İnterlökin
JWH:	John W. Huffman
K:	Kannabinoid
KG:	Kontrol grubu
LAAM:	L-alfa asetilmetadol
MAPK:	Mitojen aktive eden protein kinaz
Met:	Metionin
MgCl ₂ :	Magnezyum klorur
mRNA:	mesajcı Ribonükleik asit
MSS:	Merkezi sinir sistemi
NAc:	Nukleus Akumbens
NIDA:	National Institute on Drug Abuse
Q:	Glutamin
P1-2:	Promotor1-2
PBS:	Phosphate Buffer Saline
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
R:	Arjinin
ROT :	Reaktif oksijen türeleri
SERT:	Serotonin taşıyıcıları
LSD:	Liserjik asid dietilamid
SK:	Sentetik Kannabinoidler
SPSS :	Statistical Package for the Social Sciences
TBE:	Tris-Borik asit-EDTA
THC:	tetrahidrocannabinol
TL:	Türk lirası

TUBİM:	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
UCP2:	Uncoupling protein 2
Val:	Valin
VTA:	Ventral Tegmental Alan
VMAT:	Veziküler monoamin taşıyıcıları



ÖZET

Kurnaz, S. (2017). Madde kullanım bozukluğunda rolü olabilecek genlerin DNA düzeyinde araştırılması ve bulguların klinik parametrelerle karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Madde kullanım bozukluğu (MKB) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. MKB dopamin gibi nörotransmitterlerin seviyesini değiştirir ve ilaç ödül sistemi üzerinde önemli bir role sahiptir. Yapılan araştırmalar birçok aday genin MKB ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda MKB üzerinde etkili olabilecek aday gen varyantları COMT (Val158/108Met), CNR2 (rs2501432 ve rs2229579), UCP2 (rs659366) ve IL-17 (rs763780) ve klinik parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. 100 kontrol grubu ve 136 MKB olan grup çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. Varyantlar PCR-RFLP metodu ve agaroz jel kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar χ^2 ve Fisher Freeman Halton testleri ile istatistiksel olarak analiz edilmiş olup, $p < 0,05$ olanlar anlamlı kabul edilmiştir. MKB olan grubun yaş ortalaması $29,17 \pm 7,99$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $31,01 \pm 10,77$ olarak belirlenmiştir. MKB olan grup için maddeye başlama yaş ortalaması $16,95 \pm 6,7$ 'dir ve erken yaşta madde kullanımı psikoz ile ilişkilendirilmiştir. CNR2 rs2229579 varyantı TT genotipi ve T allel frekansı MKB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p:0,00$). Buna karşın COMT Val158/108Met, IL-17, UCP2 and CNR2 rs2501432 varyantları bakımından gruplar arasında genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. COMT Val158/108Met Val/Val genotipi ve Val allel frekansı çoklu madde kullananlar ile tek bir madde kullananlar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p:0,013$, $p:0,033$). COMT enzim aktivitesi çoklu madde kullanım bozukluğunda önemli bir rol oynuyor olabilir ve Val alleli anahtar allel özelliğindedir. Sonuç olarak bu çalışma, yüksek enzim aktiviteli COMT varyantının çoklu madde kullanımı ile ilişkili olabileceğini, düşük enzim aktiviteli COMT varyantının çoklu madde kullanımına karşı koruyuculukta rol oynayabileceğini desteklenmektedir. CNR2-rs2229579 varyantına ait T alleli ise MKB oluşumunda risk faktörü olabilir.

Anahtar Kelimeler : Madde kullanım bozukluğu (MKB), COMT, CNR2,IL-17, UCP2

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2016-20431

ABSTRACT

Kurnaz, S. (2017). Investigation of genes that may have a role in substance use disorder at DNA level and comparison of findings with clinical parameters. İstanbul University, Institute of Health Science, Medical Biology Department. İstanbul.

Substance use disorders (SUD) are the one of the most important public health problem in our country as well as all over the world. SUD alters levels of neurotransmitters such as dopamine and its systems play a prominent role in drug reward. Studies reported that lots of genes are candidate in SUD. We aimed to compare clinical parameters and gene variants of COMT (Val158-rs4680/108Met-rs6269), CNR2 (rs2501432 and rs2229579), UCP2 (rs659366) and IL-17 (rs763780) which are possible candidate genes in SUD. 100 control group and 136 SUD group were included in the study. DNA isolated from peripheral blood cells. The genotypes of the study variants were determined using the PCR-RFLP method and agarose gel was used for analysis. Results analysed in statistically using χ^2 and Fisher Freeman Halton tests, $p < 0,05$ was considered statistically significant. Mean age was $29,17 \pm 7,99$ for group SUD and $31,01 \pm 10,77$ for control group. Mean age to start using substance was $16,95 \pm 6,7$ for the group has SUD and it was associated with having psychosis. CNR2-rs2229579 variant TT genotype and T allele frequency were significantly higher in group SUD than controls ($p:0,00$). However it was not determined any significant difference between the groups regarding genotype/allele frequency of COMTs, IL-17, UCP2 and CNR2-rs2501432 variants. It was detected that COMT Val158/108Met Val/Val genotype and Val allele frequencies were significantly different between polysubstance users and only one substance users ($p:0,013$, $p:0,033$). COMT enzyme activities are play important role in polysubstance use disorders and Val can be key allele. In conclusion, this study suggested that high-activity of COMT may be associated with susceptibility to polysubstance uses while low-activity of COMT may play a role in protection against polysubstance use disorders. CNR2-rs2229579 variant of T allele may be risk factor in SUD.

Key Words: Substance use disorders (SUD), COMT, CNR2, IL-17, UCP2

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TYL-2016-20431.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Madde kullanım bozukluğu (MKB) maddeyi kullanan bireyde bilişsel, davranışsal, fiziksel problemlere yol açmasına ve sosyal hayata uyumunu bozmasına rağmen madde alımının kontrol edilememesi sonucunda gelişen bir durumdur. Madde kullanımı sonucunda oto kontrolün kaybedilmesi, maddenin organizma üzerine olumsuz etkilerinin önemini göstermektedir. MKB beynin ödül sistemi ile ilgili alanlarının etkisi altında olmasının yanı sıra çevresel oluşumlara organizmanın verdiği cevap ve sosyal yaşam da etkili olmaktadır (1).

Bağımlılık yapıcı maddeler beynin çeşitli bölgelerini (yaşam için gerekli fonksiyonların yönetilmesini sağlayan bölümlerini, en önemlisi limbik sistem gibi ödül merkezini) etkilemektedir. Bu sistemlerde sinirler arası iletişimi sağlayan dopamin gibi nörotransmitterlerin miktar veya işlevlerini değiştirerek anormal uyarıların oluşmasına neden olurlar (2). Maddelerin insan vücudu üzerindeki etkilerinin anlaşılması için sinaptik yapılar, kromatin organizasyonu üzerine çalışılması gerekmektedir. Başka bir çözüm ise bağımlılık üzerine etki eden veya aday olabilecek çeşitli genler üzerindeki varyasyonları açıklamaktır (3). Epidemiyolojik çalışmalar bir çok kullanım bozukluğunda %40-60 riskin genetik özelliklerden kaynaklı olabileceği gösterilmektedir. Kötü amaçlı kullanılan maddelerin etkileri, kişinin bağımlılığa olan hassasiyeti ile de ilişkili olabilmektedir (4).

Genom üzerinde çalışmak genlerin nasıl çalıştığını, organize olduklarını ve ekspresyonu nasıl düzenlediğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Ayrıca intronik ve ekzonik dizilerin belirlenmesi, varyantların çeşitli olaylarda etkilerinin görülmesi açısından önemlidir (4). İnsanlarda MKB'da rolü olabilecek aday genlere ait varyantların yapısını bilmek opioid, kanabinoid, serotonerjik ve dopaminerjik reseptörlerle ilişkisini anlamamıza ve bağımlılık üzerindeki etkilerini açıklayabilmemize yardımcı olacaktır (4). Bu bağlamda yaptığımız tez çalışmasındaki amaç; bağımlılık üzerinde rolü olan veya aday olabilecek genlere ait varyantları belirlemek ve bulgularımızla klinik bilgileri karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAĞIMLILIĞA GENEL BAKIŞ

Bağımlılık, bir nesneye kişiye ya da varlığa duyulan önlenemez istek; veya bir başka iradenin güdümü altına girme, insan mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtırma durumu olarak tanımlanabilir. Ruhsal ve bedensel sağlıklarına ya da sosyal yaşamlarına zarar vermesine karşın, insanların belli bir takıntılı durumu yinelemeye yönelik engellenemeyen bir istek duymaları ve bunu sürdürmeleri halidir (5). Çoklu faktörlerin etkisi altında oluşan ve bir beyin hastalığı olarak tanımlanan madde kullanım bozukluğu ise, dopaminerjik yolları içeren çoklu nörokimyasal sistemlerden etkilenmektedir (6,7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda madde kullanım bozukluğunun etyolojisinde tanımlanan çevresel, gelişimsel, ve sosyal şartlara ek olarak genetik faktörlerin de büyük ölçüde rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bağımlılığın kalıtsal olma oranının 0.4 ile 0.6 arasında olduğu düşünülmektedir (8).

2.1.1. DSM-V'e göre Madde Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri

Ruhsal bozuklukların tanısı ve istatistiksel el kitabı (DSM, Diagnostic and statistical manual of mental disorders) Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanmakta olup ruhsal bozuklukların tanısı için açıklamalar, semptomlar ve diğer ölçütleri içerir. Tanıda kullanılan ölçütler ruhsal bozukluğu olan hastaların tedavisinde konu üzerine çalışan uzmanlar arasında ortak bir dil oluşturmaktadır. Tedaviye yönelik hiçbir bilgi içermemekle birlikte tedavinin uygulanması için tanı oluşturulmasında rol oynamaktadır. Çalışmaların gelişmesiyle DSM güncellenmektedir. 2013 yılında yayınlanan DSM-V en güncel halidir.

1994 yılında yayınlanan DSM-IV'te var olan bağımlılık sözcüğü birçok ülkede maddenin dürtüsel bir biçimde alışkanlık olarak kullanımıyla ilişkili ağır sorunları tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak kavramın belirsiz olduğu ve ara formları tam karşılamadığı, stigmatizasyona yol açtığı için 2013'te yayınlanan DSM-V'te bağımlılık ve kötüye kullanım terimleri kaldırılmış, bu terimler "Madde Kullanım Bozuklukları" başlığı altında birleştirilmiş ve şiddet skalası eklenmiştir. Tablo 2.1'de verilen kriterlerin 2 veya 3'ünü gösterenler hafif, 4 veya 5'ini gösterenler orta, 6 veya daha fazlasını gösterenler şiddetli olarak kabul edilir (9,10). DSM-V madde kullanımını; alkol, kafein,

kannabis, hallüsinojenler, uçucular, opiyatlar, sedatif, hipnotik ve anksiyolitikler, uyarıcılar, tütün ve diğer bilinmeyen maddeler olarak 10 kümeye ayırmıştır (9).

DSM-V'e göre alkol ve madde kullanımı, madde kullanım bozuklukları ve maddenin yol açtığı bozukluklar olarak ikiye ayrılmaktadır. Alkol ve maddenin yol açtığı bozukluklar; entoksikasyon, yoksunluk ve neden oldukları ruhsal bozukluklardır (psikoz ile oluşan bozukluklar, depresyon bozuklukları, kaygı bozuklukları, takıntı-zorlantı bozuklukları ve ilişkili bozukluklar, uyku bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, deliryum ve nörobilişsel bozukluklar gibi) (9).

Tablo 2-1: DSM-V'e göre madde kullanım bozukluğu tanı kriterleri (9)

DSM-V Madde kullanım bozukluğu tanı kriterleri
1. Aşağıdakilerden birine karşı tolerans gelişmiş olması <i>a- Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinimi.</i> <i>b- Sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile bireyde belirgin olarak maddenin azalmış etkisinin bulunması</i>
2. Aşağıdakilerden birine karşı yoksunluk gelişmiş olması: <i>a- Söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromu</i> <i>b- Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı maddenin (ya da yakın benzeri) alınması</i>
3. Maddenin çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınması
4. Özel maddeyi kullanmak için şiddetli istek duymak, aşerme
5. İşte, okulda ya da evde alması beklenen başlıca sorumlulukları alamama ile sonuçlanan yineleyici biçimde madde kullanımı
6. Fiziksel olarak tehlikeli durumlarda yineleyici bir biçimde madde kullanımı,
7. Madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar
8. Maddeyi sağlamak
9. Maddeyi kullanmak (örneğin birbiri ardına sigara içmek) ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama
10. Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
11. Maddenin neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorununun olduğunun bilinmesine karşın madde kullanımının sürdürülmesi (alkol kullanımı ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme)

2.1.2. Madde kullanım bozukluğu ile bazı ilişkili kavramlar

Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi (ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilmiş olup Avrupada kullanılan resmi sınıflandırma sistemidir. ICD-10'a göre, bağımlılık olgusuyla ilgili bazı kavramlar şöyle tanımlanmıştır (11):

Kötüye Kullanma: Olumsuz sonuçlarına ve kültürel olarak kabul görmemesine rağmen herhangi bir ilacı kendine uygulamak.

Alışkanlık: İlaç kötüye kullanımına karşı konulmaz bir biçimde bağlanma (kompulsif kullanım), kaynağın güvenceye alınması ve uzak kalma sonrası tekrar başlamaya kuvvetli eğilimle karakterize davranışsal kalıp.

Tolerans: Belirli dozlarda, tekrarlayan uygulamalar sonucunda oluşur. Etkide azalmaya yol açar ya da aynı etkiyi elde etmek için daha fazla doz alımı gerektirir.

Fiziksel Bağımlılık: Kullanılan maddeye karşı bir adaptasyon gelişmesine bağlı olarak maddenin varlığına karşı duyulan fizyolojik bir isteklilik halidir.

Çapraz Tolerans ve Çapraz Bağımlılık: Bir ilacın başka bir ilacın fiziksel bağımlılık belirtilerini baskılayabilmesi ve fiziksel bağımlılık durumunu sürdürebilmesi

Yoksunluk: Bağımlılık yapıcı bir ilacın aniden kesilmesi sonucunda ortaya çıkan psikolojik ve fizyolojik yanıtlar.

Nüks: Hastanın etkin tedavisini kesmesi üzerine tekrar hastalığın özgün durumuna dönülmesi (11).

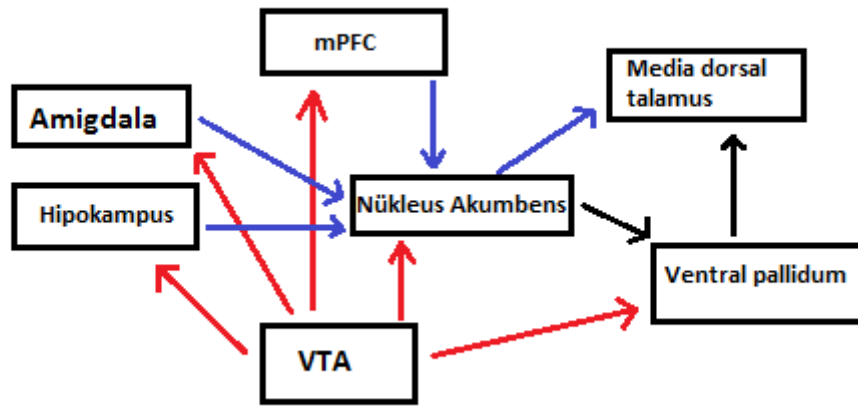
Madde bağımlılığı ve madde kullanım oranı Amerika Birleşik Devletleri'ne ve Avrupa ülkelerine göre ülkemizde daha düşüktür. Ancak ülkemizde, normal nüfus artış hızından daha yüksek oranda madde kullanım sıklığı olduğu da tespit edilmiştir (12,13). Madde kullanım bozukluğu üzerine yapılan benzer çalışmalarda gösterildiği gibi madde kötüye kullanımı ve bununla ilişkili hastalıklarda genetik yatkınlığın olduğu ifade edilmiştir (14). Kişiler arasındaki gözlemlenebilir farklılıklar, kalıtım derecesi ve oranı madde bağımlılığı açısından önemlidir ve kullanılan ilaçlar da genetik yatkınlığın oluşmasında önemli role sahiptir (15-17).

2.1.2.1. Mezolimbik Yolak İlişkili Elemanlar

Ventral Tegmental Alan (VTA): Orta beynin bir parçasıdır. Dopaminerjik GABAerjik, ve glutamaterjik nöronlar içerir. Medyal ön beyin demeti yoluyla Nukleus Akumbens (NAc) ile bağlantı kurar.

Nukleus Akumbens (NAc): Bol miktarda dentritik dallanması çok olan nöron içerir. Bu nöronlar VTA'nın dopaminerjik nöronları ile hipokampus, amigdala ve medial prefrontal korteksin glutamaterjik nöronlardan girdiler alır. Bu nöronlar GABA salınmasına neden olur. Burada salınan dopamin mezolimbik sistemi çalıştıran ana unsurdur.

Amigdala: Korku ve anksiyetenin limbik sistemdeki merkezidir. Hafıza ve bilişsel işlevlerde görev alır (18).



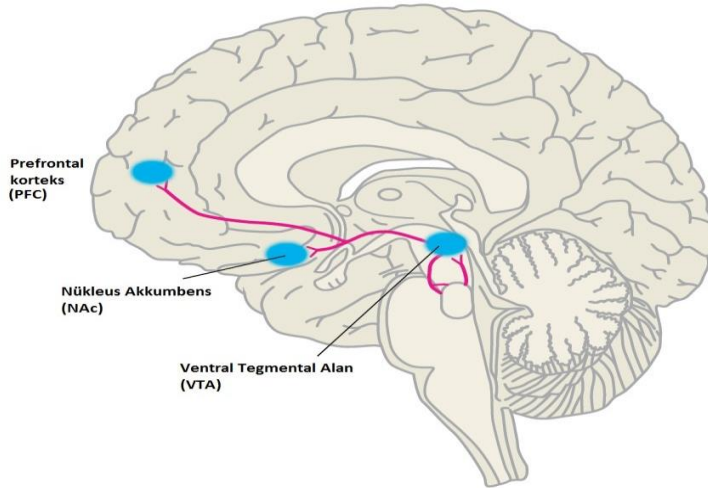
Şekil 2-1: Ventral tegmental alan ve limbik devre. Devre üzerindeki kırmızı oklar dopaminerjik, mavi oklar glutamaterjik ve siyah oklar GABAerjik yolları işaret etmektedir (19).

Amfetamin ve kokain gibi psikostimülanlar, morfin ve eroin gibi opiyatlar, esrar gibi kannabinoidler, etanol ve nikotin; alındığında limbik yapılar olan amigdala, hipokampus ve NAc'den dopamin salınmasına neden olurlar. Opiyatlar VTA'da GABAerjik ara nöronlar üzerinde yer alan opioid resptörleri stimule ederek GABA'nın dopamin üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırırlar. Böylece NAc'de dopamin salınması artar. Etanol VTA'da GABAerjik ara nöronlar üzerinde yer alan GABA reseptörünü uyarır ve GABA'nın dopamin üzerindeki inhibitör etkisini kaldırarak dopamin salınmasını artırır. Ayrıca bu bölgede K^+ akımını arttırıp Cl^- akımını azaltarak dopaminerjik nöronların ateşlenmesini arttırırlar. Kannabinoidler ve Δ -9-THC VTA'da presinaptik kannabinoid reseptörlerini uyararak GABA inhibisyonu yaparlar. Dopamin üzerindeki GABA inhibitör etkisi ortadan kalkarak dopamin salınması artar (18) (Şekil 2.1).

2.1.3. Beyin Ödül Sistemi

1950 li yılların başında sıçanlarda yapılan elektrofizyolojik araştırmalar sırasında ödül sistemi varlığının düşüncesi ortaya çıkmıştır. James Olds ve doktora öğrencisi Peter Milner'in sıçanların farklı beyin bölgelerinde elekteriksel uyarma ile öğrenme ilişkisini araştırırken deney esnasında gerçekleşen bir hata sonucunda ve Hipotalamus'un uyarılması sonucunda hayvanların deneyden zevk aldıklarını ve tekrarı için istekli olduklarını tespit etmişlerdir. Deneyin bir sonraki aşamasında sıçanların kafeslerindeki bir pedala basarak kendi kendine uyarılmasına fırsat tanınmış ve hayvanların bunu defalarca tekrar ettikleri tespit edilmiştir (20,21). Fizyolojik şartlarda beyin ödül sistemi elektriksel uyarılarla değil nörotransmitterlerle uyarılır. Bu ödül sistemi üzerinde en etkili kısımlar Şekil 2.2'de verilmiştir. Ayrıca bağımlılığın patofizyolojisinde de önemli rol oynayan nörotransmitterler;

- | | |
|----------------------|-----------------------------|
| 1- Dopamin | 5- GABA |
| 2- Glutamat | 6- Noradrenalin |
| 3- Endojen opioidler | 7- Nitrik oksit 'tir (1,2). |
| 4- Serotonin | |



Şekil 2-2: Beyin ödül sistemi (22)

İki genel beyin devresi bulunmaktadır. Birincisinde bir nöron diğer nöronla tek bağlantı, kesin nokta, sistemini oluşturur. Burada tipik olarak glutamat, GABA,

aspartat, glisin gibi amino asitler kullanılır. İkincisinde ise bir nöron dağınık nöronlarla çok sayıda bağlantı oluşturarak çeşitli sistemler oluşturur. Bu bağlantıda dopamin, serotonin, asetil kolin gibi küçük moleküllü nörotransmitterler kullanılır. Dopamin ve serotonin gibi katekolaminler sistemi uyarırken, opioid peptidler düzenleyici etkiye sahiptirler. Bağımlılık özelliği olan maddeler genelde bu nörotransmitterlerin salınımını artırır veya onları taklit ederler (2). Beyin ödül sistemi yemek ve su alımı, cinsel aktivite ve agresyon gibi bütün temel davranış olgularında etkili rol oynar. Örneğin kan şekeri düzeyinin düşmesi açlık hissini ortaya çıkarır ve bireyi yemek aramak için motive eder. Bunun sonucunda yemek yemek ödül sistemini güçlü bir şekilde uyarıp bireyin zevk duymasını sağlar (2). Beyin ödül sistemi bazı psikotropik maddelerle uyarılabilir. Sadece zevk verici etkisi için bu tip ilaçları aramak patolojik sayılmayıp adaptif bir davranış olarak algılanabilir ancak bağımlılık söz konusu olunca ödül sisteminin hastalığından bahsedilebilir (2). NAc'te sinaptik dopamin salınımı beslenme, içme ve cinsel aktivite gibi doğal ödüllendirici süreçlerde olduğu gibi bağımlılık potansiyeli olan ilaçların kullanımında da artmaktadır (23). Bu tip maddelerin kronik kullanımı uzun vadeli adaptasyona yol açan değişiklikleri başlatır. Sonuç olarak ödül sisteminin bozukluğu ve bunun sonucunda bazı meddelere karşı duyarlılıkta azalma ve aynı zamanda diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığa neden olur (24,25). İlaçların kesilmesinden sonra ortaya çıkan yoksunluk tablosunun NAc'deki dopamin salınımındaki azalma ve asetil kolin salınımındaki artış ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (26). Yoksunluk sonrası gelişen anksiyetenin nedeninin VTA'daki dopaminin azalmasına bağlı amigdala'daki hipoaktivasyon olduğu düşünülmektedir (27). Blum ve ark., amigdala ve hipokampustaki dopamin azalmasının yoksunluk sonrası ortaya çıkan anksiyete ve şiddetli arzudan sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir (28).

Beyin ödül sistemi ile güçlü ilişkisinin yanı sıra bağımlılık yapıcı özelliğe sahip bir çok maddenin alınması ile artması sonucu dopamin en çok araştırılan nörotransmitterlerin başında gelmektedir. (29). Bazal mezolimbik dopamin salınımında azalmanın madde arayışı ve maddeyi alma isteğinin tetiklendiğini gösteren çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (3). Kokain, alkol, opioidler ve amfetamin gibi bağımlılık yapma özelliği taşıyan bir çok maddenin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistem üzerinde etki ederek ödül ve pekiştirmek için doğal mekanizmaları taklit ettikleri bilinmektedir (30). Amfetaminler ve kokainin yanısıra nikotin, alkol, hipnosedatifler ve opioidler gibi

maddelerin ortaya çıkardığı pozitif pekiştirici etkileri bu şekilde açıklanabilir (31).

2.1.4. Madde Kullanım Bozukluğunun nörobiyoloji ile ilişkisi

Değişik maddelere karşı oluşan kullanım bozukluğu ortak hücrenel, moleküler, ve nörofarmakolojik mekanizmalara dayalıdır (32). Bu mekanizmalar kişiler arasında farklılık gösterebilen karmaşık bir nöroadaptasyon sürecine neden olurlar (33). Ayrıca, maddelerin kötüye kullanımı, beyinde geçici etkilerin yanı sıra uzun vadede de kalıcı değişikliklere sebep olmaktadır. Yıllar sonra ortaya çıkan arayış ve relapsların görülmesi buna örnektir. Araştırmalar sonucu elde edilen bilgilere göre bağımlılık sürecinin ana nedeni doğal motivasyonel sistemlerin aktivasyonunda azalma ve buna bağlı beyin ödül sisteminin yetersizliği ve ödül-karşıtı sisteminin aktivasyonudur (1). Bağımlılığa neden olabilecek maddeler beyin ödül sistemini etkileyerek kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip hastalık grubunun oluşmasına neden olabilirler. Bütün bu maddelerin, istisnasız, beyinde VTA'dan NAc'e uzantılar gönderen dopaminerjik nöronların terminallerinde dopamin salınımını arttırdıkları bilinmektedir. Madde kullanımının beyinde etkilediği alanlar ve nörotransmitterler Tablo 2.2'de verilmiştir (33-35).

Tablo 2-2: Madde kullanımının beyinde etkilediği alanlar ve nörotransmitterler (19-21)

Kullanılan madde	Nörotransmitter	Etki bölgesi
Kokain ve amfetaminler	Dopamin	Nukleus akkumbens
	GABA	Amigdala
Opiyatlar	Opioid peptidleri	Nukleus akkumbens
	Dopamin	Ventral tegmental alan
	Endo-kannabinoidler	
delta9-tetrahidrokannabinol	Endo-kannabinoidler	Nukleus akkumbens
	Opioid peptidleri	Ventral tegmental alan
	Dopamin	
Alkol	Dopamin	Nukleus akkumbens
	Opioid peptidleri	Ventral tegmental alan
	GABA	Amigdala
	Endo-kannabinoidler	
Nikotin	Nikotinik-asetil kolin	Nukleus akkumbens
	Dopamin	Ventral tegmental alan
	GABA	Amigdala
	Opioid peptidleri	

2.1.5. Bağımlılık Yapıcı Maddeler

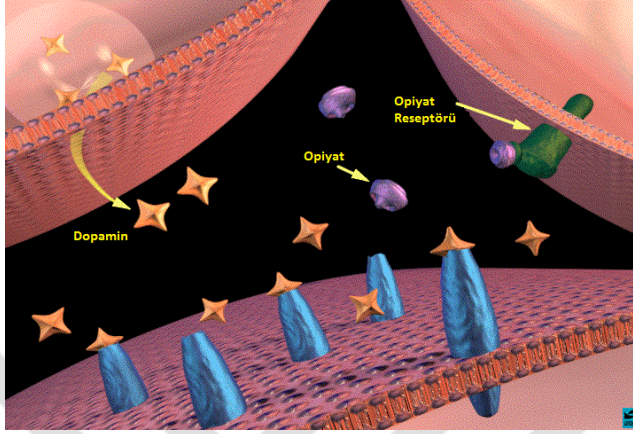
2.1.5.1. Opiyatlar

1973'te opioid reseptörler keşfedilmiş, 1981 yılında Erick J. Simon memeli beyinde bulunan bu doğal opiyatlara endojen olmaları ve morfini çağrıştırmalarına dayanarak endorfinler adını vermiştir (36). Endorfinler presinaptik bölgede opiyat reseptörlerine bağlanarak nöradrenalin, dopamin ve asetilkolin salınmasında etkili olurlar(37). Narkotik analjezikler olarak bilinen opiyat veya opiyum terimi etkin maddesi olan morfin ve benzeri doğal ürünlerin kimyasal sentezle elde edilmiş ürünlerini tanımlamaktadır. Bu tip maddelerin tıpta çeşitli amaçlarla kullanılmalarının yanı sıra kötüye kullanımları da mevcuttur (38,39). *Papaver somniferum* bitki ekstraktlarından elde edilen haşhaş (opiyat) veya afyonun çeşitli kullanımları bulunmaktadır (40).

