

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Okan ÇALIYURT

ALKOL BAĞIMLILARINDA PLAZMA NOSİSEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Arda Çağatay ERTEN

EDİRNE-2022



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'a, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, Prof. Dr. Mehmet Erdal Vardar'a, Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'ye, Doç. Dr. Mehmet Bülent SÖNMEZ'e, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, eğitimim süresince benden desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Aslı Erten'e ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
BAĞIMLILIK.....	3
ALKOL BAĞIMLILIĞI.....	4
OPİOİDLER VE NOSİSEPTİN.....	11
NOSİSEPTİN	13
ALKOL BAĞIMLILIĞI VE NOSİSEPTİN	14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	25
SONUÇ.....	31
ÖZET	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR.....	36
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

δ	: Delta
κ	: Kappa
μ	: Mü
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AKB	: Alkol Kullanım Bozukluğu
AMATEM	: Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi
AMPA	: A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropionik Asit
CRH	: Kortikotropin Releasing Hormon
DA	: Dopamin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSM	: Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
ICD	: International Classification Of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
MAO	: Monoamin Oksidaz
N/OFQ	: Nosiseptin/Orfanin FQ
NAC	: Nükleus Akkumbens
NE	: Norepinefrin

NMDA : N-Metil-D-Aspartat
TÜBAP : Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
VTA : Ventral Tegmental Alan



GİRİŞ VE AMAÇ

Bağımlılık çok geniş anlamda kullanılmaktadır. Ancak bağımlılık genel anlamda herhangi bir madde, kişi veya varlığa karşı olan istektir. Bu istek önlenemez durumdadır. İnsan bağımlı olduğu her ne ise onunla ilişkili patolojik davranmaya yönelebilmektedir. Bu patolojik davranış kişiye ruhsal, bedensel ve sosyal açıdan zarar verse bile önlenemez istek durumudur (1).

Bireyler herhangi bir maddeyi ilk zamanlarda genellikle kaygılarını azaltmak, streslerini gidermek ve bazı kişiler ise mutluluk hazzını yaşamak için kullanmaktadır. Madde ile ilk temas eden bireylerin çoğunlukla stresli ve gergin olduğu dönemlerde rahatlama amacıyla başladıkları saptanmıştır (2). Bağımlılık yapıcı madde ilk sefer alındığında genellikle bağımlılık oluşmaz. Ancak tekrarlayan alımlar düzenli devam eder ise bağımlılık gelişmeye başlayabilmektedir (3).

Alkol bağımlılığı çok fazla bileşen içeren ve kronikleşen bir mental bozukluktur. Alkol bağımlılığı, kişinin biyopsikososyal yönden sağlığını kötü etkilemesi durumunda bile kronik olarak devam eden bir bozukluğu içermektedir (4). Alkol bağımlılığı madde kullanım bozukluklarının en başında gelmektedir. Alkol bağımlılığı ülkemiz de dahil olmak üzere, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yükselen bir sorun olarak önümüze çıkmaktadır (5). Organizmada bağımlılıklar üzerine bakıldığında ödül merkezinin uyarıldığı görülmektedir. Alkol, beyinde dopamin (DA) başta olmak üzere gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, 5-hidroksi triptamin (5-HT), norepinefrin (NE) ve endojen opioidler gibi birçok nörotransmitter sistemini etkilemektedir. Etanolün beyinde ödül merkezine etki ettiği ve bağımlılık oluşturduğu bilinmektedir. Alkol beynin ödül merkezini uyardığında organizmada oluşan öfori ve rahatlama duygusu alkol kullanımını pekiştirmektedir (6-8).

17 amino asitli bir nöropeptit olan nosiseptin/orfanin FQ (N/OFQ), nosiseptin reseptörü (NOP, ORL-1) için endojen ligandır. N/OFQ reseptör işlevini inhibe eden diğer 2 peptit, nosistatin ve NocII gibi prepronosiseptin proteininden türetilir (9). Nosiseptin, opioidlerin peptitleriyle benzerdir. Ancak opioidlerin bağlandığı reseptörlere bağlanmaz. Nosiseptin ve ilgili sistemin ağrıyı modüle etmekle ilişkili işlevi vardır. Nosiseptinin intrakraniyal olarak verilmesi ağrının daha fazla hissedilmesi olan hiperaljeziye neden olur. Bu etkisi ile diğer opioidlerden farklılaşır. Nosiseptinin bağımlılık oluşturunca etkisi diğer opioidlerden daha azdır. Nosiseptin reseptörlerinin bloke edilmesi ise opioidlere karşı tolerans gelişiminin azalmasına neden olmaktadır (10,11). Nosiseptin omurilikte beyin omurilik sıvısı içine uygulandığında ise normal opioidler gibi etki gösterir (12).

Nosiseptinin ağrı mekanizması haricinde organizmada farklı işlevleri de bulunmaktadır. Bu işlevler arasında duygudurum bozuklukları, öğrenme ve bellek, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, bağışıklık sistemi ve üriner sistem üzerine etkileri bulunmaktadır. Ayrıca nosiseptinin ödül ve bağımlılık üzerine olan rolünün bulunduğu araştırmalar da literatürde yer almaktadır (11,13,14).

Nosiseptin reseptörünün nosiseptin veya çeşitli nosiseptin agonistleri ile aktivasyonunun, hem alkol tercih eden hem de vahşi tip ratlarda alkol alımını azalttığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada nosiseptin reseptör genindeki varyasyonların alkol bağımlılığında etkili olduğu gösterilmiştir (16). Alkol bağımlıları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise her iki grupta beyinde bölgesel nosiseptin dağılımında bir farklılık görülmemiştir (17).

Alkol bağımlılığı önemli bir halk sağlığı sorunudur (18). Literatürde yer alan araştırmalar incelendiğinde N/OFQ sistemi aktifleştirildiğinde alkolün pekiştirici ve motive edici etkilerinin azaltıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19-21). Madde kullanım bozukluğu tedavisinde nosiseptinin olası etkileri ve mekanizmasını açıklayabilmek için araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürdeki çalışmalara bakılacak olursa nosiseptin ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Bu araştırmanın amacı alkol kullanım bozukluğu tanısı olan kişilerde kan nosiseptin düzeylerini ölçmek ve sağlıklı kontroller ile kıyaslayarak nosiseptinin alkol bağımlılığı ile ilişkisini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

BAĞIMLILIK

Bağımlılık, herhangi bir maddenin bireyin süregelen hayatını etkilemesi, biyopsikososyal süreçlerde sağlığına zarar vermesi durumunda bile bireyin karşı konulması çok zor şekilde madde kullanma isteğinin olmasıdır. Bağımlılık genel olarak fiziksel bağımlılık ve psikolojik bağımlılık olarak ikiye ayrılmıştır. Psikolojik bağımlılık, kişilerin duygusal durumlarını düzeltmek, iyileştirmek ve daha iyi hissetmek, haz almak nedeniyle herhangi bir maddenin kullanılmasıdır (22). Fiziksel bağımlılık, vücudun maddeye karşı yeni bir denge oluşturduğu ve alınmadığı zaman yoksunluk belirtileri görülen fizyolojik durum olarak tanımlanmaktadır (23). Bağımlılık sadece maddelere karşı olmamaktadır. Kumar, internet, yeme ve alışveriş gibi bağımlılıklar olabilmektedir (3).

Madde ve alkol bağımlılığının nedenleri arasında kişilik sorunları, kişinin çevresinin kötü olması, uyum sorunları, akran etkisi, ego zayıflığı, stres ve merak gibi nedenler bulunmaktadır (23). Bağımlılık yapıcı maddelerin ilk zamanlarda stresi azaltmak, mutluluk hissi ve kaygıyı azaltmak amacıyla denendikleri tespit edilmiştir (2). Bağımlılık yapıcı maddenin ilk alındığında genellikle bağımlılık oluşturmadağı bilinmektedir. Bireyin tekrar haz yaşama ve stresi azaltma için kullanımları sonrasında bağımlılık oluşmaktadır (3). Bağımlılık oluşmasında en önemli sistemlerin başında motivasyon ve ödül sistemi gelmekte olup ödül eksikliği sendromundan dolayı bağımlılıkların arttığı bildirilmektedir (24).

ALKOL BAĞIMLILIĞI

Tanım

Alkol kullanım bozukluğu; yineleyen alkol kullanımlarının saptandığı, bireyin alkol alırken otokontrolünü kaybettiği, sürekli aşırma ve depresmelerle ilerleyen bir psikiyatrik bozukluktur (25).

Uluslararası istatistiksel hastalık sınıflandırması (ICD) 11'e göre alkol bağımlılığı, alkolün sürekli veya yineleyen şekilde kullanılmasıyla oluşmaktadır. Kişilerin otokontrol mekanizmaları bozulmuştur. Alkole ulaşabileceği durumda kişi diğer işlerine veya aktivitelerine öncelik vermez. Alkol alma isteği ve dürtüsü mevcuttur. Bağımlılık tam anlamıyla oluşmuşsa alkolün etkilerine tolerans gelişmektedir. Alkolün miktar olarak azaltılması veya kesilmesinde yoksunluk semptomları ortaya çıkmaktadır. Kişi bu semptomları azaltmak için tekrar kullanma ve dozu artırma gibi yollara başvurur (26).

Tarihçe

Alkol kullanım bozuklukları insanlık tarihi kadar eskidir. Eski Yunan şarap tanrısı Dionysos adına düzenlenen etkinliklerde alkol kullanıldığı bilinmektedir. Milattan önce 2000 yıllarında Hammurabi'nin kurallarında alkolün ticareti için şartlar olduğu bilinmektedir (27). Çok yüksek oranda alkol kullanmayı ahlak yoksunluğu değil de bir hastalık olarak adlandıran ilk doktor Benjamin Rush'tur. Hastalık olarak ilk kabul edilişi 1810 yılındadır. Alkolü fazla kullanan bireyler için alkolizm terimi ise Magnus Huss tarafından 1849 yılında ortaya atılmıştır. Elvin Morton Jellinek ise 1900'lü yılların başında alkolizmi patolojik bir durum olarak ele almıştır. Edwards ve Gross 1976 yılında "Alkol Bağımlılığı Sendromu" kavramını geliştirmiştir. Bu kavramın ICD ve ruhsal bozuklukların tanıs ve istatistiksel el kitabı (DSM) sınıflandırma sistemlerinde alkol bağımlılığı ile ilgili tanımlamaların atası olduğu düşünülmektedir (28).

DSM-II'de alkolizm terimi vardır. Bu terim altında 4 grup bulunmaktadır. Bunlar epizodik içme, aşırı alkol içme alışkanlığı, alkol müptelalığı ve tanımlanmamış alkol kullanımıdır. DSM-III'te alkolizm sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Bunun yerine alkol bağımlılığı terimi kullanılmıştır. Altında iki grup halinde alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı başlıkları mevcuttur. DSM-III-R'de ise alkolizm ile ilgili güncelleme olmuş ve alkolizm sınıflandırmaları eklenmiştir. Aynı zamanda alkolün neden olduğu fizyolojik ve psikolojik sorunlar da sınıflandırılmıştır. DSM-IV 'te alkolle ilişkili bozukluklar ve alkolün

yol açtığı bozukluklar olarak sınıflandırılmıştır. DSM-IV'te fizyolojik bağımlılık olmasa bile alkol bağımlılığı tanısı konulabilmektedir. DSM-5'te alkol bağımlılığı ve alkol kötüye kullanımı alkol kullanım bozukluğu (AKB) olarak tek tanı altına alınmıştır (29-31).

Epidemiyoloji

Alkol kullanım bozukluğu hemen hemen tüm ülkelerde yaygın bir şekilde görülmektedir. Ancak çoğunlukla gelişmiş ülkelerde yaygınlığı en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Alkol kullanımı ile ortaya çıkan sorunlar yalnızca bireyi değil çevresini ve toplumu da ilgilendirmektedir (32).

Alkol bağımlılığının global anlamda ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılındaki verilerinden yola çıkılarak hazırlanan rapora göre dünyada yaklaşık 2,3 milyar alkol kullanıcısı bulunmaktadır (33). Yine DSÖ tarafından 2016 yılında elde edilen veriler ile Avrupa'da AKB sıklığı %8,8 saptanmıştır. Ülkemizde ise erkeklerde %8,1 kadınlarda %1,7 olarak saptanmıştır. DSÖ 2016 verilerine göre ülkemizde 15 yaşından büyük bütün nüfus araştırıldığında ağır bağımlı olanların oranı erkeklerde %2,8 kadınlarda %0,2 ve toplamda %1,5 olarak saptanmıştır. Tüm alkol tüketenler değerlendirildiğinde erkeklerde %25,9 kadınlarda %6,9 ve toplamda %21,7 olarak bulunmuştur (4).

ABD Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü'nün (IHME) 2017 yılında yayınladığı Küresel Hastalık Yüğü raporuna göre her yıl 2,8 milyon birey alkol kullanım bozukluğu sebebiyle ölmektedir. Türkiye verilerini inceleyen aynı raporda ölüm sayısı 5795 olarak saptanmıştır (34).

Etiyoloji

Alkol kullanım bozukluğunun etiyolojisi kişiden kişiye farklılık göstermekte olup tek bir sebebe bağlamak mümkün değildir (24).

Alkol kullanımının yaşla arttığını ve özellikle erkeklerde kadınlara göre daha fazla oranda alkol kullanım bozukluğu olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur. Özellikle alkolle tanışma yaşı ne kadar küçük olursa alkol kullanım bozukluğu o kadar fazla saptanmıştır (35,36).

