



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

**DOKTORA
TEZİ**

**ENDOKANNABİNOİD SİSTEMDE GÖREV ALAN
BAZI RESEPTÖR VE ENZİMLERE AİT ÇEŞİTLİ
POLİMORFİZMLERİN SENTETİK KANNABİNOİD
BAĞIMLILIĞINDAKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

BERİL ALTUN

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

EYLÜL 2020



**ENDOKANNABİNOİD SİSTEMDE GÖREV ALAN BAZI RESEPTÖR VE
ENZİMLERE AİT ÇEŞİTLİ POLİMORFİZMLERİN SENTETİK
KANNABİNOİD BAĞIMLILIĞINDAKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Beril ALTUN

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

Eylül 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Beril ALTUN

11/09/2020

ENDOKANNABİNOİD SİSTEMDE GÖREV ALAN BAZI RESEPTÖR VE
ENZİMLERE AİT ÇEŞİTLİ POLİMORFİZMLERİN SENTETİK KANNABİNOİD
BAĞIMLILIĞINDAKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Beril ALTUN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2020

ÖZET

Sentetik kannabinoidler, kenevir bitkisinin aktif bileşeni Δ^9 -tetrahidrokannabinole benzer halüsinojenik ve uyarıcı etkiler gösteren yeni psikoaktif madde sınıfıdır. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TÜBİM) tarafından yayımlanan Türkiye Uyuşturucu Raporu'na göre, sentetik kannabinoid ile ilişkili olay sayısında son yıllarda dramatik bir artış gözlenmekte ve sentetik kannabinoid bağımlılığı, 'Yüksek Riskli Madde Kullanımı (HRDU)' çerçevesinde değerlendirildiği belirtilmektedir. Bilimsel veriler, madde bağımlılığının karmaşık gen-çevre etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Son yıllarda, Kannabinoid Reseptör 1 geni (CNR1), Yağ Asidi Amid Hidrolaz geni (FAAH) ve Monoasilgliserol lipaz geni (MGLL) tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) esrar, eroin, kokain, opiod ve amfetamin gibi çeşitli madde bağımlılıkları ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaların sayısında artış görülmektedir. Bu çalışmada, toplumsal ve küresel sorun haline gelen sentetik kannabinoid bağımlılığına yönelik genetik yatkınlığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-V (DSM-V) kriterlerine göre sentetik kannabinoid bağımlılığı tanısı konan 100 kişi vesağlıklı, bağımlı olmayan 100 gönüllü, vaka ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonu, CNR1 rs1049353, FAAH rs324420 ve MGLL rs604300 polimorfizmleri genotiplendi. Genotipleme, hibridizasyon problemleri kullanılarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR) yöntemi ile gerçekleştirildi. Vaka ve kontrol grupları sırasıyla % 98 erkek, % 2 kadın ve % 80 erkek, % 20 kadın bireyden oluşmaktadır ($p < 0,05$). Gruplar arasında yaş ortanca değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Tüm SNP bölgeleri için genotip dağılımları Hardy –Weinberg eşitliği ile uyumludur ($p > 0,05$). Türk popülasyonunda FAAH rs324420 ve MGLL 604300 alel ve genotip dağılımları ilk kez belirlenmiş olup, varyant alel frekansları sırasıyla 0,205 ve 0,085 olarak bulunmuştur. CNR1, FAAH ve MGLL polimorfizmlerinin alel sıklıkları ve genotip dağılımları, vaka ve kontrol grupları arasında benzerdir ($p > 0,05$). Sonuç olarak, CNR1 rs1049353, FAAH rs324420 ve MGLL rs604300 SNP bölgeleri ile sentetik kannabinoid bağımlılık riski arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Bilim Kodu : 1021
Anahtar Kelimeler : Sentetik kannabinoid, polimorfizm, CNR1, FAAH, MGLL
Sayfa Adedi : 204
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İsmet ÇOK

THE ROLE OF VARIOUS POLYMORPHISMS OF SOME ENDOCANNABINOID
SYSTEM RECEPTOR AND ENZYME GENES IN SYNTHETIC CANNABINOID
ADDICTION

(Ph. D. Thesis)

Beril ALTUN

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
Eylül 2020

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids are a class of new psychoactive substances that possess hallucinogenic and stimulant properties similar to Δ^9 -tetrahydrocannabinol, an active ingredient of Cannabis plant. According to Turkey Drug Report published by The Turkish Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (TUBİM), there is a dramatic increase in the number of events associated with synthetic cannabinoids in the recent years and it is stated that synthetic cannabinoid addiction is considered within the frame of 'High Risk Drug Use (HRDU)'. Scientific findings have shown that drug addiction occurs as a result of complex gene-environment interaction. Recently, there has been an increase in the number of studies claimed that Cannabinoid Receptor 1 (CNR1), Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) and Monoacylglycerol lipase (MGLL) gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with various drug addictions such as marijuana, heroin, cocaine, opiod, and amphetamine. In this study, we aimed to evaluate the genetic susceptibility to synthetic cannabinoid addiction, which has become social and global problem. 100 individuals diagnosed with synthetic cannabinoid addiction according to Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V) criteria and 100 healthy, non-addict volunteers are recruited the study as a case and control groups, respectively. The study population were genotyped for the CNR1 rs1049353, FAAH rs324420 and MGLL rs604300 polymorphisms. Genotyping was performed with Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method by using hybridization probes. The case and control groups consist of 98% male, 2% female and 80% male, 20% female individuals, respectively ($p < 0,05$). No significant difference was observed in terms of median age between the groups ($p > 0,05$). The genotype distributions were consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium for all SNPs ($p > 0,05$). The allele frequencies and genotype distributions of FAAH rs324420 and MGLL 604300 SNPs were studied for the first time in Turkish population and the variant allele frequencies were found as 0,205 and 0,085, respectively. Allele frequencies and genotype distributions of CNR1, FAAH and MGLL polymorphisms were found to be similar between the case and control groups ($p > 0,05$). Consequently, we could not find any association between CNR1 rs1049353, FAAH rs324420 and MGLL rs604300 SNP regions and the risk of synthetic cannabinoid addiction.

Science Code : 1021
Key Words : Synthetic cannabinoid, polymorphism, CNR1, FAAH, MGLL
Page Number : 204
Supervisor : Prof. Dr. İsmet ÇOK

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilimsel katkıları ile yardımlarını esirgemeyen, akademik hayatıma yön veren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmet ÇOK'a,

Kan örneklerinin toplanmasındaki katkılarından ve yönlendirici desteğinden ötürü Doç. Dr. Cemal Onur NOYAN'a, Uzm. Dr. Alptekin ÇETİN'e ve Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÜSBAUMER) müdürü Sayın Prof. Dr. Nesrin DİLBAZ'a, Deneysel ve kurgusal aşamadaki yardımları için değerli hocam Prof. Dr. Ela KADIOĞLU'na,

Kontrol grubu örneklerinin toplanmasındaki yardımları için Doç. Dr. Tijen ŞENGEZER'e ve Prof. Dr. Orhan ULUDAĞ'a,

Tez izleme komitesi toplantılarında değerli fikirlerini paylaşarak çalışmama yön veren Doç. Dr. Dilek BATTAL'a,

Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM klinik sorumlusu Sayın Doç. Dr. Merih ALTINTAŞ'a ve aynı hastanede görev yapan psikiyatri hekimi Dr. Samet KURNAZ'a,

Kontrol grubu kan örneklerinin toplanmasındaki yardımları için Ecz. Dolunay FAKIOĞLU'na ve Dr. Erdem ŞAHİN'e,

Akademik süreçte en iyi şekilde yetişmem için gerekli desteği sağlayan T.C. Yükseköğretim Kurulu (YÖK)'na, Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) Koordinatörlüğü'ne, bu çalışmayı '02/2018-03 proje kodu ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)'ne, doktora eğitimimi '2211-A Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı' kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na,

Çalışmamıza itibar göstererek proje başvurumuzu kabul eden İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'ne ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'ne,

Huzurlu bir iş ortamı sağlayan saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte manevi desteklerini her zaman hissettiğim tüm arkadaşlarıma ve aileme,

tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Madde Bağımlılığı	5
2.1.1. Bağımlılık nörobiyolojisi	7
2.1.2. Bağımlılık tipleri.....	11
2.1.3. Bağımlılık yapan maddeler.....	12
2.1.4. Bağımlılık tanı ölçütleri ve tedavisi	15
2.2. Bağımlılığa Yol Açan Etkenler ve Risk Faktörleri.....	18
2.2.1. Maddeye ait risk faktörleri	19
2.2.2. Bireysel risk faktörleri.....	21
2.2.3. Çevresel risk faktörleri	22
2.3. Bağımlılık ve Genetik	23
2.4. Bağımlılıkta Endokannabinoid Sistem ve Genetik Modelleri.....	26
2.4.1. Kannabinoid reseptörleri (CB ₁ , CB ₂).....	31
2.4.2. Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH).....	35
2.4.3. Monoasilgliserol lipaz (MAGL)	37

	Sayfa
2.5. Yeni Psikoaktif Maddeler.....	39
2.5.1. Sentetik kannabinoidler	42
2.5.2. Sentetik katinonlar	42
2.5.3. Piperazinler	46
2.5.4. Feniletilaminler	50
2.5.5. Fensiklidin tipi stimülanlar	52
2.5.6. Aminoindanlar	53
2.5.7. Triptaminler	54
2.5.8. Bitki kökenli maddeler	56
2.5.9. Diğer maddeler	56
2.6. Sentetik Kannabinoidler	57
2.6.1. Dünya’da ve Türkiye’de sentetik kannabinoid yakalama, el koyma ve kullanımına yönelik epidemiyolojik veriler	60
2.6.2. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması, isimlendirilmesi, kimyasal yapı-aktivite ilişkisi.....	65
2.6.3. Sentetik kannabinoidlerin farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri ..	77
2.6.4. Sentetik kannabinoidlerin farmakolojisi	81
2.6.5. Klinik etkiler ve toksisite	82
2.7. Genetik Polimorfizm.....	86
2.8. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR)	89
3. GEREÇ VE YÖNTEM	99
3.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi	99
3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Diğer Sarf Malzemeler	101
3.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar	101
3.4. Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu	102
3.5. DNA Örneklerinin Konsantrasyon ve Pürifikasyonlarının Belirlenmesi	105

	Sayfa
3.6. GZ-PZR Yöntemi ile <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> ve <i>MGLL</i> Genotiplerinin Belirlenmesi.....	106
3.7. İstatistiksel Analiz.....	110
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	111
4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	111
4.2. Genotip ve Alel Sıklıklarının Karşılaştırılması	115
5. TARTIŞMA	127
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	147
KAYNAKLAR	149
EKLER	191
EK-1. Etik Kurul Onayı	192
EK-2. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği İzin Yazısı	194
EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	196
EK-4. Anket Formları	199
ÖZGEÇMİŞ	203

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Farmakolojik etkilerine göre psikoaktif maddelerin basit sınıflaması	13
Çizelge 2.2. Suistimal edilen maddelerin moleküler hedeflerine göre mekanistik sınıflandırılması.....	14
Çizelge 2.3. Bağımlılığa neden olan risk faktörleri	19
Çizelge 2.4. Tıbbi kullanımı olan piperazin türevleri	46
Çizelge 2.5. Fenilpiperazin ve benzilpiperazinler.....	47
Çizelge 2.6. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması	65
Çizelge 3.1. GZ-PZR bileşenleri.....	107
Çizelge 3.2. <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> ve <i>MGLL</i> gen bölgeleri için GZ-PZR şartları	107
Çizelge 3.3. Çalışılan genlere ait problemlerin spesifik erime sıcaklıkları (T_m).....	107
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	111
Çizelge 4.2. Çalışma grubunun ölçüm değişkeni özellikleri	112
Çizelge 4.3. Vaka grubunun yaş gruplarına göre sentetik kannabinoid kullanım sıklığı	113
Çizelge 4.4. Vaka grubunun eğitim durumuna göre sentetik kannabinoid kullanım sıklığı	113
Çizelge 4.5. Eğitim durumu ve sentetik kannabinoid ilk deneme yaşı arasındaki korelasyon analizi.....	114
Çizelge 4.6. Vaka grubu (n=100) ve kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	116
Çizelge 4.7. Çoklu madde kullanan bireyler (n=63) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	117
Çizelge 4.8. Sadece kannabinoid grubu madde kullanan bireyler (sentetik kannabinoid, esrar veya skunk) (n=37) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	118

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.9. Sadece sentetik kannabinoid kullananlar (n=12) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması.....	119
Çizelge 4.10. Sentetik kannabinoid ve ekstazi kullanan bireyler (n=46) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	120
Çizelge 4.11.Sentetik kannabinoid ve alkol kullanan bireyler (n=44) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	121
Çizelge 4.12. Sentetik kannabinoid, amfetamin tipi madde ve alkol kullanan bireyler (n=38) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması.....	122
Çizelge 4.13. Sentetik kannabinoid, amfetamin tipi ve opioid tipi madde kullanan bireyler (n=19) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	123
Çizelge 4.14. Vaka grubunda sentetik kannabinoid kullanım sıklığına göre her gün (n=82) ve haftada 1-2 kez kullanan bireylerin (n=16) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması	124
Çizelge 4.15. Ailesinde (1.derece yakınlarında) herhangi bir bağımlılığı olan (sigara alkol veya madde) bağımlı bireyler (n=69) ile ailesinde herhangi bir bağımlılığı olan kontrol grubu bireylerin (n=34) <i>CNR1</i> , <i>FAAH</i> , <i>MGLL</i> genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması.....	125
Çizelge 5.1. <i>CNR1</i> (<i>rs1049353</i>), <i>FAAH</i> (<i>rs324420</i>) ve <i>MGLL</i> (<i>rs604300</i>) alel sıklık verilerinin diğer popülasyonlarla karşılaştırılması	131
Çizelge 5.2. <i>CNR1</i> 1359G/A gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar	136
Çizelge 5.3. <i>FAAH</i> Pro129Thr gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar	140

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Mezolimbik dopamin sistemi.....	8
Şekil 2.2. Beyin ödül kaskadı	9
Şekil 2.3. Madde kullanım bozukluğunun nörobiyolojik temelleri	11
Şekil 2.4. Endokannabinoid sistem bileşenleri, vücuttaki dağılımı ve fonksiyonları..	27
Şekil 2.5. Endokannabinoidler; anandamid ve 2-AG'ün moleküler yapısı.....	28
Şekil 2.6. Bazı önemli fitokannabinoidlerin kimyasal yapısı.....	34
Şekil 2.7. Kategorilere göre yeni psikoaktif maddeler.....	40
Şekil 2.8. Bazı katinon türevlerinin kimyasal yapısı	45
Şekil 2.9. Bazı piperazin türevlerinin kimyasal yapısı.....	48
Şekil 2.10. Bazı feniletilamin türevlerinin kimyasal yapısı	51
Şekil 2.11. Fensiklidin ve ketaminin kimyasal yapısı.....	52
Şekil 2.12. Bazı aminoindan türevlerinin kimyasal yapısı	54
Şekil 2.13. Bazı indolalkilamin türevlerinin kimyasal yapısı.....	55
Şekil 2.14. Türkiye’de 2011, 2012 ve 2013 yıllarında sentetik kannabinoid ele geçirilen iller	64
Şekil 2.15. Naftoilindol ailesinin bazı seçilmiş üyelerinin kimyasal yapısı.....	67
Şekil 2.16. Sentetik kannabinoidlerin global yapısal şeması.....	68
Şekil 2.17. Sentetik kannabinoidlerin yapısal gelişimi	70
Şekil 2.18. Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı.....	71

Şekil	Sayfa
Şekil 2.19. Δ^9 -THC'ün majör metabolizasyon yolağı	79
Şekil 2.20. JWH-018 ve florlu analogu AM-2201'in metabolizasyonu	80
Şekil 2.21. DNA'nın in vitro üstel klonlanması	90
Şekil 2.22. Polimeraz zincir reaksiyonunun aşamaları	91
Şekil 2.23. GZ-PZR eğrisi	93
Şekil 2.24. GZ-PZR esnasında akümüle olan ampikonların SYBR Green I ile tespiti	94
Şekil 2.25. TaqMan veya hidroliz problemlerinin çalışma prensibi.....	95
Şekil 2.26. Hibridizasyon problemlerinin çalışma prensibi	96
Şekil 3.1. <i>CNR1 rs1049353</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri.....	108
Şekil 3.2. <i>FAAH rs324420</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri.....	108
Şekil 3.3. <i>MGLL rs604300</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri.....	108
Şekil 3.4. <i>CNR1 rs1049353</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri	109
Şekil 3.5. <i>FAAH rs324420</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri	109
Şekil 3.6. <i>MGLL rs604300</i> yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri	109
Şekil 4.1. Eğitim durumuna göre ortalama ilk sentetik kannabinoid deneme yaşı grafiğı.....	114

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Catha edulis</i> (Khat) bitkisi	43
Resim 2.2. Spice ve K2	58
Resim 3.1. Roche® Lightcycler 480 GZ-PZR cihazı	106



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

'	Dakika
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
g	Gram
kg	Kilogram
µl	Mikrolitre
mg	Miligram
ml	Mililitre
M	Molar
nm	Nanometre
"	Saniye
°C	Santigrat
%	Yüzde

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AchR	Asetil Kolin Reseptörü
ADH	Alkol Dehidrogenaz
2-AG	2-Araşidonil Gliserol
AEA	Anandamid
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ALDH	Aldehid Dehidrogenaz
AMATEM	Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi
APA	American Psychiatric Association
AUUBİM	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
AMT	α-Metiltryptamin
BGOF	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Kısaltmalar**Açıklamalar**

BKI	Beden Kitle İndeksi
BM	Birleşmiş Milletler
BMUSO	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
BZP	Benzilpiperazin
CGAS	Candidate Gene Association Studies
CB₁	Kannabinoid Reseptör 1
CB₂	Kannabinoid Reseptör 2
CBC	Kannabikromen
CBD	Kannabidiol
CBDV	Kannabidivarin
CBG	Kannabigerol
CBN	Kannabinol
CHRNA5	Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü α -5
CNR1	Kannabinoid Reseptör 1 Geni
CNR2	Kannabinoid Reseptör 2 Geni
COX-2	Siklooksijenaz-2
DA	Dopamin
DAG	Diaçilgliserol
DAGLα	Diaçilgliserol Lipaz α
DAGLβ	Diaçilgliserol Lipaz β
DAT	Dopamin Taşıyıcısı
DMT	Dimetiltriptamin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DRD1	Dopamin Reseptörü D1
DRD2	Dopamin Reseptörü D2
DRD3	Dopamin Reseptörü D3
DRD4	Dopamin Reseptörü D4
DRD5	Dopamin Reseptörü D5
DSM-V	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-V
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EKS	Endokannabinoid Sistem

Kısaltmalar**Açıklamalar**

EtBr	Etidyum Bromür
FAAH	Yağ Asidi Amid Hidrolaz
FAAH	Yağ Asidi Amid Hidrolaz Geni
FAM	6-Karboksifloresein
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FRET	Floresans Rezonans Enerji Transferi
GABA	γ -Aminobütirik Asit
GABA_A	γ -Aminobütirik Asit Reseptör A
GABA_B	γ -Aminobütirik Asit Reseptör B
GC-MS/MS	Gaz Kromatografisi-Tandem Kütle Spektroskopisi
GHB	γ -hidroksibütirikasit
GLU	Glutamat
GPR55	G Proteini ile Kenetli Reseptör 55
GWAS	Genome Wide Association Studies
GZ-PZR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HPPD	Halüsinojen-Kalıcı Algı Bozukluğu
HRDU	Yüksek Riskli Madde Kullanımı (High Risk Drug Use)
5-HT_{2A}	Serotonin Reseptörü Tip 2A
5-HT₃	Serotonin Reseptörü Tip 3
IV	İntravenöz
Kir3	G-Proteinle Kenetli İçeride Doğrultucu Potasyum Kanalı
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometresi
LOX	Lipooksijenaz
LSD	Lizerjikasitdietilamid
MAF	Minör Alel Frekansı (Minor Allele Frequency)
MAGL	Monoaçıl Gliserol Lipaz
MAO	Monoaminoksidaz
MAPK	Mitojenle Aktifleştirilen Proteinaz K
mCPP	1-(3-klorofenil)piperazin
MDBP	1-(3,4-metilendioksibenzil)piperazin
MDMA	3,4-Metilendioksimetamfetamin
MDMAI	5,6-Metilendioksi-N-metil-2-aminoindan

Kısaltmalar	Açıklamalar
MDPV	3,4- Metilendioksiprovaleron
MDS	Mezolimbik Dopamin Sistemi
5-MeO-DMT	5-Metoksi-N,N-dimetiltriptamin
MeOPP	1-(4- metoksifenil)piperazin
MGLL	Monoaçıl Gliserol Lipaz Geni
MOR	Mü Opioid Reseptörü
MR	Manyetik Rezonans
mRNA	Messenger RNA
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NA	Nükleus Akumbens
nACh	Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü
NADA	N-araşidonil dopamin
NAPE	N-Asetilfosfatidiletanolamin
NAPE-PLD	NAPE Spesifik Fosfolipaz D
NET	Norepinefrin Taşıyıcısı
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NMDAR	N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
NPS	New Psychoactive Substances
OEA	Oleoiletanolamid
PCP	Fensiklidin
PEA	Palmitoiletanolamid
PFK	Pre-frontal/Frontal Korteks
PG	Prostaglandin
PMMA	p-Metoksimetamfetamin
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
α-PVP	α -Pirolidinopentiyo fenon
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SERT	Serotonin Taşıyıcısı
TAMRA	6-Karboksitetrametilrodamin
TFMPP	1-(3-triflorometilfenil)piperazin
Δ^9-THC	Tetrahidrokannabinol

Kısaltmalar	Açıklamalar
THCV	Tetrahidrokannabivarin
TRP	Transient Reseptör Potansiyel
TRPV1	Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
UDP-GT	UDP-Glukuroniltransferaz
UHPLC	Ultra Yüksek-Performanslı Sıvı Kromatografisi
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
UV	Ultraviyole
ÜSBAUMER	Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık Uygulama Araştırma Merkezi
VMAT	Veziküler Monoamin Taşıyıcısı
VTA	Ventral Tegmental Alan

1. GİRİŞ

Madde bağımlılığı, zararlı sonuçlar doğurduğu bilinmesine rağmen tekrarlayan düzende madde arayışı ve kullanımı ile karakterize, kontrolü zor kronik bir hastalık ve yanı sıra sosyal bir sorundur (National Institute on Drug Abuse [NIDA], 2018). Bağımlılık yapan maddeler iradeyi zayıflatarak, kişinin bedensel, ruhsal ve sosyal sağlığını tahrip etmektedir. Madde bağımlılığı sadece kullanan bireyi değil; ailesini, yakın çevresini, toplumu, kültürel yapıdan ekonomik işleyişe kadar tüm sosyal düzeni etkilemektedir. Trafik kazaları, aile düzeninin bozulması, şiddet eğilimi, suça ve intihara yönelim, iş gücü kaybı gibi problemleri de beraberinde getirmektedir (Sartor, 1991; United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 1995; UNODC&WHO, 2008; Altuner, Engin, Gürer, Akyay ve Akgül, 2009).

Son yıllarda bağımlılığa neden olan maddelerin çeşitliliğindeki artış, daha önce bilinen ve yaygın kullanılan narkotik maddelerin yerini, Yeni Psikoaktif Maddeler (NPS; New Psychoactive Substances)'in almasına neden olmuştur. Yeni Psikoaktif Maddeler, sürekli artan türev sayıları ile küresel bir sorundur. 2009-2013 yılları arasında yeni psikoaktif madde sayısı ikiye katlanmıştır (UNODC, 2014). Yeni sentezlenen türevler henüz yasadışı kapsamda olmadığı için 'yasal alternatifler' gibi sunulmakta ve dünya genelinde kullanımları giderek artmaktadır. Bu durumun önüne geçmek için Birleşmiş Milletler (BM) gibi uluslararası örgütler ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gibi sağlık otoriteleri çeşitli yasal müdahaleleri ele almıştır. 2015 yılında bazı yeni psikoaktif maddeler, Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesi ve 1971 Tarihli Psikotrop Maddeler Sözleşmesi'ne eklenerek uluslararası kontrol altına alınmıştır (UNODC, 2015). Uluslararası anlaşmaların haricinde, ülkelerin kendi yasal düzenlemeleri de söz konusudur.

Sentetik kannabinoidler, hızla değişen molekül yapıları ve sürekli artan türev sayıları ile, yeni psikoaktif maddeler içerisinde en geniş ve en önemli grubu oluşturmaktadır (UNODC, 2018a). Sentetik kannabinoidler, Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) ile benzer şekilde stimülan ve halüsinojenik etkiler gösteren moleküllerdir, laboratuvar şartlarında üretilirler. Esasen çeşitli hastalıklarıdaki tedavi edici potansiyellerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmişlerdir (Bretteville-Jensen, Tuv, Bilgrei, Fjeld ve Bachs, 2013; Spaderna, Addy ve D'Souza, 2013; Mills, Yepes ve Nugent, 2015). Sentetik kannabinoidler, Türkiye'de 'Bonzai', Avrupa'da 'Spice' ve Amerika'da 'K2' ticari adıyla bilinmektedir (Pakiş ve Polat, 2016).

Sentetik kannabinoidler, esrar benzeri güçlü etkileri, internet üzerinden kolay erişilebilirliği, kullanıcılar tarafından yasal olarak görülmesi, güvenilir kantitatif toksikolojik tespit yöntemlerinin bulunmaması nedeniyle özellikle genç bireylerin ilgisini çekmektedir. Sentetik kannabinoidlerin satışı sadece internet üzerinden değil, aynı zamanda benzin istasyonlarında, markertlerde, bazı ülkelerde ‘head shop’ veya ‘smart shop’ adı verilen yerlerde, tek el bayilerinde, hatta okulların çevresinde bile mümkün olmaktadır. Satışları kontrol etmek için gösterilen her türlü çabaya rağmen, dünya çapında yeni sentetik kannabinoid bileşiklerinin sayısı hızla artmaya devam etmektedir (UNODC, 2018a). Türkiye’de resmi olarak ilk ele geçirildiği 2010 yılından bu yana (Gürdal ve diğerleri, 2013), sentetik kannabinoid ile ilişkili olay sayısında dramatik bir artış gözlenmekte ve sentetik kannabinoid bağımlılığı, ‘Yüksek Riskli Madde Kullanımı (HRDU)’ kapsamında değerlendirilmektedir (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi [TUBİM], 2014). Ülkemiz sentetik kannabinoid kullanımı ile mücadelede jenerik yaklaşımı benimsemiştir. 2015 yılında 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu’nun 188. maddesinin 4. fıkrasında değişiklik yapılarak, yasadışı maddelerin arasına morfinden sonra ‘sentetik kannabinoid türevleri’ ibaresi eklenmiş ve verilecek ceza yarı oranında arttırılmıştır (5237 sayılı Türk Ceza Kanunu, Sentetik kannabinoidler hakkında karar, 2015).

Bilimsel veriler, bağımlılığın tekrarlayan madde suistimali ile birlikte bireysel ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu olduğunu göstermektedir. Bireysel faktörler arasında son yıllarda tartışılan konulardan biri de bağımlılıkta rol oynadığı düşünülen genler ve bu genlerdeki polimorfizmlerdir. Madde kullanım bozukluğu veya bağımlılık gelişimi konusunda her ne kadar genellikle çevresel faktörlere atıf yapılsa da, %40-60 oranında genetiğin rolü olduğu tahmin edilmektedir (Nestler ve Landsman, 2001; Norrod ve Puffenbarger, 2007). Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarla bu bulgu doğrulanmıştır (Van den Bree, Johnson, Neale ve Pickens, 1998; Tsuang, Bar, Harley ve Lyons, 2001; Agrawal ve Lynskey, 2008). Bağımlılık genetiğinde en çok çalışılan genlerin başında, kullanıcıların haz duygusu olarak deneyimlediği *beyin ödül yolağında* rol alan genler gelmektedir. Endokannabinoid sistemin beyin ödül cevabını oluşturan yollarla kompleks etkileşim içerisinde olduğu ve madde ile indüklenen beyin ödül cevabını modüle ettiği gösterilmiştir (Yamamoto ve Takada, 2000; Yamamoto, Anggadiredja ve Hiranita, 2004; Laviolette ve Grace, 2006; Justinova, Panlilio ve Goldberg, 2009; Serrano ve Parsons, 2011; Parsons ve Hurd, 2015).

Endokannabinoid sistemde yer alan Kannabinoid Reseptör 1 (*CNR1*), Yağ Asidi Amid Hidrolaz (*FAAH*) ve Monoaçilgliserol lipaz (*MGLL*) genlerinde kodlanan protein aktivitesini, mRNA stabilitesini ve transkripsiyon oranını etkileyen çeşitli fonksiyonel polimorfizmler tanımlanmıştır (Lopez-Moreno, Echeverry-Alzate ve Bühler, 2012). Son yıllarda bu gen polimorfizmlerinin, esrar, alkol, eroin, kokain, opioid, amfetamin gibi çeşitli uyuşturucu-uyarıcı madde bağımlılıkları ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmaların sayısında artış görülmektedir. Bu çalışmaların bazılarında pozitif ilişki bildirilirken, bazılarında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Preuss, Koller, Zill, Bondy, Soyka, 2003; Zuo, Kranzler, Luo, Covault ve Gelernter, 2007; Iwasaki, Ishiguro, Higuchi, Onaivi ve Arinami, 2007; Tyndale, Payne, Gerber ve Sipe, 2007; Hartman ve diğerleri, 2009; Filbey, Schacht, Myers, Chavez ve Hutchison, 2010; Carey ve diğerleri, 2015; Sloan ve diğerleri, 2018; Palmer, McGeary, Knopik, Bidwell ve Metrik, 2019; Zhang, Liu, Deng, Ma ve Liu, 2020). Bazı çalışmalarda ise, bağımlılık şiddeti, ruh hali (mood), dürtüsellik (impulsivity), maddeden uzak kalma süreleri (abstinence), maddeyi bırakma ve tekrar kullanma isteği (relaps), aşırma (craving), yoksunluk belirtileri (withdrawal symptoms) gibi bağımlılık fenotipleri ile anlamlı ilişkiler bildirilmiştir (Schmidt ve diğerleri, 2002; Haughey, Marshall, Schacht, Louis ve Hutchison, 2008; Hindocha ve diğerleri, 2020). Günümüze dek yapılan çalışmalarda, sentetik kannabinoidlere yönelik bir araştırma ortaya konulmamıştır.

Madde bağımlılığı etiolojisinin nörobiyolojik, genetik ve davranışsal temellerinin tanımlanması, bilim insanları için somut birer hedeftir. Bazı bireylerin maddelere daha kolay ve şiddetli bağımlılık geliştirme nedenlerini anlamak için motivasyonel davranışların altında yatan biyolojik mekanizmaların araştırılması gerekmektedir. Bağımlılığın nörobiyolojik temelleri ve genetik altyapısı, neden düzenli olarak madde kullanan her bireyin bağımlı olmadığını ve neden bazı bağımlı bireylerin tedavi edilebilirken, bazılarının ise geri kazanılamadığını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Madde bağımlılığı genetik risk faktörlerinin ve duyarlı alt popülasyonların tanımlanması, önleme, tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Bu çerçevede, dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek toplumsal bir sorun haline gelen sentetik kannabinoid bağımlılığının genetik boyutuna ve yatkınlığa yönelik bir değerlendirme yapılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Türk popülasyonunda *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) gen polimorfizmleri ile sentetik kannabinoid bağımlılığı arasındaki olası ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Bu çalışmadan

elde edilecek bulgular ile, toplum sağlığını korumaya yönelik bireylerin sentetik kannabinoid bağımlılık duyarlılıklarının tanımlanması hedeflenmektedir. Bu çalışma, sentetik kannabinoid kullanan bireylerde *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) gen polimorfizmlerinin araştırıldığı ilk araştırmadır. Çalışmadan elde edilen çıktılar ile dünya literatürüne bu konudaki ilk veriler sunulmuş olacaktır.

Bu tez çalışmasında geçtiğı şekliyle ‘bağımlılık’ terimi, Amerikan Psikiyatri Derneğı tarafından *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* el kitabında tanımlanan ‘Şiddetli Madde Kullanım Bozukluğu’ (Severe Substance Use Disorder) ile eş anlamda kullanılmıştır (American Psychiatric Association [APA], 2013).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Bağımlılığı

Madde bağımlılığı; zararlı sonuçlar doğurduğu bilinmesine rağmen tekrarlayan düzende, dürtüsel madde arayışı ve kullanımı ile karakterize, kontrolü zor kronik bir hastalık ve yanı sıra sosyal bir sorundur (Sartor, 1991; UNODC, 1995; UNODC&WHO, 2008; NIDA, 2018).

DSÖ'ne göre bağımlılık, genellikle diğer bazı fiziksel ve mental durumlarla birlikte ortaya çıkan, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır (WHO, 2004). Bağımlılık oluşturan maddelerin beynin yapısını ve işleyişini değiştirmesi ve bu değişikliklerin kalıcı olabilmesi nedeniyle madde bağımlılığı bir beyin hastalığı olarak kabul edilmektedir (NIDA, 2014).

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (BMUSO)'nin raporuna göre, 2017 yılında, 271 milyon kişinin (dünya nüfusunun %5,5'i) 2016 yılında en az bir kez madde kullandığı, 35 milyon kişinin ise madde bağımlılığından muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (UNODC, 2019b).

Geçmişte ahlaki bir eksiklik olarak görülen madde bağımlılığının son 30 yıldır bir hastalık veya patoloji olduğu görüşü, batı dünyasında en yaygın kabul gören bağımlılık modeli olmuştur. Hastalık görüşü, beyinde gerçekleşen birtakım fiziksel değişimlere atıf yaparak bağımlı kişilerin düşüncelerini ve davranışlarını neden kolayca değiştiremediğini açıklamaktadır. Hastalık modelinde ahlaki argümanlardan ziyade biyolojik faktörlere atıf yapılması, bağımlı bireyler ve ailelerinin maruz kaldıkları damgalanmayı azaltmaya yardımcı olmuştur (Lewis, 2019).

Madde bağımlılığının tıbbi, sosyal, toplumsal, ekonomik ve adli sonuçları oldukça fazla ve çeşitli olup her yaştaki bireyi etkileyebilmektedir. İnsanlar iyi hissetmek, haz almak, bilişsel ve atletik performansını arttırmak, sosyal anksiyete, stresle ilişkili bozukluklar ve depresyonla başa çıkmak, merak, akran baskısı gibi sebeplerle madde kullanmaya başlayabilmektedir. Bireyleri iyi hissettiren bir şeyin neden kötü olduğuna gelince, kişinin madde kullanımını kontrol edebildiğini düşündüğü ilk zamanlarda pozitif etkiler olduğu zannedilebilir. Ancak bağımlılık yapıcı maddeler kişilerin yaşamlarının kontrolünü çok hızlı bir şekilde

devralmaktadır. Zamanla, madde kullanımı devam ettikçe, kişiye haz veren aktiviteler daha az haz vermeye başlar ve ‘normal’ hissetmek için madde kullanımı zorunlu hale gelir. Hatta bazı bireyler, madde kullanımının ilk aşamalarında bile, daha yüksek ve daha sık dozlar alma ihtiyacı hissedebilir (NIDA, 2014).

İrade ve öz kontrol kaybı, bağımlılığın en belirgin özelliğidir. Bağımlı bireylerin beyin görüntüleme çalışmaları, yargılama, karar verme, öğrenme, hafıza ve davranış kontrolü için kritik öneme sahip beyin bölgelerinde bazı fiziksel değişikliklerin meydana geldiğini göstermiştir (Fowler, Volkow, Kassed ve Chang, 2007). Bu değişiklikler, bağımlılığın dürtüsel ve zorlayıcı etkilerini açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Kimyasal maddelerin bağımlılık oluşturma potansiyeli, yemek yemek, cinsellik, sosyal aktiviteler gibi doğal ödüllendiricilerden 2 ila 10 kat daha fazladır. Üstelik etkileri madde alınır alınmaz başlayıp daha uzun sürmektedir. Bu fark, birinin kulağınıza fısıldaması ile mikrofona bağırması arasındaki fark gibidir. Sesin şiddeti çok yüksek olduğunda radyonun sesini kısmanız gibi, beyin de madde ile indüklenen değişikliklere haz (ödül) cevabı oluşturabilme yeteneğini düşürerek adapte olur. Sonuç olarak madde kullanan bir kişinin haz cevabı üretme kapasitesi giderek azalır ve kişinin diğer aktivitelerden zevk alabilme yeteneği düşer. Bu durum madde kullanan kişinin en sonunda boş, cansız, depresyonda hissetmesinin nedenidir. Daha önce zevk aldığı aktivitelerden artık eğlenemez hale gelir. Kişi tekrar tekrar ve daha yüksek miktarda madde alma ihtiyacı hisseder (tolerans) ve bu kısır döngü durumu daha da kötüleştirir (NIDA, 2014).

Bazı bireyler maddelere çok hızlı bağımlılık geliştirirken, bazıları daha dirençli olabilir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi bağımlılıkta da, yatkınlık kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bağımlılık birden fazla risk faktörünün kombinasyonu ile oluşur. Genel olarak daha fazla risk faktörüne sahip bireylerin bağımlı olma olasılığı daha yüksektir. Risk faktörleri, biyoloji/genetik gibi kişisel risk faktörleri, çevresel risk faktörleri ve madde ile ilgili risk faktörleri olmak üzere 3 kategoride incelenmektedir (NIDA, 2014). Bağımlılığa yol açan etkenler ve risk faktörleri Bölüm 2.2.’de ayrıntılı incelenmiştir.

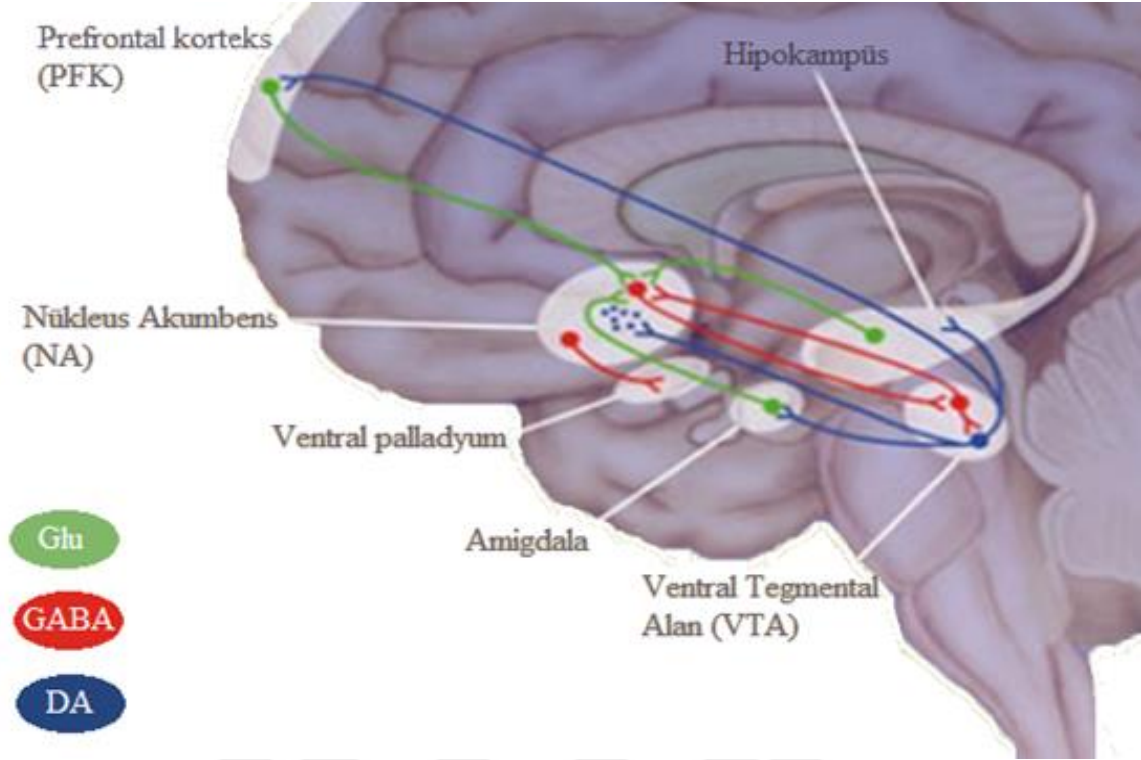
2.1.1. Bağımlılık nörobiyolojisi

Nörobilim alanındaki ilerlemeler göstermiştir ki, eğlence amaçlı madde kullanımından bağımlılık aşamasına geçildiğinde beyinde birtakım biyolojik değişiklikler başlamıştır (Uhl, Koob ve Cable, 2019). İlk madde deneyimi genellikle özgür irade ile olsa da, devamlı madde kullanımı, kişinin karar verme ve davranışlarını kontrol etme yeteneğini etkilemekte, beyni strese ve negatif ruh durumlarına daha duyarlı hale getirerek beyin fonksiyonlarını bozmaktadır (Volkow & Morales, 2015).

Milyarlarca nörondan oluşan beyin, vücudumuzdaki en karmaşık organımızdır. Bu yaklaşık 1,5 kg'lık gri ve beyaz cevher kitlesi, tüm davranışlarımızın, duygularımızın ve hareketlerimizin merkezindedir. Beyin bir ekip gibi birlikte çalışan pek çok farklı kısımdan oluşur. Maddelerin duyarlı bireylerde bağımlılık meydana getirdiği bölge, beynin ortasında yer alan *beyin ödül sistemi*'dir. Bağımlılık biyolojisinde temelde yatan mekanizma, *beyin ödül yolağı* olarak bilinen ve anatomik açıdan *Mezolimbik Dopamin Sistemi (MDS)* olarak adlandırılan bu bölgedeki nörotransmitter disregülasyonudur ve tedavi edilmesi her zaman kolay değildir. Nörotransmitter disregülasyonu, beyindeki dopamin gibi kimyasal habercilerin üretiminin ya da salınımının bozulması veya reseptörlerinin yeterli fonksiyon gösterememesidir (Erickson, 2007).

MDS temel olarak 3 önemli bölgeden oluşmaktadır: ventral tegmental alan (VTA), nükleus akumbens (NA) ve pre-frontal/frontal korteks (PFK). Mezolimbik dopamin yolağı, ventral tegmental alandan başlayıp nükleus akumbens, amigdala ve prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik nöron yumağından oluşmaktadır (Şekil 2.1).

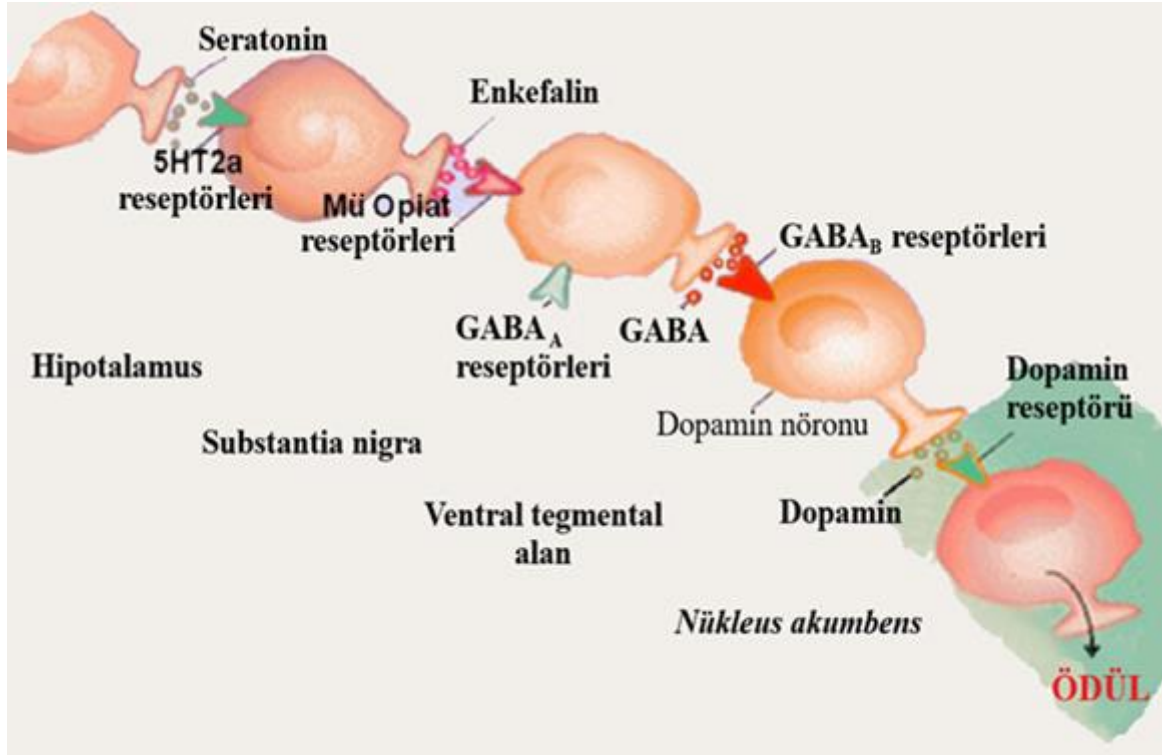
Bağımlılık oluşturan pek çok madde, beynin ödül sistemini etkilemektedir. Maddeye bağlı ödül cevabının merkezinde dopamin vardır. Tüm bağımlılık oluşturan maddeler, ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronları direkt veya indirekt mekanizmalarla aktive ederek nükleus akumbenste dopamin artışına neden olur. MDS üzerinden dopamin salınımını uyararak haz olarak adlandırılan ödüllendirici etkiler (öfori) yaratmaktadırlar (Wise, 2008).



Şekil 2.1. Mezolimbik dopamin sistemi [GLU:Glutamat, GABA:γ-Aminobütirik asit, DA:Dopamin] (Erickson, 2007)

Mezolimbik beyin bölgesindeki ödül cevabı, nükleus akkumbensten dopamin salınımı ve ardından dopaminin reseptörü ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Ödül cevabını oluşturan bu kademeli reaksiyonlar dizisinde, önce hipotalamustan serotoninin salınımı, endojen opioidlerden biri olan enkefalini uyarır. Enkefalin, substantia nigra'da GABA'yı inhibe eder. GABA inhibisyonu, nükleus akumbenste veya ödül bölgesinde dopamin artışına neden olmaktadır (Şekil 2.2).

Bağımlılık oluşturan maddeler, farmakolojik etkilerine bağlı olarak farklı moleküler hedefler üzerinden dopamin düzeyini arttırırlar. Örneğin opioidler, ventral tegmental alandaki *mu* opioid reseptörleri üzerinden dopamin salınımını uyarırken; nikotin, asetil kolin reseptörleri (*AchR*) üzerinden veya modülatör nöronları (*GABA* veya *glutamat*) etkileyerek dopamin düzeylerini arttırmaktadır (Trescot, Datta, Lee ve Hansen, 2008; Balfour, 2009; D'Souza ve Markou, 2011). Alkol ise, çok geniş bir aralıktaki birbirinden farklı hedefleri etkileyerek indirekt mekanizmalarla dopamin düzeyini arttırmaktadır (Wiers, Cabrera, Skarda, Volkow ve Wang, 2016).



Şekil 2.2. Beyin ödül kaskadı (Blum ve diğerleri, 2015, 2017)

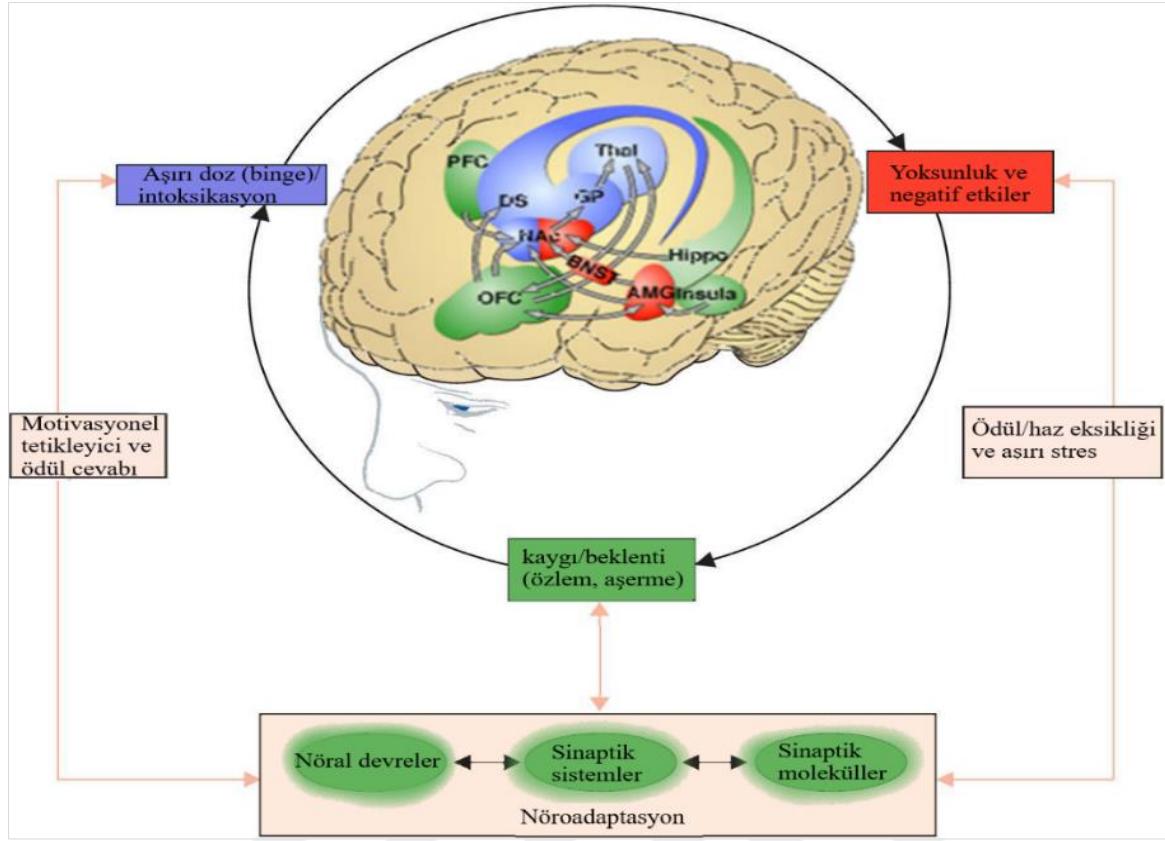
Kimyasal maddeler ayrıca endojen opioidler ve endojen kannabinoidler gibi diğer başka nörotransmitter sistemleri ile de etkileşime girebilirler. Endojen opioid sistemi ve endojen kannabinoid sistemi, hedonik cevabı modüle ederek veya olumsuz duygu durumunu baskılayarak, bağımlılık yapan maddelerin pekiştirici etkilerine katkıda bulunmaktadır (Mitchell, Berridge ve Mahler, 2018). Ödül yolağı üzerindeki bunun gibi non-dopaminerjik etkiler, dopaminerjik yollar kadar araştırılmış değildir, ancak önemsenmesi gerektiği belirtilmektedir. Endojen kannabinoid sistem, mezolimbik bölgedeki kilit alanlarda GABA, glutamat ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerini modüle etmekte ve ödül cevabını değiştirebilmektedir (Lopez-Moreno, Gonzalez-Cuevas, Moreno ve Navarro, 2008; Wang ve Lupica, 2014).

Kronik madde kullanımı ve tekrarlanan dopaminerjik stimülasyon, glutamerjik sistem başta olmak üzere pek çok nörotransmitter sistemlerinde nöroadaptasyonu tetikler. Glutamat, beyindeki başlıca eksitator nörotransmitterdir, nöronal eksitabiliteyi artırır ve nöroplastisiteyi modüle eder (Scheefhals ve MacGillavry, 2018). GABA ise, başlıca inhibitör etkili nörotransmitterdir ve aksiyon potansiyelinin iletimini engeller (Jewett ve Sharma, 2020). Bağımlılık oluşturan pek çok madde, GABA ve glutamat sistemleri arasındaki dengeyi bozmaktadır. Glutamat beyin ödül sistemini ve öğrenme kabiliyetini

etkileyen önemli bir nörotransmitterdir. Beyindeki optimal glutamat konsantrasyonu madde tarafından değiştirildiğinde beyin bu durumu kompanse etmeye çalışır ki bu durum bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır.

Bağımlılık üç aşamalı, yinelenen bir döngü olarak değerlendirilmektedir: 1-*Aşırı doz (binge)/intoksikasyon*, 2-*Yoksunluk/negatif etkiler*, 3-*Kaygı/beklenti (özlem, aşırma)* (Şekil 2.3). Her aşamada, birden fazla nörotransmitter sistemi ve farklı beyin bölgeleri yer alır. *Aşırı doz/intoksikasyon* aşamasında; bazal gangliya (mavi), negatif duygu durum ve stresle karakterize *yoksunluk/negatif etkiler* aşamasında; amigdala ve habenula (kırmızı), aşırma, ve dürtüsellik ile karakterize *kaygı/beklenti* aşamasında ise prefrontal korteks, insula ve allokorteks (yeşil) devrededir (Uhl ve diğerleri, 2019).

Bu süreçlerde, beynin ödül, stres yönetimi ve muhakeme bölgelerinde/sistemlerinde giderek kötüleşen nöroplastik değişiklikler meydana gelir (nöroadaptasyon). Dürtüsellik, iç ve dış uyaranlara karşı -kendisine veya diğer insanlara olumsuz etkileri olup olmadığına bakmaksızın- hızlı ve plansız tepkiler vermektir. Kompulsif (zorlantılı) davranış ise, aşırı ve uygunsuz eylemlerin sürekli tekrar edilmesidir. Dürtüsel davranışlara genellikle zevk veya doyum duyguları eşlik eder, fakat kompulsivite bir bozukluktur, takıntılı düşüncelerden kaynaklanan gerginlik ve anksiyeteyi azaltmak için yapılır (Koob ve Volkow, 2016). Dürtüsellikten zorlantılı davranışlara kayma, bağımlılıkta kilit noktadır. Madde kullanımı kişi tarafından ödüllendirici ve haz verici olarak görüldüğünde, ventral striatum (nükleus akumbens), bu arzuyu gerçekleştirmek üzere bir dizi motivasyonel davranışı harekete geçirir. Zamanla bu davranış dürtüsel olmaktan ziyade zorlantılı oldukça, otomatik cevaplarla ilgilenen dorsal striatum devreye girer. Bu ilerleme, iradeyi yok etmektedir ve davranışlar artık bilinçli tercihlerle sürdürülmemektedir. Striatal sistemler, prefrontal korteksin farklı bölgeleri ile iletişim halindedir. Kronik madde kullanımı, prefrontal korteks ve striatum arasındaki bağlantıyı bozmaktadır ve prefrontal kortekste gri madde yoğunluğunda azalmaya (sinaptik kayıp) sebep olmaktadır. Bu değişikliklerin, bağımlı kişilerdeki yargılama ve öz kontrol kaybının altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar olduğu öne sürülmektedir (Volkow ve Fowler, 2000; Goldstein ve Volkow, 2002).



Şekil 2.3. Madde kullanım bozukluğunun nörobiyolojik temelleri (Koob ve Volkow, 2016; Uhl ve diğerleri, 2019; Zehra ve diğerleri, 2019).

Benzer şekilde uzun dönem madde kullanımı, alışkanlık ve bilinçdışı hafıza sistemlerinde de nöroadaptasyonu tetiklemektedir. ‘Koşullandırma’, bu çeşit öğrenme şekline örnektir. Bu öğrenme türünde, kişi günlük rutinde ortamdaki farklı ipuçlarını (cue), madde kullanma deneyimi ile ilişkilendirir. Bu ipuçlarına tekrar maruz kaldığı anda, kontrol edilemez bir madde kullanma isteği duyabilir. Bu öğrenilmiş refleks son derece dayanıklıdır ve yıllarca maddeden uzak kalmış olsa bile tekrar tetiklenebilir (NIDA, 2014).

2.1.2. Bağımlılık tipleri

Bir kimyasala bağımlılık, fiziksel (fizyolojik) veya psişik (psikolojik) ya da her ikisiyle birlikte olabilir. Fiziksel bağımlılık, dependans (bağımlılık) olarak, psikolojik bağımlılık ise basitçe adiksiyon (bağımlılık) olarak adlandırılmaktadır (Trevor ve diğerleri, 2019, 260-261).

Fiziksel (fizyolojik) bağımlılık

Fiziksel bağımlılık, tekrarlanan madde kullanımına cevap olarak homeostatik mekanizmaların sıfırlanması ile gelişen bir adaptasyon durumudur (Goodman ve Gilman, 2006, 607-628). Fiziksel bağımlılıkta kişi bağımlı olduğu maddeyi sadece öforik etkisi nedeniyle değil beyinde zamanla gelişen bir takım fiziksel değişimlerin zorlaması ile kullanmaktadır. Maddenin kronik kullanımının ardından, madde alımının ani veya kademeli olarak kesilmesi ya da dozunun azaltılması, terleme, titreme, gözlerde kızarıklık, bulantı, kusma, kilo kaybı gibi olumsuz fiziksel semptomlara ve şiddetli yoksunluk krizlerine (abstinence) neden olur (National Cancer Institute [NCI], 2019).

Psikolojik (psişik) bağımlılık

Psikolojik bağımlılık, kişinin zihinsel bir arzusu temelinde bir maddeye duygusal olarak bağlanmasıdır. Psikolojik bağımlılık, genellikle bariz olumsuz sonuçlara ve maddeyi kullanma konusunda hissedilen rahatsızlığa rağmen, maddeye duyulan özlem, sürekli ve zorlantılı madde kullanımı anlamına gelir. Bununla birlikte, maddenin kullanımı sonlandırıldığında veya kesintiye uğradığında, klasik “fizyolojik” yoksunluk belirtileri görülmez. Madde alınmadığı takdirde anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Psikolojik bağımlılık öz bildirim (subjektif) veya davranışsal derecelendirmelerle ölçülürken, fizyolojik bağımlılık otonom kayıtlar veya diğer objektif endekslerle ölçülmektedir (Newlin, 2008).

2.1.3. Bağımlılık yapan maddeler

Bağımlılık yapan maddelerin maddelerin çoğu ilk olarak yoğun bir zevk duygusu yaratır. Bu baştaki öforik etkileri, kullanılan madde tipine göre farklı diğer etkiler takip eder. Örneğin, kokainde haz duygularının ardından, artan enerji, hareketlilik ve özgüven görülür. Buna karşılık, eroin gibi opioid türevlerinde rahatlama, gevşeme, yatışma ve hoşnutluk duyguları vardır (NIDA, 2014).

Bağımlılık oluşturan maddeler, elde ediliş şekline göre temel olarak 3 kategoriye ayrılabilir:

(i) Doğal kaynaklardan elde edilenler- bitki yetiştirilmesi ile elde edilenler (opium),

(ii) doğal maddelerin sentetik bileşiklerle işleme tâbi tutulduğu yarı sentetik süreçler sonucunda elde edilenler (kokain),

(iii) yalnızca laboratuvar koşullarında sentezlenenler (narkotik veya psikotropik ilaçlar, tamamı olmamakla birlikte yeni psikoaktif maddeler) (UNODC, 1995).

Elde ediliş yolundan bağımsız olarak, bağımlılık yapıcı maddeler farklı kimyasal yapıları nedeniyle farklı farmakolojik etkilere sahiptir (Çizelge 2.1). Bu maddelerin bir kısmı uyuşturma (depresan) özelliğine sahip olsa da, uyarıcı (stimulan) ve halüsinojenik etkili maddeler de bulunmaktadır. Bu nedenle, ‘uyuşturucu madde’ terimi, genel anlamda bağımlılık oluşturan maddeleri ifade etmede kullanılsa da, bu terminoloji, farmakolojik açıda bakıldığında bağımlılığa neden olan keyif verici maddelerin tamamını karşılamamaktadır (Yüksel, 2017).

Çizelge 2.1. Farmakolojik etkilerine göre psikoaktif maddelerin basit sınıflaması
<https://www.addictioncenter.com/drugs/drug-classifications/>;
<https://www.erowid.org/>; https://psychonautwiki.org/wiki/Main_Page

Stimülanlar	Halüsinojenler	Depresanlar
Kokain	LSD	Alkol
Amfetamin	Psilosibin	Opiyatlar ve opioidler
Metamfetamin	Meskalin	Barbitüratlar
Kafein	Musimol	Benzodiazepinler
MDMA (ekstazi)	İbotenik asit	Δ^9 -THC
Δ^9 -THC	Fensiklidin	GHB
Nikotin	Δ^9 -THC	<i>Mitragyna speciosa</i>
Sentetik katinonlar	DMT, 5-MeO-DMT	
Sentetik kannabinoidler	AMT	
Aminoindanlar	<i>Salvia divinorum</i> (Salvinorin-A)	
<i>Mitragyna speciosa</i>	Bromo-Dragonfly	
Fenetilin	2C-E-Fly	
Metilfenidat	Ayahuaska	
<i>Catha edulis</i>	<i>Datura stramonium</i>	

LSD:Lizerjikasitdietilamid, Δ^9 -THC:Tetrahidrokannabinol, MDMA:3,4-metilendioksimetamfetamin, DMT:Dimetiltriptamin, GHB: γ -hidroksibütirikasit

Bağımlılık yapan maddeler, moleküler hedeflerine göre mekanistik olarak da sınıflandırılabilir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Suistimal edilen maddelerin moleküler hedeflerine göre mekanistik sınıflandırılması (Goldstein ve Kalant, 1990; Luscher ve Ungless, 2006)

	Madde	Ana moleküler hedef (reseptör ve taşıyıcılar)	RR*
<i>Sınıf-I:</i> G- proteinle kenetli reseptörleri aktive edenler	Opoidler Kannabinoidler GHB LSD, meskalin, psilosibin	MOR CB ₁ ve CB ₂ GABA _A ve GABA _B 5-HT _{2A}	4 2 - 1
<i>Sınıf-II:</i> İyonotropik reseptörler ve iyon kanalları üzerinden etki gösterenler	Nikotin Alkol Benzodiazepinler PCP, ketamin	nACh GABA, 5-HT ₃ , nACh, NMDAR, Kir3 kanalları GABA NMDAR	4 3 3 1
<i>Sınıf-III:</i> Katekolaminlerin taşıyıcıları üzerinden etki gösterenler	Kokain Amfetamin Ekstazi	DAT, SERT, NET DAT, NET, SERT ve VMAT SERT>DAT, NET	5 5 -

*RR: Rölatif Risk [RR=1 olan maddeler, suistimal edilmekte ancak bağımlılık oluşturmamaktadır] MOR: Mü opioid reseptörü, CB₁:Kannabinoid reseptör-1, CB₂: Kannabinoid reseptör-2, GHB: γ -hidroksibütirikasit, GABA: γ -Aminobütirik asit, 5-HT_{2A}:Serotonin reseptörü tip 2A, nACh: Nikotinik asetil kolin reseptörü, 5-HT₃: Serotonin reseptörü tip-3, NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, Kir3: G-proteinle kenetli içe doğrultucu potasyum kanalı, PCP:Fensiklidin, DAT: Dopamin taşıyıcısı, NET: Norepinefrin taşıyıcısı, SERT: Serotonin taşıyıcısı, VMAT: Veziküler monoamin taşıyıcısı

Bağımlılık oluşturan maddeler, kişilerin sağlığını tehlikeye atan, toplumsal düzeni bozan, irade ve öz kontrol kaybı ile kişileri suç işlemeye teşvik eden küresel bir tehdittir. İnsanlık tarihi boyunca toplumsal normlar tarafından ayıplanarak veya devlet otoritesinin tesis edildiği durumlarda cezalandırılarak, hem ticareti hem de kullanımı ile mücadele edilmeye çalışılmıştır. Başta BM başta olmak üzere dünyadaki tüm ülkeler, ilgili sivil toplum kuruluşları, uluslararası örgütler, önlem almaya ve birlikte hareket etmeye başlamış, madde kullanımı ile mücadeleye yönelik politikalar geliştirmiştir (Bıkmaz, 2019).

Bağımlılık yapan keyif verici maddeler ve tıbbi ilaçlar, uluslararası hukukla kontrol altına alınmıştır. Bağımlılık yapan maddelerin üretim, tedarik, kullanım ve kaçakçılığına karşı 3 önemli uluslararası BM sözleşmesi imzalanmıştır.

1. Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesi
2. 1971 Tarihli Psikotrop Maddeler Sözleşmesi
3. 1988 Tarihli Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi

Türkiye Cumhuriyeti, adı geçen tüm uluslararası sözleşmelere taraftır (T.C. Resmi Gazete, sayı: 12596, 12 Mayıs 1967; sayı:17272, 7 Mart 1981; sayı:2255111 Şubat 1996).

2.1.4. Bağımlılık tanı ölçütleri ve tedavisi

Amerikan Psikiyatri Derneği (American Psychiatric Association; APA) tarafından mental hastalıkların standart ve bilimsel kriterlere göre sınıflandırıldığı Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnosics and Statistical Manuel of Mental Disorders-V; DSM-V)'na göre madde kullanım bozukluğu tanısı bazı ölçütlere dayanmaktadır. DSM-V'e göre bağımlılık hali, 12 aylık bir süre içerisinde aşağıda sıralanan semptomlardan 2 veya daha fazlasının bulunması ile tanımlanır (APA, 2013).

1. Tolerans;
 - a) Kişinin istenen etkiyi elde etmek için madde dozunu veya uygulama sıklığını önemli ölçüde arttırması
 - b) Aynı miktarda madde kullanıldığı halde belirgin şekilde azalmış haz
2. Yoksunluk;
 - a) Madde için karakteristik yoksunluk
 - b) Yoksunluk belirtilerini hafifletmek veya önlemek için aynı maddenin veya benzerinin kullanılması
3. Planlanandan daha uzun süre ve daha fazla miktarda madde kullanılması, madde kullanım miktar ve süresinin kontrol dışı bir hal alması

4. Madde kullanımını azaltmak veya kontrol etmek için yoğun bir istek duyulması, sık ve başarısız bırakma girişimleri
5. Maddeyi elde etmek, kullanmak ve etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcanması
6. Sosyal ve mesleki faaliyetlerin veya kişisel etkinliklerin, madde kullanımı nedeniyle azaltılması veya tamamen bırakılması
7. Maddeden kaynaklanan veya madde kullanımı ile şiddetlenebilecek kalıcı fiziksel veya psikolojik soruna sahip olma bilgisine rağmen, madde kullanımına devam etmek (örneğin; kokainin neden olduğu depresyon tanısına rağmen kokain kullanımı veya ülserin alkol tüketimiyle daha da kötüleşmesi).

DSM-V'e göre 'Esrar Kullanım Bozukluğu ve Esrarla İlgili Diğer Bozukluklar' tanı kriterleri arasına, sentetik kannabinoidler gibi kimyasal olarak benzer sentetik bileşikler de dahildir. Esrar, bitkiden türetilen psikoaktif maddeler için genel ve en uygun bilimsel terimdir ve bu kılavuzda, sentetik kannabinoid bileşikleri de dahil olmak üzere tüm esrar benzeri madde formlarına atıfta bulunmak için kullanılmıştır. Sentetik kannabinoidler için de geçerli olan esrar kullanımına bağlı karakteristik yoksunluk sendromu şu şekilde tanımlanmıştır:

- A. Ağır ve uzun süreli esrar kullanımının kesilmesi (yani, en az birkaç aylık süre boyunca günlük veya neredeyse günlük kullanım).
- B. Bırakıldıktan yaklaşık 1 hafta sonra aşağıdaki semptomlardan 3 veya daha fazlasının görülmesi
 - Sinirlilik, öfke ve saldırganlık
 - Asabiyet ve anksiyete
 - Uyku bozuklukları (insomnia, kabus)
 - İştah azalması ve kilo kaybı
 - Huzursuzluk
 - Depresif ruh hali

- Karın ağrısı, sarsaklık, titreme, terleme, ateş ve baş ağrısı gibi fiziksel semptomlardan en az bir tanesinin bulunması

DSM-V'e, madde kullanım bozukluğu şiddet ölçeği tanımlanmıştır. Madde kullanım bozukluğu olan bireyde yukarıda sıralanan semptomlardan 2 veya 3'ünün görülmesi durumunda hafif, 4 veya 5 semptomun görülmesi durumunda orta, 6 veya 7 semptomun görülmesi durumunda ise şiddetli madde kullanım bozukluğunun varlığından söz edilmektedir (Hasin ve diğerleri, 2013).

Diğer bir tanı sistemi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan hastalıkların ve yaralanmaların uluslararası sınıflama sistemi, ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)'dir.

Dünya Sağlık Örgütü tanı ölçütlerine göre (ICD-10) aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde kişide bulunuyorsa, kişi esrar bağımlısı kabul edilir.

- Esrar içmek için güçlü bir istek olması
- Esrar alma davranışını denetlemede güçlük (alınan esrar miktarını ayarlayamama, kullanım süresini ayarlayamama, başarısız bırakma girişimleri)
- Esrar kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında tipik yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması
- Esrar ile gerekli iyilik halini elde etmek için (rahatlık, sarhoşluk, keyif) gittikçe artan miktarlarda esrara gereksinim duyma (tolerans gelişimi)
- Esrarı elde etmek, kullanmak ve etkilerini gizlemek için harcanan zaman ve çabanın diğer ilgi ve uğraşlara yer veremeyecek şekilde giderek artması
- Aşırı esrar kullanımı nedeni ile ruhsal, sosyal, fiziksel zararlar ortaya çıkmasına rağmen esrar kullanımını sürdürme

DSM-V ve ICD-10 dışında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan *Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu*'nda da, esrar kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar ve tanı kriterleri yer almaktadır (Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2012).

Madde bağımlılığının tedavisinde güçlü bir motivasyon, tedavi başarısını arttıran ve tedavi süresini kısaltan çok önemli bir etkidir. Detoksifikasyon (arındırma) tüm madde bağımlılıklarında tedavinin ilk aşaması olup, maddenin kesilmesini takiben oluşan akut yoksunluk belirtilerinin giderilmesi amaçlamaktadır. Madde bağımlılığı tedavisinde dopamin, nikotin, opioid reseptörleri gibi reseptör agonist (parsiyel) veya antagonistleri kullanılmaktadır. Alkolizmin aversif tedavisinde, alkolün vücuttaki metabolizmasını değiştirerek olumsuz fiziksel etkilere yol açan asetaldehit dehidrojenaz enzim inhibitörü disülfiram ile hastanın alkol kullanımından caydırılması amaçlanmaktadır. Esrar bağımlılığının tedavisinde ise spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Hastalarda eşlik eden depresyon, anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluklar ve psikoz varsa antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, anksiyolitik ve antipsikotik ilaçlar da kullanılabilir. Danışmanlık veya psikoterapiye ek olarak hastanın diğer bireylerle olan ilişkilerini, aile ve toplum içinde işlevselliğini artıracak davranışçı terapiler uygulanabilmektedir. Madde bağımlılığı tedavisi uzun bir süreç olup en az 3 aylık bir tedavi sonrasında belirgin bir iyileşme görülmektedir. Yine de nüks riski hastanın yaşam süresi boyunca hep vardır (UNODC&WHO, 2008; Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2012).