Heroin veya eroin morfinin 3,6-diasetil (diamorfin) türevidir ve onun asetilasyonu ile sentezlenen yarı sentetik bir alkaloiddir. Morfinden 10 kat daha yüksek oranda yağda çözünme özelliğine sahiptir ve beyin bariyerini çok kolay geçerek kısa sürede yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Tek seferlik kullanımında bile bağımlılık potansiyeline sahiptir ve diğer maddelere oranla hızla tolerans gelişir. Opioid kullanımı sonucu meydana gelen ölümlerin en önemli nedeni aşırı doz alımdan kaynaklanan solunumun durması olabilmektedir (41).

Morfinin bir türevi olan kodein reçeteli kullanımda kanser ağrı tedavisinde ve öksürüğün kesilmesinde kullanılmaktadır. Morfinin yapısında küçük değişiklikler yapılarak morfine benzer şekilde opioid reseptörleri üzerinden etki eden birçok sentetik ilaç sentezlenmektedir. Metadon ve L-alfa asetilmetadol (LAAM) morfinden daha uzun süre etkili sentetik türevlerdir ve bağımlıların yoksunluk krizinin tedavi edilmesinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca opioid reseptörleri üzerindeki etkileri morfin kadar güçlü değildir. Morfin veya türevleri baz yapısındadır ve oral yol ile yavaş absorbe olurlar. Kötüye kullanımda hızlı etkisi için tercih edilen yol damar içi enjeksiyon yoludur (37). Kana geçen opioid kan proteinlerine bağlanır böylece akciğer, karaciğer ve dalaktaki konsantrasyonu yükselir. Yağda çözünürlükleri yavaş olduğundan kan-beyin bariyerinden geçişleri yavaştır. Eroinin yağda çözünürlüğü oldukça yüksektir ve kolayca beyne ulaşır. Ancak beyin için inaktif bir moleküldür. Hızlıca aktif metaboliti olan morfin ve monoasetil morfine dönüşür (42). VTA'da bulunan GABA nöronlarını inhibe ederek indirekt olarak dopamin seviyesini artırır (Şekil 2.3). Beyinde opiyatlar

daha çok bazal gangliyon, amigdala gibi bölgelerde daha yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Ayrıca opiyat antagonistleri beyne morfinden daha hızlı geçer ve hızla yüksek konsantrasyona ulaşarak morfin ve türevlerinin etkilerini azaltır (43).



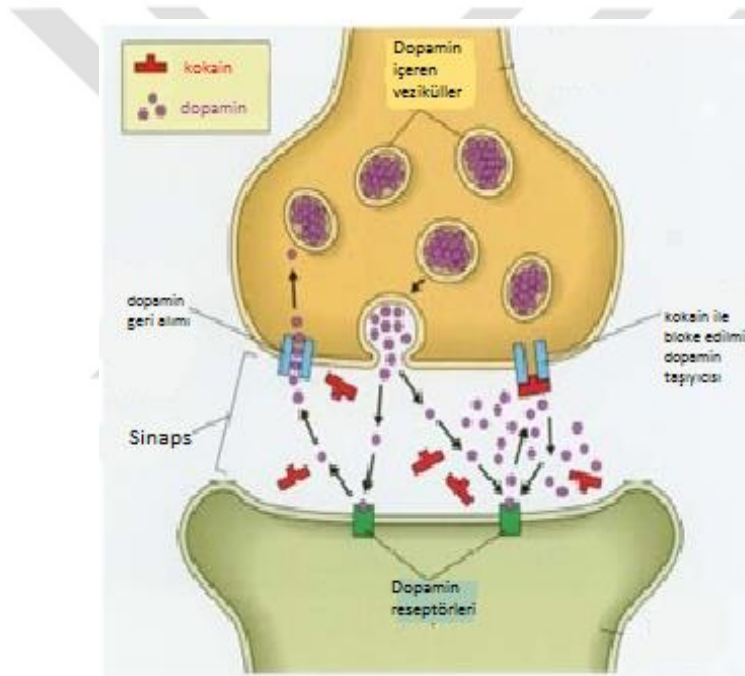
Şekil 2-3: Opiyatların ödül sistemi üzerindeki etkisi (44)

2.1.5.2. Psikostimülanlar (Uyarıcılar)

Merkezi sinir sisteminde (MSS) nöradrenalin, dopamin ve serotoninin sinaptik etkinliğini arttıran kokain, amfetamin ve khat (katinon) gibi maddeler bu grupta yer almaktadır. Efedrin dışındaki amfetaminler sentetik ürünlerdir, kokain ve khat doğal kaynaklardan elde edilir (37).

Kokain kullanıcıları kokaini alkol ile birlikte kullanmaktadırlar. Alkol vücudun kokaine duyarlılığını ve etkinliğini artırır. Birlikte alım sonucu oluşan kokaetilen de dopamin geri alımını bloke eder (45). Amfetaminin çeşitli izomerleri sentezlenebilmektedir. Amfetamin türevleri içinde en iyi tanınan metamfetamindir ve sokakta en fazla kötüye kullanılan ve en popüler olan amfetamin türevidir. "met", "speed" ve "black beauty" adlarıyla sokakta anılırlar (37). Efedrin *Ephedra vulgaris* bitkisinden elde edilmektedir. Bir diğer psikomotor stimülan olan kokain koka bitkisi olarak bilinen *Erythroxylum coca* yapraklarından ekstraksiyon yolu ile elde edilir. Katinon veya khat *Catha edulis* bitkisinin filiz ve yapraklarından elde edilmektedir. Katinon kokain kadar dayanıklı değildir. Bu maddelerin dayanıklı formları sentetik türevleridir (37). Kötüye kullanımları hem oral hem enjeksiyon hem de solunum yolu ile olmaktadır. Zayıf bazik karakterde oldukları için en etkili yol

enjeksiyon ve solunum yoludur. Buruna çekildiğinde nazal epitelden, inhale edildiğinde akciğerlerden hızlıca absorbe olurlar (45). Amfetaminler adrenalin, nöradrenalin ve dopamini kullanan sinapsları etkiler ve bu sinapslarda 3 yönlü bir etkiye sahiptirler: 1- Bu nörotransmitterlerin veziküllerden sinaptik aralığa salıvermesine neden olurlar. 2- Sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin miktarının artmasına neden olurlar. 3-Salınan nörotransmitterlerin geri alım (reuptake) yolu ile tekrar veziküllere döndürülmesini bloke ederek sinapta kalma sürelerini ve etkinliklerini arttırlar (46). Kokain bu etkilerden üçüncüsü üzerinden özellikle de dopamin geri alımını bloke ederek etkilerini gösterir (43,47). Kokainin dopamin salımına etkisi Şekil 2-4'te gösterilmiştir



Şekil 2-4: Kokainin dopamin salınımına etkisi (48)

Birçok nörotransmitter sinaptik aralığa salındıktan sonra fazlası geri alım mekanizması ile tekrar presinaptik uca geri getirilir ve yeniden depolanma, metabolizmadan korunma ve bir sonraki sinir iletimi esnasında kullanılmak için sinaptik veziküller içinde saklanır. Bu işlemler için çeşitli taşıyıcılar kullanılır. Psikomotor stimulanlar, monoamin nörotransmitterlerin geri alınması sırasında görev yapan taşıyıcılara etki ederler. Bu taşıyıcıların başlıcaları arasında veziküler monoamin taşıyıcılar (VMAT), dopamin taşıyıcılar (DAT) ve serotonin taşıyıcılar (SERT)

gelmektedir. Normal şartlarda dopamin salındıktan sonra dopaminerjik nöron içine DAT tarafından geri alınır ve VMAT tarafından sinaptik vezikül içine tekrar depolanır. Kokain gibi çeşitli uyarıcılar DAT'ı bloke ederek dopaminin sinaptik etkinliğini artırır. Amfetamin ve türevleri de dopaminin yarışmalı inhibitörlerinden olup DAT üzerindeki dopaminin bağlandığı bölgeye etki eder (49).

Kokain ve amfetamin gibi güçlü uyarıcıların dünya çapında 75 milyondan fazla kullanıcısı bulunmaktadır (50). Kokain kullanımı kalp ritim bozuklukları, miyokard infarktüsü ve nörolojik bozukluklar gibi ciddi tıbbi komplikasyonlarla doğrudan ilişkilidir (51). Amfetamin kullanımının da nörotoksik, kardiyotoksik ve nöropsikolojik etkileri insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (52-54).

2.1.5.3. Halüsinojenler

Psikozu taklit eden etkiler oluşturdukları için psikotomimetrikler olarak da adlandırılırlar. Bu grubu etki farklılıklarına veya moleküler yapılarına göre sınıflandırmak güç olduğundan yapısal benzerdikleri nedeni ile nörotransmitterlere göre sınıflandırmışlardır. Serotonine, nöradrenaline, asetilkoline ve zaman içinde geliştirilen yapısal olarak benzemeyenler olarak gruplandırılmışlardır. Halüsinojenler içinde etkisi en kuvvetli olan yarı sentetik bir madde olan Liserjik asid dietilamid (LSD)'dir. LSD algılama duygusunu tamamen değiştirerek kullanan kişiyi gerçek dünyadan tamamen soyutlar (55). LSD 1943 yılında İsveç bilim adamı olan Albert Hofmann tarafından bir ilaç firmasında şizofreni tedavisine yönelik ilaç geliştirirken keşfedilmiştir. Araştırmacı tahılların üzerinde yaşayan parazit bir mantar olan çavdar mahmuzu (*Claviceps purpurea*)'daki alkaloidlerden LSD elde etmiş ve elde edilen LSD'den birkaç damla aldıktan sonra ilginç ve belirgin hayaller görmüş ve bunları not etmiştir.

“19 Nisan 1943 Pazartesi günü saat 16.00”da Lysergic Acid Tartarat”ın %0,5 santimetre küp (0,25 miligram) LSD içeren tatsız, yavan sıvıyı içtim. Saat 17.00”da baş dönmesi, endişe, kaygı ve tedirginlik başladı. Görmem bozuldu, düşüncelerim dağıldı, içimden gülmek isteği geliyor, anlamlı konuşmak için büyük çaba sarf ediyorum, sanki karşımda eşyaların biçimi değişiyor, çevremi lunaparklarda olduğu gibi olağan üstü görüyorum.”(56,57).

2.1.5.4. Kannabinoidler; Esrar (kannabis)

Esrar (kannabis) çok eski çağlardan beri bilinen ve günümüzde dünyada en yaygın kötüye kullanılan yasadışı maddelerin başında gelmektedir (National Institute on Drug Abuse) (51). Kannabisin kronik kötüye kullanımı insanlarda birçok zararlı etkiye

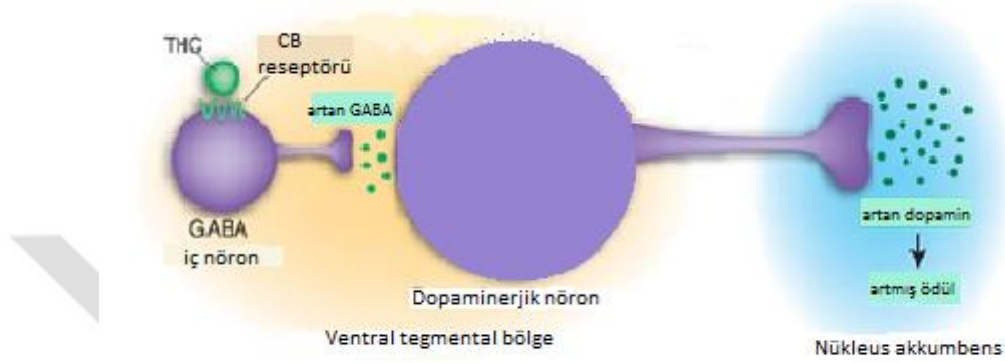
sebepler olabilmektedir (58,59). Kannabinoidler farmakolojik olarak aktif maddelerdir. Kannabis, *Cannabis sativa L.* (kenevir) bitkisinden ilk defa 1543 yılında Alman botanikçi ve hekim Leonhart Fuchs tarafından izole edilerek tanımlanmıştır. Kannabis bitkisi içinde 400'den fazla farklı kimyasal bulunmaktadır. Bunların yaklaşık 60 tanesi kannabinoid adını alır. Bunlar içinde en psikoaktif olanı Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) 'dir ve bitkinin başta çiçeklerindeki major psikotropik bileşeni olmak üzere tüm parçalarında bulunmaktadır. Diğer aktif bileşen cannabidiol (CBD) 'dür ve nonpsikotropik fitocannabinoid olarak bilinmektedir (60-62). THC molekülü kannabinoid reseptörlere bağlanır, dopamin seviyesini değiştirerek ödül sistemini etkiler (Şekil 2.5) (66).

Kannabis (esrar) dünyada yasadışı kullanımı olan en yaygın maddedir ve 177 milyondan fazla düzenli kullanıcısı bulunmaktadır. Kronik esrar kullanımının etkileri uzun vadeli olsa da kısa süreli kullanımın da biliş ve ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (58,64,65). Kannabis oral yoldan alınabileceği gibi yakılarak veya tütün gibi sarılıp dumanı inhale edilerek de kullanılabilir. Yakılma esnasında inaktif olan cannabidiol aktif Δ -9-THC'ye dönüşür (37,45,63). THC zayıf asidik karakterdedir bu nedenle vücut pH'ında iyonize olmaz. Kannabinoidler yağda iyi çözünen bileşiklerdir ve oral yoldan absorpsiyonunun kolay olabilmesi için yağa ihtiyaç duyar. Oral alım sırasında 1-3 saat içinde kannabinoidlerin etkisi görülmektedir (37). Kannabinoidler yağdaki yüksek çözünürlüklerinden dolayı kan akımı ile bağlantılı olarak tüm vücuda yayılırlar. En fazla akciğerler, böbrekler ve karaciğer safirasına dağılırlar (37,45).

Kannabis, çeşitli bölgelerde marihuana olarak bilinmekte olup ucuz tütün anlamına gelmektedir. Genellikle sigara, pipo, puro şeklinde kullanıldığı gibi pişirilmiş kek veya çörek gibi de tüketilmektedir (37). Marihuana sigarasındaki kannabinoidlerin yaklaşık olarak %25'i inhalasyon sırasında tamamen akciğerlere geçer ve buradan tüm vücuda yayılır. Bu şekilde tüketimde kandaki THC konsantrasyonu 15 dakika içinde doruk seviyesine ulaşmaktadır (37).

Kannabinoidler vücuda girdiğinden itibaren metabolize olmaya başlar. İnhalasyon yolu ile alındığında akciğerlerde, oral yolla alındığında gastrointestinal sistemde ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Δ -9-THC primer olarak kendisinden daha etkili ve kan-beyin bariyerini daha kolay geçen 11-hidroksi- Δ -9-THC'ye dönüşür.

Kannabidiol tek başına çok etkili bir bileşik değildir. Ancak THC'yi metabolize eden enzimi bloke ederek THC metabolizmasını yavaşlatır ve etki süresini artırır. Bunun yanında THC'yi bağlanma bölgelerinden uzaklaştırarak dağılımını değiştirebilir veya THC'nin beyne geçişini ve etkinliğini artırabilir (37).



Şekil 2-5: THC molekülünün dopamin salınımına etkisi (66)

2.1.5.5. Sentetik Kannabinoidler (SK)

Doğada bulunan kannabisin içindeki THC maddesi gibi bir etki yapması için Laboratuvar ortamında geliştirilmiş sentetik bileşiklerdir. Geliştirilen türevler kannabisin etki ettiği reseptörlere bağlanarak THC'nin beyinde yaptığı psikoaktif etkinin 100 kat fazlasını yaratma özelliğine sahip olabilmektedirler (67). Antiemetik, analjezik, iştah düzenleme gibi etkileri nedeniyle terapötik amaçlarla kullanılmak üzere kannabinoid reseptör agonistleri sentez edilmiştir. Sentetik Kannabinoidler (SK), önceleri tıbbi tedavilerde kullanılmak üzere üretilmişlerse de kötüye kullanımları son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Sentetik Kannabinoidler çok farklı çeşitleri olan bileşiklerdir. Yeni geliştirilen bileşiklerin adlandırılması da keşfediliş süreçleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmektedir. John W. Huffman tarafından geliştirilenler JWH, Alexandros Markiyannis tarafından geliştirilenler AM, Hebrev Üniversitesi tarafından geliştirilenler HU ve Carl Pzifer tarafından geliştirilenler CP ön ekleri serisi ile adlandırılmışlardır (68). Ayrıca yasadışı maddelerin insanlar arasında daha kolay yayılabilmesini sağlayacak isimlerinde tasarlandığı belirtilmektedir. Örneğin uzak doğulu bir müzik

grubu (AKB-48), uçaklarda kullanılmak üzere geliştirilen ilk sıvı akaryakıt (2NE1) isimlerinin kullanılması bireylerde yüksek etkili olduklarına dair bir çağrışım yapabileceği düşünülmektedir (68).

Howlet ve arkadaşları SK'ları kimyasal yapılarına göre gruplandırmışlardır (69).

Klasik kannabinoidler: THC yapısına çok benzer sentetik analogları olduğu için bu şekilde isimlendirilmişlerdir. THC'den daha aktif oldukları bildirilmiştir. Örneğin HU-210.

Klasik olmayan kannabinoidler: Pfizer tarafından geliştirilenler bu gruba girmektedir.

Hibrid Kannabinoidler: Klasik ve klasik olmayan gruplardaki bileşiklerin kombinasyonu şeklinde olanlar bu gruba girmektedir. Örneğin AM-4030.

Aminoalkilindoller (AAI): JWH bileşikleri bu gruba dahil edilmiştir.

Eikasanoidler: Anandamid gibi endojen kannabinoidler ve sentetik analogları bu gruba dahil edilmiştir.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik verilere göre, kannabinoid (esrar) ve sentetik kannabinoidler kullanımı en yaygın maddeler olma özelliğini taşımaktadırlar. İnhalasyon yolu ile alındığında etkileri dakikalar içinde başlamaktadır. (70). Bu psikoaktif madde grubu “yasal uyuşturucular”, “tasarım maddeler” (*designer drugs*), “bitkisel kafa yapıcı maddeler” (*herbal highs*) adlarıyla da bilinmektedir (71).

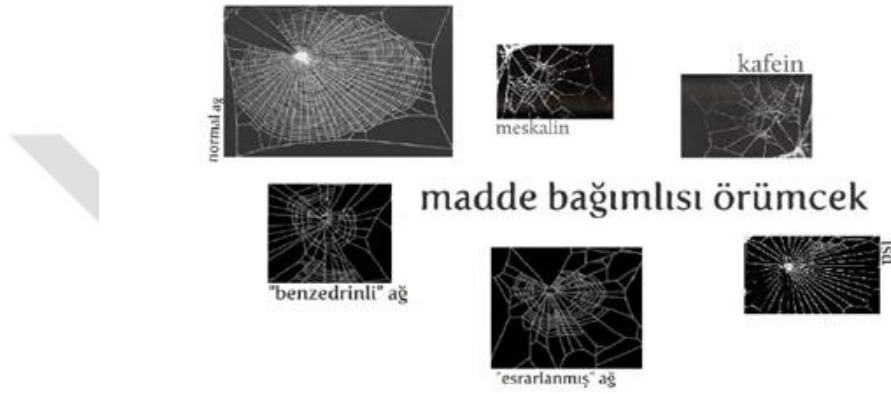
Avrupa Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) Erken Uyarı Sistemi (*EUS-Early Warning System*) verilerine göre yeni psikoaktif maddelerin en büyük grubunu sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır (68).

2.1.6. Psiko-aktif maddelerin örümcekler üzerindeki etkisini gösteren bir deney

Maddelerin canlılar üzerindeki olumsuz etkilerinin ifade edilmesi çok eski yıllara dayanmaktadır. Ancak 1940'lı yılların sonlarında hayvanlar üzerinde göz ile görülebilen ilk çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Moleküler tekniklerin gelişmesi ile birlikte madde kullanımının insan vücudunda beyin gibi çeşitli bölgeler üzerindeki etkileri açıklanmaya başlanmıştır.

1948'de Alman eczacı P.N. Witt uyuşturucuların örümcekler üzerindeki etkisini araştırmaya başlamıştır. Witt örümceklere amfetamin, meskalin (nöradrenaline benzeyen halüsinojen), striknin, LSD ve kafein içeren bir dizi psikoaktif ilaçlar uygulamıştır ve

uyuşturucuların örümcek ağlarının yapım saatinden çok şekil ve büyüklüklerini etkilediğini görmüştür. Düşük dozlardaki kafeinde ağlar daha küçük, yarıçaplar düzensiz, dairelerin sıklığı etkilenmemiştir. Daha düzenli ağ yapısı sağlayan düşük dozlardaki LSD dışında test edilen bütün ilaçlar ağ düzenliliğini azaltmıştır (şekil 2.6). Basit bir deney olmasına rağmen madde kullanımının ne derece etkili olduğunu gösteren bu çalışma, maddelerin canlılar üzerindeki etkilerini gösteren güzel bir örneği oluşturmaktadır (72).



Şekil 2-6: Psikoaktif maddelerin örümceklerin ağ yapımları üzerine etkisi (72)

2.2. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Verileri

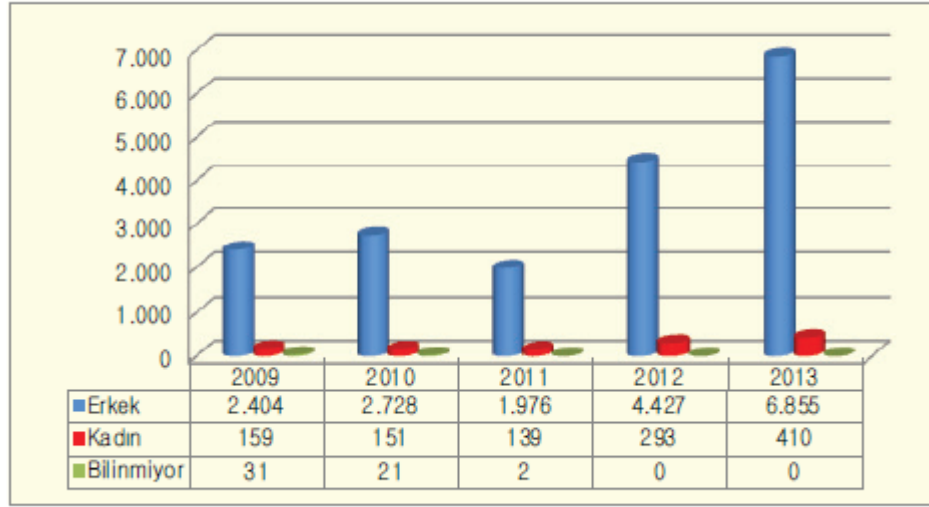
TUBİM tarafından oluşturulan 2014 yılı raporlarına göre Türkiye'de 15-24 yaş grubunda, erkek, bekar, gelir düzeyi düşük bireylerin tütün, alkol ve madde kullanımları anlamlı bir biçimde artmaktadır. 2011 yılı madde kullanımı araştırmasında okul çocukları arasında madde kullanan çocukların ailesinde tütün ya da alkol dışında madde kullanan bireyler vardır (yakınlık derecesi anne/baba/kardeşten birini oluşturmaktadır.) Araştırmaya göre madde ilk kullanım yaşı 13'tür (73).

2014 yılında elde edilen denetimli serbestlik dahil tedavi merkezlerinde yatarak tedavi gören hastaların kullanılan madde türlerine göre sayısal dağılımı şekil 2.7'de verilmiştir (74).

ICD Kodları	01 Ocak 2013- 31 Aralık 2013 Poliklinik Sayısı (ICD F10-F19 Arası)	01 Ocak 2013- 31 Aralık 2013 Yatan Hasta Sayısı (ICD F10-F19 Arası)
F11 (Opioid Bağımlılığı)	65.462	5.287
F12 (Kannabinoit Bağımlılığı)	125.680	789
F13 (Sedatif ve Hipnotik Madde Bağımlılığı)	527	50
F14 (Kokain Bağımlılığı)	878	59
F15 (Kafein ve Diğer Stimulanlar Bağımlılığı)	678	5
F16 (Halüsinojenler Bağımlılığı)	215	16
F18 (İnhalelan (Uçucu ve Çözücü) Bağımlılığı)	2.401	168
F19 (Birden Fazla İlaç ve Diğer Psikoaktif Madde Bağımlılığı)	22.733	1.523
Toplam	218.574	7.897

Şekil 2-7: 2014 yılı tedavi merkezlerinde yatan hastaların kullanılan madde türlerine göre sayısal dağılımları (74)

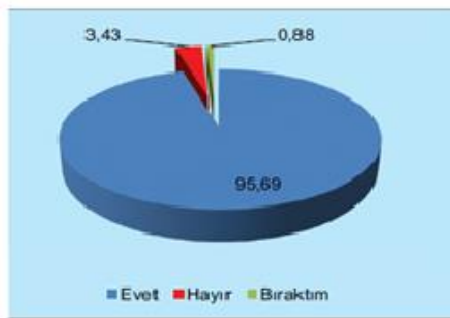
2014 yılında raporlanması tamamlanan Sağlık Bakanlığı sağlık hizmetleri genel müdürlüğü (Şekil 2.8) verilerine göre tedavi gören kişilerin cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımında %94,4'ünün (6855) erkek, %5,6'sının (410) kadın olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 2.8). Bu durumda kadınlarda madde kullanım sorununun daha az olduğundan mı yoksa tedavi merkezlerine başvuranların az oluşundan mı kaynaklı olduğu tartışma konusudur (73). Yaş gruplarına göre sınıflandırma yapıldığında tedavi olanların %16,9'u 15-19, %30,1'i 20-24, %26,8'i 25-29, %12,4'ü 30-34 ve %7'si 35-39 yaş aralığındadır. Tedavi gören bireylerin eğitim durumları incelendiğinde %1,8'i hiç eğitim almamış, %25,7'si 1-5 yıl, %43'ü 6-8 yıl, %25'i 9-12 yıl aldığı ve %4,4'ü yüksekokul mezunu olduğu görülmektedir (73).



Şekil 2-8: Tedavi gören kişilerin cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımı (73)

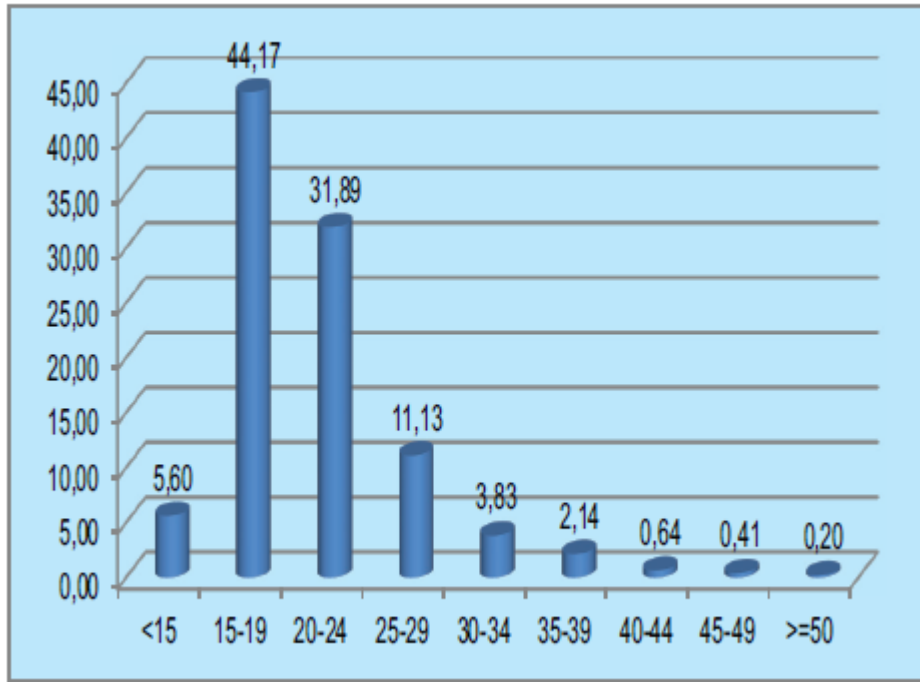
TUBİM 2014 verilerine göre uyuşturucu madde kullanıcılarının yaş aralıklarına göre dağılımlarına bakıldığında kullanıcıların ortalama yaşı 26'dır. Ayrıca değerlendirmeye katılan şahısların büyük çoğunluğunun (%75,6) 18-29 yaş aralığında olduğu görülmektedir.