Alkol kullanım bozukluğu sosyokültürel etkenlerden de etkilenmektedir. Dünyada bazı toplumlarda alkol kullanım oranı daha fazla iken bazı toplumlarda bu daha az saptanmaktadır. Özellikle eğitim seviyesi düşük toplumlarda daha fazla bulunmaktadır (37,38).

Genetik olarak alkol kullanım bozukluğunda bağımlılık düzeylerinde tek yumurta ikizlerinde %40 ile % 60 arası benzerlik saptanmıştır. Özellikle alkol ve madde bağımlılığında sadece genetik üzerine değil multifaktöriyel etkenler üzerine çalışılmış olup tek başına nedensel etkinlik oranı azdır (39).

Alkol kullanım bozukluğunda genetik faktörler olduğu kadar çevresel faktörler de önemlidir. Yaşanılan çevrenin nasıl olduğu, çevresiyle bağı, ilişkileri ve çocukluktan gelen travmaları gibi birçok faktör bu durumda rol almaktadır. Aile içi davranışlar da önem arz etmektedir. Bir görüşe göre özellikle yeterli ilgiyi bulamayan ve bağlanma problemleri olan kişilerde alkol kullanım bozukluğu ortaya çıkabilmektedir (40). Özellikle ailesinde alkol kullanımı olan bireylerin çocuklarının daha fazla alkol kullandığını bildiren araştırmalar bulunmaktadır (41).

Kişilik özellikleri alkol kullanım bozukluğu etiolojisinde önemli role sahiptir. Kişiliğin tam olarak oturmamış olması, kaygılı kişilik, girişken olmayan, aşırı umursamaz, isyankar, düzenli bir ilişki kuramayan ve cinsel olarak baskı altında olan kişilerin alkol kullanım bozukluğu tanısı alma olasılığı diğer bireylerden daha fazladır (42).

Alkol kullanan kişiler psikanalitik olarak incelendiğinde oral dönemde sorun yaşadıkları öne çıkmaktadır. Kişilerin ego baskılamasından kurtulmak ve eksikliklerini kapatmak için alkol kullanımını arttırdığı düşünülmektedir (43). Bilişsel kuram olarak incelendiğinde sosyal öğrenme ön plana geçmektedir. Davranışçı kuramda ise model olma, koşullanma, pekiştirme teoremi ve pozitif beklenti ön plana çıkmaktadır (44).

Alkol Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Alkol kullanım bozukluğunun etiolojisi incelendiğinde bireye ait faktörler ve çevreye ait faktörler bulunmaktadır. Ancak bu faktörler haricinde alkol beyinde nörotransmitter ve nörohormon sistemlerine de etki ederek bağımlılık oluşturmaktadır. (45).

Alkol beyinde dopamin (DA), gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, 5-hidroksi triptamin (5-HT ya da serotonin), norepinefrin (NE) ve endojen opioidler gibi birçok sistemi etkilemektedir (46).

Dopamin sistemi: Dopamin insanların bağımlılık yapıcı maddelerden haz almasında rol oynayan bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda alkol bağımlılığında ve alkol aşırmede etkisi olduğu bilinmektedir. DA beynin ödül sisteminin en önemli nörotransmitteridir. Beyinde ödül

sisteminde amigdala, mezolimbik dopaminerjik yolak, ventral tegmental alan (VTA), nükleus akkumbens (NAc), ventral striatum ve prefrontal korteks gibi yapılar mevcuttur (47,48).

Alkol alındığında, alkolün akut etkisi substansiya nigra ve VTA'dan başlayan ve limbik sisteme kadar uzanan nöronlardaki DA salgılanmasını arttırmak şeklinde ortaya çıkar (49). Ancak DA bu bölgeden salınımı haricinde farklı bölgelerden de salınmaktadır. Aynı zamanda diğer sistemler ile ilişkisi de önemlidir. VTA'dan başlayan ve NAc'e uzanan dopaminerjik nörotransmisyon GABAerjik inhibisyon ile denetlenir. Diğer taraftan VTA'daki GABA nöronları üzerinde bulunan 5-HT1B, 5-HT2C ve 5-HT3 reseptörleriyle serotonerjik nöronlar ile de denetlenir (48). Bu mekanizmalar ile dopamin salınımı artmaktadır. Alkol alımından sonraki ödül etkinliğinin serotonerjik sistemin kontrolü altında olduğu düşünülmektedir (50).

Uzun süreli alkol kullanan insanlarda, alkolün DA sistemi üzerine etkileri incelenmiştir. Alkol uzun süreli kullanıldığında hipodopaminerjik bir durum oluşmaktadır. Bu durumun alkol bırakıldığında görülen disfori, aşırma ve nükslerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (51).

Alkol bağımlılarında D2 reseptörleri azalır. Bu durum özellikle beyindeki striatum gibi yapılarda belirgindir. Yapılan bazı çalışmalarda D2 reseptörlerinin azalmasının yanında, DA salan nöronların da azalmış olabileceği ve bu nedenle alkol kullanan bireylerde DA'nın azalmış olarak saptandığı öne sürülmüştür (52,53).

GABA sistemi: Beynin en önemli inhibitör nörotransmitteri GABA'dır. Alkol GABA ile glutamat arasındaki ilişkiyi değiştirir. Alkol GABA'yı akut dönemde arttırmaktadır. Fakat yoksunluk sendromundaki durumda GABA baskılanmaktadır. Buna bağlı olarak eksitasyon artmakta ve olumsuz duygulanım ortaya çıkmaktadır (54).

GABA'nın çeşitli alt formları bulunmaktadır. Akut etanol alımı sonrasındaki sedatif, anksiyolitik vb etkilerin GABA-A üzerinden oluştuğu bilinmektedir (55). Aynı zamanda GABA-A'nın alt izoformları vardır. Her bir izoform farklı görevler yapabilmektedir. Örneğin $\alpha 2$ GABA-A reseptörleri alkolün sedatif hipnotik yapıcı etkileri üzerinde çalışırken, $\alpha 1$ GABA-A reseptörleri lokomotor baskılayıcı etkiler üzerinde düzenleme yapmaktadır (56).

Alkolün sürekli ve uzun süreli kullanımlarında GABA-A azalmaktadır. Azaldığında inhibisyon azalıp eksitasyon artmaktadır. GABA 'daki bu değişiklik alkol isteğinin artması ve yeniden alkol alımından sorumludur. Aynı zamanda inhibisyonun azalması ve eksitasyonla beraber alkol yoksunluğu arttıkça ateşlenme fenomeni olabilmektedir. Bu durumdan da GABA sistemi sorumlu tutulmaktadır (57).

Glutamat sistemi: Glutamat beynin temel eksitator nörotransmitteridir. Glutamat reseptörleri 2 sınıf olarak incelenir. Bunlar metabotropik ve ionotropik reseptörlerdir. NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri iyon kanalları ile ilişkili reseptörlerdir (58).

Alkolün akut davranışsal değişiklikleri, alkol bağımlılığının oluşması, alkol yoksunluk sendromu ve alkol bağımlılığına genetik yatkınlık glutamatın etkisi üzerinden oluşmaktadır. Alkol alındığında tüm glutamat reseptörleri inhibe olur. Akut alkol tüketimi NMDA reseptörünün blokajına sebebiyet vermektedir. Bu durum alkol intoksikasyonunda bireyin bilişsel bozulmasını açıklamaktadır (59,60).

Uzun süreli alkol kullanımlarında ise presinaptik glutamat artışı olmaktadır. Alkol yoksunluğunda eksitasyon, aşırma, anksiyete ve epileptik nöbetler gibi yoksunluk belirtilerinin yanı sıra uzun dönemde nöronal dejenerasyon ve bilişsel bozulma da görülebilmektedir (8).

Serotonin sistemi: Serotonin sistemi ödül mekanizması ve stres altındaki durumlar yönünden alkol kullanım bozukluğu etiyolojisinde yer almaktadır. Artışında anksiyete artar, azalışında duygudurum üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle alkol bağımlılığına etki edebilir. Akut durumlarda serotonin artar fakat kronik alkol kullanımında serotonin düşmektedir (8).

Alkol kullananlarda trombositlerde monoamino oksidaz (MAO), ve 5-HT 'nin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu azalmanın alkol kullananlarda serotonin düzeylerindeki azalmanın göstergesi olduğu düşünülmektedir. Kronik alkoliklerde depresyon ve anksiyeteye yatkınlığın bu şekilde geliştiği düşünülmektedir. Stres beynin birçok noktasına etki etmektedir. Özellikle stresin 5-HT azalmasına neden olduğu literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir. Erken yaşta beynin stres altına girmesiyle 5-HT aktivitesinin azaldığı saptanmış bunun sonucunda alkol bağımlılığı, anksiyete ve depresyon gibi bulgulara neden olduğu ortaya konulmuştur (8).

CRH sistemi: Alkol kullanım bozukluğu gelişiminde stres ilk faktörlerin başında gelmektedir. Stres özellikle nökslerin oluşmasında önemlidir. Ancak alkol ile stres arasındaki ilişki görünenden çok daha iç içe geçmiş bir durumdadır (8,61).

Akut alkol kullanımında vücutta adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol artmaktadır. Alkol vücutta stresi azaltmak için kullanılsa da özellikle fizyolojik olarak stresi arttırdığı düşünülmektedir (8).

CRH1 reseptörleri beyinde hipotalamik-hipofizer sistem haricinde neokorteks, amigdala, medial septum, hipokampus, talamus, serebellum vb. çok fazla beyin alanında bulunmaktadır. Bu yapılar üzerinden olumsuz duygudurumla ilişkili olduğu ortaya konulmaktadır (62).

Tanı

DSM-5' e göre alkol kullanım bozukluğunun tanısı için çeşitli koşullar mevcuttur. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin alkol alımı sonrasında işlevselliğinde azalma saptanmaktadır. Kişiler alkol kullanım sonrası işlevselliğinin bozulmasıyla biyopsikososyal açıdan etkilenmekte toplum içerisinde hem kendine düşen rol modele dönememekte, hem de kendisi açısından yapılması gerektiği işlerini yerine getirememektedir. Buna rağmen alkol alımına devam etmektedir. Alkol uzun süreli ve çok miktarda alınmaktadır. Bireylerin sonuç alamadıkları, alkol alımını durdurma çabası mevcuttur. Alkol kullanımı sonrasında tolerans gelişmektedir. Alkol temini, alımı veya etkisinden çıkmak için fazla zaman harcanmaktadır. Alkol kullanımı sonucunda toplumsal, iş etkinlikleri ya da eğlence etkinlikleri en aza indirgenmekte veya bırakılmaktadır. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda alkol kullanımı mevcuttur. Alkol kullanılmadığında yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaktadır. On iki aylık bir süre içinde yukarıdakilerden en az ikisinin varlığı ile klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya işlevsellikte düşmeye yol açan sorunlu bir alkol kullanım örüntüsünün varlığı tanı koymak için gereklidir. İki-üç belirtinin varlığı ağır olmayan, dört beş belirtinin varlığı orta derecede, altı ya da daha çok belirtinin varlığı ağır alkol kullanım bozukluğu olarak adlandırılır (31).

Alkolün Etkileri

Alkol doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil gruplarından oluşmaktadır. Günlük hayatta tüketilen içeceklerde etil alkol bulunmaktadır. Etanolün kimyasal formülü CH_3-CH_2-OH 'dir. Meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermantasyonundan oluşmaktadır. Kalori değeri diğer besin gruplarına göre yüksektir (63).

Alkol ağızdan, özofagustan, mideden ve ince bağırsaktan emilmektedir. En önemli kısmı proksimal bağırsaktan emilir. Mideden emilimi %10 kadardır. Alkol suda çözünen bir bileşiktir. O yüzden vücutta sıvı miktarı fazla olan dokulara daha hızlı, yağ oranı fazla olan dokularda daha yavaş yayılmaktadır. Midenin boş olması, alkol miktarının fazla olması kan alkol düzeyinin hızlı artmasına neden olmaktadır. Alkol fazla alındığında pilor kasılmaktadır.

Bu kasılma alkolün kana geçişinin yavaşlamasını sağlar. Kasılmaya rağmen hala alkol tüketimi devam eder ise bulantı ve kusma ile sonuçlanabilmektedir (63).

Alkol eliminasyonundan %90 oranında karaciğer sorumludur. Karaciğer alkolü oksidasyonla yıkar. Geriye kalan alkol ise böbrekler ve akciğerlerden değişmeden atılır. Alkol 2 yolla metabolize edilmektedir. Bu metabolizmadan sorumlu enzimler alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenazdır. Alkol dehidrogenaz enzimi alkolü metabolize ettiğinde vücut için zararlı olan asetaldehite dönüştürür ve asetaldehit de aldehit dehidrogenaz enzimi ile asetik asite dönüşür (64).

Alkolün organizma üzerindeki etkilerini açıklamak için en yaygın görüş hücre zarında değişikliklerin olmasıdır. Alkol kullanımı erken dönemde ise alkol hücre zarını geçerek hücre zarının akışkanlığını arttırmaktadır. Ancak kronik dönemde hücre zarının akışkanlığını azaltıp daha çok rijit bir hale gelmesine sebep olur. Hücre zarı akışkanlığının normal bir şekilde kalması organizmanın işleyişinin normal olmasını sağlar. Ancak hücre zarının ve işlevlerinin bozulmasıyla iyon kanallarının görevleri bozulmaya başlar. Bu bozulma ile artmış uyarılma, karar yetisinde bozukluk ve risk alma eğilimi daha fazla görülmektedir (63,64).