2.2. Bağımlılığa Yol Açan Etkenler ve Risk Faktörleri

Madde kullanımı, ödüllendirici etki (haz) olarak deneyimlenen maddenin farmakolojik etkileri, genetik yapı, maddeye erişebilirlik, sosyal normlar, sosyal destek sistemleri veya bu sistemlerin eksikliği, gelişimsel ve psikososyal faktörler tarafından yönetilen bir durumdur. Stres, akran baskısı, yasadışı maddeye erişim kolaylığı gibi olumsuz çevresel koşullar, genç yaş, mental hastalık varlığı, genetik yatkınlık gibi bireysel duyarlılık parametreleri ile birleştğinde, kişinin maddeyi deneyimleme ve bağımlı olma riski artmaktadır (Volkow, Michaelides ve Baler, 2019).

Tarihsel olarak bir zamanlar ‘ahlaki eksiklik’ olarak görülen madde bağımlılığı, şimdilerde madde kullanma dürtüsü ve giderek artan öz kontrol kaybı ile karakterize, bırakma girişimlerine dirençli, kronik, nükseden bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Pek çok değişken eş zamanlı olarak bir kişinin madde bağımlısı olma ve bunu sürdürme olasılığını etkilemektedir. Bu değişkenler genel olarak 3 kategoride incelenmektedir (Çizelge 2.3).

- Maddeye ait risk faktörleri
- Bireysel risk faktörleri
- Çevresel risk faktörleri

Çizelge 2.3. Bağımlılığa neden olan risk faktörleri (Goodman ve Gilman, 2006, 607-628)

Maddeye ait risk faktörleri	Bireysel risk faktörleri	Çevresel risk faktörleri
Erişilebilirlik	Genetik	Sosyal çevre
Maliyet	Metabolizma/farmakokinetik	Toplum tutumu
Potens	Psikiyatrik semptomlar	Akran etkileşimi
Saflık derecesi	Önceki	Rol modeller
Uygulama yolu	deneyimler/beklentiler	İş ve eğitim fırsatları
Etkilerin başlama hızı	Risk alma eğilimi	Sosyoekonomik şartlar
Etki süresi	Kişilik özellikleri	

2.2.1. Maddeye ait risk faktörleri

Bağımlılık meydana getiren maddeler, ‘iyi ve mutlu hissettirme’ kapasitesi (potens) açısından birbirinden farklılık göstermektedir. Yoğun keyif duyguları (öfori) oluşturan potent maddelerin tekrar kullanılma olasılığı daha yüksektir. Pekiştirici etki (reinforcement), bir maddenin maddeyi kullanan kişide tekrar tekrar kullanma isteği uyandıracak etkiler üretme kapasitesidir (Goodman ve Gilman, 2006, 607-628). Maddenin pekiştirici etkisi, nükleus akumbensteki dopamin sinyali üretme yeteneğine bağlıdır (Volkow ve diğerleri, 2019).

Hem deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, hem de madde kullanan bireylerde bağımlılık gelişme oranı, kullanılan maddeye göre farklılık göstermektedir. Eroin ve metamfetaminde bu oran daha yüksek iken, esrar ve alkolde daha düşüktür. Örneğin, kronik olarak kokaine maruz bırakılan sıçanların sadece %15-20’si dürtüsel olarak kokaini diğer ödüllendiricilere tercih ederken (Cantin ve diğerleri, 2010), benzer deneysel şartlarda eroinde bu oran %50’ye çıkmaktadır (Lenoir, Cantin, Vanhille, Serre ve Ahmed, 2013).

Epidemiyolojik veriler de bu bulgular ile uyumludur. Yaşam boyu madde kullanan bireylerin, alkol, esrar, kokain ve eroine bağımlılık geliştirme oranı, sırasıyla %1.5, 9, 17 ve 23 olarak bulunmuştur (Anthony, Warner ve Kessler, 1994).

Maddeye ait pek çok faktör, bağımlılık gelişimini kolaylaştırabileceği gibi geciktirebilmektedir. Genellikle maddenin fizikokimyasal özelliklerine, formülasyonuna veya uygulama yoluna bağlı olarak beyne çok hızlı bir şekilde ulaşması, bağımlılığa yol açma olasılığının da yüksek olması anlamına gelmektedir (Samaha ve Robinson, 2005). Özellikle uygulama yolu, bağımlılık riskinde önemli bir parametredir. Pek çok madde, 2 veya daha fazla uygulama yolu kullanılarak uygulanabilmektedir. Bağımlılık yapan maddeler genellikle oral, intravenöz veya intranazal uygulanmaktadır. Genel olarak, maddeleri nispeten hızlı bir şekilde vücuda veren intravenöz enjeksiyon ve sigara şeklinde içme şeklinin, burundan içine çekme veya çiğnemeye kıyasla daha fazla bağımlılık yarattığı düşünülmektedir. Nikotin, sigara şeklinde tüketildiğinde, diğer uygulama yollarına kıyasla daha fazla bağımlılığa neden olmaktadır (Henningfield ve Keenan, 1993). Benzer şekilde eroin enjeksiyonla alındığında, sigara şeklinde içilmesine nazaran daha fazla bağımlılık yaratmaktadır (Gossop, Griffiths, Powis ve Strang, 1992). Bu yaygın uygulama yollarının haricinde, rektal uygulama, maddenin toz, gaz ya da buhar olarak solunması veya '*skin popping*' denilen subkütan veya intradermal depo enjeksiyonları da bildirilmiştir (Rivers Allen ve Bridge 2017). Rektal kullanım, kolonik vazokonstriksiyona yol açma potansiyeline sahiptir, *skin popping* ise, apse ve skar oluşumuna neden olabilmektedir (El Mazloun ve diğerleri, 2015; Saporito, Lopez Pineiro, Migden ve Silapunt, 2018).

Vücutta hızlı bir şekilde dağılan maddelerin bağımlılık potansiyelinin daha fazla olmasının nedenlerine yönelik çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlardan biri, daha fazla öforik etki oluşturma ihtimalleridir. Eroin ve kokain kullanan kişiler, bu maddeleri intravenöz aldıklarında, diğer uygulama yollarına kıyasla daha fazla mutluluk ve haz hissettiklerini bildirmişlerdir. Ancak bu hipotezdeki çelişki, güçlü öforik duyguların yokluğunda da bağımlılığın gelişebileceğidir. Örneğin, sigara özellikle öforik değildir, ancak güçlü bir şekilde bağımlılık yapmaktadır. Diğer hipotezde ise, daha fazla bağımlılık oluşturmaları pekiştirici etkilerinin daha fazla olmasına bağlanmıştır. Maymunlarda yapılan çalışmalarda, nikotin ve kokainin intravenöz uygulama hızının artırılması, maymunların maddeyi kendi kendilerine uygulama davranışını arttırmaktadır. Ancak bu çalışmaların kesin bir sonuç çıkarmak için yeterli olduğu şüphelidir (Samaha ve Robinson, 2005).

2.2.2. Bireysel risk faktörleri

Genetik altyapı, beyindeki bazı yapısal ve fonksiyonel farklılıklar, cinsiyet, yaş, kişilik özellikleri, ruh sağlığı ve psikolojik durum, mental hastalıklar, travmalar kişilerin bağımlılık riskini etkileyen önemli bireysel parametrelerdir. Biyolojik yapıdan kaynaklanan ve madde cevabını değiştiren farmakokinetik/farmakodinamik farklılıklar, bağımlılık riskini etkileyebilmektedir. Kilogram başına aynı dozda aynı madde alınmış olsa bile, kandaki madde konsantrasyonu kişiden kişiye geniş bir aralıkta varyasyon gösterebilmektedir. Bu nedenle, genel olarak, bağımlılık yapıcı maddelerin etkileri kişiden kişiye farklılık göstermektedir (Goodman ve Gilman, 2006, 607-628).

Dürtüsel yapıda, heyecanlı, yeni, yoğun deneyimler ve duygular yaşamaya meyilli ve bu tür deneyimler uğruna fiziksel, sosyal, yasal ve finansal yönden risk alabilen kişilik yapılarının, madde kullanımını sürdürme ve tekrar başlama açısından riskli olduğu bilinmektedir (Ersche, Turton, Pradhan, Bullmore ve Robbins, 2010; Duva, Silverstein ve Spiga, 2011; Argyriou, Um, Carron ve Cyders, 2018). Ayrıca, madde kullanım bozukluğu, DSM-V’de tanımlanan antisosyal, borderline, şizotipal kişilik bozuklukları ile de ilişkili bulunmaktadır (Gillespie ve diğerleri, 2018; Moraleta, Lopez, Fernandez-Calderon, Lozano ve Diaz-Batanero, 2019). Psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastaların neredeyse %20’sinde eş zamanlı madde kullanım bozukluğu da görülmektedir (Rivers Allen ve Bridge 2017).

Genetik varyasyonlar, bireysel duyarlılık riskini belirlemede önemli role sahiptir. Çalışmalar, genetik farklılıklar ve genetik risk faktörlerinin, tüm bağımlılık riskine kabaca %50 oranında katkıda bulunduğunu göstermektedir (Volkow ve diğerleri, 2019). Bağımlılık ve genetik ilişkisi, Bölüm 2.3.’te ayrıntılı incelenmiştir.

Madde kullanım bozukluğu vakalarının %96,5’inde, maddeye başlama yaşı 21’in altındadır. Ergenlik döneminin maddeye başlama ve bağımlı olma açısından en riskli dönem olduğu kabul edilmektedir (Thatcher ve Clark, 2008). Prefrontal korteksin (mantıklı karar vermeyi sağlayan beyin bölgesi) yürütme işlevleri ile ilgilenen kısmı (öz izlem, benlik ve dürtü kontrolü gibi), 20’li yılların ortalarına kadar tam olarak gelişmemektedir (Gogtay ve diğerleri, 2004). Dolayısıyla ergenlik çağındaki birey, kasten risk alma davranışı sergilemeye daha açıktır. Bu özellikler genç yaştaki bireyleri, özellikle madde kullanımı açısından savunmasız hale getirmektedir (Casey ve Jones, 2010). Diğer taraftan, bu gibi

kritik yaş aralıkları ve gelişme dönemlerinde madde maruziyeti, normal beyin gelişimini bozarak bireyleri madde bağımlılığına daha dayanıksız hale getirmektedir (Volkow ve diğerleri, 2019). Araştırmalar, genç yaşta madde kullanmaya başlayan kişilerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde bağımlı olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Genel olarak erkeklerin her türlü yasadışı maddeyi kullanma ve aşırı doz madde kullanımına bağlı acil servise başvuru oranları kadınlardan daha yüksektir. Bununla birlikte, kadınların madde kullanım bozukluğu geliştirme olasılığı erkeklerle aynıdır (Anthony ve diğerleri, 1994). Ancak kadınlar maddeye aşırma, özlem duyma ve nüks açısından, erkeklerden daha hassastır (Rubonis ve diğerleri, 1994; Robbins, Ehrman, Childress ve O'Brien, 1999; Kippin ve diğerleri, 2005; Kennedy, Epstein, Phillips ve Preston, 2013; Hitschfeld ve diğerleri, 2015).

2.2.3. Çevresel risk faktörleri

Yasa dışı bir maddeye başlama ve devam etmenin, büyük oranda sosyal normlardan ve akran baskısından etkilendiği bilinmektedir. Maddenin alımı ilk başta otoriteye karşı bir isyan gibi görülebilmektedir. Dolayısıyla bazı toplumlarda, yasadışı madde kullanan ve satan kişiler başarılı ve saygın birer rol model olarak algılanmakta, böylece genç bireyler için özendirici olabilmektedir. Bu gibi sosyal ve kültürel faktörler özellikle eğitim seviyesinin düşük, iş imkanlarının ise sınırlı olduğu toplumlarda daha önemli olmaktadır (Goodman ve Gilman, 2006, 607-628).

Çocukluk çağı ve ergenlik dönemindeki birtakım olumsuz deneyimler, ilerleyen yaşlardaki bağımlılık olasılığını etkilemektedir (Dube ve diğerleri, 2003; Enoch, 2011). Ayrıca, fiziksel, ekonomik ve psikolojik travmaların da bağımlılık riskini büyük oranda arttırdığı gösterilmiştir (Valentine ve Fraser, 2008; McDevitt-Murphy, Murphy, Monahan, Flood ve Weathers, 2010).

Yakın çevre, akran etkileşimi, arkadaş çevresi ve ailenin maddeyle ilk tanışma, kullanmaya başlama ve bağımlı olma konusunda önemli etkenler olduğu bilinmektedir (Bountress, Chassin ve Lemery-Chalfant, 2017). Ailesinde ve sosyal çevresinde madde kullanımı olan çocukların genç erişkin dönemde madde kullanma riski, diğer çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Ebeveynlik tarzı ve ailesel organizasyon bozukluğu, madde kullanım

bozukluğunun nesiller arasında taşınmasına katkıda bulunmaktadır (McLaughlin, Campbell ve McColgan, 2016; Straussner ve Fewell, 2018).

2.3. Bağımlılık ve Genetik

Madde kullanım bozukluğu, tüm psikiyatrik bozukluklar gibi davranışsal terimlerle tanımlanmaktadır (Nestler, 2000). İnsan davranışı son derece kompleks bir fenomendir ve kısmen genetik yapı ile ilişkilidir (Norrod ve Puffenbarger, 2007). Madde kullanım bozukluğu veya bağımlılık gelişimi konusunda her ne kadar genellikle çevresel faktörlere atıf yapılsa da, %40-60 oranında genetiğin rolü olduğu tahmin edilmektedir (Nestler ve Landsman, 2001). Kardeşlerde yapılan çalışmalarda bağımlılığın ailesel geçişli olduğu gösterilmiştir. Genetik faktörler, ailesel kümelenmenin etiyolojisinin önemli bir kısmını açıklamaktadır (Bierut ve diğerleri, 1998; Merikangas ve diğerleri, 1998). Tek ve çift yumurta ikizlerinde veya biyolojik ailelerinden erken yaşlarda ayrılarak evlat edinilen kişilerde yapılan çalışmalarda, bağımlılığın kompleks gen ve çevre etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (Yates, Cadoret, Troughton, Stewart, 1996; van den Bree ve diğerleri, 1998; Tsuang ve diğerleri, 2001; Agrawal ve Lynskey, 2008). Bağımlılık-gen-çevre etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, aile ve sosyal çevrenin kadınlarda yaşam boyu esrar deneme riskini etkilediği, ancak bağımlılık riski üzerinde fazla rolü olmadığı, genetiğin ise madde kullanımını sürdürme (bağımlılık gelişimi) riskine önemli katkıları olduğu bulunmuştur (Kendler ve Prescott, 1998). Bu çerçevede bağımlılığın genetik biyolojik temellerinin tanımlanması, bilim insanları için somut bir hedeftir. Bağımlılığın genetik temeli iki geniş araştırma alanını kapsamaktadır. Bunlardan biri, insanlarda bağımlılığa yatkınlığı belirleyen genetik polimorfizmlerdir. Diğerisi ise deney hayvanı modellerinde bağımlılıkta rolü olduğu düşünülen spesifik genlerin araştırılmasıdır (Nestler, 2000).

Genetik polimorfizm, kişiden kişiye değişen DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) varyasyonlarıdır. Kendi başına mutlak bir hastalık göstergesi olmamakla birlikte, bireylerin hastalığa yatkınlığını değiştirebilmektedir (Sripichai ve Fucharoen, 2007). Dolayısıyla beyindeki nöromodülatör sisteme ait bir dizi genetik polimorfizmin çeşitli insan davranışları ile ilişkili olduğunu ve bağımlılığa duyarlılığı etkilediğini öngörmek şaşırtıcı değildir.

Genetik araştırmalara göre, bağımlılık yapan tüm madde gruplarını kapsayan ortak duyarlılık genleri söz konusudur. Bununla birlikte, belirli bir madde grubuna özgü spesifik genler veya ‘bağımlılık davranışı’ ile ilişkili gen varyasyonları da mevcuttur (Vink, 2016).

Madde kullanım bozukluğında duyarlılık genlerini belirlemek için aday gen ilişkilendirme  alışmaları (CGAS; Candidate Gene Association Studies) ve genom çaplı ilişkilendirme  alışmaları (GWAS; Genome Wide Association Studies) yürütülmektedir (Bühler ve diğerleri, 2015; Hart & Kranzler, 2015; Nivard ve diğerleri, 2016; Pasma ve diğerleri, 2019). Bu çalışmalarda madde kullanım bozukluğu ve bağımlılıkla ilişkili çok sayıda gen ve polimorfizm belirlenmiştir. şimdiye dek yapılan en büyük ilişkilendirme çalışması, 1.2 milyon kişide alkol ve nikotin bağımlılığındaki ortak duyarlılık genlerinin araştırıldığı çalışmadır (Liu ve diğerleri, 2019).

Madde kullanım bozukluğunun, bir ‘ d l eksikliği sendromu’ olduğunu bildiren çalışmaların sayısında artış görülmektedir (Bowirrat ve Oscar-Berman, 2005). Ödül eksikliği sendromu, beynin ödül merkezinde, özellikle orta beyin ve prefrontal kortekte, dopaminerjik fonksiyonun eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Ödül eksikliği sendromu, genetik olarak edinilir, ancak uzun süreli stres sonucu da oluştuğu bilinmektedir. Ödül eksikliği sendromu, kişileri bu eksikliği telafi etmek için alkol, kokain, eroin, esrar, nikotin ve hatta glikoz gibi dopamin salınımını uyaran maddelere karşı anormal derecede bir istek duymaya, dürtüsel ve zorlayıcı davranışlar göstermeye itebilmektedir (Blum ve diğerleri, 2000).

şimdiye dek madde kullanım bozukluklarında en çok araştırılan genlerin başında, ödül cevabının merkezinde yer alan dopamin reseptör genleri (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*) gelmektedir (Hu, Li, Peng, Luo ve Liu, 2015; Smith, Bachus, McDonald ve Smith, 2015; Sznabowicz ve diğerleri, 2018; Li ve diğerleri, 2019). Özellikle D2 reseptör eksikliği veya disfonksiyonunun, ödül cevabında azalmaya neden olduğu, dolayısıyla *DRD2* geninin madde kullanım bozukluğunun genetik temeline önemli katkıları olduğu gösterilmiştir (Blum ve diğerleri, 1996). *DRD2* geni Taq1A1 aleline sahip kişilerde azalmış D2 reseptör afinitesi görülmektedir. Taq1A1 aleline sahip kişilerde alkol bağımlılığı oranının, bu alele sahip olamayan kişilere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Blum ve diğerleri, 1991; 1993). Ödül cevabında rol alan 5HT_{2A}, m  opioid, GABA_A ve GABA_B gibi diğer reseptör genlerinin çeşitli bağımlılıklardaki rolleri araştırılmaktadır (do Prado-Lima ve diğerleri,

2004; Rouvinen-Lagerstrom ve diğerkleri, 2013; Cao ve diğerkleri, 2014; Gurel ve diğerkleri, 2016; Caputo ve diğerkleri, 2017; Ahmed, Ul Haq, Faisal, Waseem ve Taqi, 2018; Koulentaki ve Kouroumalis, 2018; Zhao ve diğerkleri, 2018). Sirkadiyen ritim genlerinin orta beyindeki dopaminerjik aktiviteyi düzenlediğı bilinmektedir. Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin, uyku/uyanıklık döngüsünde bozulmalar bildirilmektedir. Bu nedenle son yıllarda sirkadiyen ritim genleri de madde kullanım bozukluklarında aday risk genleri olarak araştırılmaktadır (Parekh, Ozburn ve McClung, 2015; Forde ve Kalsi, 2017; Saffroy ve diğerkleri, 2019).

Ortak genetik faktörlere ilaveten, spesifik bir maddeye yönelik genetik varyasyonlar da tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın bilineni, alkol metabolizmasından sorumlu alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz enzimlerini kodlayan genlerdeki (sırasıyla, *ADH* ve *ALDH*) varyasyonlardır. Bu genlerdeki çeşitli varyasyonlar, alkol metabolizmasını değiştirerek vücutta fazla miktarda asetaldehit birikimine yol açmaktadır (Crabb, Matsumoto, Chang ve You, 2004; Liu ve diğerkleri, 2019). Bu birikim, yüzde belirgin kızarma, taşikardi, bulantı ile seyreden, “*Asian Flush Syndrome*” olarak bilinen alkol intoleransına neden olmaktadır. Bu reaksiyona bağı olumsuz semptomlar, alkol tüketimi konusunda oldukça caydırıcı olmakta ve kişileri alkolizmden korumaktadır (Kaya, Kaya ve Dilbaz, 2017).

Sonuç olarak genetik altyapı, beyin ödöl yolağı üzerindeki nörotransmitter sistemleri (direkt veya indirekt etkilerle), hücre fizyolojisi, maddenin metabolizasyonu, beyin gelişimi, kişilik özellikleri (yenilik arayışı, dürtüsellik gibi...) üzerinden bağımlılık riskini değiştirebilmektedir (Volkow ve diğerkleri, 2019). Bağımlılık konusunda yapılan genetik araştırmalar, henüz yeni bir terapötik geliştirilmesine evrilmemiştir. Ancak bağımlılığın genetik biyobelirteçlerinin tanımlanmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Geleceğın tıbbi projeksiyonu, bireyin genomik verilerinin hastalık riskini öngörme ve klinik tedaviyi yönlendirmede kullanılmasıdır. İnsanlarda sigara içme, tütün kullanım bozukluğu ve sigarayla ilişkili hastalık riskini belirleyen nikotinik asetil kolin reseptörü α -5 (*CHRNA5*) ve sitokrom P450 2A6 (*CYP2A6*) genlerinin, biyobelirteç olarak kullanılmak üzere analitik ve klinik geçerliliğı kanıtlanmıştır (Belsky ve diğerkleri, 2013; Bierut ve Tyndale, 2018). Benzer şekilde iyatrojenik opioid bağımlılığında bireysel bağımlılık riskini tahmin etmek için, hastaların 10 adet ödöl genindeki risk varyantına göre puanlandığı bir ölçek geliştirilmiştir. Genetik bağımlılık risk skoru olarak adı verilen bu testin valide edilmesi için Bağımlılık

Şiddeti Belirleme Ölçeği (Addiction Severity Index) kullanılmıştır. Genetik bağımlılık risk skoru, teşhis amaçlı olmasa da, madde bağımlılığı açısından yüksek riskli bireylerin saptanmasına yardımcı olmaktadır (Blum ve diğerleri, 2018a; 2018b; 2018c).

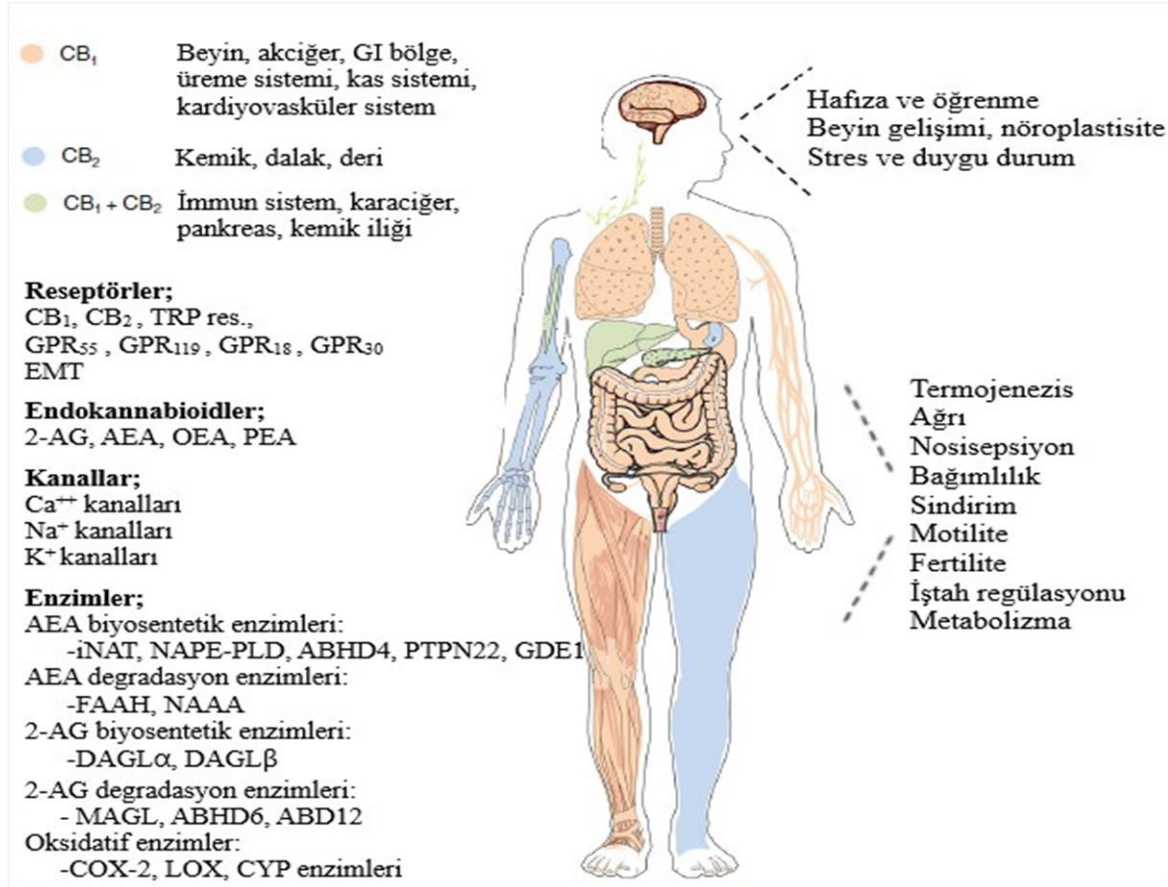
2.4. Bağımlılıkta Endokannabinoid Sistem ve Genetik Modelleri

Endokannabinoid sistem (EKS), periferik ve merkezi sinir sistemi (MSS)'nde iştah, ağrı duyarlılığı, ruh hali, hafıza gibi çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen, cannabinoid reseptörleri (CB₁ ve CB₂), endokannabinoidler olarak adlandırılan endojen ligandlar (anandamid ve 2-araşidonil gliserol) ve bu ligandların biyosentez ve deaktivasyonundan sorumlu enzimlerden (FAAH; Yağ asidi amid hidrolaz, MAGL; Monoasilgliserol lipaz) oluşan bir sinyal sistemidir (Piomelli, 2003; Piomelli, 2004; Pertwee, 2006; Campolongo ve Trezza, 2012; Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2017).

EKS, insan vücudunun bazı temel işlevlerinde rol oynayan, çok yönlü bir fizyolojik sistemdir. Beyin plastisitesi, öğrenme ve hafıza, nöronal gelişim, nöroinflamasyon, iştah regülasyonu, sindirim, metabolizma, enerji dengesi, termojenezis, motilite, uyku-uyanıklık döngüsü, stres ve duygu durum düzenlenmesi ve bağımlılık gibi proseslerin modülasyonu ile ilişkilidir. Bu hayati süreçlere katılımı, çeşitli hastalıkların potansiyel tedavisi için endokannabinoid sistemi hedef haline getirmiştir. Nitekim son 20 yılda, CB₁ ve CB₂ agonisti çeşitli ilaçlar, klinikte, bulantı ve kusmanın bastırılması, iştah uyarıcı, multiple skleroz (MS) ve ileri evre kanser hastalarında analjezik olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, her geçen gün endokannabinoid sistemde yer alan yeni alt reseptörler ve ligandlar keşfedilmektedir. Yeni keşfedilen ligandlar, reseptörler, hedefler, etkileşim bölgeleri ve enzimlerle, EKS giderek genişlemekte ve karmaşıkmaktadır. Bu sürekli genişleyen aile, yakın zamanda 'endokannabinoidom' olarak adlandırılmıştır ve şimdiye kadar bilinenin, buzdağının sadece görünen kısmı olabilme ihtimali söz konusudur (Marzo ve Wang, 2014). Şekil 2.4'te de gösterildiği gibi, son derece karmaşık olan EKS, vücutta geniş yayılım göstermektedir. Bu nedenle, EKS yollarını, biyolojik rollerini tanımlamak ve çeşitli hastalıklar için yeni terapötik hedefler bulmak, bütünsel bir yaklaşım gerektirmektedir (Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2017).

Temel olarak 2 tip cannabinoid reseptörü (CB₁, CB₂) karakterize edilmiştir. Kanıtlar, transient reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1) ve G proteini ile kenetli reseptör 55

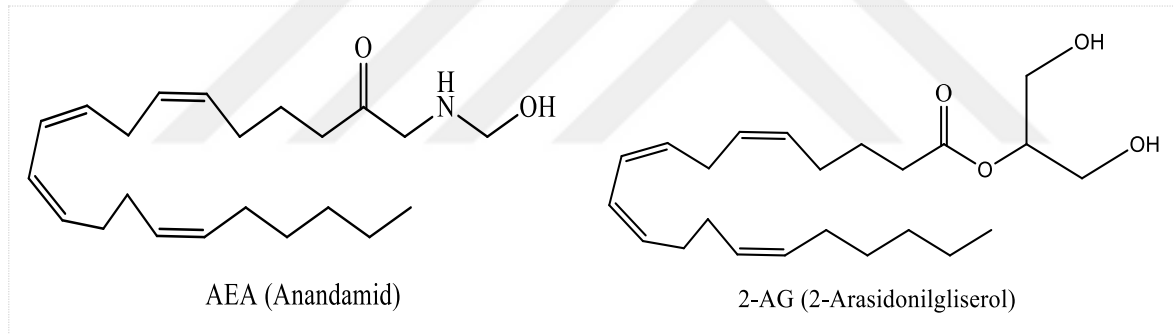
(GPR55) gibi diğer reseptörlerin endokannabinoid sistemle ilişkisini desteklemektedir. CB₁ ve CB₂ reseptörleri en bilinen kannabinoid reseptörleri olsa da, diğer G proteini kenetli reseptörlerden iyon kanallarına ve nükleer reseptörlere kadar çeşitli reseptörlerin de kannabinoidlerle etkileşime girdiği bildirilmiştir (Howlett ve Abood, 2017).



Şekil 2.4. Endokannabinoid sistem bileşenleri, vücuttaki dağılımı ve fonksiyonları (Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2017).

1990'lı yılların başlarında, kannabinoid reseptörleri üzerinden fonksiyon gösteren, iki araşidonik asit türevi endojen ligand (endokannabinoid) tanımlanmıştır. İlk keşfedilen endokannabinoid, N-araşidonil etanolamin (AEA; anandamid) ve iki yıl sonra da 2-araşidonil gliserol (2-AG) olmuştur (Şekil 2.5) (Devane ve diğerleri, 1992; Sugiura ve diğerleri, 1995). 2-araşidonil gliserol eter (noladin eter), N-araşidonil dopamin (NADA) gibi kannabinoid benzeri etkiler üreten diğer peptidler ve başka araşidonik asit türevleri de tanımlanmıştır (Bisogno ve diğerleri, 2000; Hanus ve diğerleri, 2001). Ancak, bu lipid moleküllerinin çoğunun dokuda bulunması bir tartışma konusu olmuştur, yanısıra farmakolojik aktiviteleri ve metabolizmaları ise henüz tam olarak karakterize edilmemiştir. Palmitoiletanolamid (PEA) ve oleoiletanolamid (OEA) olmak üzere diğer endokannabinoid

benzeri moleküller de tanımlanmıştır. Ancak bu moleküller, kannabinoid reseptörleri ile etkileşime girmemektedir (Rodriguez de Fonseca ve diğerleri, 2001; Re, Barbero, Miolo, ve Di Marzo, 2007). Dolayısıyla, AEA ve 2-AG, halen kannabinoid sinyalizasyonunun birincil endojen araçları olarak kabul edilmektedir (Serrano ve Parsons, 2011). AEA, CB₁ reseptörüne yüksek afiniteli parsiyel agonist iken, CB₂ reseptörüne düşük afiniteli ve neredeyse inaktiftir. 2-AG ise, CB₂ reseptörüne daha düşük afiniteli olmakla birlikte her iki kannabinoid reseptörüne tam agonisttir (Pertwee ve diğerleri, 2010). Hem AEA hem de 2-AG'ün başka reseptörlerle de etkileşime girdiği bildirilmiştir. AEA ve 2-AG, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) ve GPR55 üzerinde agonist etkilidir. AEA, TRPV1 dahil olmak üzere transient reseptor potansiyel (TRP) iyon kanallarına bağlanarak potent agonist aktivite göstermektedir (Parsons ve Hurd, 2015). AEA'nin TRPV1 reseptörü aracılığı ile ağrı regülasyonundaki önemli rolü gösterilmiştir (Zou ve Kumar, 2018). Merkezi sinir sisteminde azalmış AEA ve 2-AG konsantrasyonları, azalmış ağrı eşiği ile önemli bir korelasyon göstermektedir.



Şekil 2.5. Endokannabinoidler; anandamid ve 2-AG'ün moleküler yapısı (Pertwee, 2006)

AEA ve 2-AG'nin CB₁ ve CB₂ reseptör selektivitesinde önemli farklılıklar olmasına rağmen, her iki endokannabinoid de diğer nörotransmitterlerden farklı olarak veziküller içerisinde depolanmamakta, ihtiyaç durumunda artmış hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonuna yanıt olarak üretilmektedir (Maccarrone ve diğerleri, 2015).

AEA, NAPE spesifik fosfolipaz D (NAPE-PLD) veya NAPE-PLD içermeyen diğer yollardan, N-asetilfosfatidiletanolamin (NAPE) 'den sentezlenir. 2-AG, ise diaçilgliserol (DAG)'den DAG lipaz (DAGL α veya DAGL β) tarafından üretilir (Zou ve Kumar, 2018). Sentezlendikten sonra, hücre zarından kolayca difüze olur ve yakındaki hücrelerin kannabinoid reseptörleri ile etkileşime girerler. Beyindeki endokannabinoidler esas olarak retrograd haberciler olarak hareket eder, post-sinaptik nöronlardan presinaptik nöronlara

sinyali geri göndererek negatif feedback sağlarlar (Alger, 2002). Endokannabinoidler, hücreler tarafından alındıktan sonra, hidroliz ve/veya oksidasyon yoluyla degrade olurlar ve endokannabinoid sinyalizasyonu bu şekilde sonlandırılmış olur. AEA, FAAH enzimi tarafından serbest araşidonik asit ve etanolamine ayrıştırılırken, 2-AG çoğunlukla MAGL ile araşidonik asit ve gliserole hidroliz edilir. FAAH ve MAGL, endokannabinoidler için kritik enzimler olup, endokannabinoidlerin sinaptik seviyelerini kontrol ederek kannabinoid reseptörlerine bağlanma aktivitelerini düzenlemektedir (McKinney ve Cravatt, 2005). AEA ve 2-AG'nin oksidasyonu ise, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve lipooksijenazlar (LOX) tarafından katalizlenir (Rouzer ve Marnett, 2011).

Her ne kadar ödül cevabının merkezinde dopamin olsa da, son on yıldır artan kanıtlar, beyin ödül cevabının katı bir şekilde dopaminerjik yollara bağımlı olmadığını göstermektedir. Araştırmalar 'ödül' olarak nitelendirilen hazzın öznel etkilerinin endojen opioid sistemin aktivasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. İnsan çalışmaları, sistemik opioid antagonizmasının fiziksel aktivite veya yemek sonrası zevk deneyimini azalttığını bildirmektedir (Daniel, Martin ve Carter, 1992; Yeomans ve Gray, 1996). Çünkü opioid ve dopaminerjik sistemler, anatomik olarak bağlıdır ve opioid sinyallerinin bloke edilmesi dopaminerjik aktiviteyi de azaltmaktadır (Spanagel, Herz ve Shippenberg, 1992; Taber, Zernig ve Fibiger, 1998). Bununla birlikte, hem dopaminerjik hem de opioid sistem, endokannabinoid sinyalizasyonundan etkilenmektedir (Wenzel ve Cheer, 2018). Bu, üç sistem arasındaki etkileşimin, aşırma, madde arama davranışı ve nüksetme de dahil olmak üzere madde bağımlılığının pek çok yönünün altında yatan önemli nöral mekanizmalar olduğu gösterilmiştir. Opioid ve dopaminerjik sistemlerle etkileşime ek olarak, endokannabinoid- araşidonik asit kaskadının, nüks ile ilişkili fizyolojik mekanizmaların altında yatan önemli bir yolak olduğu öne sürülmektedir (Yamamoto ve diğerleri, 2004).

Endokannabinoid sistem komponentleri mutasyona uğratılmış modifiye farelerde yapılan çalışmalar, endokannabinoid sistemin madde bağımlılığındaki rolü konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır (Maldonado, Robledo ve Berrendero, 2013). Endokannabinoid sistemin beynin ödül yolağının önemli bir komponenti olduğu gösterilmiştir (Yamamoto ve Takada, 2000; Yamamoto ve diğerleri, 2004; Justinova ve diğerleri, 2009; Serrano ve Parsons, 2011; Parsons ve Hurd, 2015). Ekzojen AEA ve anandamid uygulaması, CB₁ reseptörü üzerinden nükleus akumbenste dopamin düzeylerini arttırmaktadır (Solinas, Justinova, Goldberg ve Tanda, 2006). Ayrıca, endokannabinoid

sistemin orta beyindeki dopaminerjik aktivite üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (Melis ve Pistis, 2012). Endokannabinoid sistem, yemek yemek, cinsellik ve sosyal aktivite gibi doğal ödüllendiricilere yanıt üzerinde belirgin etkilere sahiptir (Trezza, Baarendse ve Vanderschuren, 2010; Klein, Hill, Chang, Hillard ve Gorzalka, 2012). Bu etki, CB₁ reseptörü ile veya endokannabinoid sistemin, endojen opioid sistemi gibi diğer sinyalizasyon sistemleri ile etkileşimi aracılığıyla olmaktadır (Fattore ve diğerleri, 2004).

Diğer taraftan, psikoaktif Δ^9 -THC gibi kannabinoid ligandlarının uygulanması, ventral striatumdaki dopamin düzeylerini arttırmaktadır (Chen ve diğerleri, 1990; Cheer, Wassum, Heien, Phillips ve Wightman, 2004). CB₁ antagonist/ters agonist SR141716A (rimonabant) ile bu artış bloke edilebildiğinden, Δ^9 -THC'ün bu etkisinin CB₁ reseptör aktivasyonundan kaynaklandığı anlaşılmıştır (Tanda, Pontieri ve Di Chiara, 1997).

Endokannabinoid sistemin ödül yolağının bir bileşeni olduğu anlaşıldıktan sonra, madde bağımlılığında bireysel duyarlılık riskini etkilediği ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar yayımlanmıştır (Parolaro, Realini, Vigano, Guidali ve Rubino, 2010; Lopez-Moreno ve diğerleri, 2012; Caroti, Cuoco, Marconi, Ratti ve Bersani, 2013; Oliere, Joliette-Riopel, Potvin ve Jutras-Aswad, 2013). Endokannabinoid sistem komponentlerini kodlayan genlerdeki (*CNR1*, *FAAH* gibi) çeşitli polimorfizmlerin, mRNA stabilitesi ve transkripsiyon oranında değişikliğe, kodlanan proteinin aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Artan kanıtlar, bu fonksiyonel polimorfizmlerin sadece esrar değil aynı zamanda kokain, alkol, eroin, nikotin gibi diğer madde bağımlılıkları ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (Norrod ve Puffenbarger, 2007; Lopez-Moreno ve diğerleri, 2012).

Endokannabinoid sistem ve stresli yaşam olayları birbirlerini etkileyebilmektedir. Sıçanların erken dönemde annelerinden ayrılması, ventral striatumdaki CB₁ reseptör sayısını arttırmış ve sıçanların alkol tüketimini şiddetlendirmiştir (Romano-Lopez, Mendez-Diaz, Ruiz-Contreras, Carrisoza ve Prospero-Garcia, 2012). Sosyal izolasyon, beyindeki CB₁, *FAAH* ve *MAGL* mRNA seviyelerini etkileyebilmektedir (Robinson, Loiacono, Christopoulos, Sexton ve Malone, 2010). Bu bileşenlerin düzensizliğinin kişileri bağımlılığa karşı savunmasız kılabilceği, öğrenme ve bellek komponentlerini etkileyebileceği, madde arama davranışını tetikleyebileceği (nüks) bildirilmektedir (Sidhpura ve Parsons, 2011; Sagheddu ve Melis, 2015).

2.4.1. Kannabinoid reseptörleri (CB₁, CB₂)

Kannabinoid reseptörleri (CB₁, CB₂), endokannabinoid sistemde yer alan, yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmış G proteinle kenetli reseptör ailesinin üyeleridir (Munro, Thomas ve Abu-Shaar, 1993; Devane, Dysarz, Johnson, Melvin ve Howlett, 1988). 472 amino asitten oluşan CB₁ reseptörü, insan 6. kromozomu q14-15 üzerinde bulunan *CNR1* geni tarafından kodlanmaktadır (Bonner, 1996; Zou ve Kumar, 2018). CB₁, MSS'nde öne çıkan alt tiptir. Nöropsikiyatrik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarda potansiyel terapötik hedef olarak büyük dikkat çekmiştir (Zou ve Kumar, 2018). CB₁, insan beyinde en fazla bulunan G proteinle kenetli reseptördür (Lopez-Moreno ve diğerleri, 2012). CB₁ reseptörü beyin yanısıra periferel sinir sisteminde, gastrointestinal bölge, kalp, karaciğer, adipoz doku, akciğerler ve adrenal bezler, yumuşak doku, kas ve iskelet sistemi, üreme sistemi, kemik ve deride de eksprese olmaktadır (Iannotti, Di Marzo ve Petrosino, 2016). CB₁ reseptörlerinin beyindeki lokasyonu, biliş ve hafıza gibi süreçleri etkilediğini, motor fonksiyonu kontrol ettiğini ve analjezik etkiyi indüklediğini göstermektedir (Pertwee ve diğerleri, 2010).

CB₁ reseptörleri, striatunda GABAerjik ve glutamaterjik nöronların presinaptik uçlarında bulunur. Ayrıca, enkefalinerjik ve dinorfinerjik nöronlarda postsinaptik olarak da bulunmaktadır. Nöronal hücreler depolarize olduğunda, nükleus akumbens ve ventral tegmental alanda endokannabinoidler salınır. Endokannabinoidler, CB₁ reseptörlerine bağlanarak reseptörü aktive ederler. CB₁ reseptör aktivasyonu, uyarıcı (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nörotransmitterleri baskılayarak mezokortikolimbik yolaktaki dopaminerjik nöronları kontrol etmekte ve nükleus akumbenste dopamin düzeylerini arttırmaktadır (Justinova ve diğerleri, 2009; Sidhpura ve Parsons, 2011). CB₁ reseptörü, pek çok nörotransmitter sisteminde nöral sinyalizasyon üzerinde yaygın etkiler üreten GABA, glutamat ve asetilkolin salınımını doğrudan inhibe etmektedir (Parsons ve Hurd, 2015). Anandamidden ziyade 2-AG, nörotransmitter salınımının baskılanmasına aracılık etmektedir (Kano, 2014).

360 amino asitten oluşan CB₂ reseptörü ise, insan *CNR2* geni tarafından kodlanmaktadır. CB₂ reseptörü, CB₁ ile protein seviyesinde % 44 sekans homolojisi göstermektedir (Zou ve Kumar, 2018). CB₂ reseptörleri ağırlıklı olarak bağışıklık sistemi hücrelerinde

bulunmaktadır ve bağışıklık hücre göçünü ve sitokin salınımını düzenlemektedir (Pertwee ve diğerleri, 2010).

CB₁ ve CB₂ reseptörleri arasında farmakolojik açıdan hem benzerlikler hem de farklılıklar bulunmaktadır (Howlett ve Abood, 2017). Birkaç yıl öncesine kadar CB₂ reseptörü periferel kannabinoid reseptörü olarak bilinmekteydi. Ancak son araştırmalar, CB₂'nin hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda nöronal ve glial hücrelerde de eksprese olduğunu göstermiştir (Jordan ve Xi, 2019). Nöronal CB₂ reseptörlerinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir (Pertwee ve diğerleri, 2010). CB₂ reseptörlerinin orta beyindeki dopaminerjik aktiviteyi modüle ettiği, madde bağımlılığı, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğuna dair deney hayvanlarında yapılan az sayıda çalışma mevcuttur (Onaivi ve diğerleri, 2008; Zhang ve diğerleri, 2014; Li ve Kim, 2017).

Kannabinoid reseptörleri tarafından tetiklenen temel mekanizmaya G proteinleri aracılık etmektedir; kannabinoid reseptör aktivasyonu ile adenilat siklaz/siklik AMP kaskadı ve voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanalları inhibe olur, mitojenle aktiveleştirilen proteinaz K (MAPK) aktivitesi artar (Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2017). Adenilat siklaz/siklik AMP kaskadı, hücre canlılığı, farklılaşması ve proliferasyonunu kontrol eden önemli bir hücre içi mekanizmadır. Ayrıca, siklik AMP, voltaj bağımlı K⁺ ve Ca⁺⁺ kanalları dahil olmak üzere birçok iyon kanalının aktivitesini düzenlemektedir. Nöronal CB₁ aktivasyonu voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını doğrudan bloke ederek hem uyarıcı hem de inhibitör nörotransmitter salınımını engellemektedir. CB₁ aracılı Ca⁺⁺ kanallarının inhibisyonu, sinaptik aktivitenin süresini ve sinaptik plastisiteyi ayarlamaktadır. CB₁ reseptörünün genel olarak hücre kaderini, fonksiyonunu, nöronal elektriksel aktiviteyi ve nörotransmitter salınımını kontrol eden anahtar bir eleman olarak hareket ettiği açıktır (Iannotti ve diğerleri, 2016).

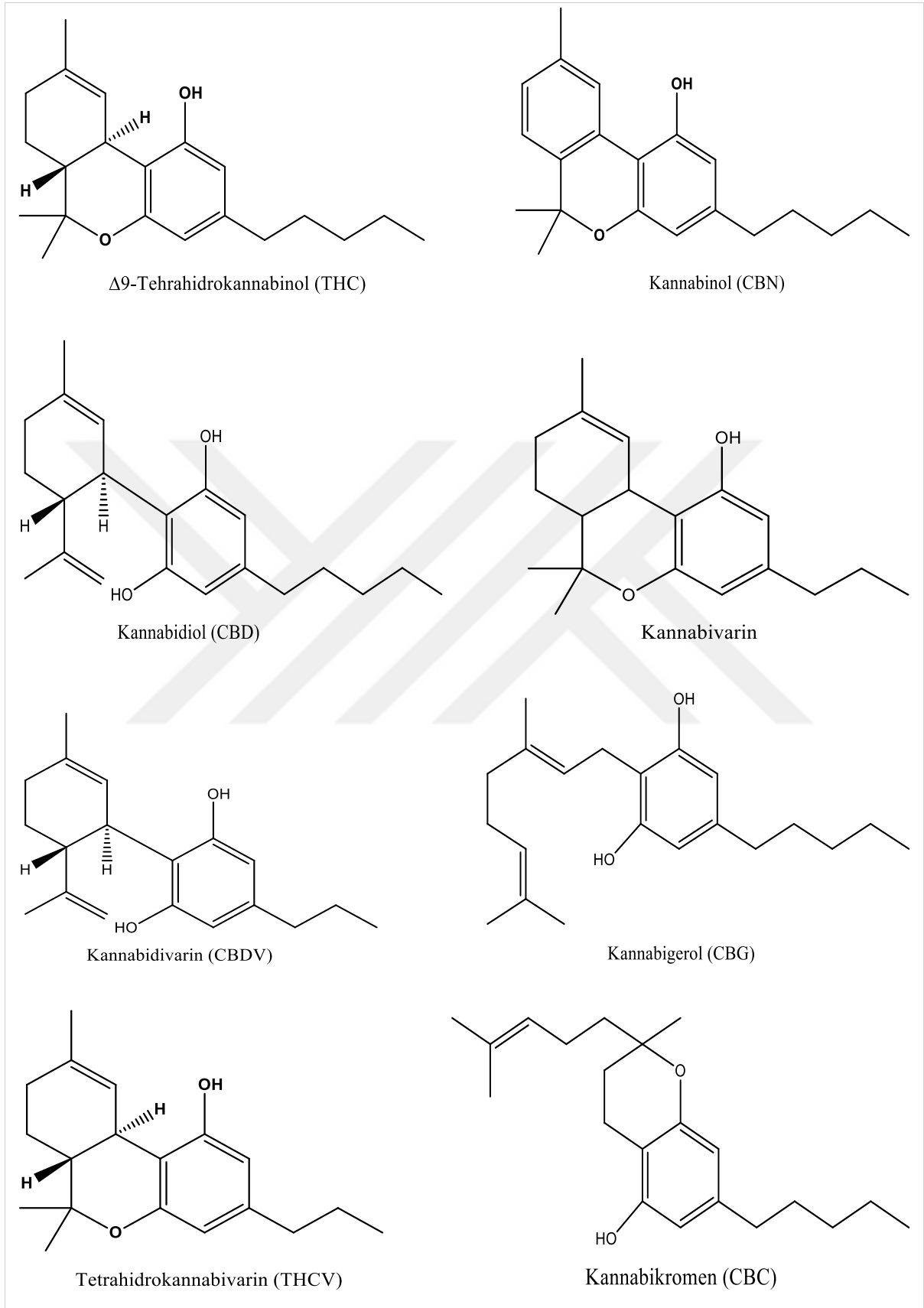
Kannabinoid reseptörlerinin, bitkilerde bulunan kannabinoidler (fitokannabinoidler; Δ⁹-THC, kannabinol), sentetik türevleri (sentetik kannabinoidler), endokannabinoidler (AEA ve 2AG) ve aminoalkilindoller tarafından aktive edildiği bilinmektedir. Δ⁹-THC, *Cannabis sativa* (kenevir) bitkisinde bulunan en az 113 fitokannabinoidten biri olan en önemli psikoaktif içeriğidir (Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2016). Bazı önemli fitokannabinoidlerin kimyasal yapısı Şekil 2.6'da gösterilmiştir. Δ⁹-THC, anandamid gibi CB₁ ve CB₂ kısmi agonistidir, CB₂ reseptörleri üzerinde CB₁ reseptörüne göre daha düşük etkinlik göstermektedir (Pertwee ve diğerleri, 2010). CB₁ ve CB₂ antagonisti olan

fitokannabinoidler de mevcuttur (Thomas ve diğerleri, 2005). Fitokannabinoidler, CB₁ ve CB₂ reseptörlerini aktive etme veya antagonize etme dışında, endokannabinoid sisteminin aktivitesini diğer mekanizmalarla dolaylı olarak değiştirebilmektedir (Di Marzo ve Piscitelli, 2015). Örneğin kannabidiol, orta derecede bir anandamid hidroliz inhibitörüdür (Bisogno ve diğerleri, 2001; de Filippis ve diğerleri, 2008; Leewe ve diğerleri, 2012).

Kenevir bitkisinin terapötik özellikleri ve tıbbi amaçlı kullanımı gündeme gelmiştir (Farrell ve Soltesz, 2019; Freeman, Hindocha, Green ve Bloomfield, 2019). Ancak ciddi psikiyatrik yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli tıbbi kullanımını kısıtlamaktadır. Yine de bazı fitokannabinoidlerin belirli endikasyonlarda tıbbi uygulamaları bulunmaktadır. Epidiolex® (100 mg/ml kannabidiol), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk esrar kökenli antiepileptik ilaçtır (Cannabidiol (Epidiolex®) for epilepsy, 2018). Bir diğeri, kanser ve MS gibi hastalıklardaki nöropatik ağrı ve spastisite tedavisinde kullanılan Sativex® (1:1 oranında Δ⁹-THC:kannabidiol) isimli oral mukozal spreydir (Fallon ve diğerleri, 2017; Giacoppo, Bramanti ve Mazzon, 2017). Ülkemizde her iki ilacın da tıbbi amaçlı kullanımı yasal olup, ithal ilaç kategorisinde temin edilebilmektedir (Yurt Dışı Etkin Madde Listesi, 30 Nisan 2020). Gelecekteki çalışmaların, tıbbi esrar kullanımının fayda-risk profilini daha fazla araştırması gerektiği bildirilmektedir (Lafaye, Karila, Blecha ve Benyamina, 2017).

Son yirmi yılda CB₁ ve CB₂ reseptör agonistleri klinikte bulantı ve kusmanın baskılanması, iştah uyarıcı, MS ve ileri evre kanser hastalarında görülen nöropatik ağrıda için analjezik olarak ve esrar bağımlılığının tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda, sentetik CB₁ ters agonisti SR141716A'nın (Rimonabant) ciddi psikiyatrik advers etkileri nedeniyle, AM4113 gibi CB₁ nötral antagonistlerinin, kan-beyin bariyerini geçemeyen CB₁/CB₂ agonistlerinin, CB₂ reseptör ligandlarının geliştirilmesine odaklanılmıştır (Tai ve diğerleri, 2015b; Aizpurua-Olaizola ve diğerleri, 2017).

CNR1 varyantlarının endokannabinoid sistemin ödül sistemi üzerindeki etkilerini modüle ettiği bilinmektedir (Dinu, Popa, Bicu, Mota ve Mota, 2009). *CNR1* varyantlarının, farklı etnisitelerde çeşitli madde tiplerine bağımlılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bühler ve diğerleri, 2015). CB₂ reseptörünün de madde bağımlılığı ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Gamaledin, Zvonok, Makriyannis, Goldberg ve Le Foll, 2012). *CNR2* gen varyantlarının da madde bağımlılığındaki rolü araştırılmaktadır (Okahisa ve diğerleri, 2011).



Şekil 2.6. Bazı önemli fitokannabinoidlerin kimyasal yapısı (Hanus, Meyer, Munoz, Tagliatela-Scafati ve Appendino, 2016)

2.4.2. Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH)

Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH), endokannabinoid sistemde görev alan serin hidrolaz enzimidir ve AEA'in katabolik regülasyonundan sorumludur. FAAH'ın 2-AG'ün de degradasyonunda rol aldığına dair bulgular vardır. Anandamid dışında N-asiletanolaminler (NEA); uyku indükleyici oleamid, iştahı düzenleyen N-oleiletanolamid (OEA), ağrıya duyarlılığı düzenleyen N-palmitoiletanolamid (PEA) gibi kannabinoid olmayan yağ asidi amid yapısındaki moleküllerin hidrolizinde ve sinyalizasyonlarının sonlandırılmasında da görev almaktadır (Cravatt ve diğerleri, 1995; Jaggar, Hasnie, Sellaturay ve Rice, 1998; Rodriguez de Fonseca ve diğerleri, 2001). 579 aminoasit uzunluğundaki yağ asidi amidhidrolaz enzimi, 1. kromozomun kısa kolunda (1p33) bulunan yağ asidi amid hidrolaz geni (*FAAH*) tarafından kodlanmaktadır (Lopez-Moreno ve diğerleri, 2012).

FAAH nakavt farelerde yapılan çalışmalarda, AEA degradasyon yeteneğinde azalma ve beyin AEA düzeylerinde 10-15 kat artış gözlenmiştir. Yanısıra, OEA ve PEA gibi N-asiletanolaminlerin düzeylerinde de artış görülmüştür. Bu artış, CB₁ aracılı analjezik ve anksiyolitik etki artışı ile korelasyon göstermiştir (Cravatt ve diğerleri, 2001). Bu bulgular, yağ asidi amid hidrolazın beyinde endokannabinoid seviyelerini ve sinyalizasyonunu düzenlediğini, endokannabinoidlerin etkilerinin büyüklüğünü ve süresini kontrol ettiğini göstermektedir. Ayrıca, *FAAH* nakavt fareler normal vücut ağırlığı, vücut sıcaklığı ve motilite göstermiş, CB₁ agonistlerinin neden olduğu yan etkiler görülmemiştir. Bu sonuçlar *FAAH* enzimini, kannabinoid reseptörleri gibi potansiyel terapötik bir hedef haline getirmiştir (Tripathi, 2020).

FAAH inhibisyonu ile endokannabinoid sinyalizasyonunun arttırılmasının bazı farmakolojik etkileri olduğu görülmüştür. Endokannabinoidlerin ağrı kesici özelliklerinden faydalanmak amacıyla, *FAAH* inhibitörleri geliştirilmiştir. Enflamasyon, anksiyete, depresyon ve nörodejenerasyondaki potansiyel tedavi edici özellikleri de değerlendirilmektedir (Bedse ve diğerleri, 2018). 1994 yılından beri *FAAH* inhibitörleri sentezlenmekte ve test edilmektedir (Deutsch, Ueda ve Yamamoto, 2002; Cravatt ve Lichtman, 2003). Ancak şimdiye dek sadece birkaç tane *FAAH* inhibitörü klinik araştırma aşamasına ulaşabilmiştir. Henüz onaylanmış ve klinikte kullanılan bir *FAAH* inhibitörü yoktur (Tripathi, 2020). Sentetik *FAAH* inhibitörleri, bilişsel ve motor fonksiyonlarda bozulma, uzun dönem kullanımda psikoz gibi ciddi nöropsikiyatrik yan etkilere neden olmaktadır (Dawson, 2019). Sonraki yıllarda

geliştirilen, güvenilir ve potent olduğu iddia edilen sentetik FAAH inhibitörü BIA 10-2474, klinik araştırmalarda beyin nekrozu, hemoraji ve beyin ölümü gibi yıkıcı advers etkiler göstererek bazı hastaların ölümüne neden olmuş ve çalışma yarıda bırakılmıştır. Olumsuz sonuçların, molekülün tanımlanmamış, hedef dışı bölgelere bağlanmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Kaur, Sidhu ve Singh, 2016).

Bağımlılık çerçevesinden bakıldığında, Δ^9 -THC gibi ekzojen kannabinoidlerle uyarılan endokannabinoid sinyalizasyonunun, kemirgenlerde bağımlılık yapan diğer maddelere karşı çapraz duyarlılık oluşturduğu bilinmektedir (De Vries ve diğerleri, 2001; Lamarque, Taghzouti ve Simon, 2001). Farelerde FAAH inhibisyonunun, AEA düzeylerindeki artış nedeniyle, nikotinin haz verici etkilerini arttırdığı öne sürülmüştür (Merritt, Martin, Walters, Lichtman ve Damaj, 2008). Bu bulgu, *FAAH* genetik delesyonu olan farelerde ve FAAH inhibitörü ile yapılan bir çalışmada, düşük doz nikotine bağlı olarak artan dopamin düzeyleri gözlemi ile doğrulanmıştır (Pavon ve diğerleri, 2018). Ancak bu bulgularla çelişen sonuçların elde edildiği çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalara göre FAAH inhibisyonu, nikotinle indüklenen beyin dopamin artışını azaltmaktadır. Hatta FAAH inhibitörlerinin tütün bağımlılığı tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (Melis ve diğerleri, 2008; Scherma ve diğerleri, 2008; Forget, Coen ve Le Foll, 2009; Justinova ve diğerleri, 2015). Bu çalışmalarda öne sürülen olası mekanizma, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α (PPAR- α) aracılıdır. FAAH inhibisyonu nedeniyle PPAR- α ligandları olan OEA ve PEA moleküllerinin artan salınımının, dopamin seviyelerini düzenlediği yönündedir. PPAR-a'nın tütün ve diğer bağımlılıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel terapötik bir hedef olarak araştırılması gerektiği bildirilmektedir. Hayvan modellerinde bulunan bu çelişkili veriler, *FAAH* genindeki polimorfizmlerin bağımlılık ile ilişkilendirildiği insan çalışmalarıyla uyumludur (Lopez-Moreno ve diğerleri, 2012).

Tüm bu bulgular, *FAAH* genindeki çeşitli mutasyon ve varyasyonların, endokannabinoid sinyalizasyonunu bozarak bağımlılık yapan maddelere karşı beynin ödül cevabını değiştirebileceği ve sonuç olarak madde bağımlılığı riskini modüle edebileceğini göstermektedir (Sipe, Chiang, Gerber, Beutler ve Cravatt, 2002). Bu nedenle *FAAH* genindeki polimorfizmler, çeşitli madde bağımlılıkları ile ilişkilendirilmiştir ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (Sloan, Gowin, Ramchandani, Hurd ve Le Foll, 2017; Palmer ve diğerleri, 2019; Hindocha ve diğerleri, 2020).

2.4.3. Monoağılglicerol lipaz (MAGL)

Monoağılglicerol lipaz (MAGL), endokannabinoidlerin kritik seviyelerini düzenleyen enzimlerden biridir. MAGL, 3. kromozomun uzun kolunda (3q21.3) bulunan monoağılglicerol lipaz geni (*MGLL*) tarafından kodlanmaktadır (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=11343>).

Monoağılglicerol lipaz, endokannabinoid sistemde 2-AG'ün degradasyonundan ve sinyalizasyonunun sonlandırılmasından sorumludur. MAGL, presinaptik nöronlarda 2-AG'ü araşidonik asit ve gliserole hidroliz etmektedir. Bu bilgi ile uyumlu olarak, MAGL enzimi olmayan farelerde, 2-AG (nöroprotektif) düzeylerinde dramatik bir artış ve proinflatuvar prostaglandin (PG) prekürsörü olan araşidonik asit düzeylerinde ciddi bir azalma görülmüştür. Ayrıca bazı agresif kanser hücrelerinde, MAGL aracılı serbest yağ asidi düzeylerinde artış gözlenmiştir. MAGL ile teşvik edilen bu serbest yağ asitleri, tümör büyümesi, invazyon gibi pro-tümörojenik sinyal yolları ile ilişkilidir.

MAGL, kanser, felç gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel ilaç hedefi olarak araştırılmaktadır ve MAGL inhibisyonunun çeşitli terapötik sonuçları olduğu öne sürülmektedir:

- (i) MAGL aktivitesinin engellenmesi, 2-AG seviyelerinde bir artışa yol açar, bu da esas olarak kannabinoid reseptörlerinin aracılık ettiği analjeziyi indülebilmektedir.
- (ii) Beyindeki MAGL inhibisyonu, anksiyolitik ve antidepresan etkileri olan 2-AG seviyelerinde bir artışa ve proinflatuvar PG öncüsü olan araşidonik asit seviyelerinde azalmaya sebep olur, böylece nöroenflamasyon azaltılır ve nöroprotektif etki gözlenir.
- (iii) Tümör hücrelerinde, kannabinoid reseptörlerinin 2-AG gibi agonistler tarafından doğrudan aktivasyonunun, hücre büyümesini, tümör oluşumunu ve metastazı engellediği gösterilmiştir. Ayrıca agresif kanser hücrelerinde MAGL inhibisyonu, in vivo tümör büyümesini destekleyen onkojenik sinyal lipidlerini azaltır ve böylece antitümör özellikler gösterebilir.

(iv) Adiposit, karaciğer ve bağırsak periferik MAGL inhibisyonu, antiobezite etkiler ile ilişkilendirilmiştir (Gil-Ordenez, Martin-Fontecha, Ortega-Gutierrez ve Lopez-Rodriguez, 2018).

MAGL inhibisyonu, Δ^9 -THC benzeri anksiyolitik ve antidepresan etkiler göstermektedir ve bu konuda potansiyel bir ilaç hedefi olarak araştırılmaktadır (Ogawa ve Kunugi, 2015). Artmış MAGL fonksiyonuna karşılık gelen 2-AG düzeylerinde azalma, daha yüksek stres düzeyleri ile ilişkilidir, bu da stres kaynaklı kaygı artışına ve sonuç olarak esrar kullanma davranışına neden olabilmektedir (Carey ve diğerleri, 2015). Ayrıca, sıçanlarda MAGL inhibisyonunun esrar, opioid ve nikotin yoksunluk sendromu belirtilerini hafiflettiği gösterilmiştir (Schlosburg ve diğerleri, 2009; Ramesh ve diğerleri, 2011; Ramesh ve diğerleri, 2013; Muldoon ve diğerleri, 2015). Bu verilerle paralel olarak, genetik ilişkilendirme çalışmalarında, *MGLL* geninin yer aldığı 3. kromozom bölgesi, esrar kullanım bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (Hopfer ve diğerleri, 2007). Bu nedenle, MAGL'nin FAAH ve CB₁ reseptörü gibi, esrarın davranışsal etkileri ve özellikle ruh hali üzerinde kritik bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır.

Endokannabinoid sistemin, araşidonik asit kaskadı aracılığı ile metamfetamin bağımlılığında da kritik bir rolü olduğu düşünülmektedir. Kannabinoid reseptör agonisti Δ^8 -THC'ün tekrarlayan uygulamalarının sıçanlarda metamfetamin nüksünü engellediği gösterilmiştir (Anggadiredja ve diğerleri, 2004). Beyindeki 2-AG düzeylerindeki azalmanın, uzun bir yoksunluk döneminin ardından metamfetamin kullanımını geri getirdiği ve anksiyete benzeri davranışlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. MAGL inhibitörü JZL184'nin ise, sıçanlarda metamfetamin arama davranışını azalttığı gösterilmiştir (Nawata, Yamaguchi, Fukumori ve Yamamoto, 2019). MAGL inhibitörlerinin bağımlılık tedavisinde antirelaps ajanı olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Diğer bir çalışmada ise, JZL184 ile MAGL inhibisyonunun farelerde nikotin arama davranışını nüksettirdiği gösterilmiştir (Trigo ve Le Foll, 2016). Çelişkili görünen bu iki çalışmada kullanılan JZL184 dozlarının farklı olması yanısıra nikotin ve metamfetamin bağımlılığının altında yatan farklı nörobiyolojik mekanizmalar, birbirinin tersi sonuçların sebebi olabilir (Nawata ve diğerleri, 2019).

Deney hayvanlarından yapılan çalışmalar, endokannabinoid sistemin 2-AG aracılığı ile ödül cevabını modüle ettiğini göstermektedir. Yakın zamana kadar, 2-AG'ün dopamin

transmisyonu ve ödül cevabı üzerindeki etkisi bilinmemekteydi. 2014 yılında sıçanlarda yapılan bir çalışmada, 2-AG'ün nükleus akumbensin bir bölgesinde dopamin artışına neden olduğu gösterilmiştir (De Luca ve diğerleri, 2014). Tüm bu veriler, MAGL enziminin aktivitesini değiştirebilen fonksiyonel *MGLL* gen varyantlarını, madde kullanım bozukluğu ve genetik araştırmalarında hedef haline getirmektedir.

2.5. Yeni Psikoaktif Maddeler

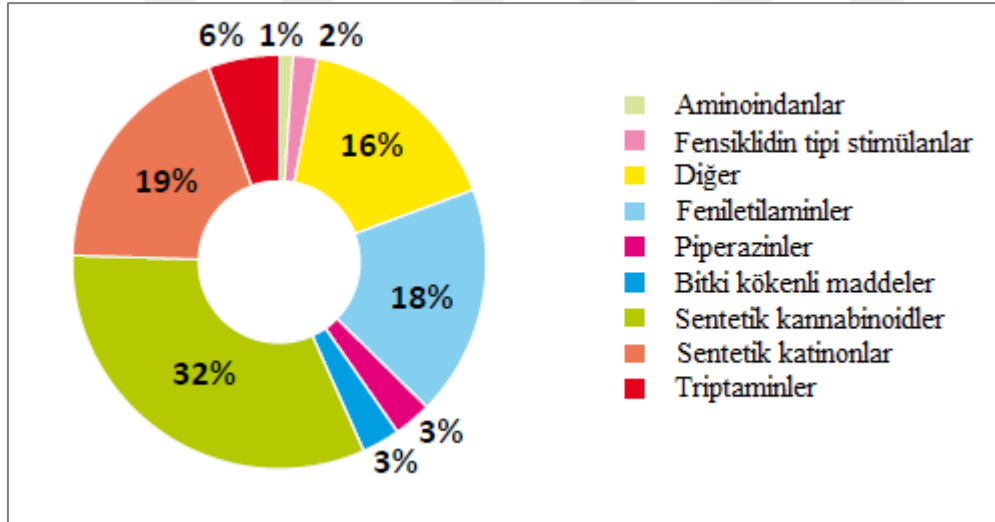
Yeni psikoaktif maddeler, amfetamin, metamfetamin, 3,4-metilendioksimetamfetamin (ekstazi) gibi yasa dışı maddelerin etkilerini taklit etmek ve benzer ödüllendirici etkiler yaratmak amacıyla geliştirilmiş tasarım maddelerdir. Kontrole tâbi yasadışı maddelere yasal alternatif olarak sunulmaktadır. Piyasada *yasal keyif vericiler*, *bitkisel keyif vericiler*, *banyo tuzları*, *araştırma kimyasalları*, *laboratuvar reaktifleri* gibi isimlerle bilinmektedir. Bu konuda daha net bir terminoloji geliştirmek adına BMUSO, saf halde veya preparat formunda suistimal edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait tek Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler için 'Yeni Psikoaktif Maddeler' terimini kullanmaktadır (UNODC, 2019c).

BMUSO, yeni psikoaktif maddeleri, kimyasal yapılarındaki benzerliğe (örn. feniletilaminler, triptaminler gibi) ve/veya farmakolojik etkilerine göre (kannabinoid reseptör agonistleri gibi) 8 farklı kategoriye ayırmıştır (Şekil 2.7). Maddelerin kimyasal yapı olarak benzer olması aynı farmakolojik etkiye sahip olmaları anlamına gelmemektedir. Farmakolojik özellikleri tam olarak anlaşılmayan ve/veya kimyasal yapı olarak çeşitlilik gösteren maddeler ise, 'diğer maddeler' altında sınıflandırılmaktadır (UNODC, 2017).

Oldukça dinamik olduğu görülen yeni psikoaktif madde pazarı, türev sayısındaki dramatik artış ile giderek büyümektedir. 2009 ve 2016 yılları arasında BMUSO'ne raporlanan yeni psikoaktif madde sayısı 739'dur (UNODC, 2017). 2014 yılında, 101 yeni psikoaktif bileşik sayısı ile türev sayısında bir patlama yaşanmıştır. 2016 yılında yaklaşık her hafta 1 yeni psikoaktif bileşik Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (AUUBİM) tarafından tespit edilmiş ve yıl boyunca 620'den fazla yeni psikoaktif bileşik izlenmiştir (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], 2017). BMUSO'nin 2018 yılında yayımladığı rapora göre 2017 yıl sonu itibari ile kümülatif

sayı 803'e ulaşmıştır (UNODC, 2018a). En son yayınlanan rapora göre ise, Aralık 2018 itibari ile 868'i sentetik olmak üzere toplam 892 yeni psikoaktif madde tespit edilmiştir (UNODC, 2019c).