Uyuşturucu madde kullanıcılarının sigara içme durumları incelendiğinde şekil 2.9'da gösterildiği gibi kullanıcıların %95,69'unun sigara kullandığı, %3,43'ünün kullanmadığı ve %0,88'i ise sigarayı bıraktığı görülmektedir. Alkol kullanma durumlarına bakıldığında ise %42,98'inin alkol kullandığı, %51,83'ünün kullanmadığı ve %5,19'unun bıraktığı görülmektedir. Ayrıca uyuşturucu madde kullananların önemli bir kısmı hem sigara hem de alkol kullanmaktadır (75).



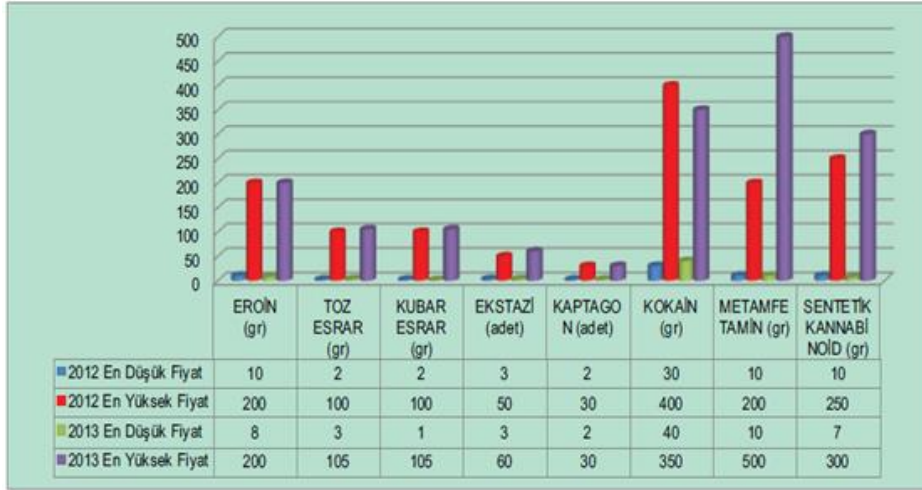
Şekil 2-9: Uyuşturucu madde kullanıcılarının sigara içme durumları (75)

Uyuşturucu madde kullanıcılarının verdiği bilgilere göre sigara ve alkol dışında kullandıkları ilk yasa dışı maddenin ciddi bir farkla (%87,48) esrar olduğu anlaşılmaktadır. Madde kullanıcılarının maddeyi ilk deneme yaşları incelendiğinde en küçük deneme yaşının 10, en büyük deneme yaşının 61, ortalamasının 20 olduğu görülmüştür. Şekil 2.10'da gösterildiği gibi madde deneme yaşının 15-24 yaş aralıklarında yoğunlaştığı ve kullanıcıların %75,03'ünün bu yaş grubu arasında olduğu görülmektedir (75).



Şekil 2-10: Madde deneme yaşı

Son olarak 2012-2013 yılları içinde sokak düzeyi uyuşturucu fiyatlarına (TL) bakıldığında cüz-i miktar paralar ile uyuşturucu maddeye ulaşılabildiği görülmektedir. Uyuşturucu maddelerin fiyat skalası Şekil 2.11'de verilmiştir (75).



Şekil 2-11: Uyuşturucu maddelerin fiyat skalası (TL) (75)

2.3. Madde kullanım bozukluğunda rolü olabilecek aday genler

2.3.1. Endokannabinoid Sistem ve Kannabinoid Reseptörler

Endokannabinoid sistem (eCB);

-Tam tanımlanmış kannabinoid reseptör 1 (CB1 veya CNR1) ve kannabinoid reseptör 2 (CB2 veya CNR2),

-Esas lipit ligantları N-araçidonoiletanolamid (anandamid veya AEA) ve 2-araçidonilgliserol (2AG) olarak adlandırılan endokannabinoidler (eCBs)

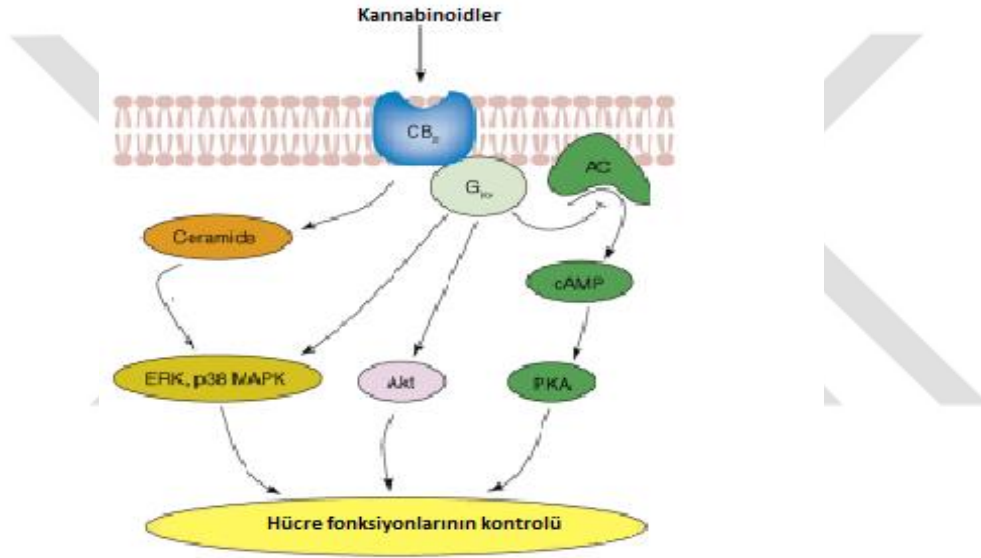
-Bunlarla ilişkili, taşıyıcılar, biyosentez ve yıkımdan sorumlu enzimleri içeren sinyal sistemidir.

eCB, *Cannabis sativa* bitkisinden elde edilen Δ -9-tetrahidrokannabinol tarafından aktive edilmektedir (76-79). eCBs lipit ailesi, hücreler arası mesajcılardır ve beyinde birçok fonksiyonu düzenlemekle görevli sistemlerden bir tanesidir. Bunun yanında kardiovasküler ve immün sistem gibi vücudun çeşitli bölgelerinde de aktivite gösterirler ama beyin ile ilişkili fonksiyonları daha fazladır (77,80-82).

Çok iyi tanımlanmış iki adet kannabinoid reseptörü vardır (CNRs). Bu reseptörler esrar kullanımından kaynaklanan endokannabinoid ve ekzokannabinoidlerin etkilerine aracılık ederler (83-85). CNRler G protein superailisi üyesidirler. CNR1 beyinde eksprese olurken, CNR2 beyin yanı sıra periferde ve immün hücrelerde de eksprese olurlar. eCBs membran fosfolipid öncülerinin bölünebilen, post-sinaptik

hücreleri tarafından "talep üzerine" sentezlenir. Endokannabinoid sisteminin her üyesi ince sinyalizasyon sistemi ile eCBs sentezini kontrol eder. CNR1 ve CNR2 ; AEA ve 2AG için bilinen en iyi hedeflerdir . AEA her iki reseptör için yüksek afinite gösterirken; 2AG, hem CNR1 hem de CNR2 de daha fazla etki göstermektedir (85).

Farmakolojik çalışmaların artmasıyla beyinde de CNR2 reseptörünün etkileri daha iyi bilinmeye başlamıştır (86,87). CNR1 ve CNR2 reseptörleri MAPK, fosfatidilinositol 3 kinaz, fokal adesyon kinaz, nitrik oksit üretimi gibi hücreler arası kaskatları etkileme özelliklerine de sahiptir (82). Çeşitli yolları etkileyen CNR2 Şekil 2-12'de gösterilmiştir (78).



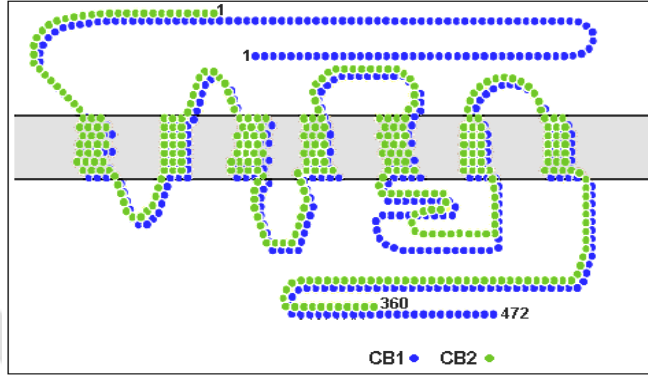
Şekil 2-12: Kannabinoid reseptör 2'nin çeşitli kaskatlar üzerine etkisi (78)

Kannabisin psikotropik etkilerinin hedef aldığı CNRs çoğunlukla merkezi sinir sisteminde bulunmasına rağmen periferde de bulunmaktadır (69). Kannabinoid reseptörlere etki eden esrarda bulunan tetrahidrokanabinol (THC) ve doğal endokannabinoidler, psiko davranışsal, immunolojik, metabolik olayları ve çeşitli yolları etkileyen önemli düzenleyicilerdir (88). Kannabis reseptörlerinin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu da ifade edilmektedir (89-91).

2.3.1.1. Kannabinoid Reseptör 2 (CNR2)

CNR2 geni 1p36.11 de lokalize olup 2 ekzon 1 intron içerir. Birinci ekzon protein kodlamaz ve promotor dizisinin bir parçasını içine alarak genin

transkripsiyonunu düzenlemektedir. İnsanlarda bulunan CNR2 1993 yılında klonlanmıştır. CNR2 geninin %44'ü CNR1 ile homoloji (~360 amino asitlik protein) gösterir ve ayrıca transmembran bölgeler de karşılaştırıldığı zaman bu oran %68'e çıkmaktadır (Şekil 2.13). CNR2 geni 7 transmembran domaini olan G protein ilişkili reseptör ailesine aittir (69).

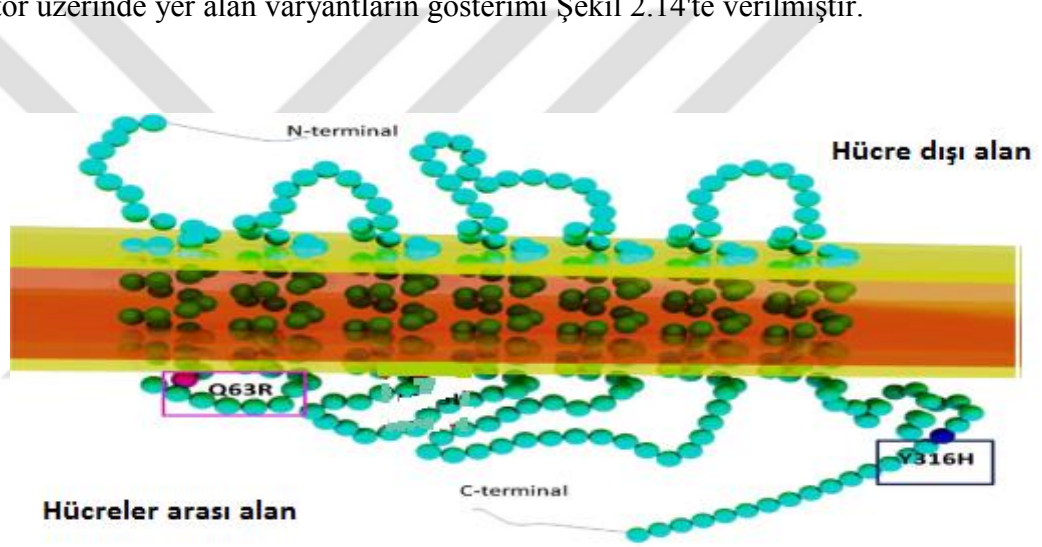


Şekil 2-13: CNR1 ve CNR2 reseptörlerinin membranda gösterimi (92)

CNR2 ödül sisteminin modülatörü olarak bilinmektedir ve bağımlılıkla ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir. CNR2'nin beyin, beyincik ve beyin diğer bölgelerinde aktif rol aldığı gösterilmiştir (85,87,93,94). Kokain ve eroin alınımında CNR2 ekspresyonunun değiştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Verilen bilgilere göre bağımlılıkta kullanılan ilaç ve maddeler, beyindeki CNR2 ekspresyonunu değiştirmiş; alkol ve madde bağımlılığında CNR2 ve varyantlarının büyük etkisi olduğu hipotezini desteklenmiştir (85). Son yıllarda yapılan çalışmalarda CNR2'nin madde bağımlılığı ve mental bozukluklarla ilişkili olabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır (85,89-91,95).

CNR2 geninin ikinci ekzonunda yer alan 63. kodondaki glutamin amino asidinin arginin ile yer değiştirmesi sonucu oluşan gen varyantı rs2501432 (Q63R)'dir. Aynı genin 316. kodonundaki hidrofobik tirozini alkalik hidrofilik arginine dönüşmesi sonucu oluşan gen varyantı rs2229579 (Tyr316His)'dir. Bu varyantların farklı populasyonlarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre madde bağımlılığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (85,87). rs2501432 CNR2 nin ilk domainin hücreler arası bölgesinde yer almaktadır (Şekil 2.14). Arjinin (R) -glutamin (Q) değişimi üzerinde kannabinoidlerin etkisi arjinin varyantında glutamine göre daha az etkilidir ve

63. kodondaki arjinin koruyuculukla ilişkilendirilebilir. (95). Bu varyant yapısal değişikliğe sebep olabilir ve reseptör fonksiyonlarını etkileyebilir. Ligandın uyarılmasından sonra hücrede hidrofilik-hidrofobik yapı değişiminin bu noktada olduğu düşünülmektedir (87). Buna rağmen NCBI ve hapmap ta etnik farklılıklara ilişkin bir veri yoktur (85). rs2229579 CNR2'nin 7. domaini sonrası uzanan hücreler arası boşlukta yer almaktadır. 316. kodondaki tirozin (Y)- histidin (H) değişimi reseptörde yapısal farklılıklara neden olabilmektedir Kannabinoidlerin etkisi tirozin316 (Y) varyantında histidin 316 (H) varyantına göre daha etkili olabileceği düşünülmekte olup tirozin taşıyan varyant risk ile ilişkilendirilebilir. Bu varyantların yeme bozuklukları, depresyon, madde bağımlılığı ile ilişki olabileceği ifade edilmektedir (85,86,96). Reseptör üzerinde yer alan varyantların gösterimi Şekil 2.14'te verilmiştir.

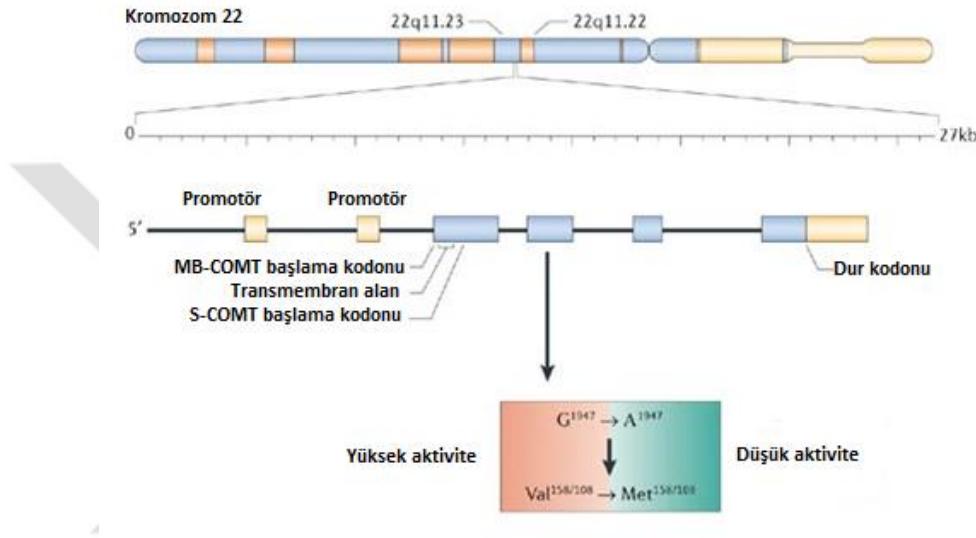


Şekil 2-14: Kannabinoid reseptör 2 gen varyantlarının membrandaki yerleşimleri (97)

2.3.2. COMT (Katekol-o-metilfransferaz)

Katekol-o-metilfransferaz (COMT) insan beyninin prefrontal korteksinde dopaminin eliminasyonundan sorumlu anahtar enzimdir (98). COMT geni kromozom 22q11'de lokalize olup iki adet promotörü vardır (P1 ve P2) (99). Bu promotorler iki farklı mRNA'nın transkripsiyonunu kontrol ederler. Uzun mRNA P2 tarafından kodlanır ve genellikle membrana bağlı COMT (MB-COMT), kısa mRNA P1 tarafından kodlanır ve soluble COMT (S-COMT) olarak bilinir. MB-COMT'un yüksek substrat afinitesi vardır ancak S-COMT'a göre düşük katalitik aktiviteye sahiptir (100). MB-COMT, daha

çok beyin nöronlarında eksprese olurken, S-COMT genellikle karaciğer, kan, böbrek gibi diğer dokularda eksprese olur (98,101). 1958'de keşfedildiğinden beri (102) COMT, katekolamin biyokimyası ve farmakolojisinde son zamanlarda da katekol metabolizmasının genetik mekanizmasının çeşitleri ve onun klinik etkileri üzerinde önemli role sahip bir enzimdir. COMT, S-adenosil metiyoninin metil grubunun katekol nükleusunda (örn; dopamin, norepinefrin veya katekol östrojen) hidroksil gruba transferini katalizler (98,103).



Şekil 2-15: COMT geni ve varyantlarının gösterimi (104)

İnsan COMT geni yaygın fonksiyonel polimorfizmler içerir; S COMT'ta G-A değişimi olan ekzon 4 pozisyon 108'de aminoasit değişikliğine neden olan Val108Met, MB-COMT'ta pozisyon 158'de değişikliğe sebep olan polimorfizmlerdir (Şekil 2.15) (100). Yaygın görülen bu polimorfizmler karaciğer ve kanda enzim aktivitesinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmaktadır (98,105,106). Kannabis, opiyat gibi birçok madde kullanım bozukluğunun araştırılmasında ilgi odağı haline gelmiştir (107,108).

Birçok çalışma COMT enzim aktivitesinde 108. ve 158. kodon da Val/Met polimorfizmine odaklanmıştır. COMT geninde G'nin A'ya dönüşümü ile oluşan missense mutasyonu kodon 108 ve 158 de Met ve Val değişimine neden olmaktadır. Val alleli 37 °C'den 5 °C'ye kadar çeşitli sıcaklıklarda enzimin yüksek stabilitede kalmasını sağlar (98,100,105). Met içeren enzim 37 °C stabil değildir ve Val taşıyan enzime göre 1/4 daha az aktivite göstermektedir (100,109). Val/Met değişiminin efektif

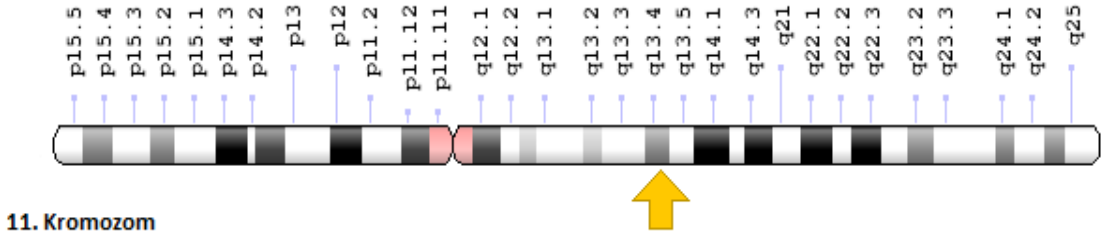
etkilerini destekleyen çalışmaların yanında Val/Met varyasyonlarında vaka ve kontrol grupları arasında bir farklılık oluşturmadığını ifade eden çalışmalarda mevcuttur (110).

2.3.3. Tam eşleşmeyen Protein 2 (Uncoupling Protein 2, UCP2)

UCP2 geni kromozom 11q13 üzerinde lokalize olup immün sistem, merkezi sinir sistemi, adipoz dokular, böbrek dalak ve pankreasta yüksek ekspresyon özelliğine sahiptir (Şekil 2.16) (111). UCP2'nin ekspresyonunun çeşitli psikolojik ve patolojik durumlara bağlı olabileceği bildirilmiştir (112,113). Çeşitli çalışmalarda UCP2'nin merkezi sinir sisteminde hemeostatik dengeyi de içine alan besin alımı, enerji tüketimi, glikoz dengesi ve ödül sistemi üzerinde de etkileri gösterilmiştir. Ödül sisteminin uyarılmasıyla VTA'dan uyarılan dopamin sistemini harekete geçirmektedir (114). UCP2'nin mitokondride üretilen reaktif oksijen türlerinin düzenlenmesinde rolünün olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır (115-117). Ayrıca UCP2 ekspresyonu veya aktivitesinin nörodejeneratif ve bazı diğer hastalıklarda arttığını gösteren çalışmalar vardır (118).

Bağımlılığa neden olabilecek madde kullanmanın serbest radikal üretimini arttırdığını ifade eden çalışmalar vardır (119-121). Madde kullanımı nedeniyle oluşan oksidatif stres UCP2 ekspresyonunu arttırabilmektedir. Bağımlılığa neden olabilecek madde kullanmak reaktif oksijen türevi (ROT) üretimini arttırabilmekte ve periferik kan lenfositlerinde UCP2 ekspresyonu değiştirebilmektedir. Enerji tüketimi üzerinde UCP2 nin etkisini destekleyen çalışmalar artmaktadır (122,123). Endokannabinoid sistem ve elemanlarının UCP2 üzerinden vücut enerji dengesini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (124,125).

En çok çalışılan iki adet tanımlanmış varyantı bulunmaktadır. Bunlar promotör bölgesinde guanin-adenin tek nükleotit değişim varyantı olan -866G/A (rs659366) ve ekzon 8'de yer alan 45 baz çifti değişimi ile İnsersiyon/delesyon (I/D) varyantlarıdır. 866G/A değişimiyle gerçekleşen varyant UCP2 geni mRNA seviyesinin çeşitli dokularda değişmesiyle ilişkilendirilmiştir. A allelinin transkripsiyonel aktivitenin artmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli hücrel faktörlerin A alleleline daha aktif bağlandığı, transaktivasyonda daha etkili olduğu ifade edilmiştir (126).



Şekil 2-16: UCP2 geni kromozomal gösterimi (127)

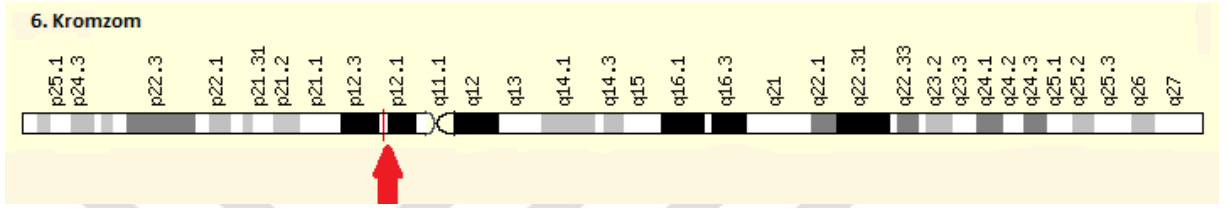
2.3.4. İnterlökin 17 (IL-17)

Madde kullanımı solunum, sinir, sindirim sistemlerini etkileyen hastalıkları beraberinde getirir. Madde kullanım bozuklukları insanlar arasında çeşitli hastalıkların bulaşmasını tetiklemektedir. Bağımlılık gelişimi sürecinde ve bir sonraki alıma kadar geçen sürede çeşitli sendromlar ortaya çıkabilmektedir (128). Bir çok çalışma maddelerin kötüye kullanımları ve yoksunluk sendromlarının immün sistemi güçsüzleştirdiği ve fonksiyonlarını etkilediğini öne sürmektedir (129).

İmmün sistem çeşitli ağların etkisi altında oluşan bir sistem olarak görev yapmaktadır. Bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı immün sistem dengesinin bozarak immün sistem hücre fonksiyonunu ve sitokin üretimini değiştirmekte olup vücudu enfeksiyona açık hale getirmektedir (130). Sitokinler immün savunma mekanizmasının kritik bileşikleridir ve CD4+T hücreler tarafından üretilmektedirler. Sitokinler lenfosit, granulosit ve makrofajları içine alan bir çok immün hücresi tarafından salınırlar (131). Bunlara ek olarak farklı tiplerde adipoz dokular, beyin hücreleri de sitokin üretiminden sorumludur (132). Ayrıca interlökinler bir grup sitokindir ve interlökinlerin çeşitli tipleri immün sistem dışında da etkili olmaktadır. TCD4+ hücrelerinin alt kümesi olan Th17 interlökin-17 (IL-17)'nin ana üreticileridir (133). IL-17 proinflamatuvar sitokin olarak bilinir ve diğer proinflamatuvar faktörlerin üretilmesini tetikleme özelliğine sahiptir (134,135). IL-17'nin 6 farklı izoformu (A,B,C,D,E,F) ve 5 reseptörü (A,B,C,D, EF) bulunmaktadır. (136). IL17F bunlardan bir tanesidir (137).

IL-17 geni insan kromozomu 6p12.1'de lokalizedir (138) (Şekil 2.17). IL17 polimorfizmleri çeşitli hastalıkların oluşumuyla ilişkilendirilmektedir (139,140). Çeşitli maddelerin immün sistem üzerindeki etkilerini gösteren çok az çalışma vardır (141). Sitokinlerin düzenleyici fonksiyonları ile madde alımıyla ortaya çıkan yoksunluk

sendromu ilişkilisini ifade eden çalışmalar son yıllarda ortaya çıkmıştır (142). IL-17 ailesinden olan 7488A/G (His161R, rs763780) varyantı çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Madde kullanımı, alkolik karaciğer hastalıkları, astım, akciğer kanseri, silikoz ve otoimmün hastalıklar ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır 7488. nükleotitte histidin ve arjinin değişimiyle meydana gelen bu varyant bireylerde çeşitli farklılıklara sebep olmaktadır. Çalışmalarda G allelinin inflamatuvar oluşumlara karşı koruyuculukla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. (143-146).



Şekil 2-17: IL-17 geninin kromozomal gösterimi (147)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Hasta Grubu

İstanbul-Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri bölümüne gelen ve idrarında madde kullanımı pozitif olan 136 birey çalışmaya dahil edildi. Hasta gruba dahil olan bireyler 18 yaşından büyük olacak şekilde seçildi ve çalışılacak kan örnekleri İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na getirilerek analizler başlayana kadar uygun şartlarda (-20°C) saklandı. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 30.11.2015 tarihli 2015/1945 dosya nolu Etik Kurul onayı alındı. Hasta grubuna ait bireylerin demografik öykülerine ilişkin bilgiler ilgili polikliniklerin hasta takip dosyalarından elde edildi. Gönüllü olur formu imzalatılarak onayları alındı.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilecek bireyler herhangi bir madde kullanım bozukluğu ile, akut ya da kronik hastalığı bulunmayan kişilerden seçildi. Seçilen bireylerin hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olmasına özen gösterildi. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu sayısı 100 olarak belirlendi. Dahil olacak bireylere Gönüllü olur formu imzalatılarak onayları alındı. Kontrol grubuna ait bireylerin demografik bilgileri örnek alımı sırasında kaydedildi.