Alkolün düşük kan düzeyinde bireye keyif verici, öfori ve anksiyete azaltıcı etkileri mevcuttur. Ancak 50 mg/dl'nin üzerine çıktığında düşünmede, yargılama ve otokontrol yeteneklerinde bozulma meydana gelir. 100 mg/dl'nin üzerine çıktığında istemli motor hareketlerde bozukluk saptanır. 200 mg/dl'nin üzerine çıktığında beynin tüm işlevleri deprese olur. 300 mg/dl'nin üzerinde ise kişi stupor ve konfüze haldedir. 500 mg/dl'nin üzerine çıktığında koma hali, solunum depresyonu ve kalp atımının bozulması gibi yaşamsal olayları tehdit eder hale gelebilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir (63,64).

Vücut devamlı olarak yüksek konsantrasyonda alkole maruz kaldığında nöronal bozulma meydana gelmektedir. Alkol nöronların yalnızca kendilerinin değil aynı zamanda nöronal kök hücrelerin de bozulmasına sebep olmaktadır. Kronik alkoliklerde beyin dokusunun önemli bölümlerinde hacimce küçülme ortaya çıkmaktadır. Alkol tamamen bırakıldığında bile iyileşme tamamen değil kısmen olmaktadır (65).

Alkolün uyku üzerine etkileri mevcuttur. Alkol kullanıldığında uykuya geçiş süreci hızlanmaktadır. Ancak uykunun evrelerinin süreleri azalmakta ve uyku bölünmesine neden olabilmektedir (63).

Alkolün esas zararlı etkisi vücutta karaciğer üzerinedir. Alkol %90 oranında karaciğerden metabolize olmaktadır. Kronik alkol kullanımı ile karaciğer üzerinde yağ ve protein olarak depolanmaktadır. Bu birikim sonrası karaciğer büyümekte ve klinikte

hepatomegali olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer yağlanması artması sonucunda tam etyopatogenezi bilinmese de hastanın siroza yönlenebilirliği mümkündür (66).

Alkolün kalp üzerine etkilerine bakacak olursak alkol alınmaya başlandığında kalp atım sayısı ve kardiyak debi artar. Akut alkol alımında, kişinin aynı zamanda ciddi travması var ise kardiyak debi düşme gösterebilir. Alkolün akut toksik etkilerinden birisi de atrial fibrilasyona neden olmasıdır. Aynı zamanda alkol periferik vasküler direnci azaltır. Erken dönemde kan basıncının düşmesi olasıdır (67-69).

OPIOİDLER VE NOSİSEPTİN

Opium, Latince ismi “Papaver Somniferum” olarak bilinen, haşhaşın daha olgunlaşmamış tohumlarından üretilen bir maddedir. Uygun olgunluktaki tohum kapsüllerinden elde edilir. 1806 senesinde Friedrich Wilhelm Adam Sertürner opiumdan bir dizi tepkimeler sonucunda morfini bulmuştur (70). Opioidler, vücutta morfin benzeri etkiye sahip olan tüm bileşikler anlamına gelmektedir. Bu bileşikler endojen ve eksojen olarak sınıflandırılmaktadır (71). 1970’li yıllarda opioidlerin vücuttaki etkilerini reseptörler aracılığıyla yaptığına dair kanıtlar bulunmuştur. Bu opioidler etkilerini mü (μ)(MOR), kappa (κ)(KOR) ve delta (δ)(DOR) adlı reseptörler ile sağlamaktadırlar (72). Opioid reseptörleri ilk olarak μ, δ ve κ harfleri ile isimlendirilmekteydi. Ancak yapılan araştırmalar ve uluslararası Narkotik Maddeleri Araştırma Konferansı'nın etkinlikleri üzerine MOR, DOR, KOR kısaltmaları isimlendirmede kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nosiseptin / orphanin FQ (N/OFQ) olarak isimlendirilen, opioid peptid reseptör ailesinin dördüncü üyesi N/OFQ reseptörü klonlanmıştır (73).

Opioidler çok uzun yıllardır ağrı tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çok güçlü analjezik etkileri mevcuttur. Ancak bu etkilerinin yanında istenmeyen yan etkilere de sahiptirler. En sık görülenlerden biri bağımlılık yapıcı olmalarıdır. Bununla beraber kusma, kabızlık, bulantı ve tolerans gelişmesi gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur (74). Yapılan çalışmalarda morfinin yapısındaki değişimler ile güçlü analjezik etkisinin korunduğu ancak yan etkilerinin ve bağımlılığının azaltıldığı ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak üretilen morfin türevi bileşiklerin bağımlılık yaptığı kısa sürede kanıtlanmıştır (75).

Opioid reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde ağrı palyasyonunu düzenleyen yollar üzerinde etkinlik gösterir. Bununla beraber gastrointestinal sistem ve ürogenital motiliteyi düzenleyen sistemler üzerinde de etkinliği bulunmaktadır (76).

Opioid reseptörler ve endojen opioid peptidlerden oluşan opioid sistem; ödül ve motivasyonda önemli bir rol oynamakta, duygusal yanıtları ve bilişsel işlevleri düzenlemektedir. Bu sistem aynı zamanda nosisepsiyonu, nöroendokrin fizyolojiyi ve otonomik işlevleri de düzenlemektedir (77).

Endojen Opioidler

MSS'de ve periferik dokularda opioid benzeri etkilere sahip birçok peptit bulunmuştur. Rekombinant DNA teknikleri ve moleküler biyolojik yaklaşımlar, bu peptitlerin farklı öncü moleküllerden türetilen üç farklı sınıfa (enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler) ayrıldığını göstermiştir (71).

Opioidler etkinliklerini yanıtları açısından farklılık gösteren, farmakolojik ve biyokimyasal olarak tanımlanan ve karakterize edilen reseptörler üzerinden göstermektedir. Bu reseptörler; Oprm1 geni tarafından kodlanan MOR, Oprd1 geni tarafından kodlanan DOR ve Oprk1 geni tarafından KOR 'dur (Tablo 1)(73,78,79).

Tablo 1. Endojen opioid sistemin karakterizasyonu (79)

Endojen Agonistler			
Opioid reseptör	Öncül	Peptit	Ağrıya Etkisi
MOP (μ)	POMC	Endorfin Endomorfın-1 Endomorfın-2	Analjezi
DOP (δ)	PENK	Enkefalinler	Analjezi
KOP (κ)	PDYN	Dinorfinler	Analjezi
FQ/NOP	ppN/OFQ	Nosiseptin/orfanin FQ	Analjezi, Hiperaleji anti-opioid cevabı (beyinde)

Kısaltmalar: μ opioid peptid (MOP), δ opioid peptid (DOP), κ opioid peptid (KOP), Nosiseptin/Orfanin FQ/NOP, pro-Opiomelanokortin (POMC), preproenkefalin (PENK), preprodinorfinden (PDYN).

Nosisepsiyon, organizmaların zararlı uyarınları tespit etme yeteneğini açıklamak için kullanılır. Nosisepsiyon organizmanın, organizmaya zarar verebilecek ağrıyı algılamasını ve hasardan kaçınmak için harekete geçmesini sağlayan, nöronlar üzerindeki reseptörler aracılığıyla sinyal gönderen dış uyarınlara sinirsel olarak işlenmesini içerir. Kompleks organizmalarda nosisepsiyon, bir organizmanın ağrı veya aljezi hissetmesine izin veren

periferik ve MSS nöronlarını içeren bir dizi karmaşık nöral süreçtir. Organizma kendisine gelen uyarılardan ilk olarak kaçınma çabasına girmektedir. Kaçınarak hasar görmeyi engellemek amaçlanmaktadır. Ağrıdan kaçınma refleks olarak gerçekleşebilir ve her zaman beyin işlevi içerisine girmeyebilir (80).

NOSİSEPTİN

ORL-1, orphanin FQ olarak da adlandırılan nosiseptinin izolasyonu ve karakterizasyonu sonucu 1995 yılında saptanmıştır. Nosiseptini kodlayan cDNA bölgesi, dibazik amino asitleri ve bir endopeptidaz alanını göstermektedir. Nosiseptinin ön formdan serbest bir karboksil terminali olan olgun bir 17-amino asit peptidine proteolitik şekilde bağlanır (81).

Opioid peptidler gibi N/OFQ da prepronosiseptin geni tarafından kodlanan prepro N/OFQ öncül proteininden sentezlenmektedir (73). N/OFQ opioidlerle yaygın homoloji göstermesine rağmen klasik opioid reseptörlerine bağlanmamaktadır (82).

Nosiseptin, opioid bileşikleriyle yakından ilgili bir bileşiktir. Fakat opioidlerin etki ettiği reseptörler üzerinden ağrıya etkisi yoktur (11). Nosiseptin genel anlamda merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamus, beyin sapı ve ön beyinde bulunmaktadır. Aynı zamanda omurilikte ventral ve dorsal boynuzda da yer almaktadır. NOP reseptörü ayrıca, korteks, ön olfaktör çekirdek, lateral septum, hipotalamus, hipokampus, amigdala, pontin çekirdekler, interpeduncular çekirdek, substantia nigra, raphe kompleksi gibi beynin çeşitli bölgelerine de dağılmıştır (12).

N/OFQ-NOP sistemi, nosisepsiyon veya vücudun ağrı hissini modüle etmek için iyi yerleştirildiği merkezi ve periferik sinir dokusunda bulunur (73). Nosiseptin opioidlerin peptitleriyle benzerdir. Ancak opioidlerin bağlandığı reseptörlere bağlanmaz. Nosiseptinin ağrıyı modüle etmekle ilgili işlevi vardır. Nosiseptin intrakraniyal olarak verilmesi sonucunda ağrının daha fazla hissedilmesi olan hiperalejiye neden olur. Bu etkisi ile diğer opioidlerden farklı olduğu gösterilmektedir. Nosiseptinin bağımlılık etkileri diğer opioidlerden daha azdır. Nosiseptin reseptörlerinin bloke edilmesi opioidlere karşı tolerans gelişiminin azalmasına neden olmaktadır (10,11). Nosiseptinin omuriliğe uygulanması ise diğer opioidler gibi etki göstermesini sağlar (12).

Hayvanlar üzerinde, N/OFQ-NOP sisteminin depresyon ve anksiyetede önemli bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (83). Nosiseptinin anksiyeteyi azaltan etkisinin olduğu bilinmektedir (84).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde N/OFQ-NOP reseptörlerinin etkilerinin öğrenme üzerinde olumlu ve olumsuz katkılarının olduğu saptanmıştır. Travma sonrası oluşan stres bozukluklarında korku öğrenimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Organizma stres altındayken çeşitli olumsuz işlevlerin dengesini sağlayıp, strese karşı korumaktadır (85). Nosisseptin ile yapılan invitro çalışmalarda sinaptik iletim bozukluklarına neden olduğu saptanmıştır. Nosisseptinin aynı zamanda kardiyak sistem üzerinde bradikardik etkisi mevcuttur. Üriner sistemde ise sıvı ve elektrolit dengesinin homeostazında rol oynayıp kan basıncını regüle etmektedir. Aynı zamanda üriner sistem üzerinden sıvı kaybına yol açtığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Nosisseptin gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinde organizmanın gıda alımını arttırıcı etkiye sahiptir. Mide ve bağırsak hareketliliği üzerine etki etmektedir. Yapılan son çalışmalarda nosisseptin reseptörleri üzerinden antiepileptik ilaç araştırılması gerçekleştirilmektedir (11).

Literatürde olan araştırmalara göre nosisseptinin immun sistem üzerine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (86). Yapılan bir çalışmada sepsisteki ve otuz gün içinde ölen hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla kan N/OFQ düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (87).

ALKOL BAĞIMLILIĞI VE NOSİSEPTİN

Bağımlılık gelişirken öncelikle kontrollü bir alkol ya da madde kullanımı mevcuttur ancak zamanla kompulsif kullanıma gidiş ve keyif veren madde veya alkol kullanmadan günlük işlevleri sürdüremez duruma gelmektedir. Alkol kullanımı erken dönemde pozitif pekiştireç iken geç dönemde beyinde olan değişiklikler nedeniyle hem pozitif hem de negatif pekiştireç olarak saptanmaktadır (8). Sürekli alınan alkol, beyinde kalıcı metabolik değişikliklere neden olur. Özellikle beynin ödül sistemi, strese yanıt sistemi, glutamat sistemi ve GABA sistemlerindeki nöroadaptif değişikliklerin bağımlılığın gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (88).

Alkol ve madde kullanımında beynin denge sağlaması için yeni bir eşik değer oluşmaktadır. Bu eşik, kalıcı değişikliklerin başlangıcı olarak görülmüş olup beyin hücrelerinde genetik ve protein yapısında farklılaşmaya sebep olmaktadır. Beynin her türlü mekanizmaya uyum çabası allostozis olarak saptanmaktadır (8). Alkol kullanım bozukluklarında en önemli allostozis, DA ve GABA sistemlerinde aşağı-ayarlanma, glutamat sistem değişiklikleri ve beyin stres sistemlerinde işlev bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır (89).

Organizmada alkol kullanım bozukluğu araştırıldığında en önemli etiyolojik faktör olarak ödöl merkezinin uyarılması görölmektedir. Alkol, beynin ödöl merkezini uyarır. Uyardığında organizmada öfori, rahatlama gibi hisler olduğundan alkol bağımlılığını arttırmaktadır (6,7).

