



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSE MADDE ALIM I İLE BAŞVURAN HASTALARDA
COMT GEN POLİMORFİZMİ VAL158MET ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin NENNİCİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSE MADDE ALIM I İLE BAŞVURAN HASTALARDA
COMT GEN POLİMORFİZMİ VAL158MET ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin NENNİCİOĞLU

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Halil KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Madde Kullanımının Epidemiyolojisi.....	4
2.2. Sentetik Kannabinoidlerin Tanımlanması ve Özellikler.....	5
2.3. Tarihçe.....	6
2.4. Farmakolojik Özellikler.....	7
2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Etki Mekanizması ve Metabolizması.....	8
2.6. Sentetik Kannabinoid Kullanan Hastaların Kliniği, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	9
2.7. COMT Enzimi.....	11
2.8. COMT Geni.....	12
2.9. Madde Alımı İle Başvuran Hastaların Acil Serviste Yönetimi.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	16

3.1. Örneklem Grubunun Tanımı.....	16
3.2. Genetik İnceleme.....	17
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	17
3.4. Kullanılan Gereçler.....	17
3.5. Kullanılan Yöntem.....	18
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler.....	21
4.BULGULAR.....	23
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri.....	23
5.TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	33
7.KAYNAKÇA.....	35
8.ÖZGEÇMİŞ.....	44

KISALTMALAR

CB1;	Kannabinoid Tip1
CB2;	Kannabinoid Tip2
COMT;	Katekol-O-Metiltransferaz
DPIC;	İlaç ve Zehir Danışma Merkezi
EMCDDA;	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
FMRI;	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GKS;	Glaskow Koma Skalası
Met;	Metiyonin
OKB;	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCR;	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP;	Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
SK;	Sentetik Kannabinoid
SNP;	Single Nucleotide Polymorphism
THC;	Tetrahidrokannabinoil
TUBİM;	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
TUİK;	Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı
UZEM;	Refik Saydam Hıfzısıhha Zehir Danışma Merkezi
Val;	Valin
WHO;	World Health Organization

TABLÖLAR

Tablo 1:.....	17
Tablo 2:.....	18
Tablo 3:.....	19
Tablo 4:.....	20
Tablo 5:.....	20
Tablo 6:.....	24
Tablo 7:.....	27
Tablo 8:.....	28
Tablo 9:.....	29

ŞEKİL VE HİSTOGRAM LİSTELERİ

Şekil 1:.....	21
Şekil 2:.....	24
Şekil 3:.....	24
Şekil 4:.....	24
Şekil 5:.....	24
Şekil 6:.....	25
Şekil 7:.....	25
Şekil 8:.....	25
Şekil 9:.....	26
Şekil 10:.....	26

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasında ve tamamlanmasında destek olan, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman desteğini arkamda hissettiğim Acil Tıp Kliniğimiz sorumlusu ve danışman hocam Doç. Dr. Halil KAYA'ya, Asistanlık eğitimimin ilk başlarında ve de en çok zorlandığım dönemde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, o zorlu süreci atlatmamda katkısı büyük olan, tecrübesiyle bizlere her zaman yol gösteren, çok değerli hocam Prof. Dr. Erol ARMAĞAN'a,

Acil Tıp Uzmanı nasıl olunur sorusunun bende ki cevabı olan, acil tıp bölümünü bana sevdiren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli ablam Uzm. Dr. Suna ERAYBAR ATMACA'ya,

Eğitimim boyunca dostluklarını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, acil serviste çalışmanın zorlu şartlarını birlikte aştığımız, ekip ruhunun önemini bana yaşatarak öğreten değerli uzman abi ve ablalarım, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezimin planlanması ve yapılması süresince fedakarlıkta bulunup yardımlarını benden esirgemeyen değerli Uzm. Dr. Orhan GÖRÜKMEZ'e

Birlikte çalıştığımız tüm hemşire, veri elemanı, güvenlik görevlisi ve personel arkadaşlarıma,

Bu süreçte en çok kahrımı çeken, her türlü sorunumda desteklerini esirgemeyen Acil Tıp Sekreterlerimiz Olcay AKTAŞ ve İbrahim DOĞAN'a

Bugünlere gelmemde katkıları büyük olan ve hayatımın her anında yanımda olup desteklerini esirgemeyen canım annem ve babama,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

İntoksikasyonlar acil servise sıkça başvuran hasta grubudur. Çeşitli intoksikasyon grubunun içinde sentetik kannabinoidlere (SK) bağlı gelişen madde intoksikasyonu gün geçtikçe sayı olarak artmaktadır. SK uyuşturucu maddeler içerisinde halusinojen grupta yer almakta ve gençler arasında kullanımı hızla artmaktadır. Bir çok ülkede yasaklı maddeler listesine girmiş durumda olmasına rağmen hala günümüzde piyasada çok kolay ulaşılabilen ve en çok satılan uyuşturucu maddelerdendir. SK kullanımı sonrası hastalar basit bir mide bulantısından konvülziyon, ölüm gibi ciddi sonuçlara neden olabilecek kadar geniş bir yelpazede sağlık problemleri ile karşımıza çıkabilir.

Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) enzimi katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) inaktivasyonunda rol alır. COMT genindeki keşfedilen fonksiyonel polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime sebep olduğu gösterilmiştir. COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizmin şizofrenide, bipolar duygulanım bozukluğunda, migrende, agresif ve antisosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve parkinsonun patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve ırksal farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun kliniğini etkilediği ileri sürülmüştür.

Biz bu tez çalışmamızda acil servise SK alımı sonrası intoksikasyon ile başvuran hastalarda COMT geninin val158met polimorfizminin etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza Bursa Yüksek İhtisas E.A.H acil servisine 25.05.2018-25.08.2018 tarihleri arasında 18-45 yaş arası madde intoksikasyonu ile başvuran hastalar alınmıştır. Çalışma protokolü prospektif olarak

tasarlanmıştır. 50 Hasta ile 50 sağlıklı gönüllü değerlendirilmiş olup toplam 100 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaş grubu 26,7'dir. Hastaların % 99'u erkek, %1'i kadın cinsiyetindedir. Çalışmamızda SK kullanımı sonrası acil servise başvuran hastalarda nöbet geçirme (%2), halusinasyon görme (%5), konfüzyon (%5), ajitasyon (%7) gibi klinik değişimler gözlenmiştir. Acil servise ilk başvuruda ki GKS skoru %44,9 hastada 15, %49 hastada 14, %6,1 hastada 13 olarak değerlendirilmiştir. Hastadan alınan 3 cc kan hemogram tüpüne alınıp -20 °C buzdolabında korunup sonrasında genetik laboratuvarına götürülüp çalışılmıştır. Hastaların periferik kanlarından elde edilen DNA'lardan COMT enzimi Val158Met polimorfizmleri, literatürde bildirildiği şekliyle Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) analizleri ile tanımlanmıştır.

Bu çalışmanın ana amacı COMT Val158Met genotipi taşıyıcıları ile SK alımına bağlı intoksikasyon gelişen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır.

Anahtar kelimeler: intoksikasyon, madde alımı, sentetik kannabinoidler, COMT, genetik

ABSTRACT

Intoxication is a group of patients frequently admitted to the emergency department. The substance intoxication due to synthetic cannabinoids (SC) in the various intoxication groups is increasing day by day. SK is in the hallucinogen group within drugs and its use is rapidly increasing among young people. In many countries, although it is on the list of banned substances, it is still one of the most sold and best selling drugs on the market today. Patients with SC can have a wide range of health problems, from simple nausea to convulsions and death.

Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) enzyme is involved in the inactivation of catecholamine neurotransmitters (dopamine, epinephrine, norepinephrine). The discovered functional polymorphisms in the COMT gene have been shown to cause a change in COMT enzyme activity. This functional polymorphism in the COMT gene has been reported to play an important role in schizophrenia, bipolar affective disorder, migraine, aggressive and antisocial behavior, suicide attempters and the pathogenesis of Parkinson's disease and show racial differences. In some other studies, anxiety, depression, does not correlate with diseases such as alcohol dependence and schizophrenia, but it was suggested that the clinical effects of the disorder.

In this study, we aimed to investigate the effect of val158met polymorphism of COMT gene in patients presenting with intoxication after ingestion of SC in emergency department. Patients who were admitted to Bursa Yüksek İhtisas E.A.H emergency service with the substance intoxication between the ages of 25-45 and 25.05.2018 - 25.08.2018 in time. The study protocol was designed prospectively. 50 patients and 50 healthy volunteers were evaluated and a total

of 100 people were included in the study. The mean age group of the patients included in the study was 26.7. % 99 of the patients were male and %1 were female. In our study, clinical changes such as seizure (2%), hallucination (5%), confusion (5%), and agitation (7%) were observed in patients admitted to the emergency department after SC use. The GCS score at the first admission to the emergency department was evaluated as 15 in %44,9, 14 in %49 and 13 in %6,1. The 3 cc blood taken from the patient was taken to the hemogram tube and kept in the refrigerator at -20 °C degree and then taken to the genetic laboratory. Polymorphisms of the COMT enzyme Val158Met, which are derived from the peripheral blood of patients, were defined by Polymerase chain reaction (PCR) and Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis as reported in the literature.

The main aim of this study is to investigate whether there is a statistically significant relationship between COMT Val158Met genotype carriers and patients who develop intoxication due to SC uptake.

Key words: intoxication, substance intake, synthetic cannabinoids, COMT, genetics

GİRİŞ

Yüksek miktarda maruziyet söz konusu olduğunda her maddenin zehire dönüşme olasılığı vardır. Zehirlenme; bir maddenin organizmada herhangi bir sistemin işleyişini olumsuz yönde etkilemesiyle meydana gelir. Toksin, organizmanın çevreden aldığı gerekli substratların alınmasını ve kullanılmasını engelleyebilir.(1) Toksik sözcüğü eski Yunanca'dan köken almakta ve zehirli anlamına gelmektedir.(2) XV. yüzyılda İsviçreli bir doktor olan Paracelcus'un ^Her madde zehirdir, zehirle ilacı ayıran onun dozudur^ sözü zehirlenmenin önemini vurgulamaktadır.(3) Zehirlenme mesleki, çevresel, eğlence amaçlı veya tıbbi kökenli olabilir. Zehir inhalasyon, yutma, kutanöz, muköz membranlar ve enjeksiyon gibi birçok giriş yerinden alınabilir. Bir zehir organizmanın normal işleyişini birçok yönden etkileyebilir. Hücresel fonksiyonları değiştirebilir veya bozabilir, organ fonksiyonlarını değiştirebilir, diğer maddelerin organizmaya alımını, atılımını veya transportunu etkileyebilir.