3.1.3. Çalışmada Kullanılacak olan genel cihazlar

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| ➤ PCR Cihazı | (GeneAmp 9700) |
| ➤ Güç Kaynağı | (Clever Scientific) |
| ➤ UV-Transilluminatör | (Vilber Lourmat) |
| ➤ Kamera | (Vilber Lourmat) |
| ➤ Monitor | (Sony) |
| ➤ Santrifüj (Makro) | (Heraus, Nüve) |
| ➤ Su Banyosu | (Braun) |
| ➤ Mini Santrifüj (Mikro) | (Nüve NF048) |
| ➤ Vortex | (LMS VTX 3000L) |
| ➤ Derin dondurucu (-20°C) | (Indesit) |
| ➤ Buzdolabı (+4°C) | (Altus) |
| ➤ Mini Santrifüj | (Ependorf) |

- Hassas terazi (Sartorius)
- İnkübatör (Heraus)
- Mikrodalga Fırın (Sinbo)
- Spektrofotometre (ThermoScientific NanoDrop2000)

3.1.4. Çalışmada Kullanılacak olan Sarf ve Kimyasal malzemeler

- Otomatik Pipet (10,100 ve 1000µl'lik) (Brand,HTL)
- Otomatik Pipet Ucu (10,100 ve 1000µl'lik) (Ependorf)
- 1,5 ml'lik polipropilen santrifüj tüpü
- 2 ml'lik polipropilen santrifüj tüpü
- 50 ml'lik polipropilen santrifüj tüpü
- 1000 ve 100 ml' lik cam mezur
- 15 ml'lik falcon
- 4 ml'lik EDTA'lı tüp
- Erlen
- Pastör pipet
- PCR tüpleri
- Etanol (Alkomed)
- dATP (İnvitrogen)
- dTTP (İnvitrogen)
- dGTP (İnvitrogen)
- dCTP (İnvitrogen)
- Taq DNA Polimeraz Enzimi (GeneMark)
- PZR Buffer (Magnezyumlu) (GeneMark)
- Kesim Enzimleri ve tamponları (GeneMark)
- Primerler (ThermoScientific)
- Agaroz (Norgen)
- Ethidium Bromid (Sigma)
- DNA Ladder (Markır-belirteç) (Fermantes)
- DNA izolasyon kiti (GeneMark)
- 10X TBE (ThermoScientific)
- Distile su (dH₂O) (Millipore)
- Bidistile su (bdH₂O) (Millipore)

3.2. YÖNTEM

Çalışmada yapılan tüm analizler İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait bireylerden EDTA'lı tüpe 4 ml periferik kan örnekleri alındı. Toplanan örnekler -20 ° C'de analizler başlayıncaya kadar muhafaza edildi. Kan örneklerinden öncelikle lökosit elde edildi, daha sonra lökositlerden DNA izolasyonu yapıldı. Her bir örnek için DNA konsantrasyon ve saflıkları spektrofotometre cihazı ile ölçüldü yetersiz olanların izolasyonu tekrarlandı.

Konsantrasyonun en az 30 ng/ μ l ve saflığın 1.8-2.0 arasında olması sağlandı. Her iki gruba ait örnekler 4 gendeki 6 polimorfizm bakımından analiz edildi. Toplamda 236 birey ile en az 1416 PCR ve 1416 enzim kesimi yapıldı (148-152).

Tam Kandan Lökosit Elde Edilmesi

Gerekli malzemeler

(steril edilmiş) soğuk bdH₂O

15 ml'lik falkon

2 ml'lik ependorf

otomatik pipet ve pipet ucu

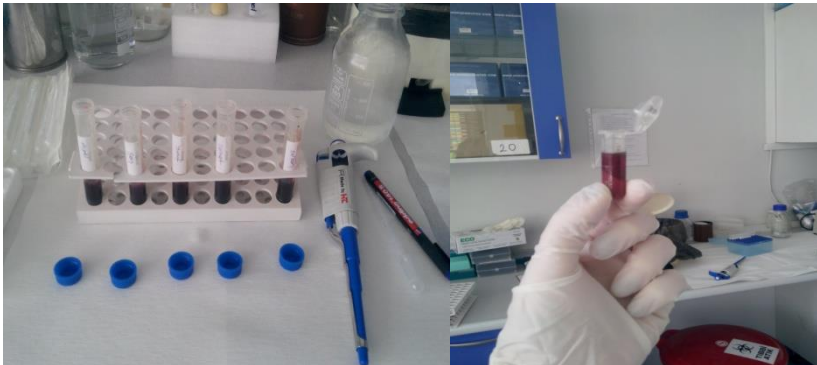
santrifüj (makro ve mikro)

pastör pipet

Vorteks

Lökositlerin Elde Edilmesi

2ml'lik ependorflar ve 15 ml'lik falkonlar bireylerin adlarına göre isimlendirildi. Tüplerdeki kanlar isimlerinin yazılı olduğu falkonlara boşaltıldı. Falkonlara 12 ml'ye kadar steril edilmiş soğuk bdH₂O ilave edildi. Falkonlar 1 dakika kadar elde hızlı bir şekilde çalkalandı. 15 dakika 4500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüjden çıkan falkonların üst sıvıları yaklaşık 1 ml çizgisine kadar steril pastör pipet ile alınarak atıldı. Falkonların üzerine 12 ml'ye kadar tekrar steril soğuk bdH₂O ilave edildi ve yaklaşık 1 dakika çalkalandı. 4500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Üst sıvılar dipte bulunan lökosit hizasına kadar steril pastör pipet ile çekilerek atıldı. Kalan kısım birkaç kez pipet ile karıştırılarak isimleri yazılmış 2 ml'lik ependorflara transfer edildi. Ependorflar 4500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Ependorflardaki üst sıvı lökosit hizasına kadar çekilerek atıldı. Ependorflar elde çalkalandı ve DNA izolasyonuna kadar saklanmak üzere -20°C'de saklandı.



Şekil 3-1: Lökosit elde ediliş aşamalarından bir görüntü

3.2.1. DNA İzolasyonu

Gerekli Malzemeler

DNA izolasyonu GeneMark DNA izolasyon kit (GeneMark Plus Blood Genomic DNA Purification Kit) protokolüne uygun olarak yapıldı (Katalog no:DP023P).

Kit içeriği: Toz halinde gelen Proteinase K 1.1 ml steril bdH₂O ile çözülerek 20°C'de saklandı. RNase A 220µl steril bdH₂O ile çözülerek -20'de saklandı. 10X RBC Lysis Solution'un 1X olması için 750 ml steril bdH₂O ile seyreltildi. Wash Solution üzerine 192 ml etanol ilave edildi. İzolasyon öncesi ısıtıcı blok 70°C'ye ayarlandı.

Proteinase K

RNase A

RBC Lysis Buffer

Wash Buffer

Elution Buffer (10mM Tris-HCl, pH 9.0, 0.5mM EDTA)

Kolon ve toplama tüpleri

PBS

Etanol

Isı bloğu

Vorteks

Mikrosantrifüj

Otomatik pipet ve pipet uçları(10µl, 100µl ve 1000µl)

1,5 ve 2 ml'lik ependorf

Aşamalar:

- 200 µl lökosit üzerine 600 µl 1X RBC lizi solusyonu eklenerek vortekslendi.
- Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
- 6000 rpm 'de 5 dakika santrifüj edilidi ve süpernatant atıldı.
- Pellet 200 µl PBS ile çözüldü.
- 4 µl RNase A eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi.
- 20 µl Proteinaz K eklendi, vortekslendi.
- 400 µl Cell Lysis Solution eklendi, 30 saniye vortekslendi.
- 500 µl Binding/extraction Solution eklendi, 30 saniye vortekslendi.
- 70°C 'de 10 dakika inkübe edildi. Bu süre içinde 3-4 dakikada bir vortekslendi.

- 12000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.
- Elution Buffer'ın ısıtıcı blokta 60°C'de ısınması sağlandı.
- Pellet kaldırılmadan süpernatant yeni bir 1,5 ml'lik ependorfa alındı. Süpernatant üzerine 200 µl %100 'lük etanol eklenerek vortekslendi.
- Karışım kolona aktarıldı. 12000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Kolona 700 µl Wash Buffer eklendi ve 12000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpünde biriken sıvı atıldı.
- Kolona tekrar 700 µl Wash Buffer eklendi ve 12000 rpm'de santrifüj edildi.
- Alt sıvı atıldıktan sonra kolon 12000 rpm'de tekrar 1 dakika santrifüj edildi.
- Kolon 1,5 ml santrifüj tüpüne alındı üzerine 100 µl 60 °C 'ye ısınmış Elution Buffer eklenerek 1-2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 12000 rpm'de santrifüj edildi.



Şekil 3-2: DNA izolasyonu ile ilgili görüntüler

3.2.1.1. DNA konsantrasyonlarının ölçülmesi

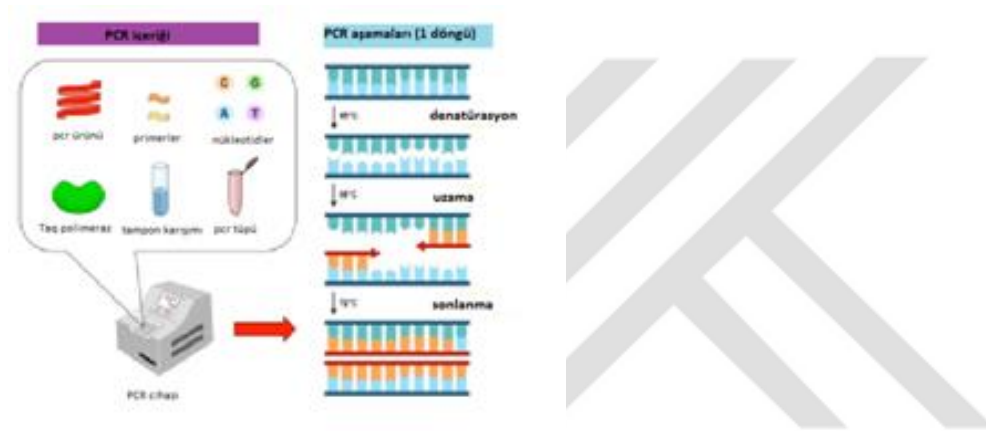
DNA izolasyonu yapılan örneklerin saflık ve konsantrasyonları nanodrop spektrofotometre cihazı ile ölçüldü. Ölçme işlemi 260-280 nm dalga boyu aralığında yapıldı. Konsantrasyonun en az 30 ng/µl ve saflığın 1.8-2.0 arasında olması sağlandı. Saflık ve konsantrasyonu uygun olmayan örneklerin lökositlerinden tekrar DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma dışında örnekler -20 °C'de saklandı.

3.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Araştırmacı Mullis ve arkadaşları tarafından 1985 yılında gerçekleştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin kullanımı ile moleküler biyoloji, moleküler tıp ve genetik çalışmalar hızla artmıştır. PCR, DNA zincirinin bilinen iki parçası arasında uzanan özgül bir DNA parçasının enzimatik olarak çoğaltıldığı in vitro bir tekniktir. PCR tekniğinin gerçekleştirilmesi için kullanılacak kalıp bir DNA/RNA, çoğaltılmak istenen bölgeyi tanıyan özgül primerler, oluşturulacak DNA'nın uzamasından sorumlu nükleotidler, uygun tampon çözeltisi, kofaktör MgCl₂ ve DNA polimeraz enzimine ihtiyaç vardır.

PCR tekniği hücre içinde DNA'nın kendisini eşlemesi mekanizmasına dayanır. Çift zincirli DNA, tek zincirli DNA biçimine çözülür, kopyalanarak çoğaltılır ve tekrar bağlanır (Şekil 3.3). Bu prensip aşağıdaki basamakların sıralı birçok tekrarından oluşur:

1. Çift zincir DNA'nın yüksek sıcaklıkta çözülerek tek zincir haline gelmesi: Denatürasyon.
2. Primer olarak kullanılan iki oligonükleotidin hedef DNA bölgesine bağlanması: Primer eşleşmesi.
3. Mg^{+2} iyonlarının varlığında katalizör olan DNA polimeraz ile primerlere nükleotid eklenmesi ve DNA zincirinin uzaması: Primer uzaması (153).



Şekil 3-3: PCR tekniğinin aşamaları ve içeriği

3.2.2.1. PCR yönteminde kullanılacak cihaz ve malzemeler

- PCR cihazı (Thermal Cycler)
- Derin Dondurucu (-20°C) ve Buzdolabı (+4 °C)
- Vorteks
- Otomatik pipet ve steril uçları
- Steril 8'li stripli PCR tüpü ve kapağı
- 1,5 ml'lik ependorf
- Steril su
- Taq DNA polimeraz
- Taq Buffer
- $MgCl_2$
- Çoğaltılmak istenen gen bölgesine özgü Primerler
- dNTP

3.2.2.2. Primerlerin Hazırlanması

Ticari olarak tasarlanan primerler (liyofilize) prosedüre uygun bir şekilde steril dH_2O ile 100 pmol/ μl 'lik stok olarak sulandırıldı. Stok primerler 1/10 oranında steril

dH₂O ile seyreltilerek 10 pmol/μl'lik PCR kullanımı için çözeltiler elde edildi. Hem reverse primer hem forward primerler için aynı işlemler uygulandı. Primer, stok ve çalışma çözeltileri -20 °C'de saklandı. Çalışmada kullanılan genlere ait primer dizileri Tablo 3.1'de verilmiştir (ThermoScientific, Metabion).

Tablo 3-1: Çalışılan gen varyantlarının primer dizileri ve koşulları

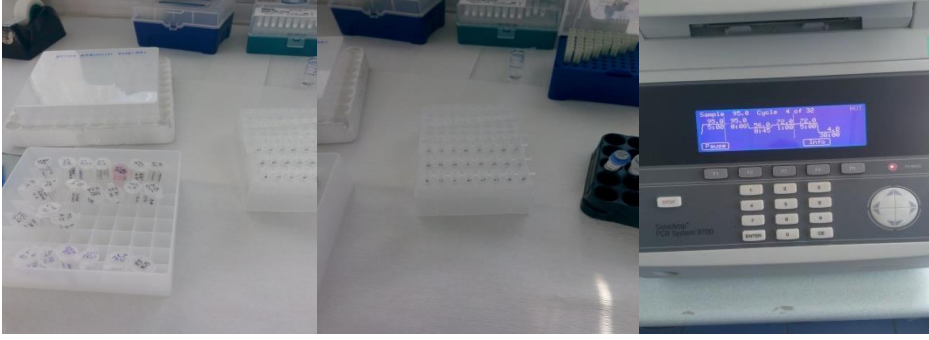
Çalışılan Bölge	Primer dizisi	Bağlanma sıcaklığı/Döngü sayısı	(Kaynak)
CNR2 rs2501432	F: 5'-GAA CAG GTA TGA GGGCTT TCG GCG G-3' R: 5'-CAC CCC ATG GAG GAA TGC TGG GTG ACA G-3'	67°C / 35 döngü	(151)
CNR2 rs2229579	F: 5'-CTC TGC CCA TCA CTG CCG G-3' R: 5'-GGG TCC GTG TCT AGG TGT CTG G-3'	57°C / 35 döngü	(151)
COMT Val158Met	F: 5'-ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG-3' R: 5'-CCT TTT TCC AGG TCT GAC AA-3'	58°C / 35 döngü	(149)
COMT Val108Met	F: 5'-TCG TGG ACG CCG TGA TTC AGG-3' R: 5'-AGG TCT GAC AAC GGG TCA GGC-3'	55°C / 35 döngü	(148)
IL-17 - 7488A/G	F: 5'-GTG TAG GAA CTT GGG CTG CAT CAA T-3' R: 5'-AGC TGG GAA AAA CAA AC-3'	52.2°C / 35 döngü	(150)
UCP2 - 866A/G	F: 5'-CAC GCT GCT TCT GCC AGG AC-3' R: 5'-AGG CGT CAG GAG ATG GAC CG-3'	65°C / 35 döngü	(152)

3.2.2.3. dNTP sulandırılması ve stok hazırlanması

Stok halinde gelen 100mM dNTP seti içindeki her bir stoktan 2,5 mM dNTP karışımı hazırlamak için 25 μl alındı ve steril bir tüpe konuldu, üzeri 900 μl steril bidistile su ile tamamlandı. Saklanmak üzere stoklar ve dNTP karışımı -20'ye kaldırıldı.

3.2.2.4. PCR için gerekli içeriğin hazırlanması

-20 °C'de saklanan PCR tamponu (MgCl₂ içeren), dNTP karışımı ve sulandırılmış primerler oda sıcaklığına getirildi. Her bir örnek için; 15,2μl dH₂O, 2.5μl PCR tamponu, 2μl dNTP (2.5mM), 1μl F Primer (10pmol/μl), 1μl R Primer (10pmol/μl), 0,3μl Taq DNA polimeraz enzimi ve 3μl DNA koyularak toplam hacim 25μl olarak amplifikasyon için hazırlandı.



Şekil 3-4: PCR için hazırlık aşamalarından birer görüntü

3.2.3. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RFLP, Restriction fragment length polymorphism) analizi, restriksiyon endonükleazların çift iplikli DNA'yı özel tanıma bölgelerinden kesmesi esasına dayanmaktadır. PCR ile çoğaltılan DNA bölgesi restriksiyon enziminin kesimine tabi tutulur. Restriksiyon enzimleri DNA'ya tanıma dizilerinden bağlanarak o bölgeyi keser. Oluşan DNA parçaları jel elektroforezi ile kesim bölgelerinin uzunluklarına göre ayrılırlar. DNA mutasyonları veya polimorfizmler uzunluk sayısını değiştirir. Genomda kodlama yapan ve yapmayan bölgelerde restriksiyon enzim tanıma bölgelerinin dağılımı farklıdır. RFLP analizleri hastalıklar ile bağlantılı olduğu düşünülen gendeki uzunluklar ile allel frekansları bulunarak ilgili mutasyon, polimorfizm ve hastalık ile ilişkisi gösterilebilmektedir (154).

3.2.3.1. Kullanılan Kimyasallar

- Steril distile H₂O
- Buffer 10X
- Restriksiyon endonükleazlar

3.2.3.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

- Etüv
- Su banyosu
- Vorteks
- Otomatik pipet ve steril uç (10µl, 100µl ve 1000µl)
- Buzdolabı (+4°C) ve Derin dondurucu (-20°C)
- 1,5ml'lik ependorf
- 0,5ml'lik ependorf

-PCR tüpleri

3.2.3.3. Yöntem

RFLP yöntemi ile analiz edilecek bölgelerin PCR kontrolleri agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Pozitif PCR ürünleri polimorfizme özgü restriksiyon endonükleazlar ile kesildi. Kesim için gereken enzimler ve inkübasyon koşulları Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3-2: Gen varyantlarına için kullanılan endonükleazlar ve inkübasyon koşulları

Gen ve Polimorfizm	Kullanılan Enzim	İnkübasyon Derecesi/Süresi	Enzimin kesim yaptığı dizi
CNR2 rs2501432	<i>Msp I</i>	37 °C /16 saat*	C/CGG
CNR2 rs2229579	<i>Ban II</i>	37 °C /1saat*	GRGCYC/C **
COMT Val158Met	<i>Nla III</i>	37 °C /15 dakika*	CATG/GTAC
COMT Val108Met	<i>Nla III</i>	37 °C /15 dakika*	CATG/GTAC
UCP2 -866A/G	<i>Mlu I</i>	37 °C /16 saat*	A/CGCGT
IL-17 rs763780	<i>Nla III</i>	37 °C /15 dakika*	CATG/GTAC

*Enzim kesim işlemi için tüm bölgeler 37°C'de 1 gece inkübasyona bırakılmıştır.

**Y: C veya T, R: A veya G

Polimorfizmler için kullanılan kesim koşulları

CNR2 rs2501432 polimorfizmi her bir örnek için kullanılan RFLP yöntemi enzim kesim koşulları;

H ₂ O	4,7µl
Enzim buffer	2 µl
Enzim	0,3µl
PCR ürünü	13 µl
Toplam:	20 µl

CNR2 rs2229579, IL-17 rs763780, COMT Val108Met, COMT Val158Met, UCP2 -866A/G polimorfizmleri her bir örnek için kullanılan RFLP yöntemi enzim kesim koşulları;

H ₂ O	2,9µl
Enzim buffer	1,6µl
Enzim	0,5µl
PCR ürünü	13 µl
Toplam:	18 µl

3.2.4. Agaroz Jel Elektroferezi

3.2.4.1. Kullanılan Kimyasallar

- dH₂O
- 10X TBE elektroferez tamponu
- Agaroz Etidyum bromid
- Yükleme boyası
- DNA ladder (100bp)

3.2.4.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri

- Mikrodalga fırın
- Yatay jel elektroferez sistemi
- Jel görüntüleme sistemi
- Otomatik pipet ve uçarı (10 µl, 100 µl ve 1000 µl)
- Parafilm

3.2.4.3. Elektroferez tampon Hazırlanması

Çalışmalarda 10X TBE'i üzerine 1X TBE haline getirmek için 10X TBE den 100 ml 1000 ml'lik mezüre alındı. 900 ml dH₂O eklenerek 1X tampon oluşturuldu.

3.2.4.4. Agaroz Jel Hazırlanması

Malzemeler

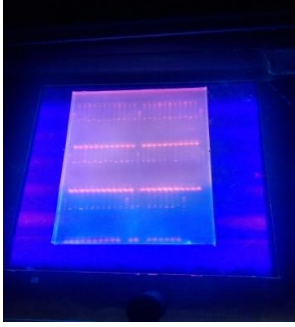
- Agaroz
- 1X TBE
- Ethidium Bromid
- Hassas terazi
- Mikrodalga fırın
- Erlen

Hazırlanışı: PCR sonuçlarını kontrol etmek amacıyla %2,5' luk agaroz jel hazırlamak için hassas terazide 3 gr tartıldı ve 120 ml 1X TBE içinde çözdürüldü. Mikrodalga fırında kaynatıldı. 60° C ye soğutulduktan sonra içine 7µl EtBr eklenerek iyice karışması sağlandı. Tarakları yerleştirilen elektroferez tabağına döküldü. Jel soğuyup donduktan sonra taraklar çıkarıldı ve elektroferez tankı içine yerleştirildi. RFLP kesim sonuçlarını analizinde %3,5 'luk agaroz jel hazırlanması için aynı işlemler tekrarlandı.

3.2.4.5. Örneklerin Agaroz Jel Elektrofereze Yüklenmesi

PCR örneklerinden 9 µl alındı ve 2 µl yükleme boyası ile karıştırarak her kuyuya bir örnek gelecek şekilde yüklendi. RFLP yöntemi için kesim ürünleri üzerine 5

µl yükleme boyası eklenerek karışımın hepsi her kuyuya bir örnek gelecek şekilde yüklendi. Oluşacak bantların boyutlarını teyit etmek için 100 bp ladder kullanıldı. Örnekler 80V'ta 2 saat yürütüldü ve sonuçlar jel görüntüleme sistemindeki UV altında analiz edildi.



Şekil 3-5: Agaroz jelin UV altındaki görüntüsü

3.2.4.6. Kesim Sonuçlarının Belirlenmesi

Sonuçlar Tablo 3.3'te verilen gen bölgelerine ait bp uzunluklarına göre analiz edilmiştir.

Tablo 3-3: Gen varyantlarına ait PCR ürünü ve allel baz uzunlukları

Gen ve Polimorfizm	Allel baz uzunlukları (bp)	(Kaynak)
CNR2 rs2501432	PCR ürünü: 222	(151)
	Arg: 222	
	Glu: 194+28	
CNR2 rs2229579	PCR ürünü: 281	(151)
	Tyr: 281	
	His: 259+22	
COMT Val158Met	PCR ürünü: 169	(149)
	Val: 114+29+26	
	Met: 96+29+26+18	
COMT Val108Met	PCR ürünü: 217	(148)
	Val: 136+81+40	
	Met: 96+81+40	
UCP2 -866A/G	PCR ürünü: 365	(150)
	G: 365	
	A:296+77	
IL-17 7488A/G	PCR ürünü: 471	(152)
	G: 418	
	A: 288+130+52	

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak; kategorik yapıdaki verilere ait

değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare, Fisher Freeman Halton testleri ile incelenmiştir. Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından iki kategoriden oluşan grupların karşılaştırılmasında Independet t testi (student t testi) kullanılmıştır. İki den fazla kategoriden oluşan grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi uygulanırken, farklılık çıkan grupların incelenmesinde post hoc testi olarak Tukey testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (Version 21) programı kullanılmıştır. Hardy Weinberg dengesine uyum <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> internet adresinden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

İstanbul-Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri bölümlerinde madde kullanım bozukluğu (MKB) tespit edilen 136 birey, herhangi bir madde kullanımı olmayan kontrol grubu (KG) olarak 100 birey çalışmamıza dahil edildi. MKB olan bireylerin yaş ortalaması $29,17 \pm 7,99$ iken KG yaş ortalaması $31,01 \pm 10,77$ olarak yaş dağılımı birbirine yakın seçilmiştir. 132 erkek ve 4 kadın MKB olan gruba dahil olurken, 48 erkek 52 kadın KG' ye dahil olmuştur. Cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında MKB olan grupta erkek birey sayısı KG'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Eğitim durumu MKB olan grupta KG'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). KG ve MKB olan grubuna ait demografik veriler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: MKB ve KG gruplarına ait demografik veriler

		MKB olan Grup N (%)	KG N (%)	P
Cinsiyet	Erkek	132 (%97,1)	48 (%48,0)	<0,001
	Kadın	4 (%2,9)	52 (%52,0)	
Medeni Durum	Bekâr	71 (%56,3)	55 (%57,9)	p=0,891
	Evli	55 (%43,7)	40 (%42,1)	
Eğitim Durumu	Okuryazar/değil	9 (%7,1)	0 (%0)	<0,001
	İlkokul	26 (%20,5)	8 (%8,4)	
	Ortaokul	64 (%50,4)	4 (%4,2)	
	Lise	26 (%20,5)	8 (%8,4)	
Meslek	Yüksekokul/Üniversite	2 (%1,6)	75 (%78,9)	p=0,498
	Çalışmıyor	66 (%52,4)	45 (%47,4)	
Anne Baba arasında akrabalık	Çalışıyor	60 (%47,6)	50 (%52,6)	p=0,219
	Var	6 (%5,2)	2 (%2)	
Sigara kullanımı	Yok	109 (%94,8)	98 (%98)	<0,001
	Var	125 (%97,7)	0 (%0)	
Alkol kullanımı	Yok	3 (%2,3)	100 (%100)	<0,001
	Var	57 (%44,5)	0 (%0)	
Madde kullanımı	Yok	71 (%55,5)	100 (%100)	<0,001
	Var	100 (%100)	0 (%0)	
	Yok	0 (%0)	100 (%100)	
	Var			

4.1.1. Madde Kullanım Bozukluğu olan grubun madde kullanımına ait veriler

Bireylerin madde kullanımlarına ait tüm veriler Tablo 4.2 da verilmiştir. MKB olan bireylerin %58,8'i sentetik kannabinoid (bonzai) kullanıyorken, %19,9'u kannabinoid (esrar), %21,3'ü diğer yasal olmayan maddeleri kullandıklarını belirtmişlerdir. MKB olan bireylerin %52'sinde çoklu madde kullanımı vardır ve %34,9 ile en çok tercih edilen ikinci madde ekstazidir. MKB olan bireylerin %88'i yaygın kullanılan maddeyi çekmek/solumak şeklinde vücuduna almaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4-2: MKB olan bireylerin madde kullanımlarına ait veriler

		MKB olan grup N(%)
Yaygın Kullanılan Madde	Sentetik Kannabinoid	80 (%58,8)
	Kannabinoid	27 (%19,9)
	Eroin	21 (%15,4)
	Ekstazi	8 (%5,9)
Madde kullanım yolu	Çekmek/solumak	110 (%88,0)
	Yemek/içmek	9 (%7,2)
	Enjeksiyon	6 (%4,8)
Madde kullanım sıklığı	Hergün	93 (%92,1)
	Haftada 2-3	8 (%7,9)
Çoklu madde kullanımı	Var	66 (%52)
	Yok	61 (%48)
Kullanılan ikinci madde	Ekstazi	22 (%34,9)
	Kannabinoid	21 (%33,3)
	Sentetik Kannabinoid	9 (%14,3)
	Kokain	6 (%9,5)
	Eroin	2 (%3,2)
	Bally	2 (%3,2)
	Metamfetamin	1 (%1,6)
ikinci madde kullanım yolu	Çekmek/solumak	40 (%65,6)
	Yemek/içmek	20 (%32,8)
	Enjeksiyon	1 (%1,6)
Kullanılan üçüncü madde	Kannabinoid	8 (%30,8)
	Ekstazi	7(26,9)
	Sentetik Kannabinoid	5 (%19,2)
	Bally	3 (%11,5)
	Kokain	2 (%7,7)
	Eroin	1 (%3,8)

4.1.2. Madde Kullanım Bozukluğu olan grubun madde kullanımı dışındaki alışkanlıklarına ait veriler

MKB dışında bireylerin diğer bağımlılık yapıcı maddeleri kullanım bilgilerine bakıldığında %97,7'sinin sigara içtiği ve günde içilen sigara miktarına göre %85'inin 1 paket veya daha fazla sigara kullandığı ifadesi bulunmaktadır. Bağımlılık yapıcı maddeler ile ilgili diğer bilgiler Tablo 4.3 verilmiştir.