Nosiseptin reseptörleri bağımlılık nedeniyle oluşan etkilerin azaltılmasında kullanılabilecek ilaçlar için hedef noktası olarak görölmüşür. Özellikle beyindeki hipotalamus ve amigdaladaki ödölle ilişkili merkezlerde NOP reseptörlerinin olduğü ve nosiseptinin, ödöl sistemini uyararak dopamini engellediği saptanmışür. Özgöl olarak, nosiseptin, amfetaminler, morfin, kokain ve özellikle hayvan modellerinde alkol gibi maddelerin neden olduğü ödüllendirmeye bağlı kullanım bozukluğunu inhibe etmektedir. Ancak bu fizyolojinin mekanizması tam netlik kazanamamışür. Aynı zamanda nosiseptin morfinden daha düşük tolerans geliştiren bir moleküldür. Nosiseptinin bağımlılıkta ortaya çıkan yoksunluk semptomlarının da azalmasına yardımcı olabileceği düşünölmektedir (10).

Yapılan bir çalışmada nosiseptin reseptörünün nosiseptin veya çeşitli nosiseptin agonistleri ile aktivasyonunun hem alkol tercih eden hem de yırtıcı tip kemirgenlerde alkol alımını azalttığı gösterilmiştir (90). Başka bir çalışmada nosiseptin reseptör genindeki varyasyonların alkol bağımlılığında etkili olduğü gösterilmiştir (16). Alkol bağımlıları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığü diğer bir çalışmada ise her iki grupta beyinde bölgesel nosiseptin dağılımında bir farklılık görölmemişür (91).

Bu araştırmamızın amacı diğer psikoaktif maddeler gibi alkol kullanım bozukluğu olanların etiyolojisinde olası bir şekilde yer aldığü düşünölen nosiseptin düzeylerinin değerlendirilmesidir. Alkol kullanım bozukluğunda yer alıp almadığının ortaya konulmasında, alkol kullanım bozukluğu olmayan bireylerin de değerlendirilmesiyle bir karşılaştırma yapılarak nosiseptinin bağımlılık ile olası ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 26.04.2021 2021/199 onay tarih ve karar numarası ile etik onay alınmıştır (Ek 1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için maddi destek alındı. Tüm katılımcılar araştırmaya dahil edilmeden önce sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş, araştırmaya katılmayı reddetme veya kabul ettikten sonra araştırmanın herhangi bir aşamasında geri çekilme hakları olduğuna, kimlik bilgilerinin gizli tutulacağına, verilerin sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılabileceğine dair güvence verilerek katılımları için olguların ve ailelerinin yazılı onayları alınmıştır.

Trakya Üniversitesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) kliniğine başvuran hastalardan DSM-5 ölçütlerine göre orta veya ağır alkol kullanım bozukluğu tanısı alan, herhangi bir ek psikiyatrik bozukluğu ya da tanı konmuş bir kronik hastalığı olmayan hastalar araştırmaya dahil edildi. Herhangi bir psikiyatrik tanı tedavi öyküsü olmayan, halen fiziksel ruhsal şikayeti olmayan kişiler dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edildi.

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma referans alınarak güç analizi gerçekleştirilmiş ve etki büyüklüğü 0,73 olarak hesaplanmıştır. Bu etki büyüklüğü göz önüne alınarak %80 güç ve %5 anlamlılık düzeyinde her grupta 35 olmak üzere toplam 70 gözlemin dahil edilmesine karar verilmiştir (92).

Dahil edilme kriterleri arasında 18 yaş yaşımdan büyük olmak ve DSM-5 ölçütlerine göre orta veya ağır şiddette alkol kullanım bozukluğu tanısı almış olanlar bulunmaktadır. Dahil

edilmeme kriterleri arasında ise DSM-5 ölçütlerine göre alkol hariç diğer madde kullanım bozukluğu tanısı olanlar, çalışmanın yönergelerini anlayıp uygulamada zorluk oluşturabilecek zeka geriliği veya başka bir tıbbi durumdan kaynaklanan bilişsel bozukluğu olanlar ve nosiseptin düzeyini etkileyebilecek kronik hastalığı olanlar bulunmaktadır.

Her iki grubun da psikiyatrik muayeneleri yapılarak olgu grubuna Bağımlılık Profil İndeksi (Ek-2) uygulandı ve tüm katılımcılardan sosyodemografik veri formu (Ek-3) doldurularak veri toplandı.

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılardan kan alınarak nosiseptin değerleri hesaplandı.

Kan örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda hizmet vermekte olan hemşireler tarafından alınmış olup işlem sırasında katılımcılarda veya kan alımını gerçekleştiren hemşirelerde sağlığı tehdit eden herhangi bir komplikasyon oluşmamıştır.

Nosiseptin ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiş olup araştırma için TÜBAP tarafından, gerekli olan maddi kaynak sağlanmıştır (Ek-4).

Katılımcılar ve hasta yakınları araştırma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Tüm katılımcılardan etik kurul şartlarına uygun olacak şekilde hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek-5) aracılığıyla yazılı onayları alınmıştır.

Araştırmanın verileri cd içinde (Ek-6) olarak sunulmuştur.

Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formunda tüm katılımcıların; yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim düzeyi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, ailede psikiyatrik bozukluk, ailede alkol kullanımı, kişide ve ailede AMATEM yatış öyküsü değerlendirildi.

Kan Örneklerin Alınması

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerden, 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra +4 °C'de 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edildi ve oluşan serumlar eppendorf tüplerine porsiyonlanarak ELİSA kiti ile çalışılacağı zamana kadar -80°C de derin dondurucuda (Aucma DW-86L630, Shanghai, China) bekletildi.

Serumda Orphanin FQ/Nosiseptin Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örneklerinde Nosiseptin düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (AFG Bioscience Cat. No: EK713380, Northbrook, USA) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C’de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit içeriğindeki reaktifler belirtildiği şekilde hazırlandı. Standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 µL pipetlendi. Örnek kuyucuklarına 40 µL sample dilüent eklenerek üzerlerine 10 µL serum örnekleri pipetlendi. Nazıkçe karıştırıldıktan sonra, yapışkan şeritle kapatılıp, 37°C’de 30 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez (350 µL) yıkama yapıldı. Ardından HRP-Conjugate antikoru her kuyucuğa, kör (blank) kuyucukları hariç 50 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazıkçe karıştırıldıktan sonra 37°C’de 30 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Yıkamanın ardından 50 µL kromojen A solüsyonu ve 50 µL kromojen B solüsyonu pipetlenerek, nazıkçe karıştırıldıktan sonra 37°C’de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm’de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Orphanin FQ/Nosiseptin değerleri pg/ml olarak sunuldu. Kit hassasiyeti; 2,81 pg / mL, algılama Aralığı; 4,69-3000 pg / mL’dir.

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)

Bu ölçek, bağımlılık ile ilgili faktörleri ölçmek amacıyla Ögel ve ark. (2012) tarafından geliştirilmiştir (23). Toplamda 37 sorudan oluşmaktadır. Kişinin madde kullanım özellikleri (kullanılan maddeler ve kullanım sıklıkları), bağımlılık tanı ölçütleri, madde kullanmanın kişinin yaşamına etkisi, madde kullanma için şiddetli istek, madde kullanmayı bırakma motivasyonu olmak üzere 5 alt ölçeği bulunmaktadır. Bu 37 soru, 0’dan 4’e kadar olan Likert tipi ölçek üzerinden puanlanmaktadır. 12 puan altı düşük bağımlılık şiddeti, 12-14 puan arası orta bağımlılık şiddeti ve 14 puan üzeri yüksek bağımlılık şiddeti olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı (SPSS 20.0 programı için seri numarası: 10240642) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama ve standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler, kesikli verilerde frekans ve yüzdelere kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının değerlendirilmesi Saphiro Wilk testi ile gerçekleştirilmiştir. Bağımsız iki grup

arasındaki karşılaştırmalarda; kesikli verilerde frekanslar arasındaki farkın saptanması için Ki-kare/Fisher's exact testi, normal dağılım gösteren sürekli verilerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda; kesikli verilerde frekanslar arasındaki farkın saptanması için Mc Nemar testi, normal dağılım gösteren sürekli verilerde Eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. Sayısal değerler arasındaki ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen kişilerin 62'si (%88,57) erkek, 8'i (%11,43) kadındır. Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet, ailede psikiyatrik bozukluk, ailede psikiyatrik hastalık olan kişi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunun öğrenim durumu, olgu grubundan yüksek saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında medeni durum karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$). Kontrol grubunun evli olma oranı, olgu grubundan yüksek saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında sigara kullanma karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunun sigara kullanım oranı, olgu grubundan düşük saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında alkol kullanım oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunun alkol kullanım oranı, olgu grubundan düşük saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında başka madde kullanma karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,027$). Kontrol grubunun başka madde kullanım oranı, olgu grubundan düşük saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında ailede alkol kullanım oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunun ailede alkol kullanım oranı, olgu grubundan düşük saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında AMATEM'e daha önce yatış karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,027$). Kontrol grubunun daha önce AMATEM'e yatış oranı, olgu grubundan düşük saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

		Kontrol n=35 (%)	Alkol Kullanım Bozukluğu n=35 (%)	χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	31(88,57)	31(88,57)	0	1,000
	Kadın	4(11,43)	4(11,43)		
Öğrenim durumu	İlkokul	0(0)	3(8,57)	25,554	<0,001
	Ortaokul	2(5,71)	12(34,29)		
	Lise	7(20)	13(37,14)		
	Üniversite	26(74,29)	7(20)		
Çalışma durumu	Çalışıyor	35(100)	19(54,29)	20,741	<0,001
	Çalışmıyor	0(0)	16(45,71)		
Medeni durum	Evli	28(80)	20(57,14)	4,242	0,039
	Bekar	7(20)	15(42,86)		
Ailede psikiyatrik bozukluk	Var	6(17,14)	6(17,14)	0,000	1,000
	Yok	29(82,86)	29(82,86)		
Tıbbi hastalık öyküsü	Var	0(0)	0(0)	-	-
	Yok	35(100)	35(100)		
Sigara	Var	14(40)	33(94,29)	23,377	<0,001
	Yok	21(60)	2(5,71)		
Alkol	Var	14(40)	35(100)	30,000	<0,001
	Yok	21(60)	0(0)		
Başka madde kullanımı	Var	0(0)	5(14,29)	-	0,027
	Yok	35(100)	30(85,71)		
Ailede alkol kullanımı	Var	9(25,71)	24(68,57)	12,899	<0,001
	Yok	26(74,29)	11(31,43)		
Ailede AMATEM yatışı	Var	0(0)	6(17,14)	-	0,012
	Yok	35(100)	29(82,86)		

Araştırmamıza katılan kişilerin yaş ortalaması $43,30 \pm 10,0$ yıl olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan olgu gruplarının yaş ortalaması $45,28 \pm 9,79$, kontrol grubunun yaş ortalaması $41,31 \pm 9,95$ saptanmıştır. Çalışmamamıza dahil edilen olgu ve kontrol grupları arasında yaş karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,097$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grupları arasında yaşın karşılaştırılması

		Ortalama	t	p
Yaş	Olgu	45,28±9,79	1,682	0,097*
	Kontrol	41,31±9,95		

*Student t testi

Araştırmamıza dahil edilen olgu ve kontrol grupları arasında nosiseptin düzeyi karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Olgu grubunun nosiseptin düzeyi, kontrol grubundan düşük saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grupları arasında nosiseptin düzeyinin karşılaştırılması

		Ortalama	Mann Whitney-U	z	P
Nosiseptin düzeyi (pg/mL)	Olgu	198,51±454,43	3,97143	-2,819	0,005*
	Kontrol	598,94±749,73			

*Mann-Whitney U

Araştırmamıza dahil edilen olgu ve kontrol gruplarındaki erkek cinsiyetler arasında nosiseptin düzeyi karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,018). Olgu grubunun nosiseptin düzeyi, kontrol grubundan düşük saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarındaki erkek cinsiyetlerin arasında nosiseptin düzeyinin karşılaştırılması

		Ortalama	Mann Whitney-U	z	p
Nosiseptin düzeyi (pg/mL)	Olgu	145,74±283,15	3,185	-2,358	0,018*
	Kontrol	541,00±731,43			

*Mann-Whitney U

Kontrol grubunda bağımsız değişkenler ile nosiseptin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol grubunda nosiseptin düzeyinin karşılaştırılması

		Ortalama	z/x ²	p
Cinsiyet	Erkek	541±731,43	-1,659	0,097
	Kadın	1,047.94±846,81		
Öğrenim durumu	İlkokul	-	0,565	0,754
	Ortaokul	498,92±548,85		
	Lise	658,44±993,11		
	Üniversite	590,61±716,83		
Medeni durum	Evli	579,09±761,37	-0,949	0,343
	Bekar	678,31±753,29		
Ailede psikiyatrik bozukluk	Var	455,37±343,28	-0,788	0,431
	Yok	628,64±810,05		
Sigara	Var	735,07±846,01	-1,044	0,297
	Yok	508,18±684,64		
Ailede alkol kullanımı	Var	590,93±924,82	-0,755	0,450
	Yok	601,71±700,52		

*Mann-Whitney U/Kruskal Wallis

Olgu grubunda bağımsız gruplar ile nosiseptin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Olgu grubunda nosiseptin düzeyinin karşılaştırılması