Zehirlenmeler; eski çağlardan günümüze toplumları yakından ilgilendiren önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Özellikle 2. Dünya Savaşı'ndan sonra yeni ilaç ve kimyasalların keşfiyle ilaçların terapötik etkinliğinin yanı sıra zarar verici etkilerinin de olabileceği anlaşılmış ve 1940'ların sonunda Avrupa'da toksikoloji merkezleri kurulmuş, ABD'de ise 1953'te ilk toksikoloji merkezi kurulmuştur. Türkiye'de ise 1984'te kurulan Refik Saydam Hıfzısıhha Zehir Danışma Merkezi (UZEM) ilk zehir danışma merkezi olarak çalışmaya başlamıştır. 1993'te İzmir'de kurulan İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (DPIC) de hizmet vermeye başlamıştır.

Kannabinoidler uzun yıllardır bilinen ve hem medikal amaçlarla hem de uyuşturucu madde olarak (esrar, mariuhana) kullanılan maddelerdir. Esrar ve

mariuhana birçok ülkenin yasaklı maddeler listesine girmiş ve bunun sonucu olarak madde satıcıları yeni arayışlara girmiştir. Bazı uyuşturucu satıcıları da SK ticaretine yönelmiştir. Halk arasında Bonzai, Spice, K2, Jamaika gibi farklı isimlerle anılan SK'lerin kullanılmasında özellikle son on-on beş yıl içerisinde büyük artışlar yaşandığı görülmüştür.(4) Adölesanlar ve gençler arasında hızla yayılan sentetik kannabinoidler artık bir çok ülkede yasaklı maddeler listesine girmiş durumda olmasına rağmen hala günümüzde piyasada çok kolay ulaşılabilen uyuşturucu maddelerdendir.(5) Yeni bir uyuşturucu madde olan SK'lerin 400 civarında alt çeşidi vardır ve bunların her birinin farklı oranlardaki bileşimleri pazarlanmaktadır.(6) Doğal kannabinoidlerden 2 ile 800 kat arasında değişen oranlarda daha etkilidir. Bu kadar farklı oranlarda bileşimler içerdiği için her hastada çok çeşitli klinik tablolarla birlikte farklı muayene ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkar. Araştırmalar, kannabis kullanımının psikotik bozukluklara yol açtığını göstermektedir.

SK mesolimbik dopamin sinyalizasyonunu arttırarak, psikotik belirtilerin ortaya çıkışını sağlayan akut etkilerinin Val/Val genotipindeki bireylerde anlamlı derecede daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.(7) COMT geni, post sinaptik alandaki katekolaminleri inaktive etmedeki işlevi nedeniyle son yıllardaki psikoz araştırmalarında önem kazanmıştır.(8) COMT geni tarafından kodlanan Katekol- O-Metil Transferaz (COMT) enzimi, katekolamin nörotransmitterleri metil konjugasyonuna bağlı S-adenozil-L-metiyoninin, metil grubunun transferini katalize ederek inaktive eder.(9)

Madde bağımlısı kişilerle ilgili en çok sorun yaşanan yerlerin başında acil servisler gelmektedir. Madde bağımlısı ya da ilk kez kullanıma bağlı kişinin gösterdiği şiddet davranışı, farklı maddelere bağlı olarak ortaya çıkan ve birbirinden farklı klinik yaklaşım gerektiren intoksikasyon ve yoksunluk tabloları, acil servis hekimleri için iyi bilinmesi ve yönetilmesi gereken durumlardır. Acil servisimize SK kullanımına bağlı şikayetlerle günde yaklaşık

1-2 hasta başvurmaktadır. Çalışmamızda amacımız bu kadar yaygın kullanılan ve büyük bir halk sağlığı sorununa dönüşen SK'lerin COMT enzim polimorfizmi Val158Met arasındaki ilişki olup olmadığını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

Beyin fonksiyonlarını doğrudan etkileyerek fiziksel, ruhsal, davranışsal ve bilişsel değişikliklere neden olan, bağımlılık yapan, keyif veren ama hayatın sürdürülebilmesi için şart olmayan her türlü madde uyuşturucu madde olarak tanımlanmaktadır. Madde kullanımı ise bağımlılık olup olmadığına bakılmaksızın, maddenin miktar, sıklık ve süre olarak kişi tarafından tüketilme örüntüsüdür.(10)

Kullanımı halinde fiziksel, sosyal ve ruhsal problemlere yol açan, hayatın sürdürülebilmesi için zorunlu olmayan bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımının devam ettirilmesi ve kullanım arzusunun durdurulamaması haline ise madde bağımlılığı denir. Uzun süre kullanım sonrası madde kullanımı bırakıldığında ortaya çıkan bedensel ve ruhsal sorunlara ise yoksunluk denir.(10)

2.1. Madde Kullanımının Epidemiyolojisi

Sürdürülebilir kalkınma hedefleri kapsamında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan 'World Health Statistics 2016' adlı kitapçıkta; 2013 verilerine göre 15-64 yaş aralığındaki dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5'i yasa dışı uyuşturucu madde kullanımı nedeniyle zarar görmüştür.

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TÜBİM) tarafından uyuşturucu ile etkin mücadele politikalarının oluşturulması amacıyla 2014 yılında yayınlanan 'Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014' adlı kitapçıkta; ülkemizde hayat boyu madde kullanım sıklığının genel nüfus ve genç nüfusta sırasıyla %2,7 ve %1,5 olduğu belirtilmiştir.(11) Kadınların %0,7'si, erkeklerin ise %2,3'ü madde kullanmayı denemişlerdir. Yaşam boyu ve halen madde kullanımı açısından erkeklerin kadınlardan 3,9 kat yüksek oranda madde kullandıkları belirtilmiştir.(11)

2012 yılında madde kullanımına bağılı olduğu düşünölen 162 ölüml vakası meydana gelirken 2013 yılında bu sayı %43,2 artarak 232'ye yükselmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı (TÜİK) verilerine göre 2013 yılında meydana gelen ölümlerin %0,06'sının madde bağılantılı olduğu belirtilmiştir. Bu ölümler cinsiyete göre incelendiğinde %97'sinin erkek, %3'nün kadın olduğu saptanmıştır. Yaş ortalamasının erkeklerde 31, kadınlarda 33,3 ve genel popölasyonda ise 31,1 olduğu görölmüştür. 2013 yılı doğrudan madde bağılantılı ölümler en sık 25-29 yaş grubundakilerde olmuştur. Ölümlerin en sık olduğu il ise %49,6 (115 kişi) ile İstanbul olmuştur.(11)

2.2. Sentetik Kannabinoidlerin Tanımlanması ve Özellikleri

Kannabinoidler; santral sinir sisteminde nörotransmitter salınımını baskılayan, hücre içinde kannabinoid reseptörleri aktive eden çeşitli kimyasal bileşenler sınıfıdır.

Esrar içerisinde bulunan tetrahidrokannabinoil'e (THC) benzer psikoaktif (uyuşturucu, uyarıcı, halüsinojen, vb) özelliklere sahip olan ve laboratuvar ortamında çeşitli kimyasallar kullanılarak elde edilen bileşiklere 'Sentetik Kannabinoidler' denilmektedir. Bu maddeler uyuşturucu maddeler içerisinde halüsinojen grupta yer alır.(12)

Sentetik kannabinoidler saf halde, katı veya yağ olarak elde edilmiş maddelerdir. Bir çözücü (genellikle aseton) yardımı ile çözüldükten sonra, çeşitli bitki parçalarına emdirmek, püskürtmek veya damlatmak suretiyle hazırlanarak bitki görünümünü altında yasadışı kullanıma sunulmaktadır.

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) tarafından yeni psikoaktif maddeler; aminoindanlar, arilalkilaminler, benzodiazepinler, katinonlar, triptaminler, fenetilaminler, piperazinler, bitkiler

vb. şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplardan birisi olan 'Sentetik Kannabinoidler' ülkemizde ilk defa 'Bonzai' sokak ismi ile 2010 yılında görülmüştür.(13) Japonca 'bonsai' kelimesi, tepsi (tabak) anlamına gelen 'bon' ve bitki anlamına gelen 'sai' sözcüklerinden türetilmiş, saksıdaki ağaç veya bitki anlamına gelmektedir.(14) Fakat ülkemizde sokak ismi 'Bonzai' (JWH-018) olarak satılan sentetik kannabinoidlerin bu bitki ile hiçbir ilişkisi bulunmamaktadır. Buradaki amaç sıvı veya toz olan bu sentetik uyuşturucu maddeyi çeşitli bitki parçalarına emdirmek, püskürtmek, damlatmak vb. yollarla birleştirmek suretiyle bitkiymiş gibi bir izlenim uyandırmaktır.(15)

Sentetik kannabinoidler; saf halde, katı veya yağ olarak elde edilmiş maddelerdir. Bir çözücü (genellikle aseton) yardımı ile çözüldükten sonra, çeşitli bitki parçalarına emdirmek, püskürtmek veya damlatmak suretiyle hazırlanarak bitki görünümü altında yasadışı kullanıma sunulmaktadır.

2.3. Tarihçe

Sentetik kannabinoidler yasal olmayan marihuanaya alternatif olarak üretilmiş, 2004'ten sonra hızla yayılmış, marihuanadan yaklaşık 100-800 kat daha etkili bir psikoaktif maddedir. Türkiye'de SK (JWH-018) ilk kez Mayıs 2010'da yakalanmıştır.(16) Ülkemizde genellikle Çin, ABD, KKTC, Almanya, İspanya, Hollanda, Portekiz, İngiltere ve Macaristan gibi ülkelere yasa dışı yollardan ithal edilmektedir.

Avrupa'daki üreticiler, 2008'den bu yana büyük miktarlarda kannabinoid tozu ithal ederek, yüzlerce 'yasal keyif verici madde' ürünü yaratmak için bunları kurutulmuş bitki malzemesi ile karıştırarak bu ürünleri piyasaya sürmüşlerdir. Bunlar daha sonra esrarın yerine yasal madde olarak pazarlanmış ve kullanıma hazır 'bitkisel tüttürme karışımları' olarak satılmışlardır.