Tablo 4-3: MKB olan grubun sigara ve alkol içme durumuna ait veriler

		MKB olan Grup N(%)
Sigara kullanımı	Var	125 (%97,7)
	Yok	3 (%2,3)
Sigara Miktarı	Bir paketten az	19 (%15)
	Bir paket	92 (%72,4)
	Bir paketten fazla	16 (%12,6)
Alkol kullanımı	Var	57 (%44,5)
	Yok	71 (%55,5)
Alkol başlama yaşı	15'ten küçük	10 (%26,3)
	15 ve üzeri	28 (%73,7)
Alkol kullanım aralığı	Hergün	14 (%25,9)
	2-3 günde bir	9 (%16,7)
	Haftada bir	31 (%57,4)
Alkol kullanım miktarı	1 standart	9 (%18,0)
	3-4 standart	21 (%41)
	4'den fazla	20 (%40)

4.1.3. Kullanım Bozukluğu olan gruba ait demografik veriler

MKB olan bireylere ait veriler Tablo 4.4 'te verilmiştir. MKB olan bireylerin %49,2'sinde psikotik bulguya rastlanırken %50,8'inde psikotik bir bulgunun olmadığı tespit edilmiştir. Madde kullanımına bağlı psikozun, en çok rastlanan psikotik bozukluk olduğu görülmüştür (%78,2). Bireylerin %25'inde intihar girişimine rastlanırken, kendine zarar verme eğilimi olan bireylerin %38,3 oranında olduğu ve zarar verici davranış olarak jilet kullanma eğiliminde oldukları görülmüştür (%93,5). Madde

kullanımı olan bireylerin aile öykülerine bakıldığında %80,3'ünün ailesi sigara, %30,9'u alkol, ve %10,4'unun ailesinde madde kullanmaktadır.

Tablo 4-4: Madde kullanım bozukluğu olan gruba ait veriler

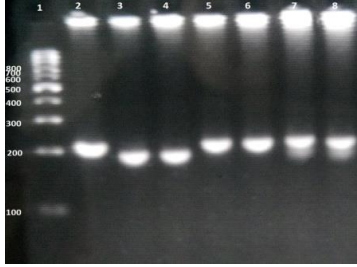
		MKB olan Grup
		N(%)
Psikotik bulgu	Var	65 (%49,2)
	Yok	67 (%50,8)
Psikoz tanısı	Madde kullanımına bağlı psikoz	43 (78,2)
	diğer	18 (%21,8)
İntihar girişimi	Var	32 (%25,0)
	Yok	96 (%75,0)
Kendine zarar verici davranış	Var	49 (38,3)
	Yok	79 (%61,7)
Kendine zarar verme şekli	Jilet	43 (%93,5)
	Diğer	3 (%6,5)
Cezaevi öyküsü	Var	49 (%38,3)
	Yok	79 (%61,7)
Ailede psikoz öyküsü	Var	25 (%20,5)
	Yok	97 (%79,5)
Ailede sigara içme	Var	102 (%80,3)
	Yok	25 (%19,7)
Ailede alkol içme	Var	38 (%30,9)
	Yok	85 (%69,1)
Ailede madde kullanma	Var	13 (%10,4)
	Yok	112 (%89,6)

4.2. Araştırılan Gen varyantlarının genotip-allel sonuçları

4.2.1. CNR2 geni rs2501432 varyantına ait veriler

CNR2 geni rs2501432 varyantının PCR ürünü ile MspI restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.1'de yer almaktadır. Bu varyantın sonuçları MKB olan grup ile KG arasında karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). KG'nin Hardy-Weinberg dengesinden sapma

göstermediği, MKB olan grupta ise sapma gösterdiği tespit edilmiştir (p:0,841, p:0,016). Elde edilen bulgular Tablo 4.5’de gösterilmiştir



Şekil 4-1: CNR2 geni rs2501432 varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,4: CC; 5,6: TT ve 7,8: TC

Tablo 4-5: CNR2 geni rs2501432 varyantı genotip ve allel dağılımı

CNR2 rs2501432	KG N (%)	MKB olan Grup N (%)	p
Genotip	T/T	11 (% 11,0)	20 (% 14,7)
	T/C	43 (% 43,0)	47 (% 34,6)
	C/C	46 (% 46,0)	69 (% 50,7)
	Toplam	100 (% 100)	136(% 100)
Allel	T	65(32,5)	87(32)
	C	135(67,5)	185(68)
	Toplam	200 (% 100)	268(% 100)
HWEp	0,841	0,016	

4.2.1.1. CNR2 geni rs2501432 varyantına ait sonuçların madde kullanım bozukluğu olan grupta çeşitli klinik parametrelerle karşılaştırılması

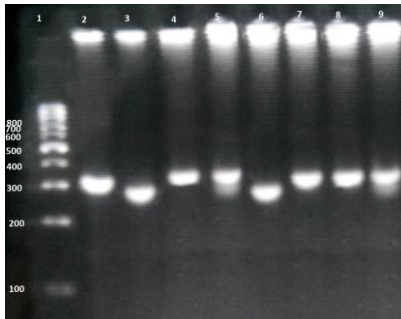
CNR2 geni rs2501432 varyantı sonuçları MKB olan grubun klinik parametreleri ile karşılaştırıldığında ailede psikoz bulgusu bakımından anlamlı ilişki saptanırken (p<0,05) diğer parametrelerde ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-6: CNR2 geni rs2501432 varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı

		CNR2 rs2501432			p
		T/T N(%)	T/C N(%)	C/C N(%)	
Psikotik Bulgu	var	8 (% 13,6)	20 (% 33,9)	31 (% 52,5)	p=0,974
	yok	9 (% 13,4)	24 (% 35,8)	34 (% 50,7)	
Ailede Psikoz	var	10 (% 10,3)	34 (% 35,1)	53 (% 54,6)	p=0,045
	yok	7 (% 28,0)	8 (% 32,0)	10 (% 40)	
Cezaevi öyküsü	var	6 (% 12,2)	14 (% 28,6)	29 (% 59,2)	p=0,322
	yok	12 (% 15,2)	31 (% 39,2)	36 (% 45,6)	
İntihar Girişimi	var	4 (% 12,5)	10 (% 31,3)	18 (% 56,3)	p=0,775
	yok	14 (% 14,6)	35 (% 36,5)	47 (% 49,0)	
Kendine zarar verici davranış	var	5 (% 10,2)	17 (% 34,7)	27 (% 55,1)	p=0,566
	yok	13 (% 16,5)	28 (% 35,4)	38 (% 48,1)	

4.2.2. CNR2 geni rs2229579 varyantına ait veriler

CNR2 geni rs2229579 bölgesi PCR ürününe ve BanII restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.2’de yer almaktadır. CNR2 geni rs2229579 varyantına ait genotip ve allel frekansları KG ve MKB olan gruplar arasında karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). TT genotipi ve T alleli MKB olan grupta daha fazla görülmüştür. KG'nin Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermediği, MKB olan grupta ise sapma gösterdiği tespit edilmiştir ($p:0,146$, $p:0,000$). MKB olan grup ve KG’da elde edilen bulgular Tablo 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4-2: CNR2 geni rs2229579 varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre; 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,6: CC; 4,7,8,: TT ve 5,9: TC.

Tablo 4-7: CNR2 geni rs2229579 varyantı MKB ve KG gruplarına ait genotip ve allel dağılımı

CNR2 rs2229579		KG	MKB olan	p
		N (%)	Grup N (%)	
Genotip	T/T	2 (%2,0)	38 (%27,9)	p=0,00
	T/C	38 (%38)	46 (%33,8)	
	C/C	60 (%60)	52 (%38,2)	
	Toplam	100(%100)	136(%100)	
Allel	T	42(21)	122(44,9)	p=0,00
	C	158(79)	150(55,1)	
	Toplam	200(%100)	268(%100)	
HWEp		0,146	0,000	

4.2.2.1. CNR2 geni rs2229579 varyantı sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması

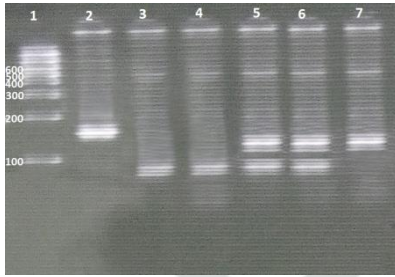
Madde kullanım bozukluğunun tespit edildiği hasta grubunda araştırılan klinik parametrelerin CNR2 rs22295792 varyantını sonuçları bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4-8: CNR2 geni rs2229579 varyantının çeşitli parametrelere genotip dağılımı

		CNR2 rs2229579			p
		T/T N(%)	T/C N(%)	C/C N(%)	
Psikotik Bulgu	var	15 (%25,4)	20 (%33,9)	24 (%40,7)	p=0,626
	yok	22 (%32,8)	22 (%32,8)	23 (%34,3)	
Ailede Psikoz	var	9 (%36,0)	4 (%16,0)	12 (%48,0)	p=0,179
	yok	29 (%29,9)	34 (%35,1)	34 (%35,1)	
Cezaevi öyküsü	var	13 (%26,5)	18 (%36,7)	18 (%36,7)	p=0,779
	yok	25 (%31,6)	25 (%31,6)	29 (%36,7)	
İntihar Girişimi	var	10 (%31,3)	8 (%25,0)	14 (%43,8)	p=0,461
	yok	28 (%29,2)	35 (%36,5)	33 (%34,4)	
Kendine zarar verici davranış	var	13 (%26,5)	20 (%40,8)	16 (%32,7)	p=0,395
	yok	25 (%31,6)	23 (%29,1)	31 (%39,2)	

4.2.3. COMT geni Val158Met varyantına ait veriler

COMT geni Val158Met bölgesi PCR ürününe ve NlaIII restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.3’de yer almaktadır. COMT Val158Met varyantına ait genotip ve allel frekansları KG ve MKB olan grup arasında karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). KG ve MKB olan grupta Hardy-Weinberg dengesinden sapma gösterdiği tespit edilmiştir ($p:0,002$, $p:0,005$). MKB ve KG’da elde edilen bulgular Tablo 4.9’da gösterilmiştir



Şekil 4-3: COMT geni Val158Met varyantına ait jel görüntüleme sonuçlarına göre 1:belirteç; 2: pcr ürünü; 3,4: Met/Met; 5,6: Val/Met ve 7: Val/Val.

Tablo 4-9: COMT geni Val158Met varyantı genotip ve allel dağılımı

COMT Val158Met	KG N (%)	MKB olan Grup N (%)	p
Genotip			
Val/Val	35 (%36,5)	54 (%40,0)	p=0,566
Val/Met	33 (%34,4)	50 (%37,0)	
Met/Met	28 (%29,2)	31 (%23,0)	
Toplam	96(%100)	135(%100)	
Allel			
Val	103(53,6)	158(58,5)	p=0,298
Met	89(46,4)	112(41,5)	
Toplam	192(%100)	270(%100)	
HWEp	0,002	0,005	

4.2.3.1. COMT geni Val158Met varyantının sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması

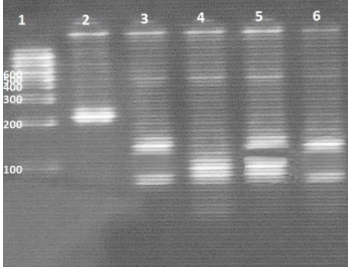
Madde kullanım bozukluğunun tespit edildiği hasta grubunda araştırılan klinik parametrelerin COMT geni Val158Met varyantını sonuçları bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4-10: COMT geni Val158Met varyantının çeşitli parametrelere göre genotip dağılımı

		COMTVal158Met			p
		Val/Val N(%)	Val/Met N(%)	Met/Met N(%)	
Psikotik Bulgu	var	27 (%46,6)	20 (%34,5)	11 (%19,0)	p=0,569
	yok	25 (%37,3)	28 (%41,8)	14 (%20,9)	
Ailede Psikoz	var	8 (%33,3)	13 (%54,2)	3 (%12,5)	P=0,186
	yok	43 (%44,3)	33 (%34,0)	21 (%21,6)	
Cezaevi öyküsü	var	20 (%40,8)	20 (%40,8)	9 (%18,4)	p=0,870
	yok	32 (%41,0)	29 (%37,2)	17 (%21,8)	
İntihar Girişimi	var	11 (%34,4)	13 (%40,6)	8 (%25,0)	p=0,630
	yok	41 (%43,2)	36 (%37,9)	18 (%18,9)	
Kendine zarar verici davranış	var	22 (%44,9)	17 (%34,7)	10 (%20,4)	p=0,734
	yok	30 (%38,5)	32 (%41,0)	16 (%20,5)	

4.2.4. COMT geni Val108Met varyantına ait veriler

COMT geni Val108Met bölgesi PCR ürünü ile NlaIII restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.4'de yer almaktadır. COMT geni Val108Met varyantına ait genotip ve allel frekansları KG ve MKB olan gruplar arasında karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). KG ve MKB olan grubun Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermediği tespit edilmiştir ($p:0,065$, $p:0,942$). MKB ve KG'da elde edilen bulgular Tablo 4.11'de gösterilmiştir.



Şekil 4-4: COMT geni Val108Met varyantı jel görüntüleme sonuçlarına göre 1: belirteç; 2: pcr ürünü; 3,6: Val/Val; 5: Val/Met ve 4: Met/Met.

Tablo 4-11: COMT geni Val108Met varyantı genotip ve allel dağılımı

COMT Val108Met	KG	MKB olan		p
		KG	Grup	
	N (%)	N (%)		
Genotip	Val/Val 37 (%37)	41 (%30,6)		p=0,367
	Val/Met 40 (%40)	66 (%49,3)		
	Met/Met 23 (%23)	27 (%20,1)		
	Toplam 100(%100)	134(%100)		
Allel	Val 114(57)	148(55,2)		p=0,702
	Met 86(43)	120(44,8)		
	Toplam 200(%100)	268(%100)		
HWEp	0,065	0,942		

4.2.4.1. COMT geni Val108Met varyantı sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması

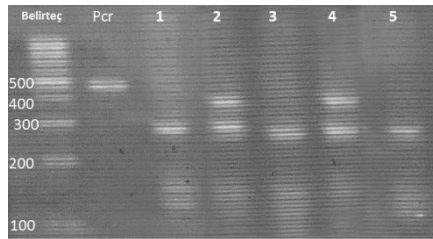
Madde kullanım bozukluğunun tespit edildiği hasta grubunda klinik parametrelerin COMT geni Val108Met varyantının sonuçları bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4-12: COMT geni Val108Met varyantının çeşitli parametrelere göre genotip dağılımı

		COMTVal108Met			p
		Val/Val N(%)	Val/Met N(%)	Met/Met N(%)	
Psikotik Bulgu	var	20 (%34,5)	29 (%50,0)	9 (%15,5)	p=0,703
	yok	20 (%29,9)	33 (%49,3)	14 (%20,9)	
Ailede Psikoz	var	6 (%24,0)	16 (%64,0)	3 (%12)	p=0,221
	yok	33 (%34,4)	43 (%44,8)	20 (%20,8)	
Cezaevi öyküsü	var	20 (%40,8)	20 (%40,8)	9 (%18,4)	p=0,242
	yok	21 (%26,9)	52 (53,8)	15 (%19,2)	
İntihar Girişimi	var	9 (%29,0)	15 (%48,4)	7 (%22,6)	p=0,806
	yok	32 (%33,3)	47 (%49,0)	17 (17,7)	
Kendine zarar verici davranış	var	13 (%26,5)	26 (%53,1)	10 (%20,4)	p=0,547
	yok	28 (%35,9)	36 (%46,2)	14 (%17,9)	

4.2.5. IL-17 geni 7488A/G varyantına ait veriler

IL-17 geni 7488A/G varyantı PCR ürünü ile NlaIII restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.5’de yer almaktadır. IL-17 geni 7488A/G varyantına ait genotip ve allel frekansları KG ve MKB olan gruplar arasında karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). KG ve MKB olan grubun Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermediği tespit edilmiştir ($p:0,486$, $p:0,590$). MKB ve KG’da elde edilen bulgular Tablo 4.13’te gösterilmiştir.



Şekil 4-5: IL-17 geni -7488A/G varyantı jel sonuçlarına göre 1,3,5: AA ve 2,4: GA.

Tablo 4-13: IL-17 geni 7488A/G varyantının genotip ve allel dağılımı

IL-17 7488A/G	KG N (%)	MKB olan		p
		Grup N (%)		
Genotip				
G/G	0 (%0)	0 (%0)		
G/A	13 (%13)	12 (%8,8)		p=0,207
A/A	87 (%87)	124 (%91,2)		
Toplam	100(%100)	136(%100)		
Allel				
G	13(6,5)	12(4,4)		p=0,317
A	187(93,5)	260(95,6)		
Toplam	200(%100)	268(%100)		
HWEp	0,486	0,590		

4.2.5.1. IL-17 geni 7488A/G varyantına ait sonuçların klinik parametrelerle karşılaştırılması

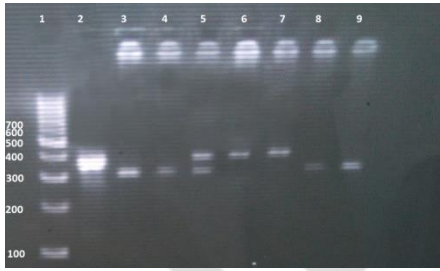
Madde kullanım bozukluğunun tespit edildiği hasta grubunda klinik parametrelerin IL-17 geni 7488A/G varyantı sonuçları bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4-14: IL-17 geni 7488A/G varyantının klinik parametrelere karşılaştırılması

		IL-17 7488A/G			p
		G/G N(%)	G/A N(%)	A/A N(%)	
Psikotik Bulgu	Var	0 (%0)	7 (%11,9)	52 (%88,1)	p=0,242
	Yok	0 (%0)	4 (%6,0)	63 (%94,0)	
Ailede Psikoz	Var	0 (%0)	8 (%8,2)	89 (%91,8)	p=0,694
	Yok	0 (%0)	3 (%12,0)	22 (%88,0)	
Cezaevi öyküsü	Var	0 (%0)	4 (%8,2)	45 (%91,8)	p=1
	Yok	0 (%0)	8 (%10,1)	71 (%89,9)	
İntihar Girişimi	Var	0 (%0)	5 (%15,6)	27 (%84,4)	p=0,173
	Yok	0 (%0)	7 (%7,3)	89 (%92,7)	
Kendine zarar verici davranış	Var	0 (%0)	6 (%12,2)	43 (%87,8)	p=0,534
	Yok	0 (%0)	6 (%7,6)	73 (%92,4)	

4.2.6. UCP2 geni -866A/G varyantına ait veriler

UCP2 geni -866A/G varyantı PCR ürünü ile MluI restriksiyon enzimi kesim ürünlerine ait örnek jel görüntüsü Şekil 4.6'de yer almaktadır. UCP2 geni -866A/G varyantına ait genotip ve allel frekansları KG ve MKB olan grup arasında karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). KG'nun Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermediği, MKB olan grupta ise sapma gösterdiği tespit edilmiştir ($p:0,155$, $p:0,042$). MKB ve KG'da elde edilen bulgular Tablo 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4-6: UCP2 geni -866A/G varyantının jel görüntüleme sonuçlarına göre 3,4,8,9: GG; 5: AG ve 6,7: AA.

Tablo 4-15: UCP2 geni -866A/G varyantı genotip ve allel dağılımı

UCP2 -866A/G	KG N (%)	MKB olan Grup N (%)	P
Genotip			
G/G	19 (%19)	36 (%26,5)	p=0,309
G/A	41 (%41)	56 (%41,2)	
A/A	40 (%40)	44 (%32,4)	
Toplam	100(%100)	136(%100)	
Allel			
G	77(38,5)	128(47)	p=0,064
A	123(61,5)	144(53)	
Toplam	200(%100)	268(%100)	
HWEp	0,155	0,042	

4.2.6.1. UCP2 geni -866A/G varyantı sonuçlarının çeşitli klinik parametrelerle karşılaştırılması

Madde kullanım bozukluğunun tespit edildiği hasta grubunda klinik parametrelerin UCP2 geni -866A/G varyantı sonuçları bakımından karşılaştırıldığında

elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4-16: UCP2geni -866A/G varyantının çeşitli parametrelere göre genotip dağılımı

		UCP2 -866A/G			p
		G/G N(%)	G/A N(%)	A/A N(%)	
Psikotik Bulgu	var	14 (%23,7)	27 (%45,8)	18 (%30,5)	p=0,625
	yok	19 (%28,4)	25 (%37,3)	23 (%34,3)	
Ailede Psikoz	var	5 (%20,0)	10 (%40,0)	10 (%40,0)	p=0,584
	yok	28 (%28,9)	39 (%40,2)	30 (%30,9)	
Cezaevi öyküsü	var	11 (%22,4)	17 (%34,7)	21 (%42,9)	p=0,162
	yok	23 (%29,1)	35 (%44,3)	21 (%26,6)	
İntihar Girişimi	var	10 (%31,3)	14 (%43,8)	8 (%25,0)	p=0,535
	yok	24 (%25,0)	38 (%39,6)	34 (%35,4)	
Kendine zarar verici davranış	var	13 (%26,5)	19 (%38,8)	17 (%34,7)	p=0,927
	yok	21 (%26,6)	33 (%41,8)	25 (%31,6)	

4.2.7. Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin aile verilerinin genotipler bakımından karşılaştırılması

MKB olan bireylerin ailelerinde sigara, alkol ve madde kullanımları incelendi ve ailelerinde sigara, alkol ve madde kullanımı olanlar ile olmayanlar 4 gendeki 6 varyant açısından karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlarda istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi. Verilere ait sonuçlar Tablo 4.17, tablo 4.18, tablo 4.19, tablo 4.20, tablo 4.21 ve tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4-17: MKB olan bireylere ait aile verilerinin COMTVal158Met açısından karşılaştırılması

		COMTVal158Met			
		Val/Val	Val/Met	Met/Met	
		N(%)	N(%)	N(%)	p
Ailede Sigara	var	37 (%36,3)	43 (%42,2)	22 (%21,6)	
Kullanımı	yok	14 (%58,3)	6 (%25,0)	4 (%16,7)	p=0,133
Ailede Alkol	var	15 (%39,5)	13 (%34,2)	10 (%26,39)	
Kullanımı	yok	36 (%42,9)	32 (%38,1)	16 (%19,0)	p=0,661
Ailede Madde	var	3 (%23,1)	7 (%53,8)	3 (%23,1)	
Kullanımı	yok	48 (%43,2)	40 (%36,0)	23 (%20,7)	p=*

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-18: MKB olan bireylerin aile verilerinin COMTVal108Met açısından karşılaştırılması

		COMTVal108Met			
		Val/Val	Val/Met	Met/Met	
		N(%)	N(%)	N(%)	p
Ailede Sigara	var	34 (%33,3)	47 (%46,1)	21 (%20,6)	
Kullanımı	yok	7 (%29,2)	14 (%58,3)	3 (%12,5)	p=0,503
Ailede Alkol	var	13 (%34,2)	15 (%39,5)	10 (%26,3)	
Kullanımı	yok	27 (%32,1)	43 (%51,2)	14 (%16,7)	p=0,363
Ailede Madde	var	3 (%23,1)	8 (%61,5)	2 (%15,4)	
Kullanımı	yok	37 (%33,3)	52 (%46,8)	22 (%19,8)	P=*

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-19: MKB olan bireylerin aile verilerinin CNR2 rs2501432 açısından karşılaştırılması

		CNR2 rs2501432			
		T/T	T/C	C/C	
		N(%)	N(%)	N(%)	P
Ailede Sigara	var	12 (%11,8)	36 (%35,3)	54 (%52,9)	
Kullanımı	yok	6 (%24,0)	9 (%36,0)	10 (%40,0)	p=0,248
Ailede Alkol	var	7 (%18,4)	9 (%23,7)	22 (%57,9)	
Kullanımı	yok	11 (%12,9)	35 (%41,2)	39 (%45,9)	p=0,170
Ailede Madde	var	5 (%38,5)	1 (%7,7)	7 (%58,3)	
Kullanımı	yok	13 (%11,6)	44 (%39,3)	55 (%49,1)	p=*

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-20: MKB olan bireylerin aile verilerinin CNR2 rs2229579 açısından karşılaştırılması

		CNR2 rs2229579			P
		T/T	T/C	C/C	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Ailede Sigara	var	29 (%28,4)	34 (%33,3)	39 (%38,2)	p=0,739
Kullanımı	yok	9 (%36,0)	8 (%32,0)	8 (%32,0)	
Ailede Alkol	var	14 (%36,8)	11 (%28,9)	13 (%34,2)	p=0,549
Kullanımı	yok	24 (%28,2)	32 (%37,6)	29 (%34,1)	
Ailede Madde	var	4 (%30,8)	3 (%23,1)	6 (%46,2)	p=*
Kullanımı	yok	34 (%30,4)	40 (%35,7)	38 (%33,9)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-21: MKB olan bireylerin aile verilerinin IL-17-7488A/G açısından karşılaştırılması

		IL-17 7488A/G			P
		G/G	G/A	A/A	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Ailede Sigara	var	0 (%0)	10 (%9,8)	92 (%90,2)	p=0,782
Kullanımı	yok	0 (%0)	2 (%8,0)	23 (%92,0)	
Ailede Alkol	var	0 (%0)	4 (%10,5)	34 (%89,5)	p=0,847
Kullanımı	yok	0 (%0)	8 (%9,4)	77 (%90,6)	
Ailede Madde	var	0 (%0)	1 (%7,7)	12 (%92,3)	p=*
Kullanımı	yok	0 (%0)	11 (%9,8)	101 (%90,2)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-22: MKB olan bireylerin aile verilerinin UCP2-866A/G açısından karşılaştırılması

		UCP2 -866A/G			P
		G/G	G/A	A/A	
		N(%)	N(%)	N(%)	
Ailede Sigara	var	29 (%28,4)	39 (%38,2)	34 (%33,3)	p=0,441
Kullanımı	yok	5 (%20,0)	13 (%52,0)	7 (%28,0)	
Ailede Alkol	var	14 (%36,8)	15 (%39,5)	9 (%23,7)	p=0,214
Kullanımı	yok	19 (%22,4)	37 (%43,5)	29 (%34,1)	
Ailede Madde	var	2 (%15,4)	5 (%38,5)	6 (%46,2)	p=*
Kullanımı	yok	31 (%27,7)	47 (%42,0)	34 (%30,4)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

4.2.8. Kontrol grubu erkek bireyler ile Madde kullanım bozukluğu olan erkek bireylerin genotip ve allel frekansı bakımından karşılaştırılması