		Ortalama	z/x²	P
Cinsiyet	Erkek	145,74±283,15	-0,182	0,856
	Kadın	607,45±1,134.40		
Öğrenim durumu	İlkokul	435,99±436,15	2,620	0,454
	Ortaokul	61,48±54,65		
	Lise	75,68±42,05		
	Üniversite	559,72±920,38		
Çalışma durumu	Çalışıyor	192,98±354,1	-0,812	0,422
	Çalışmıyor	205,07±563,49		
Medeni durum	Evli	150,73±303,74	-0,950	0,342
	Bekar	262,21±607,2		
Ailede psikiyatrik bozukluk	Var	44,36±18,69	-1,620	0,105
	Yok	230,4±494,52		
Sigara	Var	205,94±467,23	-0,142	0,887
	Yok	75,86±59,5		
Başka madde kullanımı	Var	512,63±1,005.14	-0,236	0,814
	Yok	146,15±287,94		
Ailede alkol kullanımı	Var	243,31±541,58	-0,391	0,713
	Yok	100,74±110,29		
Ailede AMATEM yatışı	Var	44,02±23,96	-1,927	0,055
	Yok	230,47±494,45		

Olgu grubunun nosiseptin düzeyi ile sayısal değişkenler arasında korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Olgu grubu katılımcıların sayısal değişkenler arasında korelasyon analizi

		Nosiseptin düzeyi	Kullanma süresi	Alkol almadan geçen azami süre	Toplam AMATEM yatışı	Madde kullanım özellikleri	Tanı	Yaşam üzerine etkiler	Şiddetli istek	Motivasyon	Toplam puan	Alkol başlangıç yaşı
Nosiseptin Düzeyi	r	1,000	,074	-,120	-,329	,018	,215	-,210	,147	-,128	,274	-,048
	p	.	,672	,493	,054	,917	,216	,226	,399	,464	,111	,782
Kullanma süresi	r	,074	1,000	,109	-,023	-,150	-,277	-,141	,059	-,105	-,270	-,165
	p	,672	.	,533	,896	,390	,107	,418	,734	,550	,117	,342
Alkol almadan geçen azami süre	r	-,120	,109	1,000	,281	,095	-,101	-,401	,212	-,062	-,094	,175
	p	,493	,533	.	,101	,586	,564	,017	,222	,723	,590	,314
Toplam AMATEM yatışı	r	-,329	-,023	,281	1,000	-,011	,152	,242	,023	-,122	-,035	,365
	p	,054	,896	,101	.	,951	,385	,161	,894	,485	,842	,031
Madde kullanım özellikleri	r	,018	-,150	,095	-,011	1,000	,054	,034	-,078	-,341	,443	,182
	p	,917	,390	,586	,951	.	,757	,845	,655	,045	,008	,296
Tanı	r	,215	-,277	-,101	,152	,054	1,000	,229	,051	-,072	,480	-,127
	p	,216	,107	,564	,385	,757	.	,186	,773	,681	,004	,467
Yaşam üzerine etkiler	r	-,210	-,141	-,401	,242	,034	,229	1,000	-,086	,008	,390*	,032
	p	,226	,418	,017	,161	,845	,186	.	,624	,965	,021	,853
Şiddetli istek	r	,147	,059	,212	,023	-,078	,051	-,086	1,000	,137	,485	,108
	p	,399	,734	,222	,894	,655	,773	,624	.	,432	,003	,539
Motivasyon	r	-,128	-,105	-,062	-,122	-,341	-,072	,008	,137	1,000	,078	,005
	p	,464	,550	,723	,485	,045	,681	,965	,432	.	,657	,979
Toplam puan	r	,274	-,270	-,094	-,035	,443	,480	,390	,485	,078	1,000	,218
	p	,111	,117	,590	,842	,008	,004	,021	,003	,657	.	,208
Alkol başlangıç yaşı	r	-,048	-,165	,175	,365	,182	-,127	,032	,108	,005	,218	1,000
	p	,782	,342	,314	,031	,296	,467	,853	,539	,979	,208	.

TARTIŞMA

Alkol kullanım bozukluğu toplumda her bireyi etkileyebilen en ciddi sorunların başında gelmektedir. Alkol kullanımı yalnızca alkolü alan bireyi etkilemez. Alkol kullanan bireyin ailesini, çevresini ve içerisinde bulunan toplumu etkilemektedir. Bu etkileşim yalnızca ekonomik olmayıp aynı zamanda sosyokültürel anlamda da bozulma yaşanmasına neden olmaktadır (93).

Nosiseptin organizmada çoğu sistemi etkileyen opioid benzeri bir nöropeptittir. Vücutta stres yanıtında artan glukokortikoidlerin nosiseptin azalmasıyla ilişkisi saptanmıştır (94). Nosiseptinin tam olarak etki mekanizması belirlenemese de organizmadaki ağrı üzerine etkilerinin olduğu saptanmıştır (79). Nosiseptinin çalışmalarda alkol ile ilişkili olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (90).

Araştırmamıza dahil edilen olgu ve kontrol grupları arasında nosiseptin düzeyi karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır. Olgu grubunun nosiseptin düzeyi, kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Araştırmamızda olgu ve kontrol grubundaki erkeklerdeki nosiseptin düzeyine karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Olgu grubundaki erkeklerin nosiseptin düzeyi, kontrol grubundaki erkeklerden düşük saptanmıştır. Kadınlarda ise sayı olarak az olduğundan değerlendirme yapılamamıştır. Yapılan bir çalışmada nosiseptin reseptörünün nosiseptin veya çeşitli nosiseptin agonistleri ile aktivasyonunun kemirgenlerde alkol alımını azalttığı gösterilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu ve nosiseptin düzeyi incelendiğinde nosiseptinin etki edeceği reseptörlerin işlevinin artmasının alkol alımını azaltacağını düşünmekteyiz (90). Başka bir çalışmada nosiseptin reseptör genindeki varyasyonların alkol bağımlılığında etkili olduğu gösterilmiştir. Reseptör işlevlerinde olan bozulmalar nedeniyle kişilerin alkol bağımlılığının artması araştırmamız

sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (16). Alkol yoksunluk belirtilerinin önlenmesi amacıyla wistar fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada intrakraniyal uygulanan nosiseptinin yoksunluk belirtilerini ve kaygı bozukluğunu azalttığı saptanmıştır (95). Sprague-Dawley farelerinde yapılan bir çalışmada ise akut alkol intoksikasyonu, alkol bağımlılığında ve alkol yoksunluk durumlarından bir gün sonrasında amigdalada pronosiseptin mRNA artışı saptanmıştır. Genel olarak alkol kullanımında nosiseptin düşüklüğü beklenirken mRNA artışı alkole karşı koyma davranışı olarak düşünülmüştür (96). Organizmada alkol kullanım bozukluğu oluşmasında alkolün ödül merkezini uyarmasının etkisi büyüktür. Uyardığında organizmada öfori, rahatlama gibi hisler sonucunda alkol bağımlılığı gelişebilmektedir (6,7). Nosiseptin reseptörleri; bağımlılık nedeniyle oluşan etkilerin azaltılması için uygun bir reseptör olarak görülmektedir. Özgül olarak, nosiseptin; amfetaminler, morfin, kokain ve özellikle hayvan modellerinde alkol gibi maddelerin kullanım bozukluğunu inhibe etmektedir (10). Literatürde farklı olarak alkol bağımlıları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise her iki grupta beyinde bölgesel nosiseptin dağılımında bir farklılık görülmemiştir (91). Bu durum literatür ile çelişmekte olup araştırmaların devamının olması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda bu bağlamda olgu grubunda nosiseptinin düşük olması alkol kullanım bozukluğu ile ilişkisini destekler niteliktedir.

Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde naltrekson en önemli ilaçlardan biridir. Naltreksonun hayvan deneylerinde denekleri strese soktuğu bildirilmiştir. N/OFQ ‘nun stres kaynaklı etkileri azdır. NOP reseptörü uyarıldığında stres ortaya çıkması görülmezken aksine stresi azalttığı bildirilmiştir. Naltreksonun fareler üzerinde alkol arama davranışını engelleyemediğini bildiren bir çalışmada N/OFQ alkol arama davranışını engellemektedir (20, 97, 98). Nosiseptin düzeylerinin yüksek olması ile NOP reseptörlerinin etkileneceği ve alkol kullanım bozukluğunda tedavi seçeneği olabileceği, NOP reseptör agonistlerinin alkol kullanım bozukluğu tedavisi için farmakoterapötik potansiyele sahip olabileceği ve diğer ilaç sınıflarına göre bazı avantajlar sunabileceği düşünülmektedir (99). Araştırmamızda nosiseptinin alkol kullanım bozukluğu olanlarda düşük düzeyde çıkması nosiseptin agonistleri ile tedavi düşüncesini desteklemektedir.

Nosiseptin reseptörlerinin etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada buprenorfinin NOP reseptörleri üzerine agonist etki gösterdiği bulunmuştur. NOP agonizması olan buprenorfinin etkilerini incelemek için verilen NOP antagonistinin buprenorfinin etkilerini bloke ettiği görülmüştür. NOP aktivasyonu ile farelerde alkol tüketiminin azaltıldığı saptanmıştır (100). Alkol kullanım bozukluğu olanlarda NOP reseptörlerine agonist etkiyle

alkol kullanımını azaltması beklenen nosiseptinin araştırmamızda alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde düşük bulunması literatür ile uyumlu nitelikteydi.

Nosiseptin düzeyleri ile diğer veriler arasında hem kontrol hem de olgu grubunda anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yapılan bir çalışmada farelere nosiseptinin intraserebellar uygulanması sonucunda alkol alımının azaldığı saptanmıştır. Özellikle alkol arama davranışında olan artışın normal hale döndüğü saptanmıştır (99). Yapılan bir çalışmada 4 hafta süreyle isteğe bağlı olarak alkol kullanan farelerde alkol kesildikten 21 gün sonra ölçülen nosiseptin düzeyinde azalma saptanmıştır (101). Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler ışığında nosiseptin düzeylerinin alkol kullanım bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak insanlar üzerinde nosiseptin reseptör ve düzeylerini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Alkol kullanım bozukluğunun tedavisi, kişilerin rehabilitasyonu ve sosyal olarak tekrar normalleşebilmesi için nosiseptin çalışmalarının artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu olan olgu grubunun %94,29'unun sigara kullandığı tespit edilmiştir. Sigara kullanan hem olgu hem de kontrol grubunda nosiseptin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Alkol kullanım bozukluğu olan olgu grubunun sigara kullanma oranı kontrol grubundan yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üniversite öğrencilerinde alkol ve sigara kullanım durumunun araştırıldığı bir çalışmada alkol ve sigarayı aynı anda kullananların oranı % 22,1 olarak saptanmıştır (102). Lise öğrencilerinin bağımlılıklarının araştırıldığı bir çalışmada sigara ve alkol bağımlılığı birlikteliğinin çok kuvvetli oranda ilişkili olduğu saptanmıştır (103). Yine üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada alkol kullanımının sigara kullananlarda 4,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (104). Yapılan başka bir çalışmada sigara kullanımının alkol kullanımını tetiklediği saptanmış ve hatta sigara kullanmayan bireylerde bile alkol alındığında sigara isteği ve kullanımı ortaya çıktığı gösterilmiştir (105). Literatürdeki başka bir araştırmada alkol kullanan bireylerin nikotin bağımlılığının çok daha fazla olduğu saptanmıştır (106). Üniversite öğrencilerinde sigara ve alkol kullanımının incelendiği bir çalışmada alkol kullanım durumu riskli olan öğrencilerin sigarayı daha fazla kullandığı gösterilmiştir (107). NOP reseptörlerinin nikotin ile ilgisini araştıran ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda endojen nosiseptinin anksiyolitik etkisiyle nikotinin anksiyojenik özelliklerini modüle edebileceği saptanmıştır (108). Yapılan başka bir çalışmada NOP reseptörünün ödül sistemi üzerine etkisinin baskılayıcı yönde olabileceği saptanmıştır (99). Araştırmamızda sigara ve alkol birlikteliği literatürle uyumludur. Ancak olgu grubunda sigara kullananlarda nosiseptin düzeyinin fazla bulunması