Sentetik kannabinoidler, en fazla türev sayısına sahip gruptur. Sentetik kannabinoidleri sentetik katinonlar ve feniletilaminler takip etmektedir. 'Diğer maddeler', yıllar içerisinde hızlı bir artış göstermiş, 155 yeni türev sayısı ile sentetik katinonları ve feniletilaminleri geçerek 2. sırada en geniş yeni psikoaktif madde grubu olmuştur. Bu grup daha ziyade reçeteli ilaçları, fentanil analoglarını ve benzodiazepin türevlerini içermektedir (UNODC, 2018a). Her bir kategorideki yeni psikoaktif madde sayısı ve artış hızı, kullanım yaygınlığına ve/veya halk sağlığına yönelik tehdidin büyüklüğüne karşılık gelmemektedir.



Şekil 2.7. Kategorilere göre yeni psikoaktif maddeler (BM erken uyarı sistemine raporlanan 739 yeni psikoaktif madde analizine dayanarak oluşturulmuştur) (UNODC, 2017)

Yeni psikoaktif maddeler, farmakolojik etkiler açısından çeşitlilik gösteren heterojen bir gruptur. Yeni psikoaktif maddeler arasında, büyük çoğunlukla stimülan (uyarıcı) özellikle bileşikler (%36) yer almaktadır. Kannabinoid reseptör agonistleri (%33), klasik halüsinojenler (%16), disosiyatifler (%3), sedatif/hipnotikler (%3), opioid etkili bileşikler (%4) de mevcuttur (UNODC, 2017). Aynı alt kategoride bile farklı farmakolojik etkilere sahip bileşikler bulunabilmektedir. Örneğin, feniletilaminler çoğunlukla stimülan özellik gösterse de, feniletilaminlerin 2C ailesi daha çok halüsinojeniktir. Aminoindanlar, ağırlıklı olarak stimülan etkilidir, ancak empatojenik, entaktojenik ve analjezik aminoindanlar da bulunmaktadır. Piperazinler ekstazi benzeri uyarıcı etkiler üretirken, MT-45 piperazin türevi, sentetik opioidlere benzer sedatif etkilere neden olmaktadır (UNODC, 2019c).

Yeni psikoaktif maddeler, uluslararası sözleşmelere tâbi olmadıklarından, her ülke bu konuda kendi yasal çerçevesini belirlemek durumunda kalmıştır. Kullanıcılar tarafından yasal alternatif olarak görülseler de, yasal durumları çok hızlı bir şekilde değişmekte ve ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Çok sayıda ve farklı yeni psikoaktif maddenin görüldüğü ülkeler, genelleyici bir yaklaşımı (jenerik yaklaşım) ya da hali hazırda yasal kontrol altında olan bir maddeye kimyasal benzerlik (analog yaklaşım) prensibini benimsemiştir (UNODC, 2015). Birleşmiş Milletler Narkotik Maddeler Komisyonu, 2019 Mart ayına kadar 48 yeni psikoaktif maddeyi uluslararası düzeyde kontrol altına almaya karar vermiştir. Günümüzde, khat ve ketamin hariç yeni psikoaktif maddelerin çoğu artık uluslararası kontrol altındadır (UNODC, 2015) (UNODC, 2018a).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla yayılan yeni psikoaktif maddeler ile mücadele 2008 yılından beri **TUBİM Erken Uyarı Sistemi Ulusal Çalışma Grubu** aracılığıyla yapılmaktadır. Birçok kurum temsilcisinin yer aldığı Erken Uyarı Sistemi, yılda en az 2 defa düzenli olarak toplantılar yaparak yeni psikoaktif maddelerin ülkemiz için oluşturduğu riskleri değerlendirmekte ve uygun görülen maddelerin **2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun** kapsamına alınması sürecini başlatmaktadır. Türkiye, yeni psikoaktif maddelerin yasadışı kapsama alınmasında jenerik yaklaşımı benimsemiştir. Bu şekilde yeni psikoaktif maddelerin pekçoğunun daha ülkemize girmeden yasadışı kapsama alınması sağlanmaktadır. 2008-2018 yılları arasında Erken Uyarı Sistemi çerçevesinde toplam 772 yeni psikoaktif madde kanun kapsamına alınmıştır. Yasadışı kapsama alınan maddelerin dağılımına bakıldığında; 253'ünün sentetik kannabinoid, 162'sinin sentetik katinon, 124'ünün ise feniletilamin grubu maddeler olduğu görülmektedir (TUBİM, 2019).

Yeni psikoaktif maddeler, çoğunlukla internet üzerindeki 'darknet' adı verilen gizli pazar aracılığı ile veya tekellerde (headshop) satılmaktadır (EMCDDA ve Europol 2016). Darknet pazarının yaklaşık %87'sini oluşturan Hansa, RAMP ve Alphabay gibi web temelli uyuşturucu pazarlarının 2017'de kapatılmasının ardından, kullanıcıların %15'i uyuşturucu madde satın almak için interneti daha az kullanmaya başladığını, %9'u ise tamamen bıraktığını belirtmiştir (UNODC, 2019d).

Yeni psikoaktif maddelerin popülerlikleri, kullanıcılar tarafından yasal olarak görülmelerinden, farklı deneyimler ve arzu edilen etkiler açısından (öfori, libido artışı, halüsinasyon gibi) geniş aralıkta seçenekler sunmasından, biyolojik örneklerde hassas ve

özgöl tespit yöntemlerinin olmayışından, amfetamin, kokain gibi maddelere kıyasla daha ucuz olmalarından kaynaklanmaktadır (Guirguis, 2017; Pichini, Busardo, Pacifici ve Kintz, 2017).

Yeni psikoaktif maddeler, daha önce bilinen yasadışı uyuşturuculardan farklı bir yaklaşımla ele alınmaktadır, çünkü çıkış noktaları itibariyle uluslararası kontrol altındaki maddelere yasal alternatifler olarak tasarlanmışlardır. Bu nedenle, otoritelerin rutin uyuşturucu/uyarıcı madde izleme, gözetim, kontrol ve yasal düzenlemeye yönelik geleneksel yaklaşımlarına meydan okumuştur. Yeni psikoaktif maddelere özgü zorlukların başında madde sayısındaki fazlalık gelmektedir. Diğer bir zorluk ise, uyuşturucu pazarına giriş ve çıkış hızlarıdır. Yasadışı kapsama alınan bir maddenin yerine, yeni sentezlenmiş ve henüz yasadışı olmayan bir türev hazır bulundurulmaktadır (Peacock ve diğerleri, 2019). Kullanımları, ortaya çıkış şekilleri ve pazardaki kalıcılık süreleri ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bazı yeni psikoaktif maddelerin insan vücudu üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir; toksisitelerine ve uzun vadeli yan etkilerine ilişkin güvenilir veriler bulunmamaktadır (UNODC, 2018a). Her ne kadar yeni psikoaktif maddelere yönelik 'NEPTUNE' gibi rehberler yayınlanmış olsa da, güvenilir ve güncel veri eksikliği, sağlık profesyonellerinin klinik tedaviyi yönetmekte zorlanmalarına neden olmaktadır (Abdulrahim ve Bowden-Jones, 2015; Guirguis, 2017). Halk sağlığı riski taşıyan yeni psikoaktif maddelerin kontrol altına alınması, bu maddelerin hızlı bir şekilde tanımlanmasını ve seri, proaktif bir yanıt verilmesini gerektirmektedir.

2.5.1. Sentetik kannabinoidler

Sentetik kannabinoidlere ait bilgiler Bölüm 2.6.'da ayrıntılı incelenmiştir.

2.5.2. Sentetik katinonlar

Halk arasında banyo tuzları olarak da bilinen sentetik katinonlar, özellikle genç bireyler arasında 2000'li yılların ortalarından itibaren popüler hale gelmeye başlamış halüsinojenik ve psikostimülan özellikler gösteren yeni psikoaktif madde grubudur (Baumann, Partilla ve Lehner, 2013; German, Fleckenstein ve Hanson, 2014).

Sentetik katinonlar, Etiyopya, Doğu Afrika ve Kuzeybatı Arap Yarımadası'na özgü, yavaş büyüyen, Yemen otu (Khat veya Gat) olarak da bilinen *Catha edulis* bitkisinin yapraklarındaki fenilalkilamin alkaloiti katinonun sentetik türevleridir (Resim 2.1) (Hassan, Gunaid ve Murray-Lyon, 2007; Banks, Worst, Rusyniak ve Sprague, 2014). Khat yaprakları, Etiyopya, Kenya, Somali ve Yemen'in bazı bölgelerinde yaşayan halk tarafından hafif uyarıcı özellikleri nedeniyle geleneksel olarak yüzyıllardır çiğnenerek tüketilmektedir. Güncel tüketim alışkanlığı, kültürel amaçlı olmayıp daha aşırıya kaçabilmektedir. Yaygınlık oranı, tüketim alışkanlıkları ve kullanım sonuçlarına dair bilgiler sınırlıdır. Ancak aşırı tüketim bağımlılığa yol açabilmektedir. Bu nedenle Khat bitkisi, pek çok Avrupa Birliği üyesi ülkede, Norveç'te ve Türkiye'de yasadışı kapsamdadır (EMCDDA, 2011; Altun ve Çok, 2018).



Resim 2.1. *Catha edulis* (Khat) bitkisi

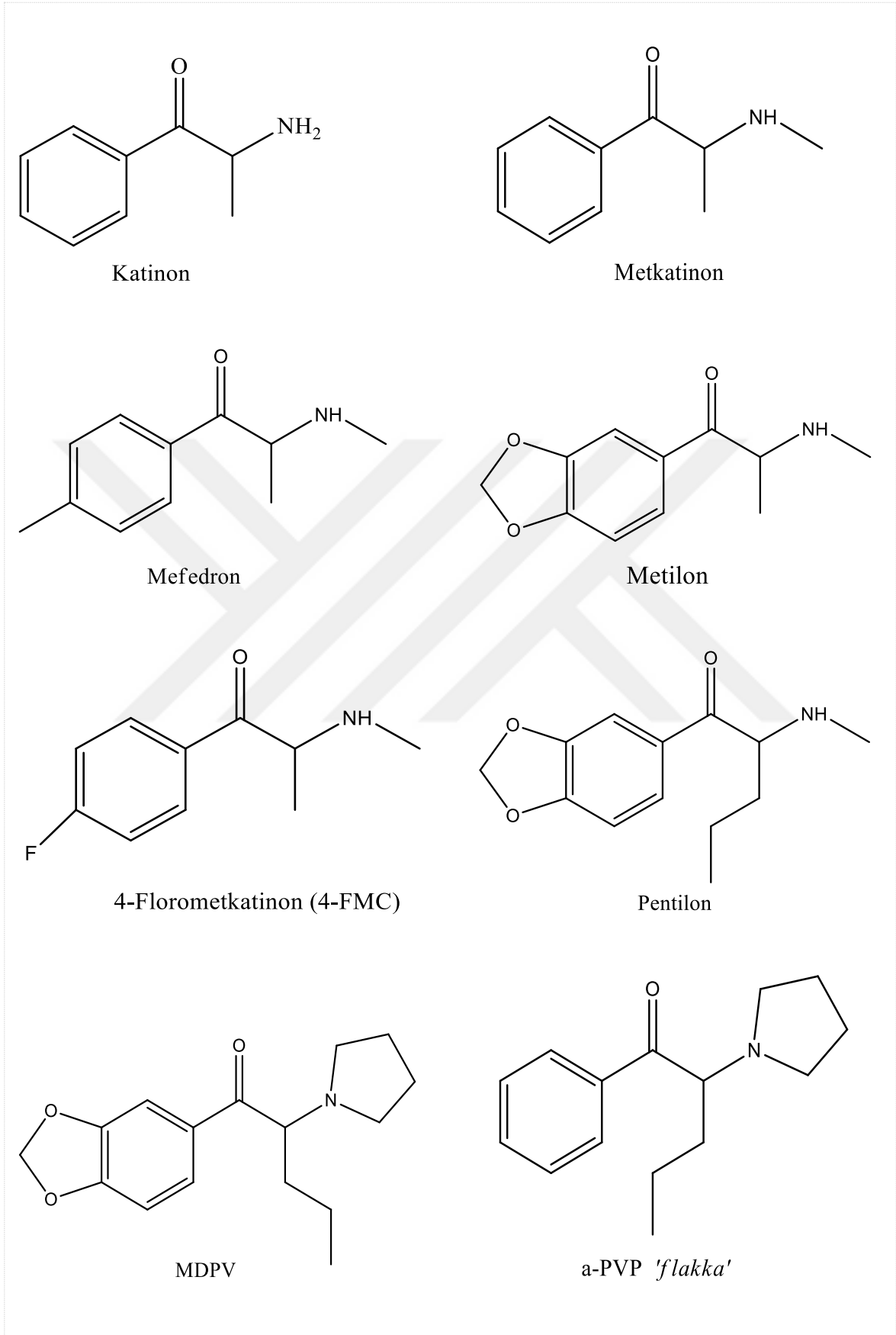
Sentetik katinonlar, mevcut yasa ve cezaları atlatabilmek amacıyla, kasıtlı olarak yanlış etiketlenmekte ve genellikle banyo tuzları, gübre, bitki gıdası, laboratuvar kimyasalı veya reaktif olarak satılmaktadır. Ambalaj üzerine 'insan tüketimi için değildir' veya 'tehlike/toksisite açısından test edilmemiştir' şeklinde ibare eklenmektedir (Gershman ve Fass, 2012; Zawilska ve Wojcieszak, 2013).

Genellikle beyaz renkte, kristal veya amorf toz halde, kapsül/tablet formunda oral yoldan, enjeksiyon yoluyla ya da burundan icine çekilerek kullanılmaktadır. Banyo tuzları, bir veya daha fazla sentetik katinon türevi içermektedir. En popüler banyo tuzu içerikleri; 4-metilkatinon (mefedron), 3,4-metilendioksimekatinon (metilon), 3,4-metilendioksiprovaleron (MDPV)'dur. Bu bileşiklerin banyo tuzu ürünlerinde meşru kullanım izni yoktur (Baumann ve diğerleri, 2013).

Sentetik katinonların Avrupa’da 2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ise 2011 yılında yasa dışı kapsama alınmıştır (Coppola ve Mondola, 2012). Ülkemizde ise mefedron, metilon, α -pirolidinopentiyofenon (α -PVP), MDPV 22 Mart 2012 tarihinde resmi gazetede yayımlanan bakanlar kurulu kararı ile yasa dışı kapsama alınmıştır. İlerleyen yıllarda da diğer bazı sentetik katinon türevlerinin yasa dışı kapsama alınmasına devam edilmiştir (Altun ve Çok, 2018).

Sentetik katinonlar, kimyasal olarak β karbonundaki karbonil ($=O$) grubu nedeni ile amfetaminlerin β -keton analogudur. Amfetamin, MDMA ve katinonlarda ortak olarak görülen ve biyolojik etkiden sorumlu olan farmakofor grup feniletilamindir (Şekil 2.8) (Banks ve diğerleri, 2014).

Pek çok sentetik katinon türevinin davranışsal ve fizyolojik etkilerinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel olarak dopamin (DA), norepinefrin (NE) ve serotoninin (5-HT) plazma membran taşıyıcıları (sırasıyla; DAT, NET, SERT) üzerinden sinaptik aralıktaki monoamin (dopamin, serotonin, noradrenalin) konsatrasyonunu artırmaktadırlar. Sentetik katinonlar, oldukça karmaşık etki mekanizmasına sahiptir. DAT, NET ve/veya SERT taşıyıcılarından bir veya daha fazlası üzerinde farklı mekanizmalar ile etki gösterebilmektedir. Bu nedenle, fizyolojik ve davranışsal etkilerinin altında yatan mekanizma; kimyasal yapısına, fonksiyonuna ve DAT/NET/SERT selektivitesine bağlı olarak değişmektedir (Glennon ve Dukat, 2017).



Şekil 2.8. Bazı katinon türevlerinin kimyasal yapısı (Altun ve Çok, 2018)

2.5.3. Piperazinler

Son yıllarda, tıbbi kullanımı olmayan ve etkileri yasadışı maddelere benzeyen yeni bir madde grubunun uyuşturucu pazarında yaygınlaştığı bildirilmektedir. Bu yeni grup, heterosiklik piperazin halkasından türetilen bazı maddeleri içermektedir ve genel olarak ‘piperazinler’ olarak adlandırılmaktadır. Bazı piperazin türevleri, farmakolojik açıdan amfetaminlerle benzer etkilere sahiptir ve bu etkileri 1970’lerden beri bilinmektedir (Campbell, Cline, Evans, Lloyd ve Peck, 1973).

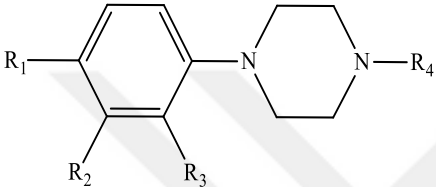
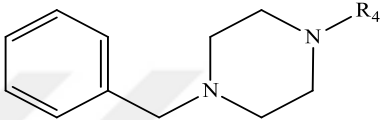
Bazı piperazin türevlerinin ise tıbbi amaçlı kullanımları söz konusudur. Depresyon, psikoz gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, yanı sıra psikiyatrik hastalıklar dışındaki çeşitli klinik tabloların tedavisi için kullanılan piperazin türevi çeşitli ilaçlar mevcuttur. Aslında piperazin de, antiparaziter bir ilaç olarak bilinmektedir (Çizelge 2.4). 1-benzilpiperazin (BZP), suistimal edilen piperazinler içerisinde en yaygın görülen türevidir ve d-amfetamin potansiyelinin yaklaşık %10’una sahip merkezi sinir sistemi stimülanıdır. BZP, antidepresan ilaç olarak geliştirilmeye çalışılmış ancak düşük potensi ve suistimal potansiyeli nedeniyle başarılı olamamıştır (EMCDDA, 2020).

Çizelge 2.4. Tıbbi kullanımı olan piperazin türevleri (Çelik, Aşıcıoğlu ve Belce, 2007)

Etken madde	Farmakolojik sınıf/Endikasyon
Piperazin sitrat	Antiparaziter
Trazodon, Nefazodon, Befuralin, Trelibet, Piberalin, Enziprazol, Etoperidon	Antidepresan
Flufenazin, Perfenazin, Asetofenazin, Proklorfenazin, Trifluoperazin, Karfenazin, Milipertin	Antipsikotik
Buklizin, Setrizin, Sinnarizin, Siklizin, Flunarizin, Hidroksizin, Meklizin, Niaprazin	Antihistaminik (alerji, bulantı, kusma, vertigo)
Sildenafil, Vardenafil	Eretil disfonksiyon
İmatinib	Lösemi
Antrafenin	Analjezik
Fipeksid	Nootropik
Trimetazidin, Ranolazin	Antianjinal
Urapidil	Antihipertansif

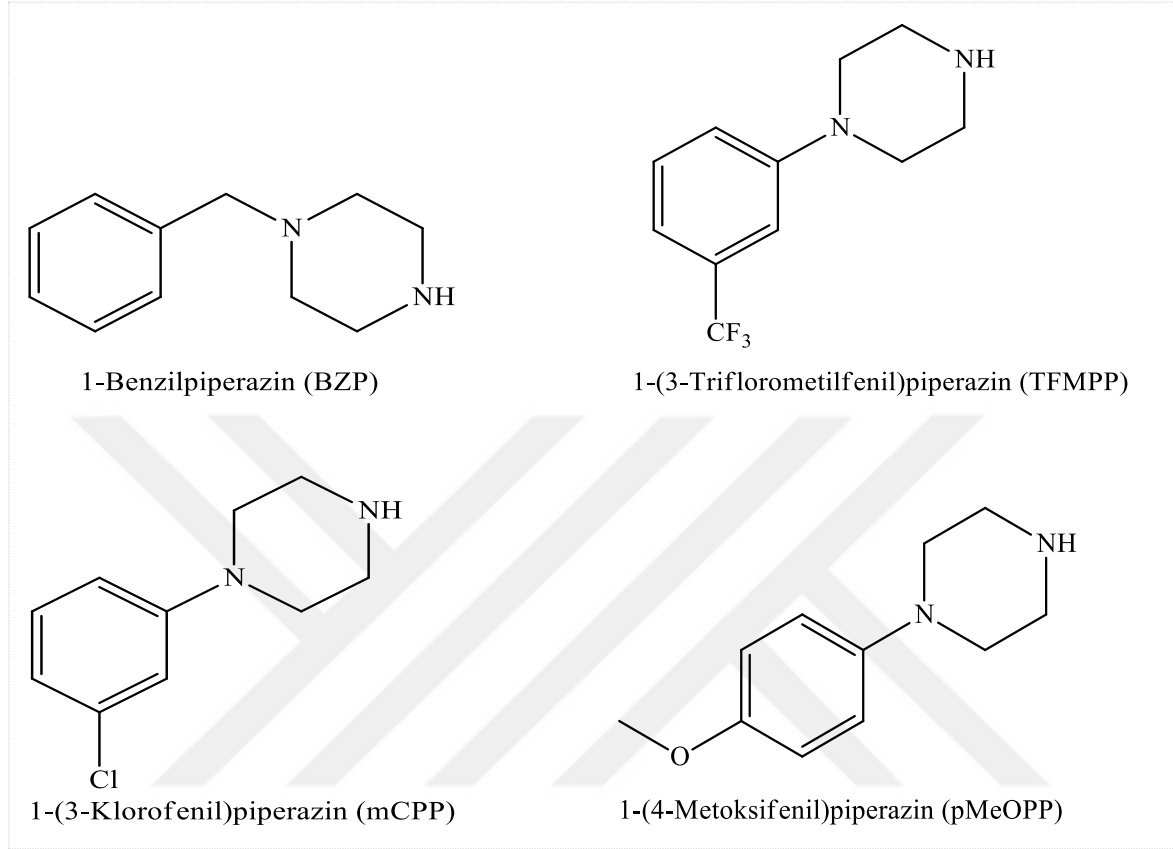
Piperazinler, moleküler yapıları açısından benzilpiperazinler ve fenilpiperazinler olarak ikiye ayrılmaktadır (Çizelge 2.5). BZP ve 1-(3,4-metilendioksibenzil)piperazin (MDBP) yanında, en yaygın görülen diğer fenilpiperazin türevleri; 1-(3-triflorometilfenil)piperazin (TFMPP), 1-(3-klorofenil)piperazin (mCPP) ve 1-(4- metoksifenil)piperazin (MeOPP)’dir (Şekil 2.9) (Staack ve Maurer, 2005).

Çizelge 2.5. Fenilpiperazin ve benzilpiperazinler (EMCDDA, 2020).

Fenilpiperazinler					Benzilpiperazinler	
						
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		R ₄
1-(3-Klorofenil)-4-(3-kloropropil)piperazin (mCPCPP)	H	Cl	H	C ₃ H ₆ Cl	1-Benzilpiperazin (BZP)	H
1-(3-Klorofenil)piperazin (mCPP)	H	Cl	H	H	1-Benzil-4-metilpiperazin (MBZP)	metil
1-(4-Klorofenil)piperazin (pCPP)	Cl	H	H	H	1,4-Dibenzilpiperazin (DBZP)	C ₆ H ₅ -CH ₂
1-(4-Florofenil)piperazin (pFPP)	F	H	H	H		
1-(2-Metoksifenil)piperazin (oMeOPP)	H	H	MeO	H		
1-(4-Metoksifenil)piperazin (pMeOPP)	MeO	H	H	H		
1-(3-Metilfenil)piperazin (mMPP)	H	Metil	H	H		
1-(4-Metilfenil)piperazin (pMPP)	Metil	H	H	H		
1-(3-Triflorometilfenil)piperazin (TFMPP)	H	CF ₃	H	H		

BZP ve TPMM karışımı, 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA veya ekstazi)’in psikoaktif etkilerini taklit etmektedir (Baumann ve diğerleri, 2005). Piperazinler ‘parti hapi’, ‘sosyal tonik’, ‘enerji hapi’, ‘enerji aşkı’, ‘dans hapi’ gibi isimlerle, genellikle 4’e kadar

farklı piperazin türevi karışımı halinde, bazen de kokain ve MDMA gibi stimülanlarla birlikte tablet veya kapsül formunda satılmaktadır (EMCDDA, 2007a; 2007b).



Şekil 2.9. Bazı piperazin türevlerinin kimyasal yapısı

Çoğunlukla ağız yoluyla kullanılmaktadır, çok az vakada enjeksiyon ve burundan çekmek suretiyle kullanımları bildirilmiştir. Piperazin türevlerinin kötüye kullanımı Yeni Zelanda'da başlamış, Avrupa'da ancak 2004'ten sonra yaygınlaşmıştır (EMCDDA, 2020). Piperazinlerin Yeni Zelanda'da yasal olduğu ve kullanımının kontrol altında olmadığı dönemde, BZP kullanım sıklığı üniversite öğrencileri arasında %44'e kadar ulaşmış, esrar haricindeki tüm diğer yasadışı maddelerin kullanım sıklığını geçmiştir (Kerr ve Davis, 2011). Piperazin türevlerinin ülkemizdeki durumunu araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, Mayıs 2005 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında narkotik şube ekipleri tarafından ele geçirilen maddelerin kimyasal analiz raporları incelenmiştir. Bu rapora göre ele geçirilen numunelerin 1 tanesinde BZP, 18 tanesinde 1,4-klorofenil piperazin, 2 tanesinde metaklorofenil piperazin (mCPP), 13 tanesinde ise hangisi olduğu belirtilmeden bir piperazin türevi saptanmıştır (Çelik ve diğerleri, 2007). Piperazin türevlerinin Türkiye'de giderek yaygınlaştığını gösteren bu raporun ardından, 30 Temmuz 2008'de resmi gazetede

yayımlanan Bakanlar Kurulu kararı ile 1-benzilpiperazin yasadışı kapsama alınmıştır (T.C. Resmi Gazete, sayı:28241, 30 Mart 2012). TFMPP ise Bakanlar Kurulu'nun 22.03.2012 tarihli ve 28241 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan kararı ile Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun hükümlerine tabi tutulmuştur (T.C.Resmi Gazete, sayı:28241, 30 Mart 2012).

Analitik toksikolojik yöntemlerle biyolojik sıvılardan piperazin analizi yapılırken, tıbbi endikasyonlarla ruhsat almış piperazin türevlerinin, suistimal edilen piperazin türevlerinden ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü tıbbi endikasyonla ruhsat almış bazı piperazin türevi ilaçlar metabolitleri arasında suistimal edilen piperazinler bulunmaktadır (de Boer ve diğerleri, 2001). Örneğin analjezik/antiinflamatuvar bir ilaç olan antrafeninin minör metaboliti TFMPP'dir. Söz konusu durum yanlış yorumlamalara yol açabilmektedir. Bu durumda, diğer metabolitlerinin analiz edilmesi ya da ana bileşiğin de biyolojik örnekte araştırılması gerekmektedir.

Piperazinler dar terapötik aralığa sahiptir, bu nedenle piperazinlerle birlikte diğer madde kullanımı özel önem arz etmektedir. Piperazin karışımlarının sinerjistik etkileri bilinmektedir (EMCDDA, 2007a). Fenilpiperazinler, çoğunlukla polimorfik bir enzim olan CYP2D6 tarafından metabolize olmaktadır. Dolayısıyla zayıf CYP2D6 metabolize edici bireyler, fenilpiperazin toksisitesi açısından risk altındadır. Yanısıra piperazinlerin kokain, MDMA gibi CYP2D6 enzim inhibitörleri ile birlikte kullanımı, toksisite riskinde artışa neden olmaktadır (Staack ve Maurer, 2005).

Avrupa'da postmortem analiz sonucu vücut sıvı ve dokularında BZP ve TFMPP tespit edilen birkaç tane vaka bildirilmiştir. Ancak bunların hiçbirinde piperazinler tek başına bulunmamaktadır (Balmelli, Kupferschmidt, Rentsch ve Schneemann, 2001; Wikstrom, Holmgren ve Ahlner, 2004; Elliott ve Smith, 2008). Piperazin toksisitesine bağlı olarak ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, QTc aralığında uzama, palpasyon, nöbet, karaciğer nekrozu ve yetmezliği bulguları, yanısıra iştah azalması, sıcak/soğuk basması, mide ve baş ağrısı, terleme, uyku sorunu, enerji kaybı, sersemlik, bulantı, kusma, anksiyete, grip düşünceler, ruh hali değişimleri, konfüzyon ve irritabilite gibi fiziksel semptomlar bildirilmiştir (Wilkins ve diğerleri, 2006). Piperazinler amfetaminlerle benzer semptomlara neden olduklarından, akut zehirlenmeler yanlışlıkla amfetamin zehirlenmesi ile karıştırılabilmektedir. Ayrıca pek çok hekim, bu yeni tasarım madde grubundan habersizdir.

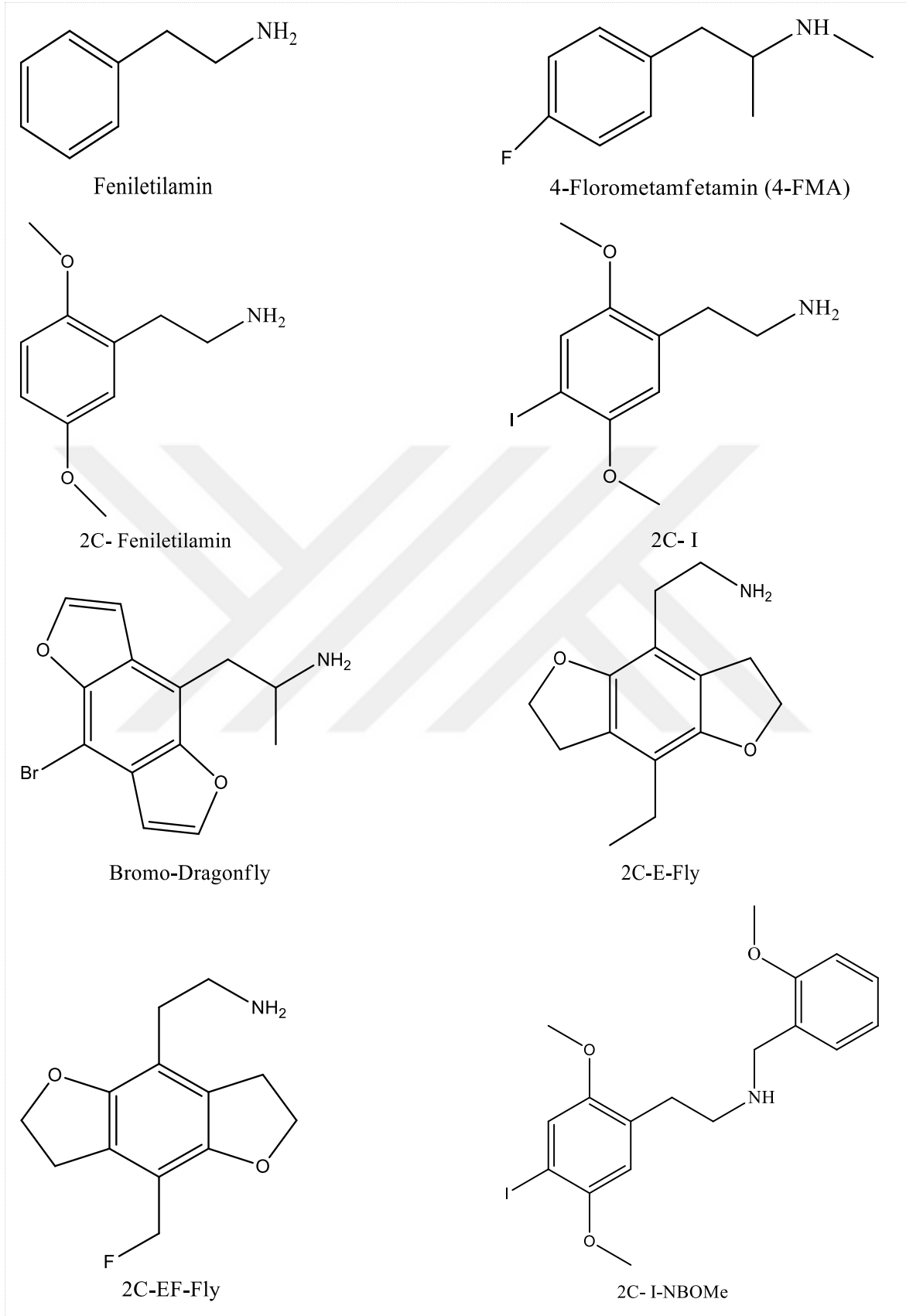
Hem hekimlerin farkındalığını arttırmak hem de toksikolojik risk değerlendirme açısından yeni tasarım piperazinlerle zehirlenmelere ait daha fazla vaka raporunun literatüre kazandırılması önemlidir.

2.5.4. Feniletilaminler

Feniletilaminler (fenetilaminler), psikoaktif ve stimulan etkileri gösterilmiş, 1971 tarihli Uluslararası Psikotrop Maddeler Sözleşmesi ile kontrol edilen amfetamin, metamfetamin ve metilendioksimetamfetamin gibi bileşikler içermektedir. Feniletilaminler aynı zamanda '2C serisi' gibi halka sübstitüsyonlu maddeleri, 'D serisi' gibi halka sübstitüsyonlu amfetaminleri (DOI, DOC), benzodifuranları (Bromo-Dragonfly, 2C-B-Fly) ve diğer bileşikler p-metoksimetamfetamin (PMMA) içermektedir (Şekil 2.10).

Feniletilaminlerin ilk ele geçirilme olayları, ABD ve çeşitli Avrupa ülkelerinde gerçekleşmiştir. 2009 yılından beri en fazla raporlanan feniletilaminler; 2C-E, 2C-I, 4-FA ve PMMA'dır. 2011 yılından beri ise 4-FMA, 5-APB, 6-APB ve 2C-C-NBOMe gibi yeni türevler raporlanmaktadır. Ülkemizde ise 2313 sayılı kanun kapsamına alınan yeni psikoaktif maddelerin dağılımına bakıldığında, 772 bileşiğin 124 tanesinin feniletilamin grubu bileşikler olduğu görülmektedir (TUBİM, 2019).

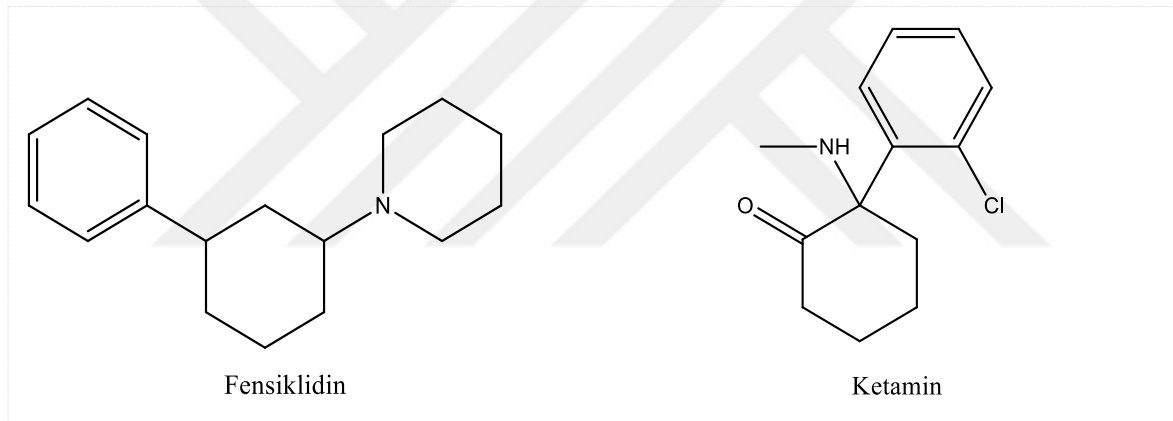
Fly bileşikler serisi, ilk olarak 5HT_{2A} reseptörü ile ilgili araştırmalar yapmak için sentezlenmiştir. Nitekim 2C-B-Fly, 5HT_{2A} reseptörüne potent bir şekilde bağlanmaktadır. Son yıllarda bazı 2C-Fly bileşiklerinin monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Wagmann, Brandt, Stratford, Maurer ve Meyer, 2019a). Feniletilamin yapısında flor sübstitüsyonu, bu gruptaki bileşiklerin psikoaktif etkilerini büyük oranda değiştirmektedir (etkinin tamamen kaybindan artması veya süresinin uzamasına kadar) (Trachsel, 2012). Oral yol, feniletilaminlerin en yaygın kullanım şeklidir. Feniletilamin türevleri nedeniyle bazıları ölümlü sonuçlanan çeşitli vaka raporları bildirilmiştir (Elliott, 2000; De Letter, Coopman, Cordonnier ve Piette, 2001; Andreasen, Telving, Birkler, Schumacher ve Johannsen, 2009; Maas, Wippich, Madea ve Hess, 2015; Iwersen-Bergmann ve diğerleri, 2019).



Şekil 2.10. Bazı feniletilamin türevlerinin kimyasal yapısı (Andreasen ve diğerleri, 2009; Holler ve diğerleri, 2014; Nikolaou, Papoutsis, Stefanidou, Spiliopoulou ve Athanaselis, 2015; Wagmann ve diğerleri, 2019b)

2.5.5. Fensiklidin tipi stimülanlar

Fensiklidin tipi stimülanlar, yapısal olarak arilsikloheksilamin iskeleti taşıyan, fensiklidin ve ketaminle yapısal benzerlik gösteren maddelerdir (Şekil 2.11). Fensiklidin, 1967 yılına kadar ABD’nde enjektebl genel anestezik olarak kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda, disfori, konfüzyon, deliryum ve psikoz gibi olumsuz yan etkileri nedeniyle geri çekilmiştir. 1960’ların ortasında uyuşturucu pazarında görülmeye başlamış ancak öngörülemeyen disforik reaksiyonlar nedeniyle fazla popüler olmamıştır. İlginç bir şekilde 21. yy’da yeniden piyasada görülmeye başlanmıştır. Sentezinin kolay olması ve düşük maliyeti nedeniyle, kasıtlı olarak LSD, meskalin, psilosibin gibi pazarlanmakta veya diğer yasadışı maddelerde kontaminant olarak bulunmaktadır. Fensiklidin, halk arasında melek tozu olarak bilinmektedir (Bertron, Seto ve Lindsley, 2018).



Şekil 2.11. Fensiklidin ve ketaminin kimyasal yapısı (Lodge ve Mercier, 2015)

Fensiklidin tipi stimülanlar, merkezi sinir sistemi üzerinden uyarıcı ve disosiyatif etkiler gösterir. Dissosiyatifler, beyindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü üzerinden etki eden, kişinin kendisinden ve çevresinden kopuş hissi yaratan bir halüsinojen sınıfıdır. Ketamin, beşeri ve veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılan, DSÖ tarafından listelenen genel anestezik bir ilaçtır (WHO, 2019). Bununla birlikte, ketaminin tıbbi olmayan kullanımı ve buna bağlı bir dizi ciddi sağlık sorunu, 1980’lerden beri bilinen bir konudur. DSÖ’nün 2015 yılındaki araştırmasında, 32 ülkede ketaminin tıbbi olmayan kullanımı bildirilmiştir.

Fensiklidin tipi stimülanlar hakkında çok sınırlı bilgi mevcuttur. Akut fensiklidin zehirlenmesi, nörolojik ve fizyolojik anormallikler, sersemlik, uyuşukluk veya hafif şiddetten derin komaya kadar çok çeşitli davranışsal/psikolojik etkilere neden olur.

Davranışsal toksisite belirtileri psikiyatrik sendromlara benzemektedir. Fensiklidinin şiddet içerikli davranışlara neden olduğu öne sürülmektedir. Ketamin kullanımı ile ilişkili olarak hipertansiyon ve akciğer ödemi gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin ketaminle diğer maddelerin birlikte kullanımı nedenli olabileceği de düşünülmektedir.

2.5.6. Aminoindanlar

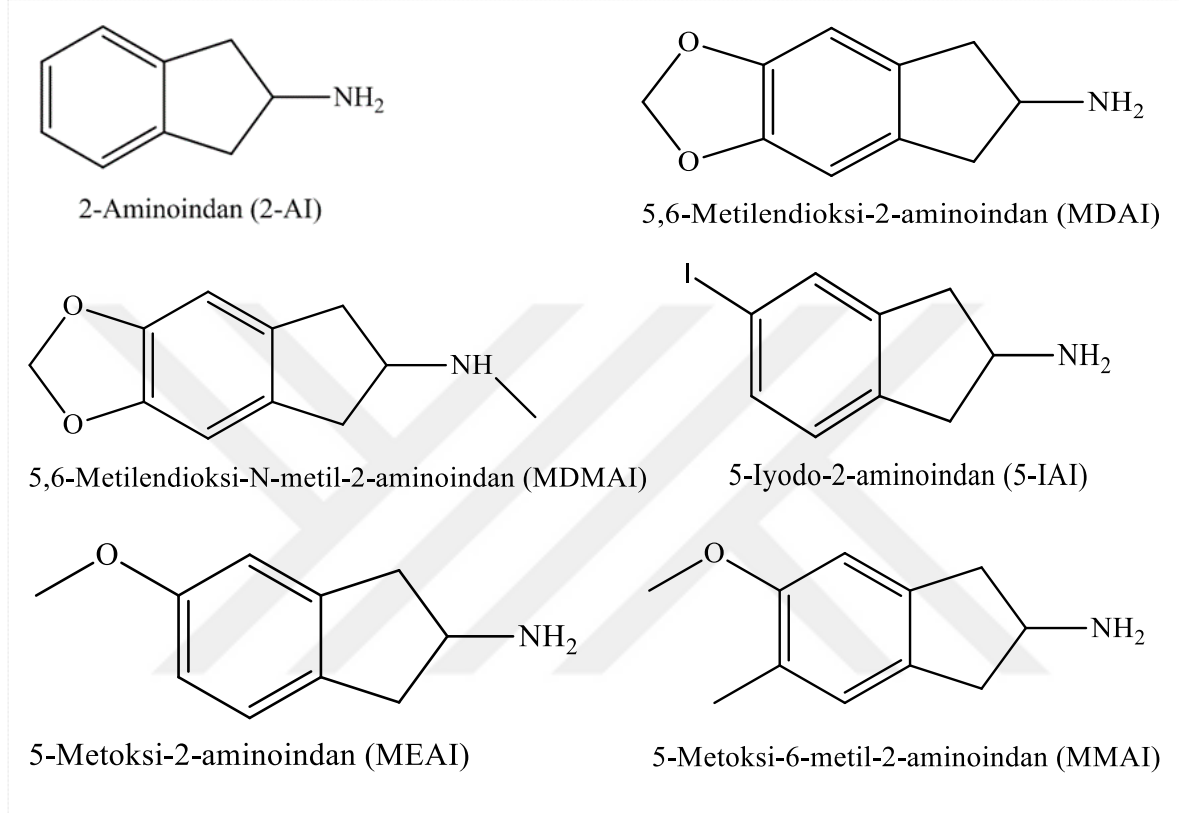
Yeni psikoaktif bileşiklerin az bilinen madde sınıflarından biri de 2-aminoindan (2,3-dihidro-1H-inden-2-amin) çekirdeğine sahip aminoindanlardır.

Aminoindanlar, özellikle sentetik katinonların yasaklanmasından sonra uyuşturucu pazarında popüler hale gelmeye başlamıştır. Bazı internet sitelerinin araştırma kimyasalları adı altında aminoindan türevlerinin reklam ve pazarlamasını yapması, katinon türevlerinden sonra yeni bir ‘yasal tasarım maddeler’ dalgasının yayılmasına yol açmıştır (Sainsbury, Kicman, Archer, King ve Braithwaite, 2011). İlk sentezlenen aminoindanlardan 5,6-Metilendioksi-N-metil-2-aminoindan (MDMAI), MDMA’nın yasal ve nörotoksik olmayan alternatifi şeklinde pazarlanmıştır. Günümüzde aminoindanların eğlence amaçlı kullanımına yönelik minimum düzeyde bilgi mevcuttur (Pinterova, Horsley ve Palenicek, 2017).

Aminoindan esasen, α karbonu ve aromatik halka arasındaki köprü nedeniyle rijit bir amfetamin analogudur (Fuller, Baker ve Molloy, 1977). Ana yapı, aromatik halka süstitüsüyonu, metilendioksi köprüsünün takılması veya N-alkilasyon gibi çeşitli yollarla değiştirilebilmektedir (Şekil 2.12).

İlk olarak, yapılarındaki amino ($-NH_2$) grupları nedeniyle efedrin gibi güçlü vazoaktif ve bronkodilatör etkili olabilecekleri varsayılmıştır. Daha sonraki yıllarda bir dizi aminoindan türevi, antiparkinson ilaç geliştirme niyetiyle sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbirisi farelerde, parkinson-benzeri semptomları baskılamamış ve dopaminerjik özellik göstermemiştir. Ancak bazı moleküller, güçlü MAO inhibisyonu ve analjezik aktivite göstermiştir (Kalir, Sabbagh ve Youdim, 1981). Yüksek MAO tip B seçiciliğine sahip, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler veya semptomimetik yan etkiler göstermeyen bir aminoindan türevi, Parkinson hastalığının tedavisinde onaylanmıştır. Günümüzde rasajilin olarak bilinmektedir (Youdim, Gross ve Finberg, 2001). Rasajilin ile analogu selejilin

arasındaki en önemli fark metabolitlerinden kaynaklanmaktadır. Rasajilinin metaboliti aminoindan iken, selejilinin metaboliti L-amfetamin ve L-metamfetamindir. Dolayısıyla, rasajilinin kullanımının ardından amfetamin-benzeri yan etkiler görülmemektedir (Knudsen Gerber, 2011).



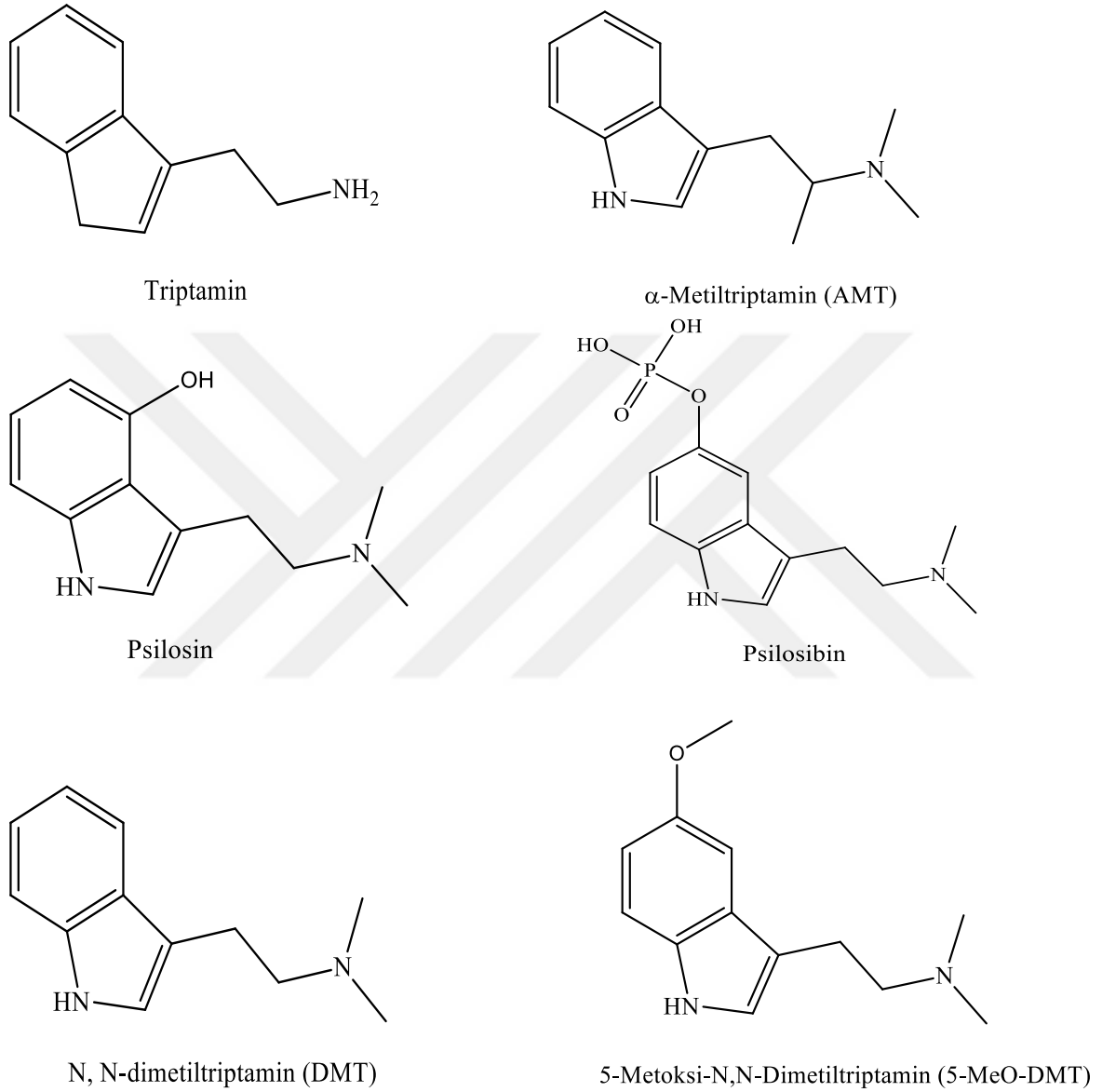
Şekil 2.12. Bazı aminoindan türevlerinin kimyasal yapısı (Brandt ve diğerleri, 2013; Shimshoni, Sobol, Golan, Ben Ari ve Gal, 2018)

Aminoindan türevleri, oldukça potent seratonin salınımını indükleyici ajanlardır, empatojenik ve entaktojenik etkiler üretirler. Aminoindan bileşikleriyle akut toksisite ve ölümcül zehirlenme vakaları rapor edilmiştir. *Serotonin sendromu*, bu ölümlerin olası nedeni olarak değerlendirilmektedir. Beyindeki seratonin düzeylerinin artması sonucu gelişen *Serotonin sendromu* 'nda, taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, çene kilitlenmesi, nöbet ve solunum durması görülmektedir (Corkery, Elliott, Schifano, Corazza ve Ghodse, 2013).

2.5.7. Triptaminler

Yeni psikoaktif madde grubu triptaminler, kimyasal yapı olarak indolalkilamin türevleridir. Canlı türlerinde bulunan seratonin, melatonin, bufetonin gibi nörotransmitter ve hormonlar, doğal triptaminlerdir. Triptaminlerin çoğu, bitki, mantar (*Psilocybe mexicana*) ve

hayvanlarda bulunan psikoaktif halüsinojenlerdir. DMT (*N, N*-dimetiltriptamin), α -metiltriptamin (AMT), psilosibin, 5-metoksi-*N,N*-dimetiltriptamin (5-MeO-DMT) bu grupta bulunan bazı örneklerdir (Şekil 2.13) (Collins, 2011).



Şekil 2.13. Bazı indolalkilamin türevlerinin kimyasal yapısı (Araújo, Carvalho, Bastos Mde, Guedes de Pinho ve Carvalho, 2015)

Serotonin reseptör afinitesine sahip olan triptaminler, klasik ya da seratonerjik halüsinojenlerin geniş bir sınıfı olarak bilinmektedir. En iyi bilinen triptaminler, Azteklerin kutsal mantarlarında bulunan psilosibin ve Güney Amerika'da sosyokültürel ve ritüel bağlamda tüketilen Ayahuasca psikoaktif içeceğinde bulunan DMT'dir. Son yıllarda, AMT, 5-MeO-DMT, 5-metoksi-*N,N*-diisopropiltriptamin (5-MeO-DIPT) gibi sentetik triptamin

türevleri pazarda görülmeye başlamıştır. Triptaminlerin çıkış kaynağı, esasen doğal kaynaklarda bulunan triptaminlerdir. En yaygın olarak bilinen triptamin içeren halüsinojenik mantarlar, *Psilocybe* türleridir ve dünya genelinde ‘büyülü mantarlar’ (*magic mushrooms*) olarak bilinmektedir (Araújo ve diğerleri, 2015).

Çeşitli metillenmiş triptamin türevleri, insanlarda da endojen bileşikler olarak tespit edilmiştir. Ancak biyolojik rolleri halen bilinmemektedir. 5-MeO-DMT, insan epifiz bezinde sentezlenmektedir. Hem epifiz bezinde hem de idrarda tespit edilmiştir (Narasimhachari ve diğerleri, 1971; Guchhait, 1976).

2.5.8. Bitki kökenli maddeler

Bu grup, *Salvia divinorum*, *Datura stramonium*, Ayahuaska, *Mitragyna speciosa* (kratom), kava ve *Catha edulis* (khat) gibi psikoaktif bitkileri içermektedir. 'Ruhların şarabı' olarak da bilinen Ayahuasca çayı, tek başına *Banisteriopsis caapi* veya *Psychotria viridis*'den elde edilen, içeriğindeki DMT nedeniyle halüsinojenik bir içecektir (Araújo ve diğerleri, 2015). 2016 yılında dünya genelinde yakalanan uyuşturucu madde miktarlarındaki en keskin artış, 7 kat büyüme ile bitki kökenli yeni psikoaktif maddelerde görülmüştür (UNODC, 2018b). 2016- 2017 yılında dünya genelinde en fazla ele geçirilen bitki bazlı psikoaktif maddeler, üst üste iki yıl kratom, ardından khat ve daha az miktarlarda *Datura stramonium* olmuştur. Hiçbiri uluslararası kontrol altında değildir. Kratom'un çoğu, Malezya, Tayland ve Myanmar'da ele geçirilmiştir (UNODC, 2019d).

2.5.9. Diğer maddeler

2013 yılından bu yana önemli ölçüde büyüme gösteren ‘Diğer maddeler’ grubu, diğer gruplara dahil edilemeyen, yapısal olarak çeşitlilik gösteren molekülleri içermektedir. 2017 yıl sonu itibarıyla ‘Diğer maddeler’ grubundaki madde sayısı 155’e ulaşmıştır. Psikoaktif etkili reçeteli ilaçları, fentanil analoglarını ve benzodiazepin türevlerini içermektedir. Bu gruptaki maddeler, birbirlerinden farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. **Klasik halüsinojenler (psikedelikler)**, spesifik serotonin reseptör aktivitesi göstererek halüsinasyon üretirler. Bu gruptaki moleküller, bilinen geleneksel halüsinojenlerden 2C-B, LSD (liserjik asit dietilamid) ve DMT'nin (ruh molekülü) etkilerini taklit ederler. **Opioidler**, yapısal olarak çeşitlilik gösteren merkezi sinir sistemi depresanlarıdır. Analjezi gibi morfin

benzeri etkilere yol açmaktadır. **Sedatif/hipnotikler**, merkezi sinir sistemi depresanlarıdır. Uluslararası kontrolde olan benzodiazepinler, diazepam ve alprazolamın etkilerini taklit ederler. **Stimülanlar**, dopamin, serotonin ve nöradrenalin üzerinden kokain, amfetamin, metamfetamin ve ekstazinin etkilerini taklit eden ve diğer gruplara dahil olmayan bileşikler içermeaktadır (UNODC, 2018a).

‘Diğer maddeler’ grubu altında değerlendirilen ve suistimal edilen benzodiazepinler, tıbbi amaçlı kullanılan benzodiazepinlere farmakolojik açıdan benzemektedir. Yine de uyuşturucu pazarında 2007 yılından itibaren görülmeye başlanan yeni tasarım benzodiazepin türevlerinin, klinik ve farmakolojik profilleri tam olarak belirlenmemiştir. Şimdiye dek, AUUBİM’ne, düşük dozlarda bile son derece güçlü etkileri olan 29 yeni benzodiazepin türevi (fenazepam, etizolam, pirazolam, diklazepam, nifoksipam, adinazolam, bentazepam...) bildirilmiştir (Orsolini ve diğerleri, 2020, baskıda).

2.6. Sentetik Kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler veya sentetik kannabinoid reseptör agonistleri, anandamid ve 2-AG ile benzer şekilde, beyin ve diğer periferik organlardaki kannabinoid reseptörlerine (CB₁ ve CB₂) bağlanarak, Δ^9 -THC ile benzer ancak daha güçlü etkiler gösteren ve son yıllarda uyuşturucu pazarında popüleritesinin arttığı görülen sentetik maddelerdir (Bretteville-Jensen ve diğerleri, 2013; Spaderna ve diğerleri, 2013; Mills ve diğerleri, 2015). Sentetik kannabinoidler, 251 türev sayısı ile en hızlı evrilen ve en büyük yeni psikoaktif madde grubudur (UNODC, 2018a). Ancak bu sayı, buzdağının sadece görünen kısmı olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada NPS Finder isimli bir web tarayıcısı ile (<https://npsfinder.com/>) sentetik kannabinoidlerden bahsedilen online platformlar taranmıştır. Bu web tarama/navigasyon yazılımı ile 1103 sentetik kannabinoid molekülü tanımlanmıştır. Bunlardan 863’ünün Avrupa ve uluslararası yeni psikoaktif madde veritabanlarında listelenmediği belirtilmiştir (Zangani ve diğerleri, 2020, baskıda).

Sentetik kannabinoid reseptör agonistleri, ilk olarak 1970’lerde, CB₁ ve CB₂ reseptörlerinin nöroregülatör etkilerinden faydalanmak amacıyla potansiyel terapötik ajanlar olarak geliştirilmiştir. Sentetik kannabinoidler, *kenevir* bitkisinde bulunan parsiyel agonist ve antagonist fitokannabinoidlerden farklı olarak, tam CB₁ ve CB₂ reseptör agonistleridir. Sentetik kannabinoid reseptör agonistlerinin psikoaktif etkileri (muhtemelen toksik etkileri

de) tam reseptör agonistleri olarak hareket etmelerinden ve CB₁ reseptörü üzerindeki güçlü etkilerinden kaynaklanmaktadır (Potts, Cano, Thomas ve Hill, 2020). Sentetik kannabinoidler başlangıçta farmakolojik araştırmalar için tasarlanmış olsa da, henüz hiçbir grup üyesi tıbbi kullanım için onaylanmamıştır (UNODC, 2017). Ancak kimyasal yapı olarak Δ^9 -THC'e benzeyen nabilon (Cesamet®) bulantı/kusma ve nöropatik ağrının tedavisinde ve Δ^9 -THC 'ün sentetik izomeri dronabinol (Marinol® veya Syndros®) ise, AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) hastalarında görülen anoreksiya ve kemoterapi sonrası bulantı ve kusmanın tedavisinde onaylanmıştır (Ulugöl, 2018).

2004 yılının başlarında, sentetik kannabinoid reseptör agonistlerinin güçlü esrar benzeri etkiler ürettiğini bilen gizli 'sokak' kimyagerleri, farmasötik araştırmalar için halka açık bilgileri (aminoalkilindol kannabinoidlerinin sentez ve yapı-aktivite ilişkisi verilerini), eğlence amaçlı ürünler geliştirmek için kullanmıştır. Sentezledikleri kannabinoidleri, 'Spice' ve 'K2' gibi isimlerle doğal bitkisel karışımlar halinde pazarlamaya başlamışlardır (Potts ve diğerleri, 2020). İnternet üzerinden renkli, ilgi çekici ambalajlarda pazarlanan sentetik kannabinoidler, başlangıçta şamanların geleneksel olarak kullandıkları bitkilere benzetilmiştir. Sentetik kannabinoid içeren ürünlerin içerikleri, isimleri ve ambalajları ülkesel ve bölgesel farklılık göstermektedir. Resim 2.2'de yaygın olarak bilinen Spice ve K2 markalarının sentetik kannabinoid ürünleri gösterilmektedir (Le Boisselier, Alexandre, Lelong-Boulouard ve Debruyne, 2017).



Resim 2.2. Spice ve K2 (Seely, Lapoint, Moran ve Fattore, 2012; Mills ve diğerleri, 2015)

Sentetik kannabinoidler sentezlendikten sonra etanol veya asetonda çözülerek bitki yapraklarına püskürtülmektedir. Damiana (*Turnera diffusa*), melisa, kenevir (esrar), nane, kına, hint kınası, ada çayı, yavşan otu, kekik gibi bitkiler kullanılmaktadır. Türkiye'de kağıt üzerine emdirilmiş sentetik kannabinoid de ele geçirilmiştir (TUBİM, 2019). Genellikle

‘çeşitli bitkilerden doğal materyaller içerir’ veya ‘insan tüketimi için değildir’ şeklinde etiketlenmektedir. Gerçekte ürünün tek doğal kısmı, sentetik kannabinoidlerin püskürtüldüğü kuru bitki veya bitki karışımıdır. Her üründe kullanılan sentetik kannabinoid bileşiklerin sayısı, kombinasyonu ve konsantrasyonu birbirinden o kadar farklıdır ki, etkileri kesin olarak tahmin etmek imkansızdır. Tek bir ürün, genellikle üç veya dört farklı sentetik kannabinoid karışımı içerebilir. Bazı durumlarda, mefedron, metamfetamin ve piperazin gibi diğer psikoaktif maddeleri de içerebilir. Dahası, gizli kapaklı yapılan imalat işlemi sırasında, sentetik maddeler bitki yaprakları üzerinde eşit olmayan şekilde dağılır ve bazı kısımlarda beklenenin üstünde konsantrasyonda sentetik kannabinoid içerebilmektedir. Sentetik kannabinoidlerin yüksek potensi nedeniyle, her ürün için gereken sentetik kannabinoid miktarı birkaç miligram civarındadır. Bu, her bir kilogram tozdan binlerce paket sentetik kannabinoid içeren bitki karışımı üretilebileceği anlamına gelmektedir (Gürdal ve diğerleri, 2013; Cooper, 2016; EMCDDA, 2017). Esrara alternatif olarak satılan sentetik kannabinoidler, bir veya daha fazla kannabinoid bileşiği içeren bir bitki karışımı veya tütsü formunda olabildiği gibi toz, tablet veya sıvı formda da bulunabilmektedir. Her ne kadar puro, sigara, e-sigara veya nargile gibi içilmek suretiyle kullanılsalar da (Castellanos ve Gralnik, 2016), buharlaştırarak veya oral, dil altı, nazal, intravenöz veya rektal uygulamalar hakkında da raporlar bulunmaktadır (Vandrey, Dunn, Fry ve Girling, 2012; Assi, Marshall, Bersani, ve Corazza, 2020). Sentetik kannabinoid içeren ürünler, Avrupa ve Amerika’da ‘Spice’ ve ‘K2’, Türkiye’de ise ‘Bonzai’ veya ‘Jamaika’ sokak adıyla bilinmektedir (Pakış ve Polat, 2016).

İlk olarak Clemson Üniversitesi’nden kimyager John W. Huffman tarafından sentezlenmiş ve kimyagerin ismi ile anılan JWH-018, sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik aktivitesi nedeni ile kötüye kullanımı yüksek olan ve en çok tercih edilen sentetik kannabinoiddir. 2008 yılına kadar sentetik kannabinoid içeren bitkisel ürünlerde çoğunlukla JWH-018 ve CP47,497-C8 bulunmaktaydı. JWH-018 ve CP47,497-C8’in pek çok ülke tarafından yasadışı kapsama alınmasının ardından, yapısal olarak çok çeşitli ikinci ve üçüncü nesil türevler piyasada görülmeye başlanmıştır (Armenian ve diğerleri, 2018; Bilel ve diğerleri, 2020). Sentetik kannabinoidlerle ilgili en büyük handikaplardan biri de teorik olarak çok sayıda yapısal varyantının mümkün olmasıdır. Son yıllarda, bilimsel literatürde örneği olmayan sentetik kannabinoidler, adli örneklerde tespit edilmiştir.

Sentetik kannabinoidlere yönelik diğer sorunlardan biri, bitkisel ürünlerin sürekli değişen içerikleri ve içerikteki maddelerin etkilerinin tam olarak bilinmemesidir. Sürekli olarak yeni analogların sentezlenmesi ve sentetik kannabinoid çeşitliliğinin her geçen gün artmasının nedeni, yasal engelleri aşmaktır. Bu kadar çeşitli kimyasal yapıdaki sentetik kannabinoid bileşiğinin takibi ve toksikolojik analizi oldukça zordur. Kimyasal yapı olarak farklı ve çeşitli bir grup olduğundan, rutin tarama testlerinde tespit edilememektedir. Sentetik kannabinoidlerin tespiti, ultra yüksek-performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC), gaz kromatografisi-tandem kütle spektroskopisi (GC-MS/MS) gibi sofistike analiz yöntemlerini gerektirmektedir (Staeheli ve diğerleri, 2019). Ayrıca yeni sentezlenen sentetik kannabinoidlerin kütle spektrometresi sisteminde kayıtları ve referans standartları bulunmamaktadır. CP-47,497-C8 gibi bazı sentetik kannabinoidlerin ve metabolitlerinin idrardaki konsantrasyonunun çok düşük olması, standart laboratuvar incelemeleriyle saptanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, sentetik kannabinoidlerin kan, idrar gibi biyolojik materyallerde tespiti oldukça zordur (Kevin ve diğerleri, 2017; Fabregat-Safont ve diğerleri, 2020). Sentetik kannabinoid kullanımını belirlemek için, idrar, kan, tükürük ve saç örnekleri kullanılmaktadır (Franz ve diğerleri, 2018; Williams, Martin ve Galettis, 2019). Özellikle düzenli idrar takibi gerektiren durumlarda ve bazı alt popülasyonlarda (ehliyet, adli tıbbi olgu ve olaylara karışanlar, denetimli serbestlik kapsamındaki kişiler, askeri personel, evsizler, mahkumlar gibi), standart testlerle saptanamamaları, yoğun psikoaktif etkileri ve ucuz olmaları (esrardan bile) gibi sebeplerle kullanımları giderek artmaktadır (Pakış ve Polat, 2016).

2.6.1. Dünya’da ve Türkiye’de sentetik kannabinoid yakalama, el koyma ve kullanımına yönelik epidemiyolojik veriler

Sentetik kannabinoidlerin sayısı ve çeşitliliği son yıllarda (özellikle 2013-2016 yılları arasında) dramatik bir artış göstermiştir. Psikoaktif özelliklerinin esrara göre çok daha yoğun ve güçlü olması nedeniyle popülaritesi ve kötüye kullanım oranları hızla artmıştır (İbiloğlu, Atlı ve Güneş, 2017). Neredeyse her gün, uyuşturucu pazarında yeni, farklı, daha potent bir sentetik kannabinoid türevi görülmektedir. Potansiyel zararları, toksik etkileri, metabolitleri, analitik dedeksiyon yöntemleri bilinmeyen bu türevler, yasal otoriteler ve bilim insanları için büyük bir sorun teşkil etmektedir.

BMUSO'nin Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre, 2010 yılı ve sonrasında dünya genelinde ele geçirilen yeni psikoaktif maddelere sentetik kannabinoidler domine etmektedir. Sentetik kannabinoid yakalama olayı bildiren ülke sayısı nispeten istikrarlı seyretmektedir, ancak el konan miktarlarda 2014'ten beri keskin bir azalma söz konusudur. Yine de 2016 yılında ABD (5 ton), Rusya (0,7 ton) ve Türkiye (0,6 ton)'de büyük miktarlarda sentetik kannabinoid ele geçirilmiştir (UNODC, 2018a). 2017 yılında da en fazla ele geçirilen yeni psikoaktif madde, sentetik kannabinoidler olmaya devam etmiştir, bunu ketamin, sentetik katinonlar, triptaminler ve feniletilaminler izlemiştir (UNODC, 2019d).

Herhangi bir belirli kannabinoidin kullanım yaygınlığını belirlemek oldukça zordur, çünkü çoğunlukla kullanıcılar kullandıkları sentetik kannabinoid türünü bilmemektedir. Ayrıca, sentetik kannabinoidler, yasadışı kapsama alınmış olsalar bile, özellikle sokak ya da hapisanede yaşayan marjinal gruplar arasında yaygın bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. BMUSO'ne 2012-2018 yılları arasında bildirilen ve piyasada kalma açısından istikrarlı seyreden sentetik kannabinoid türevleri: 5F-APINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, AKB-FUBINACA, AM-2201, APINACA, JWH-018, JWH-081, JWH-122, JWH-203, JWH-210, JWH-250, MAM-2201, PB-22, QUCHIC, RCS-4, UR-144, XLR 11'dir (UNODC, 2019a).

Sentetik kannabinoid kullanım prevalansına yönelik veriler, türev sayısındaki fazlalık, yeni türevlerin ortaya çıkış hızı, terminolojideki karmaşıklık, örneklem seçimi ve metodolojik farklılıklar gibi nedenlerle sınırlıdır. Bununla birlikte, ülkelerin genel nüfus anketlerindeki sentetik kannabinoid kullanımı ile ilgili verileri birleştirildikçe durum hakkındaki bilgiler de netleşmektedir. AUUBİM'nin raporuna göre Avrupa'da genel popülasyonda sentetik kannabinoid kullanım oranı düşüktür. Avrupa ve ABD'nde sentetik kannabinoid kullanım oranı açısından kayda değer farklılık vardır. 2014 yılındaki ABD prevalans verilerine göre, 2013 ve 2012'de sırasıyla % 7,9 ve % 11,3 olan 17-18 yaş grubunda sentetik kullanım oranı, 2014 yılında %5,8'e düşse de, genel olarak Avrupa Devletleri'nden yüksek bir seyir izlemektedir (EMCDDA, 2017). 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, yaşamboyu sentetik kannabinoid kullanım prevalansının genel popülasyonda %4 (Macaristan) ve %0,2 (İngiltere ve Galler) arasında değiştiği belirtilmiştir (Loeffler, Delaney ve Hann, 2016).

Sentetik kannabinoid ürünlerinin en ilginç özelliklerinden biri de kitlesel zehirlenmelere neden olmalarıdır (Moritz ve diğerleri, 2018; Navon ve diğerleri, 2019, baskıda). Son birkaç

yıldır ABD ve Rusya'da yüzlerce insanı etkileyen bu büyük bir sorun olmuştur. 2014 yılında Rusya'da iki hafta içerisinde MDMB-FUBINACA'ya bağlı 15 ölüm ve 600'den fazla zehirlenme vakası bildirilmiştir. 2015 yılında ABD'nde ortaya çıkan büyük bir kitlesel zehirlenme, ADB-FUBINACA adı verilen bir maddeye bağlanmıştır (EMCDDA, 2017).

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)'in yayımladığı Türkiye Uyuşturucu Raporları'na göre, ülkemizde ilk defa 2010 yılında "bonzai" sokak ismi ile görülen sentetik kannabinoidlerin çeşitliliği ve ele geçirilen miktarları giderek artmakta ve toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir sorun haline gelmektedir. TUBİM'in 2014 yılında yayımladığı *Türkiye Uyuşturucu Raporu*'na göre, sentetik kannabinoid ile ilişkili olay sayısında son yıllarda dramatik bir artış gözlenmekte ve sentetik kannabinoid bağımlılığı, 'Yüksek Riskli Madde Kullanımı (HRDU)' kapsamında değerlendirilmektedir (TUBİM, 2014).