MKB olan erkek bireyler ile kontrol grubunda bulunan erkek bireyler 4 gendeki 6 varyant açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu elde edilen verilerde CNR2 geni rs2229579 varyantında hem genotip hemde allel frekansı bakımından istatistiki açıdan anlam saptanırken ($p < 0,05$); diğer genlerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Gen bölgelerine ait sonuçlar Tablo 4.23 ve Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4-23: MKB olan erkekler ile kontrol grubu erkeklerinin araştırılan gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen	MKB olan Erkek N (%)	Kontrol Grubu Erkek N (%)	p
IL-17 -7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	p=0,112
	GA	12 (%9,1)	
	AA	120 (%90,9)	
	Toplam	132 (%100)	
IL-17 -7488A/G Allel	G	12 (%4,5)	p=0,084
	A	252 (%95,5)	
	Toplam	264 (%100)	
UCP2 -866A/G Genotip	GG	35 (%26,5)	p=0,334
	GA	53 (%40,2)	
	AA	44 (%33,3)	
	Toplam	132 (%100)	
UCP2 -866A/G Allel	G	123 (%46,6)	p=0,125
	A	141 (%53,4)	
	Toplam	24 (%100)	

Tablo 4-24: MKB olan erkekler ile kontrol grubu erkeklerinin araştırılan gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen		MKB olan Erkek N (%)	Kontrol Grubu Erkek N (%)	p
COMT Val158Met Genotip	Val/Val	53 (%40,5)	17 (%37,0)	p=0,663
	Val/Met	47 (%35,9)	15 (%32,6)	
	Met/Met	31 (%23,7)	14 (%30,4)	
	Toplam	131 (%100)	46 (%100)	
COMT Val158Met Allel	Val	153 (%58,4)	49 (%53,3)	p=0,392
	Met	109 (%41,6)	43 (%46,7)	
	Toplam	262 (%100)	92 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	Val/Val	39 (%30,0)	19 (%39,6)	p=0,476
	Val/Met	64 (%49,2)	20 (%41,7)	
	Met/Met	27 (%20,8)	9 (%18,8)	
	Toplam	130 (%100)	48 (%100)	
COMT Val108Met Allel	Val	142 (%54,6)	58 (%60,4)	p=0,328
	Met	118 (%45,4)	38 (%39,6)	
	Toplam	260 (%100)	96 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	18 (%13,6)	6 (%12,5)	p=0,964
	TC	47 (%35,6)	18 (%37,5)	
	CC	67 (%50,8)	24 (%50,0)	
	Toplam	132 (%100)	48 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	83 (%31,4)	30 (%31,3)	p=0,973
	C	181 (%68,6)	66 (%68,8)	
	Toplam	264 (%100)	96 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	36 (%27,3)	2 (%4,2)	p=0,002
	TC	46 (%34,8)	18 (%37,5)	
	CC	50 (%37,9)	28 (%58,3)	
	Toplam	132 (%100)	48 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	118 (%44,7)	22 (%22,9)	p=0,000
	C	146 (%55,3)	74 (%77,1)	
	Toplam	24 (%100)	96 (%100)	

4.2.9. Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları ve demografik veriler bakımından karşılaştırılması

MKB olan bireyler maddeye başlama yaşı bakımından incelendi. Çok erken başlama yaşı olarak tanımlanan 15 yaş ve altında 49 (%38,6), 15 yaş üstünde 78 (%61,4) birey ; maddeye erken başlama yaşı olarak tanımlanan 18 yaş ve altında 92 (%72,4), 18 yaş üstü 35 (%27,6) birey çalışmada yer almaktadır. Maddeye başlama yaşı çok erken olanlar (15 yaş altı) ile erken olanlar (18 yaş altı) hem gen varyantları hem de madde kullanımına ait demografik veriler bakımından karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.25 ve Tablo 4.26'daki verilere göre 15 yaş altı ve üstü karşılaştırıldığında CNR2 rs2501432 varyantı allel frekanslarında anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gen varyantlarında hem genotip hem de allel bakımından istatistiki bir anlam saptanmamıştır ($p<0,05$). Tablo 4.27 ve Tablo 4.28'de karşılaştırılan verilere göre; her iki grupta da madde kullanım yolu olarak çekmek/solumak, diğer kullanım yollarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Madde kullanımına bağlı psikozun maddeye başlama yaşı 18 ve altı olanlarda yüksek olduğu görülmüş olup istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kendine zarar verici davranış bakımından gruplar karşılaştırıldığında 15 yaş altı ve üstü olarak belirlenen grupta anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Her iki grupta da yaygın kullanılan madde olarak sentetik kannabinoidin, diğer maddelere göre daha yüksek oranda kullanımının olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.27).

Tablo 4-25: Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen		MKB grubu		p	MKB grubu		p
		Maddeye başlama yaşı			Maddeye başlama yaşı		
		<=15 N (%)	>15 N (%)		<=18 N (%)	>18 N (%)	
COMT Val158Met Genotip	Val/Val	23 (%46,9)	29 (%37,7)	p=0,569	39 (%42,9)	13 (%37,1)	p=0,122
	Val/Met	16 (%32,7)	31 (%40,3)		36 (%39,6)	10 (%28,6)	
	Met/Met	10 (%20,4)	17 (%22,1)		16 (%17,6)	12 (%34,3)	
	Toplam	49 (%100)	77 (%100)		91 (%100)	35 (%100)	
COMT Val158Met Allel	Val	62 (%63,3)	89 (%57,8)	p=0,387	114 (%62,6)	36 (%51,4)	p=0,104
	Met	36 (%36,7)	65 (%42,2)		68 (%37,4)	34 (%48,6)	
	Toplam	98 (%100)	154 (%100)		182 (%100)	70 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	Val/Val	13 (%27,1)	27 (%34,6)	p=0,151	31 (%34,1)	9 (%25,7)	p=0,172
	Val/Met	28 (%58,3)	32 (%47,6)		45 (%49,1)	15 (%42,9)	
	Met/Met	7 (%14,6)	19 (%24,4)		15 (%16,5)	11 (%31,4)	
	Toplam	48 (%100)	78 (%100)		91 (%100)	35 (%100)	
COMT Val108Met Allel	Val	54 (%56,3)	86 (%55,1)	p=0,861	107 (%58,8)	33 (%47,1)	p=0,095
	Met	42 (%43,7)	70 (%44,9)		75 (%41,2)	37 (%52,9)	
	Toplam	96 (%100)	156 (%100)		182 (%100)	70 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	4 (%8,2)	14 (%17,9)	p=0,180	11 (%12,0)	7 (%20,0)	p=0,419
	TC	16 (%32,7)	29 (%37,2)		32 (%34,8)	13 (%37,1)	
	CC	29 (%59,2)	35 (%44,9)		49 (%53,3)	15 (%42,9)	
	Toplam	49 (%100)	78 (%100)		92 (%100)	35 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	24 (%24,5)	57 (%36,5)	p=0,044	54 (%29,3)	27 (%38,6)	p=0,158
	C	74 (%75,5)	99 (%3,5)		130 (%70,7)	43 (%61,4)	
	Toplam	98 (%100)	156 (%100)		184 (%100)	70 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	14 (%28,6)	21 (%26,9)	p=0,649	28 (%30,4)	7 (%0,0)	p=0,496
	TC	15 (%30,6)	30 (%38,5)		31 (%33,7)	14 (%40,0)	
	CC	20 (%40,8)	27 (%34,6)		33 (%35,9)	14 (%40,0)	
	Toplam	49 (%100)	78 (%100)		92 (%100)	35 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	43 (%43,9)	72 (%46,2)	p=0,722	87 (%47,3)	28 (%40,0)	p=0,297
	C	55 (%56,1)	84 (%53,8)		97 (%52,7)	42 (%60,0)	
	Toplam	98 (%100)	156 (%100)		184 (%100)	70 (%100)	

Tablo 4-26: Madde kullanmaya başlama yaşının gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen	MKB grubu			MKB grubu		
	Maddeye başlama yaşı		p	Maddeye başlama yaşı		p
	<=15 N (%)	>15 N (%)		<=18 N (%)	>18 N (%)	
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	p=1
	GA	5 (%10,2)	7 (%9,0)	9 (%9,8)	3 (%8,6)	
	AA	44 (%89,8)	71 (%91,0)	83 (%90,2)	32 (%91,4)	
	Toplam	49 (%100)	78 (%100)	92 (%100)	35 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	5 (%5,1)	7 (%4,5)	9 (%4,9)	3 (%4,3)	p=0,838
	A	93 (%94,9)	149 (%95,5)	175 (%95,1)	67 (%95,1)	
	Toplam	98 (%100)	156 (%100)	184 (%100)	70 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	11 (%22,4)	21 (%26,9)	23 (%25,0)	9 (%25,7)	p=0,147
	GA	17 (%34,7)	37 (%47,4)	35 (%38,0)	19 (%54,3)	
	AA	21 (%42,9)	20 (%25,6)	34 (%37,0)	7 (%20,0)	
	Toplam	49 (%100)	78 (%100)	92 (%100)	35 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	39 (%39,8)	79 (%50,6)	81 (%44,0)	37 (%52,8)	p=0,207
	A	59 (%60,2)	77 (%49,4)	103 (%56,0)	33 (%47,2)	
	Toplam	98 (%100)	156 (%100)	184 (%100)	70 (%100)	

Tablo 4-27: Madde kullanmaya başlama yaşının demografik veriler bakımından karşılaştırılması

		Maddeye başlama yaşına göre					
		<=15	>15	p	<=18	>18	p
		N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
Alkol kullanımı	Var	23 (%46,9)	34 (%44,7)	p=0,855	42 (%45,7)	13 (%43,3)	p=1
	Yok	26 (%53,1)	42 (%55,3)		50 (%54,3)	17 (%56,7)	
	Toplam	49 (%100)	76 (%100)		92 (%100)	30 (%100)	
Yaygın Kullanılan Madde	SK	31 (%63,3)	41 (%52,6)	p=0,343	55 (%59,8)	14 (%46,7)	p=0,041
	Kannabinoid	10 (%20,4)	16 (%20,5)		20 (%21,7)	5 (%16,7)	
	Eroin	8 (%16,3)	13 (%16,7)		15 (%16,3)	6 (%20,0)	
	Diğer	0 (%0)	8 (%10,3)		2 (%2,2)	5 (%16,6)	
Madde kullanım yolu	Toplam	49 (%100)	78 (%100)	p=0,021	92 (%100)	30 (%100)	p=0,012
	Çekmek/solumak	46 (%97,9)	61 (%81,3)		83 (%93,3)	22 (%73,3)	
	Yemek/içmek	0 (%0)	9 (%12,0)		3 (%3,4)	5 (%16,7)	
	Enjeksiyon	1 (%2,1)	5 (%6,7)		3 (%3,4)	3 (%10,0)	
Madde kullanım sıklığı	Toplam	47 (%100)	75 (%100)	p=0,728	89 (%100)	30 (%100)	p=0,404
	Hergün	40 (%90,9)	52 (%92,9)		68 (%93,2)	21 (%87,5)	
	Haftada 2-3	4 (%9,1)	4 (%7,1)		5 (%6,8)	3 (%12,5)	
	Toplam	44 (%100)	58 (%100)		73 (100)	24 (%100)	

Tablo 4-27: Madde kullanmaya başlama yaşının demografik veriler bakımından karşılaştırılması (devamı)

		Maddeye başlama yaşına göre					
		<=15	>15	p	<=18	>18	p
		N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
Çoklu madde kullanımı	Var	28 (%58,3)	38 (%50,0)	p=0,460	53 (%58,2)	11 (%36,7)	p=0,057
	Yok	20 (%41,7)	38 (%50,0)		38 (%41,8)	19 (%63,3)	
	Toplam	48 (%100)	76 (%100)		91 (%100)	30 (%100)	
Tedavi girişimi	Yatarak	33 (%67,3)	45 (%60,0)	p=0,451	56 (%60,9)	19 (%65,5)	p=0,827
	Ayakta	16 (%32,7)	30 (%40,0)		36 (%39,1)	10 (%34,5)	
	Toplam	49 (%100)	75 (%100)		92 (%100)	29 (%100)	
Daha önce tedavisi	Var	24 (%55,8)	42 (%72,4)	p=0,095	44 (%61,1)	19 (%73,1)	p=0,343
	Yok	19 (%44,2)	16 (%27,6)		28 (%38,9)	7 (%26,9)	
	Toplam	43 (%100)	58 (%100)		72 (%100)	26 (%100)	
Psikotik bulgu	Var	20 (%41,8)	39 (%52,0)	p=0,274	40 (%44,4)	16 (%53,3)	p=0,408
	Yok	28 (%58,3)	36 (%48,0)		50 (%55,6)	14 (%46,7)	
	Toplam	48 (%100)	75 (%100)		90 (%100)	30 (%100)	
Psikoz tanısı	Madde kullanımına bağlı psikoz	17 (%94,4)	26 (%70,3)	p=0,428	34 (%91,9)	7 (%46,7)	p=0,010
	diğer	1 (%5,)	11 (%29,7)		3 (%8,1)	8 (%53,4)	
	Toplam	18 (%100)	37 (%100)		37 (%100)	15 (%100)	
İntihar girişimi	Var	17 (%34,7)	15 (%19,7)	p=0,092	23 (%25,0)	7 (%23,3)	p=1
	Yok	32 (%65,3)	61 (%80,3)		69 (%75,0)	23 (%76,7)	
	Toplam	49 (%100)	76 (%100)		92 (%100)	30 (%100)	
Kendine zarar verici davranış	Var	25 (%51,0)	24 (%31,6)	p=0,039	40 (%43,5)	8 (%26,7)	p=0,133
	Yok	24 (%49,0)	52 (%68,4)		52 (%56,5)	22 (%73,3)	
	Toplam	49 (%100)	76 (%100)		92 (%100)	30 (%100)	
Kendine zarar verme şekli	Jilet	25 (%100)	18 (%85,7)	p=0,088	38 (%97,4)	5 (%71,4)	p=0,056
	Diğer	0 (%0)	3 (%14,3)		1 (%2,6)	2 (%28,6)	
	Toplam	25 (%100)	21 (%100)		39 (%100)	7 (%100)	
Cezaevi öyküsü	Var	20 (%40,8)	28 (%36,8)	p=0,708	36 (%39,1)	12 (%40,0)	p=1
	Yok	29 (%59,2)	48 (%63,2)		56 (%60,9)	18 (%60,0)	
	Toplam	49 (%100)	76 (%100)		92 (%100)	30 (%100)	

4.2.10. Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması

MKB olan bireyler çoklu madde kullanımı olup olmaması açısından incelendi. Çoklu madde kullanımı olan 66 birey ile tek bir madde kullanan 61 birey çalışmada

araştırılan genlerin varyantları bakımından karşılaştırıldı. Tablo 4.28 ve Tablo 4.29da verilen bilgilere göre COMT Val158Met ve COMT Val108Met varyantlarına ait genotip ve allel frekansları bakımından iki grubun karşılaştırılmasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer genlerin varyantları bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Tablo 4-27: Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması (1)

Gen Adı	Çoklu madde kullanımı		p	
	Var N(%)	Yok N(%)		
COMT Val158Met Genotip	Val/Val	35 (%53,0)	17 (%28,3)	p=0,013
	Val/Met	22 (%33,3)	26 (%43,3)	
	Met/Met	9 (%13,6)	17 (%28,3)	
	Toplam	66 (%100)	60 (%100)	
COMT Val158Met Allel	Val	92 (%69,7)	60 (%50)	p=0,001
	Met	40 (%30,3)	60 (%50)	
	Toplam	132 (%100)	120 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	Val/Val	25 (%38,5)	15 (%24,6)	P=0,033
	Val/Met	33 (%50,8)	29 (%47,5)	
	Met/Met	7 (%10,8)	17 (%27,9)	
	Toplam	65 (%100)	61 (%100)	
COMT Val108Met Allel	Val	83 (%63,8)	59 (%48,4)	p=0,013
	Met	47 (%36,2)	63 (%51,6)	
	Toplam	130 (%100)	122 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	8 (%12,1)	10 (%16,4)	p=0,778
	TC	23 (%34,8)	21 (%34,4)	
	CC	35 (%53,0)	30 (%49,2)	
	Toplam	66 (%100)	61 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	39 (%29,5)	41 (%33,6)	p=0,486
	C	93 (%70,5)	81 (%66,4)	
	Toplam	132 (%100)	122 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	18 (%27,3)	20 (%32,8)	p=0,765
	TC	22 (%33,3)	20 (%32,8)	
	CC	26 (%39,4)	21 (%34,4)	
	Toplam	66 (%100)	61 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	58 (%43,9)	60 (%49,2)	p=0,402
	C	74 (%56,1)	62 (%50,8)	
	Toplam	132 (%100)	122 (%100)	

Tablo 4-28: Tek bir madde kullanımı ile çoklu madde kullanımının gen varyantları bakımından karşılaştırılması (devamı)

Gen Adı	Çoklu madde kullanımı		P	
	Var N(%)	Yok N(%)		
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	p=0,655
	GA	5 (%7,6)	7 (%11,5)	
	AA	61 (%92,4)	54 (%88,5)	
	Toplam	66 (%100)	61 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	5 (%3,8)	7 (%5,7)	p=0,464
	A	127 (%96,2)	115 (%94,3)	
	Toplam	132 (%100)	122 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	16 (%24,2)	18 (%29,5)	p=0,738
	GA	27 (%40,9)	25 (%41,0)	
	AA	23 (%34,8)	18 (%29,5)	
	Toplam	66 (%100)	61 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	59 (%44,7)	61 (%50)	p=0,682
	A	53 (%40,3)	61 (%50)	
	Toplam	132 (%100)	122 (%100)	

4.2.11. Kontrol grubunun sentetik kannabinoid, kannabinoid, eroin ve ekstazi kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Kontrol grubu; sentetik kannabinoid (SK), kannabinoid (K), eroin (E) ve ekstazi (EX) gibi maddeleri yaygın olarak kullanan gruplarla hem genotip hem de allel frekansları bakımından karşılaştırılıp incelendi. Ekstazi kullanan bireylerin sayısı az olduğundan KG ile karşılaştırma sonrası p değeri hesaplanamamıştır. Ancak kontrol grubunun SK, K ve E kullanan gruplarla karşılaştırılması sonucunda CNR2 geni rs2229579 varyantı bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,05$) rs2501432 varyantı hem genotip hem allel frekansı bakımından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,05$). UCP2 geni -866A/G varyantı genotip karşılaştırılmasında kontrol grubu ve kannabinoid kullanan grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer gen varyantları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$). Karşılaştırma sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 4.30 ve Tablo 4.31'de verilmiştir.

Tablo 4-29: Kontrol grubunun SK, K, E ve EX kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı		Grup		p	Grup		P
		KG N(%)	SK N(%)		KG N(%)	K N(%)	
COMT Val158Met Genotip	HH	35 (%36,5)	33 (%41,8)	p=0,750	35 (%36,5)	13 (%48,1)	p=0,157
	HL	33 (%34,4)	26 (%32,9)		33 (%34,4)	11 (%40,7)	
	LL	28 (%29,2)	20 (%25,3)		28 (%29,2)	3 (%11,1)	
	Toplam	96 (%100)	79 (%100)		96 (%100)	27 (%100)	
COMT Val158Met Allel	H	103 (%53,6)	92 (%58,2)	p=0,390	103 (%53,6)	37 (%68,5)	p=0,050
	L	89 (%46,4)	66 (%41,8)		89 (%46,4)	17 (%31,5)	
	Toplam	192 (%100)	158 (%100)		192 (%100)	54 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	HH	37 (%37,0)	21 (%26,6)	p=0,234	37 (%37,0)	11 (%42,3)	p=0,214
	HL	40 (%40,0)	41 (%51,9)		40 (%40,0)	13 (%50,0)	
	LL	23 (%23,0)	17 (%21,5)		23 (%23,0)	2 (%7,7)	
	Toplam	100 (%100)	79 (%100)		100 (%100)	26 (%100)	
COMT Val108Met Allel	H	114 (%57,0)	83 (%52,5)	p=0,398	114 (%57,0)	35 (%67,3)	p=0,178
	L	86 (%43,0)	75 (%47,5)		86 (%43,0)	17 (%32,7)	
	Toplam	200 (%100)	158 (%100)		200 (%100)	52 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	11 (%11,0)	13 (%16,3)	p=0,294	11 (%11,0)	1 (%3,7)	p=0,342
	TC	43 (%43,0)	26 (%32,5)		43 (%43,0)	10 (%37)	
	CC	46 (%46,0)	41 (%51,3)		46 (%46,0)	16 (%59,3)	
	Toplam	100 (%100)	80 (%100)		100 (%100)	27 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	65 (%32,5)	52 (%32,5)	p=1	65 (%32,5)	12 (%22,2)	p=0,144
	C	135 (%67,5)	108 (%67,5)		135 (%67,5)	42 (%77,8)	
	Toplam	200 (%100)	160 (%100)		200 (%100)	54 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	2 (%2,0)	22 (%27,5)	p=0,000	2 (%2,0)	9 (%33,3)	p=0,000
	TC	38 (%38,0)	28 (%35,0)		38 (%38,0)	10 (%37,0)	
	CC	60 (%60,0)	30 (%37,5)		60 (%60,0)	8 (%29,6)	
	Toplam	100 (%100)	80 (%100)		100 (%100)	27 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	42 (%21,0)	72 (%45,0)	p=0,000	42 (%21,0)	28 (%51,9)	p=0,000
	C	158 (%79,0)	88 (%55,0)		158 (%79,0)	26 (%48,1)	
	Toplam	200 (%100)	160 (%100)		200 (%100)	54 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	p=0,533	0 (%0)	0 (%0)	p=0,171
	GA	13 (%13,0)	8 (%10,0)		13 (%13,0)	1 (%3,7)	
	AA	87 (%87,0)	72 (%90,0)		87 (%87,0)	26 (%96,3)	
	Toplam	100 (%100)	80 (%100)		100 (%100)	27 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	13 (%6,5)	8 (%5,0)	p=0,546	13 (%6,5)	1 (%1,9)	0,184
	A	187 (%93,5)	152 (%95,0)		187 (%93,5)	53 (%98,1)	
	Toplam	200 (%100)	160 (%100)		200 (%100)	54 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	19 (%19,0)	24 (%30,0)	p=0,126	19 (%19,0)	6 (%22,2)	p=0,044
	GA	41 (%41,0)	23 (%28,8)		41 (%41,0)	17 (%63,0)	
	AA	40 (%40,0)	33 (%41,3)		40 (%40,0)	4 (%14,8)	
	Toplam	100 (%100)	80 (%100)		100 (%100)	27 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	79 (%39,5)	71 (%44,4)	p=0,351	79 (%39,5)	29 (%53,7)	p=0,061
	A	121 (%60,5)	89 (%55,6)		121 (%60,5)	25 (%46,3)	
	Toplam	200 (%100)	160 (%100)		200 (%100)	54 (%100)	

Tablo 4-30 Kontrol grubunun SK, K, E ve EX kullanan gruplar ile gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı		Grup		p	Grup		p
		KG N(%)	Eroin N(%)		KG N(%)	Ekstazi N(%)	
COMT Val158Met Genotip	HH	35 (%36,5)	7 (%33,3)	p=0,469	35 (%36,5)	1 (%12,5)	p=*
	HL	33 (%34,4)	10 (%47,9)		33 (%34,4)	3 (%37,5)	
	LL	28 (%29,2)	4 (%19,0)		28 (%29,2)	4 (%50,0)	
	Toplam	96 (%100)	21 (%100)		96 (%100)	8 (%100)	
COMT Val158Met Allel	H	103 (%53,6)	24 (%57,1)	p=0,680	103 (%53,6)	5 (%31,3)	p=*
	L	89 (%46,4)	18 (%42,9)		89 (%46,4)	11 (%68,7)	
	Toplam	192 (%100)	42 (%100)		192 (%100)	16 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	HH	37 (%37,0)	8 (%38,1)	p=0,922	37 (%37,0)	1 (%12,5)	p=*
	HL	40 (%40,0)	9 (%42,9)		40 (%40,0)	3 (%37,5)	
	LL	23 (%23,0)	4 (%19,0)		23 (%23,0)	4 (%50,0)	
	Toplam	100 (%100)	21 (%100)		100 (%100)	8 (%100)	
COMT Val108Met Allel	H	114 (%57,0)	25 (%59,5)	p=0,763	114 (%57,0)	5 (%31,3)	p=*
	L	86 (%43,0)	17 (%40,5)		86 (%43,0)	11 (%68,7)	
	Toplam	200 (%100)	42 (%100)		200 (%100)	16 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	11 (%11,0)	4 (%19,0)	p=0,520	11 (%11,0)	2 (%25,0)	p=*
	TC	43 (%43,0)	7 (%33,3)		43 (%43,0)	4 (%50,0)	
	CC	46 (%46,0)	10 (%47,6)		46 (%46,0)	2 (%25,0)	
	Toplam	100 (%100)	21 (%100)		100 (%100)	8 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	65 (%32,5)	15 (%35,7)	p=0,687	65 (%32,5)	8 (%50,0)	p=*
	C	135 (%67,5)	27 (%64,3)		135 (%67,5)	8 (%50,0)	
	Toplam	200 (%100)	42 (%100)		200 (%100)	16 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	2 (%2,0)	5 (%23,8)	p=0,000	2 (%2,0)	2 (%25,0)	p=*
	TC	38 (%38,0)	7 (%33,3)		38 (%38,0)	1 (%12,5)	
	CC	60 (%60,0)	9 (%42,9)		60 (%60,0)	5 (%62,5)	
	Toplam	100 (%100)	21 (%100)		100 (%100)	8 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	42 (%21,0)	17 (%40,5)	p=0,007	42 (%21,0)	5 (%31,3)	p=*
	C	158 (%79,0)	25 (%59,5)		158 (%79,0)	11 (%68,7)	
	Toplam	200 (%100)	42 (%100)		200 (%100)	16 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	p=0,874	0 (%0)	0 (%0)	p=*
	GA	13 (%13,0)	3 (%14,3)		13 (%13,0)	0 (%0)	
	AA	87 (%87,0)	18 (%85,7)		87 (%87,0)	8 (%100)	
	Toplam	100 (%100)	21 (%100)		100 (%100)	8 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	13 (%6,5)	3 (%7,1)	p=0,878	13 (%6,5)	0 (%0)	p=*
	A	187 (%93,5)	39 (%92,9)		187 (%93,5)	16 (%100)	
	Toplam	200 (%100)	42 (%100)		200 (%100)	16 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	19 (%19,0)	2 (%9,5)	p=0,203	19 (%19,0)	4 (%50,0)	p=*
	GA	41 (%41,0)	13 (%1,9)		41 (%41,0)	3 (%37,5)	
	AA	40 (%40,0)	6 (%28,6)		40 (%40,0)	1 (%12,5)	
	Toplam	100 (%100)	21 (%100)		100 (%100)	8 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	79 (%39,5)	17 (%40,5)	0,906	79 (%39,5)	11 (%68,7)	p=*
	A	121 (%60,5)	25 (%59,5)		121 (%60,5)	5 (%31,3)	
	Toplam	200 (%100)	42 (%100)		200 (%100)	16 (%100)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamıştır.

4.2.12. Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddelere göre kendi aralarında gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Madde kullanım bozukluğu olan grupta yaygın kullanılan maddeler bakımından gruplara ayrıldı ve her grup gen varyantları bakımından birbirleri ile karşılaştırıldı. hem SK hem de K kullanan bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CNR2 geni rs2229579 varyantı hem genotip hem allale frekansı bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.33). COMT geni Val108Met varyantı bakımından SK ile K kullananlar arasında allel frekansı açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.34). SK ile hem K hem de E kullananlar karşılaştırılmış olup UCP2 - 866G/A açısından her iki grupta da anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gen varyantları açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). Karşılaştırma sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 4.32, 4.33, 4.34 ve 4.35'da verilmiştir.