literatürle ters düşmektedir. Bunun sebebi olarak sigaranın içindeki nikotin ve diğer kimyasalların, sigaranın bağımlılık düzeyinin N/OFQ' ya etkisinin tam olarak bilinmediğinden olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ailede alkol kullanma durumu açısından olgu ve kontrol grubu karşılaştırılmış, kontrol grubunun ailesinde alkol kullanma oranı olgu grubundan düşük ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Araştırmamızda kontrol grubundaki alkol kullanma durumları alkol bağımlılığından ziyade sosyal içicilik olarak görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen olgu ve kontrol grupları arasında başka madde kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunun başka madde kullanım oranı, olgu grubundan düşük saptanmış olup başka madde kullanımı olan kişiler o madde için bağımlılık kriterlerini karşılamayan, daha önceden o maddeyi birkaç kez denemiş kişilerdir. Olgu grubunda alkole ek olarak bağımlılık yapıcı madde kullanan kişilerin nosiseptin düzeyi kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu kişilerin hangi maddeleri ne kadar süreyle, ne kadar dozda kullandıkları, bağımlılık kriterlerini taşımadığı ve bu maddelerin N/OFQ reseptörlerine afinitesi, nosiseptin düzeylerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle nosiseptin düzeyindeki farklılıkların araştırılması için spesifik maddeler üzerinden değerlendirme yapmak gerektiğini düşünmekteyiz. Yapılan bir araştırmada alkol bağımlılığı tanısı konan hastaların birinci derece akrabalarında alkol kullanımı %73.3 bulunmuş, madde kullanımı ise saptanmamıştır (109). Alkol kullanım bozukluğuna etki eden faktörleri ele alan bir çalışmada ailesinde alkol bağımlılığı olan bireylerin %50'si birinci derece akraba, %31,4'ü ikinci derece akrabalarının olduğunu belirtmiştir. Aynı anda hem birinci hem ikinci dereceden akrabalarında alkol kullanım bozukluğu olan hastalar ise %18,6 olarak saptanmıştır (110). Ailesinde alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin alkol kullanımına başlamasında daha riskli olduğu bilinmektedir. Bunu kalıtsal etkiler ve sosyal öğrenme etkileri olarak araştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır (110). Ailesinde alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin ileride alkol kullanım bozukluğu açısından risk faktörü olacağı aşıkardır. Özellikle çocukluk, ergenlik döneminde rol model olarak alınan ebeveynlerin bu duruma neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Alkol kullanım bozukluğu olan olgu grubunda olan 35 kişinin % 57,4'ü evlidir ve bu kişilerin % 88,57'si erkektir. Kontrol grubunda evli olma oranı daha yüksek saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Alkol kullanım bozuklukları üzerine yapılan bir araştırmada bireylerin evli olma oranı % 62,5 olarak saptanmıştır (111). Alkol kullanımı ve çocukluk çağı travma arasındaki ilişkiyi değerlendirilen bir araştırmada bireylerin evli olma

oranı %76,7 saptanmıştır (109). Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin sosyodemografik özelliklerinin incelendiği bir araştırmada erkek cinsiyet oranı %93,7 olarak saptanmıştır. Bu bireylerin %66,9'u bekar ya da boşanmıştır (112). Erkekler üzerine yapılan alkol kullanım bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu araştırılan bir çalışmada bireylerin %41,3'ü eşinden boşanmış ya da ayrı yaşamaktadır (113). Çukurova'da yapılan bir çalışmada alkol ve madde kullanım bozukluklarının sıklığı araştırılmış, AMATEM 'e yatan hastaların %46,5'i bekar ya da boşanmış olarak saptanmıştır (114). Alkol kullanım bozukluğu ve madde kullanımı olan bireylerin aile ve sosyal çevrelerinin bozulduğu bilinmektedir. Bu sosyal çevre kendilerine en yakın olan ailelerinden başlamaktadır. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin boşanmış veya bekar olma oranının yüksek olması beklediğimiz bir sonuçtu. Ancak ailenin dağılmasının en zor durumlardan biri olduğu aşıkardır. Bu nedenle araştırmamızdaki olgu grubunda bekar veya boşanmış olanların oranı kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen evli olanların sayısı olgu grubunda da daha yüksektir. Evli olanlarda nosiseptin düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak alkol kullanım bozukluğu olanların sosyal çevrelerinin ne kadar etkilendiğini ölçen özel bir ölçek bulunmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızda olgu ve kontrol grupları arasında öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Alkol kullanım bozukluğu olan olgu grubunun çoğunluğu lise ve altı eğitim düzeyine sahiptir. Öğrenim durumu olgu grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada olguların yaklaşık %50'si lise ve altı eğitim düzeyine sahiptir (111). Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin sosyodemografik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada bireylerin %91,7'si lise ve altı eğitim düzeyine sahiptir (112). Çukurova 'da yapılan bir araştırmada alkol ve madde kullanım bozukluklarının sıklığı araştırılmış, AMATEM 'e yatan hastaların %68,4'ünün lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (114). Araştırmamıza dahil edilen olgu grubunda eğitim düzeyi düşük olanların alkol kullanım bozukluğu fazla saptanmıştır. Çalışmamız alkol kullanım bozukluğunda literatür ile paralellik göstermekte ve eğitim düzeyi düşük olan kişilerde alkol kullanım bozukluğu yoğunlaşmaktadır. Ancak araştırmamıza epidemiyolojik ve randomizasyon açısından sadece çalışmayı kabul eden bireyler alınmıştır. Bu nedenle kesin sonuç alınabilmesi için epidemiyolojik ayrı bir araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Alkol kullanma bozukluğu olanların nosiseptin düzeyi düşük saptanmıştır. Eğitim düzeyi lise ve altı olanların nosiseptin düzeyi üniversite ve üstü eğitim alanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuca göre literatür desteklenmekte ve alkol bağımlılığı düzeyleri arttıkça nosiseptin düzeylerinin azaldığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda alkol kullanan bireylerin %54,9'u çalışmamaktadır. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin sosyodemografik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada bireylerin %54,3'ünün çalışmadığı bildirilmiştir (112). Erkekler üzerine yapılan, alkol kullanım bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu araştırılan bir çalışmada çalışmaya katılanların %62'si çalışmamaktadır (113). Yapılan başka bir araştırmada alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %60'ı herhangi bir işte çalışmamaktadır (109). Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde sosyal yaşantının bozulmasına ek olarak iş yaşantısının da bozulması beklediğimiz bir bulguydu. Özellikle alkol kullanımı sebebiyle iş yerindeki sosyal ilişkilerin bozulması aynı zamanda iş yerindeki verim, güvenlik gibi unsurların öneminin yitirilmesi nedeni ile alkol kullanım bozukluğu olanlarda çalışmama oranını daha fazla görmekteyiz. Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin sosyodemografik özellikleri ile nosiseptin arasında ilişkiyi bulmaya çalışan araştırmalar literatürde bulunmamaktadır. Ancak dolaylı olarak araştırmamızda alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin nosiseptin düzeyi düşük saptanmış olduğundan alkol kullanım bozukluğu sosyodemografik özellikleri ile nosiseptin düşüklüğünün paralel olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda alkol kullanım bozukluğu olan olgu grubunun nosiseptin düzeyi kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Nosiseptinin opioid reseptörleri ve organizma üzerindeki etkileri göz önünde alındığında bir çok fonksiyon üzerine tedavi ve rehabilite edici etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle alkol kullanım bozukluğu olanlarda nosiseptin çalışmaları arttırılmalı, bu sayede sağaltımda önemli adımların atılması sağlanmalıdır.

Literatürde bu ilişki ile alakalı yeterli araştırma bulunamamaktadır. Bu çalışmaların devamı sağlanıp önemli bir halk sağlığı sorunu olan alkol kullanım bozukluğuna tanı, tedavi ve izlem açısından yeni olanaklar açılmalıdır.

SONUÇ

Alkol kullanım bozukluğu bireyi, çevresini ve toplumu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Alkol kullanımının azaltılmasını sağlayan gelişmeler için literatürde pek çok çalışma yapılmaktadır. Özellikle nosiseptin düzeyleri son zamanlarda önem kazanmıştır. Çalışmamızda Alkol bağımlılarında önemli bir molekül olarak saptanan plazma nosiseptin düzeylerinin değerlendirilmesi hedeflenip, aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Alkol bağımlılığı olan olgu grubunda nosiseptin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.
2. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %88,57 'si erkek cinsiyete sahiptir.
3. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %94,49 'u sigara kullanmaktadır. Bu oranın kontrol grubundan daha fazla olduğu saptanmıştır.
4. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %42,86'sı bekar ya da boşanmış olarak saptanmıştır.
5. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %45'i çalışmamaktadır.
6. Alkol bağımlılarında olgu grubunda alkol harici bağımlılık yapıcı madde kullanımı %14,29 saptanmıştır.
7. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan ve ailesinde alkol kullanan hastaların %68,7'si alkol bağımlısı olarak karşımıza çıkmaktadır.
8. Araştırmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %17,14'ünde ailesinde AMATEM yatışı saptanmıştır.
9. Çalışmamızda diğer değişkenler ile nosiseptin düzeyi arasında korelasyon saptanamamıştır.

ÖZET

Alkol bağımlılığı çok fazla bileşen içeren, kronikleşen ve devam eden bir mental bozukluktur. Alkol bağımlılığı, kişinin biyopsikososyal yönden sağlığını kötü etkilenmesi durumunda bile kronik olarak devam eden bağımlılığı içermektedir. Nosiseptin opioidlerin peptitleriyle benzer yapıdadır. Ancak opioidlerin bağlandığı reseptörlere bağlanmaz. Nosiseptin ve sisteminin ağrıyı modüle etmekle ilgili işlevi vardır. Alkol kullanımında nosiseptin düzeyleri etkilenmektedir.

Araştırmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıklarına başvuran Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı- Beşinci Baskı tanı ölçütlerine göre orta ve ağır düzeyde alkol kullanım bozukluğu tanısı olan 35 olgu ve 35 kontrol grubu dahil edildi. Alkol kullanım Bozukluğu olan kişilerde Bağımlılık Profil İndeksi ölçeği kullanılarak bağımlılık şiddeti belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin eğitim durumları lise ve altı, cinsiyet büyük bir kısmı erkek, yarısının çalışmadığı, ailede alkol kullanım bozukluğu olanların olgu grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır. Alkol kullanım bozukluğu tanısı alan kişilerin nosiseptin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı. Nosiseptin düzeyleri ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki görülmedi.

Bu araştırmanın sonucunda alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin kan nosiseptin düzeylerinin düşük olduğunun bulunması önemli bir açılım getirecektir. Bu perspektif ile alkol kullanım bozuklukları ve ilgili bağımlılıkların etiyolojisinin aydınlatılmasında önemli yeri olabilecektir. Diğer yandan bu hastaların izlenmesinde nosiseptin düzeylerinden

faýdalanılacaktır. Son olarak diğerk bağımlılıklarla beraber alkol kullanım bozukluğu olanlarda dışarıdan nosiseptin kullanımının yeri olabileceğı anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alkolizm, Nosiseptin



EVALUATION OF PLASMA NOCISEPTIN LEVELS IN ALCOHOL ADDICTIVES

SUMMARY

Alcohol addiction is a chronic and ongoing mental disorder with many components. Alcohol dependence includes dependence that continues chronically even if the person's biopsychosocial health is adversely affected. Nociceptin is similar in structure to the peptides of opioids. However, they do not bind to the receptors to which opioids bind. Nociceptin and its system have a function in modulating pain. Nociceptin levels are affected by alcohol use. Our study included 35 cases and 35 control groups who were diagnosed with moderate and severe alcohol use disorder according to the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition, who applied to Trakya University Faculty of Medicine Mental Health and Diseases. Addiction severity was determined by using the Addiction Profile Index scale in people with alcohol use disorder.

It was determined that the education level of the people with alcohol use disorder included in our study was high school and below, the gender was mostly male, half of them were not working, and those with a family history of alcohol use disorder were more common in the case group. The nociceptin level of people diagnosed with alcohol use disorder was found to be statistically significantly lower than the control group. No significant correlation was found in the correlation analysis between nociceptin levels and other variables.

As a result of this research, finding that individuals with alcohol use disorder have low blood nociceptin levels will bring an important insight. With this perspective, it may have an important place in elucidating the etiology of alcohol use disorders and related addictions. On

the other hand, nociceptin levels will be used in the follow-up of these patients. Finally, it is understood that external use of nociceptin may have a place in those with alcohol use disorder along with other addictions.

Keywords: Alcoholism, Nociceptin



KAYNAKLAR

1. Uzbay, İT. Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi 2009;5-15.
2. Uzbay İT. Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi 2009;399:99-115.
3. Kaya E, Akpınar D, Akpınar H. Bağımlılığın patofizyolojisi. Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Dergisi 2019;6(3):166-70.
4. World Health Organization [internet]. Substance Abuse (cited 20 January 2022). Available From: https://www.who.int/topics/substance_abuse/en/.
5. Dünya Sağlık Örgütü [internet]. WHO Global Status Report on Alcohol. Country Profiles: Turkey, 2004 (cited 2022 January 20). Available From: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf.
6. Engel JA, Jerlhag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. Prog Brain Res 2014;211:201-33.
7. Hui MA, Gang ZHU. The dopamine system and alcohol dependence, Shanghai Arch Psychiatry 2014;26(2);61-8.
8. Eşel E, Dinç K. Alkol bağımlılığının nörobiyolojisi ve tedaviye yansımaları. Türk Psikiyatri Derg 2017;28:51-60.
9. Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tachibana S, Yoshihara Y, Nishiuchi Y, Kimura T, Ito S. Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. Nature 1998;392(6673):286-9.
10. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. Curr Top Med Chem 2011;11(9):1151-6.

11. Calo' G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2000;129(7):1261-83.
12. Katsuyama S, Mizoguchi H, Komatsu T, Sakurada C, Tsuzuki M, Sakurada S, Sakurada T. Antinociceptive effects of spinally administered nociceptin/orphanin FQ and its N-terminal fragments on capsaicin-induced nociception. *Peptides* 2011;32(7):1530-5.
13. Williams JP, Thompson JP, Young SP, Gold SJ, McDonald J, Rowbotham DJ, Lambert DG. Nociceptin and urotensin-II concentrations in critically ill patients with sepsis. *British J Anaesth* 2008;100(6):810-4.
14. Noda Y, Mamiya T, Manabe T, Nishi M, Takeshima H, Nabeshima T. Role of nociceptin systems in learning and memory. *Peptides* 2000;21:1063-9.
15. Tollefson S, Himes M, Narendran R. Imaging corticotropin-releasing-factor and nociceptin in addiction and PTSD models. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:567-9.
16. Huang J, Young B, Pletcher MT, Heilig M, Wahlestedt C. Association between the nociceptin receptor gene (OPRL1) single nucleotide polymorphisms and alcohol dependence. *Addiction Biol* 2008;13(1):88-94.
17. Narendran R, Ciccocioppo R, Lopresti B, Paris J, Himes ML, Mason NS. Nociceptin receptors in alcohol use disorders: a positron emission tomography study using [11C] NOP-1A. *Biol Psychiatry* 2018;84(10):708-14.
18. Genç S, Mihmanlı M. Madde Bağımlılığı ve Gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014;30(Ek sayı 2):120-3.
19. Kuzmin A, Sandin J, Terenius L, Ogren SO. Acquisition, expression, and reinstatement of ethanol-induced conditioned place preference in mice: effects of opioid receptor-like 1 receptor agonists and naloxone. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:310-8.
20. Ciccocioppo R, Panocka I, Polidori C, Regoli D, Massi M. Effect of nociceptin on alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:220-4.
21. Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Massi M, Weiss F. Nociceptin prevents stress-induced ethanol- but not cocaine-seeking behavior in rats. *Neuroreport* 2000;11:1939-43.
22. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Ann Rev Psychology* 2008;59:29-53.
23. Ögel K, Koç C, Başabak A, İşmen EM, Görücü S. Bağımlılık profil indeksi klinik formunun (BAPİ-K) geliştirilmesi: Geçerlik ve güvenilirlik Çalışması. *Bağımlılık Dergisi* 2015;16(2):57-69.
24. Karakuş BN, Özdengül F, Görmüş ZİS, Şen A. Bağımlılık Fizyopatolojisine Genel Bakış. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;2(3):158-66.
25. Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handb Clin Neurol* 2014;125:33-54.

26. World Health Organization. Disorders due to substance use or addictive behaviours. In: The ICD-11 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: WHO; 2018: 67–8.
27. Aldemir S, Tan S. Travma ve bağımlılık sendromları. Yeni Tıp Dergisi 2011;28(4):198-202.
28. Aksu MH. Alkol Bağımlılığı Ve Opiat(Eroin) Bağımlılığı Tanısı Alan Ayaktan Takip Edilen Erkek Hastalarda Depresyon, Anksiyete, Aleksitimi Ve Bedensel Belirtilerin İncelenmesi (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
29. Ceylan ME, Türkcan A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2003:1-45.
30. Amerikan Psikiyatri Birliği. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar (Çeviri: E. Köroğlu). DSM 4 TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2005:91-136.
31. Amerikan Psikiyatri Birliği. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. Baskı (DSM 5). (Çeviri: Ertuğrul Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013:659-95.
32. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. Lancet 2016;387:988-98.
33. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2019:64-122.
34. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017). Seattle; 2018: 4-11.
35. Palancı Y, Saka G. Diyarbakır İl Merkezindeki İlköğretim 6,7,8 Sınıfları ile Lise Öğrencilerinde Sigara, Alkol ve Madde Kullanımı ve Etkileyen Faktörler 9. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı, Ankara: 2004;411.
36. Jernigan D. Global Status Rapor. Alcohol and Young People [internet]. WHO, Geneve. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.1.pdf.
37. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. Yenilenmiş 2. Baskı. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara 2001.
38. Kanas N. Alcoholism. Review of General Psychiatry Third edition. California: Appleton-Large 1992;189–197.
39. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13.Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2015.
40. De Rick A, Vanheule S. The relationship between perceived parenting, adult attachment style and alexithymia in alcoholic inpatients. Addict Behav 2006;31(7):1265-70.
41. Yiğit Ş, Khorshid L. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Öğrencilerinde Alkol Kullanımı ve Bağımlılığı. Bağımlılık Dergisi, 2006;7(1):24-30.

42. Nace EP, Davis CW, Gaspari JP. Axis II Comorbidity in Substance Abusers. *Am J Psychiatry* 1991;148(1):118–20.
43. Ruiz P. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). Philadelphia, PA: lippincott Williams & Wilkins 2000;1:938-50.
44. Vannicelli M. Psychological theories of drinking and alcoholism. *J Studies Alcohol* 1987;48(4):394.
45. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:232-43.
46. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6:521-32.
47. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS ve ark. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:409-15.
48. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacol Biochem Behav* 2013;113:20-37.
49. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-41.
50. Campbell AD, McBride WJ. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;51:835–42.
51. Koob GF. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2013;13:3-30.
52. Volkow ND, Wang G, Maynard L ve ark. Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002;116:163-72.
53. Shen R. Ethanol withdrawal reduces the number of spontaneously active ventral tegmental area dopamine neurons in conscious animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:566-72.
54. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin* 2014;35:981-93.
55. Koob GF. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1515-25.
56. Kumar S, Porcu P, Werner DF ve ark. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology* 2009;205:529-64.
57. De Witte P, Pinto E, Anseau M ve ark. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:189–97.
58. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992;258:597-603.

59. Esel E. Neurobiology of alcohol withdrawal: inhibitory and excitatory neurotransmitters. *Türk Psikiyatri Derg* 2006;17:129-37.
60. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989;243:1721-4.
61. Becker HC. Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Res* 2012;34:448-58.
62. Zorrilla EP, Logrip ML, Koob GF. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:234-44.
63. Schuckit M. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:492-501.
64. Türkcan A. Alkolün biyolojik etkileri, farmakolojisi, emilimi, dağılımı, metabolizması ve organ sistemleri üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri* 2010;3:30-6.
65. Nixon K, Crews FT. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochemistry* 2002;83(5):1087-93.
66. Arıkan Z. Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2011;105-23.
67. Kupari M. Acute cardiovascular effects of ethanol - A controlled non-invasive study. *Br Heart J* 1983;49:174-82.
68. Liedtke AJ, Demuth WE. Effects of alcohol on cardiovascular performance after experimental nonpenetrating chest trauma. *Am J Cardiol* 1975;35:243-50.
69. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 1995;25(5):1106-10.
70. Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD007522-CD.
71. Drews E, Zimmer A. Modulation of alcohol and nicotine responses through the endogenous opioid system. *Prog Neurobiology* 2010;90(1):1-15.
72. Martin WR. History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7(S3):273-9.
73. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour J-L, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 1994;341(1):33-8.
74. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(12):5391-3.
75. Snyder SH. *The Opiate Receptors*: Humana Press; 2011.

76. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid therapy and its side effects: A review. *Arch Iranian Med* 2016;19(12):870-6.
77. Schumacher MA. BA, Way WL. Opioid Analjezikler & Antagonistleri (çeviri A. Ulugol). Katzung BG (Ed.). Temel ve Klinik Farmakoloji. 12. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri Tic. Ltd. Şti. 2014;543-64.
78. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Ann Rev Biochem* 2004;73(1):953-90.
79. Cansız D, Alturfan EE, Alturfan A. Endojen Opioidlerin Ağrı Mekanizması Üzerine Etkileri. *Experimed* 2021;11(1);49-56.
80. Wall PD, Melzack RM. Textbook of pain. London, UK: Churchill Livingstone 2000.
81. Wang JB, Johnson PS, Imai Y, Persico AM, Ozenberger BA, Eppler CM, et al. cDNA cloning of an orphan opiate receptor gene family member and its splice variant. *FEBS Letters* 2004;348(1):75-9.
82. Parker KE, Sugiarto E, Taylor AMW, Pradhan AA, Al-Hasani R. Pain, Motivation, Migraine, and the Microbiome: New Frontiers for Opioid Systems and Disease. *Mol Pharmacol* 2020;98(4):433-44.
83. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(8):694-710.
84. Jenck F, Moreau JL, Martin JR, Kilpatrick GJ, Reinscheid RK, Monsma FJ, Civelli O. Orphanin FQ acts as an anxiolytic to attenuate behavioral responses to stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(26):14854-8.
85. Andero R. Nociceptin and the nociceptin receptor in learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;62:45-50.
86. Thomas R, Stover C, Lambert DG, Thompson JP. Nociceptin system as a target in sepsis? *J Anesth* 2014;28(5):759-67.
87. Thompson JP, Serrano-Gomez A, McDonald J, Ladak N, Bowrey S, Lambert DG. The Nociceptin/Orphanin FQ system is modulated in patients admitted to ICU with sepsis and after cardiopulmonary bypass. *PloS one* 2013;8(10):e76682.
88. Banerjee N. Neurotransmitters in alcoholism: a review of neurobiological and genetic studies. *Indian J Hum Genet* 2014;20:20–31.
89. Roberto M, Gilpin NW, Siggins GR. The central amygdala and alcohol: role of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and neuropeptides. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a012195.
90. Tollefson S, Himes M, Narendran R. Imaging corticotropin-releasing-factor and nociceptin in addiction and PTSD models. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:567–79.

91. Narendran R, Ciccocioppo R, Lopresti B, Paris J, Himes ML, Mason S. Nociceptin receptors in alcohol use disorders: a PET study using [11C] NOP-1A. *Biol Psychiatry* 2018;84(10):708-14.
92. Wang LN, Liu LF, Zhang JX, Zhao GF. Plasma levels of nociceptin/orphanin FQ in patients with bipolar disorders and health adults. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(13):916-8.
93. Yıldırım B, Engin E, Yıldırım S. Alkol ve madde bağımlılarında yalnızlık ve etki eden faktörler. *Journal of Psychiatric Nursing* 2011;2(1):25-30.
94. Toll L, Bruchas MR, Calo G, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/Orphanin FQ Receptor Structure, Signaling, Ligands, Functions, and Interactions with Opioid Systems. *Pharmacological Rev* 2016;68(2):419-57.
95. Economidou D, Cippitelli A, Stopponi S, Braconi S, Clementi S, Ubaldi M, et al. Activation of brain NOP receptors attenuates acute and protracted alcohol withdrawal symptoms in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:747-55.
96. D'Addario C, Caputi FF, Rimondini R, Gandolfi O, Del Borrello E, Candeletti S, Romualdi P. Different alcohol exposures induce selective alterations on the expression of dynorphin and nociceptin systems related genes in rat brain. *Addict Biol* 2013;18(3):425-33.
97. Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Massi M, Weiss F. Nociceptin prevents stress-induced ethanol- but not cocaine-seeking behavior in rats. *Neuro Report* 2001;11:1939-43.
98. Le AD, Poulos CX, Harding S, Watchus J, Juzysch W, Shaham Y. Effects of naltrexone and fluoxetine on alcohol self-administration and reinstatement of alcohol seeking induced by priming injections of alcohol and exposure to stress. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:435-44.
99. Ciccocioppo R, Economidou D, Fedeli A, Massi M. The nociceptin/orphanin FQ/NOP receptor system as a target for treatment of alcohol abuse: a review of recent work in alcohol-preferring rats. *Physiol Behav* 2003;79(1):121-8.
100. Ciccocioppo R, Economidou D, Rimondini R, Sommer W, Massi M, Heilig M. Buprenorphine reduces alcohol drinking through activation of the nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system. *Biol Psychiatry* 2007;61(1):4-12.
101. Ploj K, Roman E, Gustavsson L, Nylander I. Basal levels and alcohol-induced changes in nociceptin/orphanin FQ, dynorphin, and enkephalin levels in C57BL/6J mice. *Brain Res Bull* 2000;53(2):219-26.
102. Alaçam H, Korkmaz A, Efe M, Şengül CB, Şengül C. Pamukkale Üniversitesi öğrencilerinde alkol ve sigara bağımlılığı taraması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2015;(2):82-7.
103. Erci B. Lise öğrencilerinde madde bağımlılığı ve etkileyen ailesel faktörler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 1999;2(1):83-94.

- 104.Ulukoca N, Gökgöz Ş, Karakoç A. Kırklareli üniversitesi öğrencileri arasında sigara, alkol ve madde kullanım sıklığı. Fırat Tıp Dergisi 2013;18(4):230-4.
- 105.Emeç H, Gülay E. Alkol tüketimi ve sosyo-demografik değişkenlerin alkol tüketimi üzerine etkisi. Ekonomik Yaklaşım Dergisi 2008;19(68):115-34.
- 106.Velioğlu U, Sönmez CI. Sigara bırakma polikliniğine başvuran hastaların nikotin bağımlılığının sosyo demografik özellikler ve depresyon ile ilişkisi. Dicle Tıp Dergisi 2018;45(1):35-41.
- 107.Akvardar Y, Aslan B, Ekici BZ, Öğün E, Şimşek T. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem II öğrencilerinde sigara, alkol, madde kullanımı. Bağımlılık Dergisi 2001;2(2):49-52.
- 108.Sakoori K, Murphy NP. Enhanced nicotine sensitivity in nociceptin/orphanin FQ receptor knockout mice. Neuropharmacol 2009;56(5):896-904.
- 109.Evren C, Ögel K. Alkol/madde bağımlılarında dissosiyatif belirtiler ve çocukluk çağı travması, depresyon, anksiyete ve alkol/madde kullanımı ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003;4(1):30-7.
- 110.İlhan İÖ, Doğan YB, Demirbaş H, Boztaş MH. Alkol bağımlılarında alkole başlamada belirleyici risk etmenlerinin gelişim dönemlerine göre incelenmesi. Bağımlılık Dergisi 2002;3(2):84-90.
- 111.Yüncü Z, Yıldız U, Kesebir S, Altıntoprak E, Coşkunol H. Alkol kullanım bozukluğu olan olguların sosyal destek sistemlerinin değerlendirilmesi. Bağımlılık Dergisi 2005;6(3):129-35.
- 112.Asan Ö, Tıkır B, Okay İT, Göka E. Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. Bağımlılık Dergisi 2015;16(1):1-8.
- 113.Anlı İ, Can Y, Evren C. Erkek alkol kullanım bozukluğu hastalarında patolojik narsisizmin erken dönem uyumsuz şemaların gelişimi üzerindeki etkisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2017;9(1):63-74.
- 114.Karakuş G, Evlice YE, Tamam L. Psikiyatri kliniğinde yatan hastalarda alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığı. ÇÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012;37(1):37-48.

EKLER



TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/199	
	PROTOKOL ADI	Alkol Bağımlılarında Plazma Nosiseptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Okan ÇALIYURT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10/09		
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Öğretim Üyesi Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Arda Çağatay ERTEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağılı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcutun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Unvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşim ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GURKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Gulip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KOKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretim Üyesi Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
 **Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
 Dekan
 Dekan Yard.

Ek-2

BİLİMSEL ARAŞTIRMA İÇİN SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- 1) Ad/ Soyad: HT: Var Yok
- 2) Dosya No: DM: Var Yok
- 3) Tarih:
- 4) Cinsiyet: Yaş: VKİ:
- 5) Öğrenim Durumu: İlköğretim / Lise / Yüksekokul / Üniversite
- 6) Çalışabilirlik: Çalışıyor Çalışmıyor Emekli
- 7) Medeni Durum: Bekar / Evli
- 8) Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:
- 1)Yok
- 2)Var => 1)Derece: Anne-Baba-Çocuk / 2)Derece: Kardeş- Dede-Anneanne-Babaanne-Torun / 3.Derece: Amca-Hala-Dayı-Teyze-Yeğen / 4.Derece: Kuzenler
- **Ne Olduğu (Anksiyete Bozukluğu, Duygudurum Bozukluğu, Psikoz Ve Diğer):**
- 9) Tıbbi Hastalık Öyküsü (otoimmün hastalıklar, akut enfeksiyon, malignite, kronik inflamasyon): 1)Yok 2)Var ****Ne Olduğu?**
- **İlaç:**
- 10) Sigara: 1) Var 2) Yok
- 11) Başka madde kullanımı? 1) Var 2)Yok
- 12) Ailede alkol kullanımı? 1) Var 2)Yok Varsa kim?(8. Soruya göre)
- 13) Ailede amatem yatış öyküsü? 1) Var 2)yok Varsa kim?(8. Soruya göre)

KLİNİK BİLGİLER (BU BÖLÜM KONTROL GRUBU İÇİN UYGULANMAZ)

- 14) Alkol kullanımına başlangıç Yaşı:
- 15) Toplam alkol kullanım süresi (Yıl):
- 16) Alkol almadan geçen süre(Yıl):
- 17) Toplam Amatem Yatış:
- 18) Son 2 haftalık süre içinde antiinflamatuvar ilaç kullanma 1) Var 2) Yok
- 19) Son 4 haftalık süre içinde antibiyotik kullanma 1) Var 2) Yok
- 20) İmmunsupresif tedavi alma durumu 1) Var 2)Yok
- 21) Tanı alan demans, epilepsi, ağır kafa travması, son 1 yılda ekt öyküsü 1) Var 2) Yok
- **Ne olduğu :**



Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun.
Soruları boş bırakmayın, kendinizi en yakın hissettiğiniz tek bir şıkkı işaretleyin.

I Adınız soyadınız [.....]

II Doğum tarihiniz [.....]

III Cinsiyetiniz?

☐ Kadın ☐ Erkek

IV Eğitiminiz?

☐ Okur yazar ☐ İlkokulu bitirmiş ☐ Ortaokulu bitirmiş ☐ Liseyi bitirmiş ☐ Üniversiteyi bitirmiş

V Medeni durumunuz?

☐ Evli ☐ Bekar ☐ Ayrı ☐ Boşanmış ☐ Dul ☐ Diğer

VI Çocuğunuz var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

VII Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?

☐ Evet ☐ Hayır

Son BİR yıl içinde aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

Son bir yıl içinde...

		Hiç	Sadece bir iki kez	Ayda 1-3 kere	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1	Alkol	☐	☐	☐	☐	☐
2	Esrar (marihuana, joint, gubar vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
3	Ecstasy (Ekstazi)	☐	☐	☐	☐	☐
4	Eroin	☐	☐	☐	☐	☐
5	Kokain	☐	☐	☐	☐	☐
6	Taş (krak kokain).....	☐	☐	☐	☐	☐
7	Rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar.....	☐	☐	☐	☐	☐
8	Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
9	Çeşitli haplar (akineton, tantum, xanax vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
10	Amfetamin türevleri (metamfetamin, ice vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
11	Diğer (LSD, GHB vb).....	☐	☐	☐	☐	☐

Dikkat!

Aşağıdaki sorularda yer alan [madde] sözcüğü son dönem içinde kullanmayı daha çok tercih ettiğiniz maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak kullandığınız madde neyse, sorularda onu [madde] sözcüğü yerine koyunuz.

Örneğin...

“[Madde] kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” yerine alkol içiyorsanız “Alkol kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” veya esrar içiyorsanız “Esrar kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” biçiminde okuyun.

12 [Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta problem yaşıyorsunuz? (örneğin film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı vb)

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

VIII [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz, eğer düşünüyorsanız, ne kadar zamandır?

- ☐ Benim için sorun değil ☐ 1 yıldan az ☐ 1-2 yıldır ☐ 3-4 yıldır ☐ 5 yıl ve daha fazla

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

13 Kullandığınız [maddenin] miktarı zaman içinde giderek arttı mı? (örneğin giderek daha fazla miktarda [madde] kullanmak)

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

14 Her zamanki dozda kullanmanıza rağmen kullandığınız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu? (örneğin her zamanki kadar [madde] kullandığınız halde sarhoş olmama veya kafanızın güzel olmaması)

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

15 Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığınızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı? (örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

16 Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığınız oldu mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

17 [Madde] kullanmaya başladıktan sonra, kullanmayı durdurmakta zorlanıyor musunuz? (örneğin az içmeyi düşünüp fazla içmek veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullanmak)

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

18 Kullandığınız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığınız oldu mu?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

19 [Maddeyi] aramak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu? (örneğin [madde] bulmak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak zamanınızın büyük bir kısmını kaplıyor mu?)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

20 [Madde] kullandığınız için hayatınızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu? (örneğin aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

21 [Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

22 [Madde] kullanmak eğitim/ iş hayatınızı olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

23 [Madde] kullanmak beden sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

24 [Madde] kullanmak ruhsal sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

25 [Madde] kullanmak sizi ekonomik açıdan olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

26 [Madde] kullanmak arkadaş veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

27 [Madde] kullanmak başınızı derde soktu mu? (örneğin kavga, kaza, istenmeyen cinsel ilişki-gebelik, cinsel yolla bulaşan hastalık vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

28 [Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamınıza neden oldu mu? (örneğin maddeyle yakalanmak, ehliyeti kaptırmak, karakola düşmek vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

29 Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığınız oldu mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

30 [Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığınız oldu mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

31 Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR HAFTA İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

32 Ne sıklıkta aklınıza [madde] kullanmak ya da [maddenin] keyif verici/rahatlatıcı etkisi geliyor?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

33 Ne sıklıkta [madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyorsunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

34 [Madde] ile karşılaştığınızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

35 [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

36 [Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

37 [Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

HESAPLAMA REHBERİ

Madde kullanım özellikleri

$(b1 + b2 + b3 + b4 + b5 + b6 + b7 + b8 + b9 + b10 + b11)/11 + b12$

Tanı

$(b13+14)/2 + (b15+16)/2 + b17 + b18 + b19 + b20$

Yaşam üstüne etkileri

$b21 + b22 + b23 + b24 + b25 + b26 + b27 + b28 + b29 + b30 + b31$

Şiddetli istek

$b30 + b32 + b33 + b34$

Motivasyon

$b35 + b36 + b37$

BAPİ toplam puanı (bağımlılık şiddeti)

Madde kullanım özellikleri alt ölçeği puanı/2 + tanı alt ölçeği puanı/6 + yaşam üstüne etkileri alt ölçeği puanı/10 + şiddetli istek alt ölçeği puanı/4 + motivasyon alt ölçeği puanı/3

SPSS SYNTAX REHBERİ

Compute Mady=mean(b1, b2, b3, b4, b5, b6, b7, b8, b9, b10, b11) + b12.

Compute B1314= mean(b13, b14).

Compute B1516=mean(b15, b16).

Compute Tani=sum(b1314, b1516, b17, b18, b19, b20).

Compute Yasam=sum (b21, b22, b23, b24, b25, b26, b27,b28, b29, b30, b31).

Compute Crav=sum(b30, b32, b33, b34).

Compute Motiv=sum (b35, b36, b37).

Compute bapitotal=mady / 2 + tani / 6 + yasam / 10 + motiv / 3 + crav / 4.

Syntax ile oluşturulan SPSS değişken isimlerinin açıklaması

Mady=Madde kullanım özellikleri

Tani=Tanı

Yasam= Yaşam üstüne etkileri

Crav= Şiddetli istek

Motiv= Motivasyon

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2021/107

PROJE NİTELİĞİ: TIPTA
UZMANLIK**1-PROJE BAŞLIĞI**

Alkol bağımlılarında plazma nosiseptin düzeylerinin değerlendirilmesi

2-PERSONEL BİLGİLERİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon
Proje Yöneticisi	Prof.Dr. Okan ÇALIYURT	Prof.Dr.	()
Araştırmacılar	Arş.Gör.Dr. Arda Çağatay ERTEN	Arş.Gör.Dr.	

3-PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.
Ekonomik Kod	Toplam Fiyatı (TL)
03.02 TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	9.199,00
03.05 HİZMET ALIMLARI	2.000,00
TOPLAM ÖDENEK	11.199,00

3-PROJE GELİŞİMİ

1.Projenin Kabul Tarihi: 14-09-2021	Sonuç Raporu : 27-03-2022 Sonuç : (+ / -)
2.Projenin Başlama Tarihi :28-09-2021	
3.Projenin Bitiş Tarihi : 27-03-2022	
4.Projenin Süresi: 6 Ay	

5.İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE:

TIP FAKÜLTESİ / DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

6.PROJENİN UYGULAMASI

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Proje Yöneticisi : Adı-Soyadı Tarih İmza
 Prof.Dr. Okan ÇALIYURT 5 Ekim 2021

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Osman İsmail POĞLU
 Rektör Yardımcısı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2021 tarih ve 2021/199 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Alkol bağımlılarında plazma nosiseptin düzeyi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Çok miktarda ve sıklıkla bedensel ruhsal ve sosyal açılardan kişinin sağlığını bozan durumlarda alkol kullanımı olan alkol bağımlısı hastalarında ve sağlıklı gönüllülerle tüm katılımcılarda endojen opioid benzeri bir nöropeptid olan nosiseptin düzeylerinin karşılaştırılması.
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Okan Çalıyurt, Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Araştırmamızın amacı alkol kullanım bozukluğu tanısı olan kişilerde kan nosiseptin düzeylerini ölçmek ve sağlıklı kontroller ile kıyaslayarak nosiseptinin alkol bağımlılığı ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu sayede alkol bağımlılığı oluş mekanizması ve tedavisi konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01.05.2021 tarihinden itibaren başlayıp 4 ay sürmesi planlanmaktadır.
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 35 alkol bağımlısı hasta ve 35 sağlıklı kontrol katılımı beklenmektedir.

- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
- 09 Ağustos 2018 v.1.0

- Gönüllünün/Vasisinin imzası: Sayfa 1/4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Öykü ve ruhsal durum muayenesi, kan alınnası ve klinik ölçekler.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmanın deneysel kısmı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD laboratuvarında kimyager Orkide Palabıyık tarafından yürütülecektir. Elde edilen verilen bilgisayar programı yardımı ile değerlendirilecektir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Tüm gönüllülere aynı işlemler uygulanacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** DSM-5 ölçütlerine göre orta veya ağır şiddette Alkol Kullanım Bozukluğu tanısı almış kişiler çalışmaya dahil edilecektir.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Doğrudan bir yarar yoktur.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sorulan soruları yanıtlaması, kan örneği vermesi.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Kan alımı sırasında iğne giriş yerinde cilt altında kan birikimi ve ağrı riski bulunmaktadır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kan alımı esnasında istenmeyen bir durum olduğunda hemen müdahale edilecektir. Kişi istediği zaman çalışmadan çekilebilecektir. Cilt altında kan birikimi ve ağrı tıbbi müdahale gerektirmeyen kendiliğinden kısa sürede geçen bir durumdur.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır. Tüm gönüllülere aynı işlem uygulanacaktır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yapılacak işlemler kişide kalıcı bir hasara neden olmamaktadır.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Gönüllülere ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllünün çalışmadan çekilmek istemesi dışında katılımının sona erdirilmesini gerektirecek bir neden bulunmamaktadır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Talep eden gönüllülere çalışmanın neticesi ile ilgili bilgi verilecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Arda Çağatay Erten, Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 05364756466

-
- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
 - Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
 - 09 Ağustos 2018 v.1.0
-

- Gönüllünün/Vasisinin imzası: Sayfa 2/4
-

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Kan tetkikinde belirtilen kan değerleri incelenecektir.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum.

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

-
- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
 - ilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
 - Gönüllünün/Vasisinin imzası: Sayfa 3/4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

-
- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜ_BAEK)
 - Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
 - 09 Ağustos 2018 v.1.0
-

- Gönüllünün/Vasisinin imzası: Sayfa 4/4

Ek 6