Türkiye'de 2012 yılında sentetik kannabinoidlerle ilişkili olay sayısında bir önceki yıla göre yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış yaşanmıştır. 2012 yılı içerisinde meydana gelen sentetik kannabinoid olaylarının %89,71'i İstanbul'da gerçekleşmiştir. Sentetik kannabinoid olaylarının %96,30'unun Avrupa'dan Türkiye'ye giriş bölgesi olan Marmara Bölgesi'nde yer alan illerde meydana geldiği gözlenmiştir (TUBİM, 2013). Sentetik kannabinoidler, ilk olarak 2011 yılında Türkiye'de 26 farklı ilimizde yakalanmışken, bu sayı 2012 yılında 43'e, 2013 yılında ise 70 farklı ile yükselmiştir (Şekil 2.14).

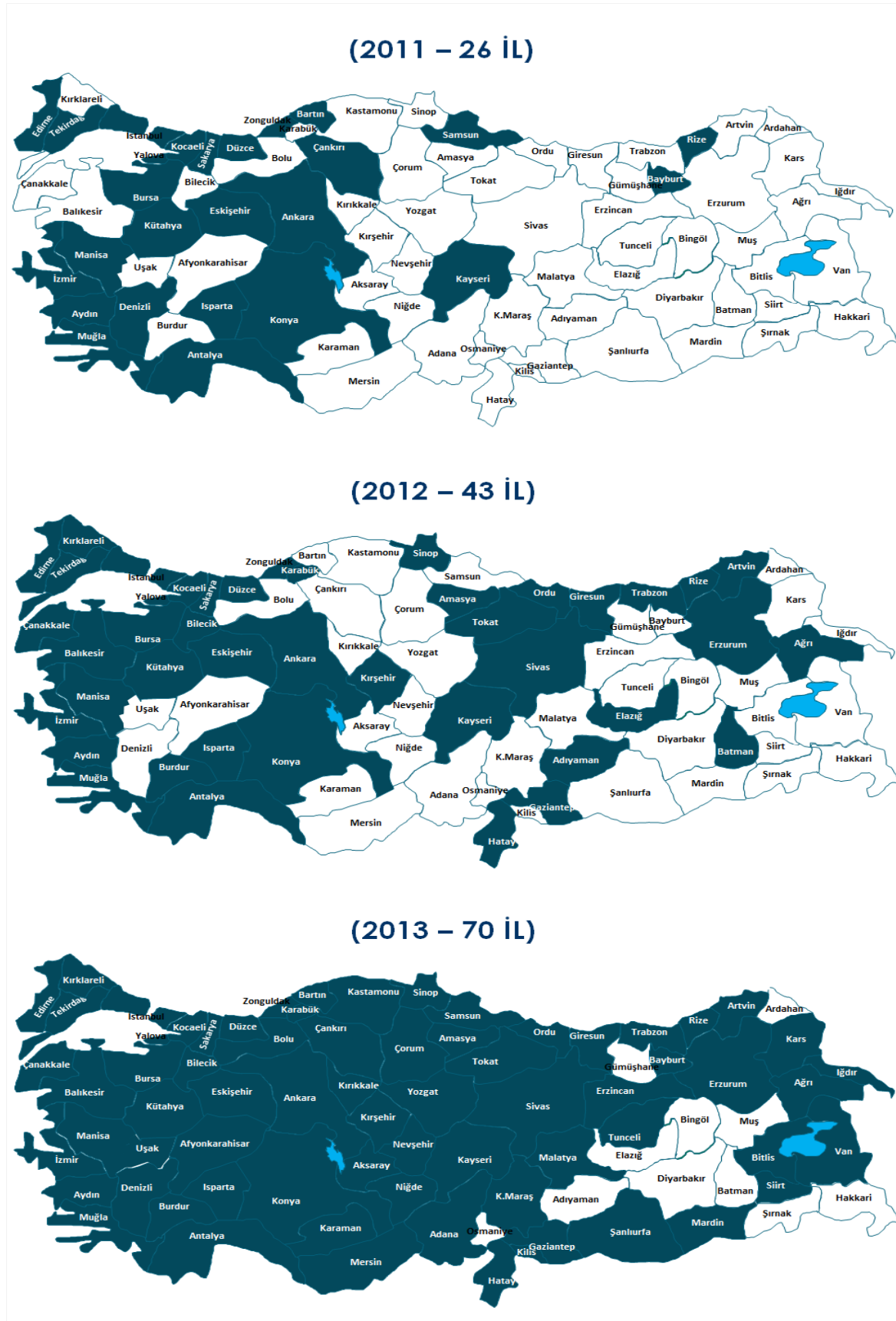
Türkiye'de sentetik kannabinoid bileşiklerinin miktar ve çeşitliliği 2011-2015 yılları arasında önemli ölçüde artmıştır. 2011-2015 yılları arasında Adli Tıp Kurumu kayıtlarındaki narkotik olgularda, 28 farklı sentetik kannabinoid çeşidi tespit edilmiştir. Analiz edilen bitkisel ürünler genel olarak birden fazla sentetik kannabinoid türevi içermektedir. ADB-FUBINACA'nın Türkiye'de en yaygın görülen sentetik kannabinoid türevi olduğu belirtilmiştir (Gol ve Cok, 2017). Ankara Adli Tıp Kurumu Narkotik Şubesi'nin talebi üzerine Türkiye'de 2016 ve 2017 yılları arasında gerçekleşen 1357 adli olaya ait rapor incelenmiş ve ele geçirilen ürünler analiz edilmiştir. Sentetik kannabinoidler, iki yıllık dönemde el konulan yeni psikoaktif maddeler arasında en yüksek miktarda (2311.405 g) tespit edilen yeni psikoaktif madde grubu olmuştur (Gol ve Cok, 2019).

Ülkemizde sentetik kannabinoid üretimi tespit edilmemiştir. Çin, ABD, KKTC, Almanya, İspanya, Hollanda, Portekiz, İngiltere ve Macaristan gibi ülkelerden yasa dışı getirilmektedir (TUBİM, 2013). Sentetik kannabinoid kaçakçılığında Türkiye hedef ülke konumundadır. Sentetik kannabinoidler, Avrupa ülkeleri ile birlikte ABD ve Çin gibi ülkelerden yasa dışı yollarla Türkiye'ye getirilmektedir. Türkiye'de kurutulmuş değişik bitki yapraklarına püskürtülmüş halde veya sıvı, toz ve tablet halde yakalamaları mevcuttur (TUBİM, 2014).

Türkiye'de 2012 ve 2014 yılları arasında acil servise başvuran 197 sentetik kannabinoid zehirlenmesi vakasından 2'sinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Bonzai kullanımının Türkiye'de özellikle 2014 haziran ayında belirgin şekilde arttığı vurgulanmıştır (Aksel, Bozan, Kayaci, Guneysel ve Sezgin, 2015).

Türkiye'de 2018 yılında bonzai sokak adıyla bilinen sentetik kannabinoid ile ilişkili olay ve şüpheli sayılarında bir önceki yıla göre azalma olsa da, yakalama miktarlarında bir önceki yıla göre %30,27 oranında artış gerçekleşmiş ve yıl içerisinde toplam 1248 kg sentetik kannabinoid ele geçirilmiştir. 2018 yılında 657 madde bağlantılı ölüm olayının yaklaşık yarısında (%45,8) sentetik kannabinoid tespit edilmiştir. 301 ölüm vakasının 147'sinde (%48,8) tek başına ölüm nedeni sentetik kannabinoidlerdir. 2018 yılında madde bağlantılı ölümlerin en yaşlısı, 71 yaşında ve sentetik kannabinoid kullanımına bağlı gerçekleşmiştir. 2018 yılında tedavi gören hastaların tedavi gördükleri madde türlerine göre dağılımları incelendiğinde, %12,9 ile ikinci sırada sentetik kannabinoid nedeni olduğu görülmüştür (TUBİM, 2019).

2015 yılında yapılan bir çalışmada, son sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin sentetik kannabinoidler hakkındaki farkındalık düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya katılan 148 öğrencinin %17,6'sı, sentetik kannabinoidleri ilk defa duyduğunu, %16,4'ü sentetik kannabinoidlerin yasal olduğunu, %16,2'si ise sentetik kannabinoidlerin uyuşturucu olmadığını belirtmiştir (Beyhun, Can, Topbas, Cankaya ve Ketenci, 2016). Çalışmanın sonuçları, Türkiye'de sentetik kannabinoid tehlikesine karşı farkındalığın artırılması gerektiğine işaret etmektedir.



2.6.2. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması, isimlendirilmesi, kimyasal yapı-aktivite ilişkisi

Suistimal potansiyeli ve toksisite gibi sentetik kannabinoidlere yönelik olumsuz çağrışımlara bir yana, esasında bu bileşikler terapötik amaçla CB₁ ve CB₂ reseptör ligandları olarak geliştirilmiştir. Dolayısıyla kannabinoid reseptör afiniteleri, selektiviteleri ve farmakolojik özellikleri (agonist/ters agonist/antagonist) birbirlerinden farklılık göstermektedir.

Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapı, lipofilité, CB₁ ve CB₂ bağlanma aktiviteleri ve selektivitelerine göre farklılaştığı 4 ana grup vardır: Klasik kannabinoidler, klasik olmayan kannabinoidler, hibrid kannabinoidler ve aminoalkilindoller (Çizelge 2.6).

Çizelge 2.6. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması (Howlett ve diğerleri, 2002; UNODC, 2011; Karila, Benyamina, Blecha, Cottencin ve Billieux, 2016)

Klasik Kannabinoidler	Klasik olmayan kannabinoidler	Hibrid kannabinoidler	Aminoalkilindoller
HU-210, HU-211, AM-906, AM-411, O-1184 O-1238 Nabilon desasetil-L-nantradol Levonantradol	Sikloheksilfenoller veya CP-47,497-C8, CP-55,940, CP-55,244 gibi 3-arilsikloheksanoller	Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonu, örn; AM-4030	Naftoilindoller (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212), Fenilasetilindoller (JWH-250, JWH-251), Naftilmetilindoller ve Benzoilindoller (pravadin, AM-694, RCS-4)
Eikozanoidler	Diğerleri		
Anandamid	Diarilpirazoller (selektif CB ₁ antagonisti)		
Diğer sentetik analoglar (metanandamid)	Naftoilpiroller (JWH-307) Naftilmetilindenler veya naftalen türevleri		

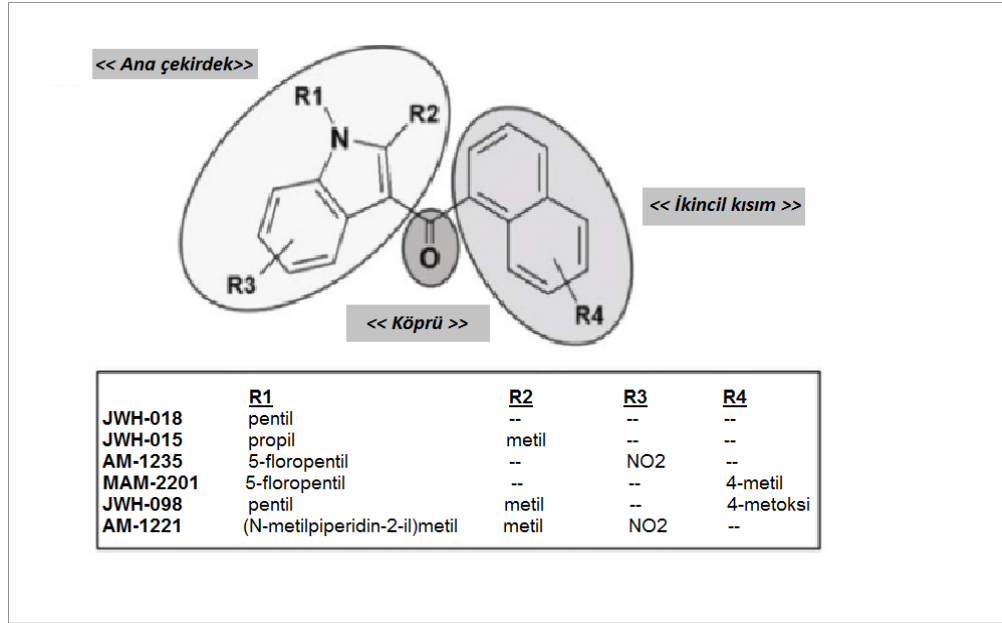
Klasik kannabinoidler, Δ^9 -THC gibi trisiklik dibenzopiran halkası taşımaktadır. En fazla araştırılan klasik kannabinoidler, esrarın psikoaktif bileşenleri Δ^9 -THC ve Δ^8 -THC'den sonra HU-210 ve desasetil-L-nantradoldür. CB₁ reseptörüne bağlanan klasik

kannabinoidlerin çoğu, CB₂ reseptörüne de bağlanmaktadır, bu reseptörlerden herhangi biri için kayda değer bir seçicilik göstermemektedirler. Dolayısıyla CB₁ ve CB₂ reseptörlerinde seçici olmayan tam agonist etki gösterirler. HU-210, CB₁ ve CB₂ reseptörlerine diğer kannabinoidlerden daha fazla afiniteye sahiptir. Bu nedenle, HU-210, uzun etkili ve potent kannabinoid reseptör agonistidir (Howlett ve diğerleri, 2002).

Dibenzopiran yapısı taşıyan kannabinoidler, aktivite için C-1 aromatik pozisyonunda hidroksil grubu ve C-3 aromatik halka pozisyonunda alkil grubu gerektirmektedir. Fenolik grup varsa ve herhangi bir süstitüsyon taşııyorsa, piran halkasının açılması tamamen aktivite kaybına yol açar. Bu nedenle kannabidiol bileşğinin hem CB₁ ve hem de CB₂ reseptör afinitesi Δ^9 -THC ve Δ^8 -THC'e göre oldukça düşüktür ve psikoaktif özellik göstermemektedir (Howlett ve diğerleri, 2002).

Pfizer'da çalışan araştırmacılar klasik kannabinoidlerin analjezik aktivitesi üzerine kapsamlı yapı-aktivite çalışmaları sırasında, dihidropiran halkası olmayan yeni analoglar sentezlediler. Klasik olmayan kannabinoidler olarak adlandırılan bu grubun prototipi CP-47,497'dir. Klasik olmayan kannabinoidler, iki halkalı veya üç halkalı analoglar içerir. Daha sonraki yıllarda geliştirilen CP55,940, CB₁ reseptörünün keşfedilmesini ve tanımlanmasını sağlamıştır (Devane ve diğerleri, 1988). CP55,940, CB₁ ve CB₂ reseptörlerine benzer afiniteye yüksek aktivite göstermektedir.

1990'ların başına kadar, kannabimimetik etkili tüm bileşikler Δ^9 -THC'den yola çıkarak tasarlanmıştır ve dolayısıyla yapısal olarak da benzerlik göstermektedir. Ancak bu durum, aminoalkilindol türevlerinin kannabimimetik özellik gösterdiğinin keşfedilmesiyle değişmiştir (Eissenstat ve diğerleri, 1990). WIN55212, CB₂ reseptörüne orta derecede seçicilikte, her iki kannabinoid reseptörü için yüksek afinite gösteren aminoalkilindol türevidir. WIN55212'nin klasik veya klasik olmayan kannabinoidlere göre CB₁'e farklı bağlandığına dair kanıtlar vardır. Daha sonraki yıllarda da, aminoalkilindol yapısı temelinde bir dizi kannabinoid reseptörü agonisti tasarlanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni naftoilindol türevi JWH-018'dir. JWH-015 gibi bazı aminoalkilindol türevleri CB₂ reseptörüne yüksek seçicilik göstermektedir. Aminoalkil yerine n-alkil zincirleri konulduğunda veya indol çekirdeğı bir pirol veya inden halkası ile değiştirildiğinde aktivitenin korunduğı gösterilmiştir (Şekil 2.15) (Howlett ve diğerleri, 2002).



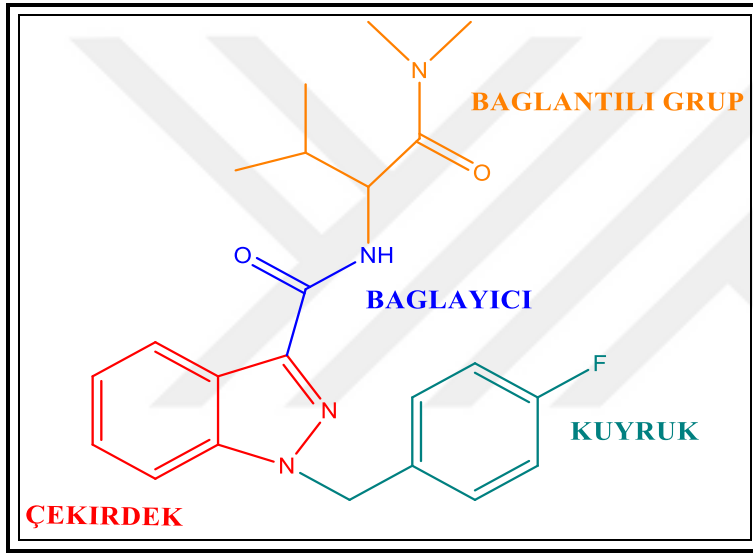
Şekil 2.15. Naftoilindol ailesinin bazı seçilmiş üyelerinin kimyasal yapısı (Le Boisselier ve diğerleri, 2017)

Sentetik kannabinoidleri tanımlamak için kullanılan farklı ve karmaşık isimlendirmeler ve bu isimlendirmenin uygulanma biçimindeki tutarsızlıklar, özellikle bu alanda çalışmayanlar için kafa karıştırıcı olabilmektedir. Sentetik kannabinoidlerin isimlendirilmesindeki karışıklık, kimyasal çeşitlilikten ve isimlendirme için kullanılan farklı yöntemlerden kaynaklanmaktadır (Potts ve diğerleri, 2020).

Avrupa Erken Uyarı Sistemi tarafından takip edilen sentetik kannabinoidlerin spesifik kodları bulunmaktadır. Genellikle bu kod, molekülü keşfeden bilim insanının baş harflerinden türetilmiştir. Örneğin, 'JWH' bileşikler adını, ilk sentezlerini gerçekleştiren bilim insanı John W. Huffman'dan, 'AM' bileşikler ise Alexandros Makriyannis'den almıştır. Bazen de, ilk sentezlendikleri yerin, enstitü veya şirketin adını almışlardır. Örneğin, 'HU' serisi, ilk olarak Kudüs'teki Hebrew Üniversitesi'nde, 'CP' serisi ile Carl Phizer'da sentezlendiği anlamına gelmektedir. Bazı durumlarda ise bir pazarlama stratejisi olarak, üreticisi tarafından ilgi çekici isimler verilmiştir. Örneğin; 'APINACA' ve 'APICA', sırasıyla 'AKB-48' ve '2NE1' gibi daha dikkat çekici alternatif isimlerle anılmaktadır. AKB-48 Japon, 2NE1 ise Güney Koreli popüler müzik gruplarının adlarıdır. Son olarak, sentetik kannabinoid XLR-11, Amerika tarafından geliştirilen ilk sıvı roket yakıtının ismidir. Bu terminolojinin bilimsel açıdan faydalı olduğu söylenmez, çünkü herhangi bir kimyasal yapıya karşılık gelmemekte ve farmakolojik/toksikolojik özelliklerinin tahminine yardımcı

olmamaktadır. Bunların dışında pek çok sentetik kannabinoidin kod ismi, uzun kimyasal adından türetilmektedir (EMCDDA, 2017; Potts ve diğerleri, 2020).

Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapısı 4 komponente ayrılmaktadır: Kuyruk (tail), Çekirdek (core), Bağlayıcı (linker) ve Bağlantılı Grup (linked group) (Şekil 2.16). Bu modeli takip eden sentetik kannabinoidler için önerilen adlandırma söz dizimi **Bağlantılı grup – Kuyruk- Çekirdek - Bağlayıcı [Linked Group – Tail-Core-Linker]** şeklindedir. Örneğin; **APICA**; N-(1-Adamantil)-1-Pentil-1H-Indol-3-Carboksamid ve **APINACA** ise N-(1-Adamantil)-1- Pentil-1H-Indazol-3-Carboksamid) gibi (EMCDDA, 2017).



Şekil 2.16. Sentetik kannabinoidlerin global yapısal şeması (EMCDDA, 2017)

Sentetik kannabinoidlerin çoğu Δ^9 -THC gibi dibenzopiran yapısı taşıyan klasik kannabinoidlere benzememektedir. Kannabinoid reseptör agonistleri yapısal olarak farklı bir gruba oluşturur, çoğu polar değildir ve yağda çözünür, 22 ila 26 karbon atomundan oluşurlar; bu nedenle içildiklerinde kolayca buharlaşmaları beklenir. Yaygın yapısal özellikleri, optimal aktivite için dört veya daha fazla (9 adede kadar) doymuş karbon atomu içeren bir yan zincirdir. AUUBİM, sentetik kannabinoidleri yedi ana yapısal gruba ayırmaktadır:

- 1- Naftoilindoller (JWH-018, JWH-073 ve JWH-398).
- 2- Naftilmetilindoller
- 3- Naftoilpiroller
- 4- Naftilmetilindenler

- 5- Fenilasetilindoller (benzoilindoller, JWH-250).
- 6- Sikloheksilfenoller (CP 47,497 ve homologları).
- 7- Klasik kannabinoidler (HU-210) (EMCDDA, 2017)

Sentetik kannabinoidler, yeni psikoaktif maddelerin kimyasal yapı olarak heterojen bir alt grubudur. Kimyasal yapılarındaki bu çeşitlilik, yapıdaki küçük kimyasal modifikasyonlarla yasal kontrolleri atlatmak için elverişli olmaktadır. 2008 yılı sonunda, birçok laboratuvarında 'Spice' ve diğer bitkisel ürünlerde çoğunlukla bulunan birinci nesil sentetik kannabinoidlerden olan; klasik olmayan kannabinoid CP - 47,497-C8 ve aminoalkilindol türevi JWH-018 tanımlanmıştır (UNODC, 2011). 1. Nesil kannabinoidler çoğunlukla, sikloheksilfenol, dibenzopiran ve naftoilindol türevlerini içermektedir. 2. Nesil sentetik kannabinoidler ise, indol çekirdeği, pirol veya inden yapısı taşıyan bileşikler içerir (Le Boisselier ve diğerleri, 2017). 2010-2011 yılları arasında, 1. Nesil sentetik kannabinoidler olan JWH-018, JWH-073, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-022 gibi türevler incelenen örneklerde görülmekteydi (Oberenko, Kachin ve Sagalakov, 2019).

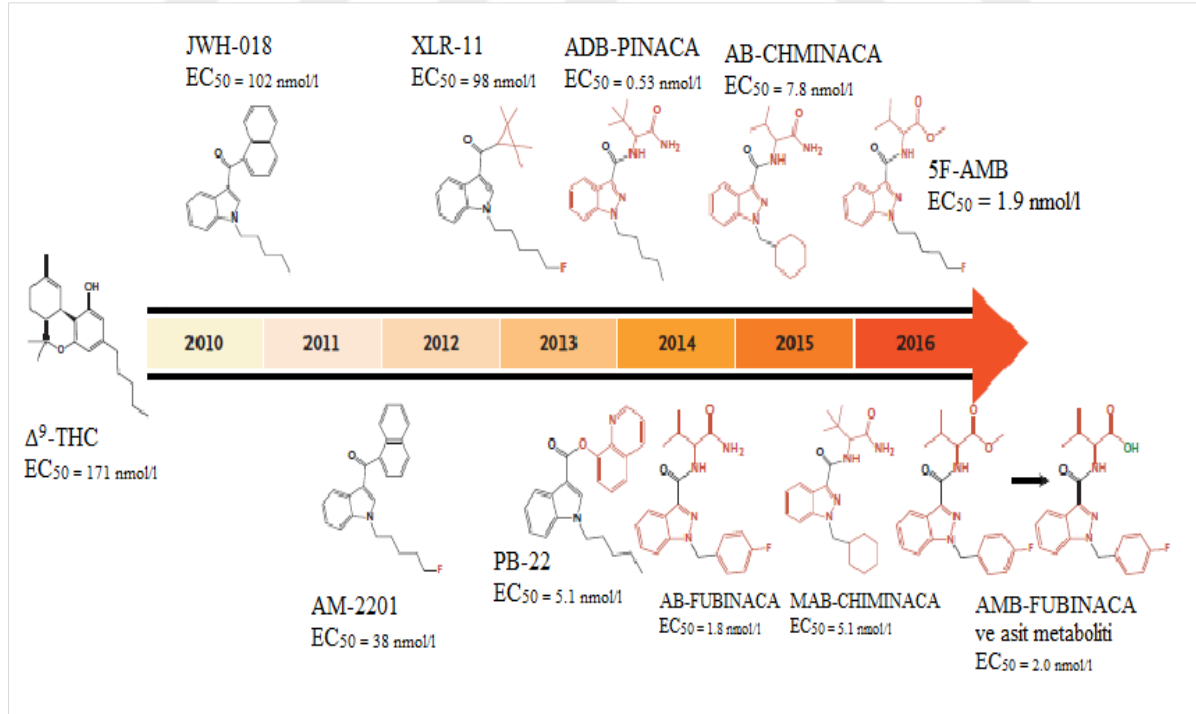
2009 ve 2010 yıllarında çeşitli Avrupa ülkelerinde ve ABD’nde Spice ve K2 içerisindeki kannabimimetik bileşiklerin yasal denetim altına alınması, daha sonraki yıllarda 1. nesil sentetik kannabinoidlerin ve onların çeşitli süstitüsyonları olan 2. nesil sentetik kannabinoidlerin piyasadaki mevcudiyetinde ciddi bir düşüşe neden olmuştur. Bu bileşikler, JWH-018, AM-2201’in haloalkil türevleri, MAM-2201’in metil türevi, AM-694’ün floroalkil ve iyodobenzil türevi, n-metilpiperidinil AM-2233 ve AM-1220, benzoil indoller AM-679, RCS-4 ve türevleri, adamantindoller AM-1248 ve AB-001’dir. O zamandan beri, Çin ve Güney Asya’daki gizli laboratuvarlarda yeni sentetik kannabinoidler geliştirilmiştir (Adams ve diğerleri, 2017). 2012-2013 yıllarında bitki karışımlarda ve biyolojik numunelerde yeni kuyruk, çekirdek, bağlayıcı ve bağlantılı gruba sahip 3. nesil sentetik kannabinoidler görülmeye başlanmıştır.

Yeni çekirdek komponentleri; indol halkası yerine indazol veya benzimidazol çekirdeği (AKB-48, 5F-AKB-48, FUBIMINA, ACBM(N)-2201, ACBM(N)-018, QCBL-018, QCBL-2201)

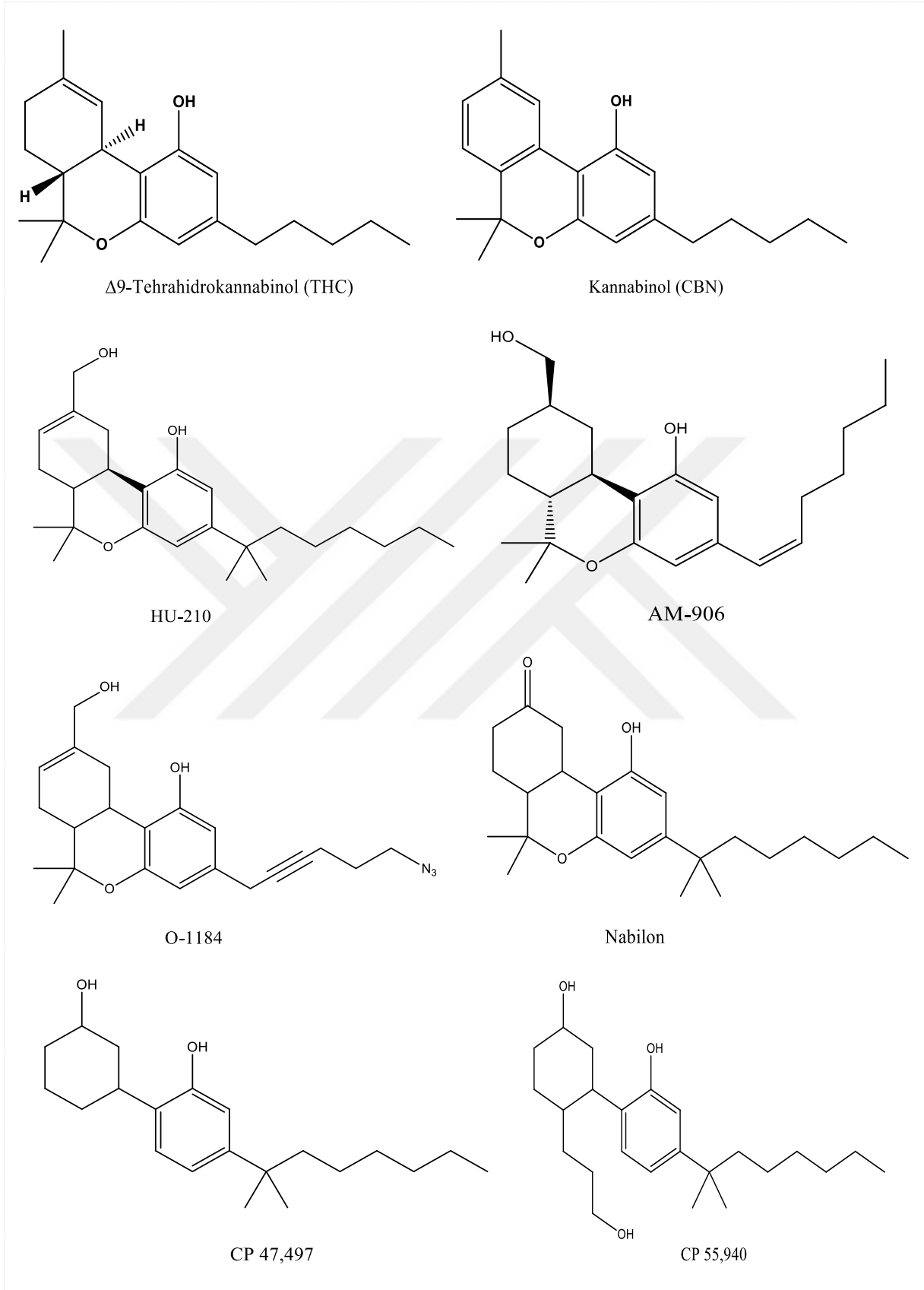
Yeni bağlayıcılar; Karbonil grubu yerine karboksamid veya karboksilat grupları (APICA, SDB005)

Yeni bağlantılı gruplar; adamantil (ACBM(N)-018, ACBM(N)2201, ACBM-018), tetrametilsiklopropil (TMCP-018, TMCP2201), kinolinil grubu (PB-22 “QUPIC”, 5F-PB-22, BB-22 “QUCHIC”)

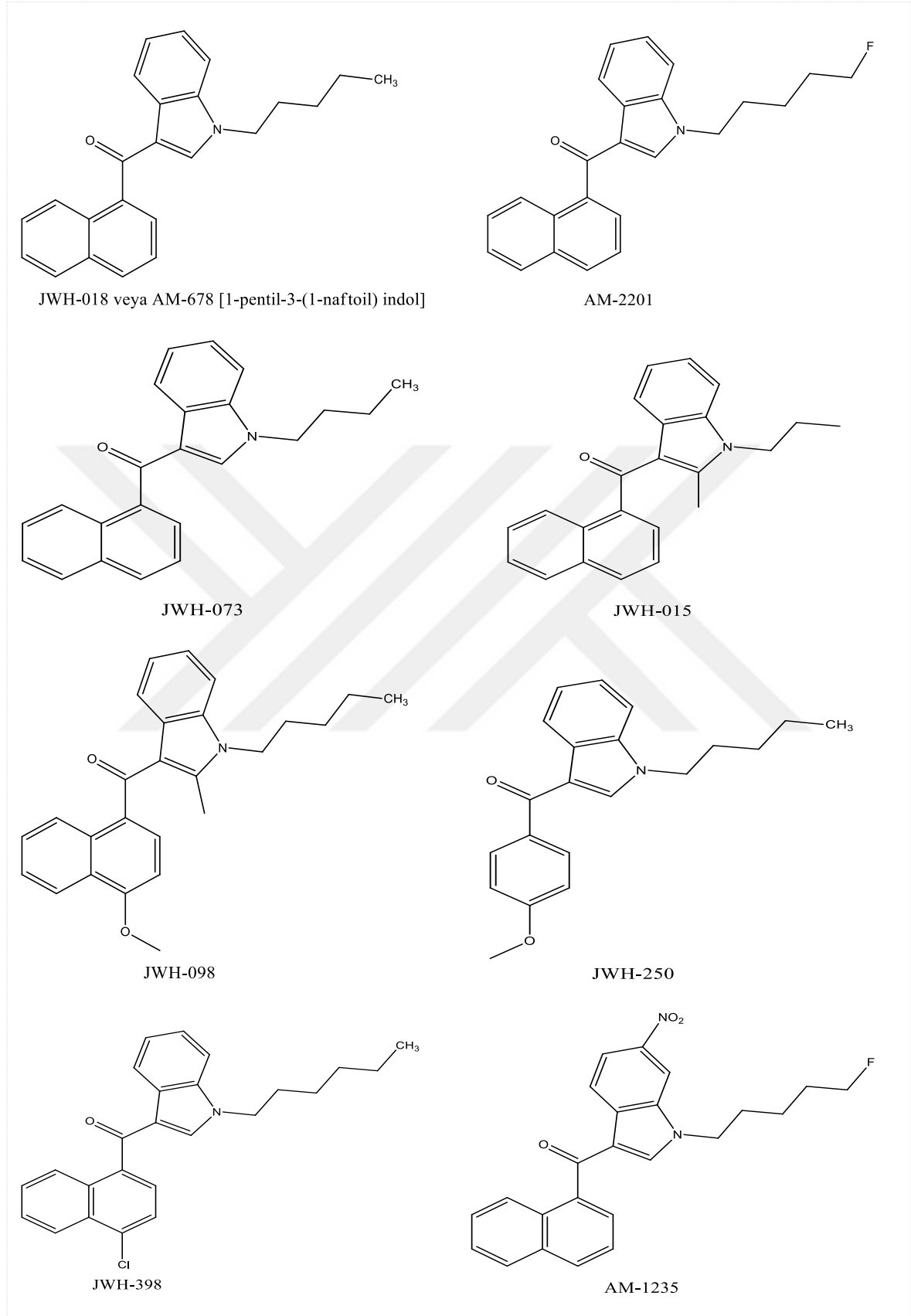
Yeni kuyruk komponentleri; 4-florobenzil (AB-FUBICA, AB-FUBINACA, ADB-FUBICA, ADB-FUBINACA, AMB-FUBICA, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBICA, MDMB-FUBINACA), sikloheksilmetil (AB-CHMICA, AB-CHMINACA, ADB-CHMICA, ADB-CHMINACA, AMB-CHMICA, AMB-CHMINACA, MDMB-CHMICA, MDMB-CHMINACA), yeni azotlu yapılar, pentil ve 5-floropentil gibi siklik olmayan ikincil yapılar (ABDICA, AB-PICA, AB-PINACA, AMB-PICA, AMB-PINACA, ADB-PICA, ADB-PINACA, MDMB-PICA, MDMB-PINACA, 5F-AB-PICA, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB-PICA, 5F-AMB-PINACA, 5F-ADB-PICA, 5F-ADB-PINACA, 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PINACA) (De Luca ve diğerleri, 2016; Franz ve diğerleri, 2019; Oberenko ve diğerleri, 2019). Şekil 2.17’de, 2009 yılında sentetik kannabinoidlerin monitörize edilmesinden bu yana meydana gelen yapısal değişikliklerin bir özeti sunulmuştur. Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı Şekil 2.18’de gösterilmektedir.



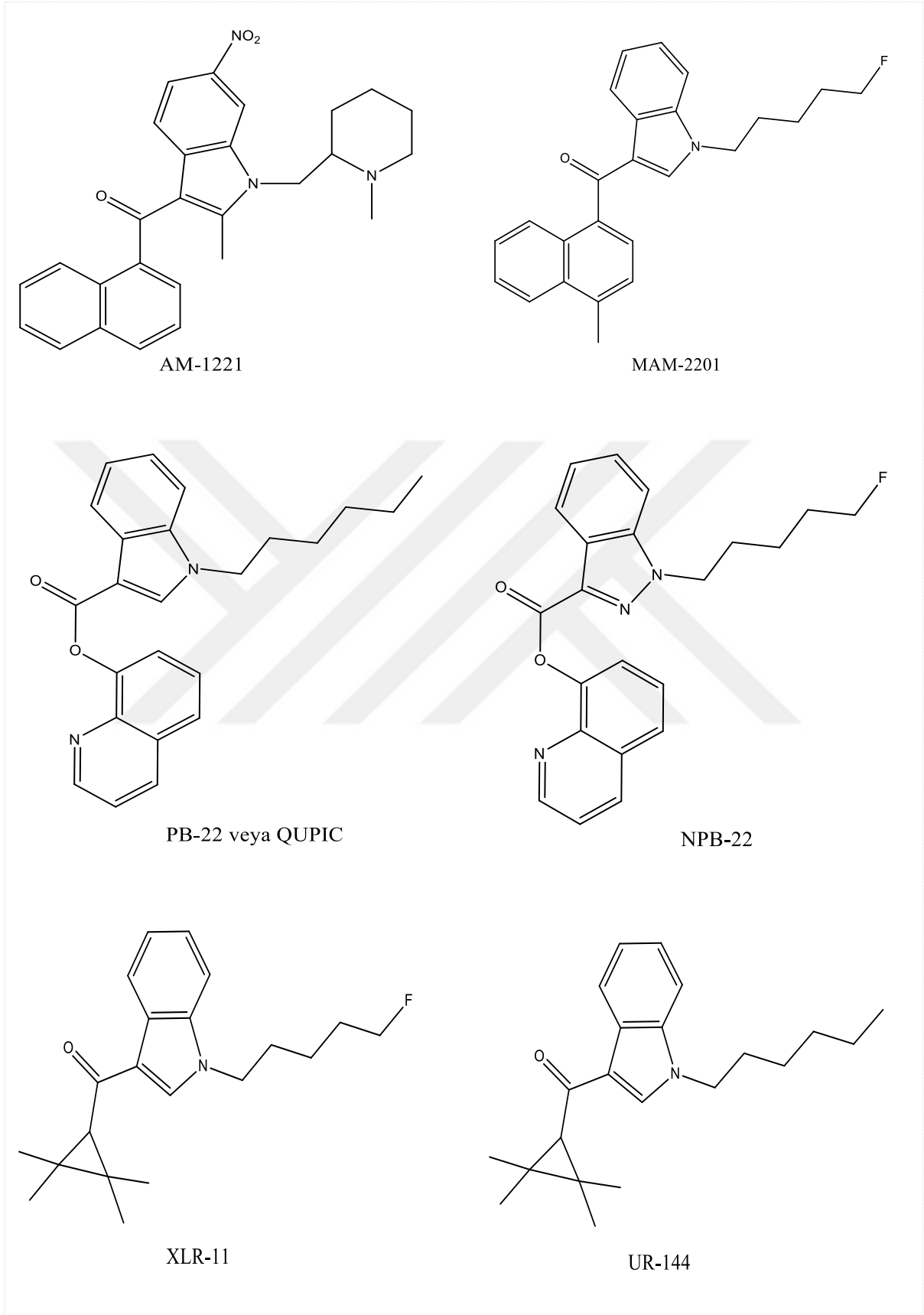
Şekil 2.17. Sentetik kannabinoidlerin yapısal gelişimi [EC₅₀: Maksimum cevabın yarısına karşılık gelen konsantrasyon. Moleküler yapılardaki kırmızı kısımlar, sentetik kannabinoidler içindeki yeni görülen yapısal motifleri göstermektedir. AMB-FUBINACA asit metaboliti üzerindeki yeşil ile vurgulanmış kısım, ester hidroliz bölgesini göstermektedir] (Adams ve diğerleri, 2017)



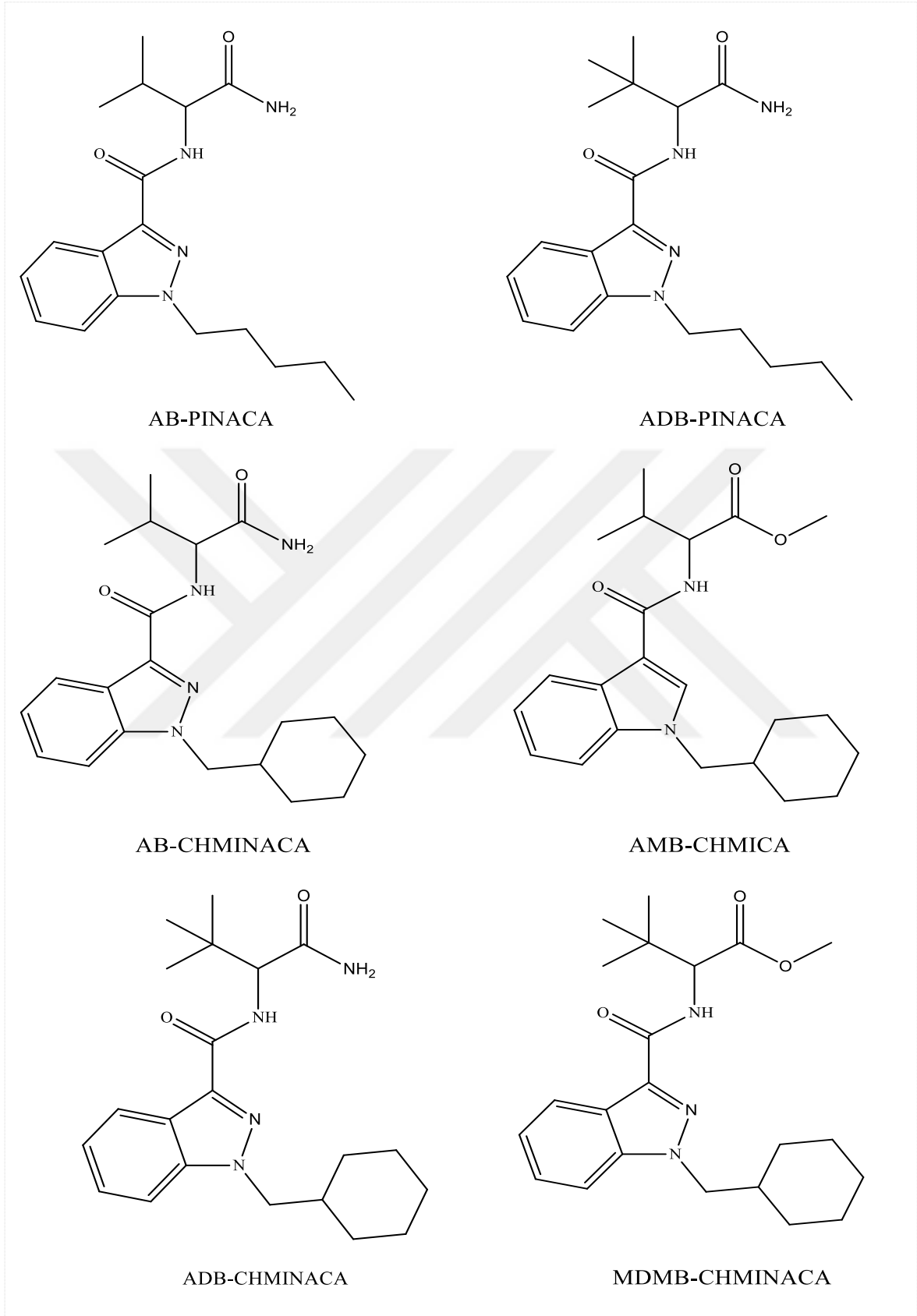
Şekil 2.18. Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)



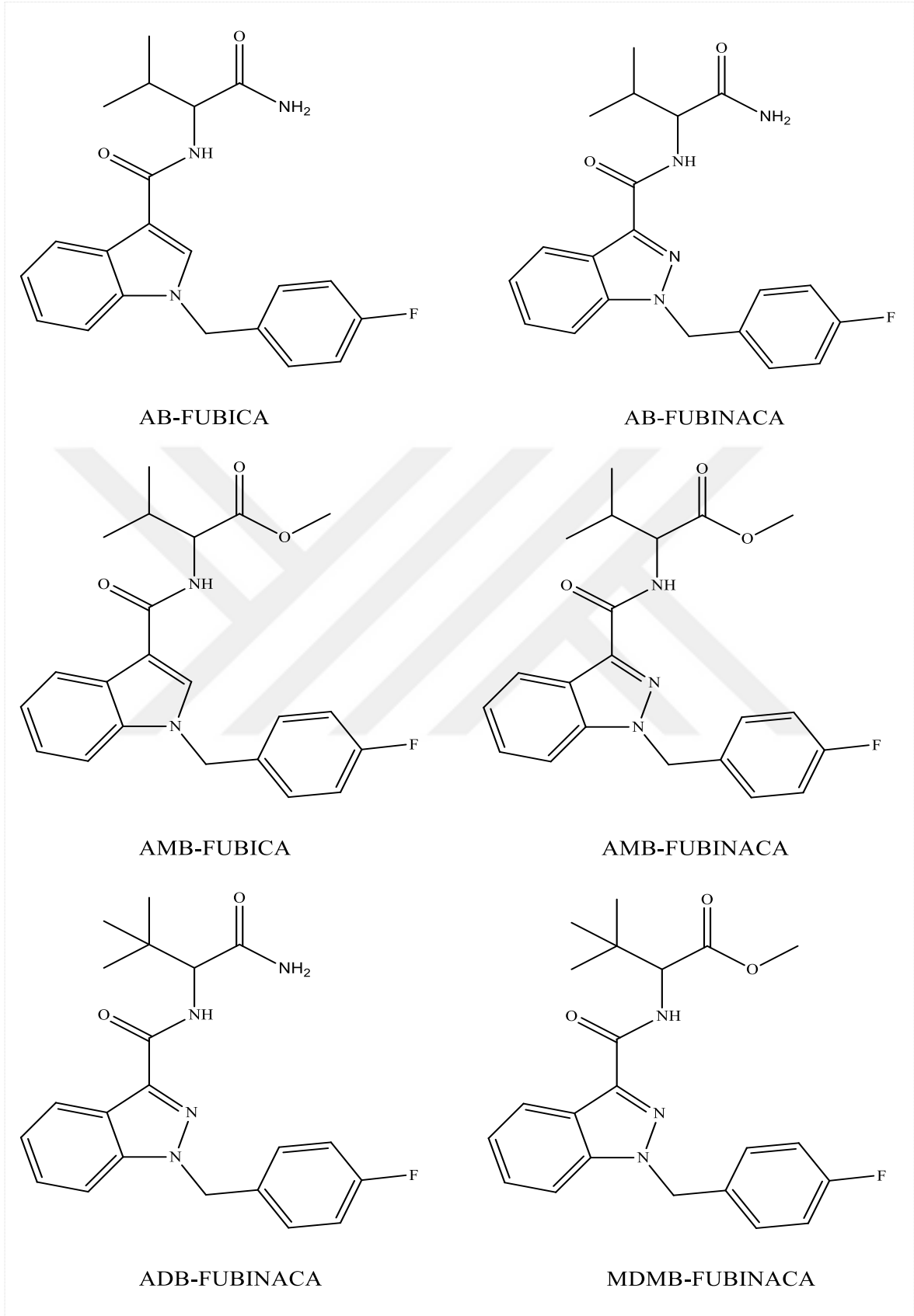
Şekil 2.18. (devam) Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)



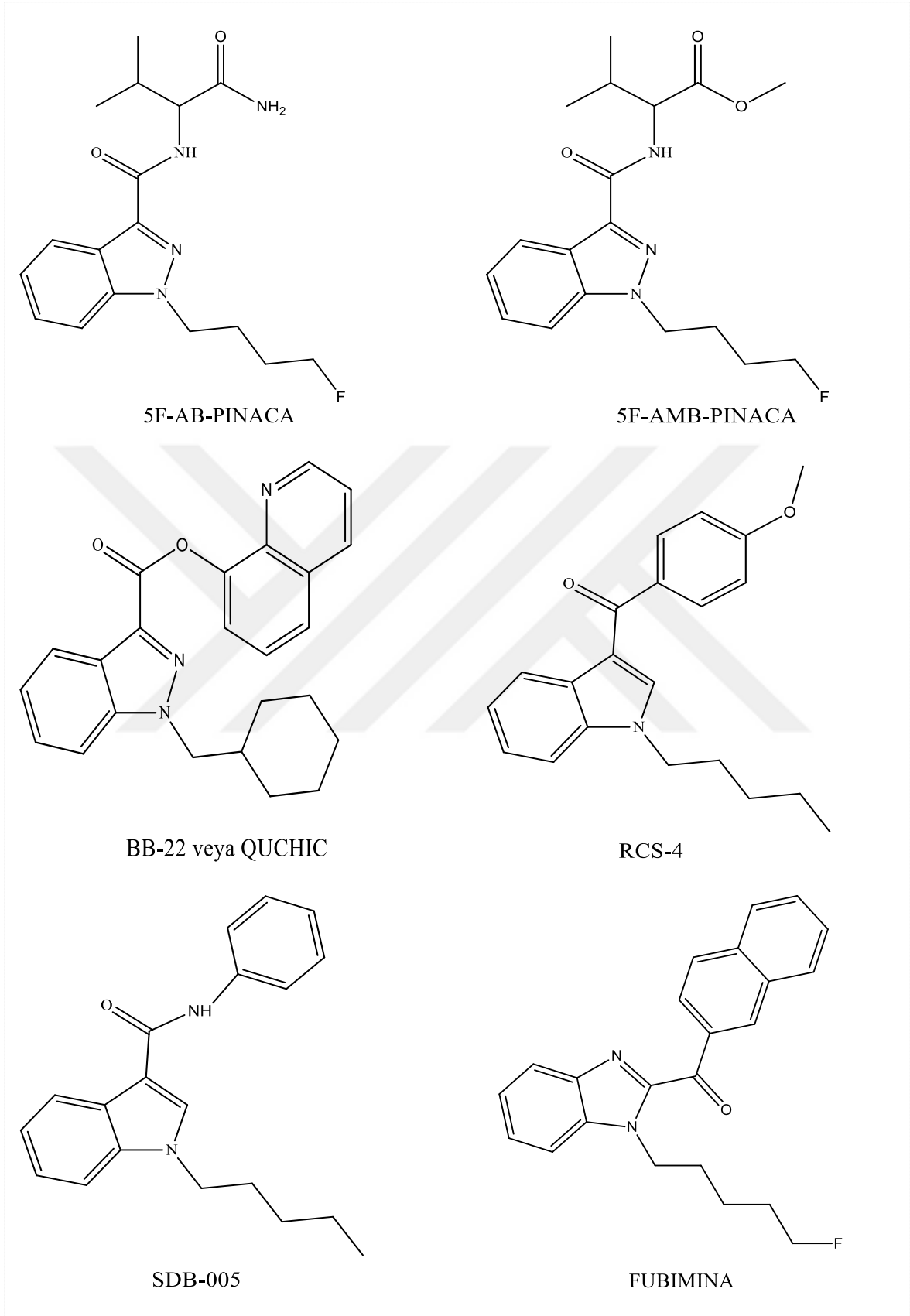
Şekil 2.18. (devam) Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)



Şekil 2.18. (devam) Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)



Şekil 2.18. (devam) Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)



Şekil 2.18. (devam) Bazı önemli sentetik kannabinoid türevlerinin kimyasal yapısı (Howlett ve diğerleri, 2002; Franz ve diğerleri, 2019)

2.6.3. Sentetik kannabinoidlerin farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri

Sentetik kannabinoidler kan dolaşımına girdikten sonra yoğun biyotransformasyona uğramaktadır. Sentetik kannabinoidlerin metabolizasyonu sonucu oluşan metabolitler, biyobelirteç olarak kullanıldığından, metabolitlerin belirlenmesi klinik ve adli toksikoloji bilimleri açısından oldukça önemlidir. Biyolojik örneklerde sentetik kannabinoid metabolitlerinin tanımlanması, güvenilir analitik metodların uygulandığı üst düzey laboratuvarlar gerektirmektedir.

Sentetik kannabinoidler ve metabolitleri, yapısal olarak Δ^9 -THC'den farklı olduklarından, standart immunoanaliz yöntemleri ile belirlenememektedir. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) ve sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemleri, hızla ortaya çıkan yeni türevlerin teşhis ve miktar tayininde elverişlidir ancak yöntem geliştirme ve validasyon için referans standartlarına ihtiyaç vardır (Castaneto ve diğerleri, 2015).

Sentetik kannabinoidlerin biyolojik örneklerdeki tespiti iki açıdan oldukça zordur. Birincisi, yüksek potensleri nedeniyle serbest dolaşımdaki ve kan, idrar gibi vücut sıvılarındaki konsantrasyonu oldukça düşüktür. Akut maruziyetin kandan belirlenme süresi oldukça kısadır (Teske ve diğerleri, 2010). Ancak kronik kullanımda, yağ dokusuna akümüle olup tekrar kana salındığı için, tespit penceresi daha uzun olabilmektedir (Kneisel, Teske ve Auwarter, 2014). İkincisi ise, yoğun metabolizasyona uğradıklarından idrarda ana bileşiğin tespit edilememesidir. Bu nedenle, biyolojik matris olarak idrar kullanılacaksa, aranacak hedef metabolitler olmalıdır.

Sentetik kannabinoidlerin biyolojik örneklerde tespit edilebilmesi için öncelikle metabolit profilinin ve ana metabolitlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla in vitro modeller veya molekül-enzim etkileşim çalışmaları yaygın olarak kabul görmektedir. Bazı sentetik kannabinoid metabolit profilleri vaka ve/veya deney hayvanı çalışmalarından elde edilmiş olsa da, yeni tanımlanmış türevler için olası metabolitlerin in vitro yöntemlerle belirlenmesi önemlidir. İn vitro çalışmalardan elde edilen ana metabolik yollar, genellikle in vivo veriler ile uyumlu bulunmaktadır (Erratico ve diğerleri, 2015; Diao ve diğerleri, 2016; Franz ve diğerleri, 2019). İn vitro sistemler, çoklu madde kullanımının metabolizmasını incelemek için de kullanılabilir (Apirakkan ve diğerleri, 2020).

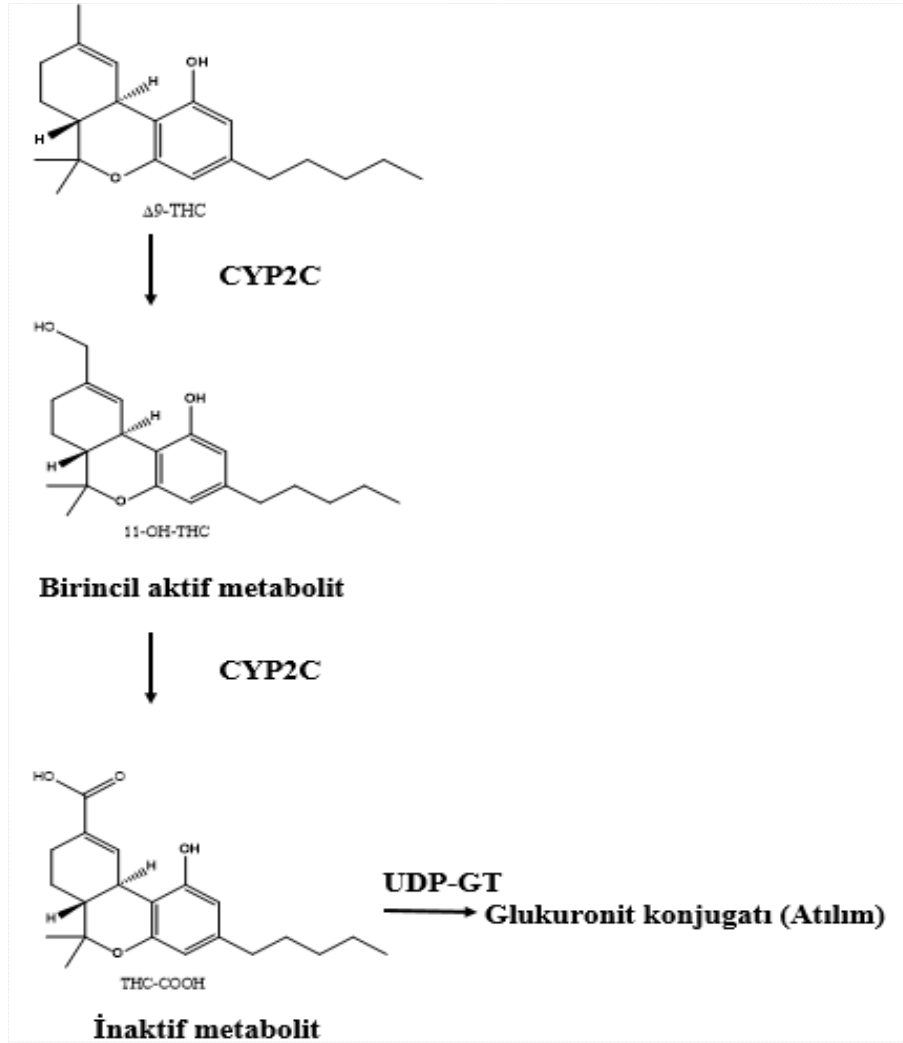
Sentetik kannabinoidlerin faz II metabolitlerinden ziyade faz I metabolitleri, kromatografik retansiyonları ve biyolojik örneklerdeki belirgin mevcudiyetleri nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır. Analitik duyarlılığı arttırmak amacıyla numune hazırlama sırasında faz II metabolitleri, faz I metabolitlerine hidroliz edilmektedir (Diao ve Huestis, 2019).

Bazı sentetik kannabinoid metabolitlerinin (monohidroksil türevleri) biyolojik olarak aktif olduğu ve kan-beyin bariyerini geçerek CB₁ ve CB₂ reseptörüne bağlandığı bilinmektedir. Hidroksillenmiş metabolitlerin klinik ve adli vakalara ait idrar örneklerindeki çeşitli sentetik kannabinoidleri tanımlamak için biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Grigoryev, Melnik, Savchuk, Simonov ve Rozhanets, 2011; Hutter, Broecker, Kneisel ve Auwärter, 2012; Sobolevsky, Prasolov ve Rodchenkov, 2012; Gaunitz ve diğerleri, 2019).

Δ^9 -THC metabolizması, kannabinoid farmakokinetiğini anlamak için bir referans olmuştur. Ancak bazı sentetik kannabinoidlerin metabolitleri, Δ^9 -THC metabolitlerinin aksine, CB₁ ve CB₂ reseptörlerine yüksek afinite ve biyolojik aktivite gösterebilmektedir Δ^9 -THC, insan karaciğer mikrozomlarında sitokrom enzimleri (CYP2C9 ve CYP3A4) tarafından oksidasyona ve hidroksilasyona uğrar. Δ^9 -THC'ün CYP2C9 tarafından hidroksilasyonu, Δ^9 -THC'ün tek psikoaktif metaboliti olan 11-OH-THC'ü oluşturur. Δ^9 -THC'ün geri kalan hidroksil gruplarının oksidasyonu, alkil yan zinciri boyunca çeşitli pozisyonlarda karboksilik asit türevlerini üretir ve bu metabolitler biyolojik aktiviteden yoksundur. Aktif metabolit 11-OH-THC'ün daha fazla oksidasyonu (THC-COOH), farmakolojik aktiviteyi ortadan kaldırır ve daha sonra karboksil grubundan glukuronit ile konjuge olur (Şekil 2.19). Δ^9 -THC'ün majör metaboliti olan O-ester glukuroniti, idrar, feçes ve ter ile atılır. Esrarın %65'i feçes ile atılırken, yaklaşık %20'si idrarla elimine edilmektedir. Esrarın büyük bir kısmı (%80-90) 5 gün içerisinde vücuttan atılır. İdrardaki majör metabolit glukuronit konjugatı iken, 11-OH-THC feçeste baskın metabolittir. Esrar içen bir kişinin idrarında, 3-4 saat içerisinde Δ^9 -THC metabolitleri pik seviyesine ulaşır (Sharma, Murthy ve Bharath, 2012; Elmes ve diğerleri, 2019; Tai ve Fantegrossi, 2017).

Sentetik kannabinoidlerin metabolizma ve farmakokinetik profili, Δ^9 -THC ile oldukça benzerlik göstermektedir (Şekil 2.20). Sitokrom P450 oksidasyonunun ardından UDP-glukuronit transferaz izoformları aracılığı ile glukuronit konjugasyonu, sentetik kannabinoid metabolizmasının ikinci basamağıdır. Sentetik kannabinoidler deney hayvanı çalışmalarında yüksek lipofilite ve dolayısıyla beyin ve yağ dokusunda dağılım göstermektedir. Metabolit

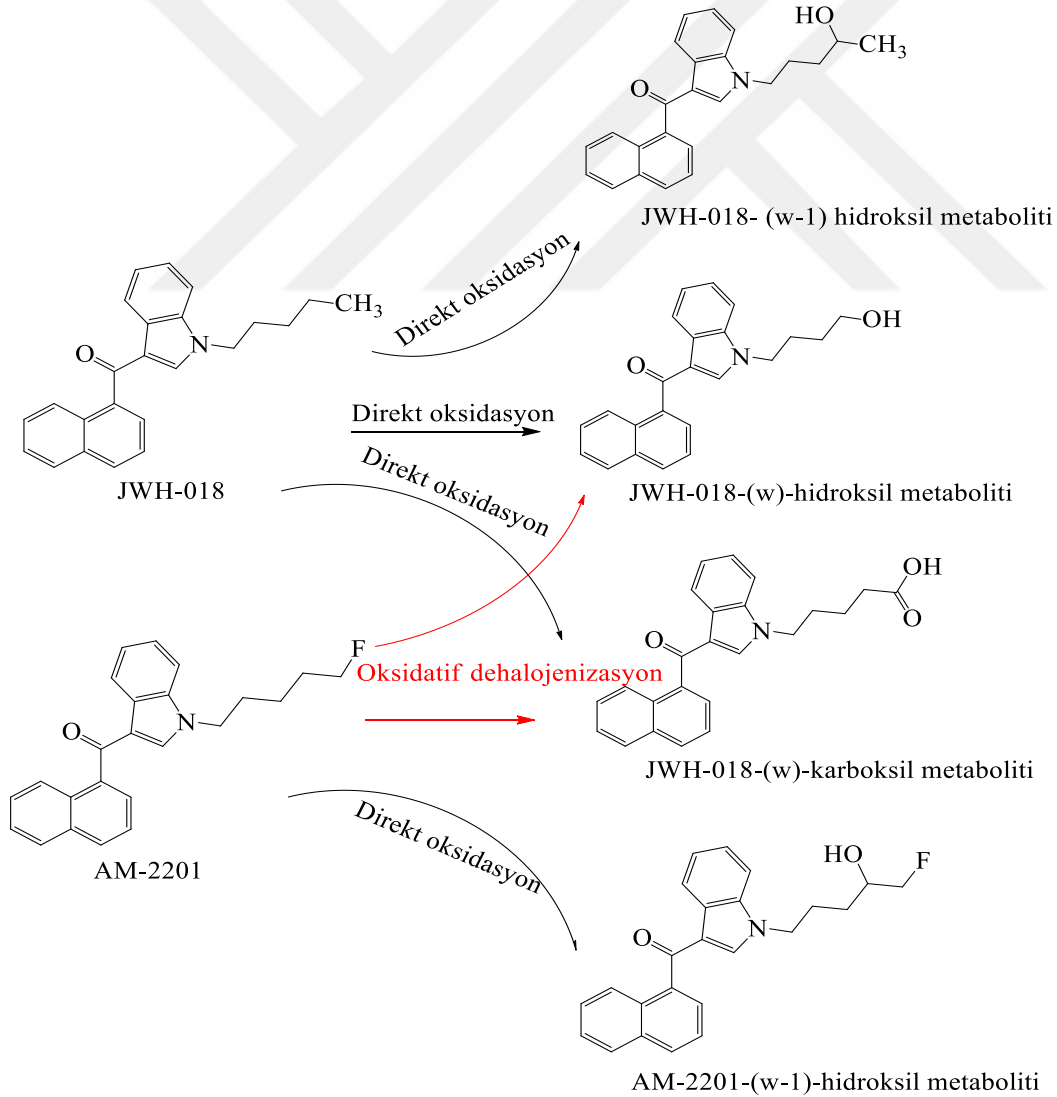
belirleme çalışmalarına göre, sentetik kannabinoidler, karaciğer mikrozomları ve hepatositlerde çeşitli bölgelerden hidroksilasyona uğramaktadır. Florlu analoglar ise dehalojenizasyona uğramaktadır. Faz II metabolitleri büyük çoğunlukla glukuronit konjugatlarıdır (Castaneto ve diğerleri, 2015).



Şekil 2.19. Δ^9 -THC'ün majör metabolizasyon yolağı (UDP-GT: UDP glukuroniltransferaz) (Sharma ve diğerleri, 2012; Elmes ve diğerleri, 2019)

Sentetik kannabinoid metabolizasyonu, Δ^9 -THC ile büyük oranda benzerlik gösterse de, bazı küçük farklılıklar bulunmaktadır. Δ^9 -THC'ün aksine, sentetik kannabinoid metabolitleri genellikle biyolojik aktiviteye sahiptir. Çeşitli sentetik kannabinoid metabolitleri ve okside türevleri, CB₁ reseptör agonisti, nötral antagonisti veya ters agonistidir. JWH-018'in omega-hidroksil metaboliti, Δ^9 -THC ile benzer afiniteli CB₁ agonistidir. Şaşırtıcı bir şekilde, JWH-018'in omega-hidroksil metabolitinin glukuronit konjugatı, CB₁ reseptörü nötral antagonistidir.

Δ^9 -THC metabolizmasından farklı olarak, CYP3A4, sentetik kannabinoid metabolizasyonunda düşük oranda yer alır. JWH-018'in metabolizmasında, çoğunlukla CYP2C9 ve CYP1A2 rol almaktadır. CYP1A2, sentetik kannabinoid metabolizmasında oldukça önemlidir, çünkü akciğerlerde bolca bulunan indüklenabilir bir sitokrom enzimidir (özellikle sentetik kannabinoidlerin sigara şeklinde içildiği düşünüldüğünde). Dolayısıyla, CYP2C9 genindeki varyantlar, JWH-018'in biyolojik olarak aktif metabolit düzeylerinde farklılıklara neden olmakta ve kişiden kişiye değişen klinik toksisite profilini açıklamaya yardımcı olmaktadır (Patton ve diğerleri, 2018). Hem sitokrom enzimleri hem de UDP-GT beyin dokusunda eksprese olmaktadır. Bu nedenle, beyindeki CB₁ reseptörüne bağlanan ve reseptörü aktive eden sentetik kannabinoid konsantrasyonunu düzenlemektedirler (Su, Seely, Moran ve Hoffman, 2015).



Şekil 2.20. JWH-018 ve florlu analogu AM-2201'in metabolizasyonu (Patton ve diğerleri, 2013)

2.6.4. Sentetik kannabinoidlerin farmakolojisi

Sentetik kannabinoidler, esrar benzeri etkiler üreten, farmakolojik ve toksikolojik etkilerine dair kısıtlı bilgi sahibi olduğumuz sentetik kimyasal grubudur. Sentetik kannabinoidler, farmakolojik aktivitelerini merkezi sinir sisteminde ve pek çok periferel organda yer alan CB₁ ve CB₂ reseptörleri üzerinden göstermektedir. Kenevir bitkisinin psikoaktif bileşeni Δ^9 -THC, CB₁ ve CB₂ reseptörlerinde kısmi agonist iken, sentetik kannabinoidler tam agonist veya süper agonisttir (Pertwee, 2008; De Luca ve diğerleri, 2016). Diğer bir ifade ile, kişilerin Δ^9 -THC ile deneyimledikleri ‘yükselme hissi’, sentetik kannabinoidlerle kıyaslandığında orta-düşük seviyededir. Reseptöre bağlanma afiniteleri, özellikle aşırı doz durumlarında toksisitenin önemli bir belirleyicisidir. JWH-018’in CB₁ reseptörüne bağlanma afinitesi, Δ^9 -THC’den 15 kat daha fazladır (Su ve diğerleri, 2015). Dolayısıyla sentetik kannabinoidler kannabinoid reseptörleri üzerinde maksimum aktivite sağlayan yüksek düzeyde reseptör afinitesine sahiptirler. Sentetik kannabinoidlerin etkileri, Δ^9 -THC’den daha uzun süreli ve yoğundur (Pakiş ve Polat, 2016). Sentetik kannabinoidlerin farmakolojik etkileri, doğal kannabinoidlere göre 2 ila 800 kat daha potenttir (Dip, 2018).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalara göre, CB₁ stimülasyonu, kannabinoid dörtlüsü olarak bilinen hipotermi, analjezi, katalepsi ve lokomotor supresyona neden olmaktadır (Fantegrossi, Moran, Radomska-Pandya ve Prather, 2014). CB₁ aracılı bu kannabinimetik etkiler, % 5.4 JWH-018 içeren bitkisel tütsü ürününün yanması sonunda oluşan dumana maruz kalan farelerde de gözlenmiştir (Wiebelhaus ve diğerleri, 2012). Ayrıca sentetik kannabinoidler, CB₁ reseptöründen daha az potent bir şekilde CB₂ reseptörlerini de uyarmaktadır (White, 2017). Ancak, sentetik kannabinoidlerin farmakolojik etkilerinin CB₁ ve CB₂ reseptörleri ile sınırlı olmadığı belirtilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, bazı sentetik kannabinoidlerin (HU-210 ve CP-55,940) sırasıyla GABA_A ve MOR dansitesini, CP-55,940’ın 5-HT_{2A} reseptörü aracılı plazma prolaktin ve kortikosteron konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (Castaneto ve diğerleri, 2014).

Sentetik kannabinoid sınıfındaki her “yeni nesil” bileşikler bir öncekilere göre, kannabinoid reseptörleri üzerinde daha güçlü etkinliğe sahiptir (Banister ve diğerleri, 2015a; Banister ve diğerleri, 2015b; Banister ve diğerleri, 2016). Tekrarlanan sentetik kannabinoid maruziyeti,

kannabinoid reseptör duyarsızlaşmasına ve dolayısıyla tolerans ve yoksunluk semptomlarına yol açmaktadır (Tai ve diğerleri, 2015a).

Farklı kimyasal yapıdaki sentetik kannabinoidlerin CB₁ ve CB₂ reseptör afiniteleri, farmakolojik etkinlikleri ve seçicilikleri de farklıdır. İndol, indazol, benzimidazol ve karbazol yapısı taşıyan sentetik kannabinoidlerin farmakolojik aktivitelerin karşılaştırıldığı çalışmada, en potent CB₁ agonisti, indazol yapısı taşıyan MDMB-FUBINACA olarak bulunmuştur. Karbazol yapısı taşıyan MDMB-CHMCZCA'nın ise beklenmedik şekilde CB₁ tam agonisti ve CB₂ antagonist olduğu belirtilmiştir (Schoeder, Hess, Madea, Meiler ve Muller, 2018).

2.6.5. Klinik etkiler ve toksisite

Sentetik kannabinoidlerin akut veya kronik kullanımı, ölüm ile sonuçlanabilen, şiddetli fiziksel ve psikolojik etkilere neden olmaktadır. Sentetik kannabinoidler, diğer yeni psikoaktif maddelerden daha fazla advers etki insidansı ve acil servis başvurusu ile ilişkilidir (Gummin ve diğerleri, 2018).

Sentetik kannabinoidlerle ilgili toksisite verileri, çoğunlukla acil servise, psikiyatri kliniklerine ve bağımlılık tedavi merkezlerine başvuran, bu maddeleri deneyimlemiş kişilerden gelmektedir. Yanısıra kullanıcılarla yapılmış çeşitli anket çalışmaları veya internet görüşmeleri de bulunmaktadır (Vandrey ve diğerleri, 2012; User Voice, 2016; Assi ve diğerleri, 2020). Ayrıca sentetik kannabinoidlerin klinik advers etkilerinin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için deney hayvanlarında yürütülen çalışmalar da mevcuttur (Wilson ve diğerleri, 2019).

Sentetik kannabinoidler, tam CB₁ reseptör agonistidir ve etkileri doz-cevap eğrileri ile sınırlı değildir (Papanti ve diğerleri, 2013; Schifano ve diğerleri, 2019). Ayrıca sentetik kannabinoidler içerisinde CB₁ reseptörlerine yönelik artan afinite, daha yüksek etkinlik ve daha fazla advers etki ile ilişkilidir (Assi ve diğerleri, 2020).

Sentetik kannabinoidler, düşük dozlarda Δ^9 -THC'e benzer psikoaktif etkiler gösterir. Ancak başlangıçtaki öforik etkileri yüksek dozlarda, sıkıntı, stres, kaygı ve anksiyeteye ilerleyebilir. Bozulmuş zaman algıları, halüsinasyonlar, paranoya ve psikiyatrik bozukluklar da ortaya

çıkabilmektedir (Schifano ve diğerleri, 2019; UNODC, 2019a). Sentetik kannabinoidlerin nöropsikiyatrik etkileri arasında değişen zihinsel durum, algı değişiklikleri, kaygı, panik atak ve psikozlar, irritabilite, nöbet, hafıza kaybı bulunur. Semptomlarımadde alındıktan sonra bir aydan fazla sürebilmektedir. İntihar eğilimi, kendine zarar verme, katatoni ve/veya Capgras sendromu nedeniyle psikiyatri yatışları bildirilmiştir (Yeruva, Mekala, Sidhu ve Lippmann, 2019).

Sentetik kannabinoidler ile ilişkili pek çok akut zehirlenme ve ölüm vakaları bildirilmiştir. Sentetik kannabinoidlerin akut zehirlenme belirtileri, Δ^9 -THC ile benzerlik göstermektedir. Ancak Δ^9 -THC'ün eğlence amaçlı kullanıldığı doz ile ciddi advers etkilere neden olduğu doz arasındaki güvenlik aralığı, sentetik kannabinodilere göre daha geniştir (Worob ve Wenthur, 2019, baskıda). Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölüm olayları, kardiyak aritmi ve kalp durması, nöbet, karaciğer toksisitesi, böbrek yetmezliği nedeniyledir, hipotermiye bağlı ölümler de bildirilmiştir. Sentetik kannabinoidlerle ilişkili advers olayların incelendiği yakın tarihli bir sistematik derlemede, ajitasyon, konvülsiyon, bulantı ve anormal derecede hızlı kalp atışının sıklıkla rapor edildiği, inme, nöbet, kalp krizi, kas dokusunun bozulması, akut böbrek hasarı, psikoz, hiperemesis gibi ciddi advers olayların ise daha az yaygın olduğu belirtilmiştir (Tait, Caldicott, Mountain, Hill ve Lenton, 2016). Bağımlılık ve yoksunluk sendromunu düşündüren semptomlar da bildirilmiştir. Genel olarak, bu advers etkilerin ne kadar yaygın olduğunu tahmin etmek zordur, çünkü sentetik kannabinoidlere maruz kalan toplam insan sayısı bilinmemektedir (EMCDDA, 2017).

Akut sentetik kannabinoid zehirlenmesi durumunda, konvülsiyon, deliryum ve ajitasyonu yönetmek için hastalara genellikle benzodiazepinler gibi antikonvülzan ilaçlar uygulanmaktadır. Ancak bu tedavinin kanıta dayalı olmadığı ileri sürülmektedir. Deney hayvanlarında sentetik kannabinoidlerin konvülzan etkilerini karakterize etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda 1. nesil sentetik kannabinoid JWH-018'in farelerde tüm vücutta seğirmeler şeklinde gözlenen belirgin konvülzan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etki, CB_1 antagonisti /ters agonist rimonabant ile bloke edilmiştir (Marshall ve diğerleri, 2014; Malyshevskaya ve diğerleri, 2017). Florlanmış JWH-018 analogu AM-2201'in de ayrıca CB_1 reseptörü aracılı bir mekanizma ile nöbet ve konvülsiyonlara yol açtığı gösterilmiştir (Funada ve Takebayashi-Ohsawa, 2018). Diğer yapısal sınıflardaki sentetik kannabinoidlerin de nöbet ve konvülsiyonu indükleyip indüklediği belirsizdir. Yakın zamanda farelerde yapılan bir çalışmada 5F-AB-PINACA'nında konvülzan etkileri olduğu,

dolayısıyla bu etkinin indazol halkası taşıyan sentetik kannabinoidlere de genişletilebileceği belirtilmiştir. Diğer bir bulgu ise, sentetik kannabinoidlerle indüklenen konvülzan etkilerin, pentilentetrazol gibi klasik konvülzan ajanlardan farklı olduğu ve benzodiazepinler ile geri döndürülemediğidir. Benzodiazepinlerin, sentetik kannabinoidlerle indüklenen konvülsiyonun tedavisinde etkin bir tedavi aracı olmadığı belirtilmiştir (Wilson ve diğerleri, 2019).

Akut, yüksek doz sentetik kannabinoid zehirlenmesinin tedavisinde henüz FDA onaylı spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Ancak deneysel çalışmalarda sentetik kannabinoidlerin akut toksisite semptomlarını geri döndürdüğü gösterilen CB₁ reseptör antagonistlerinin klinikte antidot olarak kullanılmalarına yönelik araştırmalar devam etmektedir (Raghav ve diğerleri, 2020).

Sentetik kannabinoidler kronik kullanımda ise kalıcı psikotik bozukluk, halüsinojen-kalıcı algı bozukluğu (HPPD), ‘Spiceoprenia’ denilen şizofreni tablosu, boşluk duygusu, depresyon, uykusuzluk/kabus görme gibi psikopatolojik durumlara neden olmaktadır (Papanti ve diğerleri, 2013; Schifano ve diğerleri, 2019). Sentetik kannabinoidlerin uzun süreli kullanımı bağımlılık / tolerans gelişimine yol açabilir. Aşırı terleme, taşikardi, titreme, ishal, baş ağrısı, aşırma, boşluk/depresyon duyguları, anksiyete, sinirlilik, ruh hali değişimleri ve uykusuzluk/ kabuslar yoksunluk sendromu belirtileridir (Macfarlane ve Christie, 2015).

Esrarla karşılaştırıldığında, sentetik kannabinoidler daha ciddi advers etki insidansı ile ilişkilidir. Bu durum kannabinoid harici etki mekanizmalarının olabileceğini düşündürmüştür. Sentetik kannabinoidlerle ilgili diğer bir endişe, seratonin sendromuna neden olma potansiyelleridir. JWH-018 ve bazı sentetik kannabinoidler, seratoninle benzer şekilde indol halkası taşımaktadır ve bu nedenle, teorik olarak seratonin reseptörüne bağlanarak aktive etmektedir (Wells ve Ott, 2011; Yano ve diğerleri, 2020). Ayrıca sentetik kannabinoidlerin yüksek dozlarda zayıf MAO inhibitörü olduğu öne sürülmektedir (Fisar, 2010).

Bazı K2 ve Spice ürünlerinin yüksek miktarda E vitamini içerdiği tespit edilmiştir. Yüksek doz E vitamini, K vitaminini antagonize ederek yorgunluğa, kas zayıflığına, bulantı, baş ağrısı ve ishale neden olmaktadır (Wells ve Ott, 2011).

Sentetik kannabinoidlerin kardiyotoksik etkilerine dair çeşitli vaka raporları bulunmaktadır. Bu raporlara göre sentetik kannabinoidler, kardiyak aritmi, hipertansiyon, göğüs ağrısı, kalp krizi, uzamış QT intervali ve ani kalp durmasına neden olabilmektedir (Ozturk, Yetkin ve Ozturk, 2019; Yıldız ve diğerleri, 2019; Hancox, Kalk ve Henderson, 2020).

Sentetik kannabinoidlerin metabolizması, farmakolojik ve toksikolojik etkilerini etkileyebilmektedir (Tai ve Fantegrossi, 2017). Bazı sentetik kannabinoidlerin Faz I oksidatif metabolizması sonucu aktif metabolitler oluşmaktadır. Bu reaksiyonları yürüten sitokrom enzimlerini kodlayan genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler, artmış/azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili olduğundan, klinik açıdan önemli olmaktadır. İn vitro enzim kinetik çalışmaları, bu polimorfizmlerin farklı düzeylerde biyolojik olarak aktif metabolitler ürettiğini ortaya koymuştur (Patton ve diğerleri, 2018). Bu durum, sentetik kannabinoidlerin kişiden kişiye değişen toksik etkilerinin açıklaması olabilir.

Sentetik kannabinoidlerin sitotoksitesi, genotoksitesi, mutajenite ve uzun süreli etkilerine yönelik veriler oldukça azdır. İnsan TK6 hücrelerinde indol ve indazol halkası taşıyan sentetik kannabinoidlerin mutajenik aktivitesi değerlendirilmiş, 4 sentetik kannabinoid türevinin kromozomal hasara neden olduğu gözlenmiştir (Lenzi ve diğerleri, 2020).

JWH-073 ve AM-2201'un nörotoksik ve nöbet indükleyici etkileri, Δ^9 -THC ile karşılaştırılmış, insan çalışmaları ve vaka raporları ile uyumlu olarak daha fazla nöbet tetikleyici indükleyici oldukları gösterilmiştir (Breivogel ve diğerleri, 2020).

Endokannabinoid sistemin plasenta gelişimi gibi çeşitli üreme sistemi olaylarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Δ^9 -THC'ün gebelik sürecindeki olumsuz etkileri (prematür doğum, intrauterin gelişim geriliği, nörogelişimsel bozukluklar ve düşük doğum ağırlığı), üreme çağındaki kadınları, kannabinoidlere karşı duyarlı bir grup haline getirmektedir (Grant, Petroff, Isoherranen, Stella ve Burbacher, 2018). Ayrıca Δ^9 -THC ve JWH-018, hipofiz hormonlarının salgılanmasını azaltmakta, yumurtlamayı engellemekte ve spermatogenezi bozmaktadır (Asch, Smith, Siler-Khodr ve Pauerstein, 1981; Dalterio, Badr, Bartke ve Mayfield, 1982; Park, McPartland ve Glass, 2004; Mutluay, Gungor, Tenekeci, Koksoy ve Coban, 2019). İnsan plasenta hücre modelinde yapılan in vitro bir çalışmada bazı sentetik kannabinoidlerin, plasenta hücre canlılığını azalttığı, apoptozu indüklediği ve normal gelişimsel süreci bozduğu gösterilmiştir (Almada ve diğerleri, 2020).

Sentetik kannabinoid kullanan kişiler, çoğunlukla birden fazla sentetik kannabinoid türevine maruz kalmaktadır. Üstelik aynı markanın içerisinde bile sadece türev çeşidi olarak değil, miktarsal olarak da farklılık görülmektedir. Örneğin aynı markanın (Spice Gold) iki farklı örneğinde 5.4 ve 11 mg/g CP- 47,497-C8 bulunmuştur. İncelenen 9 farklı markanın konsantrasyon aralığı 3-11 mg/g CP - 47,497-C8 ile 6-23 mg/g JWH-073'dür. İlginç bir şekilde, bir numunede sadece 2.3 mg/g JWH-018 bulunurken, iki numunede sentetik kannabinoid bulunmadığı ortaya çıkmıştır (Lindigkeit ve diğerleri, 2009). Diğer bir çalışmada ise, 46 farklı markanın ürünlerinde 1-17 mg/g CP-47,497-C8 ve 2-36 mg /g JWH-018 bulunmuştur. Benzer şekilde, 2 numunede herhangi bir sentetik kannabinoid türevi bulunmamıştır (Uchiyama, Kikura-Hanajiri, Ogata ve Goda, 2010). Sonuç olarak türev çeşidi ve miktarı aynı marka içerisinde bile büyük farklılık gösterdiğinden, sentetik kannabinoid ürünlerini kullanan kişilerde meydana gelebilecek toksisiteyi önceden tahmin etmek olanaksızdır.

Sentetik kannabinoidler, genellikle sigara şeklinde içilerek veya buharlaştırılarak tüketilmektedir. Ancak birçok sentetik kannabinoid termal olarak kararsız kimyasal kısımlar içermektedir. Termoliz ürünlerini karakterize etmek için 6 karboksamid türevi sentetik kannabinoidin termal degradasyona maruz bırakıldığı çalışmada, 400 °C üzerinde toluen, naftalen, 1-naftilamin, siyanür gibi potansiyel toksik bileşiklerin olduğu gözlenmiştir. Genel olarak, indazol karboksamidler, indol karboksamidlerden daha fazla siyanür üretmiştir. Mevcut veriler, sigara içindeki konuma bağlı olarak sıcaklığın 400 - 900 °C arasında değiştiğini bildirmektedir. Dolayısıyla, sentetik kannabinoidlerin ve diğer safsızlıkların yanma ürünleri, sentetik kannabinoid kullanımına bağlı toksik etkilere katkıda bulunmaktadır (Kevin ve diğerleri, 2019).

2.7. Genetik Polimorfizm

İnsan genomu, 23 çift kromozom içine paketlenmiş yaklaşık olarak 3 milyar baz çiftinden oluşmaktadır. İnsan Genom Projesi, HapMap Projesi, ENCODE ve 1000 Genom projelerinin tamamlanması ile birlikte, insan genomunu oluşturan DNA dizisi deşifre edilmiş ve muazzam bir genomik bilgi akışı olmuştur (Lander ve diğerleri, 2001; International HapMap Project, 2003; Zhang ve diğerleri, 2015). İnsan genomunun haritalanmasının ardından, kanser gibi karmaşık hastalıkların genetik altyapılarının araştırıldığı çalışmalarının sayısında da hızlı bir artış yaşanmıştır.

DNA nükleotid sekansı bakımından iki birey arasındaki benzerlik oranı % 99,9'dur. Bireyler arasındaki genetik çeşitlilik, sadece % 0,1'lik kısımdan kaynaklanmaktadır. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu % 0,1'lik varyasyonlar, neden bazı bireylerin bazı hastalıklara daha yatkın olduğunun cevabıdır.

Genetik polimorfizm, popülasyondaki bireyler arasındaki DNA sekans farklılıklarıdır. İlgili gen sekansının, kromozom yapısının veya fenotipin en az iki varyasyonunun var olması durumudur (Teama, 2018). Diğer bir ifade ile, bir popülasyonda farklı alellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha fazla alternatif fenotipin görülmesidir (Lander ve diğerleri, 2001).

Bireyden bireye değişen bu genetik çeşitlilik, insan genomunda farklı formlarda görülebilmektedir. Bunlar, tek nükleotid polimorfizmleri, kısa ardışık tekrarlar (mini ve mikrosatelitler), transpozonlar (Alu tekrarları), yapısal değişiklikler (delesyon, insersiyonlar), kopya sayısı varyasyonlarıdır (Teama, 2018).

İnsan genomunda en yaygın görülen varyasyon, Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)'dir. İnsan genomunda, her kilobaz dizisi (1000 baz çifti) başına yaklaşık 1 SNP bulunmaktadır. Genom sekansındaki tek bir bazın yerine diğerinin geçmesi (A'nın G veya C'nin T yerine geçmesi gibi) anlamına gelen SNP'ler, genellikle bialelik varyasyonlardır. Alellerden biri atadan gelen veya en yaygın görülen nükleotid iken, diğeri atadan gelenin yerine geçen ve daha az sıklıkla görülen başka bir nükleotiddir. Prensip olarak, SNP'ler ayrıca tri- veya tetra-alellik de olabilir (A'nın yerine G, T veya A'nın yerine G, T, C geçmesi gibi). X ve Y bir DNA zinciri üzerindeki alellik nükleotidleri, X_1 ve Y_1 ise karşı zincir üzerindeki eşleniklerini temsil etmek üzere, bi-alellik SNP'ler, $X \leftrightarrow Y$ ($X_1 \leftrightarrow Y_1$) şeklinde gösterilir (Brookes, 1999). Tek nükleotid polimorfizmlerinin % 63'ünü C-T, % 17'sini T-C, % 8'ini C-G ve % 4'ünü A-T değişimleri, kalan % 8'lik kısmı ise nükleotid eklenmesi/kaybı (indel) oluşturmaktadır (Nussbaum ve diğerleri, 2005). Farklı formdaki polimorfizmlerin bir popülasyonda görülme sıklıkları mutasyondan fazladır ($>1\%$). Diğer bir ifade ile, bir popülasyonda ilgili SNP bölgesi için en az gözlenen alelin frekansı (MAF; Minör alel frekansı), en az %1'dir (Crawford ve Nickerson, 2005; Bühler ve diğerleri, 2015).

Genetik yapıdaki bu tek nükleotidlik değişimin sonuçları, polimorfizmin DNA sekansı üzerindeki lokasyonuna ve kodlanan aminoasiti değiştirip değiştirmemesine bağlıdır.

SNP'ler, gen regülasyonunu, gen ekspresyonunu ve mesajcı RNA (mRNA) üretimini ve protein fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bu gibi durumlarda SNP'ler, 'fonksiyonel SNP' olarak adlandırılmaktadır (Albert, 2011). Kodlama yapmayan bölgelerdeki SNP'lerin genellikle fonksiyonel rolü yoktur ancak, küçük bir kısmının gen ekspresyonu üzerinde etkisi olabileceği için önemli olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel özellik gösteren SNP'lerin çoğu, kodlayan bölgede bulunmaktadır (Asthana ve Sunyaev, 2006).

SNP'ler en çok görülen polimorfizm olmalarına rağmen, çoğu intron veya genler arası diziler gibi kodlama yapmayan DNA bölgelerindedir (Chakravarti, 2001). Ekzon bölgelerinde görülen polimorfizmler, protein yapısını ve fonksiyonunu etkileyebilmektedir (Hingorani ve diğerleri, 1999). Promoter bölgede görülen polimorfizmler ise, transkripsiyon faktörlerinin bağlanma etkinliklerinde değişikliklere sebep olabilmekte, genin transkripsiyon aktivitesini değiştirebilmektedir. Kodlanan bölgedeki SNP'ler, temel olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Sinonim veya silent SNP'lerde, varyant alel yine aynı aminoasidi kodlar ve protein konfigürasyonunda herhangi bir değişikliğe neden olmaz. Non-sinonim SNP'ler ise, farklı bir aminosit koduna karşılık gelerek protein konfigürasyonunda değişikliğe neden olmaktadır (Albert, 2011). Kodlanan bölgedeki SNP fraksiyonunun yaklaşık yarısı, fenotip üzerinde nadiren gözlemlenebilir bir etki üreten sinonim SNP'lerdir. Ancak yine de protein yapısında amino asit değişikliğine neden olduğu kesin olarak bilinen SNP'ler bile, farklı fonksiyonel protein ürünleri oluşturmayabilirler (Asthana ve Sunyaev, 2006).

Genetik polimorfizmler, tek başına hastalık etkeni olmamakla birlikte hastalık riskini ve duyarlılığı değiştirebilmektedir. Bazı gen varyasyonlarının hastalık riskini doğrudan ya da bir çevresel faktörün etkisi ile arttırabilmekte veya koruyucu özellik göstererek azaltabilmektedir. Genetik varyasyonların belirlenmesi ile risk grubundaki bireyler tanımlanabilmektedir. Yine de pek çok SNP'nin fenotip üzerinde etkisi bulunmamaktadır (Johnson, 2009).

Bireyler arasında fenotipik farklılıklara neden olan genetik varyasyonları anlamak, kalıtsal hastalık çalışmalarında önemli bir köşe taşı olmuştur. Basit Mendel kalıtım kalıplarına sahip birçok genetik hastalık, bu sayede daha iyi anlaşılmıştır. Ancak madde bağımlılığı gibi karmaşık ve multifaktöriyel hastalıkların genetik temellerinin anlaşılması açısından daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Günümüzde SNP'ler, kanser, hipertansiyon,

diyabet, obezite, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi kompleks hastalıkların risk tayininde genetik duyarlılık biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda, teşhis, hasta sınıflandırması, prognostik ve terapötik kategorizasyon açısından önemlidir. Genetik polimorfizmlerin belirlenmesi, hastalık patogenezinin farklı bakış açıları kazandırarak yeni terapötik hedefler ve stratejiler geliştirmek açısından fayda sağlamaktadır. Polimorfizm gibi kalıtsal genetik biyobelirteçler kişinin doğum anından itibaren mevcuttur, bu da risk gruplarında profilaktik yaklaşımların veya iyileştirici önlemlerin erken aşamada alınmasına yardımcı olmaktadır (Kingsmore, Lindquist, Mudge ve Beavis, 2007). Yanı sıra tedavi sürecinin en doğru şekilde yönetilmesi hatta tedavinin bireyselleştirilmesi ve terapötik ilaç yanıtının öngörülmesinde de hastanın moleküler genetik profilinden yani SNP'lerden yararlanılmaktadır (Lanfear ve Mcleod, 2007).

SNP'ler, rs (reference sequence) ile başlayan numaralarla ifade edilmektedir. Günümüzde, SNP'lerin belirlenmesine yönelik pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birisi de GZ-PZR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)'dur. Bu yöntem diğer yöntemlere kıyasla, özgüllüğü, sonuç verme hızı ve uygulama kolaylığı nedeniyle SNP saptanmasında sıklıkla tercih edilmektedir.

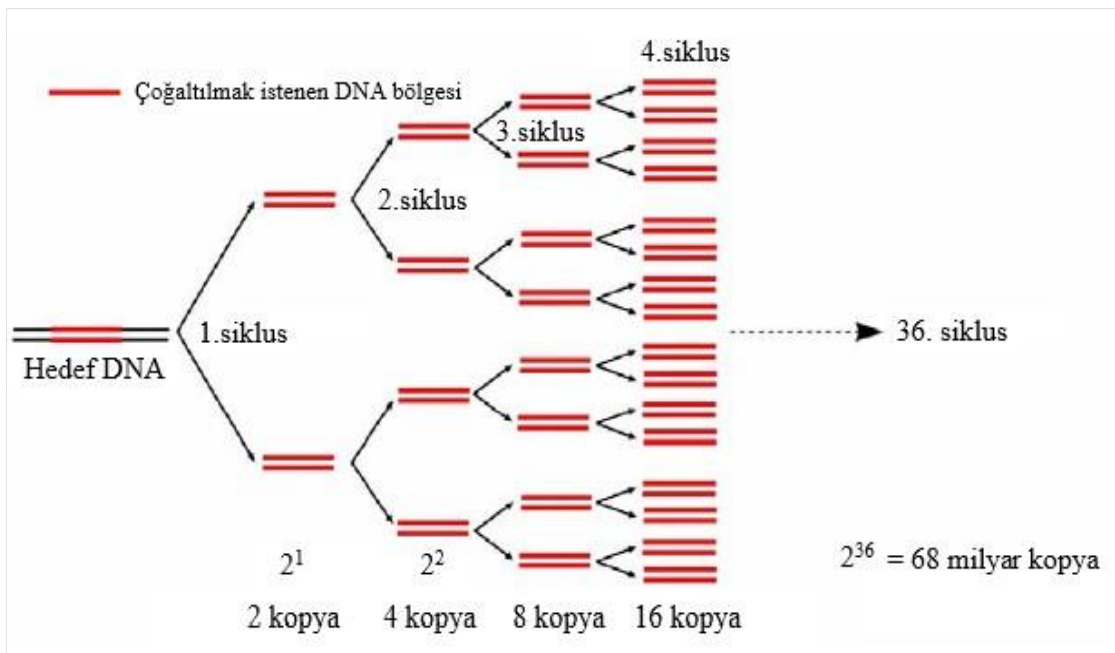
2.8. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR)

Gerçek zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) tekniğinin potansiyeli maksimize edilmiş daha ileri bir formudur. Gerçek zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nu anlamak için öncelikle Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nun temel prensiplerini anlamak gereklidir. PZR, genetik materyal olan DNA'nın laboratuvar koşullarında DNA polimeraz ve oligonükleotid primerleri ile in vitro çoğaltılması işlemidir. DNA'nın çoğaltılması, kriminal incelemeler veya bilimsel araştırmalar için gerekli olabilmektedir. DNA analizinde tespit edilebilir bir sinyal oluşturması için DNA'nın çoğaltılması gerekmektedir. PZR ile tek bir molekül DNA'dan birkaç saat içerisinde yaklaşık 100 milyar DNA kopyası elde edilebilmektedir (Templeton, 1992). Polimeraz zincir reaksiyonunun teorik konsepti, ilk olarak 1971 yılında Kleppe ve diğerleri tarafından ortaya atılmıştır (Kleppe, Ohtsuka, Kleppe, Molineux ve Khorana, 1971). Ancak o yıllarda bu tekniğin uygulanması, oligonükleotid üretiminin yüksek maliyeti, ısıya dayanıklı DNA polimerazın olmayışı, otomatize edilmiş ısı döngüsüne sahip enstrümanların eksikliği gibi sebeplerle araştırmacılar tarafından uzak ihtimal olarak görülmüştür. Yıllar sonra ilk PZR,

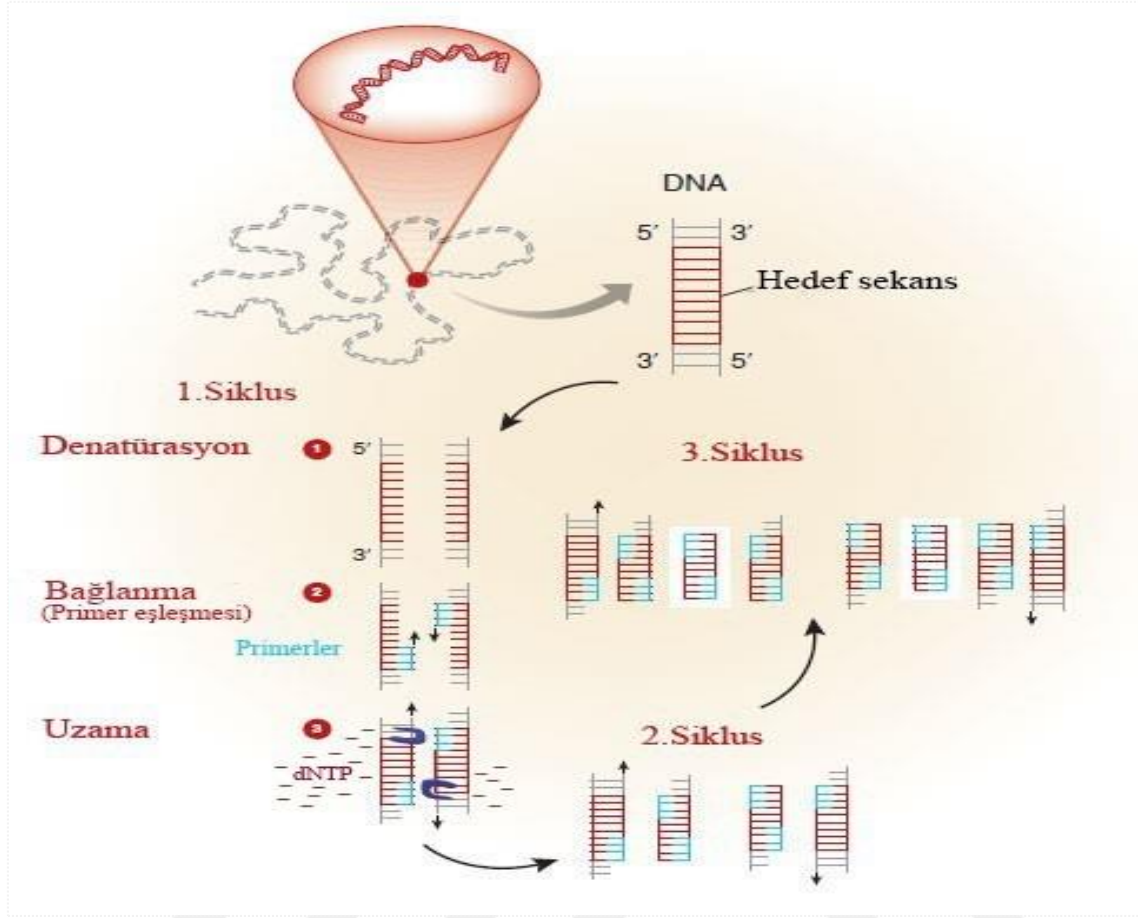
1985'de Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki tarafından gerçekleştirilmiştir (Saiki ve diğerleri, 1985; Mullis ve diğerleri, 1986). Bu buluşundan dolayı Kary Mullis, 1993 yılı Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür (Kary B. Mullis - Autobiography, 2013). 1992 yılında GZ-PZR yönteminin geliştirilmesi ile, PZR tekniği daha sofistike bir hal almıştır (Wittwer ve Garling, 1991; Higuchi, Dollinger, Walsh ve Griffith, 1992; Higuchi, Fockler, Dollinger ve Watson, 1993).

PZR, termodayanıklı DNA polimeraz ile katalizlenir. Bu prensip, tüm farklı PZR tipleri için temeldir (Green ve Sambrook, 2018). PZR için gerekli termodayanıklı polimeraz (Taq DNA polimeraz), ısıya dayanıklı termofilik bir bakteri olan *Thermus aquaticus*'dan 1976 yılında izole edilmiştir (Chien, Edgar ve Trela, 1976). Taq DNA polimerazın kullanılmaya başlanması ile reaksiyonun özgüllüğü, hassasiyeti, verimi ve PZR ürünlerinin uzunluğu artmıştır (Saiki ve diğerleri, 1988).

PZR, esasen DNA'nın deney tüpü içerisinde in vitro enzimatik klonlanması işlemidir. 'n' sayıda siklusun ardından bir DNA molekülünden 2^n sayıda DNA molekülünün sentezlenmesi beklenir (reaksiyonun %100 verimle gerçekleştiği düşünüldüğünde) (Şekil 2.21). Reaksiyon, termal sıcaklık döngüsüne dayanan 3 farklı aşamadan oluşur: Denatürasyon, Bağlanma (primer eşleşmesi) ve Uzama (Şekil 2.22). Bu üç aşama, bir PZR siklusunu oluşturmaktadır.



Şekil 2.21. DNA'nın in vitro üstel klonlanması (Querci ve diğerleri, 2020)



Şekil 2.22. Polimeraz zincir reaksiyonunun aşamaları (Garibyan ve Avashia, 2013)

Denatürasyon: Denatürasyon aşamasında çift sarmal yapıdaki DNA'nın eşlenik zincirleri sıcaklık ile birbirinden ayrılır. DNA denatürasyonunu sağlamak amacıyla, ortam sıcaklığı 92-96 °C'ye yükseltilir. Bu yüksek sıcaklık, karşılıklı zincirlerde bulunan baz çiftleri arasındaki kuvvetli hidrojen bağlarının kırılmasını sağlar. Reaksiyon ortamındaki tüm çift zincirli DNA (ds) molekülleri, tek zincirli DNA (ss) formuna dönüştüğünde reaksiyon tamamlanır. Ortamdaki mevcut DNA oligonükleotidlerinin yarısının tek zincir, yarısının çift zincir halinde bulunduğu sıcaklık derecesine erime sıcaklığı (T_m) adı verilir. T_m , polimeraz zincir reaksiyonu için kritik bir parametredir. DNA'nın içerisinde bulunduğu çözücü, çözeltinin tuz konsantrasyonu, pH derecesi, organik çözücü varlığı, yanısıra DNA nükleotid dizilimi, erime sıcaklığını etkiler. Düşük tuz konsantrasyonu, yüksek pH derecesi ve formaldehit gibi çözücülerin varlığı, T_m değerinin düşmesine neden olur. DNA nükleotid içeriği, diğer bir ifade ile G/C ve A/T oranı, T_m değerini etkilemektedir. G/C sayısı fazla olan DNA bölgesinin T_m değeri, T/A sayısı fazla olan DNA'ya göre yüksektir.

Bağlanma (Primer eşleşmesi): Bağlanma aşamasında, forward ve reverse primerler, çoğaltılmak istenen DNA bölgesi üzerindeki tamamlayıcı sekanslarına bağlanarak karşı zincir sentezini başlatır. Primerler, DNA sentezinin başlangıç noktalarını oluşturan tek zincirli, kısa nükleotid dizileridir (18-24 nükleotid). Primerlerin kalıp DNA'ya bağlanması daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşir (55-65 °C). Bu nedenle bağlanma aşamasında reaksiyon sıcaklığı düşürülür. Forward primer, 5' ucundan kalıp DNA'nın 3' ucu üzerindeki başlangıç kodonuna bağlanırken, reverse primer ise 5' ucundan karşı zincirin 3' ucundaki stop kodonuna bağlanmaktadır. Taq DNA polimeraz, ortaya çıkan bu küçük çift zincirli primer-DNA hibriti üzerinden, reaksiyon ortamındaki serbest nükleotidleri (dNTP) kullanarak karşı zinciri oluşturmaya başlar.

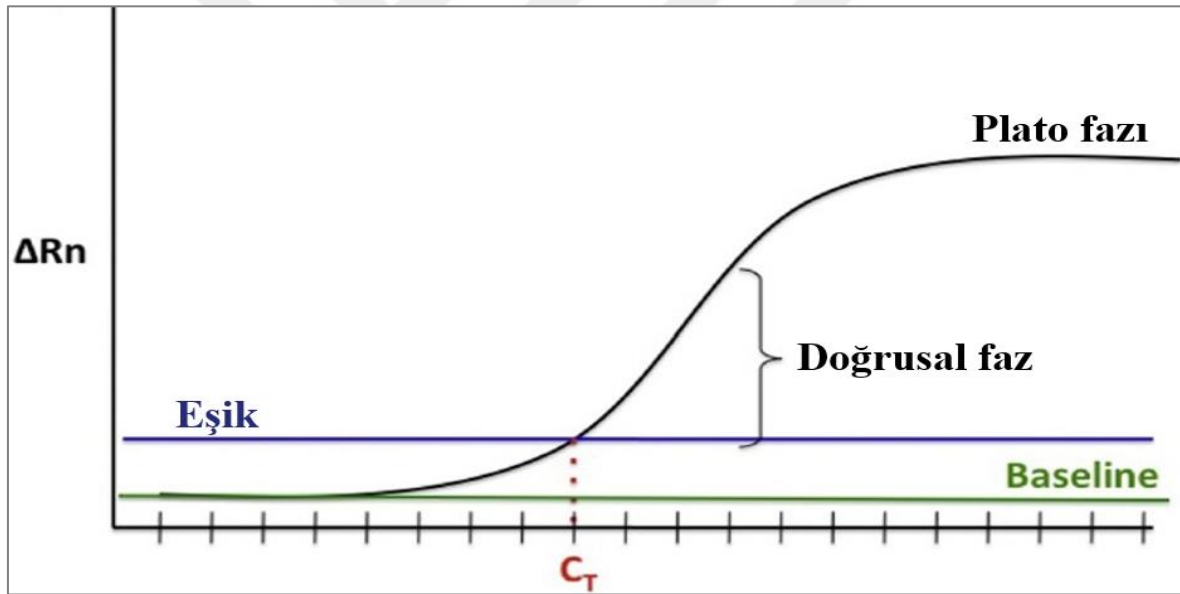
Uzama: Taq DNA polimeraz enziminin DNA sentezine başladığı aşamadır. Ortamda bulunan serbest haldeki nükleotidlerden (Adenin, Guanin, Sitozin ve Timin) her bir DNA zincirindeki baz dizilimine göre eşleniği karşısına gelecek şekilde ($A=T$ ve $G=C$) yerleştirilir. Bu aşamada sıcaklık derecesi, Taq DNA polimerazın optimum aktivite gösterdiği sıcaklık olan 72 °C'dir. Taq DNA polimeraz, kalıp zinciri 3'-5' yönünde okurken, sentezi her bir primerin 5' ucundan 3' ucuna doğru gerçekleştirir. Primerler birkaç baz uzadıktan sonra, hedef DNA'ya bağlanma kuvvetleri artar. Böylece, reaksiyonun geri dönüşü engellenir. Sonuç olarak, bir DNA molekülünden, eş zamanlı olarak iki DNA molekülü sentezlenmiş olur.

Bu aşamalar, her bir siklusun sonunda hedef sekansın geometrik olarak iki katına çıkmasıyla, döngüler halinde tekrarlanır. PZR uygulamalarında, çoğunlukla 45 siklus gerçekleştirilir. Bir dizi PZR reaksiyonu sonunda ürün oluşumu (amplikon), satürasyon eğrisini takip etmektedir. Reaksiyonun en yüksek verimle yürüdüğü başlangıçtaki amplifikasyon sikluslarında, üstel bir çoğalma gerçekleşmektedir. Ancak PZR ilerledikçe, dNTP ve primerler gibi sarf malzemeler tükenerek ürün oluşumu yavaşlamakta ve reaksiyon plato fazına ilerlemektedir (Şekil 2.23). Her PZR reaksiyonunun fazlar arası geçişi, başlangıçtaki kalıp DNA miktarına göre değişmektedir. Başlangıçtaki DNA miktarı fazla olduğunda, reaksiyon daha erken plato fazına ulaşmaktadır (Dymond, 2013).

Geleneksel olarak PZR ürün analizi, tüm reaksiyon bittikten sonra gerçekleştirilen ayrı bir basamaktır. Çoğunlukla kullanılan yöntem jel elektroforezidir, bu sayede PZR ürünlerinin büyüklüğü ve saflığı tayin edilebilmektedir. PZR ürünlerinin amplifikasyon esnasında analiz

edilmesi ise, gerçek zamanlı-PZR olarak bilinmektedir. Bu yöntemle amplifikasyon ve analiz işlemi eş zamanlı olarak gerçekleştirildiğinden fazladan bir aşamaya gereksinim kalmamakta, sonuçları elde etme süresi kısalmaktadır. Analiz, PZR tüpleri açılmadan amplifikasyon ile eşzamanlı olarak gerçekleştiğinden, ampikon kontaminasyonu ile ilgili problemler de elimine edilmiştir (Fairfax ve Salimnia, 2010; Meuer ve diğerleri, 2012, 1-8).

PZR için geçerli olan amplifikasyon prensipleri GZ-PZR için de geçerlidir. Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu olarak da bilinen GZ-PZR'nun ayırıcı kilit noktası, her bir amplifikasyon siklusunun ardından floresans boya aracılığı ile DNA miktarının gerçek zamanlı olarak tayin edilebilmesidir. Yani reaksiyon gerçekleştiği anda, gerçek zamanlı olarak monitorize edilebilmektedir. Floresan sinyalin kuvveti, amplifiye olmuş DNA molekül sayısı ile doğru orantılıdır (Maddocks ve Jenkins, 2016).



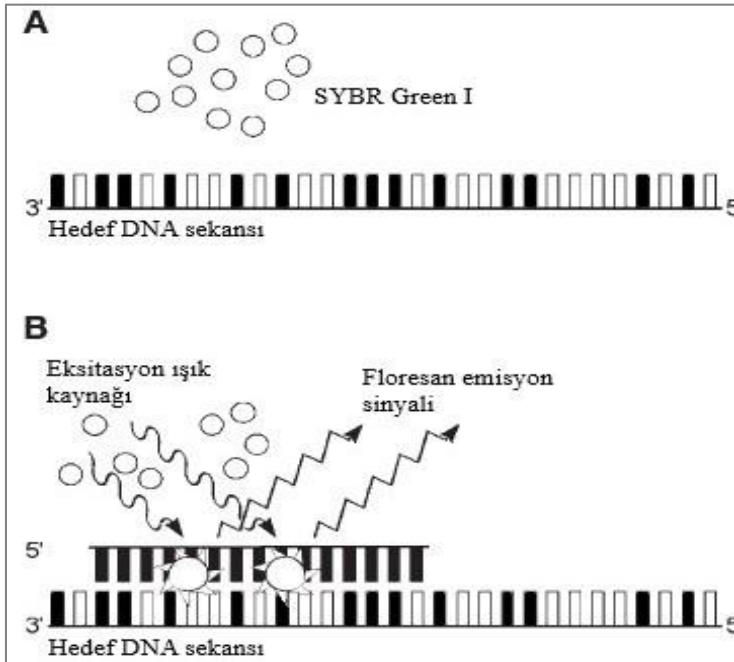
Şekil 2.23. GZ-PZR eğrisi [Baseline: PZR ürünü akümülayasyonundan önce arka plan floresanı. Eşik: İlk 15 siklus için başlangıç floresansının standart sapmasının 10 katı. C_T : Floresan ışımının eşik değerini aştığı amplifikasyon siklusu sayısı. ΔR_n : Normalize floresans. Doğrusal faz: PZR ürün akümülayasyonunun en yüksek olduğunda amplifikasyon siklusları. Plato fazı: Primer ve dNTP tükendiğinde ürün akümülayasyonunun yavaşladığı ve durduğu faz] (Dymond, 2013)

Tüm GZ-PZR analizlerinde, sadece amplifikasyon ürününe (ampikon) bağlandığında belirli bir dalga boyunda floresan emisyon yapan dedektör bir molekül kullanılır. Tüm GZ-PZR cihazları, her amplifikasyon siklusunun sonunda üretilen floresan emisyon şiddetini tespit edecek şekilde tasarlanmıştır.

Floresan dedektör molekülleri olarak, DNA spesifik floresan boyalar (etidyum bromür, SYBR Green I) veya floresan işaretlenmiş oligonükleotid probları kullanılmaktadır. Günümüzde etidyum bromüre (EtBr) göre daha hassas olduğu için SYBR Green I daha çok tercih edilmektedir. Ancak bazı uygulamalar daha fazla DNA sekans özgüllüğü gerektirebilmektedir. Bu durumda floresan işaretlenmiş oligonükleotid probları (Taqman veya hibridizasyon probları) kullanılmaktadır (Meuer ve diğerleri, 2012, 1-8). Tüm prob teknolojileri, ultraviyole (UV) ışığı ile birincil florun uyarılmasını içerir (Fairfax ve Salimnia, 2010).

I. SYBR Green I

SYBR Green I, DNA'ya küçük olduğundan enterkale olan çift zincirli DNA-spesifik floresan bir boyadır. Çözelti içerisinde serbest haldeyken –DNA'ya bağlı değilken-, floresans şiddeti düşüktür, ancak DNA'ya bağlandığında floresan ışımının şiddeti artmaktadır. PZR ilerlerken, yeni sentezlenen çift zincirli DNA miktarı ile doğru orantılı olarak SYBR Green I de ampliconlara artan oranda bağlanır. Bu durum, floresan ışımadaki artış olarak gözlenir (Şekil 2.24). GZ-PZR'nda kullanılan tüm tespit yöntemleri arasında en basit ve en ucuz olanıdır, hedefe yönelik prob sentezi gerektirmez ve tüm primerlerle kullanılabilir (Sugden, 2005).



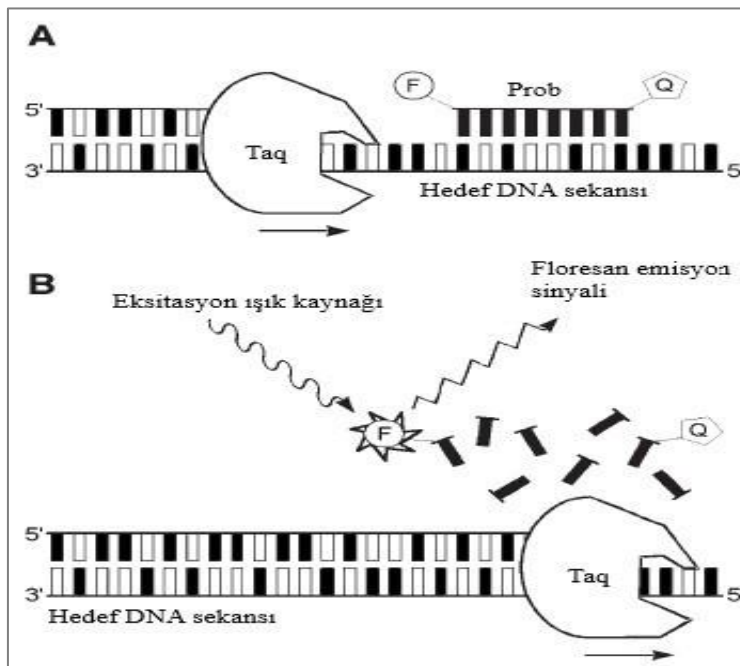
Şekil 2.24. GZ-PZR esnasında akümüle olan ampliconların SYBR Green I ile tespiti (Sugden, 2005)

SYBR Green I kullanımı daha hassastır ancak yeterince spesifik değildir. Potansiyel bir dezavantajı olarak, sadece spesifik hedefe değil, aynı zamanda primer-primer dimerleri gibi spesifik olmayan ürünlere de bağlanarak istenmeyen floresan artışa neden olabilmesidir (Fairfax ve Salimnia, 2010). Primer tasarımına yeterli özen gösterilmesi ve primer-primer dimerlerinin oluşmasının önlenmesi ile bu durumun üstesinden gelinebilmektedir.

Bununla birlikte, SYBR Green I, EtBr'e göre hassastır. Çünkü DNA'ya bağlanmadığı durumda floresan emisyon göstermez. EtBr bağlanmadığı durumda da bir miktar emisyon gösterdiğinden, düşük kopya sayısının tespitini engellemektedir (Fairfax ve Salimnia, 2010).

II. Hidroliz veya TaqMan probları

TaqMan probları olarak da bilinen hidroliz problemlerinde, Taq polimeraz enziminin 5'→3' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanılır (Holland, Abramson, Watson ve Gelfand, 1991). Forward ve reverse primere ek olarak, floresan işaretlenmiş üçüncü bir oligonükleotid (prob) reaksiyon karışımına eklenir. Prob, 5' ucundan FAM (6-karboksiflorescein) gibi floresan emisyon yapan raportör boya ile (florofor), 3' ucundan ise TAMRA (6-karboksitetrametilrodamin) gibi floresan emisyonu söndüren quencher boya ile işaretlenmiştir (Şekil 2.25).



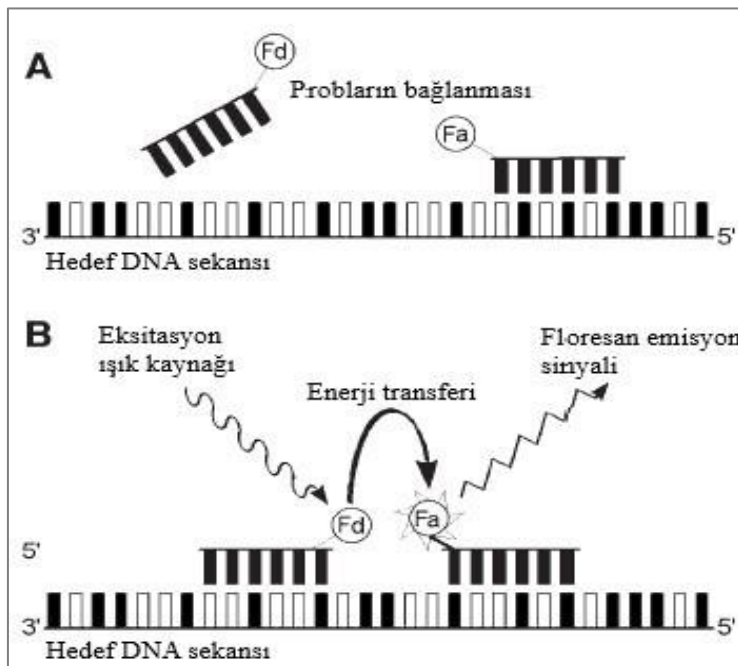
Şekil 2.25. TaqMan veya hidroliz problemlerinin çalışma prensibi [F: florofor boya, Q:Quencher boya] (Sugden, 2005)

Amplikon olmadığında, 5' ucundaki raportör boyanın yaptığı floresan emisyon, 3' ucundaki quencher boya tarafından, aralarındaki mesafe çok yakın olduğu için söndürülür. Amplikon sentezlendiğinde, prob amplikon üzerindeki hedef sekansı ile hibridize olur. PZR'nun uzama aşamasında primerler üzerinden ikincil DNA zincirini sentezleyen Taq DNA polimeraz, 5' nükleaz aktivitesiyle raportör boyayı hidroliz ederek ayırır. Artık çözelti içerisinde serbest hale gelen raportör boyanın yaptığı floresan emisyon, quencher boya tarafından söndürülmek için çok uzaktadır.

Bu şekilde, yeni DNA molekülleri sentezlendikçe yani her PZR siklusunun ardından, floresan emisyon şiddeti artmaktadır. Floresan emisyondaki artış, spesifik PZR ürünün miktarındaki artışı yansıtmaktadır.

III. Hibridizasyon problemleri

Diğer bir tespit stratejisi, floresan rezonans enerji transferi (FRET) prensibine dayanan yaklaşımdır. Hedef amplikona bağlanmak üzere tasarlanmış iki farklı hibridizasyon probunun kullanılmasını gerektirir (Şekil 2.26). Problemlardan biri, 3' ucunda uyarıldığında yeşil ışık yayan florosein donörü taşıırken; ikinci prob 5' ucunda, eksitasyon spektrumu 3'-floresein donörü ile örtüşen alıcı bir florofora (LC Red 640 veya 705) sahiptir.



Şekil 2.26. Hibridizasyon problemlerinin çalışma prensibi [Fd: Donör boya, Fa: Alıcı boya] (Sugden, 2005)

PZR sırasında hibridizasyon problemleri hedef amplicona birbirlerine çok yakın olacak şekilde bağlanırlar (optimum 1-5 baz uzunluğunda mesafe ile). Bağlanmanın ardından 3' ucundaki donörün UV ışık aracılığı ile uyarılması gerçekleşir. Uyarılmanın ardından gerçekleşen emisyon, cihazın algılamadığı bir dalga boyundadır. Uyarılmanın ardından donörün yaydığı floresan emisyon, 5' ucundaki alıcıya aktarılır. Bu yüksek verimli enerji aktarımına, FRET adı verilmektedir. Birinci donörden gelen enerji ile uyarılan alıcı, cihazın algılayabileceği dalga boyunda floresan emisyon yapar. Bu floresan ışığın yoğunluğu, sentezlenen PZR ürün miktarı ile doğru orantılıdır. Arka plan floresansı düşüktür, çünkü floresan emisyon, sadece iki prob birbirlerine yakın olduğunda ortaya çıkabilir. Bu yöntemde, problemler hidroliz olmadığından, floresans geri dönüşümlüdür. Bu sayede PZR ürün tespitine olanak sağlayan erime eğrisi analizinin mümkün olmaktadır (Sugden, 2005). Erime eğrisi ve piklerinin analizi için, son amplifikasyon siklusunda sıcaklık yavaşça yükseltilir ve floresan emisyonun kaybolması izlenir. Eğer prob ve hedef sekans birbirinin tam olarak tamamlayıcısı ise (mükemmel bir eşleşme gerçekleşmişse), yüksek erime sıcaklığında floresan emisyonunda keskin bir düşüş gözlenir. Eğer probun bağlandığı bölgede bir nokta mutasyonu (veya tek nükleotid polimorfizmi) söz konusu ise, mükemmel eşleşme gerçekleşmez (mismatch) ve kısmen daha düşük bir erime sıcaklığında, daha az keskin bir erime eğrisi gözlenir. Erime eğrisi ve erime piklerinin analizi ile PZR ürününün beklenen sekansa sahip olup olmadığı tayin edilebilmektedir (Fairfax ve Salimnia, 2010).

GZ-PZR yönteminin kullanımı, geliştirildiği yıldan itibaren dramatik bir artış göstermiştir. GZ-PZR teknolojisinin önemli avantajları; yüksek özgüllük, 10 kopya kadar az sayıda ampliconu bile tespit edebilecek kadar yüksek duyarlılık, geniş dinamik aralık, düşük çapraz kontaminasyon riski, yüksek kesinlik (varyasyon katsayısı $<10\%$), yüksek verim (high-throughput) yanısıra zaman ve efor tasarrufudur. (Sugden, 2005). Diğer bir avantajı ise çok geniş araştırma alanında kullanılabilirliğidir. Genotipleme, kalıtsal hastalıkların teşhisi, patojen tespiti, kanser araştırmaları, tedaviye cevabın takibi, genetiği değiştirilmiş organizmaların tespiti, adli olaylarda kimlik teşhisi, mutasyon ve polimorfizm tespiti, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunun başlıca kullanım alanlarıdır (Vaitilingom, Pijnenburg, Gendre ve Brignon, 1999; Jaeger ve Kainz, 2003; Mocellin, Rossi, Pilati, Nitti ve Marincola, 2003; Roccazzello ve diğerleri, 2004; Nagy, Ban, Lazar, Nagy ve Papp, 2006; Morlan, Baker ve Sinicropi, 2009; Galluzzi, Ceccarelli, Diotallevi, Menotta ve Magnani, 2018).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi

Popülasyon temelli vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu tez çalışmasında, vaka grubu olarak sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu teşhisi konulmuş kadın ve erkek 100 bireye, kontrol grubu olarak ise, herhangi bir madde bağımlılığı problemi olmayan kadın ve erkek 100 sağlıklı-gönüllü bireye ulaşılması hedeflenmiştir. Gerekli etik kurul izni, Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun 15 Mayıs 2017 tarihli toplantısında alınmıştır (Toplantı No:05, Karar No:32, EK-1).

Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÜSBAUMER) ile ortaklaşa yürütülen bu çalışmada, merkeze başvurmuş olan sentetik kannabinoid bağımlılarının (hem yatan hem de ayaktan poliklinik hastalarının) venöz kan örneklerinden yararlanılmıştır. Haziran 2017 ve Mart 2020 tarihleri arasında ÜSBAUMER'ne tedavi amaçlı başvuran, DSM-V (APA, 2013) kriterlerine göre sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu teşhisi konulmuş, 18-65 yaş aralığındaki toplam 49 erkek birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bağımlı gönüllülere ulaşma sürecinde, merkeze başvuran hasta sayısının azlığı nedeniyle numune toplanma hızı bakımından öngörülen ivmeye ulaşılamamıştır. Bu nedenle, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (AMATEM) birimi çalışmanın diğer bir merkezi olarak dahil edilmiştir. Konu ile ilgili gerekli izinler, 15 Mayıs 2019 tarihinde İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden ve hastane başhekimliğinden alınmıştır (EK-2). Haziran 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Birimi'ne tedavi amaçlı başvuran 51 sentetik kannabinoid bağımlısı kadın ve erkek birey çalışmaya alınmış, böylece bağımlı grup için hedeflenen sayıya ulaşılmıştır.

Kontrol grubu ise Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve sentetik kannabinoid bağımlılığı olmayan sağlıklı-gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Kontrol grubu için sigara ve alkol de dahil olmak üzere herhangi bir madde kullanma alışkanlığı olmayan 18-65 yaş aralığındaki 100 kadın ve erkek gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubu bireyleri için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Vaka grubu bireyleri için dahil edilme kriterleri

- ✓ 18 yaşından büyük olmak
- ✓ Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu teşhisi almak (DSM-V kriterlerinden 2 veya daha fazla bağımlılık semptomuna sahip olmak)

Kontrol grubu bireyleri için dahil edilme kriterleri

- ✓ 18 yaşından büyük olmak
- ✓ Sentetik kannabinoid veya diğer herhangi bir madde (alkol ve sigara dahil) kullanım bozukluğu öyküsü bulunmamak

Vaka ve kontrol grubu bireyleri için dışlama kriterleri

- ✓ 18 yaşından küçük olmak
- ✓ Farklı etnik kökene sahip olmak
- ✓ Şizofreni veya psikotik bozukluk öyküsüne sahip olmak
- ✓ Kan alımına engel teşkil edecek bilinen herhangi bir metabolik veya bulaşıcı hastalığı bulunmak
- ✓ Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)'nu imzalamamak ve örnek vermeyi reddetmek

Literatürde şizofreni ve psikozun esrar kullanım riskini arttırdığı ve esrar kullanımının da psikoz riskini arttırdığı şeklinde aralarında çift yönlü bir ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Henquet, Murray, Linszen ve van Os, 2005; Power ve diğerleri, 2014). Ayrıca şizofreniye yatkınlığa neden olan genetik altyapının esrar bağımlılığına neden olan genetik altyapı ile aynı olabileceği şeklinde hipotezler mevcut olması nedeniyle, şizofreni ve diğer psikozlu hastalar, girişim yapan faktör olarak değerlendirilip çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bilimsel olarak herhangi bir madde bağımlılığının ikincil bir maddeye bağımlılık riskini arttırdığı bilinmektedir. Nikotin bağımlılığı risk artışına neden olan genetik altyapı ile sentetik kannabinoid bağımlılığı risk artışına neden olan genetik altyapı aynı veya ilişkili olabileceğinden, sigara kullanımı girişim yapan bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle, kontrol grubu sigara da dahil olmak üzere herhangi bir madde bağımlılığı olmayan gönüllü bireylerden oluşturulmuştur (Hindocha ve diğerleri, 2015).

Kan alım işleminden önce bağımlı ve sağlıklı bireylere çalışma hakkında bilgi verilmiş, gönüllülük esasına dayandığı belirtilecek, uygulanacak işlemler, yasal hak ve yükümlülükleri ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Çalışmaya katılmak istemeleri durumunda BGOF'nu imzalamaları istenmiştir (EK-3). Yanı sıra çalışmaya katılan her bireyin vaka ve kontrol grubu için ayrı ayrı hazırlanmış anket formunu doldurmaları sağlanmıştır. Anket formunun kullanım amacı bireyler hakkında detaylı bilgi edinmektir. Yaş, cinsiyet, eğitim, aile öyküsü gibi demografik bilgilere bu şekilde ulaşılmıştır (EK-4).

Hem kontrol hem de vaka grubu için toplanan kan örnekleri soğuk zincir yolu ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne getirilmiş ve deneysel aşamaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Diğer Sarf Malzemeler

- DNA izolasyon kiti (Geneall® Exgene™ Blood SV mini DNA isolation kit)
- Tris (Amresco®, LOT#25150315)
- Hidroklorik asit %37 fuming (Carlo Erba®, Batch no:5N305056A)
- D(+) Sukroz (Carlo Erba®, Batch No:V7H631228A)
- Magnezyum klorür hegzahidrat (Merck®, LOT#A0725033 812)
- Triton X-100 (Biomatik®, LOT#7049207)
- Titriplex III (Merck®, LOT#8408K039 807)
- Sodyum klorür (Isolab®, LOT#LR1452304AHW)
- Sodyum dodesil sülfat min. %98.5 (Sigma®, Batch no:074K0041)
- Sodyum perklorat monohidrat (Merck®, LOT#A1190564 811)
- Kloroform (Merck®, LOT#K49332831 738)
- Sodyum hipoklorit, %6-14 aktif klor içeren (Merck®, LOT#K50436114 829)
- Absolü Etanol (J.T. Baker®, LOT#0233740002)
- Moleküler biyolojik steril su (Nzytech®, LOT#MB11101-50)
- SNP primerleri (Roche® Applied Science)
- Roche® Lightcycler Faststart DNA master

3.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) 'lı steril kan toplama tüpü (Vacutest®)

- Steril enjektör (Genject®)
- Soğuk zincir için buz aküsü veya kuru buz
- Falkon tüpü
- Kromozom tüpü
- Steril cryo tüp
- DNAaz, RNAaz içermeyen steril ependorf tüpü
- DNA saklama kutusu
- Steril bioloop
- Pastör pipeti
- Otoklav (HMC Hirayama®)
- Vortex (Biosan®)
- Mini santrifüj cihazı (Thermo Scientific® mySPIN12)
- Mikrosantrifüj cihazı (Hettich Zentrifugen® Micro120)
- Soğutmalı santrifüj cihazı (Nüve® NF 800R)
- Su distilasyon cihazı (Nüve® NS 108)
- Derin dondurucu (Vestel®)
- Buzdolabı (Arçelik®)
- Etüv/İnkübatör (Nüve® EN400)
- Rotator (Falc® F205)
- Çeker ocak (Esco®)
- Hassas terazi (Oheus®)
- Manyetik karıştırıcı (Boeco®)
- Hot block (Techne® Dr1-block DB2A)
- pH metre (Mettler Toledo®)
- Mikropipet seti (0,2-2 µL, 1-10 µL, 10-100 µL, 20-200 µL, 10-100 µL, 100-1000 µL) ve pipet uçları (Eppendorf®)
- Nanodrop spektrofotometre (ND-1000 Spectrophotometer®)
- GZ-PZR cihazı (Roche® Lightcycler 480)

3.4. Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

Çalışma popülasyonuna ait 170 kan numunesinden genomik DNA izolasyonu için Geneall® Exgene™ DNA izolasyon kiti kullanılmıştır. Kit yetersiz geldiği için, bağımlı gruba ait

kalan 30 kan numunesinden DNA eldesi, klasik yöntemle (Salting out) gerçekleştirilmiştir (Miller, Dykes ve Polesky, 1988; Shokrzadeh ve Mohammadpour, 2018).

A. Geneall® Exgene™ DNA izolasyon kit protokolü aşağıdaki gibidir:

Kit içeriği: Proteinaz-K solüsyonu (Proteinase-K solution)

- BL tamponu (Lysis Buffer)
- BW tamponu (Washing Buffer)
- TW tamponu (Twice Washing Buffer)
- AE tamponu (Elution Buffer)
- Mini spin kolonları (SV column)
- Toplama tüpleri (Collection tubes)

1. *Lizis (Hücre ve çekirdek zarının parçalanması)*: 20 µl Proteinaz-K solüsyonu 1.5 ml hacmindeki ependorf tüpüne alınır. Üzerine 200 µl tam kan ilave edilir. Örnek hacmi 200 µl'den az ise 1xPBS ile hacme tamamlanır.

2. 200 µl BL tamponu ilave edilir. Vortekslenir. 56 °C'de 10 dakika inkübe edilir. İnkübasyon işleminin ardından, ependorf tüpünün kapağında ve cidarında kalan damlacıkları aşağıya indirmek için mini-santrifüj işlemine tâbi tutulur. Örnek hacmi 200 µl'den fazla ise, BL tamponunun hacmi de oransal olarak (1:1) arttırılır.

3. 200 µl absolü etanol eklenir, vortekslenir ve birkaç saniye mini santrifüj işlemine tâbi tutulur.

4. *Bağlanma*: Karışım, mini spin kolonlarına transfer edilir. Spin kolonu toplama tüpünün içine yerleştirilir, 10 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilir. Santrifüj aşamasında, karışımdaki çıplak hale getirilmiş DNA, silika resin içeren kolondan geçerken silikaya spesifik olarak bağlanır. Kalanı, kolonun altındaki toplama tüpünde toplanır. Toplama tüpü, içindekilerle birlikte atılır ve yenisi yerleştirilir.

5. *Pürifikasyon (saflaştırma)*: 600 µl BW tamponu, artık içeriğinde DNA bulunan spin kolonunun üzerine ilave edilir. 10 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama tüpü, içindekilerle birlikte atılır ve yenisi yerleştirilir.

6. 700 µl TW tamponu eklenir, 10 000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama tüpünün içinde toplanan akış atılır, spin kolonu aynı toplama tüpünün içine tekrar yerleştirilir ve maksimum hızda (14 000 rpm) 1 dakika santrifüj edilir. Toplama tüpü içindekilerle birlikte atılır.

7. *Elüsyon*: Spin kolonu yeni toplama tüpünün içine yerleştirilir. 200 µl AE tamponu. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilir. 14 000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilir. Kolona adsorbe olmuş DNA, AE tamponu içinde çözülerek uzaklaştırılır. Daha fazla miktarda DNA eldesi için bu aşama, taze AE tamponu veya ilk basamaktaki elüsyon sonucu elde edilen çözelti ile tekrarlanabilir. Daha yüksek konsantrasyonda DNA eldesi için, AE tamponunun hacmi 50 µl’ye kadar düşürülebilir. Ancak elüsyon tamponunun hacminin düşürülmesi, total DNA verimini de düşürmektedir. Uzun dönem saklama için AE tamponunun kullanılması tavsiye edilmektedir. Ancak içeriğindeki EDTA nedeniyle, bazı enzimatik reaksiyonları inhibe edebilmektedir. İleriki aşamlarda oluşabilecek bu tür problemlerden kaçınmak adına, elüsyon için, pH değeri 7’nin üzerinde deiyonize steril distile su veya Tris-HCl (pH>8,5) de kullanılabilir.

B. Salting out yöntemiyle kandan DNA izolasyonu prosedürü aşağıdaki gibidir:

Gerekli çözeltilerin hazırlanışı

1M Tris HCl Çözeltisi: 12,1 g Tris tartılır, 80 ml’ye distile su ile tamamlanır. Derişik HCl ile çözeltinin pH’sı 8’e ayarlanır. Son hacim 100 ml’ye tamamlanır.

Lizis Tamponu (Reajan A): 109,5 g süzkroz ve 1,0 g MgCl₂ tartılır ve 800 ml distile suda çözülür. 1 M Tris HCl (pH=8) çözeltisinden 10 ml eklenerek 1000 ml’ye distile su ile tamamlanır. Otoklavda sterilize edilir. Sterilizasyondan sonra sıcakken 10 ml Triton X-100 eklenerek oda sıcaklığında berraklaşıp soğuyuncaya kadar bekletilir. Buzdolabında (+4 °C) saklanır.

Reajan B: 48,5 g Trizma Baz, 22,3 g EDTA, 8,8 g NaCl tartılarak distile suda çözülür ve 1000 ml hacme tamamlanır. Derişik HCl ile pH’sı 8’e ayarlandıktan sonra sterilize edilir. Otoklavdan çıkarıldıktan sonra sıcakken 10 g sodyumdodesil sülfat (SDS) eklenerek oda sıcaklığında saklanır.

5 M Sodyum perklorat çözeltisi: 70,2 g sodyum perklorat tartılır. 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. Ardından otoklavda sterilize edilir. Oda sıcaklığında saklanır.

1. Her bir kan örneği için 50 ml'lik falkon tüpü kullanılır. Tüplerin üzeri numaralandırılır ve her tüpe soğuk lizis tamponundan 15 ml ilave edilir.
2. 4 ml kan örneği falkona aktarılır ve tüpler alt üst edilerek karıştırılır.
3. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir.
4. Santrifüjden çıkartılan falkonların süpernatantları yavaşça çamaşır suyu içeren behere boşaltılır. Bu aşamada dipte toplanan pelletin dağılmamasına dikkat edilir.
5. Pelletlerin üzerine pastör pipet yardımıyla 2 ml Reajan B ilave edilir ve iyice çözünmesi sağlanır.
6. Yeni kromozom tüplerine (15 ml'lik) 0,5 ml 5M sodyum perklorat çözeltisi aktarılır.
7. Falkondaki Reajan B'li pellet sodyum perklorat içeren kromozom tüplerinin üzerine ilave edilir.
8. 15 dakika rotatorda alt üst edilir.
9. 65 °C'de 30 dakika inkübe edilir.
10. İnkübatörden alınan tüplerin üzerine 2 ml soğuk kloroform ilave edilir ve 10 dakika alt üst edilir.
11. 1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir.
12. Santrifüjden sonra üst fazın hepsi yeni kromozom tüplerine aktarılır.
13. Üzerine 5 ml soğuk etanol eklenir, iyice alt üst edilir ve ipliksi yapıdaki DNA sarmalının oluşumu gözlenir.
14. Oluşan DNA sarmalı bioloop ile alınır, 5-10 dakika kuruması için bekletilir.
15. Kuruyan DNA'lar ependorf tüplerinin veya steril cryo viallerin içine aktararak büyüklüğüne göre 200-300 µl moleküler biyolojik steril su içerisinde çözülür.
16. 60 °C'de 1 gece inkübe edilir.
17. Çözünen DNA'lar +4 °C'de veya -20 °C'de saklanır.

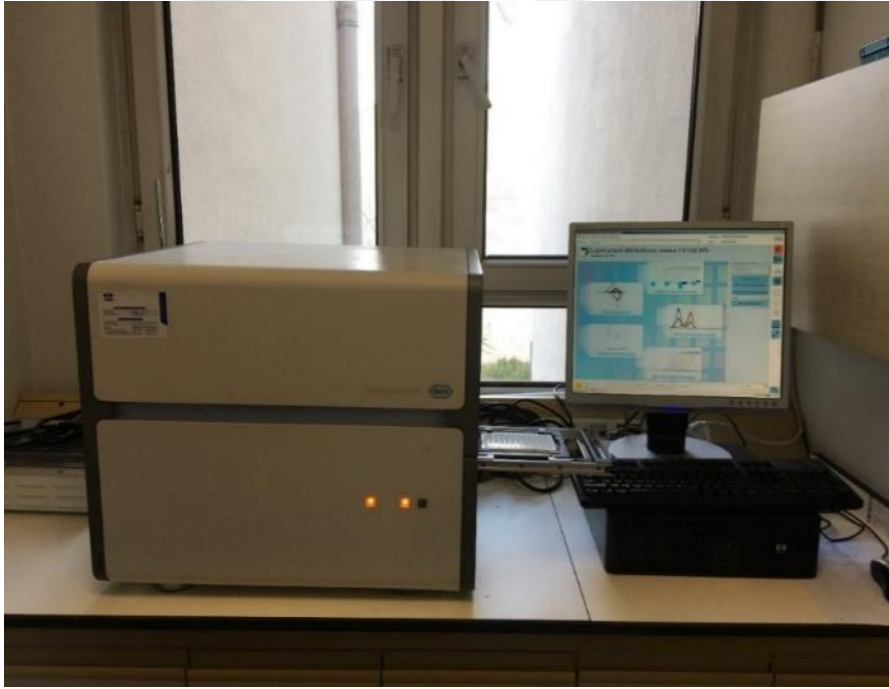
3.5. DNA Örneklerinin Konsantrasyon ve Pürifikasyonlarının Belirlenmesi

Örnekteki DNA miktarı, saflığı, kalitesi ve bütünlüğü polimeraz zincir reaksiyonu gibi akış aşağı (downstream) uygulamaların etkinliğini doğrudan etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda her bir örnekteki DNA konsantrasyonu, ND100 spektrofotometre ile ölçülmüştür. Saflık tayini için, her bir örneğin 230, 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbansları alınmış 260/280 ve 260/230 oranları DNA pürifikasyonunun göstergeleri olarak kullanılmıştır. 260/280 değeri, 1,8 civarında ve 260/230 değeri ise 1,8-2,2 arasında olan örnekler, GZ-PZR yöntemi için yeterli saflıkta kabul edilmiştir.

3.6. GZ-PZR Yöntemi ile *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* Genotiplerinin Belirlenmesi

İlgili DNA bölgelerinin çoğaltılması ve *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) genotiplerinin belirlenmesi işlemi, GZ-PZR yöntemi ile Roche® Lightcycler 480 platformunda hibrid prob teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Roche®, Almanya) (Resim 3.1).



Resim 3.1. Roche® Lightcycler 480 GZ-PZR cihazı

GZ-PZR reaksiyon bileşenleri ve miktarları Çizelge 3.1'deki gibidir. İncelenen genler için GZ-PZR şartları, her üç gen bölgesi için de aynıdır (Çizelge 3.2). GZ-PZR sonucunda ilgili gen bölgesinin sekansı, erime eğrisindeki her bir alele özgü spesifik erime sıcaklıkları (T_m)'ndan belirlenmiştir (Çizelge 3.3). Lightcycler® 480 SW 1.5.1. yazılımı kullanılmıştır. *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* yabancı/heterozigot/mutant genotiplere ait erime pikleri ve erime eğrileri Şekil 3.1 – 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. GZ-PZR bileşenleri

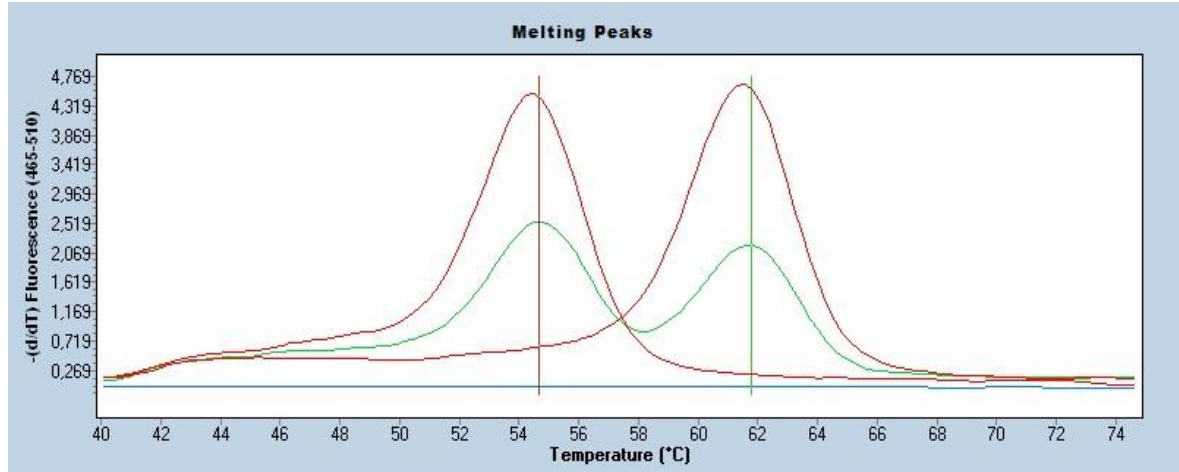
Reaksiyon karışımı	1x
FS DNA Master Hydroprobe Enzim	2 µl
MgCl ₂	1,6 µl
LightSNIP	1 µl
PZR saflığında H ₂ O	10,4 µl
DNA	5 µl
Toplam	20 µl

Çizelge 3.2. *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* gen bölgeleri için GZ-PZR şartları

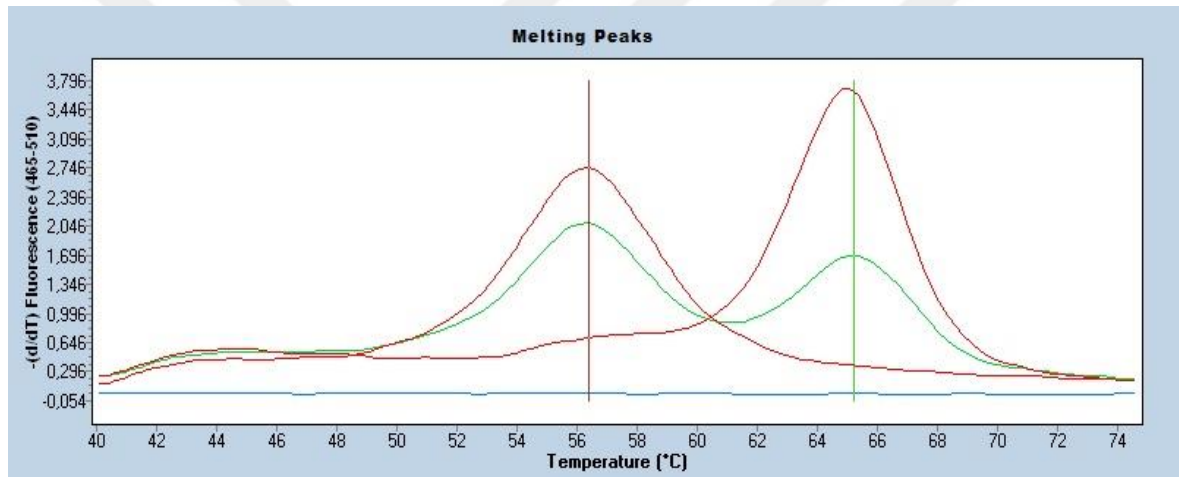
Hedef gen	Denatürasyon		Amplifikasyon		Erime		Soğutma	
<i>CNR1</i>	95°C, 10'	1 siklus	95°C, 10" 60°C, 10" 72°C, 15"	45 siklus	95°C, 30" 40°C, 2' 75°C, sürekli	1 siklus	40°C, 30"	1 siklus
<i>FAAH</i>	95°C, 10'	1 siklus	95°C, 10" 60°C, 10" 72°C, 15"	45 siklus	95°C, 30" 40°C, 2' 75°C, sürekli	1 siklus	40°C, 30"	1 siklus
<i>MGLL</i>	95°C, 10'	1 siklus	95°C, 10" 60°C, 10" 72°C, 15"	45 siklus	95°C, 30" 40°C, 2' 75°C, sürekli	1 siklus	40°C, 30"	1 siklus

Çizelge 3.3. Çalışılan genlere ait problemlerin spesifik erime sıcaklıkları (T_m)

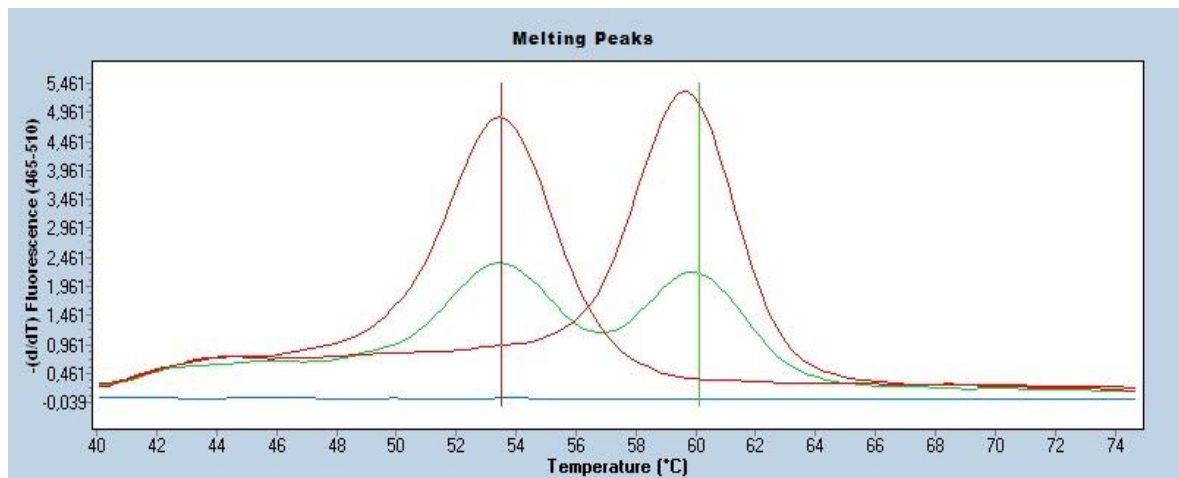
Gen/bölge	<i>CNR1</i> (rs1049353)	<i>FAAH</i> (rs324420)	<i>MGLL</i> (rs604300)
<i>T_{m1}</i>	56,14±2 (G)	58,11±2 (C)	53,14±9 (C)
<i>T_{m2}</i>	63,01±2 (A)	66,72±2 (A)	59,76±2 (T)



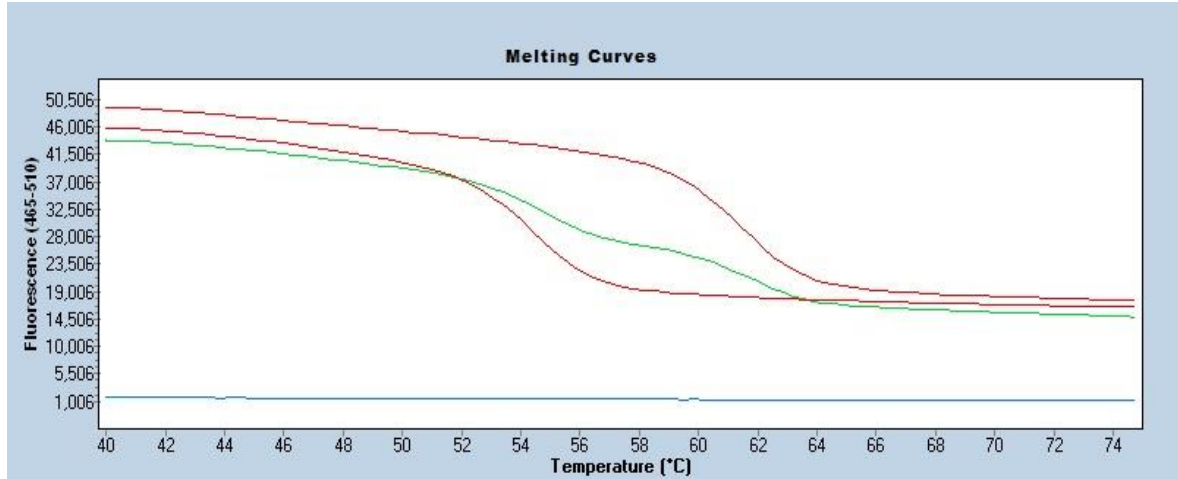
Şekil 3.1. *CNR1* rs1049353 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri



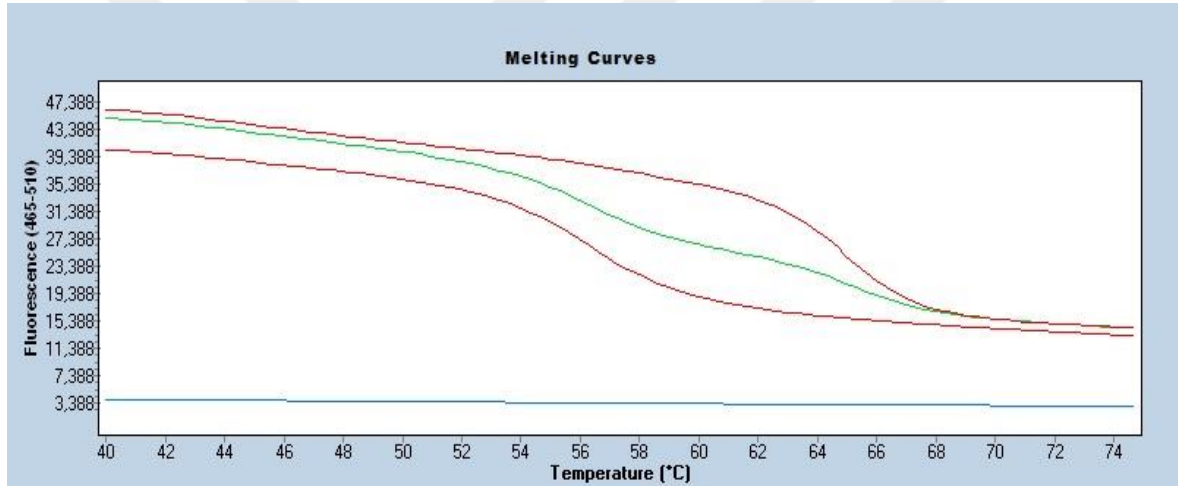
Şekil 3.2. *FAAH* rs324420 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri



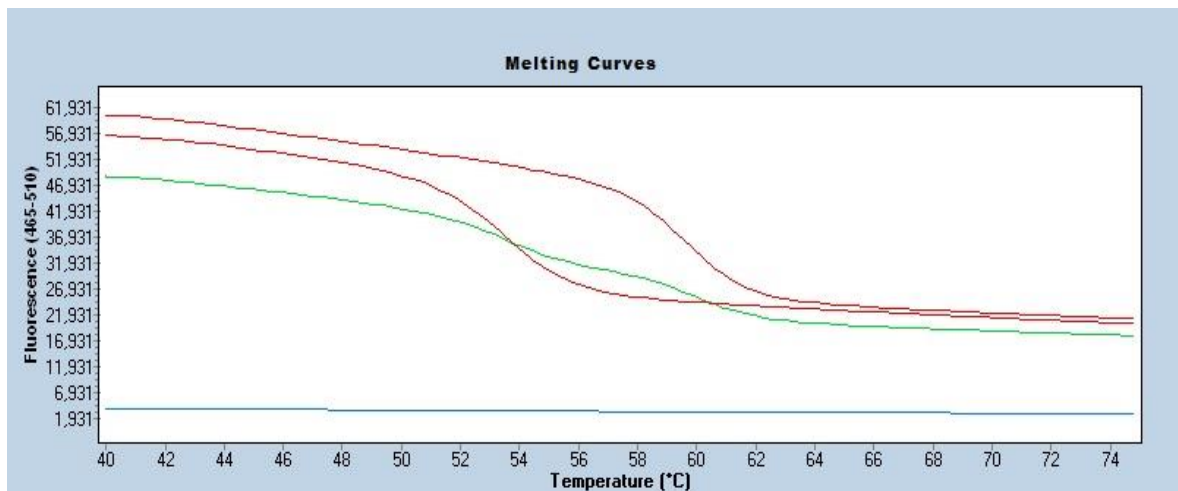
Şekil 3.3. *MGLL* rs604300 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime pikleri



Şekil 3.4. *CNR1* rs1049353 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri



Şekil 3.5. *FAAH* rs324420 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri



Şekil 3.6. *MGLL* rs604300 yabanıl, heterozigot, mutant genotipe ve negatif kontrole ait erime eğrileri

3.7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS 23 paket programı ile analiz edilmiştir. Vaka ve kontrol grubu örneklem sayısının yeterliliği, post-hoc power analizi ile test edilmiştir (G*Power 3.1.9.6). Gözlenen genotip ve alel frekanslarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu, Ki-kare uygunluk testi ile test edilmiştir. İki gruplu bu çalışmada elde edilen verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise parametrik olmayan yöntemlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı sayısal değişkenler için veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterilmiştir. Korelasyon analizleri için Pearson R testi kullanılmıştır. Demografik özellikler ve gen polimorfizmlerinin bağımlılık riski üzerindeki etkisi, lojistik regresyon modeli ile analiz edilmiştir. Kategorik verilere ilişkin olarak değişkenler arasında Ki-Kare analizi yapılmıştır. 0,05'ten küçük olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışma grubu, ÜSBAUMER’ne ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Birimi’ne tedavi amaçlı başvuran, DSM-V’e göre sentetik kannabinoid bağımlısı teşhisi konulmuş, kadın ve erkek toplam 100 bireyden ve herhangi bir bağımlılık problemi olmayan, sağlıklı, kadın ve erkek 100 bireyden oluşturulmuştur. Vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu araştırmada, çalışmaya alınan gönüllü bireylerin kan numunelerinden elde edilen DNA örneklerinde *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* genotiplemesi yapılmış, ayrıntılı demografik verilerine ise anket formu ile ulaşılmıştır.

Çalışma grubunun demografik özellikleri Çizelge-1a ve Çizelge-1b’de sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre, vaka grubu ve kontrol grubu bireylerin cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Vaka grubunda katılımcıların %98’ini erkek, %2’sini kadın bireyler oluştururken, kontrol grubunda %80’ini erkek, %20’sini kadın katılımcılar oluşturmaktadır (Çizelge 4.1). Vaka grubunda yalnızca 2 kadın birey olduğu için, cinsiyete göre karşılaştırmalar yapılamamıştır.

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

		Vaka grubu		Kontrol grubu		p
Cinsiyet	Erkek	n	%	n	%	,000
		98	98,0	80	80,0	
	Kadın	2	2,0	20	20,0	
Yaş	18-28	64	64,0	63	63,0	,445
	29-39	29	29,0	25	25,0	
	40 ve üstü	7	7,0	12	12,0	
Eğitim Durumu	İlkokul	14	14,0	6	6,0	,000
	Ortaokul	34	34,0	4	4,0	
	Lise	36	36,0	13	13,0	
	Yüksek	16	16,0	77	77,0	
Sigara kullanma durumu	Sigara kullanıyor	99	99,0	0	0,0	,000
	Sigara kullanmıyor	1	1,0	100	100,0	

Vaka ve kontrol grubu yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,128$). Vaka ve kontrol grubu, yaş kategorileri açısından da benzer dağılım göstermektedir ($p=0,445$).

Eğitim durumu açısından bakıldığında, kontrol grubunun büyük çoğunluğunu (%77) yüksek öğrenim (lisans, yüksek lisans veya doktora) mezunu bireyler oluşturmaktadır. Vaka grubunda ise bu oranlar her eğitim grubunda aşağı yukarı aynıdır. Vaka grubunun %14'ü ilkokul, %34'ü ortaokul, %36'sı lise, %16'sı ise yüksek öğrenim mezunu olduğunu beyan etmiştir. Her iki grubun sigara kullanım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Vaka grubundaki bireylerin neredeyse hepsi (%99) sigara kullanırken, kontrol grubundaki katılımcıların tamamı (%100) sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır (Bkz. Çizelge 4.1). Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi vaka ve kontrol grubu arasında, vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indeksi (BKI) parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.2. Çalışma grubunun ölçüm değişkeni özellikleri

	Vaka grubu		Kontrol grubu		<i>p</i>
	Ort.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort.	Medyan (Min.-Maks.)	
Yaş	27,9	26,5 (18,0-43,0)	29,0	27,0 (18,0-65,0)	0,128
VA (kg)	76	73 (52-124)	76	74 (46-115)	0,059
Boy (m)	1,76	1,75 (1,60-1,98)	1,74	1,75 (1,56-1,98)	0,497
BKI	24,65	24,39 (16,41-38,94)	24,98	24,32 (14,17-42,97)	0,479

VA: Vücut ağırlığı, BKI: Beden kitle indeksi

Vaka grubu yaş parametresine göre 18-28, 29-39 ve 40 ve üstü olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca vaka grubundaki bireyler bağımlılık şiddetinin bir ölçüsü olarak sentetik kannabinoid kullanım sıklığına (her gün, haftada 1-2 kez, ayda 1-2 kez) göre 3 gruba ayrılmıştır. Vaka grubundaki bireylerin %82'si her gün, %16'sı haftada 1-2 kez, %2'si ise ayda 1 kez sentetik kannabinoid kullandığını bildirmiştir. Ayda 1 kez sentetik kannabinoid kullandığını bildiren kişi sayısı sadece 2 olduğu için bu analize dahil edilmemiştir. 18-28 yaş aralığındaki bireylerin, diğer yaş gruplarına göre her gün sentetik kannabinoid kullanım

sıklıkları diğer gruplara kıyasla anlamlı oranda daha fazladır. Ancak, yaş grupları ve kullanım sıklığı arasında korelasyon bulunmamıştır ($r = -0,041$, $p = 0,689$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Vaka grubunun yaş gruplarına göre sentetik kannabinoid kullanım sıklığı

		Kullanım sıklığı		Toplam
Yaş grupları		Her gün n (%)	Haftada 1-2 kez	
	18-28	57 (90,5)	6 (9,5)	63 (100,0)
	29-39	19 (67,9)	9 (32,1)	28 (100,0)
	40 ve üstü	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100,0)
Toplam		82	16	98*

$X^2=7,283$, standart sapma (ss): 2, $p=0,026$

*2 kişi ayda 1 kez sentetik kannabinoid kullandığını bildirdiği için dahil edilmemiştir.

Eğitim durumu ve kullanım sıklığı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı analiz edilmiştir. Eğitim durumu ve kullanım sıklığı arasında zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r = 0,225$, $p = 0,026$) (Çizelge 4.4). İlkokul mezunu bireylerin %57,1'i her gün sentetik kannabinoid kullandığını bildirirken, bu oran ortaokul mezunu bireylerde %84,8'e, lise mezunu bireylerde ise %91,7'ye çıkmaktadır. Lise ve yüksek öğrenim gören bireylerin, ilkokul ve ortaokul mezunlarına göre sentetik kannabinoid kullanım sıklığı daha fazladır.

Çizelge 4.4. Vaka grubunun eğitim durumuna göre sentetik kannabinoid kullanım sıklığı

	Kullanım Sıklığı				Toplam
Eğitim Durumu	Her gün		Haftada 1-2 kez		
	n	%	n	%	n
İlkokul	8	57,1	6	42,9	14
Ortaokul	28	84,8	5	15,2	33
Lise	33	91,7	3	8,3	36
Yüksek	13	86,7	2	13,3	15
Toplam	82	83,7	16	16,3	98*

$X^2=9,029$, ss: 3, $p=0,029$

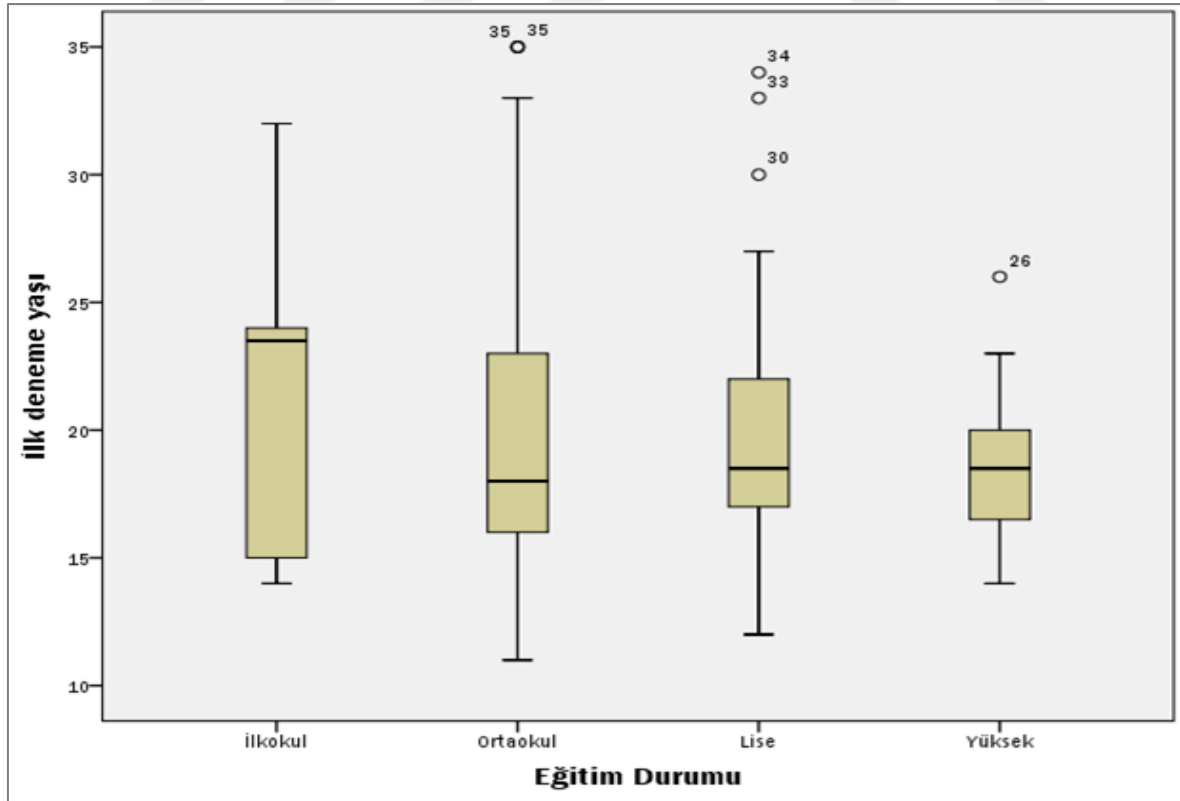
*2 kişi ayda 1 kez sentetik kannabinoid kullandığını bildirdiği için dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda sentetik kannabinoid ilk deneme yaşı ortalaması $20,09 \pm 5,38$; en sık tekrar eden ilk deneme yaşı ise 17'dir. İkinci sırada en sık tekrar eden ilk deneme yaşı ise 18'dir. İlkokul, ortaokul, lise ve yüksek öğrenim gören bireylerin ortalama ilk sentetik kannabinoid deneme yaşları sırasıyla; 21, 20, 20 ve 19'dur. Eğitim durumu ile sentetik kannabinoid ilk deneme yaşı arasında korelasyon bulunmamıştır ($r= 0,112$, $p=0,268$) (Çizelge 4.5). Eğitim durumuna göre ilk deneme yaşı grafiği Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Eğitim durumu ve sentetik kannabinoid ilk deneme yaşı arasındaki korelasyon analizi

Eğitim Durumu	İlk deneme yaşı
<i>İlkokul</i>	$21 \pm 5,43$
<i>Ortaokul</i>	$20 \pm 6,52$
<i>Lise</i>	$20 \pm 4,99$
<i>Yüksek</i>	$19 \pm 3,16$

$r=0,112$; $p=0,268$



Şekil 4.1. Eğitim durumuna göre ortalama ilk sentetik kannabinoid deneme yaşı grafiği [medyan (min-maks)]

4.2. Genotip ve Alel Sıklıklarının Karşılaştırılması

Çalışma popülasyonunun yaş, sigara bağımlılığı, ailede bağımlılık öyküsü gibi sentetik kannabinoid bağımlılık riskini etkileyebilecek demografik özelliklerinin bağımlılık riskine etkisi lojistik regresyon modeli ile test edilmiştir. Bağımlılık riskine istatistiksel olarak anlamlı katkıları bulunmadığından ($p>0.05$), tüm genotip ve alel sıklık analizlerinde ki-kare testi (Pearson'ın ki-kare veya Fisher'ın kesin olasılık testi) kullanılmıştır.

CNR1 rs1049353 sinonim varyantının genotip dağılımı incelendiğinde, mutant (A/A), heterozigot (A/G) ve yabanıl (G/G) frekansları sırasıyla vaka grubunda %2, 28 ve 70, kontrol grubunda ise %5, 27, 68 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında A ve G alel sıklıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,508$) (Çizelge 4.6).

Vaka grubunda *FAAH 385C>A* missense varyantı homozigot A oranı %1 iken, kontrol grubunda %3'tür. Vaka ve kontrol grubunda, *rs324420* mutant A aleli sayısı sırasıyla 33 ve 41, C aleli sayısı ise 167 ve 159 olarak bulunmuştur. Vaka grubunda yabanıl, heterozigot ve mutant genotip frekansları sırasıyla %68, %31 ve %1, kontrol grubunda ise %62, %35, %3 olarak bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.6).

Vaka grubunda *MGLL rs604300* intron varyantına ait mutant genotip (T/T) tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda ise yalnızca bir tane mutant genotip gözlenmiştir. İki grup arasında kıyaslama yapabilmek adına veri setinde yeterli sayı olmadığı için, heterozigot ve mutant genotipler (C/T + T/T) birlikte değerlendirilmiştir. Vaka grubunda yabanıl ve heterozigot + mutant genotip frekansları sırasıyla %86 ve %14, kontrol grubunda ise %84 ve %16 olarak bulunmuştur Vaka ve kontrol grubu C aleli ve mutant T aleli frekansları (sırasıyla; %93-%92 ve %7-%8) birbirine oldukça yakın bulunmuştur. Sonuçlar olarak, vaka ve kontrol grubu arasında *CNR1 rs1049353*, *FAAH rs324420* ve *MGLL rs604300* polimorfizmlerinin genotip ve alel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Kontrol grubunda gözlenen *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip frekansları ile Hardy-Weinberg eşitliğine göre beklenen frekanslar uyumludur ($p> 0,05$). Türk popülasyonunda *FAAH rs324420* ve *MGLL 604300* alel ve genotip dağılımları ilk kez belirlenmiş olup, varyant alel frekansları sırasıyla 0,205 ve 0,085'tir. *CNR1 (rs1049353)* MAF değeri ise 0,185 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.6. Vaka grubu (n=100) ve kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Vaka grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	32 (16, 0)	37 (18,5)	0,508
	G	168 (84,0)	163 (81,5)	
	A/A	2 (2,0)	5 (5,0)	0,514
	A/G	28 (28,0)	27 (27,0)	
	G/G	70 (70,0)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	33 (16,5)	41 (20,5)	0,303
	C	167 (83,5)	159 (79,5)	
	A/A	1 (1,0)	3 (3,0)	0,468
	A/C	31 (31,0)	35 (35,0)	
	C/C	68 (68,0)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	186 (93,0)	184 (92,0)	0.704
	T	14 (7,0)	16 (8,0)	
	C/C	86 (86,0)	84 (84,0)	0.692
	C/T + T/T	14 (14,0)	16 (16,0)	

Vaka grubundaki bazı bağımlı bireyler sentetik kannabinoid (Bonzai, Jamaika) ile birlikte diğer bağımlılık yapan madde türlerini de kullandıklarını belirtmişlerdir. Çoklu madde bağımlılığı olarak bilinen bu durum, birini diğerinden üstün tutmaksızın en az 3 farklı madde sınıfına/ türüne bağımlılığa sahip olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Sentetik kannabinoid kullanan bireylerin en sık gösterdiği ikincil bağımlılık türü nikotin (%99), üçüncüsü esrar veya skunk (%66), dördüncüsü ekstazi (%46), beşincisi ise alkol (%44)'dür. 3 veya daha fazla madde türüne bağımlı olan bireyler *çoklu madde kullanan bireyler* olarak gruplandırılmıştır. Bu kategorizasyonda, esrar, skunk ve sentetik kannabinoidler aynı madde sınıfı (kannabinoidler) olarak değerlendirilmiştir. Yanısıra amfetamin, metamfetamin ve ekstazi, bilimsel literatürde *amfetamin tipi stimülanlar* altında sınıflandırıldığından aynı bağımlılık türü olarak kabul edilmiştir. Kokain ve eroin, *opioid tipi bağımlılık*

oluşturduklarından aynı madde türü olarak ele alınmıştır. Çoklu madde kullanan bireyler, vaka grubunun %63'ünü (n=63) oluşturmaktadır.

Çoklu madde kullanım bozukluğu olan bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması Çizelge-6'da sunulmuştur. Çoklu madde kullanan bireylerde, *CNR1* (*rs1049353*) homozigot A genotipe sahip yalnızca 2 kişi olduğu için, mutant genotip taşıyan bireyler, heterozigot bireylerle birlikte değerlendirilmiştir. Benzer şekilde çoklu madde bağımlıları arasında *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgeleri açısından mutant genotipe sahip bireyler olmadığından, yalnızca heterozigot bireylerle yabancı bireyler karşılaştırılabilmiştir. Çoklu madde kullanan bireyler ile kontrol grubu bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Çoklu madde kullanan bireyler (n=63) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Çoklu madde kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (<i>rs1049353</i>)	A	25 (19,8)	37 (18,5)	0,764
	G	101 (80,2)	163 (81,5)	
	A/A+A/G	23 (36,5)	32 (32,0)	0,553
	G/G	40 (63,5)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (<i>rs324420</i>)	A	20 (15,9)	41 (20,5)	0,297
	C	106 (84,1)	159 (79,5)	
	A/A+ A/C	20 (31,7)	38 (38,0)	0,417
	C/C	43 (68,3)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (<i>rs604300</i>)	C	121 (96,0)	183 (91,5)	0,112
	T	5 (4,0)	17 (8,5)	
	C/C	58 (92,1)	84 (84,0)	0,135
	C/T + T/T	5 (7,9)	16 (16,0)	

Sadece sentetik kannabinoid kullanan (12) veya sentetik kannabinoid ile birlikte esrar veya skunk kullanan (25) ve bu maddelerin dışında diğer bağımlılık yapıcı maddeleri (alkol, ekstazi, kokain...) kullanmayan kişi sayısı ise 37 (%37)'dir. Bu bireyler, *sadece kannabinoid grubu madde kullananlar* (sentetik kannabinoid, esrar veya skunk) olarak sınıflandırılmıştır. Sadece kannabinoid grubu madde kullanan bireyler ve kontrol grubunun *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırması Çizelge 4.8'de gösterilmiştir. Gruplar arasında *CNR1* (*rs1049353*) SNP bölgesi genotip ve alel frekansları açısından diğer gen bölgelerine kıyasla farklılık gözlenirse de, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,132$ ve $p=0,070$). *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgeleri genotip ve alel frekansları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Sadece sentetik kannabinoid kullanan bireyler ile kontrol grubundaki bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması ise Çizelge 4.9'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.8. Sadece kannabinoid grubu madde kullanan bireyler (sentetik kannabinoid, esrar veya skunk) (n=37) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sadece kannabinoid grubu madde kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (<i>rs1049353</i>)	A	7 (9,5)	37 (18,5)	0,070
	G	67 (90,5)	163 (81,5)	
	A/A+ A/G	7 (18,9)	32 (32,0)	0,132
	G/G	30 (81,1)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (<i>rs324420</i>)	A	13 (17,6)	41 (20,5)	0,588
	C	61 (82,4)	159 (79,5)	
	A/A+ A/C	12 (32,4)	38 (38,0)	0,548
	C/C	25 (67,6)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (<i>rs604300</i>)	C	65 (87,8)	183 (91,5)	0,358
	T	9 (12,2)	17 (8,5)	
	C/C	28 (75,7)	84 (84,0)	0,263
	C/T + T/T	9 (24,3)	16 (16,0)	

Çizelge 4.9. Sadece sentetik kannabinoid kullananlar (n=12) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sadece sentetik kannabinoid kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	3 (12,5)	37 (18,5)	0,583
	G	21 (87,5)	163 (81,5)	
	A/A+A/G	3 (25,0)	32 (32,0)	0,751
	G/G	9 (75,0)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	3 (12,5)	41 (20,5)	0,428
	C	21 (87,5)	159 (79,5)	
	A/A+ A/C	3 (25,0)	38 (38,0)	0,530
	C/C	9 (75,0)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	21 (87,5)	183 (91,5)	0,457
	T	3 (12,5)	17 (8,5)	
	C/C	3 (25,0)	84 (84,0)	0,425
	C/T + T/T	9 (75,0)	16 (16,0)	

Sigara bağımlılığı, genel olarak tüm madde tiplerine bağımlılıkta ilk aşama olarak kabul edilmektedir. Diğer bir ifade ile, madde bağımlılığında sigara ilk aşamadır. Nitekim bu çalışmada da, vaka grubunu oluşturan sentetik kannabinoid bağımlısı bireylerin %99'u, aynı zamanda nikotin bağımlısıdır. Yukarıda bahsedilen *Çoklu madde kullanan bireyler* olarak bir alt gruptandırma yapılırken, nikotin bağımlılığı göz önüne alınmıştır. Bu gruptaki bireyler, sentetik kannabinoid + nikotin + herhangi bir 3. madde tipi şartını sağlayan bireylerden oluşturulmuştur. Ancak vaka grubunun neredeyse tamamının sigara bağımlısı olması ve bu bağımlılık tipinin hemen her madde bağımlılığında görülmesi, sigara bağımlılığını göz ardı ederek vaka grubundaki bireyleri alt gruplara ayırma gerekliliği doğurmuştur. Sentetik kannabinoid kullanan bireylerde alkol, ekstazi ve opiodler, sıklıkla görülen ikincil madde tipleri oldukları için, '*sentetik kannabinoid ve ekstazi kullanan bireyler*', '*sentetik kannabinoid ve alkol kullanan bireyler*', '*sentetik kannabinoid, amfetamin tipi madde ve alkol kullanan bireyler*', '*sentetik kannabinoid, amfetamin tipi ve*

opioid tipi madde kullanan bireyler’ olmak üzere dört alt grubun oluşturulması söz konusu olmuştur. Bu çalışma için, amfetamin tipi maddeler, metamfetamin veya ekstazi iken, opioid tipi maddeler kokain veya eroin dir. Bu gruplandırmalarda, ikincil madde tipi olarak görülme sıklığı göz önünde bulundurulmuştur. Alt gruplarla yapılan tüm analizlerde, *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* mutant genotip sıklıkları, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmak için yetersiz olduğundan, mutant genotip taşıyan bireyler heterozigot bireyler ile birlikte değerlendirilmiştir. Tüm alt grup analizlerinde *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıkları, kontrol grubu ile benzer bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.10, 4-11, 4-12, 4.13).

Çizelge 4.10. Sentetik kannabinoid ve ekstazi kullanan bireyler (n=46) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sentetik kannabinoid ve ekstazi kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	21 (22,8)	37 (18,5)	0,389
	G	71 (77,2)	163 (81,5)	
	A/A+A/G	19 (41,3)	32 (32,0)	0,332
	G/G	27 (58,7)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	15 (16,3)	41 (20,5)	0,398
	C	77 (83,7)	159 (79,5)	
	A/A+ A/C	15 (32,6)	38 (38,0)	0,424
	C/C	31 (67,4)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	88 (95,7)	183 (91,5)	0,202
	T	4 (4,3)	17 (8,5)	
	C/C	42 (91,3)	84 (84,0)	0,311
	C/T + T/T	4 (8,7)	16 (16,0)	

Çizelge 4.11. Sentetik kannabinoid ve alkol kullanan bireyler (n=44) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sentetik kannabinoid ve alkol kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	<i>p</i>
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	19 (21,6)	37 (18,5)	0,542
	G	69 (78,4)	163 (81,5)	
	A/A+A/G	17 (38,6)	32 (32,0)	0,439
	G/G	27 (61,4)	68 (68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	13 (14,8)	41 (20,5)	0,251
	C	75 (85,2)	159 (79,5)	
	A/A+ A/C	13 (29,5)	38 (38,0)	0,328
	C/C	31 (70,5)	62 (62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	84 (95,5)	183 (91,5)	0,234
	T	4 (4,5)	17 (8,5)	
	C/C	40 (90,9)	84 (84,0)	0,269
	C/T + T/T	4 (9,1)	16 (16,0)	

Çizelge 4.12. Sentetik kannabinoid, amfetamin tipi madde ve alkol kullanan bireyler (n=38) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sentetik kannabinoid, amfetamin tipi madde ve alkol kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	17(%22,4)	37 (%18,5)	0,469
	G	59 (%77,6)	163 (%81,5)	
	A/A+A/G	15 (%39,5)	32 (%32,0)	0,408
	G/G	23 (%60,5)	68 (%68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	12 (%15,8)	41 (%20,5)	0,375
	C	64 (%84,2)	159 (%79,5)	
	A/A+ A/C	12 (%31,6)	38 (%38,0)	0,483
	C/C	26 (%68,4)	62 (%62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	72 (%94,7)	183 (%91,5)	0,365
	T	4 (%5,3)	17 (%8,5)	
	C/C	34 (%89,5)	84 (%84,0)	0,415
	C/T + T/T	4 (%10,5)	16 (%16,0)	

Çizelge 4.13. Sentetik kannabinoid, amfetamin tipi ve opioid tipi madde kullanan bireyler (n=19) ile kontrol grubu bireylerin (n=100) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Sentetik kannabinoid, amfetamin ve opioid tipi madde kullanan bireyler n (%)	Kontrol grubu n (%)	<i>p</i>
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	7 (%18,4)	37 (%18,5)	0,991
	G	31 (%81,6)	163 (%81,5)	
	A/A+A/G	7 (%36,8)	32 (%32,0)	0,680
	G/G	12 (%63,2)	68 (%68,0)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	10 (%26,3)	41 (%20,5)	0,423
	C	28 (%73,7)	159 (%79,5)	
	A/A+ A/C	10 (%52,6)	38 (%38,0)	0,233
	C/C	9 (%47,4)	62 (%62,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	35 (%92,1)	183 (%91,5)	0,902
	T	3 (%7,9)	17 (%8,5)	
	C/C	16 (%84,2)	84 (%84,0)	0,982
	C/T + T/T	3 (%15,8)	16 (%16,0)	

Bağımlılık şiddetinin bir göstergesi olarak, her gün ve haftada 1-2 kez sentetik kannabinoid kullandığını bildiren bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıkları karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.14). 2 kişi ayda 1 kez sentetik kannabinoid kullandığını belirtmiş olup, bu sayı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmek için yetersiz olduğundan, bu analize dahil edilmemiştir. Her gün ve haftada 1-2 kez sentetik kannabinoid kullanan bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. Vaka grubunda sentetik kannabinoid kullanım sıklığına göre her gün (n=82) ve haftada 1-2 kez kullanan bireylerin (n=16) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Her gün n (%)	Haftada 1-2 kez n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	27 (16,5)	5 (16,1)	0,963
	G	137 (83,5)	27 (83,9)	
	A/A+A/G	25 (30,5)	5 (31,3)	0,952
	G/G	57 (69,5)	11 (68,8)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	28 (17,1)	4 (12,5)	0,522
	C	136 (82,9)	28 (87,5)	
	A/A+ A/C	27 (32,9)	4 (25,0)	0,533
	C/C	55 (67,1)	12 (75,0)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	152 (92,7)	30 (93,8)	0,830
	T	12 (7,3)	2 (6,3)	
	C/C	70 (85,4)	14 (87,5)	0,823
	C/T + T/T	12 (14,6)	2 (12,5)	

Vaka grubundaki bireyler, 1. derece yakınlarında herhangi bir bağımlılık problemi (sigara, alkol veya madde) olup olmasına göre gruplandırılmıştır. Benzer şekilde, kontrol grubundaki bireyler, ailede bağımlılık öyküsüne göre gruplandırılmıştır. Çalışmamızda, bağımlılığın ailesel aktarımla veya genetik geçişle olup olmadığını anlamak için, ailesinde bağımlılık problemi olan sentetik kannabinoid bağımlısı bireyler ile, ailesinde bağımlılık problemi olmayan kontrol grubu bireylerin *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.15). 1. derece yakınlarında herhangi bir bağımlılık problemi olan vaka ve kontrol grubu bireylerin, *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.15. Ailesinde (1.derece yakınlarında) herhangi bir bağımlılığı olan (sigara alkol veya madde) bağımlı bireyler (n=69) ile ailesinde herhangi bir bağımlılığı olan kontrol grubu bireylerin (n=34) *CNR1*, *FAAH*, *MGLL* genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılması

		Vaka grubunda ailesinde bağımlılığı olan bireyler n (%)	Kontrol grubunda ailesinde bağımlılığı olan bireyler n (%)	p
<i>CNR1</i> (rs1049353)	A	23 (%16,7)	15 (%22,1)	0,348
	G	115 (%83,3)	53 (%77,9)	
	A/A+A/G	21 (%30,4)	12 (%35,3)	0,619
	G/G	48 (%69,6)	22 (%64,7)	
<i>FAAH</i> (rs324420)	A	25 (%18,1)	15 (%22,1)	0,501
	C	113 (%81,9)	53 (%77,9)	
	A/A+ A/C	24 (%34,8)	14 (%41,2)	0,527
	C/C	45 (%65,2)	20 (%58,8)	
<i>MGLL</i> (rs604300)	C	126 (%95,6)	65 (%91,3)	0,266
	T	12 (%4,4)	3 (%8,7)	
	C/C	57 (%82,6)	31 (%91,2)	0,246
	C/T + T/T	12 (%17,4)	3 (%8,8)	



5. TARTIŞMA

Sentetik kannabinoidler, kenevir bitkisinin psikoaktif bileşeni Δ^9 -THC'e benzer ancak daha güçlü halüsinojenik ve uyarıcı etkiler gösteren, laboratuvar şartlarında üretilen yeni psikoaktif madde grubudur. Kannabinoid reseptör agonistleri olarak da bilinen bu bileşikler, başlangıçta kannabinoid reseptörlerinin yapısını ve işlevini araştırmak için geliştirilmiş olsalar da, kötüye kullanım oranları giderek artmış, terapötik ilaç adayından ziyade genç bireyleri bağımlılığa sürükleyen, yaşamlarını ele geçiren kötücül maddeler olarak algılanmaya başlamıştır.

Avrupa Birliği Erken Uyarı Sistemi (European Union Early Warning System) tarafından takip edilen en geniş madde grubu olan ve giderek esrarın yerini almaya başlayan sentetik kannabinoidler, toplumsal ve küresel bir sorundur (EMCCDA, 2018). Sentetik kannabinoidlere yönelik en büyük problemlerden biri, sürekli olarak artan türev sayısı ve çeşitliliğidir. 2018 yılında yayımlanan Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre sentetik kannabinoid türev sayısı 250'yi geçmiştir (UNODC, 2018a). Bu kadar fazla sayıda ve çeşitli kimyasal yapıdaki sentetik kannabinoid türevinin takibi ve analizi oldukça zordur. Sentetik kannabinoidlerin etkileri, kullanıcılar tarafından, 'tahmin edilemez' olarak görülmekte, pozitif etkilerin çok hızlı bir şekilde negatif etkilere dönüştüğü belirtilmektedir. Çünkü bir ürünün içerisinde bulunan sentetik kannabinoid türev çeşidini, sayısını, miktarını ve saflığını bilmek olanaksızdır. Hızlı bağımlılık gelişme riskine ve tüm advers etkilerine rağmen, oldukça erişilebilir ve ucuz oldukları için kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir (Kassai ve diğerleri, 2017). Halk sağlığı riski taşıyan sentetik kannabinoidlerin yasa dışı kapsama alınması, yeni türevlerin hızlı bir şekilde tanımlanmasını ve ulusal/uluslararası yasal düzenlemelerin yapılmasını gerektirmektedir.

2014 yılında yayımlanan *Türkiye Uyuşturucu Raporu*'na göre, son yıllarda ülkemizde sentetik kannabinoid ile ilişkili olay sayısında dramatik bir artış gözlenmiştir. Sentetik kannabinoid bağımlılığı, 'Yüksek Riskli Madde Kullanımı (HRDU)' kapsamında değerlendirilmektedir (TUBİM, 2014). Bu çerçevede, 2008- 2018 yılları arasında toplam 253 sentetik kannabinoid bileşiği **2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun** kapsamına alınmıştır. Özellikle ülkemizdeki uyuşturucu madde bağlantılı ölümler değerlendirildiğinde, sentetik kannabinoidlere ayrı bir başlık açılması gerekmektedir. Madde nedenli ölüm vakalarının yaklaşık yarısında sentetik kannabinoidler tespit edilmektedir (2018 yılındaki ölümlerin %45,8'inde ve 2017 yılındaki ölümlerin

%59,9’unda sentetik kannabinoid tespit edilmiştir). 2018 yılında sentetik kannabinoid tespit edilen ölüm vakalarının %48,8’inde, tek başına ölüm nedeni sentetik kannabinoidlerdir. 2018 yılında doğrudan madde bağlantılı ölümlerin en yaşlısının 71 yaşında olduğu ve ölüm nedeninin sentetik kannabinoid kullanımına bağlı gerçekleştiği belirtilmiştir. Sentetik kannabinoidlerin bitkisel ürünlerin üzerine püskürtülerek kullanılması, kullanıcılarda üründe sentetik kimyasal olmadığı yönünde güçlü fakat yanlış bir kanaat oluşturmaktadır. Bu yanlış kanaat, kullanan kişiler için ölüm riskini arttırmaktadır (TUBİM, 2019).

Bu çalışmada, ülkemizde toplumsal bir sorun haline gelen sentetik kannabinoid bağımlılığına yönelik sosyolojik araştırmalara da katkıda bulunabilecek veriler elde edilmiştir. Çalışmamızda, sentetik kannabinoid ilk deneme yaşı ortalaması $20,09 \pm 5,38$; en sık tekrar eden ilk deneme yaşı ise 17’dir. İkinci sırada en sık tekrar eden ilk deneme yaşı 18’dir. Bağımlı bireylerin eğitim durumunun, sentetik kannabinoid ilk deneme yaşını etkilemediği gözlenmiştir (Bkz.Çizelge 4.5).

Madde bağımlılığında ilk deneme yaşı, ülkesel ve bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, genel olarak ergenlik dönemi maddeyi ilk deneyimleme açısından riskli görülmektedir. Esrar, kokain, psikostimülanlar ve inhalanlar da dahil olmak üzere pek çok uyuşturucu-uyarıcı maddeye yaşamın ilerleyen dönemlerinde bağımlılık riski, bu maddeleri erken ergenlik (12-14) veya geç ergenlik (15-17) döneminde deneyimleyen kişilerde daha yüksektir. Esrar kullanan kişilerin yaklaşık %9’unun bağımlı hale geldiği belirtilmektedir. Esrar kullanımı ergenlik döneminde başlamışsa, bu oran %16’ya çıkmaktadır (Anthony, 2006). ABD’nde yapılan bir çalışmada, sigara, alkol ve esrar için ilk deneme yaşı, kokain ve eroin gibi ‘daha tehlikeli’ görülen maddelere göre erken bulunmuştur (ilk deneme yaşı alkol için; 13,2 ve kokain için; 15,1). Yaşla birlikte her türlü maddeyi kabul ve kullanma oranı da artmaktadır (Bracken, Rodolico ve Hill, 2013).

Bağımlılık oluşturan maddelerin arzı, kullanımı, bağımlılığı, tedavi ve rehabilitasyonu konusunda yaşanan sorunlarla daha güçlü ve etkin bir biçimde mücadele etmek amacıyla Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı tarafından, 2018 yılında NARKOLOG isimli bir proje başlatılmıştır. Proje kapsamında, haklarında uyuşturucu suçlarından işlem yapılan 6143 şüpheliye, gönüllülük esasına göre NARKOFORM adı verilen bir anket uygulanmıştır. NARKOLOG projesinden elde edilen verilere göre, ortalama ilk madde deneme yaşı 20, en sık tekrar eden ilk deneme yaşı ise 18 olarak bulunmuştur. 2018 Genel Nüfusta Madde Kullanım Yaygınlığı anketine göre ise

ülkemizde madde kullanımına başlama yaş ortalaması 19,5'tur. Çalışmamızdan elde edilen ilk deneme yaşı verileri, bu bulgular ile paralellik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmadaki ortalama yaş değeri (27,9), genel nüfus anketinde tedaviye başvuran hastaların yaş ortalaması (27,2) ile benzerdir (TUBİM, 2019).

18-28 yaş aralığında her gün sentetik kannabinoid kullandığını belirten kişi sayısı, diğer yaş gruplarına kıyasla (29-39 ve 40 ve üstü) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.3). Bilimsel araştırmalara göre, bağımlı bireylerin dürtüsellik skorları ile madde kullanım sıklıkları arasında pozitif korelasyon görülmektedir (Hamdan-Mansour, Mahmoud, Al Shibi ve Arabiat, 2018; Kozak ve diğerleri, 2019). Dürtüsellik (öz kontrol eksikliği) ve karar verme, yaş faktöründen etkilenen önemli bilişsel alanlardır. Madde kullanım bozukluklarında yaş-dürtüsellik ve yaş-karar verme ilişkisine yönelik kısıtlı sayıda çalışma olsa da yaşla birlikte dürtüsellik azaldığı ve karar verme yeteneğinin geliştiği yönünde çalışmalar mevcuttur (Semple, Zians, Grant ve Patterson, 2005; Steinberg ve diğerleri, 2008; Kalapatapu, Lewis, Vinogradov, Batki ve Winhusen, 2013). Bu çalışmada daha genç yaştaki bireylerin daha sık sentetik kannabinoid kullanımı, zayıf öz-kontrol ve yüksek dürtüsellik nedeniyle olabilir.

Bu çalışmadan elde edilen diğer bir sosyodemografik bulgu, bağımlı bireylerin eğitim profilidir. Sonuçlara göre, bağımlı bireylerin ilkökul, ortaokul, lise ve yüksek eğitim düzeylerinde dağılımı sırasıyla, %14, %34, %36 ve %16'dır (Bkz. Çizelge 4.1). Ortaokul ve lise mezunu bağımlı kişi sayısı, ilkökul ve üniversite mezunu kişi sayısına oranla yüksektir. Benzer bir trend, NARKOLOG projesinde de görülmektedir. NARKOLOG projesi katılımcılarının %24,6'sı ilkökul, %33,3'ü ortaokul veya dengi okul, %30,9'u lise, %6,5'i ise üniversite mezunudur (TUBİM, 2019).

Sigara bağımlılığı, genel olarak tüm madde tiplerine bağımlılıkta ilk aşama olarak kabul edilmektedir. Nitekim bu çalışmada da, vaka grubunu oluşturan sentetik kannabinoid bağımlısı bireylerin büyük çoğunluğu (%99) aynı zamanda nikotin bağımlısıdır. Vaka grubunda alkol kullanım oranı ise %44'tür. Yine çalışmamızdaki bulgularla paralel olarak, NARKOLOG örnekleminin %86,8'i madde kullanmaya başlamadan önce sigara, %44,4'ü alkol kullandığını belirtmiştir (TUBİM, 2019).

2019 Türkiye Uyuşturucu Raporu'na göre, 2018 yılında tedavi merkezlerinde madde bağımlılığı tedavisi gören hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde %95,5'inin (10.815) erkek, %4,5'inin (514) kadın olduğu görülmektedir. Bu dağılım geçtiğimiz yıllarda

da benzer şekildedir (TUBİM, 2019). ÜSBAUMER’ne ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Birimi’ne tedavi amaçlı başvuran hastalardan oluşturduğumuz vaka grubunun büyük çoğunluğunu erkek bireyler (%98), %2’sini ise kadın bireyler oluşturmaktadır. Genel olarak kadınların madde kullanım oranı, erkeklere kıyasla daha düşüktür. Literatürde kadınların madde kullanımı ile ilgili verilerin az olması, bildirim azlığına bağlanmaktadır. Kadınların toplumlarda ahlaki değerleri koruyan bir varlık olarak görülmesi, madde kullanan kadınları toplumsal damgalanmaya (*stigma*) maruz bırakmaktadır (Kutlu, 2011). Kadınlar üzerindeki bu cinsiyetçi baskı, kadın madde bağımlılarının tedavi amaçlı klinik başvuru oranlarını düşürmekte, tedaviye erişimlerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle, kadın madde bağımlısı oranının gerçekte var olandan daha düşük görünme olasılığı söz konusudur.

Bu çalışmanın ana hedefi, Türk popülasyonunda sentetik kannabinoid bağımlılığının genetik boyutuna ve yatkınlığa yönelik bir değerlendirme yapılmasıdır. Bu amaçla, 100 sentetik kannabinoid bağımlısı ve 100 kontrolden oluşan çalışma grubunun *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) genotipleme yapılmıştır. Türk popülasyonunda *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgelerinin genotip ve alel sıklıklarının ilk defa belirlenmiş olması ile popülasyon genetiği alanına katkıda bulunulmuştur.

Elde edilen sonuçlara göre, Türk popülasyonunda *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgeleri MAF değerleri sırasıyla; 0,185; 0,205 ve 0,085’tir. *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs604300*) alel sıklık verilerinin, diğer popülasyonlar ile karşılaştırılması Çizelge 5.1’de sunulmuştur. Türk popülasyonunda *CNR1* (*rs1049353*) minör alel frekansının genel olarak diğer popülasyonlardan daha düşük olduğu, ancak Çinli, İtalyan, Japon ve Afrikalı Amerikalı popülasyonundan yüksek olduğu görülmektedir. Türk popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmadaki alel frekansından ise yüksek bulunmuştur (Baransel Isır ve diğerleri, 2015). Bu çalışmadaki *CNR1* (*rs1049353*) minör alel frekansı, Güneybatı Kaliforniya Kızılderilileri ile en yakın bulunmuştur (Ehlers, Slutske, Lind and Wilhelmsen, 2007).

Türk popülasyonundaki *FAAH* (*rs324420*) minör alel frekansı, Japon, Kafkas, Çinli, İtalyan ve Beyaz Irk’tan yüksektir. Flanagan ve diğerlerinin çalışmasındaki Asyalı popülasyonuna yakın bulunmuştur (Bkz. Çizelge 5.1) (Flanagan, Gerber, Cadet, Beutler ve Sipe, 2006). Literatürde *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgesinin genotiplendiği tek çalışma mevcuttur. Türk

popülasyonunda *MGLL* (*rs604300*) varyant T alel frekansının, Avrupa kökenli Avustralyalılar'dan daha düşük olduğu görülmektedir (Carey ve diğerleri, 2015).

Çizelge 5.1. *CNR1 rs1049353*, *FAAH rs324420* ve *MGLL rs604300* alel sıklık verilerinin diğer popülasyonlarla karşılaştırılması

Gen	Etnisite/Popülasyon	Çalışma popülasyonu (n)	Alel frekansı n(%)	Referans
<i>CNR1 rs1049353</i>	Alman	81	A: 39 (24,07) G: 123 (75,93)	Heller, Schneider, Seifert, Cimander ve Stuhmann, 2001
	Kafkas	136	A: 85 (31,30) G: 187 (68,70)	Schmidt ve diğerleri, 2002
	Japon	137	A: 10 (3,70) G: 264 (96,40)	Ujike ve diğerleri, 2002
	Kafkas	210	A: 118 (28,00) G: 302 (72,00)	Preuss ve diğerleri, 2003
	Kafkas, İspanyol, Afrikalı Amerikalı ve diğerleri	541	A: 260 (24,00) G: 822 (76,00)	Hopfer ve diğerleri, 2006
	Güneybatı Kaliforniya Kızılderilileri	251	A: 95 (18,90) G: 407 (81,10)	Ehlers ve diğerleri, 2007
	Alman	140	A: 70 (25,00) G: 210 (75,00)	Seifert, Ossege, Emrich, Schneider ve Stuhmann, 2007
	İngiliz/ İrlandalı	688	A: 409 (29,70) G: 967 (70,30)	Zammit ve diğerleri, 2007
	Avrupalı Amerikalı	383	A: 193 (25,20) G: 573 (74,80)	Zuo ve diğerleri, 2007
	Afrikalı Amerikalı	47	A: 4 (4,30) G: 90 (95,70)	

Çizelge 5.1 (devam). *CNR1 rs1049353*, *FAAH rs324420* ve *MGLL rs604300* alel sıklık verilerinin diğer popülasyonlarla karşılaştırılması

CNR1 rs1049353	Avrupa kökenli Brezilyalı	321	A: 138 (21,49) G: 504 (78,51)	Jaeger, Mattevi, Callegari-Jacques ve Hutz, 2008
	Kafkas, İspanyol ve diğerleri	108	A: 64 (29,64) G: 152 (70,37)	Hartman ve diğerleri, 2009
	İtalyan	147	A: 38 (12,90) G: 256 (87,10)	Monteleone ve diğerleri, 2009
	Çinli	136	A: 28 (10,30) G: 244 (89,70)	Hu ve Feng, 2010
	Kafkas	155	A: 65 (20,97) G: 245 (79,03)	Marcos ve diğerleri, 2012
	Türk	140	A: 38 (13,60) G: 242 (86,40)	Baransel Isır ve diğerleri, 2015
	Türk	100	A: 37 (18,50) G: 163 (81,50)	Bu çalışma
FAAH rs324420	Atasal beyaz ırk	1737	A: 597 (17,96) C: 2877 (82,04)	Sipe ve diğerleri, 2002
	Japon	200	A: 64 (16,00) C: 336 (84,00)	Morita ve diğerleri, 2005
	Kafkas	579	A: 203 (17,53) C: 955 (82,47)	Flanagan ve diğerleri, 2006
	Asyalı	88	A: 40 (22,73) C: 136 (77,27)	
	Afrikalı Amerikalı	118	A: 63 (26,69) C: 173 (73,31)	
	Japon	794	A: 272 (17,10) C: 1316 (82,90)	Iwasaki ve diğerleri, 2007
	İtalyan	140	A: 32 (11,50) C: 248 (88,50)	Monteleone ve diğerleri, 2009

Çizelge 5.1 (devam). *CNR1 rs1049353*, *FAAH rs324420* ve *MGLL rs604300* alel sıklık verilerinin diğer popülasyonlarla karşılaştırılması

FAAH rs324420	Malay	69	A: 24 (17,40) C:114 (82,60)	Sim, Hatim, Reynolds ve Mohamed, 2013
	Çinli	59	A: 19 (16,10) C: 99 (83,90)	
	Kadazan-dusun *	68	A: 35 (25,70) C: 101 (74,30)	
	Bajau †	45	A: 24 (26,70) C: 66 (73,30)	
	Çinli Han	631	A: 218 (17,27) C: 1044 (82,73)	Zhang ve diğerleri, 2020
	Türk	100	A: 41 (20,50) C: 159 (79,50)	Bu çalışma
MGLL rs604300	Atasal Avrupa kökenli Avustralyalı	369	T: 81 (11,00) C: 657 (89,00)	Carey ve diğerleri, 2015
	Türk	100	T: 17 (8,50) C: 183 (91,50)	Bu çalışma

Veriler çalışmaların sağlıklı kontrol gruplarından elde edilmiştir.

* Sabah-Malezya bölgesine ait bir etnik grup

† Filipinler'de yaşayan etnik kabile

Madde bağımlılığının etiyolojisinde, beyin ödül yolağının rolü tartışmasızdır. Klasik ödül yolağının ana bileşenlerini dopaminerjik ve opioidlerjik yollar oluştursa da, yapılan çalışmalara göre kannabinoid reseptörleri de bu sürece dahildir. *CNR1* gen polimorfizmlerinin madde bağımlılığı ile ilişkili olduğuna dair ilk raporlar, 1990'lı yılların sonlarında gelmiştir (Comings ve diğerleri, 1997). İlerleyen yıllarda, *CNR1* genindeki polimorfik bölgelerin alkol, esrar ve opioidler gibi çeşitli madde tiplerine bağımlılıkla ilişkilendirildiği çalışmaların sayısında artış görülmüştür.

CNR1 rs1049353 polimorfizmi (1359G/A), kodlayan bölgede yer alan, *CNR1* 453. kodondaki 3. bazın değişimi ile sonuçlanan silent varyasyondur (*Thr453Thr*). Literatürdeki çalışmalara göre, *CNR1 rs1049353* minör alel frekansı (A) %24-32 arasında değiştiğinden, vaka kontrol çalışması için uygun görülmüştür.

Literatürde *CNR1* 1359G/A intragenik, bialelik gen polimorfizminin alkol ve çeşitli madde bağımlılıkları ile ilişkilendirildiği çalışmalar, Çizelge 5.2’de sunulmuştur.

Heller ve diğerlerinin 40 opioid bağımlısında yaptığı çalışmada, *CNR1* 1359G/A polimorfizmi ile opioid bağımlılık riski arasında ilişki bulunmamıştır (Heller ve diğerleri 2001). Benzer bir çalışmada, *CNR1* 1359A/A genotipi taşıyan alkolik bireylerin, alkol yoksunluk belirtilerine (deliryum) karşı daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Schmidt ve diğerleri, 2002). Aynı etnik grupta yapılan diğer bir çalışmada ise, *CNR1* rs1049353 A veya G aleli, alkolizm ile ilişkili herhangi bir fenotiple ilişkili bulunmamıştır (Preuss ve diğerleri, 2003).

Agrawal ve diğerlerinin çalışmasında 1923 esrar kullanıcısı, DSM-III-R’e göre 3 ve daha fazla sayıda bağımlılık semptomu gösteren ve göstermeyen kişiler olarak iki gruba ayrılmıştır. *CNR1* rs1049353 SNP bölgesi ile esrar bağımlılığı arasında ilişki bulunmamıştır. Haplotip analizi sonucunda bazı SNP bölgeleri esrar bağımlılığı ile ilişkili bulunmuş, ilişkinin büyük ölçüde rs806380 SNP bölgesi tarafından yönlendirildiğini belirtilmiştir (Agrawal ve diğerleri, 2009). Zuo ve diğerlerinin çalışmasında da benzer bir sonuç elde edilmiştir (Zuo ve diğerleri, 2007).

5 veya daha fazla kez esrar denemiş 541 kişide yapılan bir çalışmada, *CNR1* genindeki 4 farklı SNP’nin esrar bağımlılık semptomları ile ilişkisi araştırılmıştır. 1 veya daha fazla esrar bağımlılık semptomu bulunan 327 kişi ve esrar denemiş ancak bağımlılık semptomu olmayan 240 kişi karşılaştırılmıştır. rs1049353 SNP bölgesi ile esrar bağımlılık semptomu gelişme riski arasında ilişki bulunmamıştır. rs806380 SNP bölgesi bir veya daha fazla esrar bağımlılık semptomu ile ilişkili bulunmuştur. rs1049353, diğer SNP bölgeleri ile bağlantı dengesizliği göstermiştir (Hopfer ve diğerleri, 2006).

Hartman ve diğerlerinin çalışmasında, en az 1 esrar bağımlılık semptomuna sahip 224 kişiyle, en az 6 kez esrar denemiş ancak bağımlılık semptomları göstermeyen 104 kontrol grubu, *CNR1* gen varyasyonları açısından kıyaslanmış ve rs1049353 G aleli bir veya daha fazla bağımlılık semptomu ile ilişkili bulunmuştur (Hartman ve diğerleri, 2009).

Diğer bir çalışmada, 1359G/A polimorfizm ile eroin bağımlılık riski araştırılmış, 1359A/A genotipinin eroin bağımlılığına karşı koruyucu olduğu, buna karşılık 1359G/G genotipinin eroin bağımlılık riskini arttırdığı bulunmuştur (Proudnikov ve diğerleri, 2010).

Marcos ve diğerlerinin çalışmasında, 298 erkek alkolik birey (187 alkol bağımlı-111 alkol kötüye kullanımı olan) ve 155 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Haplotip analizi sonucu, *rs6454674-rs1049353-rs806368* SNP bölgelerinde TGT haplotipi taşıyan bireylerin, alkol bağımlılığı riskinin daha düşük olduğu, birinci nükleotiddeki G/T değişimi (GGT) ve 3. nükleotiddeki T/C değişiminin (TGC) ise bağımlılık riskini arttırdığı belirtilmiştir (Marcos ve diğerleri, 2012).

Literatürde Türk popülasyonunda *CNR1* gen polimorfizmi ve madde bağımlılığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, Türk popülasyonunda *CNR1 1359G/A* SNP bölgesinin esrar bağımlılığına yatkınlığa neden olmadığı belirtilmektedir (Baransel Işır ve diğerleri, 2015). Amerikan popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmada ise, 40 esrar kullanıcısında, *CNR1 rs1049353* G/G genotipi ve G alel sıklığı esrar bağımlılarında kontrole kıyasla yüksek bulunmuştur (Gerra ve diğerleri, 2018).

Hindocha ve diğerlerinin plasebo kontrollü çift kör çalışmasında, 42 esrar bağımlısı THC, THC+CBD, CBD buharına maruz bırakılmış ve ardından tokluk-doygunluk hissi, iştah artışı ve aşırma parametreleri ölçülmüştür. *rs1049353* G/G genotipi taşıyanlar, THC/ THC+CBD uygulamasının ardından plaseboya kıyasla daha fazla doyumluk hissi ve madde kullanımına karşı daha az iştah belirtisi göstermiştir. A aleli taşıyanlar madde kullanmaya devam etmek istemiş, dolayısıyla A alel taşıyıcılarının esrar bağımlılığına daha yatkın olabileceği belirtilmiştir. Çalışmada araştırılan hiçbir SNP bölgesinin, aşermeyi modüle etmediği gözlenmiştir.

CNR1 gen polimorfizmleri ile esrar ile indüklenen ruh hali (mood) arasındaki ilişki araştırılmıştır. *rs806368* ve *rs1049353* haplotipi GG taşıyıcıları, THC kullanımı ardından yüksek öfke-düşmanlık seviyesi göstermiştir (Palmer ve diğerleri, 2019).

CNR1 rs1049353 varyantının, bağımlılık davranışı, dürtüsellik, stres yönetimi ve antidepresan ilaç cevabı ile ilişkilendirildiği çalışmalar da söz konusudur. Dürtüsellüğün, esrar kullanım miktarını ve ardından oluşan negatif sonuçları artırdığı, dolayısıyla problematik madde kullanımının gelişmesine neden olan varsayılan mekanizmalardan biri olduğuna yönelik görüşler mevcuttur. *CNR1* varyantlarının, dürtüsellik ve esrar kullanım problemleri arasındaki ilişkide düzenleyici rolü olduğu, bu nedenle *CNR1* risk varyantlarına sahip ve yüksek dürtüsellik seviyesindeki esrar kullanıcılarının bağımlılık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bidwell ve diğerleri, 2013).

Çizelge 5.2. *CNR1* 1359G/A gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar

Etnisite	Madde tipi	Çalışma popülasyonu (n)	Bulgu	Referans
Alman	Opioid	40 bağımlı 81 kontrol	İlişki yok	Heller ve diğerleri, 2001
Kafkas	Alkol	121 bağımlı 136 kontrol	İlişkili (A/A ↑ risk)	Schmidt ve diğerleri, 2002
Kafkas	Alkol	196 bağımlı 210 kontrol	İlişki yok	Preuss ve diğerleri, 2003
Avrupalı Amerikalı	Alkol, kokain, opioid	372 bağımlı 383 kontrol	İlişkili (Haplotip)	Zuo ve diğerleri, 2007
Afrikalı Amerikalı	Alkol, kokain, opioid	150 bağımlı 47 kontrol	İlişki yok	
Avrupalı Amerikalı	Esrar	1923 bağımlı -	İlişki yok	Agrawal ve diğerleri, 2009
Kafkas, İspanyol, Afrikalı Amerikalı, diğerleri	Esrar	327 bağımlı 214 kontrol	İlişki yok	Hopfer ve diğerleri, 2006
Kafkas, İspanyol, diğerleri	Esrar	224 bağımlı 108 kontrol	İlişkili (G aleli ↑ risk)	Hartman ve diğerleri, 2009
Kafkas	Eroin	135 bağımlı 112 kontrol	İlişkili (G/G ↑ risk)	Proudnikov ve diğerleri, 2010
Afrikalı Amerikalı	Eroin	96 bağımlı 83 kontrol	İlişki yok	
İspanyol	Eroin	124 bağımlı 37 kontrol	İlişki yok	
Kafkas	Alkol	298 bağımlı 155 kontrol	İlişkili (Haplotip)	Marcos ve diğerleri, 2012

Çizelge 5.2 (devam). *CNR1* 1359G/A gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar

Türk	Esrar	145 bağımlı 140 kontrol	İlişki yok	Baransel Isır ve diğerleri, 2015
Afrikalı Amerikalı Avrupalı Amerikalı ve diğerleri	Esrar	40 bağımlı 96 kontrol	İlişkili (G aleli ve G/G ↑ risk)	Gerra ve diğerleri, 2018
Belirtilmemiş	Esrar	118 bağımlı	İlişkili (Haplotip)	Palmer ve diğerleri, 2019
İngiliz ve diğerleri	THC, CBD	42 bağımlı -	İlişkili (A aleli ↑ risk)	Hindocha ve diğerleri, 2020
Türk	Sentetik kannabinoid	100 bağımlı 100 kontrol	İlişki yok	Bu çalışma

Ruh sağlığı üzerinde büyük etkisi olan stresli yaşam olaylarının, bağımlılık gibi psikopatolojileri şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Endokannabinoid sinyalizasyonu, çevresel uyaranlara karşı beynin uygun duygusal tepkiler vermesini sağlayan, değişen çevresel şartlara uyum sağlama yeteneğini destekleyen düzenleyici sistemlerinden biridir (Lutz, 2009). Kemirgenlerde yapılan çalışmalara göre, stresle başa çıkmada CB₁ reseptörleri aracılı endokannabinoid sinyalizasyonu duygusal tampon görevi görmektedir. *CNR1* rs1049353 varyantının stres yönetimindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, 139 katılımcının duygusal olarak nötr veya negatif resimlere bakmaları istenmiş ve bu sırada beyin MR (manyetik rezonans) görüntüleri alınmıştır. Negatif durumlar karşısında, A/A veya G/A genotipi taşıyanlarda duygusal regülasyondan sorumlu olan prefrontal korteksin daha fazla aktive olduğu, bu genotipin bağımlılık gibi stresle ilişkili psikopatolojilere karşı koruyucu rolü olduğu öne sürülmüştür (Wirz, Reuter, Felten ve Schwabe, 2018).

Diğer bir çalışmada, *CNR1* rs1049353 G alelinin, özellikle komorbid anksiyetesi olan kadın majör depresyon hastalarında antidepresan tedaviye direnç ile ilişkili bulunmuştur (Domschke ve diğerleri, 2008).

Literatürde, *CNR1* rs1049353 polimorfizmi ve bağımlılık ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunmazken, bazı çalışmalarda anlamlı ilişkili bildirilmiştir. İlişki bildirilen çalışmaların bazılarında A aleli

taşıyıcılarında risk artışı, bazılarında ise G aleli veya G/G genotipinde risk artışı ifade edilmektedir. Örneğin Schmidt ve diğerleri, alkol bağımlılığında A/A genotipinin, Proudnikov ve diğerleri ise eroin bağımlılığında G/G genotipinin risk artışına neden olduğunu belirtmiştir (Schmidt ve diğerleri, 2002; Proudnikov ve diğerleri, 2010). Literatürde *CNR1 rs1049353* polimorfizmi alkol, esrar, eroin, opioidler gibi çok çeşitli madde tiplerine bağımlılıklarda araştırılmıştır. Her madde tipi için farklı yatkınlık genotipleri ve risk alelleri söz konusu olabilir. Diğer madde tiplerine bağımlılığa yol açan genetik altyapı ile sentetik kannabinoid bağımlılığına yol açan genetik altyapı birbirinden farklı olabilir. *CNR1* 453Thr kodonunun üçüncü konumu ile ilişkili *rs1049353* G/A polimorfizmi amino asit dizisinde değişikliğe neden olmayan sinonim varyanttır. Ancak, mRNA stabilitesini veya translasyonunu değiştirerek işlevsel etkilere sahip olabilir. Alternatif olarak, sentetik kannabinoid bağımlılığının nedensel varyantlarından olmayabilir, bunun yerine bağımlılıkla ilişkili diğer lokuslar ile bağlantı dengesizliğine (linkage disequilibrium) sahip olabilir. Nitekim literatürde anlamlı ilişkili bildirilen çalışmaların bir kısmında, haplotip analizi sonucu *rs1049353* ile *CNR1* genindeki farklı SNP bölgeleri ile bağlantı dengesizliği gösterilmiştir (Zuo ve diğerleri, 2007; Marcos ve diğerleri, 2012). Yine de *rs1049353*'in madde bağımlılığında bir duyarlılık göstergesi (marker) olarak kullanılabileceği speküle edilmektedir. *CNR1* polimorfizmlerinin haplotip yapısını ve *rs1049353* polimorfizminin bağımlılık fenotipi ile ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde *FAAH* gen polimorfizmleri ile madde bağımlılığının ilişkili olduğuna dair kanıtların çoğu 3. ekzondaki *rs324420* SNP bölgesine aittir. Bu çalışmada da incelenen *rs324420* polimorfizmi, 385. pozisyonadaki sitozinin adenine (385C→A) dönüşmesine neden olan bir missense varyasyondur. *FAAH* protein yapısında tüm memelilerde korunmuş olan prolin kalıntısı, treonine (Pro129→Thr) dönüşür; normal katalitik özellikler gösteren, ancak proteolitik degradasyona karşı daha duyarlı *FAAH* fenotipik varyantına neden olur. Sonuç olarak, daha düşük enzim aktivitesi ile sonuçlanan *FAAH* Pro129→Thr varyasyonunun, endokannabinoid sistemde fonksiyonel anormalliklere yol açarak beyin ödül cevabını değiştirebileceği, madde kullanımı ve bağımlılık riskine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Literatürde *FAAH Pro129Thr* polimorfizminin madde bağımlılıkları ile ilişkilendirildiği çalışmalar Çizelge 5.3'te özetlenmiştir.

385C→A polimorfizmi ve madde bağımlılığının ilişkilendirildiği ilk çalışmalardan birinde, bağımlı ve kontrol grubunda genotip dağılımları anlamlı oranda farklı bulunmuştur. Kontrol

grubunda A/A genotip sıklığı %3,7 iken, bağımlı grubunda ise %15-16'dır. Aynı çalışmada araştırmacılar, homozigot 385A/A genotipinin FAAH enziminin in vitro fonksiyonel özellikleri üzerinde etkisi olmadığını ancak, enzimi proteolitik degradasyona karşı daha duyarlı hale getirdiğini göstermiştir (Sipe ve diğerleri, 2002). 385C→A polimorfizminin posttranslasyonel bir mekanizma ile protein ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak FAAH C/C aktivitesinde yarı yarıya düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Chiang, Gerber, Sipe ve Cravatt, 2004). Mutant A aleli taşıyan (C/A veya A/A) Avrupalılarda, FAAH enzim ekspresyonunda % 38 azalma gözlenmiştir (1000 Genomes Project Consortium, 2012).

Literatürdeki bazı çalışmalarda *FAAH Pro129Thr* polimorfizmi, artmış alkol kullanım oranı ile ilişkili bulunmuştur (Sipe ve diğerleri, 2002; Hoenicka ve diğerleri, 2007; Bühler ve diğerleri, 2014). Ancak diğer araştırmalarda bu bulgu doğrulanamamıştır (Morita ve diğerleri, 2005; Iwasaki ve diğerleri, 2007). Iwasaki ve diğerlerinin çalışmasında 719 alkol bağımlısı Japon bireyin *FAAH rs324420* polimorfizmi genotip dağılımları kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Iwasaki ve diğerleri, 2007). Bühler ve diğerlerinin çalışmasında ise, 177 alkol kullanıcısı alkol tüketim miktarlarına göre 3 gruba ayrılmıştır; <30 g saf alkol tüketenler (Light), 31-95 g saf alkol tüketenler (Moderate), >96 g saf alkol tüketenler (Risky). Riskli alkol tüketimine sahip kişilerde C/C genotipi görülme sıklığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Bühler ve diğerleri, 2014).

Flanagan ve diğerlerinin çoğunluğu Afrikalı Amerikalı 249 bağımlı kişide yaptığı çalışmada, *FAAH Pro129Thr* mutant alel sıklığı, etnik olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada farklı madde tiplerine bağımlılıkları olan heterojen bir bağımlı grubu tercih edilmiştir (Flanagan ve diğerleri, 2006).

FAAH C385A varyantının A/A genotipinin FAAH enzim ekspresyonunu ve aktivitesini azalttığı yönündeki bilgilerle uyumlu olarak, A/A genotipine sahip bireylerin, C/A ve C/C genotiplerine kıyasla esrar bağımlılığına sahip olma olasılığının daha düşük olduğu bulunmuştur (Tyndale ve diğerleri, 2007). Esrar bırakma ve tekrar kullanma isteği arasındaki ilişkinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, *FAAH rs324420* polimorfizminin yoksunluk-genotip etkileşimi üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada idrar THC-COOH metabolitinin seviyesi azalırken, yoksunluk ve aşerme durumunun anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (Haughey ve diğerleri, 2008). Bu verilerle paralel sonuçların elde edildiği diğer bir çalışmada ise, *FAAH rs324420* polimorfizmi, esrar bağımlılığında çeşitli ara fenotipler ile ilişkili bulunmuştur. C/C genotipine sahip olan bireyler, C/A ve A/A

genotiplerine kıyasla daha şiddetli esrar yoksunluk sendromu belirtileri göstermiş, ayrıca esrar deneyimledikten sonra daha yüksek mutluluk düzeyi sergilemiştir (Schacht, Selling, Hutchison, 2009).

Filbey ve diğerlerinin çalışmasında 37 esrar kullanıcısı 3 günlük yoksunluğun ardından madde ile ilişkili ipucu/işaretlere maruz bırakılmış ve beyin MR görüntüleri alınmıştır. *FAAH rs324420 C* homozigot bireylerin beyin ödül yolağı ile ilişkili beyin bölgeleri, A aleli taşıyanlara göre daha fazla aktive olmuştur. Bu sonuç, C aleli taşıyanların esrar bağımlılığına daha yatkın olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Filbey ve diğerleri, 2010).

FAAH 385C>A polimorfizminin, Afrikalı Amerikalı, Kafkas ve İspanyol popülasyonlarında eroin bağımlılığı ile ilişkili bulunmadığı belirtilmiştir (Proudnikov ve diğerleri, 2010).

Sim ve diğerlerinin farklı etnik gruplarda yaptığı araştırmada, Malay ve Çin popülasyonunda *FAAH Pro129Thr* polimorfizmi ve metamfetamin bağımlılığı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Malay popülasyonunda, *FAAH Pro129Thr* polimorfizmi metamfetaminle indüklenen manik nöbetler ile de ilişkili bulunmuştur (Sim ve diğerleri, 2013).

Çizelge 5.3. *FAAH Pro129Thr* gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar

Etnisite	Madde tipi	Çalışma popülasyonu (n)	Bulgu	Referans
Atasal beyaz ırk	Alkol veya madde	80 bağımlı 1737 kontrol	İlişkili (A/A ↑ risk)	Sipe ve diğerleri, 2002
Japon	Metamfetamin	153 bağımlı 200 kontrol	İlişki yok	Morita ve diğerleri, 2005
Kafkas	Kokain Kokain+alkol Ekstazi Eroin Metadon Metamfetamin Fensiklidin Çoklu madde	27 bağımlı 579 kontrol	İlişkili (A aleli ↑ risk)	Flanagan ve diğerleri, 2006
Asyalı		2 bağımlı 88 kontrol		
Afrikalı Amerikalı		220 bağımlı 118 kontrol		

Çizelge 5.3 (devam). *FAAH Pro129Thr* gen polimorfizminin alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar

Japon	Alkol	719 bağımlı 794 kontrol	İlişki yok	Iwasaki ve diğerleri, 2007
Kafkas	Esrar	749 bağımlı -	ilişkili (A/A ↑ risk)	Tyndale ve diğerleri, 2007
Kafkas	Esrar	105 bağımlı -	İlişkili	Haughey ve diğerleri, 2008
Kafkas ve diğerleri	Esrar	40 bağımlı	İlişkili (C/C ↑ risk)	Schacht ve diğerleri, 2009
Belirtilmemiş	Esrar	37 bağımlı -	İlişkili (C aleli ↑ risk)	Filbey ve diğerleri, 2010
Kafkas	Eroin	135 bağımlı 112 kontrol	İlişki yok	Proudnikov ve diğerleri, 2010
Malay	Metamfetamin	71 bağımlı 69 kontrol	İlişkili (A aleli ↑ risk)	Sim ve diğerleri, 2013
Çinli		35 bağımlı 59 kontrol	İlişkili (A aleli ↑ risk)	
Kadazan-dusun		59 bağımlı 68 kontrol	İlişki yok	
Bajau		67 bağımlı 45 kontrol	İlişki yok	
Kafkas	Alkol	177 bağımlı -	İlişkili (C/C ↑ risk)	Bühler ve diğerleri, 2014
Avrupalı Amerikalı	Alkol	952 bağımlı 482 kontrol	İlişkili (A aleli ↑ risk)	Sloan ve diğerleri, 2018
Çinli Han	Metamfetamin	430 bağımlı 631 kontrol	İlişkili (A aleli ↑ risk)	Zhang ve diğerleri, 2020
Türk	Sentetik kannabinoid	100 bağımlı 100 kontrol	İlişki yok	Bu çalışma

Pro129Thr polimorfizminin alkol bağımlılık riski ve bağımlılık şiddeti ile ilişkilendirildiği bir çalışmada, 953'ünün alkol bağımlılığı teşhisi aldığı 1434 kişinin genotip dağılımları incelenmiştir. Avrupalı Amerikalı popülasyonunda bağımlı kişilerde kontrole kıyasla daha yüksek *Thr129* alel sıklığı görülmüştür. Ayrıca *Pro129Thr* polimorfizmi, alkol bağımlılık şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. *Thr129* taşıyıcıları, *Pro129/Pro129* homozigot bireylere kıyasla daha fazla aşırı doz alkol kullanımı ve 10 gün daha az alkolden uzak kalabilme süresi göstermiştir (Sloan ve diğerleri, 2018).

Zhang ve diğerlerinin çalışmasında, büyük bir örneklem grubunda A aleli, A/A ve C/A genotiplerinin metamfetamin bağımlılık riskini 1,6-2,5 kat arttırdığı bulunmuştur (Zhang ve diğerleri, 2020).

Literatürdeki çalışmalar, çoğunlukla *FAAH Pro129Thr* polimorfizmi ile bağımlılık riski arasında anlamlı ilişki bildirmektedir. Yine de çalışma tasarımındaki farklılıklar, dahil etme dışlama kriterleri, etnik-coğrafi farklılıklar ve genetik heterojenite tutarsız sonuçların nedeni olabilir. Bu çalışmada ise, Türk popülasyonunda *FAAH rs324420* polimorfizmi ile sentetik kannabinoid bağımlılığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Genetik veri tabanlarına göre *FAAH* homozigot A genotip (A/A) oranı, popülasyonlarda %1,67-9,45 arasında değişmektedir (dbSNP, NCBI). Bu durum, A/A genotipinin bağımlılık modeli üzerindeki hipotezleri ancak çok sayıda örneklemle yapılan çalışmaların test edebileceği anlamına gelmektedir. Nitekim bu çalışmada da, vaka grubunda sadece 1 (%1), kontrol grubunda ise 3 (%3) kişide tespit edilen *FAAH rs324420* A/A genotipi, sentetik kannabinoid bağımlılığı üzerindeki etkilerini test etmek için yeterli sayıda değildir. Türk popülasyonunda yapılacak daha büyük örneklem sayısındaki çalışmalar ile farklı sonuçlar elde edilebilir.

FAAH Pro129→Thr dönüşümünün azalmış *FAAH* enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalara göre *FAAH* enzim aktivitesindeki azalma (*FAAH* inhibisyonu veya delesyonu), beyin anandamid düzeylerinde artışa neden olmaktadır. 385C→A polimorfizminin de, *FAAH* miktarında azalmaya bağlı olarak beyin anandamid düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Dincheva ve diğerleri, 2015). Endojen anandamid düzeylerindeki artış memelilerde anksiyeteyi azaltmaktadır (Kathuria ve diğerleri, 2003; Patel ve Hillard, 2006). Bu nedenle *FAAH* enzim inhibitörleri anksiyolitik ilaç adayı olarak araştırılmaktadır. *FAAH Pro129Thr* mutasyonuna bağlı olarak artan anandamid düzeyleri ve azalmış anksiyete, madde deneyimleme gibi risk alma davranışlarını tetikleyebilmektedir. Ancak bağımlı kişilerde maddeye aşerme ve

yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletebilir, bu durum daha düşük bağımlılık riski anlamına gelmektedir. Maddeyi deneyimleme riski ile bağımlı olma riski farklı durumlardır.

MGLL rs604300 gen polimorfizmi ile madde bağımlılığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı literatürde tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağı stres faktörleri, bazı gen polimorfizimleri ve esrar bağımlılığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Endokannabinoid sistem ve stresli yaşam olaylarının birbirlerini etkilediği bilinmektedir. Endokannabinoid sistem bileşenlerinin düzensizliğinin kişileri bağımlılığa karşı savunmasız kılabilceği, öğrenme ve bellek komponentlerini etkileyebileceği, madde arama davranışını tetikleyebileceği (nüks) bildirilmektedir (Sidhpura ve Parsons, 2011; Sagheddu ve Melis, 2015). Carey ve diğerlerinin çalışmasında, çocukluk çağı stres faktörleri ile *rs604300* etkileşiminin *MGLL* geninin epigenetik modülasyonuna neden olduğu ve esrar bağımlılık semptomları ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Carey ve diğerleri, 2015). Ancak *MGLL* rs604300 SNP bölgesi ile ilgili daha fazla araştırmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatüre göre esrar kullanım bozukluğuna, sıklıkla alkol bağımlılığı, diğer madde bağımlılıkları ve çeşitli psikopatolojiler eşlik etmektedir (Agrawal ve diğerleri, 2009). Bu bilgi ile uyumlu olarak, vaka grubunu oluşturan sentetik kannabinoid bağımlısı bireylerde alkol, ekstazi ve opioidler, sıklıkla görülen ikincil bağımlılıklardır. Vaka grubu, ‘*Çoklu madde kullanan bireyler*’ ‘*sentetik kannabinoid ve ekstazi kullanan bireyler*’, ‘*sentetik kannabinoid ve alkol kullanan bireyler*’, ‘*sentetik kannabinoid, amfetamin tipi madde ve alkol kullanan bireyler*’, ‘*sentetik kannabinoid, amfetamin tipi ve opioid tipi madde kullanan bireyler*’ olmak üzere 5 alt gruba ayrılmıştır. Yeni oluşturulan alt gruplarda yapılan analiz sonuçlarına göre, bu çalışmada *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*) ve *MGLL* (*rs60300*) polimorfizimleri, sentetik kannabinoid dışında diğer madde tiplerine bağımlılıkla da ilişkili bulunmamıştır.

Çalışma tasarımıdaki farklılıklar, bağımlı popülasyonlarının heterojenliği, farklı etnik köken, farklı madde tipleri (alkol, esrar, kokain, opioid...), bağımlı dahil etme/dışlama kriterleri ve ilişkilendirilen farklı bağımlılık fenotipleri (dürtüsellik, bağımlılık şiddeti, aşırma...) nedeniyle literatürdeki çalışmalardan genel bir sonuç çıkarmak oldukça güçtür. Ayrıca, bağımlılık patofizyolojisi ve altta yatan mekanizmalar, her madde tipi için farklı olabilir.

Bu çalışmadan elde edilen genotip dağılımlarının Hardy Weinberg eşitliği ile uyumlu olması popülasyondan alınan rastgele bir örneklem olduğuna işaret etse de, sentetik kannabinoid

bağımlı popülasyonunun erişimi zor bir hasta grubu olması dolayısıyla vaka grubu için mecburi örneklem seçimi, ana kütleyi yeterince yansıtamamış olabilir. Yanısıra, madde bağımlılığının çok yönlü karmaşık doğası, bağımlılık riskine tek başına genetik yapının etkisini görmeyi zorlaştırmaktadır.

Bu çalışmanın diğer bir limitasyonu, sentetik kannabinoid bağımlısı bireylerin kullandıkları sentetik kannabinoid türevlerinin belirlenememiş olmasıdır. Sentetik kannabinoid grubunda yer alan bileşiklerin tümü CB₁ tam agonisti olsa da, potensleri birbirlerinden farklı olduğu için pekiştirici etkileri ve bağımlılık oluşturma kabiliyetleri de birbirinden farklıdır. Dolayısıyla, vaka grubundaki bireylerde bağımlılık tablosu, genetik yatkınlıktan ziyade potent bir türev kullanımına bağlı oluşmuş olabilir.

Madde bağımlılığında en önemli parametrelerden biri madde ile ilk tanışmadır. Madde kullanım bozukluğu, *genetik olarak edinilen* bir ‘ödül eksikliği sendromu’ olarak değerlendirilmektedir (Bowirrat ve Oscar-Berman, 2005). Yemek yemek, sosyalleşmek, cinsellik gibi doğal ödüllendiricilere yeterince ödül cevabı üretemeyen sendromlu beyin, bu eksikliği telafi etmek için kişiyi bağımlılık yapıcı maddelere karşı anormal derecede bir istek duymaya ve madde kullanımına sürüklemektedir (Blum ve diğerleri, 2000). Ancak genetik faktörlerin maddeyi ilk deneyimleme dürtüsünden ziyade, madde kullanma davranışını sürdürme ile ilişkili olduğunu öne süren görüşler de mevcuttur. Maddenin ilk kullanımının ardından ikinci kez deneme dürtüsü, bağımlılık duyarlılığının potansiyel bir göstergesidir (Bogdan, Winstone and Agrawal, 2006). Bağımlılığa giden süreçte en önemli parametrelerden biri ‘maddeyi ilk deneyimleme’ olduğu düşünüldüğünde, bağımlılık-genotip ilişkisi araştırmalarında, bağımlı bireyler ve madde ile hiç tanışmamış kontrol grubu yerine, maddeyi en az bir kez denemiş ancak irade ve öz kontrol kaybı yaşamayan (DSM-V bağımlılık kriterlerini karşılamayan) kullanıcıların karşılaştırılması, kurgusal açıdan daha sağlıklı olabilir.

Diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi, madde bağımlılığında da genetik duyarlılık oldukça karmaşıktır. Çünkü madde kullanım bozukluğu poligeniktir, bağımlılık riskine katkıda bulunan pek çok duyarlılık geni söz konusudur (Duaux, Krebs, Loo ve Poirier, 2000). Bu gen varyantlarının her biri hastalık riski üzerinde sadece küçük bireysel bir etkiye sahiptir. Bir hastalık için ne kadar çok suçlu gen varsa, bu genlerin her birini tespit etmek de o kadar zor olmaktadır. Bu zorluk çevresel faktörlerin etkisiyle daha da artmaktadır.

Bu çalışmada ödül yolağında rol alan sadece 3 gen bölgesinin sentetik kannabinoid bağımlılığındaki rolü araştırılmış, diğer aday genler veya farklı gen bölgeleri göz ardı edilmiştir. Sentetik kannabinoid bağımlılığının nrobiyolojisinde, beyin ödül yolağında yer alan farklı mekanizmaların ve genlerin rolü olabilir. İleride yapılacak araştırmalarda, sentetik kannabinoid bağımlılığında daha fazla riskli gen bölgesinin taranması ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için daha büyük örneklem grubunda araştırılması yerinde olacaktır.





6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, *CNR1* (*rs1049353*), *FAAH* (*rs324420*), *MGLL* (*rs604300*) SNP bölgeleri ile sentetik kannabinoid bağımlılık riski arasında bir ilişki bulunmamıştır.

- *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* gen polimorfizmlerinin sentetik kannabinoid bağımlılığındaki etiyolojik rollerine yönelik daha fazla sayıda araştırmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Alelik ve genotipik ilişkilerin doğrulanması veya yanlışlanması için daha fazla veri gerekmektedir, bu konuda aile temelli bir çalışma tasarımı da yararlı olacaktır.
- Literatürde de örnekleri görüldüğü gibi, DSM-V'e göre bağımlı bireyler ile maddeyi deneyimlemiş ancak DSM-V bağımlılık kriterlerini karşılamayan sentetik kannabinoid kullanıcılarının karşılaştırılması kurgusal açıdan daha sağlıklı olabilir.
- Türk popülasyonunda madde bağımlılığı ile ilişkilendirilen *CNR1* polimorfizmlerinin haplotip yapısını ve *rs1049353* polimorfizminin bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) gösterdiği SNP bölgelerini ortaya çıkarmak büyük önem arz etmektedir.
- Türk popülasyonunda *FAAH rs324420* polimorfizminin sentetik kannabinoid bağımlılığı ile ilişkisi, düşük homozigot A genotip sıklığı nedeniyle daha büyük örneklem boyutunda tekrarlanmalıdır.
- *MGLL rs604300* polimorfizminin madde bağımlılığı ile ilişkilendirildiği tek bir çalışma olduğu için bu konuda detaylı bir yorum yapılamamıştır, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- *CNR1*, *FAAH* ve *MGLL* polimorfizmlerinin bağımlılık şiddeti, dürtüsellik (impulsivity), maddeden uzak kalma süreleri (abstinence), maddeyi bırakma ve tekrar kullanma isteği (relaps), aşırma (craving), yoksunluk belirtileri (withdrawal symptoms) gibi bağımlılık endofenotipleri ile ilişkilendirilmesi önemli olacaktır.



KAYNAKLAR

- 1000 Genomes Project Consortium. (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 491(7422), 56-65.
- 1988 Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi'nin Onaylanması Hakkında Karar (11 Şubat 1996). *T.C.Resmi Gazete*, sayı:22551, 1-54.
- 2008/13921 sayılı BZP (l-benzyl piperazine) İsimli Maddenin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar. (30 Temmuz 2008). *T.C. Resmi Gazete*, sayı:26952.
- 2012/2861 Sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar. (30 Mart 2012). *T.C. Resmi Gazete*, sayı:28241.
- 2326 sayılı kanunla onaylanan 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi'nin (ilgili makamlarda 31/2. maddesine itiraz açık kalmak kaydıyla) onaylanma kararnamesi. (7 Mart 1981). *T.C.Resmi Gazete*, sayı:17272, 1-45.
- 6/7732 Uyuşturucu Maddelelere Dair 1961 Tek Sözleşmesine Dair Kararname. (12 Mayıs 1967). *T.C.Resmi Gazete*, sayı: 12596, 1-22.
- Abdulrahim, D. and Bowden-Jones, O. (2015). *On behalf of the NEPTUNE expert group. guidance on the management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances*. Londra: Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE), 1-356.
- Adams, A. J., Banister, S. D., Irizarry, L., Trecki, J., Schwartz, M. and Gerona, R. (2017). "Zombie" outbreak caused by the synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 235-242.
- Agrawal, A. and Lynskey, M. T. (2008). Are there genetic influences on addiction: Evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*, 103(7), 1069-1081.
- Agrawal, A., Wetherill, L., Dick, D. M., Xuei, X., Hinrichs, A., Hesselbrock, V., Kramer, J., Nurnberger Jr, J. I., Schukit M., Bierut L. J., Edenberg H. J., Foroud T. (2009). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(5), 736-740.
- Ahmed, M., Ul Haq, I., Faisal, M., Waseem, D. and Taqi, M. M. (2018). Implication of OPRM1 A118G Polymorphism in Opioids Addicts in Pakistan: In vitro and In silico analysis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 65(4), 472-479.
- Aizpurua-Olaizola, O., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., Zarandona, I., Etxebarria, N. and Usobiaga, A. (2017). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, 22(1), 105-110.

- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Öztürk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria, N., and Usobiaga, A. (2016). Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *Journal of Natural Products*, 79(2), 324-331.
- Aksel, G., Bozan, O., Kayaci, M., Guneyssel, O. and Sezgin, S. B. (2015). Rising threat; Bonsai. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 15(2), 75-78.
- Albert, P. R. (2011). What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 36(6), 363-365.
- Alger, B. E. (2002). Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in Neurobiology*, 68(4), 247-286.
- Almada, M., Alves, P., Fonseca, B. M., Carvalho, F., Queiros, C. R., Gaspar, H., Amaral, C., Teixeira, N.A., Correia-da-Silva, G. (2020). Synthetic cannabinoids JWH-018, JWH-122, UR-144 and the phytocannabinoid THC activate apoptosis in placental cells. *Toxicology Letters*, 319, 129-137.
- Altun, B. ve Çok, İ. (2018). Yeni psikoaktif maddeler: Sentetik katinonlar. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 136-145.
- Altuner, D., Engin, N., Gürer, C., Akyay, İ., Akgül A. (2009). Madde kullanımı ve suç ilişkisi. *Kesitsel Bir Araştırma Tıp Araştırmaları Dergisi*, 7(2) :87 -94
- American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorder, (Fifth Edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 509-520.
- Andreasen, M. F., Telving, R., Birkler, R. I., Schumacher, B. and Johannsen, M. (2009). A fatal poisoning involving Bromo-Dragonfly. *Forensic Science International*, 183(1-3), 91-96.
- Anggadiredja, K., Nakamichi, M., Hiranita, T., Tanaka, H., Shoyama, Y., Watanabe, S. and Yamamoto, T. (2004). Endocannabinoid system modulates relapse to methamphetamine seeking: possible mediation by the arachidonic acid cascade. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1470-1478.
- Anthony, J. C. (2006). The epidemiology of cannabis dependence. R. Roffman, & R. S. Stephens (Eds.), *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 58–105.
- Anthony, J. C., Warner, L. A. and Kessler, R. C. (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2(3), 244-268.
- Apirakkan, O., Gavrilović, I., Floresta, G., Pierre, C., Cannaert, A., Stove, C. P., Dargan, P.I., Cowan, D.A., Couchman, L., Abbate, V. (2020). Evidence of enzyme-mediated transesterification of synthetic cannabinoids with ethanol: potential toxicological impact. *Forensic Toxicology*, 38(1), 95-107.

- Araújo, A. M., Carvalho, F., Bastos Mde, L., Guedes de Pinho, P. and Carvalho, M. (2015). The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology*, 89(8), 1151-1173.
- Argyriou, E., Um, M., Carron, C. and Cyders, M. A. (2018). Age and impulsive behavior in drug addiction: A review of past research and future directions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 164, 106-117.
- Armenian, P., Darracq, M., Gevorkyan, J., Clark, S., Kaye, B. and Brandehoff, N. P. (2018). Intoxication from the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and ADB-PINACA: A case series and review of the literature. *Neuropharmacology*, 134(Pt A), 82-91.
- Asch, R. H., Smith, C. G., Siler-Khodr, T. M. and Pauerstein, C. J. (1981). Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 52(1), 50-55.
- Assi, S., Marshall, D., Bersani, F. S. and Corazza, O. (2020). Uses, effects and toxicity of synthetic cannabinoids from the perspective of people with lived experiences. *Journal of Psychoactive Drugs*, 1-11.
- Asthana, S. and Sunyaev, S. (2006). Understanding the functional importance of human single nucleotide polymorphisms. F. Eisenhaber (Ed.), *Discovering biomolecular mechanisms with computational biology*. Boston, MA: Springer US: 126-132.
- Balfour, D. J. (2009). The neuronal pathways mediating the behavioral and addictive properties of nicotine. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (192), 209-233.
- Balmelli, C., Kupferschmidt, H., Rentsch, K. and Schneemann, M. (2001). [Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126(28-29), 809-811.
- Banister, S. D., Longworth, M., Kevin, R., Sachdev, S., Santiago, M., Stuart, J., Mack, J.B.C., Glass, M., McGregor, I.S., Connor, M., Kassiou, M. (2016). Pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*, 7(9), 1241-1254.
- Banister, S. D., Moir, M., Stuart, J., Kevin, R. C., Wood, K. E., Longworth, M., Wilkinson, S.M., Beinat, C., Buchanan, A.S., Glass, M., Connor, M., McGregor, I.S., Kassiou, M. (2015a). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*, 6(9), 1546-1559.
- Banister, S. D., Stuart, J., Kevin, R. C., Edington, A., Longworth, M., Wilkinson, S. M., Beinat, C., Buchanan, A.S., Hibbs, D.E., Glass, M., Connor, M., McGregor, I.S., Kassiou, M. (2015b). Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*, 6(8), 1445-1458.
- Banks, M., Worst, T. J., Rusyniak, D. E. and Sprague, J. E. (2014). Synthetic cathinones ("Bath Salts"). *The Journal of Emergency Medicine*, 632-642.

- Baransel Isir, A., Nacak, M., Oguzkan Balci, S. Pehlivan, S., Kul, S., Benlier, N., and Sukru Aynacioglu, A. (2015). Relationship between the 1359 G/A polymorphism of the Central Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) gene and susceptibility to cannabis addiction in a Turkish population, *Australian Journal of Forensic Sciences*, 47:2, 230-238.
- Baumann, M. H., Clark, R. D., Budzynski, A. G., Partilla, J. S., Blough, B. E. and Rothman, R. B. (2005). N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 550-560.
- Baumann, M. H., Partilla, J. S. and Lehner, K. R. (2013). Psychoactive "bath salts": Not so soothing. *European Journal of Pharmacology*, 1-5.
- Bedse, G., Bluett, R. J., Patrick, T. A., Romness, N. K., Gaulden, A. D., Kingsley, P. J., Plath, N., Marnett, L.J., Patel, S. (2018). Therapeutic endocannabinoid augmentation for mood and anxiety disorders: comparative profiling of FAAH, MAGL and dual inhibitors. *Translational Psychiatry*, 8(1), 92.
- Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Baker, T. B., Biddle, A. K., Evans, J. P., Harrington, H., Houts, R., Meier, M., Sugden, K., Williams, B., Poulton, R., Caspi, A. (2013). Polygenic risk and the developmental progression to heavy, persistent smoking and nicotine dependence: evidence from a 4-decade longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 70(5), 534-542.
- Bertron, J. L., Seto, M. and Lindsley, C. W. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Phencyclidine (PCP). *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*, 9(10), 2459-2474.
- Beyhun, N. E., Can, G., Topbas, M., Cankaya, S. and Ketenci, H. C. (2016). Are the last grade medical students aware of the danger of synthetic cannabinoids? *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 38, 1-5.
- Bıkmaz, R. (2019). Uyuşturucu ve uyarıcı madde ticareti suçları. *Fasikül Hukuk Dergisi*, 111, 579-600.
- Bidwell, L. C., Metrik, J., McGeary, J., Palmer, R. H., Francazio, S., & Knopik, V. S. (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, and marijuana-related problems. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 74(6), 867-878.
- Bierut, L. J. and Tyndale, R. F. (2018). Preparing the Way: Exploiting Genomic Medicine to Stop Smoking. *Trends in Molecular Medicine*, 24(2), 187-196.
- Bierut, L. J., Dinwiddie, S. H., Begleiter, H., Crowe, R. R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J. I., Jr., Porjesz, B., Schuckit, M.A. and Reich, T. (1998). Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 55(11), 982-988.
- Bilel, S., Tirri, M., Arfe, R., Ossato, A., Trapella, C., Serpelloni, G., Neri, M., Fattore, L., Marti, M. (2020). Novel halogenated synthetic cannabinoids impair sensorimotor functions in mice. *Neurotoxicology*, 76, 17-32.

- Bisogno, T., Hanus, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A.S., Davis, J.B., Mechoulam, R., Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845-852.
- Bisogno, T., Melck, D., Bobrov, M. Y., Gretskaya, N. M., Bezuglov, V. V., De Petrocellis, L. and Di Marzo, V. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB1 cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochemical Journal*, 351(3), 817-824.
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastral, V. J., Miller, D., Lubar, J.O., Chen, T.J.H., Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32 Suppl, i-iv, 1-112.
- Blum, K., Chen, A. L. C., Thanos, P. K., Febo, M., Demetrovics, Z., Dushaj, K., Kovoov, A., Baron, D., Smith, D.E., Roy III, A.K., Fried, L., Chen, T.J.H., Chapman, E., Modestino, E.J., Steinberg, B., Badgaiyan, R. D. (2018a). Genetic addiction risk score (GARS) , a predictor of vulnerability to opioid dependence. *Frontiers in Bioscience (Elite Ed)*, 10, 175-196.
- Blum, K., Febo, M., Fried, L., Baron, D., Braverman, E. R., Dushaj, K., Li, M., Demetrovics, Z., Badgaiyan, R. D. (2017). Pro-dopamine regulator - (KB220) to balance brain reward circuitry in reward deficiency syndrome (RDS). *Journal of Reward Deficiency Syndrome and Addiction Science*, 3(1), 3-13.
- Blum, K., Lott, L., Siwicki, D., Fried, L., Hauser, M., Simpatico, T., Baron, D., Howeedy, A., Badgaiyan, R. D. (2018b). Genetic addiction risk score (GARS) as a predictor of substance use disorder: Identifying predisposition not diagnosis. *Current Trends in Medical Diagnostic Methods*, 1(1).
- Blum, K., Modestino, E. J., Gondre-Lewis, M., Chapman, E. J., Neary, J., Siwicki, D., Baron, D., Hauser, M., Smith, D.E., Kenison, Roy A., Thanos, P.K., Steinberg, B., McLaughlin, T., Fried, L., Barh, D., Dunston, G.A., Badgaiyan, R. D. (2018c). The benefits of genetic addiction risk score (GARS) testing in substance use disorder (SUD). *International Journal of Genomics and Data Mining*, 2018 (1):115.
- Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Finley, O., Montgomery, A., Ritchie, T., Ozkaragoz, T., Fitch, R.J., Sadlack, F., Scheffield, D., Dahlmann, T., Halbardier, S., Nogami, H., (1991). Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol*, 8(5), 409-416.
- Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Ozkaragoz, T., Fitch, R.J., Wood, R., Finsey, O., Sadlack, F. (1993). Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol*, 10(1), 59-67.
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., Cull, J. G. and Comings, D. E. (1996). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89(7), 396-400.

- Blum, K., Thompson, B., Demetrovics, Z., Femenio, J., Giordano, J., Oscar-Berman, M., Teitelbaum, S., Smith, D.E., Kennison-Roy, A., Agan, G., Frattantonio, J., Badgaiyan, R. D., Gold, M. S. (2015). The molecular neurobiology of twelve steps program & fellowship: connecting the dots for recovery. *Journal of Reward Deficiency Syndrome*, 1(1), 46-64.
- Bogdan, R., Winstone, J. M., & Agrawal, A. (2016). Genetic and environmental factors associated with cannabis involvement. *Current addiction reports*, 3(2), 199-213.
- Bonner, T. I. (1996). Molecular biology of cannabinoid receptors. *Journal of Neuroimmunology*, 69(1-2), 15-17.
- Bountress, K., Chassin, L. and Lemery-Chalfant, K. (2017). Parent and peer influences on emerging adult substance use disorder: A genetically informed study. *Development and Psychopathology*, 29(1), 121-142.
- Bowirrat, A. and Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 132B(1), 29-37.
- Bracken, B. K., Rodolico, J. and Hill, K. P. (2013). Sex, age, and progression of drug use in adolescents admitted for substance use disorder treatment in the northeastern United States: comparison with a national survey. *Substance Abuse*, 34(3), 263–272.
- Brandt, S. D., Braithwaite, R. A., Evans-Brown, M. and Kicman, A. T. (2013). Aminoindane Analogues. P.I. Dargan & D.M Wod. (Eds.). *Novel Psychoactive Substances Classification, Pharmacology and Toxicology*, London: Academic Press, 261-283.
- Breivogel, C. S., Wells, J. R., Jonas, A., Mistry, A. H., Gravley, M. L., Patel, R. M., Whithorn B.E., Brenseke, B. M. (2020). Comparison of the Neurotoxic and Seizure-Inducing Effects of Synthetic and Endogenous Cannabinoids with Delta(9)-Tetrahydrocannabinol. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 5(1), 32-41.
- Bretteville-Jensen, A. L., Tuv, S. S., Bilgieri, O. R., Fjeld, B. and Bachs, L. (2013). Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Science Review*, 25(1-2), 7-26.
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234(2), 177-186.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S. and Parker, K. L. (Eds.). (2006). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11 ed.), United States of America: Mc Graw Hill, 607-628.
- Bühler, K. M., Gine, E., Echeverry-Alzate, V., Calleja-Conde, J., de Fonseca, F. R. and Lopez-Moreno, J. A. (2015). Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. *Addiction Biology*, 20(5), 845-871.
- Bühler, K. M., Huertas, E., Echeverry-Alzate, V., Giné, E., Moltó, E., Montoliu, L., and López-Moreno, J. A. (2014). Risky alcohol consumption in young people is associated with the fatty acid amide hydrolase gene polymorphism C385A and affective rating of drug pictures. *Molecular Genetics and Genomics*, 289(3), 279-289.

- Campbell, H., Cline, W., Evans, M., Lloyd, J. and Peck, A. W. (1973). Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 6(3), 170-176.
- Campolongo, P. and Trezza, V. (2012). The endocannabinoid system: a key modulator of emotions and cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 73.
- Cantin, L., Lenoir, M., Augier, E., Vanhille, N., Dubreucq, S., Serre, F., Vouillac, C., Ahmed, S. H. (2010). Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS One*, 5(7), 11592.
- Cao, J., Liu, X., Han, S., Zhang, C. K., Liu, Z. and Li, D. (2014). Association of the HTR2A gene with alcohol and heroin abuse. *Human Genetics*, 133(3), 357-365.
- Caputo, F., Ciminelli, B. M., Jodice, C., Blasi, P., Vignoli, T., Cibir, M., Zoli, G., Malaspina, P. (2017). Alcohol use disorder and GABAB receptor gene polymorphisms in an Italian sample: haplotype frequencies, linkage disequilibrium and association studies. *Annals of Human Biology*, 44(4), 384-388.
- Carey, C. E., Agrawal, A., Zhang, B., Conley, E. D., Degenhardt, L., Heath, A. C., Li, D., Lynskey, M.T., Martin, N. G., Montgomery, G.W., Wang, T., Bierut, L. J., Hariri, A. R., Nelson, E. C., Bogdan, R. (2015). Monoacylglycerol lipase (MGLL) polymorphism rs604300 interacts with childhood adversity to predict cannabis dependence symptoms and amygdala habituation: Evidence from an endocannabinoid system-level analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 860-877.
- Caroti, E., Cuoco, V., Marconi, M., Ratti, F. and Bersani, G. (2013). The endocannabinoid system and its possible role in neurobiology of psychiatric disorders. *Rivista di Psichiatria*, 48(5), 375-385.
- Casey, B. J. and Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the Adolescent Brain and Behavior: Implications for Substance Use Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189-1201.
- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S. and Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 12-41.
- Castaneto, M. S., Wohlfarth, A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Gorelick, D. A. and Huestis, M. A. (2015). Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices. *Drug Metabolism Reviews*, 47(2), 124-174.
- Castellanos, D. and Gralnik, L. M. (2016). Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 5(1), 16-24.
- Chakravarti, A. (2001). To a future of genetic medicine. *Nature*, 409(6822), 822-823.
- Cheer, J. F., Wassum, K. M., Heien, M. L. A. V., Phillips, P. E. M. and Wightman, R. M. (2004). Cannabinoids Enhance Subsecond Dopamine Release in the Nucleus Accumbens of Awake Rats. *The Journal of Neuroscience*, 24(18), 4393.

- Chen, J. P., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J. and Gardner, E. L. (1990). Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 102(2), 156-162.
- Chiang, K. P., Gerber, A. L., Sipe, J. C. and Cravatt, B. F. (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Human Molecular Genetics*, 13: 2113–2119.
- Chien, A., Edgar, D. B. and Trela, J. M. (1976). Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *Journal of Bacteriology*, 127(3), 1550-1557.
- Collins, M. (2011). Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis-driven end-products. *Drug Testing and Analysis*, 3(7-8), 404-416.
- Comings, D. E., Muhleman, D., Gade, R., Johnson, P., Verde, R., Saucier, G., & MacMurray, J. (1997). Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with iv drug use. *Molecular Psychiatry*, 161-168.
- Cooper, Z. D. (2016). Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Current Psychiatry Reports*, 18(5), 52.
- Coppola, M. and Mondola, R. (2012). Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Toxicology Letters*, 211(2), 144-149.
- Corkery, J. M., Elliott, S., Schifano, F., Corazza, O. and Ghodse, A. H. (2013). MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; 'sparkle'; 'mindy') toxicity: A brief overview and update. *Human Psychopharmacology*, 28(4), 345-355.
- Crabb, D. W., Matsumoto, M., Chang, D. and You, M. (2004). Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(1), 49-63.
- Cravatt, B. F. and Lichtman, A. H. (2003). Fatty acid amide hydrolase: an emerging therapeutic target in the endocannabinoid system. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7(4), 469-475.
- Cravatt, B. F., Demarest, K., Patricelli, M. P., Bracey, M. H., Giang, D. K., Martin, B. R. and Lichtman, A. H. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16), 9371-9376.
- Cravatt, B. F., Prosperogarcia, O., Siuzdak, G., Gilula, N. B., Henriksen, S. J., Boger, D. L. and Lerner, R. A. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*, 268(5216), 1506-1509.
- Crawford, D. C. and Nickerson, D. A. (2005). Definition and clinical importance of haplotypes. *Annual Review of Medicine*, 56, 303-320.

- Çelik, P. Y., Aşıcioğlu, F. and Belce, A. (2007). Piperazin türevlerinin kötüye kullanımı. *Adli Tıp Dergisi*, 21(3), 31-38.
- Dalterio, S., Badr, F., Bartke, A. and Mayfield, D. (1982). Cannabinoids in male mice: effects on fertility and spermatogenesis. *Science*, 216(4543), 315-316.
- Daniel, M., Martin, A. D. and Carter, J. (1992). Opiate receptor blockade by naltrexone and mood state after acute physical activity. *British Journal of Sports Medicine*, 26(2), 111-115.
- Dawson, D. A. (2019). Psychosocial and Biological Aspects of Synthetic and Natural FAAH Inhibitors. *Edelweiss Journal of Biomedical Research and Review*, 6-11.
- de Boer, D., Bosman, I. J., Hidvegi, E., Manzoni, C., Benko, A. A., dos Reys, L. J. and Maes, R. A. (2001). Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Science International*, 121(1-2), 47-56.
- de Filippis, D., Iuvone, T., d'amico, A., Esposito, G., Steardo, L., Herman, A. G., Pelckmans P.A., de Winter B.Y., de Man, J. G. (2008). Effect of cannabidiol on sepsis-induced motility disturbances in mice: involvement of CB receptors and fatty acid amide hydrolase. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(8), 919-927.
- De Letter, E. A., Coopman, V. A., Cordonnier, J. A. and Piette, M. H. (2001). One fatal and seven non-fatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. *International Journal of Legal Medicine*, 114(6), 352-356.
- De Luca, M. A., Castelli, M. P., Loi, B., Porcu, A., Martorelli, M., Miliano, C., Kelleth, K., Davidson, C., Stair, J.L., Schifano, F., Di Chiara, G. (2016). Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology*, 105, 630-638.
- De Luca, M. A., Valentini, V., Bimpisidis, Z., Cacciapaglia, F., Caboni, P. and Di Chiara, G. (2014). Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Self-Administration by Sprague-Dawley Rats and Stimulation of in vivo Dopamine Transmission in the Nucleus Accumbens Shell. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 140.
- De Vries, T. J., Shaham, Y., Homberg, J. R., Crombag, H., Schuurman, K., Dieben, J., Vanderschuren L.J., Schoffelmeer, A. N. (2001). A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Medicine*, 7(10), 1151-1154.
- Deutsch, D. G., Ueda, N. and Yamamoto, S. (2002). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 66(2-3), 201-210.
- Devane, W. A., Dysarz, F. A. 3rd, Johnson, M. R., Melvin, L. S. and Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605-613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.

- Di Marzo, V. and Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692-698.
- Di Marzo, V. and Wang, J. W. (2014). *The endocannabinoidome: the world of endocannabinoids and related mediators*. London: Academic Press, 137-149.
- Diao, X. and Huestis, M. A. (2019). New Synthetic Cannabinoids Metabolism and Strategies to Best Identify Optimal Marker Metabolites. *Frontiers in Chemistry*, 7, 109.
- Diao, X., Scheidweiler, K. B., Wohlfarth, A., Pang, S., Kronstrand, R. and Huestis, M. A. (2016). In Vitro and In Vivo Human Metabolism of Synthetic Cannabinoids FDU-PB-22 and FUB-PB-22. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 18(2), 455-464.
- Dincheva, I., Drysdale, A. T., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., King, E. C., Ra, S., Gray, J. M., Yang, R., DeGruccio, A. M., Huang, C., Cravatt, B. F., Glatt, C. E., Hill, M. N., Casey, B. J., Lee, F. S. (2015). FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nature communications*, 6(1), 1-9.
- Dinu, I. R., Popa, S., Bicu, M., Mota, E. and Mota, M. (2009). The Implication of CNR1 gene's polymorphisms in the modulation of endocannabinoid system effects. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 47(1), 9-18.
- Dip, A. (2018). Sentetik kannabinoidler ve kötüye kullanımı. *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*. 6(1):51-6
- do Prado-Lima, P. A., Chatkin, J. M., Taufer, M., Oliveira, G., Silveira, E., Neto, C. A., Haggstram F., Bodanese L.C., da Cruz, I. B. (2004). Polymorphism of 5HT2A serotonin receptor gene is implicated in smoking addiction. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 128(1), 90-93.
- Domschke, K., Dannlowski, U., Ohrmann, P., Lawford, B., Bauer, J., Kugel, H., Heindel, W., Young, R., Morris, P., Arolt, V., Deckert, J., Suslow, T., Baune, B. T. (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 18(10):751-759.
- D'Souza, M. S. and Markou, A. (2011). Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addiction Science & Clinical Practice*, 6(1), 4-16.
- Duaux, E., Krebs, M. O., Loo, H. and Poirier, M. F. (2000). Genetic vulnerability to drug abuse. *European Psychiatry*, 15(2), 109-114.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H. and Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: The adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564-572.
- Duva, S. M., Silverstein, S. M. and Spiga, R. (2011). Impulsivity and risk-taking in co-occurring psychotic disorders and substance abuse. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 351-355.

- Dymond, J. S. (2013). Explanatory chapter: quantitative PCR. *Methods in Enzymology*, 529, 279-289.
- Ehlers, C. L., Slutske, W. S., Lind, P. A., & Wilhelmsen, K. C. (2007). Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and impulsivity in southwest California Indians. *Twin Research and Human Genetics*, 10(6), 805-811.
- Eissenstat, M. A., Bell, M. R., D'Ambra, T. E., Estep, K. G., Haycock, D. A., Olefirowicz, E. M. and Ward, S. J. (1990). Aminoalkylindoles (AAIs): structurally novel cannabinoid-mimetics. *NIDA Research Monograph*, 105, 427-428.
- El Mazloum, R., Snenghi, R., Barbieri, S., Feltracco, P., Omizzolo, L., Vettore, G., Gaudio R.M., Bergamini, M. (2015). 'Butt-chugging' a new way of alcohol assumption in young people. *European Journal of Public Health*, 25(suppl_3), ckv170-089.
- Elliott, S. and Smith, C. (2008). Investigation of the First Deaths in the United Kingdom Involving the Detection and Quantitation of the Piperazines BZP and 3-TFMPP. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(2), 172-177.
- Elliott, S. P. (2000). Fatal poisoning with a new phenylethylamine: 4-methylthioamphetamine (4-MTA). *Journal of Analytical Toxicology*, 24(2), 85-89.
- Elmes, M. W., Prentis, L. E., McGoldrick, L. L., Giuliano, C. J., Sweeney, J. M., Joseph, O. M., Che, J., Carbonetti, G. S., Studholme, K., Deutsch, D. G., Glynn, S. E. and Kaczocha, M. (2019). FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of $\Delta(9)$ -THC. *Scientific Reports*, 9(1), 7588-7588.
- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214(1), 17-31.
- Erickson, C. K. (2007). *The science of addiction: From neurobiology to treatment* (1st ed.). New York: W. W. Norton & Company, 50-312.
- Erratico, C., Negreira, N., Norouzizadeh, H., Covaci, A., Neels, H., Maudens, K. and van Nuijs, A. L. (2015). In vitro and in vivo human metabolism of the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Drug Testing and Analysis*, 7(10), 866-876.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T. and Robbins, T. W. (2010). Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*, 68(8), 770-773.
- European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2017). *European Drug Report 2017: Trends and Developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-96.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2007a). *Joint Report on a new psychoactive substance: 1-benzylpiperazine (BZP)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-27.

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2007b). *Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-14.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2011). *Khat use in Europe: implications for European policy Drugs in focus*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-4.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2018). *Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. An update from the EU Early Warning System*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 5-6.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2017). *Perspectives on Drugs (PODs) Synthetic cannabinoids in Europe*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-9.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol (2016). *EU Drug Markets Report: In-Depth Analysis*. E. U. EMCDDA–Europol Joint Publications. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 1-192.
- Fabregat-Safont, D., Ibanez, M., Baquero, A., Sancho, J. V., Hernandez, F. and Haro, G. (2020). Investigation on the consumption of synthetic cannabinoids among teenagers by the analysis of herbal blends and urine samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 186, 113298.
- Fairfax, M. R. and Salimnia, H. (2010). *Quantitative PCR: An introduction in molecular diagnostics*. London, UK: Academic Press, 3-13.
- Fallon, M. T., Albert Lux, E., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright S., Lichtman A.H., Kornyeveva, E. (2017). Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *British Journal of Pain*, 11(3), 119-133.
- Fantegrossi, W. E., Moran, J. H., Radominska-Pandya, A. and Prather, P. L. (2014). Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to $\Delta(9)$ -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences*, 97(1), 45-54.
- Farrell, J. S. and Soltesz, I. (2019). Plants come to mind: phytocannabinoids, endocannabinoids and the control of seizures. *Addiction*, 114(8), 1343-1345.
- Fattore, L., Cossu, G., Spano, M. S., Deiana, S., Fadda, P., Scherma, M. and Fratta, W. (2004). Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Critical Reviews in Neurobiology*, 16(1-2), 147-158.
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S., & Hutchison, K. E. (2010). Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(4), 967–975.

- Fisar, Z. (2010). Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(6), 563-572.
- Flanagan, J. M., Gerber, A. L., Cadet, J. L., Beutler, E., Sipe, J. C. (2006). The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Human Genetics*, 120(4):581-588.
- Forde, L. A. and Kalsi, G. (2017). Addiction and the Role of Circadian Genes. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(5), 645-653.
- Forget, B., Coen, K. M. and Le Foll, B. (2009). Inhibition of fatty acid amide hydrolase reduces reinstatement of nicotine seeking but not break point for nicotine self-administration--comparison with CB(1) receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)*, 205(4), 613-624.
- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Kassid, C. A. and Chang, L. (2007). Imaging the addicted human brain. *Science & Practice Perspectives*, 3(2), 4-16.
- Franz, F., Jechle, H., Angerer, V., Pegoro, M., Auwärter, V. and Neukamm, M. A. (2018). Synthetic cannabinoids in hair - Pragmatic approach for method updates, compound prevalences and concentration ranges in authentic hair samples. *Analytica Chimica Acta*, 1006, 61-73.
- Franz, F., Jechle, H., Wilde, M., Angerer, V., Huppertz, L. M., Longworth, M., Kssiou M., Jung M., Auwärter, V. (2019). Structure-metabolism relationships of valine and tert-leucine-derived synthetic cannabinoid receptor agonists: a systematic comparison of the in vitro phase I metabolism using pooled human liver microsomes and high-resolution mass spectrometry. *Forensic Toxicology*, 37(2), 316-329.
- Freeman, T. P., Hindocha, C., Green, S. F. and Bloomfield, M. A. P. (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *British Medical Journal*, 365, 11141-11141.
- Fuller, R. W., Baker, J. C. and Molloy, B. B. (1977). Biological disposition of rigid analogs of amphetamine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(2), 271-272.
- Funada, M. and Takebayashi-Ohsawa, M. (2018). Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 338, 1-8.
- Galluzzi, L., Ceccarelli, M., Diotallevi, A., Menotta, M. and Magnani, M. (2018). Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. *Parasit Vectors*, 11(1), 273.
- Gamaledin, I., Zvonok, A., Makriyannis, A., Goldberg, S. R. and Le Foll, B. (2012). Effects of a selective cannabinoid CB2 agonist and antagonist on intravenous nicotine self administration and reinstatement of nicotine seeking. *PLoS One*, 7(1), e29900.
- Garibyan, L. and Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(3), 1-4.

- Gaunitz, F., Dahm, P., Mogler, L., Thomas, A., Thevis, M. and Mercer-Chalmers-Bender, K. (2019). In vitro metabolic profiling of synthetic cannabinoids by pooled human liver microsomes, cytochrome P450 isoenzymes, and *Cunninghamella elegans* and their detection in urine samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(16), 3561-3579.
- German, C. L., Fleckenstein, A. E. and Hanson, G. R. (2014). Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sciences*, 97(1), 2-8.
- Gerra, M. C., Jayanthi, S., Manfredini, M., Walther, D., Schroeder, J., Philips, K. A., Cadet, J. L., Donnini, C. (2018). Gene variants and educational attainment in cannabis use: mediating role of DNA methylation. *Translational Psychiatry*, 8(1):23.
- Gershman, J. A. and Fass, A. D. (2012). Synthetic cathinones ('bath salts'): legal and health care challenges. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(10), 571.
- Giacoppo, S., Bramanti, P. and Mazzon, E. (2017). Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 17, 22-31.
- Gillespie, N. A., Aggen, S. H., Neale, M. C., Knudsen, G. P., Krueger, R. F., South, S. C., Czajkowski N., Nesvåg R., Ystrom E., Kendler K.S., Reichborn-Kjennerud, T. (2018). Associations between personality disorders and cannabis use and cannabis use disorder: a population-based twin study. *Addiction*, 113(8), 1488-1498.
- Gil-Ordóñez, A., Martín-Fontecha, M., Ortega-Gutiérrez, S. and López-Rodríguez, M. L. (2018). Monoacylglycerol lipase (MAGL) as a promising therapeutic target. *Biochemical Pharmacology*, 157, 18-32.
- Glennon, R. A. and Dukat, M. (2017). Synthetic cathinones: A brief overview of overviews with applications to the forensic sciences. *Annals of Forensic Research and Analysis*, 1040.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent III T. F., Herman D. H., Clasen L. S, Toga A. W., Rapoport J. L. and Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174-8179.
- Gol, E. and Cok, I. (2017). Assessment of types of synthetic cannabinoids in narcotic cases assessed by the council of forensic medicine between 2011-2015. *Forensic Science International*, 280, 124-129.
- Gol, E. and Cok, I. (2019). New psychoactive substances in Turkey: Narcotics cases assessed by the council of forensic medicine between 2016 and 2017 in Ankara, Turkey. *Forensic Science International*, 294, 113-123.
- Goldstein, A. and Kalant, H. (1990). Drug policy: striking the right balance. *Science*, 249(4976), 1513-1521.

- Goldstein, R. Z. and Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Gossop, M., Griffiths, P., Powis, B. and Strang, J. (1992). Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *British Journal of Addiction*, 87(11), 1527-1536.
- Grant, K. S., Petroff, R., Isoherranen, N., Stella, N. and Burbacher, T. M. (2018). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology & Therapeutics*, 182, 133-151.
- Green, M. R. and Sambrook, J. (2018). The Basic Polymerase Chain Reaction (PCR). *Cold Spring Harbor Protocols*, 2018(5), 338-345.
- Grigoryev, A., Melnik, A., Savchuk, S., Simonov, A. and Rozhanets, V. (2011). Gas and liquid chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 879(25), 2519-2526.
- Guchhait, R. B. (1976). Biogenesis of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in human pineal gland. *Journal of Neurochemistry*, 26(1), 187-190.
- Guirguis, A. (2017). New psychoactive substances: a public health issue. *International Journal of Pharmacy Practice*, 25(5), 323-325.
- Gummin, D. D., Mowry, J. B., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Osterthaler, K. M. and Banner, W. (2018). 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clinical Toxicology (Phila)*, 56(12), 1213-1415.
- Gurdal, F., Asirdizer, M., Aker, R. G., Korkut, S., Gocer, Y., Kucukibrahimoglu, E. E. and Ince, C. H. (2013). Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20(6), 667-672.
- Gurel, S. C., Ayhan, Y., Karaaslan, C., Akel, H., Karaca, R. O., Babaoglu, M. O., Yasar U., Bozkurt A., Dilbaz N., Diclenur Ulug B. and Demir, B. (2016). [mu-Opioid Receptor Gene (OPRM1) Polymorphisms A118G and C17T in Alcohol Dependence: A Turkish Sample]. *Turkish Journal of Psychiatry*, 27(2), 1-8.
- Hamdan-Mansour, A. M., Mahmoud, K. F., Al Shibi, A. N., Arabiat, D.H. (2018). Impulsivity and sensation-seeking personality traits as predictors of substance use among university students. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 56(1):57-63.
- Hancox, J. C., Kalk, N. J. and Henderson, G. (2020). Synthetic cannabinoids and potential cardiac arrhythmia risk: an important message for drug users. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 11: 2042098620913416.

- Hanus, L. O., Meyer, S. M., Munoz, E., Taglialatela-Scafati, O. and Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*, 33(12), 1357-1392.
- Hanus, L., Abu-Lafi, S., Fride, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D. E., Kustanovich I. and Mechoulam, R. (2001). 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 3662-3665.
- Hart, A. B. and Kranzler, H. R. (2015). Alcohol Dependence Genetics: Lessons Learned From Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Post-GWAS Analyses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(8), 1312-1327.
- Hartman, C. A., Hopfer, C. J., Haberstick, B. , Rhee, S. H., Crowley, T. J., Corley, R. P., Hewitt, J. K. and Ehringer, M. A. (2009). The association between cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 104(1-2):11-16.
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton W. M., Crowley Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851.
- Hassan, N. A., Gunaid, A. A. and Murray-Lyon, I. M. (2007). Khat (*Catha edulis*): health aspects of khat chewing. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 13(3), 706-718.
- Haughey, H. M., Marshall, E., Schacht, J. P., Louis, A., Hutchison, K. E. (2008). Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction*. 103(10):1678-1686.
- Heller D., Schneider U., Seifert J., Cimander K.F., Stuhmann M. (2001). The cannabinoid receptor gene (CNR1) is not affected in German i.v. drug users. *Addiction Biology*, 6(2):183-187.
- Henningfield, J. E. and Keenan, R. M. (1993). Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(5), 743-750.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D. and van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 608-612.
- Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P. S. and Griffith, R. (1992). Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology - The New York*, 10(4), 413-417.
- Higuchi, R., Fockler, C., Dollinger, G. and Watson, R. (1993). Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Biotechnology - The New York*, 11(9), 1026-1030.
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardner, C., Bloomfield, M. A. P., Bramon, E., Morgan J. C. A. and Curran, H. V. (2020). Acute effects of cannabinoids on addiction endophenotypes are moderated by genes encoding the CB1 receptor and FAAH enzyme. *Addiction Biology*, 25(3), 12762.

- Hindocha, C., Shaban, N. D. C., Freeman, T. P., Das, R. K., Gale, G., Schafer, G., Falconer C. J., Morgan J. C. A. and Curran, H. V. (2015). Associations between cigarette smoking and cannabis dependence: a longitudinal study of young cannabis users in the United Kingdom. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 165-171.
- Hingorani, A. D., Liang, C. F., Fatibene, J., Lyon, A., Monteith, S., Parsons, A., Haydock S., Hopper R. Stephens N. G., O'Shaughnessy K. M. and V., Brown, M. J. (1999). A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation*, 100(14), 1515-1520.
- Hitschfeld, M. J., Schneekloth, T. D., Ebbert, J. O., Hall-Flavin, D. K., Karpyak, V. M., Abulseoud, O. A., Patten C. A., Geske J. R. and Frye, M. A. (2015). Female smokers have the highest alcohol craving in a residential alcoholism treatment cohort. *Drug and Alcohol Dependence*, 150, 179-182.
- Hoenicka, J., Ponce, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ampuero, I., Rodríguez-Jiménez, R., Rubio, G., Aragües, M., Ramos, J. A. And Palomo, T. (2007). Association in alcoholic patients between psychopathic Traits and the additive effect of allelic forms of the CNR1 and FAAH endocannabinoid genes, and the 3' region of the DRD2 Gene. *Neurotoxicity Research*, 11(1), 51-59.
- Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R. and Gelfand, D. H. (1991). Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(16), 7276-7280.
- Holler, J. M., Vorce, S. P., Knittel, J. L., Malik-Wolf, B., Levine, B. and Bosy, T. Z. (2014). Evaluation of designer amphetamine interference in GC-MS amine confirmation procedures. *Journal of Analytical Toxicology*, 38(5), 295-303.
- Hopfer, C. J., Lessem, J. M., Hartman, C. A., Stallings, M. C., Cherny, S. S., Corley, R. P., Hewitt, J. K., Krauter, K. S., Mikulich-Gilbertson, S.K., Rhee, S. H., Smolen A., Young, S. E. and Crowley, T. J. (2007). A genome-wide scan for loci influencing adolescent cannabis dependence symptoms: evidence for linkage on chromosomes 3 and 9. *Drug Alcohol Depend*, 89(1), 34-41.
- Hopfer, C. J., Young, S. E., Purcell, S., Crowley, T. J., Stallings, M. C., Corley, R. P., Rhee, S. H., Smolen, A., Krauter, K., Hewitt, J. K., and Ehringer, M. A. (2006). Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(8), 895-901.
- Howlett, A. C. and Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 80, 169-206.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder C. C., Herkenham M., Mackie K., Martin B. R., Mechoulam R and Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161-202.

- Hu, P., Li, X., Peng, S., Luo, X. and Liu, Z. (2015). [Association of D2 dopamine receptor gene -141C Ins/Del polymorphisms with heroin dependence in Chinese Han population: a meta-analysis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 40(3), 233-240.
- Hu, W.C. and Feng, P. (2010). G1359A polymorphism in the cannabinoid receptor-1 gene is associated with metabolic syndrome in the Chinese Han population. *Archives of Medical Research*. 41(5):378-382.
- Hutter, M., Broecker, S., Kneisel, S. and Auwärter, V. (2012). Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry*, 47(1), 54-65.
- Iannotti, F. A., Di Marzo, V. and Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*, 62, 107-128.
- International HapMap Consortium (2003). The international HapMap project. *Nature*, 426(6968), 789-796.
- Iwasaki, S., Ishiguro, H., Higuchi, S., Onaivi, E. S, Arinami, T. (2007). Association study between alcoholism and endocannabinoid metabolic enzyme genes encoding fatty acid amide hydrolase and monoglyceride lipase in a Japanese population. *Psychiatric Genetics*, 17(4):215-220.
- Iwersen-Bergmann, S., Lehmann, S., Heinemann, A., Schröder, C., Müller, A., Jungen, H., Andresen-Streichert H., Püschel K., Vidal C., Mercer-Chalmers-Bender, K. (2019). Mass poisoning with NPS: 2C-E and Bromo-DragonFly. *International Journal of Legal Medicine*, 133(1), 123-129.
- İbiloğlu, A. O., Atlı, A. and Güneş, M. (2017). Sentetik Kannabinoidler. *Synthetic Cannabinoids*, 9(3), 317-328.
- İnternet: 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu. (2015). Sentetik Kannabinoidler hakkında karar Web: <https://mevzuat.tbmm.gov.tr/mevzuat/faces/maddedetaylari?psira=18724>, Son Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2020.
- İnternet: Addiction Center. (2020). What Are Drug Classifications?. Web: <https://www.addictioncenter.com/drugs/drug-classifications/> , Son Erişim Tarihi: 3 Şubat 2020.
- İnternet: Cannabidiol (Epidiolex) for epilepsy. (2018). *The medical letter on drugs and therapeutics*, 60(1559), 182-184. Web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681657/> Son Erişim Tarihi: 13 Haziran 2020.
- İnternet: Database of Gene. Bethesda (MD), USA. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (NCBI, NLM). Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=11343>, Son Erişim Tarihi: 27 Temmuz 2020.
- İnternet: Database of Single Nucleotide Polymorphism (dbSNP). Bethesda (MD), USA. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (NCBI,

- NLM). Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs324420>, Son Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2020.
- İnternet: Erowid. (2020). Documenting the complex relationship between humans and psychoactives. Web: <https://www.erowid.org/>, Son Erişim Tarihi: 2 Şubat 2020.
- İnternet: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. (2020). BZP/piperazines drug profile. Web: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>, Son Erişim Tarihi: 12 Haziran 2020.
- İnternet: Kary B. Mullis - Autobiography. (21 Nisan 2013). Web: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis.html, Son Erişim Tarihi: 3 Nisan 2020.
- İnternet: National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2014). Drugs, Brain and Behaviour: The Science of Addiction. Web: https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/soa_2014.pdf, Son Erişim Tarihi: 23 Eylül 2019.
- İnternet: National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2018). Understanding of Drug Use and Addiction. Web: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction>, Son Erişim Tarihi: 23 Eylül 2019.
- İnternet: Psychonaut Wiki. Featured articles. Web: https://psychonautwiki.org/wiki/Main_Page, Son Erişim Tarihi: 2 Şubat 2020.
- İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Yurt Dışı Etkin Madde Listesi (04.05.2020 Tarihinden İtibaren Geçerli Olan Liste). (30 Nisan 2020). Web: <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/44>, Son Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2020.
- İnternet: U.S. Department of Health and Human Services-National Cancer Institute (NCI) (2020). Definition of physical dependence - NCI Dictionary of Cancer Terms. Web: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/physical-dependence>, Son Erişim Tarihi: 5 Ocak 2020.
- İnternet: User Voice (2016). Spice: the bird killer. What prisoners think about the use of spice and other legal highs in prison [Press release]. Web: www.uservoice.org/news/user-voice-newsblog/2016/05/nhs-report-by-user-voice-hears-directly-from-inmates-the-true-horrorsof-nps-use-in-prisons/, Son Erişim Tarihi: 5 Haziran 2020.
- İnternet: Wilkins, C., Sweetser, M. G. P., Huckle, T., Huakau, J. (2006). Legal party pill use in New Zealand: prevalence of use, availability, health harms and 'gateway effects' of benzylpiperazine (BZP) and trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) *National Household Survey, Centre for Social and Health Outcomes Research and Evaluation (SHORE)* Web: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/legal_party_pills_in_new_zealand_report3_0.pdf, Son Erişim Tarihi: 16 Mart 2020.

- Jaeger, J. P., Mattevi, V. S., Callegari-Jacques, S. M., Hutz, M. H. (2008). Cannabinoid type-1 receptor gene polymorphisms are associated with central obesity in a Southern Brazilian population. *Disease Markers*, 25(1):67-74.
- Jaeger, U. and Kainz, B. (2003). Monitoring minimal residual disease in AML: the right time for real time. *Annals of Hematology*, 82(3), 139-147.
- Jaggar, S. I., Hasnie, F. S., Sellaturay, S. and Rice, A. S. (1998). The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*, 76(1-2), 189-199.
- Jewett, B. E. and Sharma, S. (2020). *Physiology, GABA*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Johnson, A. D. (2009). Single-nucleotide polymorphism bioinformatics: a comprehensive review of resources. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2(5), 530-536.
- Jordan, C. J. and Xi, Z. X. (2019). Progress in brain cannabinoid CB2 receptor research: From genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 208-220.
- Justinova, Z., Panlilio, L. V. and Goldberg, S. R. (2009). Drug addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 1, 309-346.
- Justinova, Z., Panlilio, L. V., Moreno-Sanz, G., Redhi, G. H., Auber, A., Secci, M. E., Mascia P., Bandiera T., Armirotti A., Bertorelli R., Chefer S.I., Barnes C., Yasar S., Piomelli D. and Goldberg, S. R. (2015). Effects of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors in Non-Human Primate Models of Nicotine Reward and Relapse. *Neuropsychopharmacology*, 40(9), 2185-2197.
- Kalapatapu, R. K., Lewis, D. F., Vinogradov, S., Batki, S. L. and Winhusen, T. (2013). Relationship of age to impulsivity and decision making: a baseline secondary analysis of a behavioral treatment study in stimulant use disorders. *Journal of Addictive Diseases*, 32(2), 206-216.
- Kalir, A., Sabbagh, A. and Youdim, M. B. H. (1981). Selective Acetylenic Suicide and Reversible Inhibitors of Monoamine-Oxidase Type-a and Type-B. *British Journal of Pharmacology*, 73(1), 55-64.
- Kano, M. (2014). Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proceedings of the Japan Academy Ser B Physical and Biological Sciences*, 90(7), 235-250.
- Karila, L., Benyamina, A., Blecha, L., Cottencin, O. and Billieux, J. (2016). The Synthetic Cannabinoids Phenomenon. *Current Pharmaceutical Design*, 22(42), 6420-6425.
- Kassai, S., Pintér, J. N., Rácz, J., Böröndi, B., Tóth-Karikó, T., Kerekes, K., & Gyarmathy, V. A. (2017). Assessing the experience of using synthetic cannabinoids by means of interpretative phenomenological analysis. *Harm Reduction Journal*, 14(1), 9.
- Kathuria, S., Gaetani, S., Fegley, D., Valino, F., Duranti, A., Tontini, A., Mor, M., Tarzia, G., La Rana, G., Calignano, A., Giustino, A., Tattoli, M., Palmery, M., Cuomo, V.,

- Piomelli, D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine*, 9(1):76–81.
- Kaur, R., Sidhu, P. and Singh, S. (2016). What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 7(3), 120-126.
- Kaya, H., Kaya, Ö. B. and Dilbaz, N. (2017). Alkol kullanım bozukluğunun genetiği. *Current Addiction Research*, 1(1), 33-46.
- Kendler, K. S. and Prescott, C. A. (1998). Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1016-1022.
- Kennedy, A. P., Epstein, D. H., Phillips, K. A. and Preston, K. L. (2013). Sex differences in cocaine/heroin users: Drug-use triggers and craving in daily life. *Drug and Alcohol Dependence*, 132(1-2), 29-37.
- Kerr, J. R. and Davis, L. S. (2011). Benzylpiperazine in New Zealand: brief history and current implications. *Journal of the Royal Society of New Zealand*, 41(1), 155-164.
- Kevin, R. C., Kovach, A. L., Lefever, T. W., Gamage, T. F., Wiley, J. L., McGregor, I. S. and Thomas, B. F. (2019). Toxic by design? Formation of thermal degradants and cyanide from carboxamide-type synthetic cannabinoids CUMYL-PICA, 5F-CUMYL-PICA, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, NNEI, and MN-18 during exposure to high temperatures. *Forensic Toxicology*, 37(1), 17-26.
- Kevin, R. C., Lefever, T. W., Snyder, R. W., Patel, P. R., Fennell, T. R., Wiley, J. L., McGregor, I. S., Thomas, B. F. (2017). In vitro and in vivo pharmacokinetics and metabolism of synthetic cannabinoids CUMYL-PICA and 5F-CUMYL-PICA. *Forensic Toxicology*, 35(2), 333-347.
- Kingsmore, S. F., Lindquist, I. E., Mudge, J. and Beavis, W. D. (2007). Genome-wide association studies: progress in identifying genetic biomarkers in common, complex diseases. *Biomarker Insights*, 2, 283-292.
- Kippin, T. E., Fuchs, R. A., Mehta, R. H., Case, J. M., Parker, M. P., Bimonte-Nelson, H. A. and See, R. E. (2005). Potentiation of cocaine-primed reinstatement of drug seeking in female rats during estrus. *Psychopharmacology (Berl)*, 182(2), 245-252.
- Klein, C., Hill, M. N., Chang, S. C., Hillard, C. J. and Gorzalka, B. B. (2012). Circulating endocannabinoid concentrations and sexual arousal in women. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(6), 1588-1601.
- Kleppe, K., Ohtsuka, E., Kleppe, R., Molineux, I. and Khorana, H. G. (1971). Studies on polynucleotides. XCVI. Repair replications of short synthetic DNA's as catalyzed by DNA polymerases. *Journal of Molecular Biology*, 56(2), 341-361.
- Kneisel, S., Teske, J. and Auwarter, V. (2014). Analysis of synthetic cannabinoids in abstinence control: long drug detection windows in serum and implications for practitioners. *Drug Testing and Analysis*, 6(1-2), 135-136.

- Knudsen Gerber, D. S. (2011). Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins? *Consultant Pharmacist*, 26(1), 48-51.
- Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773.
- Koulentaki, M. and Kouroumalis, E. (2018). GABAA receptor polymorphisms in alcohol use disorder in the GWAS era. *Psychopharmacology (Berl)*, 235(6), 1845-1865.
- Kozak K., Lucatch A. M., Lowe D. J. E., Balodis I. M., MacKillop J., George T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Annals of New York Academy of Science*, 1451(1):71-91.
- Kutlu Y. (2011). Kadının madde kullanımı ve bağımlılığı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2(2):90-93.
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L. and Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Journal of Clinical Neuroscience*, 19(3), 309-316.
- Lamarque, S., Taghzouti, K. and Simon, H. (2001). Chronic treatment with Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology*, 41(1), 118-129.

- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczy, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., Meldrim, J., Mesirov, J.P., Miranda, C., Morris, W., Naylor, J., Raymond, C., Rosetti, M., Santos, R., Sheridan, A., Sougnez, C., Stange-Thomann, Y., Stojanovic, N., Subramanian, A., Wyman, D., Rogers, J., Sulston, J., Ainscough, R., Beck, S., Bentley, D., Burton, J., Clee, C., Carter, N., Coulson, A., Deadman, R., Deloukas, P., Dunham, A., Dunham, I., Durbin, R., French, L., Grafham, D., Gregory, S., Hubbard, T., Humphray, S., Hunt, A., Jones, M., Lloyd, C., McMurray, A., Matthews, L., Mercer, S., Milne, S., Mullikin, J.C., Mungall, A., Plumb, R., Ross, M., Shownkeen, R., Sims, S., Waterston, R.H., Wilson, R.K., Hillier, L.W., McPherson, J.D., Marra, M.A., Mardis, E.R., Fulton, L.A., Chinwalla, A.T., Pepin, K.H., Gish, W.R., Chissoe, S.L., Wendl, M.C., Delehaunty, K.D., Miner, T.L., Delehaunty, A., Kramer, J.B., Cook, L.L., Fulton, R.S., Johnson, D.L., Minx, P.J., Clifton, S.W., Hawkins, T., Branscomb, E., Predki, P., Richardson, P., Wenning, S., Slezak, T., Doggett, N., Cheng, J.F., Olsen, A., Lucas, S., Elkin, C., Uberbacher, E., Frazier, M., Gibbs, R.A., Muzny, D.M., Scherer, S.E., Bouck, J.B., Sodergren, E.J., Worley, K.C., Rives, C.M., Gorrell, J.H., Metzker, M.L., Naylor, S.L., Kucherlapati, R.S., Nelson, D.L., Weinstock, G.M., Sakaki, Y., Fujiyama, A., Hattori, M., Yada, T., Toyoda, A., Itoh, T., Kawagoe, C., Watanabe, H., Totoki, Y., Taylor, T., Weissenbach, J., Heilig, R., Saurin, W., Artiguenave, F., Brottier, P., Bruls, T., Pelletier, E., Robert, C., Wincker, P., Smith, D.R., Doucette-Stamm, L., Rubenfield, M., Weinstock, K., Lee, H.M., Dubois, J., Rosenthal, A., Platzer, M., Nyakatura, G., Taudien, S., Rump, A., Yang, H., Yu, J., Wang, J., Huang, G., Gu, J., Hood, L., Rowen, L., Madan, A., Qin, S., Davis, R.W., Federspiel, N.A., Abola, A.P., Proctor, M.J., Myers, R.M., Schmutz, J., Dickson, M., Grimwood, J., Cox, D.R., Olson, M.V., Kaul, R., Raymond, C., Shimizu, N., Kawasaki, K., Minoshima, S., Evans, G.A., Athanasiou, M., Schultz, R., Roe, B.A., Chen, F., Pan, H., Ramser, J., Lehrach, H., Reinhardt, R., McCombie, W.R., de la Bastide, M., Dedhia, N., Blocker, H., Hornischer, K., Nordsiek, G., Agarwala, R., Aravind, L., Bailey, J.A., Bateman, A., Batzoglu, S., Birney, E., Bork, P., Brown, D.G., Burge, C.B., Cerutti, L., Chen, H.C., Church, D., Clamp, M., Copley, R.R., Doerks, T., Eddy, S.R., Eichler, E.E., Furey, T.S., Galagan, J., Gilbert, J.G., Harmon, C., Hayashizaki, Y., Haussler, D., Hermjakob, H., Hokamp, K., Jang, W., Johnson, L.S., Jones, T.A., Kasif, S., Kasprzyk, A., Kennedy, S., Kent, W.J., Kitts, P., Koonin, E.V., Korf, I., Kulp, D., Lancet, D., Lowe, T.M., McLysaght, A., Mikkelsen, T., Moran, J.V., Mulder, N., Pollara, V.J., Ponting, C.P., Schuler, G., Schultz, J., Slater, G., Smit, A.F., Stupka, E., Szustakowski, J., Thierry-Mieg, D., Thierry-Mieg, J., Wagner, L., Wallis, J., Wheeler, R., Williams, A., Wolf, Y.I., Wolfe, K.H., Yang, S.P., Yeh, R.F., Collins, F., Guyer, M.S., Peterson, J., Felsenfeld, A., Wetterstrand, K.A., Patrinos, A., Morgan, M.J., de Jong, P., Catanese, J.J., Osoegawa, K., Shizuya, H., Choi, S., Chen, Y.J., Szustakowski, J., and International Human Genome Sequencing, C. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921.
- Lanfear, D. E. and Mcleod, H. L. (2007). Pharmacogenetics: Using DNA to optimize drug therapy. *American Family Physician*, 76(8), 1179-1182.
- Laviolette, S. R. and Grace, A. A. (2006). The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(14):1597-1613.

- Le Boisselier, R., Alexandre, J., Lelong-Boulouard, V. and Debruyne, D. (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 220-229.
- Lenoir, M., Cantin, L., Vanhille, N., Serre, F. and Ahmed, S. H. (2013). Extended heroin access increases heroin choices over a potent nondrug alternative. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1209-1220.
- Lenzi, M., Cocchi, V., Cavazza, L., Bilel, S., Hrelia, P. and Marti, M. (2020). Genotoxic Properties of Synthetic Cannabinoids on TK6 Human Cells by Flow Cytometry. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1150.
- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., Klosterkötter J., Hellmich M. and Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2, 94.
- Lewis, M. (2019). Brain Change in Addiction as Learning, Not Disease REPLY. *New England Journal of Medicine*, 380(3), 301-302.
- Li, Y. and Kim, J. (2017). Distinct roles of neuronal and microglial CB2 cannabinoid receptors in the mouse hippocampus. *Neuroscience*, 363, 11-25.
- Li, Y., Li, Q., Li, W., Chen, J., Hu, F., Liu, Y., Wei X., Zhu J., Liu J., Ye J., Shi H., Wang Y. and Wang, W. (2019). The polymorphism of dopamine D2 receptor TaqIA gene is associated with brain response to drug cues in male heroin-dependent individuals during methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 198, 150-157.
- Lindigkeit, R., Boehme, A., Eiserloh, I., Luebbecke, M., Wiggermann, M., Ernst, L. and Beuerle, T. (2009). Spice: a never ending story? *Forensic Science International*, 191(1-3), 58-63.

- Liu, M., Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, F., Datta, G., Davila-Velderrain, J., McGuire, D., Tian, C., Zhan, X., 23andMe Research Team, HUNT All-In Psychiatry, Choquet, H., Docherty, A. R., Faul, J. D., Foerster, J. R., Fritsche, L. G., Gabrielsen, M. E., Gordon, S. D., Haessler, J., Hottenga, J. J., Huang, H., Jang, S. K., Jansen, P. R., Ling, Y., Mägi, R., Matoba, N., McMahon, G., Mulas, A., Orrù, V., Palviainen, T., Pandit, A., Reginsson, G. W., Skogholt, A. H., Smith, J. A., Taylor, A. E., Turman, C., Willemsen, G., Young, H., Young, K. A., Zajac, G. J. M., Zhao, W., Zhou, W., Bjornsdottir, G., Boardman, J. D., Boehnke, M., Boomsma, D. I., Chen, C., Cucca, F., Davies, G. E., Eaton, C. B., Ehringer, M. A., Esko, T., Fiorillo, E., Gillespie, N. A., Gudbjartsson, D. F., Haller, T., Harris, K. M., Heath, A. C., Hewitt, J. K., Hickie, I. B., Hokanson, J. E., Hopfer, C. J., Hunter, D. J., Iacono, W. G., Johnson, E. O., Kamatani, Y., Kardia, S. L. R., Keller, M. C., Kellis, M., Kooperberg, C., Kraft, P., Krauter, K. S., Laakso, M., Lind, P. A., Loukola, A., Lutz, S. M., Madden, P. A. F., Martin, N. G., McGue, M., McQueen, M. B., Medland, S. E., Metspalu, A., Mohlke, K. L., Nielsen, J. B., Okada, Y., Peters, U., Polderman, T. J. C., Posthuma, D., Reiner, A. P., Rice, J. P., Rimm, E., Rose, R. J., Runarsdottir, V., Stallings, M. C., Stančáková, A., Stefánsson, H., Thai, K. K., Tindle, H. A., Tyrfingsson, T., Wall, T. L., Weir, D. R., Weisner, C., Whitfield, J. B., Winsvold, B. S., Yin, J., Zuccolo, L., Bierut, L. J., Hveem, K., Lee, J. J., Munafò, M. R., Saccone, N. L., Willer, C. J., Cornelis, M. C., David, S. P., Hinds, D. A., Jorgenson, E., Kaprio, J., Stitzel, J. A., Stefánsson, K., Thorgeirsson, T. E., Abecasis, G., Liu, D. J., and Vrieze, S. (2019). Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*, 51(2), 237.
- Lodge, D. and Mercier, M. S. (2015). Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *British Journal of Pharmacology*, 172(17), 4254-4276.
- Loeffler, G., Delaney, E. and Hann, M. (2016). International trends in spice use: Prevalence, motivation for use, relationship to other substances, and perception of use and safety for synthetic cannabinoids. *Brain Research Bulletin*, 126(Pt 1), 8-28.
- Lopez-Moreno, J. A., Echeverry-Alzate, V. and Bühler, K. M. (2012). The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 133-143.
- Lopez-Moreno, J. A., Gonzalez-Cuevas, G., Moreno, G. and Navarro, M. (2008). The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addiction Biology*, 13(2), 160-187.
- Luscher, C. and Ungless, M. A. (2006). The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Medicine*, 3(11), e437.
- Lutz, B. (2009). Endocannabinoid signals in the control of emotion. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1):46-52.
- Maas, A., Wippich, C., Madea, B. and Hess, C. (2015). Driving under the influence of synthetic phenethylamines: a case series. *International Journal of Legal Medicine*, 129(5), 997-1003.

- Maccarrone, M., Bab, R., Biro, T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., Konje J. C., Kunos G., Mechoulam R., Pacher P., Sharkey K. A. and Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 277-296.
- Macfarlane, V. and Christie, G. (2015). Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug and Alcohol Review*, 34(2), 147-153.
- Maddocks, S. and Jenkins, R. (2016). *Understanding PCR: A practical bench-top guide* (1st edition). London: Academic Press, 45-52.
- Maldonado, R., Robledo, P. and Berrendero, F. (2013). Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 480-486.
- Malyshevskaya, O., Aritake, K., Kaushik, M. K., Uchiyama, N., Cherasse, Y., Kikura-Hanajiri, R. and Urade, Y. (2017). Natural (9-THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. *Scientific Reports*, 7(1), 10516.
- Marcos, M., Pastor, I., de la Calle, C., Barrio-Real, L., Laso, F. J., González-Sarmiento R. (2012). Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(2):267-271.
- Marshall, R., Kearney-Ramos, T., Brents, L. K., Hyatt, W. S., Tai, S., Prather, P. L. and Fantegrossi, W. E. (2014). In vivo effects of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 and phytocannabinoid Delta9-THC in mice: inhalation versus intraperitoneal injection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 124, 40-47.
- McDevitt-Murphy, M. E., Murphy, J. G., Monahan, C. M., Flood, A. M. and Weathers, F. W. (2010). Unique Patterns of Substance Misuse associated with PTSD, Depression, and Social Phobia. *Journal of Dual Diagnosis*, 6(2), 94-110.
- McKinney, M. K. and Cravatt, B. F. (2005). Structure and function of fatty acid amide hydrolase. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 411-432.
- McLaughlin, A., Campbell, A. and McColgan, M. (2016). Adolescent Substance Use in the Context of the Family: A Qualitative Study of Young People's Views on Parent-Child Attachments, Parenting Style and Parental Substance Use. *Substance Use & Misuse*, 51(14), 1846-1855.
- Melis, M. and Pistis, M. (2012). Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 367(1607), 3276-3285.
- Melis, M., Pillolla, G., Luchicchi, A., Muntoni, A. L., Yasar, S., Goldberg, S. R. and Pistis, M. (2008). Endogenous fatty acid ethanolamides suppress nicotine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons through nuclear receptors. *Journal of Neuroscience*, 28(51), 13985-13994.

- Merikangas, K. R., Stolar, M., Stevens, D. E., Goulet, J., Preisig, M. A., Fenton, B., Zhang H., O'Malley S. S., Rounsaville, B. J. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55(11), 973-979.
- Merritt, L. L., Martin, B. R., Walters, C., Lichtman, A. H. and Damaj, M. I. (2008). The endogenous cannabinoid system modulates nicotine reward and dependence. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(2), 483-492.
- Meuer, S., Wittwer, C. and Nakagawara, K. (Eds). (2012). *Rapid cycle real-time PCR: Methods and applications*, Springer Science&Business Media, 1-8.
- Miller, S. A., Dykes, D. D. and Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215.
- Mills, B., Yepes, A. and Nugent, K. (2015). Synthetic Cannabinoids. *The American Journal of the Medical Sciences*, 350(1), 59-62.
- Mitchell, M. R., Berridge, K. C. and Mahler, S. V. (2018). Endocannabinoid-Enhanced "Liking" in Nucleus Accumbens Shell Hedonic Hotspot Requires Endogenous Opioid Signals. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 166-170.
- Mocellin, S., Rossi, C. R., Pilati, P., Nitti, D. and Marincola, F. M. (2003). Quantitative real-time PCR: a powerful ally in cancer research. *Trends in Molecular Medicine*, 9(5), 189-195.
- Monteleone, P., Bifulco, M., Di Filippo, C., Gaggero, P., Canestrelli, B., Monteleone, F., Proto, M. C., Di Genio, M., Grimaldi, C., Maj, M. (2009). Association of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms with anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence for synergistic effects. *Genes, Brain and Behaviour*, 8(7):728-732.
- Moraleda, E., Lopez, J. R., Fernandez-Calderon, F., Lozano, O. M. and Diaz-Batanero, C. (2019). Personality Traits among the Various Profiles of Substance Use Disorder Patients: New Evidence Using the DSM-5 Section III Framework. *European Addiction Research*, 25(5), 238-247.
- Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., Kishimoto, M., Morio, A., Imamura, T., Sakai, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. and Kuroda, S. (2005). A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neuroscience letters*, 376(3), 182-187.
- Moritz, E., Austin, C., Wahl, M., DesLauriers, C., Navon, L., Walblay, K., Hendrickson M., Philips A., Kerins J., Pennigton A. F., Lavery A. M., El Zahran T., Kauerauf J., Yip L., Thomas J. and Layden, J. (2018). Notes from the Field: Outbreak of Severe Illness Linked to the Vitamin K Antagonist Brodifacoum and Use of Synthetic Cannabinoids - Illinois, March-April 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(21), 607-608.
- Morlan, J., Baker, J. and Sinicropi, D. (2009). Mutation detection by real-time PCR: a simple, robust and highly selective method. *PLoS One*, 4(2), e4584.

- Muldoon, P. P., Chen, J., Harenza, J. L., Abdullah, R. A., Sim-Selley, L. J., Cravatt, B. F., Miles, M., F., Chen, X., Lichtman, A. H., Damaj, M. I. (2015). Inhibition of monoacylglycerol lipase reduces nicotine withdrawal. *British Journal of Pharmacology*, 172(3), 869-882.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G. and Erlich, H. (1986). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 51(Pt 1), 263-273.
- Munro, S., Thomas, K. L. and Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65.
- Mutluay, D., Gungor, S., Tenekeci, G. Y., Koksoy, S. and Coban, C. S. (2019). Effects of synthetic (JWH-018) cannabinoids treatment on spermatogenesis and sperm function. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-8.
- Nagy, B., Ban, Z., Lazar, L., Nagy, G. R. and Papp, Z. (2006). [Detection of deltaF508 deletion causing cystic fibrosis, using quantitative real-time PCR]. *Orvosi Hetilap*, 147(24), 1119-1122.
- Narasimhachari, N., Heller, B., Spaide, J., Haskovec, L., Fujimori, M., Tabushi, K. and Himwich, H. E. (1971). Urinary studies of schizophrenics and controls. *Biological Psychiatry*, 3(1), 9-20.
- Navon, L., Moritz, E., Austin, C., Wahl, M., Aks, S. and Layden, J. (2019) (in press). The Public Health Response to a Large Poisoning Outbreak Involving an Illicit Substance: Synthetic Cannabinoids Contaminated With a Long-Acting Anticoagulant Rodenticide, Illinois, March-July, 2018. *Journal of Public Health Management and Practice*.
- Nawata, Y., Yamaguchi, T., Fukumori, R. and Yamamoto, T. (2019). Inhibition of Monoacylglycerol Lipase Reduces the Reinstatement of Methamphetamine-Seeking and Anxiety-Like Behaviors in Methamphetamine Self-Administered Rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 165-172.
- Nestler, E. J. (2000). Genes and addiction. *Nature Genetics*, 26(3), 277-281.
- Nestler, E. J. and Landsman, D. (2001). Learning about addiction from the genome. *Nature*, 409(6822), 834-835.
- Newlin, D. B. (2008). Are "Physiological" and "Psychological" addiction really different? Well, no! ... um, er, yes?. *Substance Use & Misuse*, 43(7), 967-971.
- Nikolaou, P., Papoutsis, I., Stefanidou, M., Spiliopoulou, C. and Athanaselis, S. (2015). 2C-I-NBOMe, an "N-bomb" that kills with "Smiles". Toxicological and legislative aspects. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(1), 113-119.
- Nivard, M. G., Verweij, K. J. H., Minica, C. C., Treur, J. L., Vink, J. M., Boomsma, D. I. and Consortium, I. C. (2016). Connecting the dots, genome-wide association studies in substance use. *Molecular Psychiatry*, 21(8), 1155-1156.

- Norrod, A. G. and Puffenbarger, R. A. (2007). Genetic polymorphisms of the endocannabinoid system. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1926-1932.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R. ve Willard, H. F. (2005). *Tubbi genetik*. (Çeviri Ed. M. Alikışifoğlu). Güneş Tıp Kitabevi. (Eserin orijinali 2005'te yayımlandı), 1-560.
- Oberenko, A. V., Kachin, S. V. and Sagalakov Scapital A, C. (2019). Types of synthetic cannabinoids seized from illicit trafficking in the territory of the Siberian Federal District (Russia) between 2009-2018. *Forensic Science International*, 302, 109902.
- Ogawa, S. and Kunugi, H. (2015). Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants. *Current Neuropsychopharmacology*, 13(6), 760-775.
- Okahisa, Y., Kodama, M., Takaki, M., Inada, T., Uchimura, N., Yamada, M., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. And Ujike, H. (2011). Association study of two cannabinoid receptor genes, CNR1 and CNR2, with methamphetamine dependence. *Current Neuropsychopharmacology*, 9(1), 183-189.
- Oliere, S., Joliette-Riopel, A., Potvin, S. and Jutras-Aswad, D. (2013). Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant addiction. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 109.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J. P., Patel, S., Meozzi, P. A., Myers, L., Perchuk, A., Mora, Z., Tagliaferro, P. A., Gardner, E., Brusco, A., Akinshola, B. E., Hope, B., Lujilde, J., Inada, T., Iwasaki, S., Macharia, D., Teasenfitz, L., Arinami, T. and Uhl, G. R. (2008). Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One*, 3(2), e1640.
- Orsolini, L., Corkery, J. M., Chiappini, S., Guirguis, A., Vento, A., De Berardis, Papanti D., Schifano, F. (2020) (in press). 'New/Designer Benzodiazepines': an analysis of the literature and psychonauts' trip reports. *Current Neuropsychopharmacology*.
- Ozturk, H. M., Yetkin, E. and Ozturk, S. (2019). Synthetic Cannabinoids and Cardiac Arrhythmia Risk: Review of the Literature. *Cardiovascular Toxicology*, 19(3), 191-197.
- Pakış, I. and Polat, O. (2016). Sentetik Kannabinoidler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 6-13.
- Palmer, R. H. C., McGeary, J. E., Knopik, V. S., Bidwell, L. C. and Metrik, J. M. (2019). CNR1 and FAAH variation and affective states induced by marijuana smoking. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 45(5), 514-526.
- Papanti, D., Schifano, F., Botteon, G., Bertossi, F., Mannix, J., Vidoni, D., Impagnatiello M., Pascolo-Fabrizi E. and Bonavito, T. (2013). "Spicephrenia": a systematic overview of "spice"-related psychopathological issues and a case report. *Human Psychopharmacology*, 28(4), 379-389.
- Parekh, P. K., Ozburn, A. R. and McClung, C. A. (2015). Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol*, 49(4), 341-349.

- Park, B., McPartland, J. M. and Glass, M. (2004). Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 70(2), 189-197.
- Parolaro, D., Realini, N., Vigano, D., Guidali, C. and Rubino, T. (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Experimental Neurology*, 224(1), 3-14.
- Parsons, L. H. and Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 579-594.
- Pasman, J. A., Verweij, K., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J. L., Abdellaoui, A., Nivard, M. G., Baselmans, B., Ong, J. S., Ip, H. F., van der Zee, M. D., Bartels, M., Day, F. R., Fontanillas, P., Elson, S. L., 23andMe Research Team, de Wit, H., Davis, L. K., MacKillop, J., Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; International Cannabis Consortium, Derringer J. L., Branje S. J. T, Hartman C.A., Heath A. C., van Lier P. A. C., Madden P. A. F., Mägi R., Meeus W., Montgomery G. W., Oldehinkel A. J., Pausova Z., Ramos-Quiroga J. A., Paus T., Ribases M., Kaprio J., Boks M. P. M., Bell J. T., Spector T. D., Gelernter J., Boomsma D. I., Martin N. G., MacGregor S., Perry J. R. B., Palmer A. A., Posthuma D., Munafò M. R., Gillespie N. A., Derks E. M., Vink J. M. Consortium, I. C. (2019). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1196-1196.
- Patel, S. and Hillard, C. J. (2006). Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: Further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(1):304–311.
- Patton, A. L., Chimalakonda, K. C., Moran, C. L., McCain, K. R., Radomska-Pandya, A., James, L. P., Kokes C., Moran, J. H. (2013). K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *Journal of Forensic Sciences*, 58(6), 1676-1680.
- Patton, A. L., Seely, K. A., Yarbrough, A. L., Fantegrossi, W., James, L. P., McCain, K. R., Fujiwara R., Prather P. L., Moran J. and Radomska-Pandya, A. (2018). Altered metabolism of synthetic cannabinoid JWH-018 by human cytochrome P450 2C9 and variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 498(3), 597-602.
- Pavon, F. J., Serrano, A., Sidhpura, N., Polis, I., Stouffer, D., de Fonseca, F. R., Cravatt B. F., Martin Fardon R. and Parsons, L. H. (2018). Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inactivation confers enhanced sensitivity to nicotine-induced dopamine release in the mouse nucleus accumbens. *Addiction Biology*, 23(2), 723-734.
- Peacock, A., Bruno, R., Gisev, N., Degenhardt, L., Hall, W., Sedefov, R., White J., Thomas K. V., Farrell M. and Griffiths, P. (2019). New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet*, 394(10209), 1668-1684.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, 147(1), 163-171.

- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199-215.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Greasley P. J., Hansen H. S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R. and Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacological Reviews*, 62(4), 588-631.
- Pichini, S., Busardo, F. P., Pacifici, R. and Kintz, P. (2017). EDITORIAL New Psychoactive Substances (NPS), a New Global Issue: Neuropharmacological, Chemical and Toxicological Aspects. *Current Neuropharmacology*, 15(5), 656-657.
- Pinterova, N., Horsley, R. R. and Palenicek, T. (2017). Synthetic Aminoindanes: A Summary of Existing Knowledge. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 236.
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 873-884.
- Piomelli, D. (2004). The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence. *Neuropharmacology*, 47(1), 359-367.
- Potts, A. J., Cano, C., Thomas, S. H. L. and Hill, S. L. (2020). Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. *Clinical Toxicology (Phila)*, 58(2), 82-98.
- Power, R. A., Verweij, K. J. H., Zuhair, M., Montgomery, G. W., Henders, A. K., Heath, A. C., Madden P. A. F., Medland S. E., Wray N. R. and Martin, N. G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*, 19(11), 1201-1204.
- Preuss U.W., Koller G., Zill P., Bondy B., Soyka M. (2003). Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of the CB1 receptor. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(6):275-280.
- Proudnikov, D., Krosiak, T., Sipe, J. C., Randesi, M., Li, D., Hamon, S., Ho A., Ott J. and Kreek, M. J. (2010). Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes with heroin addiction: impact of long repeats of CNR1. *The Pharmacogenomics Journal*, 232-242.
- Querci, M., Kagkli, D., Gatto, F., Foti, N., Maretti, M. and Mazzara, M. (2020). The analysis of food samples for the presence of Genetically Modified Organisms; European Commission Joint Research Centre, *JRC Technical Report*. Luxembourg. 75.
- Raghav, J. G., Van Kralingen, T., Kumar, H., Makriyannis, A., Desai, R. I. and Vemuri, K. (2020). Evaluation of CB1 antagonists as antidotes for synthetic cannabinoid toxicity in male and female mice. *The FASEB Journal*, 34(S1), 1-1.
- Ramesh, D., Gamage, T. F., Vanuytsel, T., Owens, R. A., Abdullah, R. A., Niphakis, M. J., Shea-Donohue T., Cravatt B. F. and Lichtman, A. H. (2013). Dual inhibition of endocannabinoid catabolic enzymes produces enhanced antiwithdrawal effects in morphine-dependent mice. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1039-1049.

- Ramesh, D., Ross, G. R., Schlosburg, J. E., Owens, R. A., Abdullah, R. A., Kinsey, S. G., Long J. Z., Nomura D. K., Sim-Selley L. J., Cravatt B. F., Akbarali H. I. and Lichtman, A. H. (2011). Blockade of endocannabinoid hydrolytic enzymes attenuates precipitated opioid withdrawal symptoms in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339(1), 173-185.
- Re, G., Barbero, R., Miolo, A. and Di Marzo, V. (2007). Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. *The Veterinary Journal*, 173(1), 21-30.
- Rivers Allen, J. and Bridge, W. (2017). Strange routes of administration for substances of abuse. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 12(12), 7-11.
- Robbins, S. J., Ehrman, R. N., Childress, A. R. and O'Brien, C. P. (1999). Comparing levels of cocaine cue reactivity in male and female outpatients. *Drug and Alcohol Dependence*, 53(3), 223-230.
- Robinson, S. A., Loiacono, R. E., Christopoulos, A., Sexton, P. M. and Malone, D. T. (2010). The effect of social isolation on rat brain expression of genes associated with endocannabinoid signaling. *Brain Research*, 1343, 153-167.
- Roccazzello, A. M., Tringali, G., Barbaro, A., Cormaci, P., Barbaro, A. and Insirello, E. (2004). Simultaneous estimation of a Y-specific fragment, an X-specific fragment and sex determination of forensic studies in real-time PCR. *Forensic Science International*, 146(1), S165-166.
- Rodriguez de Fonseca, F., Navarro, M., Gomez, R., Escuredo, L., Nava, F., Fu, J., Murillo-Rodríguez, E., Giuffrida, A., LoVerme, J., Gaetani, S., Kathuria, S., Gall, C., Piomelli, D. (2001). An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature*, 414(6860), 209-212.
- Romano-Lopez, A., Mendez-Diaz, M., Ruiz-Contreras, A. E., Carrisoza, R. and Prospero-Garcia, O. (2012). Maternal separation and proclivity for ethanol intake: a potential role of the endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*, 223, 296-304.
- Rouvinen-Lagerstrom, N., Lahti, J., Alho, H., Kovanen, L., Aalto, M., Partonen, T., Silander, K., Sinclair, D., Räikkönen, K., Eriksson, J. G., Palotie, A., Koskinen, S., Saarikoski, S. T. (2013). mu-Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphism A118G: lack of association in Finnish populations with alcohol dependence or alcohol consumption. *Alcohol*, 48(5), 519-525.
- Rouzer, C. A. and Marnett, L. J. (2011). Endocannabinoid Oxygenation by Cyclooxygenases, Lipoxygenases, and Cytochromes P450: Cross-Talk between the Eicosanoid and Endocannabinoid Signaling Pathways. *Chemical Reviews*, 111(10), 5899-5921.
- Rubonis, A. V., Colby, S. M., Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Gulliver, S. B. and Sirota, A. D. (1994). Alcohol cue reactivity and mood induction in male and female alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 55(4), 487-494.

- Saffroy, R., Lafaye, G., Desterke, C., Ortiz-Tudela, E., Amirouche, A., Innominato, P., Pham P., Benyamina A., Lemoine, A. (2019). Several clock genes polymorphisms are meaningful risk factors in the development and severity of cannabis addiction. *Chronobiology International*, 36(1), 122-134.
- Sagheddu, C. and Melis, M. (2015). Individual differences and vulnerability to drug addiction: a focus on the endocannabinoid system. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14(4), 502-517.
- Saiki, R. K., Gelfand, D. H., Stoffel, S., Scharf, S. J., Higuchi, R., Horn, G. T., Mullis K.B., Erlich, H. A. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 239(4839), 487-491.
- Saiki, R. K., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A. and Arnheim, N. (1985). Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 230(4732), 1350-1354.
- Sainsbury, P. D., Kicman, A. T., Archer, R. P., King, L. A. and Braithwaite, R. A. (2011). Aminoindanes--the next wave of 'legal highs'? *Drug Testing and Analysis*, 3(7-8), 479-482.
- Samaha, A. N. and Robinson, T. E. (2005). Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(2), 82-87.
- Saporito, R. C., Lopez Pineiro, M. A., Migden, M. R. and Silapunt, S. (2018). Recognizing Skin Popping Scars: A Complication of Illicit Drug Use. *Cureus*, 10(6), 2726.
- Sartor, R. (1991). The social impact of drug abuse on community life. *Medicine and law*, 10(2), 205-208.
- Schacht, J. P., Selling, R. E., Hutchison, K. E. (2009). Intermediate cannabis dependence phenotypes and the FAAH C385A variant: an exploratory analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 203(3):511-517.
- Scheefhals, N. and MacGillavry, H. D. (2018). Functional organization of postsynaptic glutamate receptors. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 91, 82-94.
- Scherma, M., Panlilio, L. V., Fadda, P., Fattore, L., Gamaledin, I., Le Foll, B., Justinova Z., Mikics, E., Haller, J., Medalie, J., Stroik, J., Barnes, C., Yasar, S., Tanda, G., Piomelli, D., Fratta, W., and Goldberg, S. R. (2008). Inhibition of anandamide hydrolysis by cyclohexyl carbamic acid 3'-carbamoyl-3-yl ester (URB597) reverses abuse-related behavioral and neurochemical effects of nicotine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 327(2), 482-490.
- Schifano, F., Napoletano, F., Chiappini, S., Guirguis, A., Corkery, J. M., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scherbaum, N., Vento, A. (2019). New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychological Medicine*, 1-13.

- Schlosburg, J. E., Carlson, B. L., Ramesh, D., Abdullah, R. A., Long, J. Z., Cravatt, B. F. and Lichtman, A. H. (2009). Inhibitors of endocannabinoid-metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11(2), 342-352.
- Schmidt L.G., Samochowiec J., Finckh U., Fizser-Piosik E., Horodnicki J., Wendel B., Rommelspacher H. and Hoehe M. R. (2002). Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 65(3):221-224.
- Schoeder, C. T., Hess, C., Madea, B., Meiler, J. and Muller, C. E. (2018). Pharmacological evaluation of new constituents of "Spice": synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicology*, 36(2), 385-403.
- Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H. and Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 234-243.
- Seifert, J., Ossege, S., Emrich, H. M., Schneider, U., Stuhmann, M. (2007). No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 426(1):29-33.
- Semple, S. J., Zians, J., Grant, I., Patterson, T. L. (2005). Impulsivity and methamphetamine use. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29(2):85-93.
- Serrano, A. and Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacology & Therapeutics*, 132(3), 215-241.
- Sharma, P., Murthy, P. and Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian journal of psychiatry*, 7(4), 149-156.
- Shimshoni, J. A., Sobol, E., Golan, E., Ben Ari, Y. and Gal, O. (2018). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of 5-methoxy-2-aminoindane (MEAI): A new binge-mitigating agent. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 343, 29-39.
- Shokrzadeh, M. and Mohammadpour, A. (2018). Evaluation of a modified salt-out method for DNA extraction from whole blood lymphocytes: A simple and economical method for gene polymorphism. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 4(2), 28-32.
- Sidhpura, N. and Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior. *Neuropharmacology*, 61(7), 1070-1087.
- Sim, M. S., Hatim, A., Reynolds, G. P., and Mohamed, Z. (2013). Association of a functional FAAH polymorphism with methamphetamine-induced symptoms and dependence in a Malaysian population. *Pharmacogenomics*, 14(5), 505-514.

- Sipe, J. C., Chiang, K., Gerber, A. L., Beutler, E. and Cravatt, B. F. (2002). A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(12), 8394-8399.
- Sloan, M. E., Gowin, J. L., Yan, J., Schwandt, M. L., Spagnolo, P. A., Sun, H., Hodgkinson, C. A., Goldman, D., Ramchandani, V. A. (2018). Severity of alcohol dependence is associated with the fatty acid amide hydrolase Pro129Thr missense variant. *Addiction Biology*, 23(1):474-484.
- Sloan, M. E., Gowin, J. L., Ramchandani, V. A., Hurd, Y. L. and Le Foll, B. (2017). The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*, 124, 73-83.
- Smith, L. N., Bachus, S. E., McDonald, C. G. and Smith, R. F. (2015). Role of the D3 dopamine receptor in nicotine sensitization. *Behavioural Brain Research*, 289, 92-104.
- Sobolevsky, T., Prasolov, I. and Rodchenkov, G. (2012). Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids. *Drug Testing and Analysis*, 4(10), 745-753.
- Solinas, M., Justinova, Z., Goldberg, S. R. and Tanda, G. (2006). Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *Journal of Neurochemistry*, 98(2), 408-419.
- Spaderna, M., Addy, P. H. and D'Souza, D. C. (2013). Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)*, 228(4), 525-540.
- Spanagel, R., Herz, A. and Shippenberg, T. S. (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 89(6), 2046-2050.
- Sripichai, O. and Fucharoen, S. (2007). Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 90(2), 394-398.
- Staack, R. F. and Maurer, H. H. (2005). Metabolism of designer drugs of abuse. *Current Drug Metabolism*, 6(3), 259-274.
- Staeheli, S. N., Veloso, V. P., Bovens, M., Bissig, C., Kraemer, T. and Poetzsch, M. (2019). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry screening method using information-dependent acquisition of enhanced product ion mass spectra for synthetic cannabinoids including metabolites in urine. *Drug Testing and Analysis*, 11(9), 1369-1376.
- Steinberg L., Albert D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, 44(6):1764-1778.

- Straussner, S. L. A. and Fewell, C. H. (2018). A review of recent literature on the impact of parental substance use disorders on children and the provision of effective services. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(4), 363-367.
- Su, M. K., Seely, K. A., Moran, J. H. and Hoffman, R. S. (2015). Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), 562-564.
- Sugden, D. (2005). Quantitative PCR. J. M. Walker and R. Rapley (Eds.), *Medical biometrics handbook*. Totowa, New Jersey: Springer Protocols Handbooks, Humana Press, 327-345
- Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita A., Waku, K. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 215(1), 89-97.
- Sznabowicz, M., Jasiewicz, A., Iskra-Trifunovic, J., Malecka, I., Karakiewicz, B., Kotwas, A., Samochowiec J., Grzywacz, A. (2018). Case-control study analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients. *Psychiatria Polska*, 52(6), 1013-1022.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2012). *Esrar Kullanımına Bağlı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar (Madde bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 141-146.
- Taber, M. T., Zernig, G. and Fibiger, H. C. (1998). Opioid receptor modulation of feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Brain Research*, 785(1), 24-30.
- Tai, S. and Fantegrossi, W. E. (2017). Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 32, 249-262.
- Tai, S., Hyatt, W. S., Gu, C., Franks, L. N., Vasiljevik, T., Brents, L. K., Prather P.L., Fantegrossi, W. E. (2015a). Repeated administration of phytocannabinoid Delta(9)-THC or synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 induces tolerance to hypothermia but not locomotor suppression in mice, and reduces CB1 receptor expression and function in a brain region-specific manner. *Pharmacological Research*, 102, 22-32.
- Tai, S., Nikas, S. P., Shukla, V. G., Vemuri, K., Makriyannis, A. and Järbe, T. U. C. (2015b). Cannabinoid withdrawal in mice: inverse agonist vs neutral antagonist. *Psychopharmacology*, 232(15), 2751-2761.
- Tait, R. J., Caldicott, D., Mountain, D., Hill, S. L. and Lenton, S. (2016). A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology (Phila)*, 54(1), 1-13.
- Tanda, G., Pontieri, F. E. and Di Chiara, G. (1997). Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*, 276(5321), 2048-2050.

- Teama, S. (2018). DNA Polymorphisms: DNA-Based Molecular Markers and Their Application in Medicine, Liu Y. (ed.), *Genetic diversity and disease susceptibility*. IntechOpen, 25-27.
- Templeton, N. S. (1992). The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. *Diagnostic Molecular Pathology*, 1(1), 58-72.
- Teske, J., Weller, J.-P., Fieguth, A., Rothämel, T., Schulz, Y. and Tröger, H. D. (2010). Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 878(27), 2659-2663.
- Thatcher, D. L. and Clark, D. B. (2008). Adolescents at Risk for Substance Use Disorders Role of Psychological Dysregulation, Endophenotypes, and Environmental Influences. *Alcohol Research & Health*, 21(2), 168-176.
- Thomas, A., Stevenson, L. A., Wease, K. N., Price, M. R., Baillie, G., Ross, R. A. and Pertwee, R. G. (2005). Evidence that the plant cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 146(7), 917-926.
- Trachsel, D. (2012). Fluorine in psychedelic phenethylamines. *Drug Testing and Analysis*, 4(7-8), 577-590.
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M. and Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11(2), S133-S153.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G. and Kruidering-Hall, M. (2019). *Katzung & Trevor's Farmakoloji Sınav ve Gözden Geçirme*. (Çeviri ed. Bekir Faruk Erden). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. (eserin orijinali 2002’de yayımlandı), 260-261.
- Trezza, V., Baarendse, P. J. J. and Vanderschuren, L. J. M. J. (2010). The pleasures of play: pharmacological insights into social reward mechanisms. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(10), 463-469.
- Trigo, J. M. and Le Foll, B. (2016). Inhibition of monoacylglycerol lipase (MAGL) enhances cue-induced reinstatement of nicotine-seeking behavior in mice. *Psychopharmacology*, 233(10), 1815-1822.
- Tripathi, R. K. P. (2020). A perspective review on fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 188, 111953.
- Tsuang, M. T., Bar, J. L., Harley, R. M. and Lyons, M. J. (2001). The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, 9(6), 267-279.
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi [TUBİM]. (2013). *Türkiye Uyuşturucu Raporu 2013 (2012 Verileri)*. Ankara: T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü, 1-192.

- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi [TUBİM]. (2014). *Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014 (2013 verileri)*. Ankara: T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü, 1-170.
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi [TUBİM]. (2019). *Türkiye Uyuşturucu Raporu 2019*. Ankara: T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü, 1-116.
- Tyndale, R. F., Payne, J. I., Gerber, A. L, Sipe, J. C. (2007). The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(5):660-666.
- Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J. and Goda, Y. (2010). Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Science International*, 198(1-3), 31-38.
- Uhl, G. R., Koob, G. F. and Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 5-28.
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M., Fujiwara, Y., Sakai, A., Kuroda, S. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(5):515-518.
- Ulugöl, A. (2018). Kannabinoidlerin Klinikte Kullanılışı ve Terapötik Hedefler. *Türkiye Klinikleri Journal Pharmacol-Special Topics*, 6(1), 42-50.
- United Nations Office on Drugs and Crime & World Health Organisation [UNODC&WHO]. (March 2008). *Principles of Drug Dependence Treatment, discussion paper*, 1-32.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (1995). *The Social Impact of Drug Abuse*, 1-49.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2011). *Synthetic Cannabinoids in Herbal Products*, 1-26.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2015). *Global Smart Update, Legal responses to NPS: Multiple approaches to a multi-faceted problem*, 1-12.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2017). *World Drug Report 2017 Market Analysis of Synthetic Drugs*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.17.XI.7, 1-36.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2018a). *World Drug Report 2018 Booklet 3: Analysis of Drug Markets Opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.18.XI.9, 1-76.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2018b). *World Drug Report 2018 Booklet 2: Global overview of drug demand and supply, latest trends, cross-cutting issues*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.18.XI.9, 1-64.

- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2019a). *World Drug Report 2019 Booklet 5: Cannabis and Hallucinogens*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.19.XI.8, 1-76.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2019b). *World Drug Report 2019 Booklet 1: Executive Summary Conclusions and Policy Implications*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.19.XI.8, 1-56.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2019c). *World Drug Report 2019 Booklet 4: Stimulants New Psychoactive Substances*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.19.XI.8, 1-90.
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC]. (2019d). *World Drug Report 2019 Booklet 2: Global overview of drug demand and supply*. Vienna: United Nations Publication, Sales No. E.19.XI.8, 1-80.
- Vaitilingom, M., Pijnenburg, H., Gendre, F. and Brignon, P. (1999). Real-time quantitative PCR detection of genetically modified Maximizer maize and Roundup Ready soybean in some representative foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(12), 5261-5266.
- Valentine, K. and Fraser, S. (2008). Trauma, damage and pleasure: rethinking problematic drug use. *International Journal of Drug Policy*, 19(5), 410-416.
- van den Bree, M. B. M., Johnson, E. O., Neale, M. C. and Pickens, R. W. (1998). Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence*, 52(3), 231-241.
- Vandrey, R., Dunn, K. E., Fry, J. A. and Girling, E. R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and Alcohol Dependence*, 120(1-3), 238-241.
- Vink, J. M. (2016). Genetics of Addiction: Future Focus on Gene x Environment Interaction? *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(5), 684-687.
- Volkow, N. D. and Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 318-325.
- Volkow, N. D. and Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725.
- Volkow, N. D., Michaelides, M. and Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115-2140.
- Wagmann, L., Brandt, S. D., Stratford, A., Maurer, H. H. and Meyer, M. R. (2019a). Interactions of phenethylamine-derived psychoactive substances of the 2C-series with human monoamine oxidases. *Drug Testing and Analysis*, 11(2), 318-324.

- Wagmann, L., Hempel, N., Richter, L. H. J., Brandt, S. D., Stratford, A. and Meyer, M. R. (2019b). Phenethylamine-derived new psychoactive substances 2C-E-FLY, 2C-EF-FLY, and 2C-T-7-FLY: Investigations on their metabolic fate including isoenzyme activities and their toxicological detectability in urine screenings. *Drug Testing and Analysis*, 11(10), 1507-1521.
- Wang, H. and Lupica, C. R. (2014). Release of endogenous cannabinoids from ventral tegmental area dopamine neurons and the modulation of synaptic processes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 52, 24-27.
- Wells, D. L. and Ott, C. A. (2011). The "new" marijuana. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 414-417.
- Wenzel, J. M. and Cheer, J. F. (2018). Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 103-115.
- White, C. M. (2017). The pharmacologic and clinical effects of illicit synthetic cannabinoids. *Journal of Clinical Pharmacology*, 57(3), 297-304.
- Wielbelhaus, J. M., Poklis, J. L., Poklis, A., Vann, R. E., Lichtman, A. H. and Wise, L. E. (2012). Inhalation exposure to smoke from synthetic "marijuana" produces potent cannabimimetic effects in mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 316-323.
- Wiers, C. E., Cabrera, E., Skarda, E., Volkow, N. D. and Wang, G. J. (2016). PET imaging for addiction medicine: From neural mechanisms to clinical considerations. *Progress in Brain Research*, 224, 175-201.
- Wikstrom, M., Holmgren, P. and Ahlner, J. (2004). A2 (N-benzylpiperazine) a new drug of abuse in Sweden. *Journal of Analytical Toxicology*, 28(1), 67-70.
- Williams, M., Martin, J. and Galettis, P. (2019). A Validated Method for the Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(1), 10-17.
- Wilson, C. D., Tai, S., Ewing, L., Crane, J., Lockhart, T., Fujiwara, R., Radominska-Pandya A., Fantegrossi, W. E. (2019). Convulsant Effects of Abused Synthetic Cannabinoids JWH-018 and 5F-AB-PINACA Are Mediated by Agonist Actions at CB1 Receptors in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 368(2), 146-156.
- Wirz, L., Reuter, M., Felten, A., and Schwabe, L. (2018). An endocannabinoid receptor polymorphism modulates affective processing under stress. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(11), 1177-1189.
- Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 169-183.
- Wittwer, C. T. and Garling, D. J. (1991). Rapid cycle DNA amplification: time and temperature optimization. *Biotechniques*, 10(1), 76-83.
- World Health Organisation [WHO]. (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Switzerland: WHO Publications, 1-286.

- World Health Organisation [WHO]. (2019). *Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines*. Switzerland: WHO Publications, 547.
- Worob, A. and Wenthur, C. (2019) (in press). DARK classics in chemical neuroscience: Synthetic cannabinoids (Spice/K2). *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*.
- Yamamoto, T. and Takada, K. (2000). Role of cannabinoid receptor in the brain as it relates to drug reward. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 84(3), 229-236.
- Yamamoto, T., Anggadiredja, K. and Hiranita, T. (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: a role for the endocannabinoid-arachidonic acid pathway in drug reward and long-lasting relapse to drug taking. *Journal of Pharmacological Sciences*, 96(4), 382-388.
- Yano, H., Adhikari, P., Naing, S., Hoffman, A. F., Baumann, M. H., Lupica, C. R. and Shi, L. (2020). Positive allosteric modulation of the 5-HT_{1A} receptor by indole-based synthetic cannabinoids abused by humans. *The American Chemical Society Chemical Neuroscience*, 11, 1400-1405.
- Yates, W. R., Cadoret, R. J., Troughton, E. and Stewart, M. A. (1996). An adoption study of DSM-III-R alcohol and drug dependence severity. *Drug and Alcohol Dependence*, 41(1), 9-15.
- Yeomans, M. R. and Gray, R. W. (1996). Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. *Physiology & Behavior*, 60(2), 439-446.
- Yeruva, R. R., Mekala, H. M., Sidhu, M. and Lippmann, S. (2019). Synthetic Cannabinoids- "Spice" Can Induce a Psychosis: A Brief Review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 16(1-2), 31-32.
- Yıldız, S. S., Sutasir, M. N., Sigirci, S., Topcu, H., Gurdal, A., Keskin, K. and Kilickesmez, K. O. (2019). Acute effects of synthetic cannabinoids on ventricular repolarization parameters. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 47(5), 384-390.
- Youdim, M. B. H., Gross, A. and Finberg, J. P. M. (2001). Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *British Journal of Pharmacology*, 132(2), 500-506.
- Yüksel, E. (2017). Ne Demek Lazım; Uyuşturucu mu Madde Bağımlılığı mı? Uyuşturucuyla Mücadelenin Temel Kavramlarına Yönelik Uygulama ve Tartışmalar. *Anadolu Üniversitesi İletişim Bilimleri Fakültesi Uluslararası Hakemli Dergisi*, 24(2), 39-64.
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M. C., Owen, M. J. (2007). Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *British Journal of Psychiatry*, 191:402–407.
- Zangani, C., Schifano, F., Napoletano, F., Arillotta, D., Gilgar, L., Guirguis, A., Corkery J.M. Gambini O., Vento, A. (2020). (in press). The e-Psychonauts' 'Spiced' World; Assessment of the Synthetic Cannabinoids' Information Available Online. *Current Neuropsychopharmacology*.

- Zawilska, J. B. and Wojcieszak, J. (2013). Designer cathinones--an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 231(1-3), 42-53.
- Zehra, A., Burns, J., Liu, C. K., Manza, P., Wiers, C. E., Volkow, N. D. and Wang, G. J. (2019). Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *Focus (American Psychiatric Association Publishing)*, 17(2), 169-182.
- Zhang, H. Y., Gao, M., Liu, Q. R., Bi, G. H., Li, X., Yang, H. J., Gardner E.L., Wu J., Xi, Z. X. (2014). Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 111(46), E5007-5015.
- Zhang, W., Liu, H., Deng, X. D., Ma, Y., Liu, Y. (2020). FAAH levels and its genetic polymorphism association with susceptibility to methamphetamine dependence. *Annals of Human Genetics*, 84(3):259-270.
- Zhang, W., Ng, H. W., Shu, M., Luo, H., Su, Z., Ge, W., Perkins R., Tong W., Hong, H. (2015). Comparing genetic variants detected in the 1000 genomes project with SNPs determined by the International HapMap Consortium. *Journal of Genetics*, 94(4), 731-740.
- Zhao, Y., Peng, S., Jiang, H., Du, J., Yu, S. and Zhao, M. (2018). Variants in GABBR1 Gene Are Associated with Methamphetamine Dependence and Two Years' Relapse after Drug Rehabilitation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13(4), 523-531.
- Zou, S. and Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833.
- Zuo, L., Kranzler, H.R., Luo, X., Covault, J., Gelernter, J. (2007). CNR1 variation modulates risk for drug and alcohol dependence. *Biological Psychiatry*.62(6):616-626.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sk. No:14, 34662 Üsküdar / İstanbul / Türkiye
Tel: +90 216 400 22 22 Faks: +90 216 474 12 56

info@uskudar.edu.tr

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2017 /155

05.06.2017

Sayın Prof. Dr. İsmet Çok

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15 Mayıs 2017 tarihinde, 05 No.lu toplantısında değerlendirmeye almış olduğu **"Endokannabinoid Sistemde Görev Alan Bazı Reseptör ve Enzimlere Ait Genlerdeki Çeşitli Polimorfizmlerin Sentetik Kannabinoid Bağımlılığındaki Rollerin Araştırılması"** adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


 Doç. Dr. Cümrür TAŞ
 Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
 Kurulu Başkanı

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endokannabinoid Sistemde Görev alan Bazı Reseptör ve Enzimlere Ait Genlerdeki Çeşitli Polimorfizmlerin Sentetik Kannabinoid Bağımlılığındaki Rollerin araştırılması
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.İsmet ÇOK
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Toksikoloji
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nesrin DİLBAZ, Yrd.Doç.Dr.Cemal Onur NOYAN, Doç.Dr.Ela KADIOĞLU, Doç.Dr.Tijen ŞENGİZER, Arş.Gör. Beril ALTUN

KARAR BİLGİLERİ	Toplantı No: 05 Karar No: 32	Tarih: 15/05/2017
	Yukarıda bilgileri verilen girişimsel olmayan araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Cumhur TAŞ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Cumhur TAŞ	Psikiyatri/Sinirbilim	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gökben HIZLI SAYAR	Psikiyatri	Özel NİSTANBUL Nöropsikiyatri Hastanesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Abulfaz SÜLEYMANOV	Sosyoloji	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Barış BULUNMAZ	Medya Çalışmaları ve İletişim	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Asil ÖZDOĞRU	Psikoloji	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Yavuz GÜLER	Psikoloji	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Fatma Duygu KAYA YERTUTANOL	Psikiyatri	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Meltem NARTER	Psikoloji	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN	Biyokimya	Üsküdar Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanının

*:Toplantıda Bulunma

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cumhur TAŞ

İmza:

EK-2. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği İzin Yazısı



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : 16867222-604.01.01
Konu : Beril ALTUN'un
Tez Çalışması Hk.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE
(Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı)
(Rektörlük Kampüsü, Emniyet Mah. Bandırma Cad. No: 6/6 06500 Yenimahalle / Ankara)

İlgi : a) 13/05/2019 tarihli ve 71211201-16358 sayılı yazı.
b) 28/05/2019 tarihli ve 32900231-604.01.01-952 sayılı yazı.

İlgi a) sayılı yazınız ile Üniversiteniz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğrencisi ve ÖYP Araştırma Görevlisi **Beril ALTUN'un "Endokannabinoid Sistemde Görev Alan Bazı Reseptör ve Enzimlere Ait Genlerdeki Çeşitli Polimorfizmlerin Sentetik Kannabinoid Bağımlılığındaki Rollerinin Araştırılması"** adlı doktora tez çalışmasını, Kurumumuza bağlı Üniversiteniz tarafından talep edilen hastanenin AMATEM Birimi'nde yapma talebi Müdürlüğümüze iletilmiştir. Hastanenin ilgi b) sayılı yazısı ile uygun görüş bildirilen çalışma, Müdürlüğümüz tarafından onaylanmıştır.

Beril ALTUN, çalışmanın bitiminde bir nüshasını elektronik ortamda ve doküman halinde Müdürlüğümüze teslim edilmesi gerektiği ve konunun çalışmada adı geçen **Beril ALTUN'a** tebliği hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır.
Uz. Dr. Hasan Basri VELİOĞLU
Vali a.
Başkan

İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIĞIN GELİŞTİRİLMESİ BİRİMİ
25/10/2019 16:35
16867222-604.01.01-E.3332
00104340907
GÜVENLİ ELEKTRONİK İMZALANMIŞTIR
25/10/2019

Seyitnizam Mah. Mevlana Cd. No:85, 34015 Kat: 1 Oda No: 102 Zeytinburnu/İst.
Sağlığın Geliştirilmesi Birimi
Telefon: Faks No:

e-Posta: arzu.sarmusak@saglik.gov.tr İnt.Adresi: www.istanbulsaglik.gov.tr

Bilgi için: Arzu SARMUSAK

FİRMA

Telefon No: 0212 638 33 99 - 3102

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden d4801518-7326-447c-9ede-bae3fee5c866 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2. (devam) İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü ve Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği İzin Yazısı



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Erenköy Ruh Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ERENKÖY RUH VE SINIR
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ -
ERENKÖY RUH VE SINIR İNSAN KAYNAKLARI BİRİMİ
28/05/2019 09:44 - 32900231 - 604.01.01 - E.952
00094461364

Sayı : 32900231-604.01.01
Konu : Beril ALTUN'un Tez Çalışması

İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlığın Geliştirilmesi Birimi

İlgi : 15/05/2019 tarihli ve 16867222-604.01.01-1905 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazı ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğrencisi ve ÖYP Araştırma Görevlisi Beril ALTUN'un **"Endokannabinoid Sistemde Görev Alan Bazı Reseptör ve Enzimlere Ait Genlerdeki Çeşitli Polimorfizmlerin Sentetik Kannabinoid Bağımlılığındaki Rollerinin Araştırılması"** adlı doktora tez çalışmasını, kurumumuza bağlı AMATEM'de yapma talebi uygun bulunmuştur.

Gereğini arz ederim.

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Rabia BİLİCİ
Başhekim

ERENKÖY RUH VE SINIR HASTALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ

Telefon: Faks No:

e-Posta: yonca.kemaloglu@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
yonca.kemaloglu@saglik.gov.tr

Bilgi için: Yonca KEMALOĞLU

HEMŞİRE

Telefon No: 02163025959-212

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 670308e8-6f3f-4c48-8134-9fc25a276ac4 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Madde bağımlılığı; zararlı sonuçlar doğurduğu bilinmesine rağmen tekrarlayan düzende madde arayışı ve kullanımı ile karakterize kronik bir hastalık ve sosyal bir sorundur. Bilimsel veriler, hastalığın bireysel ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Bireysel faktörler arasından son yıllarda tartışılan konulardan biri de bağımlılıkta rol oynadığı düşünülen genler ve bu genlerdeki polimorfizmlerdir. Bu bilgiler ışığında, mevcut bilimsel verilere katkı sağlamak amacıyla Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. İsmet ÇOK'un sorumlu araştırmacısı olduğu **“Endokannabinoid Sistemde Görev Alan Bazı Reseptör ve Enzimlere Ait Genlerdeki Çeşitli Polimorfizmlerin Sentetik Kannabinoid Bağımlılığındaki Rollerinin Araştırılması”** isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Bu çalışmada, Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de giderek büyüyen bir sorun haline gelen sentetik kannabinoid (halk arasında bonzai olarak adlandırılan) bağımlılığının genetik boyutuna ve yatkınlığa yönelik bir değerlendirme yapılması amaçlanmaktadır. Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÜSBAUMER) ile ortaklaşa yürütülecek bu çalışmada, kuruma başvurmuş olan sentetik kannabinoid bağımlılarından (100 örnek) ve sentetik kannabinoid bağımlılığı olmayan sağlıklı-gönüllü bireylerden (100 örnek) alınacak kan örneklerinden yararlanılacaktır. Bu kan örneklerinde bağımlılıkta rolü olduğu düşünülen üç farklı gen, G.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji laboratuvarlarında çalışılacak ve bu genlerdeki bireysel farklılıklar kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmaya, “gönüllü verici” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden 1mL kan örneği alınacaktır. Ayrıca size verilecek olan anket sorularını cevaplamak dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Araştırmacı, gönüllülerden elde ettiği sonuçları sadece araştırmayı yürütmek için kullanacak olup, katılımcı kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimlik bilgileri gizli kalacaktır.

EK-3. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Mevcut araştırmanın sağlığını üzerinde yaratabileceği herhangi olumsuz bir durum veya tam tersi klinik yarar söz konusu değildir. Kan alma işleminin uygunluğuna, işlem öncesinde alınacak anamnez sonucunda uzman hekim tarafından karar verilecek ve işlem, hasta haklarına ve etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirilecektir. Kan alma işlemine uygun olmamanız ve 18 yaşından küçük olmanız durumunda çalışmaya katılımınız mümkün olmayacaktır.

Çalışmada yer alınıp alınmaması tamamen size bağlı olup gönüllülük esasına dayalıdır. İsteddiğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Eğer katılmaya karar vererseniz, yazılı **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu** imzalanmak üzere size verilecektir. Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz. Bu formun tarafınızca imzalanması durumunda, orijinal tıbbi kayıtlarınıza, doktorunuz/araştırmacı, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer sağlık otoriteleri doğrudan erişim hakkına sahip olacaklardır.

Katılımcı Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini ve kendi isteğine bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğini biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, katılımı kabul ediyorum ve katılımcıya araştırma kapsamında alınacak olan idrar, kan ve ağız içi epitel örneklerinin;

- ☐ "Yalnızca bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.",
- ☐ "İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum."
- ☐ "Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum."

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

EK-3. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı;***Adı, soyadı:******Adres/Tel:******Tarih:******İmza:******Katılımcı ile görüşen araştırmacı;******Ad, soyadı, unvanı:******Adres/Tel (24 saat ulaşılabilir):******İmza:******Görüşme tanığı;******Adı, soyadı, unvanı:******Adres/Tel:******İmza:***

EK-4. Anket Formları

Sentetik Kannabinoid Kullanan Bireyler için Anket Formu**Tarih:****Sıra No:****1. Yaşı:****2. Cinsiyeti** ☐ Erkek ☐ Kadın**3. Eğitim durumu:**İlk ☐ Orta ☐ Lise ☐ Yüksek ☐**4. Vücut ağırlığı (kg)****5. Boyu (cm):****6. Mesleği:****7. Sigara içiyor musunuz?**

Evet

Hayır

8. Sigarayı ilk denediğinizde kaç yaşındaydınız**9. Maddeyi ilk denediğinizde kaç yaşındaydınız.....****10. Ne kadar süredir sentetik kannabinoid (Bonzai, Jamaika, Skank...) kullanıyorsunuz?**3 ay ☐3-6 ay ☐6 ay- 1 yıl ☐1-2 yıl ☐2 yıldan daha fazla ☐**11. Hangi sıklıkla sentetik kannabinoid (Bonzai, Jamaika, Skank...) kullanıyorsunuz?**Her gün ☐Haftada 1-2 kez ☐Ayda 1 kez ☐

EK.4. (devam) Anket Formları

12. Kullandığınız sentetik esrarın adını (Bonzai, Jamaika, Skank, AM, JWH...) biliyor musunuz?

Hayır ☐

Evet ☐ ise adını belirtiniz

13. Daima aynı maddeyi mi kullanıyorsunuz?

Evet ☐

Hayır ☐ ise adlarını belirtiniz.....

14. .Bonzai dışında başka bir madde kullandınız mı?

Alkol

Esrar

Eroin

Metamfetamin

Ecstasy, şeker, hap

Tiner, Bally

Kokain

15. Şu anda herhangi bir sağlık sorunuz var mı?

Evet ☐

Belirtiniz...

Hayır ☐

16. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?

Evet ☐ Adı nedir?

Ne kadar süredir?

Hayır ☐

17. Vitamin ve mineral takviyesi alıyor musunuz?

Evet ☐

Adı nedir?

Hangi sıklıkla?

Hayır ☐

18. Ailenizde veya sizde herhangi bir genetik hastalık mevcut mu?

Evet ☐

Belirtiniz...

Hayır ☐

19. Ailenizde sizden başka sigara bağımlılığı problemi olan var mı?

Evet ☐

Yakınlık Derecesini Belirtiniz...

Hayır ☐

20. Ailenizde sizden başka madde ya da alkol bağımlılığı problemi olan var mı?

Evet ☐

Yakınlık Derecesini Belirtiniz...

EK.4. (devam) Anket Formları

Kontrol Grubu Bireyleri İçin Anket Formu**Tarih:****Sıra No:****1. Yaş:****2. Cinsiyet:** Erkek ☐ Kadın ☐**3. Eğitim durumu:**İlk ☐ Orta ☐ Lise ☐ Yüksek ☐**4. Vücut ağırlığı (kg):****5. Boy (cm):****6. Mesleğiniz:****7. Şu anda herhangi bir sağlık sorunuz var mı?**Evet ☐ Belirtiniz...Hayır ☐**8. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?**Evet ☐ Adı nedir? Ne kadar süredir?Hayır ☐**9. Ailenizde veya sizde herhangi bir genetik hastalık var mı? (Kanser, diyabet, hipertansiyon gibi...)**Evet ☐ Belirtiniz...Hayır ☐**10. Sigara kullanıyor musunuz? Ne sıklıkla?**Evet ☐ Ne kadar süredir?☐ günde 1-10 adet ☐ günde 10-20 adet ☐ günde 1 paketten fazlaHayır ☐**11. Alkol kullanıyor musunuz? Ne sıklıkla?**Evet ☐☐ 1 kez/hafta ☐ 2-3 kez/hafta ☐ 4-5 kez/haftaHayır ☐**12. Sigara ve alkol dışında herhangi bir bağımlılık yapıcı madde denediniz mi/halen kullanıyor musunuz?**

- ☐ Denedim ancak düzenli kullanmıyorum
- ☐ Denedim ve halen kullanmaya devam ediyorum
- ☐ Hiç denemedim

EK.4. (devam) Anket Formları

12. soruya cevabınız Evet ise;

13. Bağımlısı olduğunuzu düşündüğünüz maddeyi bırakmayı hiç denediniz mi?

Evet ☐

Hayır ☐

13. soruya cevabınız Evet ise;

14. Bırakma denemenizde başarılı oldunuz mu?

Evet ☐

Hayır ☐

15. Ailenizde sizden başka sigara ve alkol de dahil olmak üzere madde bağımlılığı problemi olan var mı?

Evet ☐ Yakınlık Derecesini Belirtiniz...

Hayır ☐

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ALTUN, Beril
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 27.07.1987 / Konya
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 05068201282
 e-mail : berilaltun@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	G.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji	Devam ediyor
Yüksek lisans	G.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji	2014
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Selçuklu Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-Devam ediyor	G.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji ABD	Araştırma Görevlisi
2011	Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi	Eczacı

Yabancı Dil

İngilizce (İleri seviye)

Almanca (Başlangıç)

Yayınlar

Kadıoğlu E., Altun B., İpek Ç., Döğer E., Bideci A., Attaran H. and Çok İ. (2018). The role of *DENND1A* and *CYP19A1* gene variants in individual susceptibility to obesity in Turkish population-A Preliminary Study. *Molecular Biology Reports*, 45, 2193–2199.

Altun B., Çok İ. (2018). Yeni psikoaktif maddeler: Sentetik katinonlar. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 136-45.

Fakıoğlu DM., Altun B. and Albayrak A. (2019). Streptomycin induced ototoxicity in patient with Brucellosis. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports*, 27(2), 99-102.

Altun B., Çok İ. (2020). Psychoactive bath salts and neurotoxicity risk. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(2), 235-241.

Fakıoğlu DM., Altun B. (2020). New therapeutic approaches in cystic fibrosis. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, (Baskıda).

Hobiler

Spor yapmak





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