Tablo 4-31: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı	Grup	Grup		p	Grup		p
		KG N(%)	SK + K N(%)		K N(%)	Eroin N(%)	
COMT Val158Met Genotip	HH	35 (%36,5)	46 (%43,4)	p=0,423	13 (%48,1)	7 (%33,3)	p=*
	HL	33 (%34,4)	37 (%34,9)		11 (%40,7)	10 (%47,9)	
	LL	28 (%29,2)	23 (%21,7)		3 (%11,1)	4 (%19,0)	
	Toplam	96 (%100)	106 (%100)		27 (%100)	21 (%100)	
COMT Val158Met Allel	H	103 (%53,6)	129 (%60,8)	p=0,143	37 (%68,5)	24 (%57,1)	p=0,250
	L	89 (%46,4)	83 (%39,2)		17 (%31,5)	18 (%42,9)	
	Toplam	192 (%100)	212 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	HH	37 (%37,0)	32 (%30,5)	p=0,258	11 (%42,3)	8 (%38,1)	p=*
	HL	40 (%40,0)	54 (%51,4)		13 (%50,0)	9 (%42,9)	
	LL	23 (%23,0)	19 (%18,1)		2 (%7,7)	4 (%19,0)	
	Toplam	100 (%100)	105 (%100)		26 (%100)	21 (%100)	
COMT Val108Met Allel	H	114 (%57,0)	118 (%56,2)	p=0,868	37 (%68,5)	25 (%59,5)	p=0,360
	L	86 (%43,0)	92 (%43,8)		17 (%31,5)	17 (%40,5)	
	Toplam	200 (%100)	210 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	11 (%11,0)	14 (%13,1)	p=0,383	1 (%3,7)	4 (%19,0)	p=*
	TC	43 (%43,0)	36 (%33,6)		10 (%37)	7 (%33,3)	
	CC	46 (%46,0)	57 (%53,3)		16 (%59,3)	10 (%47,6)	
	Toplam	100 (%100)	107 (%100)		27 (%100)	21 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	65 (%32,5)	64 (%29,9)	p=0,569	12 (%22,2)	15 (%35,7)	p=0,144
	C	135 (%67,5)	150 (%70,1)		42 (%77,8)	27 (%64,3)	
	Toplam	200 (%100)	214 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-32: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı		Grup		p	Grup		p
		KG N(%)	SK + K N(%)		K N(%)	Eroin N(%)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	2 (%2,0)	31 (%29,0)	p=0,000	9 (%33,3)	5 (%23,8)	p=0,608
	TC	38 (%38,0)	38 (%35,5)		10 (%37,0)	7 (%33,3)	
	CC	60 (%60,0)	38 (%35,5)		8 (%29,6)	9 (%42,9)	
	Toplam	100 (%100)	107 (%100)		27 (%100)	21 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	42 (%21,0)	100 (%46,7)	p=0,000	28 (%51,9)	17 (%40,5)	p=0,267
	C	158 (%79,0)	114 (%53,3)		26 (%48,1)	25 (%59,5)	
	Toplam	200 (%100)	214 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	p=0,398	0 (%0)	0 (%0)	p=0,188
	GA	13 (%13,0)	9 (%8,4)		1 (%3,7)	3 (%14,3)	
	AA	87 (%87,0)	98 (%91,6)		26 (%96,3)	18 (%85,7)	
	Toplam	100 (%100)	107 (%100)		27 (%100)	21 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	13 (%6,5)	9 (%4,2)	p=0,298	1 (%1,9)	3 (%7,1)	p=0,198
	A	187 (%93,5)	205 (%95,8)		53 (%98,1)	39 (%92,9)	
	Toplam	200 (%100)	214 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	19 (%19,0)	30 (%28,0)	p=0,307	6 (%22,2)	2 (%9,5)	p=*
	GA	41 (%41,0)	40 (%37,4)		17 (%63,0)	13 (%1,9)	
	AA	40 (%40,0)	37 (%34,6)		4 (%14,8)	6 (%28,6)	
	Toplam	100 (%100)	107 (%100)		27 (%100)	21 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	79 (%39,5)	100 (%46,7)	p=0,137	29 (%53,7)	17 (%40,5)	p=0,198
	A	121 (%60,5)	114 (%53,3)		25 (%46,3)	25 (%59,5)	
	Toplam	200 (%100)	214 (%100)		54 (%100)	42 (%100)	

*: Sayı yetersiz olduğundan p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-33: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı		Tercih edilen madde çeşidi			Tercih edilen madde çeşidi		
		SK N(%)	Eroin N(%)	p	SK N(%)	K N(%)	p
COMT Val158Met Genotip	HH	33 (%41,8)	7 (%33,3)	p=0,458	33 (%41,8)	13 (%48,1)	p=0,299
	HL	26 (%32,9)	10 (%47,9)		26 (%32,9)	11 (%40,7)	
	LL	20 (%25,39)	4 (%19,0)		20 (%25,39)	3 (%11,1)	
	Toplam	79 (%100)	21 (%100)		79 (%100)	27 (%100)	
COMT Val158Met Allel	H	92 (%58,2)	24 (%57,1)	p=0,899	92 (%58,2)	37 (%68,5)	p=0,181
	L	66 (%41,8)	18 (%42,9)		66 (%41,8)	17 (%31,5)	
	Toplam	158 (%100)	42 (%100)		158 (%100)	54 (%100)	
COMT Val108Met Genotip	HH	21 (%26,6)	8 (%38,1)	p=0,583	21 (%26,6)	11 (%42,3)	p=0,160
	HL	41 (%51,9)	9 (%42,9)		41 (%51,9)	13 (%50,0)	
	LL	17 (%21,5)	4 (%19,0)		17 (%21,5)	2 (%7,7)	
	Toplam	79 (%100)	21 (%100)		79 (%100)	26 (%100)	
COMT Val108Met Allel	H	83 (%52,5)	25 (%59,5)	p=0,419	83 (%52,5)	37 (%68,5)	p=0,040
	L	75 (%47,5)	17 (%40,5)		75 (%47,5)	17 (%31,5)	
	Toplam	158 (%100)	42 (%100)		158 (%100)	54 (%100)	

Tablo 4-34: Madde kullanım bozukluğu olan grubun kullandıkları maddeye göre gen varyantları bakımından karşılaştırılması

Gen Adı	Tercih edilen madde çeşidi			Tercih edilen madde çeşidi		
	SK N(%)	Eroin N(%)	P	SK N(%)	K N(%)	P
CNR2 rs2501432 Genotip	TT	13 (%16,3)	4 (%19,0)	13 (%16,3)	1 (%3,7)	p=0,247
	TC	26 (%32,5)	7 (%33,3)	26 (%32,5)	10 (%37)	
	CC	41 (%51,3)	10 (%47,6)	41 (%51,3)	16 (%59,3)	
	Toplam	80 (%100)	21 (%100)	80 (%100)	27 (%100)	
CNR2 rs2501432 Allel	T	52 (%32,5)	15 (%35,7)	52 (%32,5)	12 (%22,2)	p=0,153
	C	108 (%67,5)	27 (%64,3)	108 (%67,5)	42 (%77,8)	
	Toplam	160 (%100)	42 (%100)	160 (%100)	54 (%100)	
CNR2 rs2229579 Genotip	TT	22 (%27,5)	5 (%23,8)	22 (%27,5)	9 (%33,3)	p=0,736
	TC	28 (%35,0)	7 (%33,3)	28 (%35,0)	10 (%37,0)	
	CC	30 (%37,5)	9 (%42,9)	30 (%37,5)	8 (%29,6)	
	Toplam	80 (%100)	21 (%100)	80 (%100)	27 (%100)	
CNR2 rs2229579 Allel	T	72 (%45,0)	17 (%40,5)	72 (%45,0)	28 (%51,9)	p=0,382
	C	88 (%55,0)	25 (%59,5)	88 (%55,0)	26 (%48,1)	
	Toplam	160 (%100)	42 (%100)	160 (%100)	54 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Genotip	GG	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	p=0,308
	GA	8 (%10,0)	3 (%14,3)	8 (%10,0)	1 (%3,7)	
	AA	72 (%90,0)	18 (%85,7)	72 (%90,0)	26 (%96,3)	
	Toplam	80 (%100)	21 (%100)	80 (%100)	27 (%100)	
IL-17 - 7488A/G Allel	G	8 (%5,0)	3 (%7,1)	8 (%5,0)	1 (%1,9)	p=0,319
	A	152 (%95,0)	39 (%92,9)	152 (%95,0)	53 (%98,1)	
	Toplam	160 (%100)	42 (%100)	160 (%100)	54 (%100)	
UCP2 - 866A/G Genotip	GG	24 (%30,0)	2 (%9,5)	24 (%30,0)	6 (%22,2)	p=0,004
	GA	23 (%28,8)	13 (%1,9)	23 (%28,8)	17 (%63,0)	
	AA	33 (%41,3)	6 (%28,6)	33 (%41,3)	4 (%14,8)	
	Toplam	80 (%100)	21 (%100)	80 (%100)	27 (%100)	
UCP2 - 866A/G Allel	G	71 (%44,4)	17 (%40,5)	71 (%44,4)	29 (%53,7)	p=0,234
	A	89 (%55,6)	25 (%59,5)	89 (%55,6)	25 (%46,3)	
	Toplam	160 (%100)	42 (%100)	160 (%100)	54 (%100)	

5. TARTIŞMA

Günümüzde sigara, alkol ve madde kullanım bozuklukları en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Ayrıca madde kullanımı ile ilişkili bozuklukların dünyada ve ülkemizde yaygınlığı giderek artmaktadır. Tanım olarak bağımlılık, bir maddeyi amacı dışında kullanarak o maddeye karşı gelişen tolerans sonucu, giderek artan miktarlarda alınması, kişinin yaşamında sorunlara neden olmasına rağmen kullanımının sürdürülmesi ve madde alımı azaltıldığında veya bırakıldığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile oluşan tablodur. Bağımlılık yapıcı maddelerin ortak özellikleri kendi alımlarını pekiştirici etkide bulunmalarıdır. Beyinde bulunan ödül sistemi üzerindeki etkileri maddenin keyif verici özelliği ile birlikte kişinin belirli aralıklarla alması sonucu kullanım bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olur. Kendisinde kullanım bozukluğu oluşan birey, yaşadığı olumsuz sonuçlara rağmen, bağımlı olduğu maddeyi kompulsif bir biçimde kullanmayı sürdürür. Keyif vericilik; maddenin kendini tercih ettirici, koşullandırıcı etkilerine en önemli katkıyı sağlar. Bu da beyin ödül merkezinin uyarılması ile sağlanır (1.2).

Alkol/madde/sigara kullanım bozuklukları, aşırı yemek yeme ve obezite, gibi çeşitli alışkanlıkların içinde olduğu bir çok patolojik durum, insanlardaki DNA diziliminde bulunan genetik varyantlarla ilişkilendirilmiştir. İnsan vücudundan olumsuz etkiye sebep olan bu patolojik durumların beyinde nörotransmitterler aracılığı ile beyin ödül sistemi (Reward system) olarak adlandırılan bir biyolojik sistem üzerinde oluşan dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir (1,155). Madde kullanım bozukluğu üzerine yapılan bir çok araştırmada beyin ödül sisteminin nörobiyolojik yapısının anlaşılmasına çalışılması hedeflenmektedir. MKB ile ilişkisinin yüksek olduğu bilinen dopamin ve dopaminin etkisi altında olan genler incelenmektedir (156).

Bu çalışmada KG ortalama yaşı $31,01 \pm 10,77$ MKB olan grubun ortalama yaşı $29,17 \pm 7,99$ 'dir. Madde kullanımı olan bireylerin madde kullanmaya başlama yaş ortalaması $16,9 \pm 6,7$ olarak tespit edilmiştir. Swendsen ve arkadaşlarının (2012) yaptığı benzer bir çalışmada ise yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur (157). Çalışmalar arasındaki oran farkının, ulaşılabilirlik nedeniyle madde kullanım yaşının giderek düşmesinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir Bunun sebebi, alkole başlama yaşının ülkemize göre çok daha düşük olması ve kültürel farklılıklardan

kaynaklanmaktadır. TUBİM 2014 raporuna göre de madde başlama yaşı 15-19 yaş aralığında en yüksek seviyededir (75).

Çalışmamızda KG ve MKB olan grup cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde madde kullanan grubun %97'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Literatür cinsiyet açısından incelendiğinde bu oranın farklı olduğu, farklı toplumlarda kadınların çok daha yüksek oranda madde kullandıkları bildirilmektedir. Bu durumda örneklem seçiminin uygun olmadığı kanısına varılması söz konusu olabilir. Ancak bulgularımız genel Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında bu oranın genel anlamda tutarlı olduğu anlaşılmaktadır (75). Kadın erkek oranının gruplar (KG ve MKB olan grup) arasında farklı olması sebebiyle, KG'ye ait erkek bireyler ile MKB olan gruba ait erkek bireyler tüm faktörler bakımından karşılaştırılmıştır ancak çıkan sonuçlar birbirine benzer bulunmuş olup bir farklılık tespit edilmemiştir. Yüncü ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada madde kullanan erkek oranı %88.5 olarak bildirilmektedir (158). Ayrıca TUBİM'in en son 2014 yılında verdiği rapora göre de erkek bireylerin madde kullanım oranı kadınlara göre daha fazladır (75).

İncelediğimiz gruplar çalışma durumu bakımından karşılaştırıldığında her iki grubun eşit dağılımlara sahip olduğu tespit edilmiştir. Eğitim düzeyleri incelendiğinde KG 'nin %78,9'u yüksek eğitimli oldukları MKB olan grubun %50'si gibi büyük çoğunluğu ortaokul seviyesinde olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki bu farklılığın nedeni hastaneye tedavi amaçlı gelen bireylerin rastlantısal olarak eğitim düzeylerinin düşük olması veya eğitim almış kişilerin madde kullanımının olumsuz etkileri konusunda bilinçli olmalarından kaynaklı olabilir. Ülkemizde bulgularımızı destekler nitelikte yapılmış çalışmaların olduğu bildirilmiştir (159-163). Aynı şekilde Yurt dışında yapılmış başka bir çalışmada da yüksek eğitim seviyesinde daha az bağımlılık oranı tespit edilmiştir (164,165). Bu sonuçlardan düşük eğitim düzeyinde madde kullanım oranının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilmektedir.

Yaygın kullanılan maddelerin değerlendirilmesinde (Tablo4.2) en çok kullanılan madde %58,8 ile sentetik kannabinoid, ikinci %19,9 ile kannabinoid (esrar), daha sonra %15,4 ile eroin en son %5,9 ile ekstazi gelmektedir. Madde kullanan grubun %52'si çoklu madde kullanımına sahiptir ve yaygın kullanılan maddeden sonra en çok tercih edilen madde %34,9 ile ekstazidir. Elde edilen bulgular TUBİM'in son raporu ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar göstermektedir (75). Genetik açıdan incelenmesi

gereken başka bir durum ise ailenin madde kullanımına sahip olup/olmadığıdır. Ancak, grubumuzun %10,4'ünün ailesinde en az bir kişi madde kullanımına sahiptir. Ailesel karşılaştırma yapılabilmesi için daha geniş bir örneklemin olması gerekmektedir.

Ödül sistemi yolağının ana nörotransmitteri dopamindir (166). Dopaminin etkilerini de pekiştirenlerin arasında da madde bağımlılığı gelmektedir (167). Önceki çalışmalar gösteriyor ki dopamin sistemi üzerine etki eden genler, madde kullanım bozukluğu ve bağımlılık ile ilişkili aday genler olarak tanımlanmaktadır (168). COMT 'da dopamin sistemine etki eden genlerden birisidir. COMT varyantları ve madde bağımlılığı arasındaki ilişki önceki çalışmalarda da incelenmiştir ve yüksek aktiviteli COMT varyantı (Val/Val) çoklu madde kullanımı, eroin ve metamfetamin kullanımında yüksek bulunmuştur (169,170). Kannabis, nukleus accumbens ve prefrontal kortekste dopamin seviyesini etkileyen bağımlılık yapıcı maddelerden bir tanesidir (171-173).Yaptığımız çalışmada COMT geni Val158Met ve Val108Met varyantları açısından KG, hem SK kullananlar hem de K kullananlar ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre her iki karşılaştırmada da genotip bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Allel frekansı bakımından incelendiğinde ise Val158Met varyantında KG ile K kullananlar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p>0,05$) ve K kullanan grupta yüksek aktiviteli allel daha fazladır. Val/Met değişiminin efektif etkilerini destekleyen çalışmaların yanında Val/Met varyasyonlarında vaka ve kontrol grupları arasında bir farklılık oluşturmadığını ifade eden çalışmalarda mevcuttur (110,174-176). Morgan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada K kullanıcıları ile KG, COMT Val158/108Met varyantı açısından incelendiğinde anlamlı bir farkın tespit edilmediği ifade edilmiştir. Birçok çalışma bulgularımızı desteklerken (177-179). Isir ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada kannabis kullanıcıları ile yüksek aktiviteli COMT varyantı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ifade edilmektedir (180).

COMT geni Val158/108Met varyantları KG ile eroin kullanıcıları arasında karşılaştırılmıştır ve elde edilen bulgularda iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda eroin kullanıcıları ile kontrol grubu bireyleri Val/Met hem genotip hem de allel frekansları açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir farkın olmadığı gösterilmiştir (181,182). COMT Val/Met varyantlarının eroin kullanımı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur

(183,184). Aynı şekilde 2000 yılında Horowitz ve ark. İsrail etnik grubu üzerinde yaptığı çalışmada eroin kullanıcılarında Val frekansının daha yüksek bulunduğu ifade edilmiş ve Val allelinin risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (169). Bu çeşitlilik yaratan bulgular, doğal heterojenlikle veya mezolimbik ödül sistemi üzerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (183). Val varyantının sinaptik dopamin konsantrasyonunun düşük olma sebebinin Val varyantı taşıyan COMT'un yüksek aktivitesi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir ve bu genetik varyantın madde bağımlılığı ve ödül sistemi üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir (185). Val/Met değişimi çoklu madde kullanımında önemli bir role sahiptir (180). Elde ettiğimiz sonuçlar gösteriyor ki çoklu madde kullanımı ile COMT geni Val158/108Met varyantları arasında önemli bir ilişki olabilir, verilerimizde tek bir madde kullananlar ile çoklu madde kullananlar arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.28). Val/Val genotipi ve Val allelinin çoklu madde kullanımı olan bireylerde yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde çalışmamızı destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Vanderbergh ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmaya göre çoklu madde kullanımı olan bireylerde Val varyantı yüksek bulunmuş olup bağımlılıkla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (107).

CNR2 ödül sisteminin modülatörü olarak bilinmekte olup bağımlılıkla ilişkisinin olduğu ifade edilmektedir. CNR2'nin; beyin, beyincik ve beyinin diğer bölgelerinde ifadesinin olduğu görülmüştür (85,87,93,94). Yapılan çalışmalarda kokain ve eroin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin alınımında CNR2 gen ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir. CNR2 ile yapılan çalışmalar ışığı altında verilen bilgilere göre bağımlılıkta kullanılan ilaç ve maddeler beyindeki CNR2 ekspresyonunu değiştirmiş, alkol ve madde bağımlılığında CNR2 ve varyantlarının büyük etkisi olduğu hipotezini desteklemiştir (85). CNR2 yoluyla ödül sistemini etkileyen endokannabinoidlerin yanı sıra bağımlılık yapıcı maddeler de CNR2 vasıtasıyla sistem üzerinde etkili role sahiptirler. CNR2 geni üzerinde bulunan çeşitli varyantlar da MKB ile ilişkilendirilmiştir. Reseptör aktivitesini değiştiren rs2501432 ve rs2229579, MKB üzerinde çalışılan CNR2 varyantlarıdır. Ishiguro ve ark. 2007 yılında yaptığı çalışmada CNR2 geni rs2501432 varyantının fonksiyonel olabileceği vurgulanmış ve iki grup arasında anlamlı farklılıkların olduğu belirtilmiştir. TT genotipi kontrol grubuna göre MKB olan grupta daha fazla olduğu belirtilmiştir (85). Buna karşılık çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre iki grup genotip ve allel frekansları bakımından benzer

sonuçlar gözlemlenmiş olup anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Maddeye başlama yaşı bakımından rs2501432 varyantı gruplar arasında karşılaştırıldığında C alleli maddeye çok erken başlayanlarda (15 yaş altı) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:044) (Tablo 4.25). Populasyonlar arasındaki etnik farklılıklar ve madde kullanım bozukluğu üzerinde etkili olan genlerin çeşitli kombinasyonları bu farklılıkları ortaya çıkartıyor olabilmektedir (85). CNR2 geni üzerindeki bir diğer varyant olan rs2229579 MKB açısından incelenmiştir. Kontrol grubu ile madde kullanımına sahip grup arasında istatistiki açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p<0,005) (Tablo 4.7). Bu sonuçların yanında MKB olan erkek bireyler ile KG erkek bireyler kendi aralarında gen varyantları bakımından karşılaştırıldığında rs2229579 varyantı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p:0,002) (Tablo 4.24). Maddeye başlama yaşına göre ise bu varyantta anlamlılık tespit edilmemiştir (p>0,05). KG yaygın kullanılan madde olarak hem SK hem K hem de E kullananlar ile tek tek karşılaştırılmış olup elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Literatürde bu varyant mental bozukluklar ile ilişkilendirilmiş olup MKB ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda C allelinin düşük reseptör aktivitesine sahip olduğu ifade edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlarda da T alleli MKB grubunda daha yüksek bulunmuştur. MKB'nun yüksek reseptör aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

İmmün sistem insan vücudunda birçok sistemin etkisi altında görev yapan elemanlardan oluşmaktadır. İmmün savunmada görev alan sitokinler sistemin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Çeşitli maddelerin kötüye kullanımı immün sistem dengesini bozarak immün hücre fonksiyonunu ve sitokin üretimini değiştirmekte olup vücudu enfeksiyona açık hale getirmektedir (130). IL-17 7488A/G varyantı bir çok hastalık üzerinde etkili olan proinflamatuvar bir sitokindir. Çalışmamızda IL-17 genine ait bu varyant MKB olan bireyler ile KG karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda iki grup arasında genotip ve allel frekansı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde IL-17 varyantı açısından madde kullanımı üzerine yapılmış geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak opioid kullanımıyla ilişkili yapılan bir çalışmada Opioidlerin immun sistemi değiştirecek metabolitlerinin olduğu ifade edilmektedir. 7844A/G varyantının immun sistemi etkilemesi, doz alımı ve kullanım süresi ile ilişkilendirilmiştir. Ghazvazi ve ark 'ın 2013 yılında yaptığı çalışmada IL17 seviyelerinin opioid bağımlılarında yüksek olduğu grlmştir. Aynı zamanda CRP

seviyesi de opioid bağımlılarında anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Opioid alımının enfeksiyonu arttırabileceği düşünülmektedir (186).

IL-17 7488A/G 'nin diğer hastalıklar ile ilişkisine bakıldığında çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Chen ve ark'nın, 2014'te yaptığı çalışmada 7488A/G varyantının AA genotipi GA taşıyıcılarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede silikoz ile ilişkili bulunmuştur ve G allelinin silikoza karşı koruyuculukla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (143). Benzer şekilde G allelinin koruyuculuk etkisi inflamasyon ve otoimmün defektlerle de ilişkilendirilmektedir (187,188). Ankilozan spondilit hastalığı bakımından IL17 7488A/G varyantı gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmuştur ve hasta grubunda G allelinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. C reaktif protein seviyelerine bakarak genotipler ile ilişkilendirilmiştir (146). Ayrıca Multibasillar leproz hastalığı IL-17 7488A/G bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında genotip ve allel frekansı bakımından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (189). Astım hastalığı hasta ve kontrol grubuyla 7488A/G varyantı bakımından karşılaştırıldığında da istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (145). Bu farklı sonuçların görülmesi farklı popülasyonlardaki genotip frekaslarının çeşitlilik göstermesinden kaynaklanıyor olabilmektedir veya IL17'nin çeşitli hastalıklar üzerinde farklı etkileri olmasından kaynaklanıyor olabilmektedir.

Bağımlılığa neden olabilecek madde kullanmanın serbest radikal üretimini arttırdığını ifade eden çalışmalar literatürde bulunmaktadır. (119,121). Madde kullanımı nedeniyle oluşan oksidatif stres UCP2 ekspresyonunu arttırabilmektedir. Bağımlılığa neden olabilecek madde kullanmak ROT üretimini arttırabilir ve periferik kan lenfositlerinde UCP2 ekspresyonu değiştirebilmektedir. UCP2 genine ait -866A/G varyantı serbest radikal üretimi üzerinde etkili olan varyantlardan bir tanesidir. Serbest radikaller ise birçok hastalık oluşumunda etkili olan mitokondriyal faktörleri oluşturmaktadır. Bunlara bağlı olarak madde alımının da çeşitli hastalıkların oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir (190). Çalışmamızda UCP2 genine ait -866A/G varyantının madde kullanımı olan bireyler ile kontrol grubu arasında bir farklılık olup olmadığı karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak, sadece kannabinoid kullanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p:0,044$) (Tablo 4.30). AA genotipi kontrol grubunda kannabinoid kullanıcılarına göre

daha yüksek bulunmuştur. Song ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada sigara ve alkol bağımlılığına sahip abdominal obezitesi olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve AA genotipi abdominal obezitesi olan bireylerde istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,010). Bu genotipin madde kullanımı ile ilişkisinin yanı sıra insülin sekresyonunun meydana geldiği yolakta da etkili olduğu belirtilmektedir (190). Sesti ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada insülin üretiminde rol olan β hücre fonksiyonu AA genotipi taşıyan bireylerde daha düşük bulunmuştur (152). 866A/G varyantının tip 2 diyabet, obezite sigara ve alkol alımı ile ilişkisini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (191-193). Bu varyant MKB'de ilk kez tarafımızdan araştırılmıştır ve kannabinoid kullanan grupta AA genotipinin anlamlı olarak yüksek bulunması K kullanımına yatkınlıkta rolünün olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak KG ile MKB olan grup genotip ve allel frekansları bakımından karşılaştırılmış CNR2 rs2229579 varyantı istatistiksel olarak anlamlı COMT Val158/108Met, CNR2 rs2501432, UCP2 866A/G ve IL-17 7488A/G varyantları anlamsız bulunmuştur. COMT Val108/158Met varyantları çoklu madde kullanımı ile ilişkili bulunmuş olup COMT aktivitesinin madde kullanımında rolü olabileceği gösterilmiştir. Verilerimiz klinik parametreler ile de karşılaştırılmış olup madde kullanmaya başlama yaşının psikoz gelişimi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. MKB biyolojik, fizyolojik, psikolojik ve davranışsal boyutların etkileşimi sonucu oluşan karmaşık bir durumdur. Bağımlılık yapıcı birçok madde farklı kimyasal ve farmakolojik niteliklere sahiptirler ve merkezi sinir sisteminin farklı kısımlarını ve buradaki farklı nörotransmitter sistemleri etkilerler. Örnek olarak, kokain ve amfetamin merkezi sinir sistemi uyarıcıları iken, opiatlar ve sedatif hipnotik maddeler bu sistemi baskırlar. Genler üzerinde çeşitli sebepler sonucu oluşan varyantlar uyarıcılara karşı farklı cevapların oluşmasında etkili olabilmektedir. Bu tez çalışmasında MKB'da rolü olabilecek genler DNA düzeyinde araştırılmış olup bulgular ile klinik parametreler karşılaştırılmıştır. Çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların görülmesinde popülasyonlar arası etnik farklılıklar, gen-gen etkileşimleri veya doğal heterojenite kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın yapılacak olan çalışmalara temel oluşturmasını ve MKB'da rolü olabilecek genlerin daha fazla araştırılması gerektiğini öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008; **59(1)**: 29-53.
2. Vetulani J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmacol* 2001;**53(4)**:303-317.
3. Nestler E. J. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004;**47**:24-32.
4. Crabbe JC. Genetic contributions to addiction. *Annu. Rev. Psychol.*2002;**53**:435–462.
5. Uzbay İT. Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 2009.
6. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*. 2004;**47**:227–241.
7. Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest.*2012;**122**:3387–3393.
8. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA.*1990;**263(15)**:2055-2060.
9. American Psychiatric Association. DSM 5. Çeviri: Köroğlu E. *DSM 5TM*, 5. Baskı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2013:231-291
10. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV / The American Psychiatric Association, Washington, D.C . Çeviri: Köroğlu E. *DSM IV-TR*, 4. Baskı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001: 91-150.
11. Tosun M. Madde Bağımlılığına Genel Bakış, *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. Sempozyum Dizisi, 2008;**62**: 201-220.
12. Albayrak S, Balcı S. Gençlerde madde bağımlılığı ve önlenmesi. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi*, 2014;**11**: 30-37.
13. Devlet Denetleme Kurulu. Araştırma ve inceleme Raporu(Madde Ve Diğer Bağımlılıklar ile Mücadele Kapasitesinin ve Bu Bağlamda Türkiye Yeşilay Cemiyetinin Değerlendirilmesi), 2014:70-7.
14. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet.* 2005;**6(7)**: 521-532.
15. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry.*1998;**55(11)**: 967-972.
16. Agrawal A, Verweij KJ, Gillespie NA, Heath AC, Lessov-Schlaggar CN, Martin NG, et al. The genetics of addiction a translational perspective. *Transl. Psychiatry.* 2012;**2**:40-42.
17. Wise RA, Bozarth MA. Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med.* 1985;**3(4)**: 445-460.
18. Levran O, Peles E, Randesi M, Correa da Rosa J, Ott J, Rotrosen J, et al. Susceptibility loci for heroin and cocaine addiction in the serotonergic and

adrenergic pathways in populations of different ancestry. *Pharmacogenomics*. 2015;**16**(12):1329-42.