Sentetik kannabinoidler EMCDDA tarafından izlenen en büyük yeni madde grubu olmaya devam etmektedir ve kimyasal olarak giderek daha çeşitli hale gelmektedirler.

2.4.Farmakolojik Özellikler

Farmakolojik etkileri bilişsel bozukluk, öğrenme, hafıza bozuklukları, öfori ve halüsinasyonlar, uyku bozuklukları ve hiperfajidir. Bu farmakolojik etkileri insan ve farelerde kannabinoid reseptörler aracılığı ile yaptığı gösterilmiştir. CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. (17)

Santral sinir sisteminde CB1 reseptörleri bulunurken, periferik dokularda CB1 ve CB2 reseptörleri bulunmaktadır.(18) CB1 aktivasyonu cAMP'nin azalmasına yol açmakta ve bazı nörotransmitterlerin (asetilkolin, dopamin, norepinefrin, glutamin ve GABA) inhibisyonuna neden olarak ajitasyon gibi psikoaktif yan etkilerin oluşmasına neden olmaktadır. (19)

Kannabinoid Tip1 (CB1) reseptörleri santral ve periferik sinir uçlarına yerleşmişlerdir. Bu reseptörler kortikal, subkortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganglionlarında ve ağrı hissini taşıyan periferik sinir bölgelerinde bulunurlar. CB1 reseptörlerinin aktivasyonu duygu durumunda yükselme, öfori, mide bulantısında azalma ve iştahta artışa neden olur. Aynı zamanda kaygı ve paniğe de sebep olabilir. Zaman algısı ve hafızayla birlikte görsel ve işitsel algı da etkilenir. CB2 reseptörleri daha çok bağışıklık sistemine ait hücrelerde bulunmakta ve bir kısmı santral sinir sisteminde yer almaktadır. Apoptozun uyarılması, proliferasyonun, sitokin ile kemokin üretiminin baskılanması yolu ile immunsupresyona neden olduğu düşünülmektedir.(20)

Sentetik kannabinoidlerin doğal kannabinoidlere kıyasla reseptörlerine bağlanma afiniteleri oldukça güçlüdür.

2.5.SK'lerin Etki Mekanizması ve Metabolizması

SK saf hali çoğunlukla beyazdan griye, kahverengi veya sarı renkler arasında değişen ince kristal tozlar şeklindedir. Bileşiklerin çoğu, son derece lipofiliktir ve metanol, etanol, asetonitril, etil asetat, aseton gibi düşük polariteye sahip çözücüler içinde iyi çözünürlük göstermektedir. Genel olarak, bitkisel ürünlerde kullanılan SK'in suda çözünürlüğü düşüktür. Bir ya da daha fazla SK içeren çözelti, ıslatma veya püskürtme ile bitki malzemesine eklenir.(21)

Tercih edilen bitkiler, genellikle melisa, nane, kekik gibi ballıbabagiller (lamiaceae) familyasındaki bitkiler ile damiana (turnera diffusa), adaçayı, yavşan bitkisidir. Bu bitkiler kolay temin edilebilmekte ve etken maddeyi üzerinde iyi bir şekilde muhafaza edebilmektedir. Kurumuş yaprakları sigara gibi yakılarak dumanı çekilmekte, kullanım sırasında kokuları rahatsız etmemektedir.(22)

SK genelde sigara şeklinde içilse de (pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile), buharlaştırma, oral veya rektal kullanım da bildirilmiştir.

SK inhalasyonla alındıktan sonra, akciğerlerden anında emilir ve birkaç dakikada beyin gibi diğer organlara da yayılır ve etkisi genellikle dakikalar içinde başlar. Oral kullanım sonrasında, gıda alımına, sindirim aktivitesine ve ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak etkilerinin görülmesi gecikebilir. Lipofilik olan bu moleküller yüksek dağılım kapasitesine sahiptir ve kronik kullanım sonrasında vücutta yağ içeren dokularda depolanırlar.(23) Etki süresi değişebilmekle beraber genelde saatler sürebilir. SK'lerin dönüşümünden karaciğer enzimleri sorumludur. Bazı SK'lerin yarı ömürleri uzundur. JWH-018'in etkinliğinin 1-2 saat, CP-47, 497-C8'in etkinliğinin ise 5-6 saat sürdüğü bildirilmiştir.(24)

SK'lerin hepatik sitokrom P450 oksidasyonundan sonra glukuronik asit konjugasyonu ve renal ekskresyonunun meydana geldiği düşünülmektedir. N-

dealkilasyon, karboksilasyon, hidroksilasyon ve dealkilasyona uğrayarak çeşitli şekillerde metabolize edilebilirler.(25)

SK'lerin kullanım dozunun düşük olduğu, başka maddelerle karıştırıldığında bu oranın daha da düştüğü, bu nedenle SK'leri tespit edecek ölçümlerin yeterli hassasiyette olmadığı bildirilmiştir. SK vücut tarafından hızlıca bilinmeyen metabolitlere dönüştürüldüğü için idrar analizi de tespit için yeterli değildir. Ayrıca birçok farklı SK benzer metabolitlere dönüştürüldüğü için idrar analizi sonuçları çoğunlukla hangi SK'lerin kullanıldığını gösterememektedir.(26)

2.6. SK Kullanan Hastaların Kliniği, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

SK'lerin kronik kullanımı ve toksisitesi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bileşiklerden bazıları çok güçlüdürler, bu nedenle toksik etki potansiyelleri yüksektir.

SK'e bağlı intoksikasyon ilk olarak, sekiz aylık 'Spice' kullanımı sonrasında kronik bağımlılık geliştiği düşünülen bir kişide bildirilmiştir.(27)

2013 Türkiye Uyuşturucu Raporuna göre, 2012 yılı ikinci yarısında yedi olguda SK'in kullanımı saptanmış ve bu olgulardan birinde ölümün SK'in kullanımına bağlı olduğu kararının verildiği belirtilmiştir. Ayrıca üç ölüm olgusunda da esrar kullanımının olduğu saptanmıştır.(28)

Ayrıca, SK'in psikoz dahil olmak üzere, psikiyatrik belirtiler ile de ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.(29) Yapılan çalışmalar, SK kullanımının varsanı ve sanrı düzeyindeki psikozdan, şizofreni gibi ciddi ruhsal bozukluklara kadar olan aralıkta psikotik bozukluklara yol açtığını göstermektedir.(30) Akut iskemik inmenin SK JWH-018 kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen bir olgu bildirilmiştir.(31)

Kannabis ve psikoz durumunda, psikoza olan genetik yatkınlık cannabis kullanım riskini artırır ve bir diğerinden bağımsız olarak psikoz gelişimine neden olur. Aile çalışmaları SK kullanımının bazı ailelerde yoğunlaştığını göstermiştir.(32) Bu da SK kullanımındaki gerek genetik gerek ortak çevresel etmenler ya da her ikisinin birden söz konusu olduğu bireysel farklılıklarla açıklanabilir.(33)

Hem monozigot hem de dizigot ikiz çalışmaları genetik ve çevresel etkenlerin hangi derecede etki ettiğini araştırdığında cannabis kullanımının dönemlere göre farklı etkileri olduğunu göstermiştir. Erken cannabis kullanılmaya başlanması ve erken kullanım örüntüleri çevresel etmenlerden daha çok etkilenmektedir, ancak cannabis kötüye kullanımı ve bağımlılığı daha çok genetik yatkınlıkla ilişkilidir.(34)

SK'e bağlı çok sayıda konvülziyon olgusu da bildirilmiş olup, bunlar jeneralize tonik klonik tiptedirler ve genellikle sekel bırakmazlar.(35) SK kullanımına bağlı gelişen ajitasyon ve anksiyetenin kontrolü için benzodiazepinler önerilmektedir.(36)

SK kullanımı sonrası hastalar basit bir mide bulantısından ölüme kadar değişen geniş bir şikayet yelpazesıyla hastaneye başvurabilir. En sık karşılaşılan başvuru nedenleri; halüsinasyon, paranoya, intihar düşünceleri, ajitasyon, saldırgan davranışlar, çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes alamama, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, epileptik nöbet, bilincini kaybetmiş halde başkaları tarafından bulunma vs. şeklinde olabilir. (37) Piyasada satılan karışımların içinde farklı kombinasyon ve oranlarda SK'ler bulunması nedeni ile klinik etkilerin tahmini de zorlaşmaktadır.

Literatürde SK'lere bağlı yan etki insidansı oldukça yüksektir. Akut SK intoksikasyonunun fiziksel belirtileri pupil dilatasyonu, konjonktival hiperemi,

bulantı, kusma, konuşmada yavaşlama, nefes darlığı, hipertansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, kaslarda seğirme, solukluk veya terlemedir.(38)

SK'lerin psikoza neden olma ihtimalleri, cannabidiol içermemeleri sebebiyle doğal kannabinoide göre daha fazladır. Delirium, paranoid delüzyon, müzikal işitsel halusinasyonlar, dezorganize düşünce ve davranışlar, içeriği bozulmuş konuşma, depersonalizasyon ve disosiyatif ataklar bildirilmiştir. SK'ler stabil seyreden psikoza kötüleştirebilirler ya da yeni başlangıçlı psikoza (yatkınlığı ya da risk faktörü olmayan kişilerde) tetikleyebilirler.(39)

2.7. COMT Enzimi

Katekol-O-Metil Transferaz, katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) inaktivasyonunda rol alır. Enzim dopamin gibi katekolaminleri ve katekolamin içeren ilaçları metil konjugasyon yoluyla inaktifleştirir.

COMT enzimi çeşitli memeli dokularında endometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarlarda yer alır. Bu enzim, çoğu dokularda çözünmüş sitoplazmik (S-COMT) ve özellikle beyinde membrana bağlı (M-COMT) isoformları halinde bulunur.(40) İnsan dokularında fazla ekspresyona uğramasına rağmen, COMT dopamin inaktifleştirilmesinde dopamin taşıyıcı reseptöre göre daha az rol alır. Ancak dopamin taşıyıcı proteinin az eksprese olduğu prefrontal kortekste COMT'un daha önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. COMT prefrontal kortekste prefrontal dopamin düzeylerini, sinyalizasyonunu ve nörotransmisyonunu etkileyen önemli bir enzimdir.(41)

2.8. COMT Geni

COMT geni kromozom 22q11 fragmanında yer alır. Bu fragmentin silinmesi kompleks sendroma, şizofreni ve başka psikozları içeren psikiyatrik belirtilere yol açar.(42) İnsan beynindeki postsinaptik alanlarda katekolaminleri inaktive eden COMT enzimi geni, psikoz araştırmalarında son yıllarda aday gen olarak önemli oranda dikkat çekmiştir. COMT'un uygun bir aday gen olmasının üç ana sebebi olduğu düşünülmektedir. Birincisi; COMT geni şizofreniyle ilgili olduğu düşünülen bölge olan 22q11 kromozomunda yer almaktadır. İkincisi; 22q11'deki mikro-silinme (microdelesyon) yüksek oranda psikozun birlikte görüldüğü, velo-cardio-facial sendromla ilişkilidir. Üçüncüsü; COMT geni ürünü olan Katekol-O-Metil Transferaz enziminin şizofreni patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilen dopamin işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(30)

COMT polimorfizmleri ile psikiyatrik klinik belirti veren hastalıklar arasında araştırmalar yapılmaktadır. Düşük aktiviteli COMT aleli ile obsesif kompulsif bozukluk (OKB) arasındaki ilişki Karayiorgi ve ark. tarafından çalışılmıştır.(43) COMT genindeki keşfedilen fonksiyonel polimorfizmin COMT enzim aktivitesinde değişime sebep olduğu gösterilmiştir. COMT Val158Met polimorfizmi OKB hasta gruplarında en çok çalışılan polimorfizmlerinden biridir. Karayiorgou ve ark. OKB ile COMT geni Val158Met polimorfizmi arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir. Val158Met polimorfizminin beyinde ve lenfositlerde COMT enzimatik aktivitesinde %40'lık belirgin bir düşüşe neden olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun sonucunda prefrontal hücre dışı dopamin oranlarının arttığı bulunmuştur. Bunun gibi bir çok çalışmada da pozitif ilişki saptanmıştır.(44)

COMT polimorfizmlerinde populasyonlar arası farklılıklar da söz konusudur. Düşük aktiviteli COMT aleli frekansı Kenya'da Kafkasya ve Güney Asya

populasyonuna göre daha düşüktür. Ancak siyah Amerikalılar beyaz Amerikalılardan daha yüksek aktiviteli COMT alel frekansına sahiptir.(45)

COMT enziminin aktivitesi, enzimatik aktivitede anlamlı varyasyonlara sebep olan ortaklaşa bir polimorfizm tarafından regüle edilir.(46) COMT geni 108/158 kodonunda guanin---adenin nükleotid değişimi sonucu oluşan, valin(val)---metionin(met) aminoasit değişimine bağlı olarak ortaya çıkan, val içeren (ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli) ve met içeren (ısıya dayanıksız düşük aktiviteli) alellerin oluşturduğu üç genotip tanımlanmıştır. (Val/Val, Met/Met, Val/Met).(47) COMT, S-COMT'un 108. kodonunda ve MB-COMT'un 158. kodonunda valinden metiyonine yer değiştirme (substitution) gösterir.(referans dizisi tanımlama kodu; rs 4680) S-COMT'un valin varyantı, metiyonin varyantına göre daha güçlü bir aktiviteye ve termostabiliteye sahiptir; ancak MB-COMT'taki etkisi bilinmemektedir.(48)

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm enzim aktivitesinin değişmesine neden olmakta, düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık 4 kat azalmakta, dolayısı ile katekolamin metabolizması hızlı olmaktadır. Met/Met genotipi en zayıf enzimatik etkinliğe sahipken, buna karşılık Val/Val genotipi en yüksek etkinliğe sahiptir. Heterozigotların ise orta derecede etkinliğe sahip olduğu, çünkü iki alelin kodominant oldukları saptanmıştır. COMT Valin varyantının, prefrontal dopamin katabolizmasını arttırabileceği, frontal lob yürütücü işlevlerinde azalmayla ilişkili olduğu ve bu mekanizmaya dayanarak COMT'un şizofrenide yatkınlık oluşturan bir lokus olduğu ileri sürülmektedir.(49)

Aile-temelli çalışmalar, şizofrenili bireylerde yüksek enzimatik etkinliğe sahip COMT Val alelinin farklı iletilildiğini bulmuştur. Vaka-kontrol çalışmaları bu bulguyu her zaman desteklemese de, COMT Val158Met polimorfizminin özellikle çevresel patojenlere maruz kalınması bağlamında psikoza yatkınlıkta önemli bir risk etmeni olduğu düşünülmektedir.(50) COMT genindeki

fonksiyonel polimorfizmin kannabis kullanımı ile psikoz gelişme riski arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği ileri sürülmüştür.(30)

Daha sonraki çalışmalar COMT Val158Met polimorfizmidaki ana genetik etkinlik yerine gen x çevre etkileşimi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar, ön planda psikoz etyolojisinde Val alleli taşıyıcılarının ilk kannabis kullanımından yıllar sonra, daha yüksek oranda psikotik belirtiler veya şizofreniform bozukluk gösterdikleri bulunmuştur.(30)

Bu bilgilere bakarak, COMT Val158Met polimorfizminin davranış üzerindeki etkisinin doğrudan etkinliğinden çok gen x çevre etkileşimi bağlamında düşünülmesi gerektiği ileri sürülmektedir. İlginç olarak genel toplum örneklemelerindeki bazı çalışmalar, Met aleli taşıyıcılarının, strese daha fazla duyarlılık göstererek çevresel etmenlerden daha fazla etkilendiklerini göstermiştir. Örneğin Met alellinin sağlıklı kişilerde fiziksel bir stresör karşısında daha fazla stres hormonu yanıtı gösterdikleri bulunmuştur.(51) FMRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ile ölçülerek Met aleli taşıyıcılarının hoş olmayan uyaranlara limbik bölgede daha fazla beyin aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır.(52) Met aleli hipokampus ve prefrontal kortekste aşırı aktivite görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, kışkırtıcı çevresel uyaranlara duyarlılık artışına yol açar.(53) Met alelinin anksiyeteye eğilim, dışa dönüklükte azalma ve yenilik arayışında azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.(54)

Buna göre Val ve Met alellerinin her ikisinin de farklı farklı olmakla birlikte özgül çevresel uyaranlarla etkileşimler göstererek psikopatoloji gelişiminde rol oynadıkları hipotezi ileri sürülmüştür. Val alellinin kannabis ile etkileşerek psikotik bozukluk riskini şekillendirmesi önceden gösterilmiş iken, buna karşılık Met aleli belki de günlük yaşam akışı içinde küçük stresörlere afektif ve psikotik cevaplarda stres duyarlılığı ile ilişkili olabilir.(8)

Katekolamin aktivitesi farklı enzimatik süreçlerle dengelenir. Dopamin ve norepinefrin yıkılmasıyla ilişkili en önemli enzim COMT'tur. COMT Val158Met polimorfizmi Val/Val genotipinde enzimatik aktivite, Met/Met genotipine göre 3 ya da 4 kat daha fazladır. COMT'un Met158 aleli frontal kortekste katekolamin düzeylerinde artışa sebep olarak saldırganlık riskini arttırıyor olabilir. (düşük enzimatik aktivite, yüksek katekolamin seviyesi ile) Antipsikotik dozu, alkol ve madde kullanımı karıştırıcı (confounder) etkenler olarak dikkate alınmıştır. COMT'un Met/Met genotipinin norepinefrini daha az etkinlikle inaktive ettiği için şizofrenide agresyon davranışında etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır.

2.9. Madde Alımı İle Başvuran Hastaların Acil Serviste Yönetimi

Acil servise zehirlenme şüphesiyle başvuran hastaların hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, ardından tedavilerine hızlıca başlanması morbidite ve mortalitenin azaltılması için oldukça önemlidir. Zehirlenme ile acil servise başvuran hastaların çoğu başvuru anında hasta görünümlü olmasalar da, zamanla klinik durumlarının kötüleşebileceği öngörülmeli ve hayatı tehdit edici zehirlenmeleri varmış gibi tedavileri sağlanmalıdır.(55)

Zehirlenmelerin çoğunda öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konur. Yapılan özgül toksikolojik testler ve diğer laboratuvar incelemeleri tanıya yardımcıdır. Fakat akut evrede tanı ve tedavi noktasında ulaşılabilirliğinin yetersizliği yüzünden etkileri azdır. Hastanın ilk değerlendirilmesi ve gerekli müdahalesi yapıldıktan sonra öykü alınmalı, detaylı fizik muayene yapılmalı ve gerekli tanısal testler istenmelidir.(12) İlk müdahalede önemli olan hastanın kliniğine ve fizik muayene bulgularına göre tedaviye başlamaktır. Hastalar aldıkları maddenin etkisinden dolayı genelde letarjik olurlar. Bu yüzden de yakın takip etmek gerekir.

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Örneklem Grubunun Tanımı

Bu çalışma S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 25.05.2018-15.09.2018 tarihleri arasında SK alımı ile başvuran 18-45 yaş arası hastalarda prospektif olarak yapıldı. Toplam 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan SK kullanımı, hastalardan alınan öykü, aile ve/veya yakınıyla görüşme, tıbbi kayıtların incelenmesi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve yakınları araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllü olanlar yazılı bilgilendirilmiş onayları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, tansiyon, nabız, GKS, nöbet bulgusu, EKG bulguları, acil servis takip süreleri incelendi.

Genetik inceleme hastanemiz genetik bilim dalının laboratuvarında yapıldı. Hastadan alınan kanlar steril EDTA'lı tüplere alınıp -20 °C dolapta sonrasında çalışılmak üzere saklandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arası olmak
- Okuma-yazma biliyor olmak
- Mental retardasyonun olmaması
- Madde alımı öyküsü olması
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya gönüllü katılmayı kabul etmek

3.2. Genetik İnceleme

Hastalardan alınan kanlar hastanemiz Genetik Bilim Dalı'nın laboratuvarında çalışılmıştır. Örneklem grubundan elde edilen kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izole edildi.

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz, amonyum asetat, amonyum klorür, asetik asit, borik asit, hidroklorik asit, brom fenol mavisi, dNTP seti, Dietileter, EDTA, Etanol, Etidyum bromür, Hidrojen peroksit, Potasyum bikarbonat, Sodyumbisülfat, Sodyum doedasil sülfat, Sodyum hidroksit, Potasyumdihidrojenfosfat, Sodyum klorür, Trizma baz, Taq polimeraz, Metaphor agaroz, Xylene cyanol, DNA marker, Proteinaz K, Potasyum hidroksit, Amonyum sülfat, restriksiyon enzimleri, primer dizileri.

Tablo 1: COMT Geninde Val158Met Polimorfizminin Gözlendiği Bölgeyi Çoğaltmak İçin Kullanılan Primerlerin Nükleotid Dizileri

İleri primer: 5'-CGAGGCTCATCACCATCGAGATC-3'

Geri primer: 5'-CTGACAACGGGTCAGGAATGCA-3'

3.4. Kullanılan Gereçler

Elektroforez için güç kaynağı, hassas terazi, polaroid kamera, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı, mikrodalga fırın, mikrosantrifüj, PCR aleti, pH metre, DNA izolasyon kiti, distile su, pipet takımı, spektrofotometre, su banyosu, UV transilluminator, elektroforez sistemi.

3.5. Kullanılan Yöntem

Hastalardan ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden hemogram tüplerine alınan yaklaşık 2-3 cc kadar taze periferik venöz kan numuneleri daha sonra çalışılmak üzere derin dondurucuda -20 °C’de saklandı. Sonrasında çalışmanın tüm basamakları oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Öncelikle hastaların kan numunelerinden, ‘RTA’ (RTA Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye) marka DNA izolasyon kiti ile kit üzerindeki orijinal protokol uygulanarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. COMT (NM_000754) geni Exon 4 bölgesinde yer alan p.Val158Met/c.472G>A (rs4680) varyasyonunun tespiti için sanger dizileme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla öncelikle ‘Primer 3’ programı kullanılarak bölgeye özgü primer sentezi yapıldı (forward 5’-ATCCAAGTTCCCCTCTCTCC-3’ ve reverse 5’-AGGCTGGGAAGCACTGAG-3’). Sentezlenen spesifik primerler; PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) kiti (Zeydanlı, Ankara, Turkey) kullanım klavuzunda belirtildiği şekilde uygun miktarlarda (Tablo-2) ve uygun koşullarda (Tablo-3) muamele edilerek PCR işlemi gerçekleştirildi.

Tablo 2: Birinci PCR işlemi için kullanılan malzemeler.

Kullanılan malzeme	Miktar
dNTP (10 mM)	0,4 µl
10x PCR Buffer (Magnezyumlu)	3 µl
Forward primer 5’-ATCCAAGTTCCCCTCTCTCC-3’(2pmol/ml)	2 µl
Reverse primer 5’-AGGCTGGGAAGCACTGAG-3’(2pmol/ml)	2 µl
Distile su	14,4 µl
Genomik DNA(Tümör DNA’sı)	4 µl
Taq polimeraz enzimi (5ünite/µl)	0,2 µl

Tablo 3: Birinci PCR protokolü

	Sıcaklık	Süre
1-Başlangıç denatürasyonu	94 °C	10 dakika
2-Denatürasyon	94 °C	30 saniye
3-Annealing (primere özgü sıcaklık)	60 °C	30 saniye
4-Extention	72 °C	30 saniye
5-Son extention	72 °C	7 dakika
Kapak sıcaklığı 103 °C		
2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 40 siklus		

Tüm PCR işlemleri ‘Thermal Cycler’ (Applied Biosystems-Veriti) cihazında gerçekleştirildi. Sekanslama işlemi için birinci PCR ürünleri kullanılarak ‘BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing’ kiti ile ikinci kez PCR işlemi uygulandı (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4: İkinci PCR (Sekans PCR) işlemi için kullanılan malzemeler

Kullanılan malzeme	Miktar
Big Dye Cycle Sequencing v3.1 Kit	2 µl
5x Sequencing Buffer	2,5 µl
Forward primer (5'-ATCCAAGTTCCCCTCTCTCC-3')	1,5 µl
Nested PCR Ürünü	1,5 µl
Distile H2O	4 µl

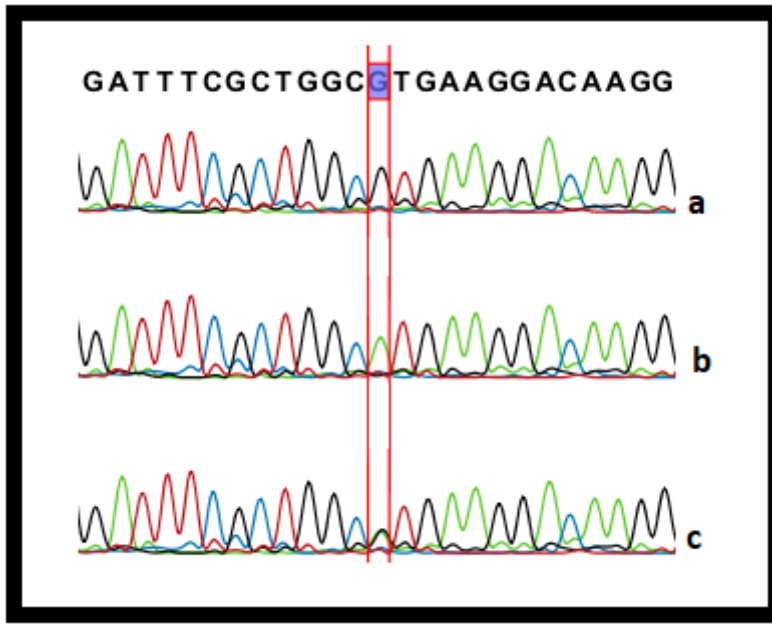
Tablo 5: İkinci PCR (Sekans PCR) protokolü

	Sıcaklık	Süre
1-Başlangıç denatürasyonu	96 °C	1 dakika
2-Denatürasyon	96 °C	10 saniye
3-Annealing (primere özgü sıcaklık)	50 °C	5 saniye
4-Extention	60 °C	4 dakika
5-Bekleme	4 °C	∞
Kapak sıcaklığı 103 °C		
2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 25 siklus		

İkinci PCR işlemi sonrasında elde edilen ürünlere saflaştırma işlemi uygulandı. Bu işlem için 'Zymo Research Sequencing Clean-up' marka

saflaştırma kiti (The Epigenetic Company, Irvine, USA) kullanıldı. Saflaştırma işlemi sonrasında tüm ürünler 'ABI 3500 Genetic Analyzer' (Applied Biosystem/Hitachi) marka cihaza yüklenerek yürütüldü. Yürütme işleminden sonra 'Sequencing Analysis Software' programı kullanılarak COMT geni kodon 158 bölgesinin analizleri yapıldı (Şekil 1).

Şekil 1: *COMT* geni kodon 158 bölgesinin dizi analizi görüntüsü



Şekil 1'de görüldüğü gibi *COMT* geni kodon 158 (c.472G>A) değişim bölgesi kırmızı çerçeve ile işaretlenmiştir. Yürütme işleminden sonra üç farklı genotip oluşmaktadır.

a: WT (Wild Type); yabanıl tip

b: Homozigot p.Val158Met değişimi

c: Heterozigot p.Val158Met değişimi

WT olanlarda her iki kopya da normal halindedir ve değişime uğramamış demektir. (Yani her iki kopyada da Val158Met değişimi olmamış demektir.)

Heterozigot olanlarda bir kopyada Val158Met değişimi mevcutken diğer kopya değişime uğramamış demektir. Homozigot olanlarda ise her iki kopyada Val158Met değişimi olmuştur.

3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Çalışmanın istatistiksel özömlemesinde ele alınan ölçütler; ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde değerleri ile tanımlandı. Gruplar arası sıklık ve yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve uygun yerlerde Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Örnekleme grubunda gen mutasyonu Sanger dizileme yöntemi ile yapıldı.

Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak alınmıştır. İstatiksel özömlemelerde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada örneklem grubu, Mayıs 2018- Eylül 2018 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Acil servisine başvuran 18-45 yaş aralığında madde alımı sonrası gelişen intoksikasyon vakalarından oluşmaktadır. Kontrol grubu ise; yine aynı tarihlerde acil servise madde alımı dışında herhangi bir şikayet ile başvuran 18-45 yaş arası, kronik hastalık öyküsü olmayan gönüllülerden oluşmaktadır. Çalışma süresinde toplanan hastalardan bir tanesi 60 yaşında olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Dolayısı ile örneklem grubumuz 49 ve kontrol grubumuz 50 olgudan oluşmuştur. Her iki grupta COMT Val158Met gen polimorfizmi çalışılmıştır.

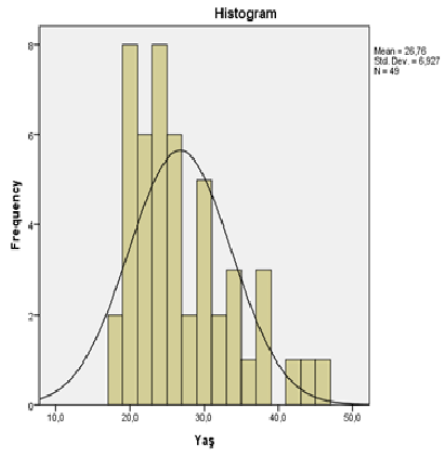
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 49 hasta, 50 kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun %98'i erkek, %2'si kadın cinsiyetti. Kontrol grubunun %96'sı erkek, %4'ü kadın cinsiyetti. Her iki grup arasındaki farklılık ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,508$). Hasta grubun yaş ortalaması 26,7 ($\pm 6,92$), kontrol grubun yaş ortalaması ise 32,4 ($\pm 7,17$) olarak hesaplandı. Yaş, her iki grup için normal dağılıma sahipti. Madde kullanımı ile acil servise başvuran bu 49 hastada COMT geninde val158met gen mutasyonu sanger dizileme yöntemi ile yapıldı. WT (Wild type) Val/Val için, Heterozigot Val/Met için ve Homozigot Met/Met için kullanılmıştır. Araştırma yapılan hastaların 14 (%28,6)'ünde WT, 25(%51)'inde Heterozigot, 10(%20,4)'unda ise

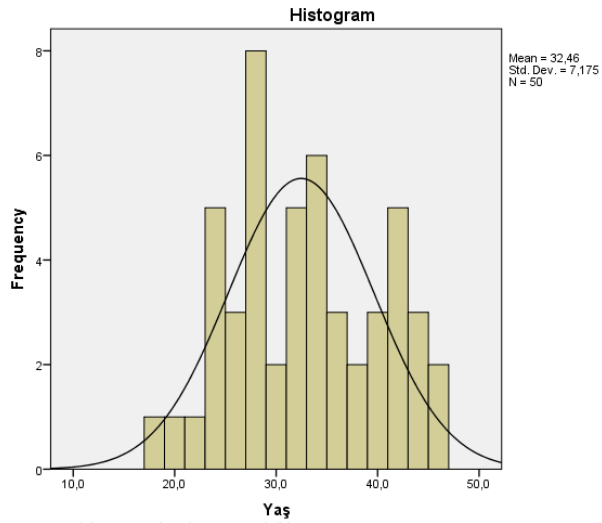
homozigot

genotip

saptanmıştır.



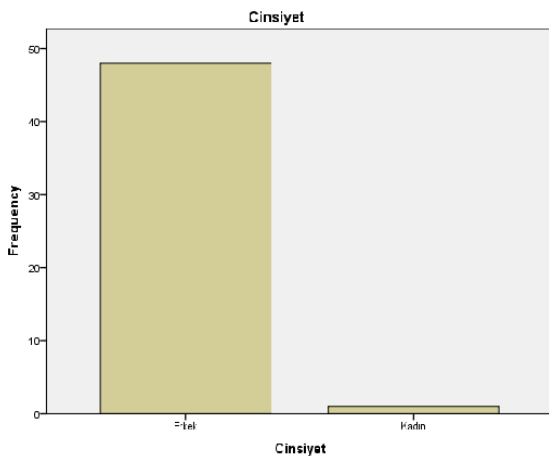
Şekil 2: Hasta grubunun yaş dağılımı



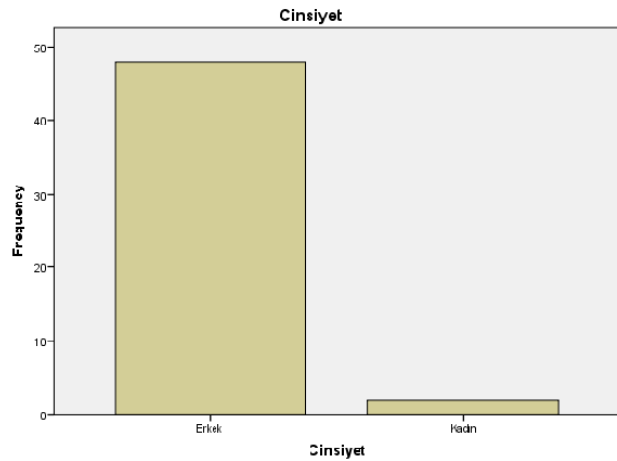
Şekil 3: Kontrol grubunun yaş dağılımı

		Hasta (n=49)	Kontrol (n=50)
Cinsiyet	Erkek	48 (%98)	48 (%96)
	Kadın	1 (%2)	2 (%4)
Yaş		26,7(±6,92)	32,4 (±7,17)
Genotip	WT	14	20
	Het	25	22
	Hom	10	8

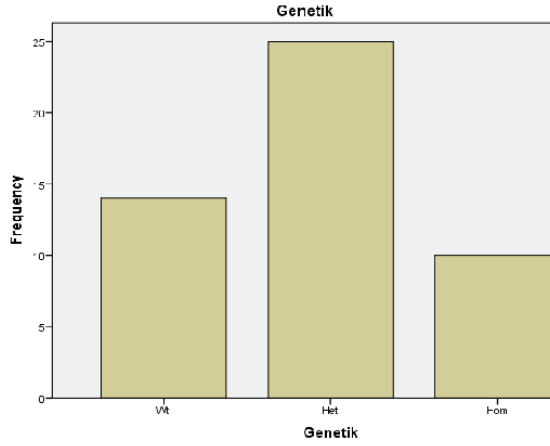
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun demografik dağılımı ve genotipik dağılımı



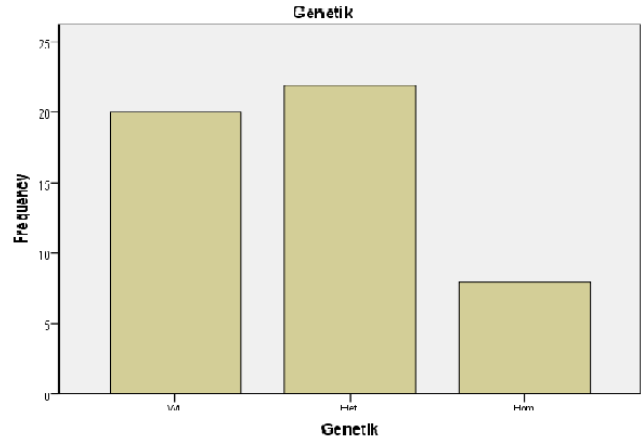
Şekil 4: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı



Şekil 5: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

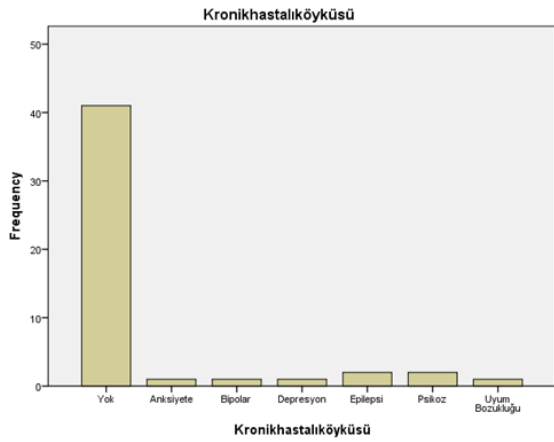


Şekil 6: Hasta grubunu genetik dağılımı



Şekil 7: Kontrol grubunun genetik dağılımı

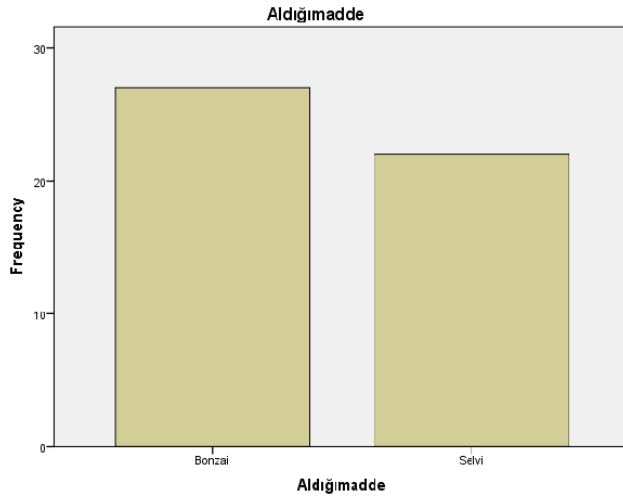
Çalışmaya alınan hastalardan kronik hastalık öyküsü, ailede benzer öykü, aldığı madde, GKS ve AMATEM'e (Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi) yatış öyküsü sorgulanmıştır.



Şekil 8: Hasta grubunun kronik hastalık öyküsü

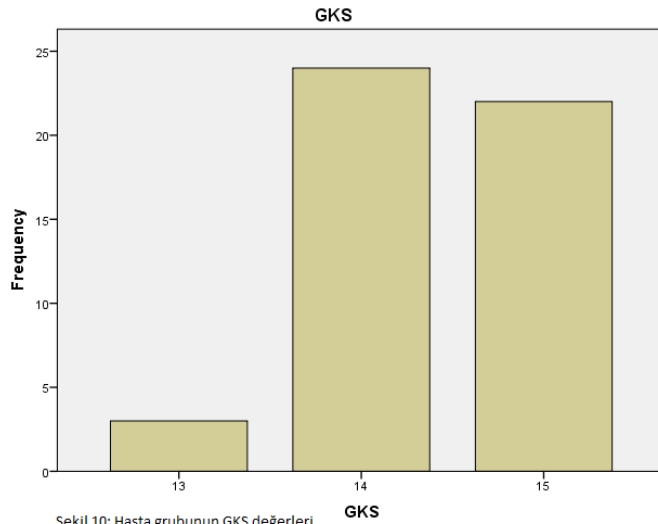
Şekil 8'de görüldüğü gibi hastaların 41(%83.7)'nde kronik hastalık öyküsü yoktu. 1(%2) hasta anksiyete bozukluğu, 1 (%2) hasta bipolar bozukluk, 1 (%2) hasta depresyon, 2 (%4,1) hasta epilepsi, 2 hasta da psikoz tanısı mevcuttu. Bu bilgilere hastalardan ve/veya yakınlarından, dosya bilgileri geriye yönelik taranarak alınan anamnez sonucu ulaşıldı. Katılımcıların hiç biri ailesinde

madde kullanım öyküsü olmadığını ifade etti. Şekil 9'da görüldüğü gibi katılımcılar 27(%55,1)'si bonzai, 22(%44,9)'si ise selvi kullandığını ifade etti.



Şekil 9: Hasta grubunun aldığı maddenin adı

Şekil 10'da görüldüğü gib katılımcılardan 3(%6,1)'ünün Glaskow koma skoru (GKS) 13, 24(%49)'ünün GKS 14 ve 22 (%44,9)'sinin GKS 15 olarak hesaplandı.



Şekil 10: Hasta grubunun GKS değerleri

Hastaların tıbbi öyküleri incelendiğinde 12(%24,5)'sinin AMATEM yatışının olduğu, 37 (%75,5)'sinin AMATEM yatışının olmadığı görüldü.

Çalışmamızda 18-45 yaş grubunda, madde kullanan 49 kişi ve kontrol grubu olarak 50 kişi olmak üzere toplam 99 kişinin genotipi değerlendirildi.

Çalışmanın kontrol grubu olarak 50 kişi seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 32,4 (std: 7,1) idi. Yaş aralığı 18-45 (range: 27), cinsiyet dağılımı 48 (%96)'i erkek, 2(%4)'i kadın idi. Kontrol grubunun genetik incelemesinde; 20(%40) kişide WT, 22(%44) kişide heterozigot, 8(%16) kişide ise homozigot genotip saptandı.

			Genetik				P
			Wt	Het	Hom	Topla m	
Grup	Kontrol	Sayı	14	25	10	49	0,481 ^a
		Yüzde	28,6 %	51,0 %	20,4 %	100,0 %	
	Hasta	Sayı	20	22	8	50	
		Yüzde	40,0 %	44,0 %	16,0 %	100,0 %	
Toplam (n)		Sayı	34	47	18	99	
		Yüzde	34,3 %	47,5 %	18,2 %	100,0 %	

Tablo 7: Hasta ve Kontrol gruplarının genotipik dağılımı ve p değeri

a: ki-kare testi kullanıldı.

Çalışmaya dahil olan grupta madde kullananlar ile kontrol grubu arasında COMT geni val158met mutasyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (p: 0,481)

Madde kullanımı nedeni ile acil servise başvuran 49 hastanın tıbbi kayıtları ve yakınlarından alınan bilgilere göre; 12 (%24,5) kişinin AMATEM yatışı olduğu saptandı. Bu kişilerin madde kullanan diğer grup ile genetik mutasyon farklılıkları incelendi.

		Genetik			Toplam (n)
		Wt	Het	Hom	
AMATEM yatışı	Yok	11	22	4	37
	Var	3	3	6	12
Toplam (n)		14	25	10	49

Tablo 8: Hasta grubunda AMATEM yatış öyküsü olanlar ile olmayanlar arasındaki genotip özellikleri

Tablo 8'de AMATEM yatışı olanların genotipik dağılımı gözlenmektedir. AMATEM yatışı olan ve madde kullanan bireylerin AMATEM yatışı olmayan bireyler ile genotip açısından değerlendirilmesi Fisher's exact test ile yapılmıştır. WT ile heterozigot genotipi iki grup arasında farklı olmadığı için aynı parametre olarak (WT) tanımlanmıştır. AMATEM yatışı olan ve madde kullanan bireylerde, AMATEM yatışı olmayanlara göre homozigot genotip istatistiksel açıdan anlamlı olacak düzeyde fazla bulunmuştur (p:0,008).

			Genetik		Toplam (n)
			Wt	Hom	
AMATEM Yatışı	Yok	Sayı	33	4	37
		Yüzde	89,2%	10,8%	100,0%
	Var	Sayı	6	6	12
		Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam (n)		Sayı	39	10	49
		Yüzde	79,6%	20,4%	100,0%

Tablo 9: Hasta grubunda AMATEM yatışı olanlar ile olmayanların genotipik özellikleri

5.TARTIŞMA

Sentetik kannabinoidler; kannabinoidlerin laboratuvar ortamında üretilen sentetik türevidir. Bu maddeler uyuşturucu maddeler içerisinde halusinojen grupta yer alır.(55) Adölesanlar ve gençler arasında hızla yayılan sentetik kannabinoidler artık bir çok ülkede yasaklı maddeler listesine girmiş durumda olmasına rağmen hala günümüzde piyasada çok kolay ulaşılabilen ve en çok satılan uyuşturucu maddelerdendir.(5) İlaç kötüye kullanımı, adölesanlar ve genç erişkinler arasında majör bir sağlık problemi olarak yerini korumaya devam etmektedir.(56) Sentetik kannabinoid kullanıcılarının çoğu genç erişkindir. Bu maddelerin düşük ücretlerle elde edilebilmesi de, genç yaş grubunda popüler olmasının bir diğer nedenidir.(57) Barratt ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada, Avusturalya'da SK kullanımı için ortalama yaşın 27 ve kullanıcılarının %77'sinin erkek olduğu saptanmıştır.(58) Vandrey ve arkadaşlarıncı yapılan başka bir çalışmada ise ilk kullanım için ortalama yaşın 20 olduğu ve ABD'de yüksek okul öğrencilerinin %11'nin SK kullandığı gösterilmiştir.(59) Hoyte ve arkadaşları ise SK kullanımı için ortalama yaşın 22,5 olduğunu ve kullananların %74,3'nün erkek olduğunu belirlemişlerdir.(60) Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada da yaş ortalaması 30,23 olarak gösterilmiştir. (61) Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde hastaların yaş ortalaması 26,7 olduğunu ve SK kullanıcılarının daha çok erkek olduğunu gözlemledik.

Nöbet ve status epileptikus SK kullanımında görülse de kannabis toksikasyonu ile doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmiştir.(60,64,63) Bununla birlikte SK'lerin CB1 reseptörleri ve santral sinir sisteminde henüz belirlenmemiş diğer reseptörler ile etkileşiminin(60) ve gama-aminobutirik asit (GABA) nörotransmisyonundaki inhibisyonunun (64) nöbetlerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca kullanılan bitkisel karışımlarda bulunan sentetik bir opioid olan tramadolun aktif metaboliti O-desmetiltramadolun, kafeinin ve

nikotinin bu nöbetlerden sorumlu olabileceği de ileri sürülmüştür.(65) Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak konfüzyon ön planda olmak üzere ajitasyon ve halusinasyon görüldüğü tespit edildi. Alınan maddenin çeşitliliği ve miktarı klinik açıdan farklılıklar oluşturabilmektedir. İstatiksel olarak SK alımı sonrası gelişen bulgularla GKS<14 olan olgular arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. GKS düşük olan olgularda daha ağır zehirlenme olması nedeniyle daha ciddi bulguların geliştiğini düşünmekteyiz.

COMT genindeki allellik varyasyonunun beynin prefrontal bölgelerinde dopamin regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir. Lanchman ve arkadaşları ilk olarak (1996) kodon 158'deki metiyonin için valin kodlayan ortak biallellik tek nükleotid polimorfizmini (SNP) bildirmişlerdir. COMT genindeki bu kodon 158 SNP'nin termostabiliteyi etkilediği bulunmuştur. Böylece COMT enzim aktivitesinde 2-4 kat azalma bu polimorfizmin Met allelli ile ilişkili bulunmuştur.(66) İnsanda prefrontal kortekste dopamin indükleyicilerinin rolünde COMT enzim aktivitesi rol oynadığı düşünülmektedir.(67) Bizim çalışmamızda literatür bilgisine ters olarak madde intoksikasyonu ile COMT genindeki Val158Met polimorfizmi anlamsız bulunmuştur.($p>0,05$) Bu sonuç bize tek seferlik madde alımlarında COMT genindeki Val158Met polimorfizmi olmadığını desteklemektedir. Hastalarımızın büyük bir çoğunluğu kronik madde kullanıcısı olmayıp tek seferlik madde kullanan kişilerden oluşmuştu. Muhtemeldir ki tek seferlik kullanımı olanlarda COMT genindeki Val158Met polimorfizmi görülmemektedir.

Bu çalışmanın bir diğer bulgusu örneklem ve kontrol grubunda bizim için anlamlı olan homozigot tip (Met/Met) oranları birbirine yakın çıkmıştır. Örneklem grubunda %20,4 (10 hasta), kontrol grubunda %16 (8 kişi) bulunmuştur. Bu bilgi bize gen polimorfizminin tek seferlik alım sonucu gelişen madde intoksikasyonunda etkisinin düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada Val158Met polimorfizminde davranışsal fenotipler ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır. Craddock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COMT genindeki Val158Met polimorfizmi şizofreni, bipolar bozukluk, agresif davranış ve obsesif kompulsif davranış bozukluk ile ilişkili bulunmuştur.(68) Yaptığımız çalışmanın en önemli bulgusu örneklem grubunda AMATEM yatışı olup madde bağımlısı olduğu kanıtlanan hastaların homozigot genotipinin istatistiksel olarak anlamlı olmasıdır. (p: 0,008) Bu da bize madde bağımlılığında genetik etkinin olabileceğini düşündürmektedir. Tek seferlik madde kullanımında Val158Met polimorfizminin olmaması ancak tekrarlayan kullanımı olup da AMATEM'e yatışı olanlarda bu polimorfizmin bulunması bu hasta grubunda genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalar değerlendirilirken genetik etkinin de olabileceği dikkate alınmalıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

SK kullanımı her geçen gün adölesan ve gençler arasında artmaktadır. Gerek tanı, gerek tedavi, gerekse acil serviste hasta yönetimi konusunda ciddi sıkıntılar oluşturmaktadır. Yaptıkları etkinin hasta bazında değişmesi, anamnez almada zorluk, kliniğin birçok hastalık ile karışması, özellikle ajite ve konfüze hastalarda yönetimi zorlaştıran diğer faktörlerdir. Çalışmamızda COMT geninin Val158Met polimorfizmi madde alımı sonrası acil servise başvuran hastalarda anlamlı bir ilişki bulunamamışken; madde bağımlısı olup da AMATEM'e yatışı olan hastalarda bu polimorfizm bakımından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da bize madde bağımlılığına yönelik genetik eğilimin olabileceğini ve aile bireylerinin bu açıdan bilgilendirilip yönlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Tek seferlik madde alımı olan hastalarda genetik eğilimin olmaması nedeniyle bu hastaların madde bağımlılığına giden yoldan kurtarılması konusunda aileler bilgilendirilmelidir. Maddeye ulaşımının engellenmesi ve arkadaş çevresinin değiştirilmesi gibi önlemler alınması bakımından aileye tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Hastadan anamnez alınamadığı durumlarda olay yeri ve hasta yakınlarından alınan öykünün dikkate alınması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da yaş aralığının belirlenmiş olmasıdır. Yaş aralığının verilmiş olması genel popülasyona uygulamada yetersiz kalmaktadır. Ancak madde kullanan hasta grubu çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubuna benzer olduğu için bu kısıtlama göz ardı edilebilir. Ayrıca genetik eğilimin yaşla değişmeyeceği düşünüldüğünde bu durum bir kısıtlama olarak ele alınmayabilir. Alınan hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezde yapılmış olması diğer kısıtlılık nedenlerindendir. Ayrıca madde çeşitliliğinin az olması ve kanda alınan maddenin ne olduğunun çalışılamaması çalışmanın zayıf yönlerindendir. Fakat maddenin ne olduğundan ve ne kadar alındığından ziyade madde alımının olmuş olmasıyla genetik eğilimin arasında ilişki olabileceğinden bu durumlar

göz ardı edilebileceğini düşünmekteyiz. Daha fazla sayıda hastanın bulunduğu, çok merkezli yapılacak olan başka çalışmalarla bu konunun daha iyi aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Tintinalli Bölüm-15 / kısım 170 - sayfa;1187
2. SATAR S. Acilde klinik toksikoloji, 2009 basım; sayfa 3-4
3. Vural N. Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları no:73. Ankara 2005.
4. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu; sayfa 18-19.
<http://www.sck.gov.tr/oecd/2013%20Türkiye%20Uyuşturucu%20Raporu.pdf>
5. İbrahim S, Al-Saffar f, Wannenburg TA, Unique Case of Cardiac Arrest following K2 Abuse, Case Repcardiol 2014;2014:120607.
6. Hudson S, Ramsey J, King L, et al. Use of high resolution accuratemass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in 'herbalhigh' products.J Anal Toxicol 2010;34:252-60
7. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM, Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiatry 2004;184:110-117
8. Winkel RV, Henquet C, Rosa A, Papiol S, Fananas L, Hert MD, Peuskens J, Os JV, Myin-Germeyns I. Evidence That the COMT Val 158 Met Polymorphism Moderates Sensitivity to Stress in Psychosis: An Experience- Sampling Study. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2008;147:10-17
9. Lajin B, Alachkar A, Hamze AR, Michati R, Alhaj H. No association between Val158Met of the COMT gene and susceptibility to schizophrenia in the Syrian population. North American Journal of Medical Sciences 2011; 3: 176-178

- 10.** Proje Yürütücüsü; Vatandaş C, Can B, Mahitapoğlu H, Yaman V, Kırbaçoğlu Z. Türkiye'de Gençlik ve Uyuşturucu Madde Sorunu. (Kaynak 26 Mart 2017); Available At: [Http://Www.Muharrembalci.Com/Kitaplika/67.Pdf](http://Www.Muharrembalci.Com/Kitaplika/67.Pdf)
- 11.** Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı, Nisan 2017, Sayfalar-Ulusalyayınlar(internet). Available At: [Http://Www.Umdb.Pol.Tr/TUBIM/Sayfalar/ULUSALYAYINLAR.AspX](http://Www.Umdb.Pol.Tr/TUBIM/Sayfalar/ULUSALYAYINLAR.AspX)
- 12.** Sokakların Yeni Trendi: Sentetik kannabinoidler ve Esrardan Farkları, Uzm. Dr. Serdar Nurmedov, NPISTANBUL Hastanesi Bağımlılık Birimi sunumu
- 13.** United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017 (ISBN; 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, United Nations publication, Sales No. E. 17. XI.6)
- 14.** <https://tr.wikipedia.org/wiki/Bonsai> (son erişim tarihi: 19.01.2018)
- 15.** Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou CH, Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. Toxicol Lett 2010; 197(3): 157-162.
- 16.** Akgül A, Aşıcioğlu F.; Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trendler ve Erken Uyarı Sistemi. İçinde: Demir OÖ, Sever M, editörler. Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler. Ankara: Polis Akademisi Yayınları; 2011.p.29-56.
- 17.** Tomiyama K, Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in 'Spice ' products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicology Lett. 2011; 10; 207; 12-7.
- 18.** Su MK, Seely KA, Moran JH, Hoffman RS. Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018.Clin Pharmacol Ther. 2015;97(6):562-564.

- 19.** Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids:epidemiology, pharmacodynamics of cannabinoids and clinical implications. Drug Alcohol Depend. 2014;144:12-41.
- 20.** Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42:327-60.
- 21.** UNODC, Recommended Methods For The Identification And Analysis Of Synthetiv Cannab.noid Receptor Agonist in seized materials, 2013. Erişim:https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf,(Son erişim tarihi:19.01.2018).
- 22.** Eker H. Sentetik Esrar İmalat Ticaret ve Arz Problemi. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı 2013:5-6.
- 23.** UNODC, Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime, 2011.
- 24.** Kannabinodlerin Toksikolojisi, Sentetik Kannabinoidler ve Analitik yaklaşımlar, Doç. Dr. Serap Annette Akgür Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri- BATI Enstitüsü; sayfa 16.
- 25.** Evren C, Bozkurt M, Sentetik kannabinoidler: son yılların krizi. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2013;26:1-11.
- 26.** Teske J, Weller JP, Fieguth A et al. Sensitivite and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist JWH-018 in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2010;878:2659-63.
- 27.** Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwarter V. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of 'spicegold'. DtschArzteblnt 2009;106:464-7.

28. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu.(Erişim:http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/2013_TURKIYE_UYUST URUCU_RAPORU.pdf.eriiřim tarihi:07/03/2014) sayfa 95-106.

29. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a caseseries. Am J Psychiatry 2011;168(10):1119.

30. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. Biol Psychiatry 2005;57:1117-1127.

31. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS.Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice'. Neurology 2013;81(24):2090-3.

32. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use isorders. Arch Gen Psychiatry 1998;55:973-979.

33. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. Schizophr Bull. 2008;34:1111-1121.

34. Agrawal A, Lynskey MT. The genetic epidemiology of use, abuse and dependence. Addiction. 2006;801-812.

35. Yargıç İ. Sentetik kannabinoidler. Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler Sempozyumu Kitabı 2013:9-11.

36. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gonetomorrowandbackagain. A review of herballmarijuanaalternatives (K2, Spice), syntheticcathinonesbathsalts), Kratom, Salviadivinorum, methoxetamine, andpiperazines. J MedToxicol 2012;8:15-32.

37. Seely KA, Brents LK, Radomska-Pandya A, Endres GW, Keyes GS, Moran JH, Prather PL. A major glucuronidated metabolite of JWH-018 is a neutral antagonist at CB1 receptors. *ChemResToxicol* 2012;25:825-7.
38. Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: Assessment and Management. *Addict Sci Clin Pract* 2015; 10: 8.
39. Fattore L. Synthetic cannabinoids-further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 539-48.
40. Salminen, M., Lundström. K., Tilgmann, C., Savolainen, R., Kalkkinen, N., Ulmanen, I.(1990)Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase, *Gene* 93: 241-247.
41. Matsumoto, M., Weickert, C.S., Akil, M. ve ark.(2003)Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function, *Neuroscience*, 116: 127-137.
42. Hywel J. Williams, Michael J. Owen, and Michael C. O'Donovan. Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia *Bulletin* 2007, vol. 33 no. 3 pp. 635-641.
43. Karayiorgou, M., Altemus, M., Galke, B.L., Goldman, D., Murphy, D.L., Ott, J. Ve ark.(1997) Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:4572-4575.
44. Klemetsdal, B., Straume, B., Giverhaug, T., Aarbakke, J. (1994) Low catechol- o-methytransferase activity in a Aaami population. *Eur J Clin Pharmacol* 46:231-235.
45. McLeod, H., Syvanen, A.C., Githamga, J., Indalo, A., Ismail, D., Dewar, K., Ulmanen, I., Sludden, J. (1998)Ethnic differences in catechol-O-

methyltransferase pharmacogenetics: Frequency of the codon 108/158 low activity allele is lower in Kenyan than Caucasian or South-west Asian individuals, *Pharmacogenetics* 8:195-199.

46. Spielman RS, Weinshilboum RM, Genetics of red cell COMT activity: analysis of thermal stability and family data. *Am J Med Genet.* 1981; 10:279-290.

47. Varma GS, Karadağ F, Erdal ME, Ay Öİ, Levent N, Tekkanat Ç, Gökdoğan TE, Herken H. Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizofreni Hastalarındaki Bilişsel İşlevlere Etkileri Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:24-32

48. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen psychiatry* 2003;60:1187-1192.

49. Ergan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, SAtraub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-6922.

50. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-o-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-1961.

51. Oswald LM, McCaul M, Choi L, Yang X, Wand GS, Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxane: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 2004;55:102-105.

52. SmolkanMN. Schumann G. Wrase J, Grusser SM, Flor H, MannK, Braus DF, Goldman D, Buchel C, Heinz A. Catechol-O-methyltransferase val158met

genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 2005;25:836-842.

53. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR. Catechol-O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1396-1406.

54. Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:2092-2102.

55. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007; sayfa 1.

56. Heyman RB, Anglin TM, Copperman SM, et al. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse. Marijuana; A continuing concern for pediatricians. *PAediatrics* 1999; 104:982-5.

57. Johnson LA, Johnson RL, Alfonzo C. Spice: A legal marijuana equivalent. *Mil Med* 2011; 176: 718-20.

58. Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *DrugAlcoholRev* 2013;32: 141-6.

59. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *DrugAlcoholDepend* 2012; 120:0238-41.

60. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, et al. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *AnnEmergMed* 2012; 60: 435-8.

- 61.** Evren c, Ögel K. Alkol7madde bağımlılarında dissosiyatif belirtiler ve çocukluk çağı travması, depresyon, anksiyete ve alkol/madde kullanımı ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2003, 4: 30-37.
- 62.** Reece AS. Chronictoxicology of cannabis. ClinToxicol 2009; 47: 517-524.
- 63.** Jerry J, Collins G, Streem D. Synthetic legal intoxicatingdrugs: Theemerging ' incense' and 'bath salt' phenomenon. CleceClin J Med 2012;79:258-264.
- 64.** Harris CR, Brown A. Synthtic cannabinoid intoxication: A case series and rewiev. J EmergMed 2013; 44: 360-366.
- 65.** Sezen UA, Reyhan D, Fatih V, Halit Ç, Ayşe GE, Levent S. ^^Bonzai ^^ kullanımına bağlı kalp ve damar sistemi yan etkileri: İki olgu sunumu. Türk Ped Arş. 2015;50: 61-4.
- 66.** Lotta ve arkadaşları, 1995; Weinshilboum ve ark. , 1999; Chen ve arkadaşları, 2004. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain.
- 67.** Lewis et al., 2001; Tunbridge et al., 2004. Biomarkers for Psychiatric Disorders.
- 68.** Craddock et al., 2006. Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology.

8.ÖZGEÇMİŞ

5 Mayıs 1988 yılında Balıkesir'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Balıkesir-İvrindi ilçesi 7 Eylül İlköğretim Okulunda tamamladıktan sonra lise öğrenimimi Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2006-2012 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldım. 2012-2014 yılları arasında mecburi hizmet yerim olan Balıkesir Savaştepe Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2014 yılında Nisan tıpta uzmanlık sınavı ile Bursa Yüksek İhtisas E.A.H.'nde acil tıp asistanı olarak Acil Tıp Kliniği'ne başladım. 2014 Eylül ayından itibaren araştırma görevlisi olarak bu bölümde çalışmaktayım.