19. Pierce RC, Kumerasan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drug of abuse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;**25**:192-21.
20. Kornetsky C. Functional, anatomical and pharmacological aspects of central motivational system. A tribute to James Olds. Introduction. *Fed Proc* 1979;**38**(11):244.
21. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;**47**(6):419-427.
22. <http://discovermagazine.com/2015/may/17-resetting-the-addictive-brain> Erişim Tarihi:20.04.2017.
23. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;**92**(26):12304-12308.
24. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;**278**(5335):52-58.
25. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*.1993;**18**(3): 247-291.
26. . Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine, and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol*. 1992;**221**(2-3):227-234.
27. Clark DL. The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy. *Blackwell Science*,. 1999;**92**:185-86.
28. Blum K, Braverman E, Holder J, Lubar J, Monastra V, Miller D, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*.2000;**32**:1-112.
29. Hurd YL. Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors. *CNS Spectr*.2006;**11**(11): 855-862.
30. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol*. 1989;**40**(8):191-225.
31. Sağlam E, Uzbay İ, Beyazyürek M. Madde bağımlılığının psikofarmakolojik özellikleri. *Bağımlılık dergisi*. 2003;**4**:81-87.
32. Duaux E, Krebs MO, Loo H, Poirier MF. Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry*. 2000;**15**(2):109-114.
33. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;**85**(14): 5274-5278.
34. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*.1992;**13**(5):177-184.
35. Le Foll B, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry*. 2000;**15**(2):140-146.
36. Simon EJ. Opiate receptors and endorphins:Possible relevance to narcotic addiction. *Adv Alcohol Substance Abuse*. 1981;**1**:13-31.

37. McKim WA. Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology. *Prentice-Hall Inc, New Jersey*. 2000;**4**:43-55
38. Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacol*. 2008;**33**: 1179–1191
39. Meyer R, Patel AM, Rattana SK., Quock TP, Mody S.H. Prescription opioid abuse: a literature review of the clinical and economic burden in the United States. *Popul. Health Manag.*2014.
40. Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin. Drug Investig.* 2010;**30**:3–11.
41. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011;**106**:32–51.
42. Inturrisi CG, Schultz M, Shin S, Umas JG, Angel L, Simon EJ. Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci*. 1983;**33**:773-776.
43. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000;**57**:261–269.
44. <http://pcssmat.org/opioid-resources/medication-assisted-treatment-for-opioid-addiction/> Erişim Tarihi 20.04.2017
45. Brick J, Erickson CK. Drugs, The Brain, and Behavior. The Pharmacology of Abuse and Dependence. The Haworth Medical Press, New York. 1998;**33**:119-131.
46. Glennon RA, Young R, Martin BR, Dal Cason TA. Metcathinone"cat": An enantiometric potency comparison. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;**50**:601-606.
47. Schmidt KT, Weinshenker D. Adrenaline rush: the role of adrenergic receptors in stimulant-induced behaviors. *Mol. Pharmacol*. 2014;**85**(4):640–650.
48. <http://www.sciencebuffs.org/2015/06/dat-isnt-all-that-cocaine-also.html> Erişim Tarihi 20.04.2017
49. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications,3rd Edition. Cambridge University Press, New York. 2008.
50. United Nations Office on Drugs and Crime, Sales No. E.12.XI.1 2014. World Drug Report. United Nations Publication.
51. National Institute on Drug Abuse (NIDA), Erişim: <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/rrcocaine.pdf> 2009. Research Report Series: Cocaine Abuse and Addiction. Erişim Tarihi: 16.02.2017.
52. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and metaanalysis. *Neuropsychol. Rev*. 2007;**17**:275–297.
53. Shrem MT, Halkitis PN. Methamphetamine abuse in the United States: contextual, psychological and sociological considerations. *J. Health Psychol*. 2008;**13**:669–679.

54. Yu Q, Larson DF, Watson RR. Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sci.* 2003;**73**:129–140.
55. Colace C. Drug dreams in mescaline and LSD addiction. *Am J Addict.* 2010;**19**(2):192.
56. Das S, Barnwal P, Ramasamy A, Sen S, Mondal S. Lysergic acid diethylamide: a drug of 'use'? *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;**6**(3): 214-28.
57. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav.* 2011;**1**(1):44-54.
58. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet.* 2009;**374**(9698):1383-91.
59. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Ann rev of psychology.* 2013;**64**:21-47.
60. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;**86**: 1646-1647.
61. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010;**58**:1017–1030.
62. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid Signalling and the deteriorating brain *Nature Reviews Neuroscience.* 2015;16:30–42.
63. Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobiimsel ve Pratik Uygulamalar. Çeviri: Prof Dr. İ. Tayfun Uzbay. İstanbul Tıp Kitapevi. 2015. pp.945-946.
64. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction* 2008;**103**:969–976.
65. Jones D.J, Comer D.S. a review of pharmacogenetic studies of substance-related disorders. *Drug and Alcohol Dependence.* 2015;**152**:1-14
66. http://www.nature.com/nm/journal/v12/n3/fig_tab/nm0306-281_F1.html Erişim Tarihi 16.03.2017.
67. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/19174/acmd-cannabis-report-2008.pdf Erişim tarihi: 22.03.2017.
68. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_EN_TDAT15001E_NN.pdf Erişim Tarihi: 22.03.2017.
69. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews.* 2002;**54**(2):161-202.
70. Cesar Fax. 21 ed. 2012. pp. 1-2.
71. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Philips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci.* 2004;**24**:4393-4400.
72. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome. *Nature.* 2001;**409**(6822):834-5.
73. TUBİM 2012. Türkiye'de Genel Nüfusta Tütün Alkol ve Madde kullanımına Yönelik Tutum ve Davranış Araştırması 2011. pp. 20-125.
74. www.sck.gov.tr/oecd/2013%20Türkiye%20Uyuşturucu%20Raporu.pdf. Erişim Tarihi: 22.03.2017.
75. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu. 2014. pp. 15-138.

76. Piomelli D. More surprises lying ahead. The endocannabinoids keep us guessing. *Neuropharmacology*. 2014;**76**:228-234.
77. Mackie K. Cannabinoid receptor as therapeutic targets. *Ann. rev. of pharmacol. and toxicol.* 2006;**46**:101-122.
78. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival. *Trends Pharmacol Sci.*2007;**28**:39–45.
79. Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev.* 2013;**65**:849-871.
80. Marsicano G, Lutz B. Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J.Endocrinol. Invest.* 2006;**29**:27–46.
81. Jonsson KO, Holt S, Fowler CJ. The endocannabinoid system: current pharmacological research and therapeutic possibilities. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006;**98**:124–134.
82. Melis M, Pistis M. Endocannabinoid signaling in Midbrain Dopamine Neurons:More tha Physiology?. *Curr Neuropharmacol.* 2007;**5(4)**:268-77.
83. Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1990;**18**:7142.
84. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;**365**:61–65.
85. Ishiguro H, Iwasaki S, Teasenfiz L, Higuchi S, Horiuchi Y. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics J.* (2007);**7**:380–385.
86. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;**1074**:514–536.
87. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005;**310**:329–332.
88. Xi Z, Peng X, Li X, Song R. Zhang H. Liu Q, et al. Brain Cannabinoid CB2 receptors Modulate Cocaine's Actions in Mice. *Nat Neurosci.* 2012;**14(9)**: 1160-1166.
89. Hartman CA, Hopfer CJ, Haberstick B, Rhee SH, Crowley TJ, Corley RP, et al. The association between cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2009;**104**:11-16.
90. Proudnikov D, Krosiak T, Sipe JC, Randesi M, Li D, Hamon S, et al. Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes with heroin addiction. Impact of long repeats of CNR1. *Pharmacogenomics J.* 2010;**10**:232-242.
91. Zuo I, Kranzler HR, Luo X, Covault J, Gelernter J. CNR1 variation modulates risk for drug and alcohol dependence. *Biol Psychiatry.* 2007;**62**:616-626.
92. <http://wikipedia.cannabinoid-receptors/> Erişim Tarihi:15.03.2017.
93. Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neurosci Lett* 2005;**12**:12.

94. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro P, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research*. 2006;**1071**:10–23.
95. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, et al. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2010;**67**:974–982.
96. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, et al. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One*. 2008;**3**:1640.
97. Minocci D, Massei J, Martino A, Milianti M, Piz L, Di Bello D, et al. Genetic association between bipolar disorder and 524A>C (Leu133Ile) polymorphism of CNR2 gene, encoding for CB2 cannabinoid receptor. *J. of Affective Disorders*. 2011;**134**:427–430.
98. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet*. 2004;**75**:807-821.
99. Tenhunen J, Selminen M, Jalanko A, Ukkonen S, Ulmanen I. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNA Cell Biol*. 1993;**12**:253-263.
100. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 1995;**34**:4202-4210.
101. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde T.M, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003;**28**:1521-1530.
102. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Bio Chem*. 1958;**233**:702-705.
103. Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol-O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;**39**:19-52.
104. Andreas Meyer-Lindenberg & Daniel R. Weinberger Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;**7**:818-827.
105. Scanlon PD, Raymond FA, Weinshilboum RM. Catechol-O-methyltransferase: thermolabile enzyme in erythrocytes of subjects homozygous for allele for low activity. *Science*. 1979;**203**:63-65.
106. Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. Human liver Catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol*. 1990;**48**:381-389.
107. Vandenberg DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Med Genet*. 1997;**74**:439-42.
108. Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, et al. Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met

polymorphism and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2008;**33**:3078-84.

109. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;**98**:6917-6922.
110. Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison K.J, et al. No evidence for an association of affective disorders with high or low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biol psychiatry*.1997;**42**:282-285.
111. Schrauwen P, Hesselink M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J. Exp. Biol.* 2002;**205**:2275–2285.
112. Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulier AM, Bouillaud F, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*. 2004;**53**:130–135.
113. Ledesma A, de Lacoba MG, Rial E. The mitochondrial uncoupling proteins. *Genome Biol.* 2002;**3**:3015.1–3015.9.
114. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Daqher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab.* 2008;**7**:400–9.
115. Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipid as fuel substrate? *FASEB J.* 1998;**12**:715–724.
116. Xiao H, Massaro D, Massaro GD, Clerch LB. Expression of lung uncoupling protein-2 mRNA is modulated developmentally and by caloric intake. *Exp. Biol. Med.* 2004;**229**:479–485.
117. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab.* 2005;**2**:85–93.
118. Mattiasson G, Sullivan PG. The emerging functions of UCP2 in health, disease, and therapeutics. *Antioxid. Redox Signal.* 2006;**8**:1–38.
119. Reddy Thavanati PK, Kanala KR, de Dios AE, Cantu Garza JM. Age-related correlation between antioxidant enzymes and DNA damage with smoking and body mass index. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008;**63**:360–364.
120. Filozof C, Fernandez-Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes. Rev.* 2004;**5**:95–103.
121. Chorostowska-Wynimko J. Effects of smoking on the cellular mechanisms in the respiratory system. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008;**76**:174–179.
122. Barbe P, Larrouy D, Boulanger C. Triiodothyronine-mediated up-regulation of UCP2 and UCP3 mRNA expression in human skeletal muscle without coordinated induction of mitochondrial respiratory chain genes. *FASEB J.* 2001;**15**:13–15.
123. Giralt M, Miroux B, Ricquier D, Villarroya F. Uncoupling protein-2 controls adiponectin gene expression in adipose tissue through the modulation of reactive oxygen species production. *Diabetes*. 2007;**56**:1042–1050.
124. Bermudez-Silva FJ, Perez JS, Nadal A, de Fonseca, FR. The role of the pancreatic endocannabinoid system in glucose metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;**23**:87–102.

125. World Health Organization, 2008. Obesity and Overweight. Fact sheet No. 311, Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim Tarihi: 18.02.2017.
126. Oğuzkan BS, Araz CN, Nacak M, Araz M, Sabancı H, Balat A, et al. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) gene polymorphisms are associated with childhood obesity and related metabolic disorders. *J. Pediatr Endocr. Met.* 2013;**26(3-4)**:277-283.
127. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/UCP2#location> Erişim Tarihi 16.03.2017
128. Tompkins DA, Smith MT, Mintzer MZ, Campbell CM, Strain EC. A double blind, within subject comparison of spontaneous opioid withdrawal from buprenorphine versus morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;**348(2)**:217–26.
129. Greenelch KM, Kelly-Welch AE, Shi Y, Keegan AD. Chronic morphine treatment promotes specific Th2 cytokine production by murine T cells in vitro via a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J Immunol.* 2005;**175(8)**:4999–5005.
130. Eisenstein TK, Kaminsky DE, Rahim RT. Drugs of abuse and the immune system. In: Ikezu T, Gendelman HE, eds. *Neuroimmune Pharmacology*. New York: Springer. 2008:531–543.
131. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. American College of Sports Medicine. ACSM's advanced exercise physiology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins. 2012.
132. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002;**16(11)**:1335–47.
133. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;**10(7)**:479–89.
134. Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine.* 2008;**43**:402-7.
135. Huckans M, Fuller BE, Olavarria H, Sasaki AW, Chang M, Flora KD, et al. Multi-analyte profile analysis of plasma immune proteins: altered expression of peripheral immune factors is associated with neuropsychiatric symptom severity in adults with and without chronic hepatitis C virus infection. *Brain Behav.* 2014;**4(2)**:123–42.
136. Kaabachi W, ben Amor A, Kaabachi S. Interleukin-17A and -17F genes polymorphisms in lung cancer. *Cytokine.* 2014; **66**: 23–29.
137. Zhang GQ, Han F, Fang XZ, Ma XM. CD4, IL17 and Foxp3 expression in different pTNM stages of operable non-small cell lung cancer and effects on disease prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;**13**:3955-60.
138. Ren Z, Li M, Liu R, Wang Y, Gu H. Interleukin 17A rs3819024 A>G polymorphism is associated with an increased risk of gastric cardia adenocarcinoma in a Chinese population. *Biomarkers.* 2014;**19**:411–16.
139. Nordang GB, Viken MK, Hollis-Moffatt JE, et al. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology (Oxford).* 2009;**48**:367–70.
140. Chen B, Zeng Z, Hou J. Association of interleukin-17F 7488 single nucleotide polymorphism and inflammatory bowel disease in the Chinese population. *Scand J Gastroenterol.* 2009;**44**:720–26.

141. Shiri R, Hassani KF, Ansari M. Association between opium abuse and comorbidity in diabetic men. *Am J Addict* 2006;**15**(6):468–472.
142. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;**2005**(5):273–9.
143. Chen W, Liu Y, Wang H, Yao SQ, Yun X, Hua ZB, et al. Association between Polymorphisms of Interleukin-17A and Interleukin-17F Genes and Silicosis Susceptibility in Chinese Han People. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014;**15**:8775-8778.
144. Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Mar'échal R, Degr'e D, Demetter P, et al. The Interleukin-17 Pathway Is Involved in Human Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 2009;**49**:646-656.
145. Maalmi H, Beraies A, Charad R, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia. *Journal of Asthma*. 2014; **51**:4, 348-354.
146. Erkol İE, Görükmez O, Eroğlu S, Özemri S, Solak Ö, Görükmez Ö, et al. Associations between polymorphisms of IL-17F and IL-17A genes with disease activity and clinical outcome of Ankylosing Spondylitis. *ACTA Reumato Port*. 2016; **41**: 232-239.
147. <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/6#ideogram> Erişim Tarihi 16.03.2017.
148. Bialecka M, Drozdziak M, Klodowska-Duda G. The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-o-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004;**110**(4):260-6.
149. Bosia M, Lorenzi C, Pirovano A, Guglielmino C, Cocchi F, Spangaro M, et al. COMT Val158Met and 5-HT1A-R-1019 C/G polymorphisms: effect on the negative symptom response to clozapine. *Pharmacogenomics*. 2015;**16**(1):35-44.
150. Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Lukasik E, Trefler J. Association between IL-17F Gene Polymorphisms and Susceptibility to and Severity of Rheumatoid Arthritis (RA). *Scandinavian Journal of Immunology*. 2010;**72**: 134–141.
151. Tong D, He S, Wang L, Jin L, Si P, Cheng X. Association of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Cannabinoid Receptor 2 Gene with Schizophrenia in the Han Chinese Population. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2013; **51**: 454-460.
152. Sesti G, Cardellini M, Marini MA. A common polymorphism in the promotor of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes*. 2003;**52**:1280-1283.
153. Garibyan L, Avasihia N. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *Journal of Investigation Dermatology*. 2013;**133**(3): e6.
154. Rasmussen HB. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting, Gel Electrophoresis -

Principles and Basics, Dr. Sameh Magdeldin (Ed.).2012; pp315-334. ISBN: 978-953-51-0458-2

155. Vetulani J. Drug addiction. Part I. Psychoactive substances in the past and presence. *Pol J Pharmacol.* 2001;**53(3)**: 201-214.
156. Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;**13(2)**: 61-69.
157. Swendsen J, Burstein M, Case B, Conway KP, Dierker LHJ, Merikangas KR. Use and abuse of alcohol and illicit drugs in us adolescents. *Archives of General Psychiatry,* 2012, **69**: 390-397
158. Yüncü Z, Aydın C, Coşkunoğlu H, Altınparmak E, Bayram AT. Çocuk ve ergenlere yönelik bir bağımlılık merkezine iki yıl süresince başvuran olguların sosyodemografik değerlendirilmesi. *Bağımlılık Dergisi.* 2006;**7**:31-37.
159. Bilici R, Karakaş UG, Tufan E, Güven T, Uğurlu M. Bir bağımlılık merkezinde yatarak tedavi gören hastaların sosyo demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi.* 2012, **17**: 223-227.
160. Can G, Tanrıverdi D. Social Functioning and Internalized Stigma in Individuals Diagnosed with Substance Use Disorder. *Archives of Psychiatric Nursing.* 2015.
161. Yıldırım B, Engin E, Yıldırım S. Alkol ve madde bağımlılarında yalnızlık ve etki eden faktörler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi,* 2011, **2**: 25-30.
162. Evren C, Çakmak D. Alkol ve madde kullananların özellikleri: 2000 yılına ait amatem'e yatan hasta verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam,* 2001;**14**:142-149.
163. Bulut M, Savaş AH, Cansel N, Selek S, Kap Ö, Yumru M. Gaziantep üniversitesi alkol ve madde kullanım bozuklukları birimine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi,* 2006; **7**: 65-70
164. Bryan A, Moran R, Farrell E, O'brien M. Drug-Related Knowledge, Attitudes and Beliefs in Ireland: Report of a Nation-Wide Survey. Dublin: The Health Research Board. 2000: 19-40.
165. Karataş TC. Ergenlerde Saldırganlığın Madde Bağımlılığı Ve Diğer Değişkenlerle ilişkisi. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2009.
166. Koob G, Nestler E. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;**9**:482– 497.
167. Cevoli S, Mochia M, Scapolib C. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol.* 2006;**13**:1009 –1013.
168. Uhl GR, Vandenberg DJ, Rodriguez LA, Miner L, Takahashi N. Dopaminergic genes and substance abuse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;**127**:46 –50.
169. Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, et al. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMTval allele in heroin addicts in a familybased haplotype relative risk study. *Am J Med Genet.* 2000;**96**:599–603.
170. Li T, Chen C, Hu X, Ball D, Lin SK, Chen W, et al. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;**129B**:120 –124.

171. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997;**276**:2048–2050.
172. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*. 1997;**8**:649–652.
173. Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 1998;**341**:39–44.
174. Wang T, Franke P, Neidt H. Association study of the low-activity allele of catechol-*O*-methyltransferase and alcoholism using a familybased approach. *Mol Psychiatry*. 2001;**6**:109–111.
175. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, et al. Association between the functional variant of the catechol-*O*-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*. 1999;**4**:286–289.
176. Ishiguro H, Haruo Shibuya T, Toru M, Saito T, Arinami T. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-*O*-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatr Genet*. 1999;**9**:135–138.
177. Morgan CJA, Freeman TP, Powell J. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational Psychiatry*. 2016;**6**:e738:1-6.
178. Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br J Psychiatry*. 2011;**199**:380–385.
179. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry*. 2007;**191**:402–407.
180. Isir BA, Oguzkan S, Nacak M, Gorucu Ş, Dulger H.E, Arslan,A. The Catechol-*O*-Methyl Transferase Val158Met Polymorphism and Susceptibility to Cannabis Dependence. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2008;**29**(4): 320-322.
181. Demetrovics Z, Varga G, Szekely A, Vereczkei A, Csorba J, Balazs H, et al. Association between Novelty Seeking of opiate-dependent patients and the catechol-*O*-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Comprehensive Psychiatry*. 2010;**51**: 510–515.
182. Cao L, Li T, Liu X. Association study of heroin dependence and catechol-*O*-methyltransferase gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2003;**20**:127–130.
183. Montag C, Jurkiewicz M & Reuter M. The role of the catechol-*O*-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;**11**:236–250.
184. Tammimaki AE & Mannisto PT. Are genetic variants of COMT associated with addiction?. *Pharmacogenet Genomics* 2010;**20**:717–741.
185. Blum K, Chen AL, Chen TJ, Braverman ER, Reinking J, Blum SH, et al. Activation instead of blocking mesolimbic dopaminergic reward circuitry is a preferred modality in the long term treatment of reward deficiency syndrome (RDS): a commentary. *Theor Biol Med Model*. 2008;**5**:24.

- 186.** Ghazavi A, Solh H, Moazzeni SM, Rafiei M, Mosayebi G. Cytokine Profiles in Long-Term Smokers of Opium (*Taryak*). *American Society of Addiction Medicine*. 2013;**7(3)**:200-203.
- 187.** Arisawa T, Tahara T, Shibata T. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia. *Int J Mol Med*. 2007;**20**:717-23.
- 188.** Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, et al. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clinical Immunology*. 2008;**28**:44-9.
- 189.** Mónica Escamilla-Tilch M, Estrada-García I, Granados J, Arenas-Guzmán R, Ramos-Payan R, Pérez-Suárez TG, et al. Lack of Association of the Polymorphisms *IL-17A* (-197G/A) and *IL-17F* (+7488A/G) with Multibacillary Leprosy in Mexican Patients. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Genomics. 2014, ID 920491, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/920491>.
- 190.** Song Y, Li N, He L, Chen Q, Tong X, Chen D, et al. An Association study of abdominal obesity and polymorphisms of UCP2 and SREBP1c genes. *Journal of peking university (healty sciene)*. 2009;**41(3)**:302-306.
- 191.** D'Adamo M, Perego L, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, Andreozzi F, et al. The -866A/A Genotype in the Promoter of the Human Uncoupling Protein 2 Gene Is Associated With Insulin Resistance and Increased Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;**53**:1905-1909.
- 192.** Csernus K, Pauler G, Erhardt E, Lanyi E, Molnar D. Uncoupling protein-2 gene polymorphisms are associated with obesity in Hungarian children. *Acta Pædiatrica*. 2013;**102**: e200–e204.
- 193.** Horvath B, Spies C, Horvath G, Kox JW, Miyamoto S, Barry S, et al., Uncoupling protein 2 (UCP2) lowers alcohol sensitivity and pain threshold. *Biochemical Pharmacology*. 2002;**64**: 369-374.

FORMLAR GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİ

Sayın

Madde bağımlılığı dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Farklı ve çeşitli miktarda maddeler bağımlılık yapma etkisine sahiptir. Madde alım alışkanlığı gelişmiş ülkelerde azalmakta iken, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde çeşitli maddelerin tüketimi her yıl artış göstermektedir. Bireyler madde kullanmaya daha çok çocukluk ve gençlik dönemlerinde çevresel etkenler dolayısıyla başlamaktadır, ancak bireylerin bağımlı hale gelmesinde genetik (ırsi) özellikleri de etkili olmaktadır. Bireylerin genetik özellikleri anne ve babadan gelen, gen adı verilen yapılar ile belirlenmektedir. Genler bireye ait tüm özelliklerin bilgisini taşır. madde bağımlılığı olan hastaların genetik (ırsi) açıdan incelenmesi, bırakma tedavisinin başarılı olmasında büyük öneme sahiptir. Bu araştırmada amaç; madde bağımlısı olan bireylerin genetik yatkınlığının hangi genler ile alakalı olduğu ve bu genlere sahip olan bağımlıların madde kullanımını bırakma tedavisinde başarısını öngörmek ve uygun tedavi seçeneklerine katkısını belirlemektir.

Sizlerden madde bağımlılığında rolü olduğu bildirilen genleri araştırmak üzere bir tüp kan örneği alıp “**Madde bağımlılığında rolü olabilecek genlerin DNA düzeyinde araştırılması ve bulguların klinik parametrelerle karşılaştırılması**” başlıklı çalışmamız için kullanacağız. Bildiğiniz gibi böylesi az miktarda kan vermenin neredeyse hiçbir yan etkisi yoktur. Olası yan etkiler arasında baş dönmesi ve tansiyon düşmesine bağlı hafif baygınlık hissi sayılabilir. Böyle durumlarda kişi düz bir zeminde birkaç dakika uzanarak, gerekirse ayakları havaya kaldırılarak bu hali atlatabilir. Alınan kanda yukarıda belirtilen genlere ait araştırmalar İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılacaktır. Yer aldığınız bu araştırmada öngörülen süre 1 yıl olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 300'dur.

Bu çalışmanın sizin için herhangi bir masrafı yoktur. Verdiğiniz kan bağış olup, kan verenin ve çalışmayı yapanın ticari bir kazanç beklentisi yoktur. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Ayrıca size ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, başka merkezlere yollanması ve işlenmesi konusunda bu çalışmayı yapan kişilere yetki veriyorsunuz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı gerekli gördüğü durumlarda sizi araştırmadan çıkarabilir.

Yürütmekte olduğumuz bu çalışma ve sonuçları hakkında **Selin KURNAZ (05449039713)** ve **Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN (05325231835)**'dan bilgi alabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın **Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN** tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük zen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN'ı (05325231835) İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla

karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.



ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1945

Konu : Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN

Tarih : 30.11.2015

Sayın Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN
Tıbbi Biyoloji

İlgili Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalının 26/11/2015 gün ve 372687 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiği ve Yüksek Lisans Öğrencisi Selin KURNAZ' ın yürüteceği 2015/1734 dosya numaralı "Madde Kullanım Bozukluğunda Rolü Olabilecek Genlerin (CNR2, COMT, IL-17, UCP2,...) DNA Düzeyinde Araştırılması ve Sonuçların Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması" başlıklı çalışma kurumumuzun 09/10/2015 tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştu.

İlgi değişikliği isteminiz, çalışmanın ismi "Madde Kullanım Bozukluğunda Rolü Olabilecek Genlerin DNA Düzeyinde Araştırılması ve Bulguların Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması" olarak değişmesi kurumumuzun 27/11/2015 tarih ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu