



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**EROİN VE METAMFETAMİNİ BİRLİKTE KULLANAN
BİREYLERDE *PDYN VNTR* POLİMORFİZMİ GENOTİP
FREKANSLARININ BELİRLENMESİ**

Merve AK

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EROİN VE METAMFETAMİNİ BİRLİKTE KULLANAN
BİREYLERDE *PDYN VNTR* POLİMORFİZMİ GENOTİP
FREKANSLARININ BELİRLENMESİ**

Merve AK

DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ

ANKARA

2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum **“Eroin ve Metamfetamini Birlikte Kullanan Bireylerde PDYN VNTR Polimorfizmi Genotip Frekanslarının Belirlenmesi”** başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve AK

Tarih: .../.../2023

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Adli Genetik Anabilim Dalında

Merve AK tarafından hazırlanan “Eroin ve Metamfetamini Birlikte Kullanan Bireylerde *PDYN* VNTR Polimorfizmi Genotip Frekanslarının Belirlenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2023

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

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

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Bağımlılık	1
1.1.1. Madde Kullanım Bozukluğu	2
1.2. Eroin	5
1.2.1. Eroin: Tarihçe	6
1.2.2. Eroin: Etiyoloji	7
1.2.3. Eroin: Epidemiyoloji	8
1.2.4. Eroin Kullanım Bozukluğu	9
1.2.5. Eroin: Tolerans ve Yoksunluk	10
1.2.6. Eroin: Toksikodinamik	11
1.2.7. Eroin: Toksikokinetik	12
1.3. Metamfetamin	13
1.3.1. Metamfetaminin Tarihçesi	14
1.3.2. Etiyoloji	15
1.3.3. Epidemiyoloji	15
1.3.4. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu	17
1.3.5. Metamfetamin: Tolerans ve Yoksunluk	19
1.3.6. Metamfetamin: Toksikodinamik	19
1.3.7. Metamfetamin: Toksikokinetik	21
1.4. Eroin-Metamfetamin Birlikte Kullanımı	22
1.5. Endojen Opioid Sistem	23
1.5.1. Endojen Opioid Sistem: Opioidler	27
1.5.2. Endojen Opioid Sistem: Psikostimülanlar	29
1.6. Madde Kullanım Bozukluğu ve Genetik Faktörler	31
1.7. PDYN	33
1.7.1. PDYN 68-bç VNTR Polimorfizmi	35
1.8. Amaç	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Gereçler	37
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	38
2.2. Yöntem	38
2.2.1. Olgü Seçimi	38
2.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	40
2.2.3. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu	41

2.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	42
2.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi	45
2.2.6. İstatiksel Analiz	46
3. BULGULAR	48
3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi	48
3.2. <i>PDYN</i> 68-bç VNTR Polimorfizminin Analiz Sonuçları	55
4. TARTIŞMA	57
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	70
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	72
EKLER	94
Ek-1. Etik Kurul Onayı	94
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

ÖNSÖZ

Madde kullanım bozukluğuna genetik yapının etkisinin belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için önem teşkil etmektedir. Bu çalışma; eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerde *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmin genotip frekanslarının belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Türkiye’de *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin ve metamfetamini birlikte kullanıcıları üzerindeki etkisi ilk defa araştırılmıştır.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan, değerli vaktini ve bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ’ye, kendisinden pek çok şey öğrendiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN-KOTİLOĞLU’na ve çalışma örneklerinin toplanma sürecinde yardımcı olan Uzm. Dr. Mustafa DANIŞMAN’a teşekkür eder ve minnettarlığımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, hepsi birbirinden özel ve değerli ekip arkadaşlarım Sariye Aybüke YILDIRIM, Irmak DAL, Mukaddes Asena YILDIRIM ve Rabia YURDAKUL’a, her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli arkadaşım Kübra KESER’e, maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve neşe kaynağım olan kedim Ceku’ya sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APD	: Amerikan Psikiyatri Derneği
arcN	: Arkuat çekirdeği
bç	: Baz çifti
CAA	: Çeyrekler arası açıklık
DA	: Dopamin
DAT	: Dopamin taşıyıcı (DAT)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	: Deoksinükleotitfosfat
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKB	: Eroin kullanım bozukluğu
EMCDDA	: Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
EtBr	: Etidyum Bromür
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GRK	: G-protein Bağlı Kinazlar
M.Ö.	: Milattan Önce
MAO	: Monoamin oksidaz
MAPK	: Mitojen Aktif Protein Kinaz
MDMA	: 3,4-metilendioksimetamfetamin
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
MKB	: Metamfetamin kullanım bozukluğu
mRNA	: Mesajcı RNA
Nacc	: Nükleus Akümbens
NET	: Norepinefrin taşıyıcı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<i>PDYN</i>	: Prodinorfin
<i>PENK</i>	: Proenkefalin

PFC	: Prefrontal Korteks
PNOG	: Pronosiseptin
POMC	: Proopiomelanokortin
SERT	: Serotonin taşıyıcı
TBE	: Tris Borat EDTA
TBMM	: Türkiye Büyük Millet Meclisi
UNODC	: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
VMAT-2	: Veziküler monoamin taşıyıcı tip-2
VNTR	: Değişken Sayılı Ardışık Tekrarlar
VTA	: Ventral Tegmental Alan
δ	: Delta
κ	: Kappa
μ	: Mü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Eroinin moleküler yapısı	5
Şekil 1.2. 2019-2021 Eroin yakalama miktarları, olay ve şüpheli sayıları	9
Şekil 1.3. Eroinin merkezi sinir sistemine etkisi	12
Şekil 1.4. Eroin ve metabolitlerinin biyotransformasyonu	13
Şekil 1.5. Metamfetaminin kimyasal yapısı	13
Şekil 1.6. Metamfetaminin L (a) ve D (b) izomerleri	14
Şekil 1.7. 2019-2021 yılları arasında metamfetamin yakalama miktarları	16
Şekil 1.8. Metamfetaminin nöronlardaki moleküler mekanizması	20
Şekil 1.9. Metamfetaminin vücutta biyotransformasyonu	22
Şekil 1.10. <i>PDYN</i> geninin genomik yapısı ve genotiplendirilmiş polimorfizmlerin yeri	35
Şekil 2.1. PCR ile çoğaltılan bölge	44
Şekil 2.2. <i>PDYN</i> 68-bç VNTR polimorfizminin PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü	46

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Opioid reseptörler ve özellikleri	27
Çizelge 2.1.	<i>PDYN</i> 68-bç VNTR polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları	44
Çizelge 2.2.	<i>PDYN</i> 68-bç VNTR polimorfizmi için PCR’da kullanılan Forward (F) ve Reverse (R) primerlerinin özellikleri	44
Çizelge 2.3.	<i>PDYN</i> 68-bç VNTR gen polimorfizmi için optimize edilen PCR programı	44
Çizelge 3.1.	Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri	51
Çizelge 3.2.	Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik verileri	54
Çizelge 3.3.	Eroin-metamfetamin birlikte kullanan bireylerin eroin ve metamfetamin kullanımları	55
Çizelge 3.4.	<i>PDYN</i> 68-bç VNTR polimorfizminin alel frekansları	55
Çizelge 3.5.	<i>PDYN</i> 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekansları	56

1. GİRİŞ

1.1. Bağımlılık

Latince’de “kendisini bir şeye ya da başkasına adanmak” ya da “birisine köle olmak” anlamlarına gelen “addicere” kelimesinden günümüze gelmiş olan “Addiction”, dilimize “bağımlılık” olarak geçmiştir (Walters ve Gilbert, 2000; Abadinsky, 2011). “Addiction” İngilizce’de “alışkanlık, müptela olma” anlamlarında kullanılır. Uzbay (2015), madde kullanım bozukluğundaki farmakolojik bağımlılığı; “addiction” değil, “dependence” sözcüğünün karşıladığını belirtmekle birlikte “dependence” sözcüğünü bir maddenin tekrarlayan kullanımı sonucu oluşan yoksunluk krizinin üstesinden gelebilmek için madde kullanımının sürdürülmesi ve buna zorunlu hissetme hali olarak ifade etmektedir.

İnsan mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranış olarak nitelendirilen “bağımlılık”; bir varlık, kişi ya da nesneye duyulan baş edilemez ve önlenemez istek olarak tanımlanır. Bedenlerine, mental sağlıklarına ve sosyal yaşamlarına zarar verse dahi belirli bir eyleme devam etme ve bunu sürdürmeye dair engellenemez bir istek duyulması halidir (Uzbay, 2009). Abadinsky’a (2011) göre alkol, madde, internet, kumar, alışveriş, seks vb. fark etmeksizin bütün bağımlılıkların ortak noktası, olumsuz sonuçlarına rağmen aynı davranışa devam edilmesidir.

Madde bağımlılığını tanımlamak adına, bilim insanları arasında “addiction” ya da “dependence” kelimeleri arasında fikir ayrılığı yaşanmaktadır. Güncel olarak “madde bağımlılığı” DSM-V’te önerildiği üzere “madde kullanım bozukluğu” olarak adlandırılmakta ve gözlemlenen semptomlara göre şiddeti belirlenmektedir (O’Brien, 2011).

1.1.1. Madde Kullanım Bozukluğu

XIV. yüzyıl Fransa'sında kuru otlardan hazırlanan maddeleri ifade etmek için türetildiği düşünülen, “kuru madde” anlamına gelen “drogue” kelimesi, İngilizce'ye “drug” olarak geçmiştir. “Drug” kelimesi hem yasal hem de yasadışı ilaçlar için kullanıldığı için kavram karmaşasına yol açmaktadır (Maisto ve ark., 2008).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre “drug” olarak belirtilen “madde” kavramı; vücuda alındığında kişinin merkezi sinir sistemine tesir eden; biliş, arzu, hissetme gibi zihinsel süreçlerini etkileyen ve psikolojik ve/veya fiziksel bağımlılık oluşturma potansiyeline sahip ajanlar (maddeler) olarak açıklanmaktadır (DSÖ, 1994; Işık, 2013).

Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) Araştırma Komisyon Raporu'nda (2008) maddeyi “beyin işlevlerini doğrudan etkileyerek bedensel, ruhsal, davranışsal ve bilişsel değişimlere yol açan, bağımlılık oluşturan ve tutum üzerine etkili yaşam için gerekli olmayan her türlü tıp içi ve dışı doğal ve sentetik unsurlar” şeklinde tanımlamıştır (TBMM AKR, 2008).

“Uyuşturucu” olarak adlandırılan, kişi üzerinde yukarıda bahsi geçen etkileri olan tütün, alkol, esrar, kokain, amfetamin, tiner, eroin gibi maddeler halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Halk arasında bu maddelerin hepsi için her ne kadar “uyuşturucu” kelimesi kullanılsa da “uyuşturucu” olarak nitelendirilen maddelerin bir kısmı “uyarıcı” özelliktedir (Uzbay, 2009). Bu durum anlam ve kavram karmaşasına neden olmakla birlikte söz konusu maddelerle ilgili terminolojik çalışmalar yapılmaktadır.

Madde kullanım bozukluğu; çevresel, genetik, epigenetik ve kullanılan maddeye bağlı faktörlerin neden olduğu, son derece önemli tıbbi, ekonomik ve sosyal problemlere neden olan, kompleks, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır (Levrant ve ark., 2012).

Amerikan Psikiyatri Derneği'ne (APD) göre madde kullanım bozukluğu; bireyin psikoaktif madde kullanımını kontrol edememesi ve olumsuz sonuçlarının bilincinde olmasına rağmen madde kullanımını sürdürmesi sonucu oluşan psikolojik, fiziksel, bilişsel ve davranışsal semptomlar bütünüdür (APD, 1987). Madde kullanım bozukluğu, yakın geçmişte “ahlaki bozukluk” veya “iradesizlik” olarak görülürken artık tedavi edilebilen kompleks bir hastalık olarak görülmektedir (Morrison, 2008).

Günlük hayatta “bağımlılık yapan madde” anlamında “uyuşturucu” kelimesi kullanılmaktadır ve uyuşturucu veya uyarıcı fark etmeksizin bütün maddeler için aynı ifade tercih edilmektedir. Örneğin; kokain ve amfetamin “uyuşturucu” değil “uyarıcı” özellikte maddelerdir ancak bağımlılık da yapmaktadır. DSM-V’de önerildiği üzere “madde kullanım bozukluğu” ifadesinin kavramsal açıdan daha doğru olduğu düşünülmektedir (O’Brien, 2011).

Amerikan Psikiyatri Derneği (APD), 2013 yılında DSM V kılavuz kitapçığında madde kullanım bozukluğu kriterlerini belirlemiştir. Bireylerin 3 aydan uzun, 12 aydan kısa bir süre içerisinde, DSM V’de sıralanan 11 belirtinin 2-3 tanesi “hafif”, 4-5 tanesi “orta”, 6 veya daha fazlasını göstermesi durumunda “şiddetli” olmak üzere “madde kullanım bozukluğu” teşhisi derecelendirilmiştir (DSM V, 2013; Hasin ve ark., 2013). Bu belirtiler aşağıda verilmiştir.

1) Maddenin keyif verici etkisini daha yüksek yaşayabilmek için doz artırılması veya aynı dozun tekrarlı bir şekilde alınması. Bir diğer deyişle tolerans gelişmesi.

2) Madde alınmadığında yoksunluk hissedilmesi, maddenin aşırılması ve madde temin edildiğinde yaşanan krizin hafiflemesi veya ortadan kalkması.

3) Maddenin daha sık ve daha yüksek miktarlarda tüketilmeye başlanması.

4) Kişinin zamanını ve ekonomik gelirinin büyük kısmını madde aramaya, temin etmeye ve stoklamaya yönelik harcaması.

5) Madde kullanımı ile ilgili kişinin kendini kontrol etmeye veya maddeyi bırakmaya dair başarısız girişimlerin olması.

6) Kullanılan maddenin kişide fiziksel ve psikolojik sorunlara yol açması ancak bütün bu sorunların bilincinde olduğu halde madde kullanımına devam edilmesi, vazgeçememe hali.

7) Kişinin sosyal çevresini ve iş hayatını ihmal etmesi, bunlara yönelik aktivitelerin giderek azalması.

8) Madde kullanımının önemli sorumlulukların yerine getirilememesine sebep olması ancak madde kullanımına devam edilmesi.

9) Madde etkisi altında iken fiziksel olarak tehlikeli davranışlarda bulunulmasına (örneğin; araba kullanmak) rağmen madde kullanımına devam edilmesi.

10) Madde kullanımı nedeniyle kişinin sosyal açıdan problemler yaşamasına rağmen madde kullanımına devam etmesi.

11) Kişinin madde aşırması, özlem duyması.

Madde kullanım bozukluğu araştırmalarında insan denek kullanımında pek çok etik ve teknik zorlukla karşılaşılmaktadır. Bu nedenle çalışmalar insan deneklerin yanı sıra hayvan deneklerle çalışılmış ve buna uygun modeller geliştirilmiştir. Madde kullanım bozukluğu ile ilgili ilk çalışmalar maymunlar üzerinde yapılmıştır (Spragg, 1940). İnsanların ve insan olmayan primatların

narkotik maddelere verdikleri tepkilerin benzer olması, nörofarmakolojik ve davranışsal çalışmalarda hayvanların kullanılmasına zemin hazırlamıştır.

Madde kullanımına uzun süre ara verilse bile madde kullanım bozukluğu tanısı almış kişilerde tekrardan madde kullanımı nüksedebilir. Bu durum “aşırma” olarak bilinir ve maddenin kişide oluşturduğu etkileri tekrar deneyimlemeye yönelik yoğun arzudur (Rankin ve ark., 1979; Markou ve ark., 1993). Daha önce tüketilmiş bir maddeyi tekrar tüketmeye dayalı bir motivasyon olarak tanımlayabileceğimiz “madde aşırması” uzun süreli bir yoksunluk döneminden sonra, maddenin düzenli kullanımı sırasında ya da bilişsel veya çevresel çağrışımlar sonucu nüksedebilir (Bolles, 1975; Stewart ve ark., 1984; Robinson ve Berridge, 1993). Strese ve madde kullanımı ile ilgili çevresel uyaranlara maruz kalmak da madde arayışına girmenin sebepleri olarak sıralanabilir (Shalev ve ark., 2002).

1.2. Eroin

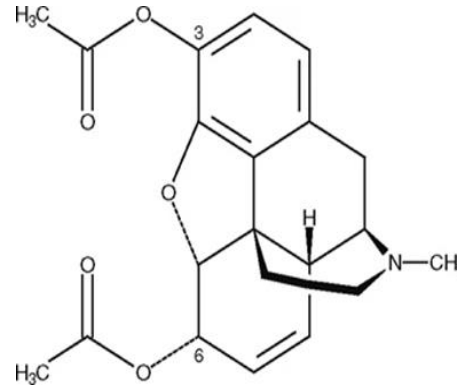
IUPAC adı: (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol asetat

Kimyasal formül: C₂₁H₂₃NO₅

Moleküler ağırlık: 369,40g/mol

Erime noktası: 173 °C (Saad ve ark., 2018).

Kaynama noktası: 215,5°C



Şekil 1.1. Eroinin moleküler yapısı (Rook ve ark., 2006).

Eroin (diasetilmorfin); morfinin yapısında 3. ve 6. pozisyonlarında bulunan hidroksil gruplarının diasetillenmiş halidir ve yarı-sentetik bir afyon alkaloidi türevidir. Farmakolojik açıdan morfinden çok daha güçlü bir etkiye sahiptir. Eroin, moleküler yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerinden morfine göre daha hızlı geçmektedir (Kreek ve ark., 2019).

1.2.1. Eroin: Tarihçe

Latince adı “*Papaver Somniferum*” olan, haşhaş bitkisinden elde edilen ve tarihte bilinen en eski ilaçlardan biri olan afyonun kullanımı Mısırlılar (M.Ö. 2000) ve Sümerler’e (M.Ö. 4000) kadar uzanmaktadır (Simon, 1991). Afyon, haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış tohum kapsülünden alınan sütün kurutulması ile elde edilir. Kelime olarak “afyon” Yunanca’da “meyve suyu” anlamına gelen “ωπος” kelimesinden türetilmiştir ve Theophrastus (M.Ö. 300) tarafından “mekonion” olarak bahsedilmiştir (Gerrits ve ark., 2003). Haşhaş bitkisinden elde edilen afyon binlerce yıl boyunca ağrı kesici olarak, ishal tedavisinde ve bilişsel değişiklikler sağlamak amacıyla kullanılmıştır (Brownstein, 1993).

Haşhaş bitkisi İran’da M.Ö. üçüncü binyılın sonuna kadar yetiştirilmiş ve Arap tüccarlar tarafından Orta Doğu’dan Çin ve Hindistan’a sorasında Avrupa’ya getirilmiştir (Cruz, 2022). Dünya çapında tanınması ve kullanılması sonucunda da analjezik etkileri üzerinde yapılan çalışmaların artmasının yanı sıra opioid kullanım bozukluğu vakaları da artmaya başlamış ve bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Hosztafi, 2001).

X. yüzyılda anestezi madde olarak kullanılmaya başlanmış ve kullanımı yaygınlaştıkça bağımlılık yapıcı özellikte olduğu fark edilmiştir. Alman bir eczacı olan Fredrich Serturmer tarafından 1806 yılında, afyon haşhaşından morfin izole edilmiştir (Courtwright, 2009). Fredrich Serturmer, izole ettiği bu maddeye verdiği “Morphium” ismini, Yunan Mitolojisi’nde düşler tanrısı olarak bilinen Morpheus’tan esinlenerek vermiştir. Uzun bir süre ağrı kesici ve bağımlılık yapıcı özelliklerin ayırılmasına yönelik çalışmalar 1900’lerde eroin de dahil olmak üzere pek çok molekülün üretilmesiyle sonuçlanmıştır (Gerrits ve ark., 2003).

Eroin; ilk olarak 1874 yılında, İngiliz kimyager C. R. Alder Wright tarafından morfinden sentezlenmiştir. İlk sentezinden 23 yıl sonra Almanya’da, Bayer Firmasında çalışan kimyager Felix Hoffmann tarafından yeniden sentezlenmiş ve güçlü, görkemli anlamına gelen “Heroin” adı ile piyasaya sürülmüştür (Taş ve Day,

2016). Morfinden çok daha güçlü olan eroin de bağımlılık yapıcı özelliği fark edilene kadar tıbbi amaçlar için kullanılmıştır (Gerrits ve ark., 2003).

Eroin ilk sentezlendiği zamanlar “morfinin bağımlılık yapmayan versiyonu” olarak tanıtılmış ve morfinden daha yüksek ve güçlü bir bağımlılık yapma potansiyeli olduğunun anlaşılması uzun yıllar almıştır. 20. yüzyıl boyunca bu konuda yapılan araştırmalarda meperidin ve metadon gibi pek çok madde sentezlenmiştir. Teknolojik ve bilimsel gelişmelerle birlikte kısmi opioid agonisti olan buprenorfin ve saf opioid antagonisti olan nalokson keşfedilmiştir (Gerrits ve ark., 2003).

1.2.2. Eroin: Etiyoloji

Opioid kullanım bozukluğunun çevresel, biyolojik, genetik ve psikososyal faktörlerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Brat ve ark., 2018). Yapılan çalışmalar, madde kullanım bozukluğunun biyolojik faktörleri olarak dopamin gibi beyin temel nörotransmitterlerinin eksikliği ve kişilerin bu eksikliği çeşitli maddeler ile gidermeye yatkın olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda, madde kullanım bozukluğu tanısı alan birinci derece akrabalara sahip bireylerin opioid kullanım bozukluğu geliştirme riskinin daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Dick ve Agrawal, 2008). Opioid kullanım bozukluğu tanısı alan ve opioid kullanımını sürdüren bireylerden oluşan sosyal çevrenin de bireylerde opioid kullanım bozukluğunun oluşması açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Opioid reçete edilen hastaların bir süre sonra kullandıkları ilacı suistimal etme ihtimali de söz konusudur. Çocukluklarında istismar ve travma öyküsü bulunan, depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu tanısı alan bireylerde opioid kullanım bozukluğu görülme ihtimali diğer bireylere göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Sharma ve ark., 2016). Opioidler, beyindeki ödül devresinin temel elemanlarından biri olan dopamin reseptörlerinin aşağı regülasyonunu (down-regulation) aktive ettikleri için güçlü bir pozitif pekiştirme özelliğine sahiptir. Kronik opioid kullanıcılarında fizyolojik bağımlılık gelişimi sonrası yaşadıkları opioid yoksunluğu, opioid kullanımına teşvik eden oldukça güçlü bir negatif pekiştiricidir.

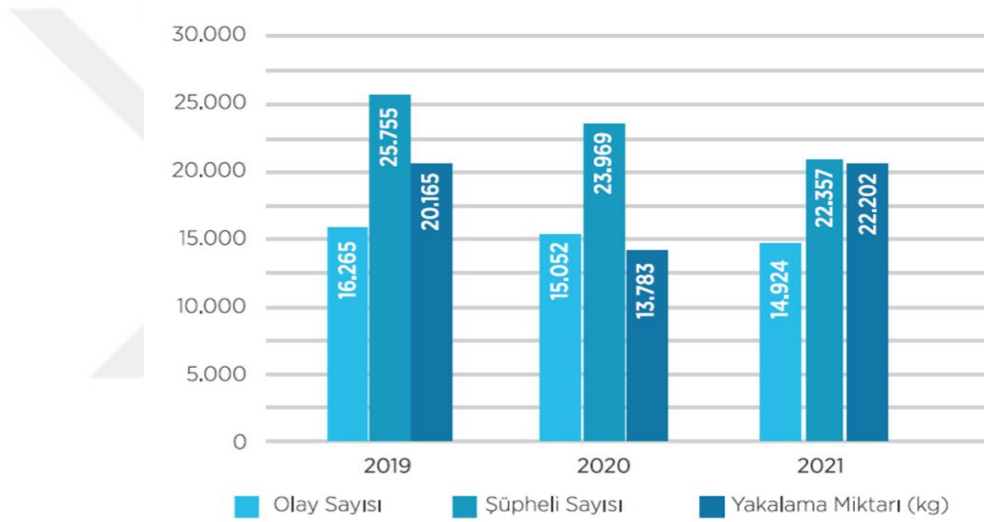
Opioid yoksunluğu ishal, bulantı, kramplar, titreme vb gibi fiziksel belirtiler olduğu gibi anksiyete ve depresyon gibi psikolojik birtakım rahatsızlıklara da sebebiyet vermektedir (Sharma ve ark., 2016). Opioidlere erişimin, opioid kullanım bozukluğunun çevresel faktörleri arasında en önemlisi olduğu düşünülmektedir. Eroinin kolay erişilebilir olması ve reçete edilen opioid analjezikleri, opioid kullanım bozukluğunun yaygınlaşmasında önemli iki faktör olarak bildirilmektedir. Reçete edilen opioid analjeziklerin, 1999-2010 yılları arasında kişi başına satışının kilogram cinsinden dört katına çıktığı tespit edilmiştir. Bu oran ile aşırı dozdan ölen kişi sayısı veya opioid kullanım bozukluğu için tedavi başvuru oranları arasında paralellik olduğu raporlanmıştır (Volkow ve ark., 2014).

1.2.3. Eroin: Epidemiyoloji

Epidemiyoloji, toplumda görülen hastalık gibi sağlıkla ilgili durumların görülme sıklığının, dağılımının ve etkenlerinin incelenmesi olarak tanımlanır (Merikangas ve McClair, 2012). Madde kullanım bozukluğu teşhisi için tanı kriterleri; yasal ya da yasal olmayan maddeleri suistimal etmek ve birtakım olumsuz tıbbi, psikiyatrik ve/veya nörolojik komplikasyonlara sahip olmak olarak sıralanabilir (DSM-V, 2013).

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA), Avrupa Birliği'nde, 15-64 yaşları arasındaki yetişkin bireylerin %29'unun (83,4 milyon kişi) yaşamları boyunca en az bir kez yasadışı madde kullandığını tahmin etmektedir (EMCDDA, 2022). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde madde kullanım bozukluğunun görülme oranının %2-3 olduğu tahmin edilmektedir (Merikangas ve McClair, 2012). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC)'nin hazırladığı 2016 Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre, dünya genelinde madde kullanım oranı %5,2 iken bu oran Türkiye için %2,8 olarak bildirilmiştir (Canton, 2021).

Dünya genelinde 16 milyondan fazla kişiyi etkileyen opioid kullanım bozukluğu; her yıl 120.000’den fazla ölüme neden olmaktadır (Chang ve ark., 2018). Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren opioid kullanım bozukluğunun erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Rosenbloom ve ark, 2019). 2015-2019 yılları arasındaki verilere göre, eroin üretiminin gerçekleştiği bilinen 50 ülke arasında yaklaşık %97 oranı ile en fazla eroin üretilen ülkeler Afganistan, Myanmar ve Meksika’dır (UNODC, 2021). 2020 yılında, ülkemizde kolluk kuvvetleri tarafından yakalanan eroin miktarı (13.8 ton), bütün Avrupa ülkelerinde yakalanan toplam eroin miktarının (5.1 ton) yaklaşık üç katıdır (EMCDDA, 2022).



Şekil 1.2. 2019-2021 Eroin yakalama miktarları, olay ve şüpheli sayıları (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2022).

1.2.4. Eroin Kullanım Bozukluğu

Strang ve ark. (2020) opioid kullanım bozukluğunun opioid madde arama, kullanma dürtüsü, madde alımını sınırlamada kontrol kaybı ve maddeye ulaşamadığında olumsuz duygu durumlarının gelişmesi olarak tanımlamaktadır. Yapılan araştırmalar, opioid kullanım bozukluğunun zehirlenme/tıkınma, yoksunluk/olumsuz etki ve kaygı/beklenti olmak üzere üç aşamalı bir döngüden oluştuğunu varsaymaktadır. Bu aşamaların her biri farklı bir nöronal devreyi temsil

eder. İlk aşama olan zehirlenme/tıkınma; patolojik alışkanlıklarla ilgili işlev bozukluğu ile ilgilidir ve bazal gangliyonlar tarafından aracılık edilir. İkinci aşama olan yoksunluk/olumsuz etki; madde kullanılmadığı zamanlar ortaya çıkan olumsuz duygudurumlarla ilgilidir ve amigdala tarafından kontrol edilir. Son aşama olan kaygı/beklenti; prefrontal korteks (PFC) tarafından temsil edilir ve yürütme işlevindeki bozukluğu göstermektedir. Bu üç aşama, düzenli madde kullanımı ile birbirini beslemekte ve madde kullanım bozukluğuna yol açmaktadır (Goldstein ve Volkow, 2002).

1.2.5. Eroin: Tolerans ve Yoksunluk

Opioid kullanım bozukluğunda gelişen toleransın, opioid toksikokinetiğinden çok toksikodinamiği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Buna göre tolerans; opioid metabolizmasının artışı ile ilgili değil, daha çok nöronal adaptasyonlarla ilgili olduğu anlamına gelmektedir (Yaksh ve Wallace, 2017). Opioid reseptörlerinin duyarsızlaşması, aşağı regülasyon (down-regulation) ve hücre allostaz toleransın nörolojik mekanizmalarındandır (Cahill ve ark., 2024; Gaspari ve ark., 2014). Opioid peptit bağlanması ile μ -opioid reseptörleri tarafından G-proteinleri aktive edilir. G-proteinlerinin tekrarlı olarak bu şekilde aktivasyonu μ -opioid reseptörlerinin duyarsızlaşması, reseptörlerin hücre membranına gömülmesi, opioid ve reseptörlerinin ve diğer proteinlerin ifadesinde transkripsiyonel değişiklikler, dentritik omurganın yeniden şekillenmesi gibi yapısal değişikliklere neden olur. Aynı zamanda G-proteinleri ikincil habercileri ve hücresel efektörlerin aktivitesini de modüle edebilmektedir. Bütün bu faktörlerin tolerans gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (Fields ve ark., 2004).

Aşırma, ajitasyon, gözbebeklerinin genişlemesi, şiddetli eklem ve kemik ağrıları, karın ağrısı, ishal, terleme, yüksek nabız ve kan basıncı, titreme, burun akıntısı, hapşırma, gözlerin sulanması, kaz derisi görünümlü cilt, yerinde duramama, anksiyete ve uykusuzluk opioid yoksunluk belirtileri olarak bilinmektedir (Dydyk ve ark., 2022). Kişiler zaman geçtikçe hayatlarını idame ettirme konusunda güçlük

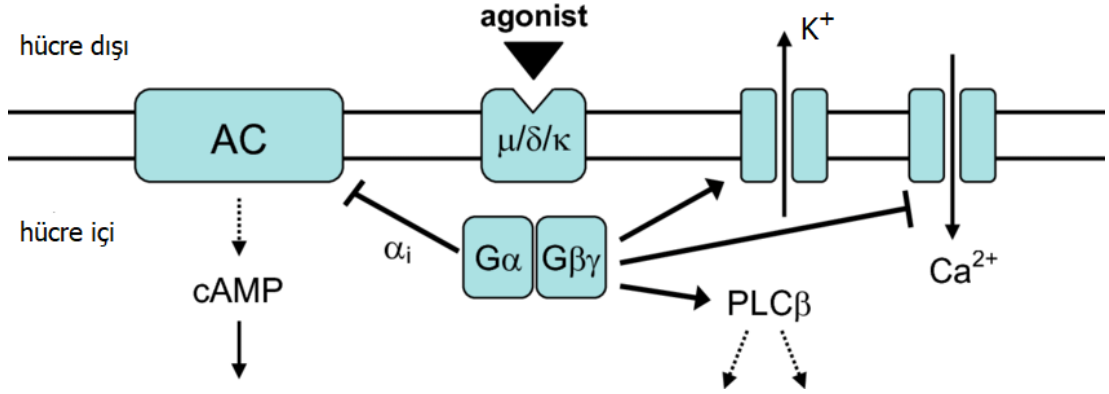
yaşamaya başlarlar. Sosyal çevrelerinden, iş veya eğitim hayatlarından kopmalar yaşanır ve kişi kendini yaşamdan soyutlamaya başlar. Eroin bağımlılığı genellikle depresyon ve ilerleyen dönemlerde intihar girişimleri ile sonuçlanır (Ögel, 1997).

Opioid zehirlenmesi durumunda bilinç bulanıklığı, aşırı uyku isteği (hipersomnia), bulantı, kabızlık, öfori görülmektedir. Opioid doz aşımı durumunda hastanın nabızı ve vücut ısısı düşmekte, gözbebekleri küçülmekte ve hastanın bilinci kapanmış durumda olmaktadır (Dydyk ve ark., 2022).

Eroin bağımlılığı tedavisinde, yoksunluk belirtilerinin şiddetini azaltmak için merkezi etkin alfa-adrenerjik agonisti(klonidin), opioid agonisti(metadon) ve kısmi opiyat agonisti(buprenorfin) ilaçlar kullanılır (Robinson ve ark., 1993).

1.2.6. Eroin: Toksikodinamik

Opioidler, beyinde mu (μ), kappa (κ) ve delta (δ) olmak üzere üç farklı reseptöre bağlanmaktadır. Bu reseptörler “opiod” reseptörleri olarak bilinir ve beyinde nükleus akümbens (Nacc), amigdala ve serebral korteksteki nöronlarda bulunmaktadır (Tolomeo ve ark., 2020). Opioid reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik nöronlarda bulunmaktadır ve opioidler her ikisinde de bulunan reseptörlere bağlanabilmektedir. Presinaptik nöronlarda bulunan opioid reseptörleri hem uyarıcı hem inhibe edici iken postsinaptik nöronlardaki reseptörler sadece inhibe edici özelliktedir (Crain ve Shen 1990). Presinaptik nöronlardaki reseptörlere opioid bağlanması adenilat siklaz aktivitesini azaltır, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını inhibe eder ve serotonin, norepinefrin, asetilkolin gibi nörotransmitterlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir (Herz, 1993). Postsinaptik nöronlardaki reseptörlere opioid bağlandığında ise potasyumun dışarı doğru hareketinin artışı, hiperpolarizasyon ve nöral iletimde azalma gözlemlenmiştir (Fox III ve ark., 2010).



Şekil 1.3. Eroinin merkezi sinir sistemine etkisi. Düz oklar efektör proteinlerin uyarılmasını, noktalı oklar ikinci haberci sinyal moleküllerinin oluşumunu ve ucu düz çizgiler efektör proteinlerin inhibisyonunu temsil etmektedir. Kullanılan kısaltmalar: $\mu/\delta/\kappa$, üç opioid reseptör türünden biri; AC, adenil siklaz; cAMP, siklik adenosin monofosfat; PKC, protein kinaz C; PKA, protein kinaz A; IP 3, inositol trifosfat; PLC, fosfolipaz C. (Cruz ve Granados-Soto, 2016 ve Kuszak, 2009'dan esinlenilerek hazırlanmıştır).

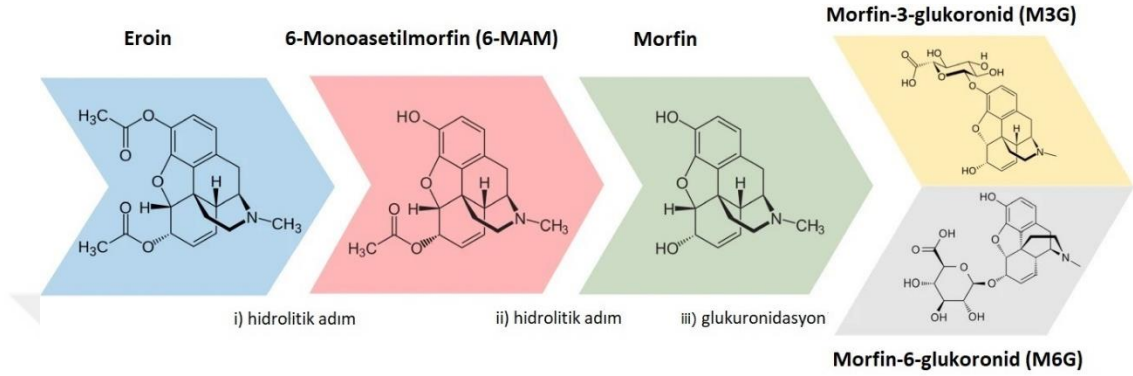
Eroin serum tarafından absorbe edildikten 15 ila 20 saniye arasında beyne ulaşmaktadır. Damar içi enjeksiyonda morfinin %5'ten azı beyne ulaşırken, eroinin %68'i beyne ulaşmakta ve reseptörlerle etkileşime girmektedir (Gottås ve ark., 2016).

1.2.7. Eroin: Toksikokinetik

Opioidlerin biyotransformasyonu öncelikle karaciğerde gerçekleşir ve iki fazdan oluşmaktadır. İlk faz; oksidasyon, hidroliz, indirgenme basamaklarından oluşmaktadır. Bu fazda oluşan metabolitlerin çoğu sitokrom P-450 enzim sistemi tarafından hidroksillenmektedir. İkinci fazda glukuronik asit, sülfat veya glisin gibi polar bir endojen molekül opioid bileşiğine kovalent olarak bağlanmaktadır. Bu fazda genellikle inaktif ve atılımı kolay olan bileşikler oluşturulmaktadır (Fox III ve ark.,2010).

Eroin, vücuda alındıktan sonra çok hızlı bir şekilde morfine ve 6-monoasetil morfine dönüşmektedir. Yaklaşık bir saat içinde vücuda alınan eroinin büyük kısmı morfine dönüşmekte ve plazma serbest esterazları ile bu dönüşümün hızı artmaktadır. Morfin, karaciğerde UDP-glukronil-transferaz aktivitesi ile morfin-3-beta-glukuronit,

morfin-6-beta-glukuronit ve morfin-3-6-beta-glukuronite dönüştürülür ve sonrasında vücuttan atılımı gerçekleştirilir. Yüksek lipofilitesi sayesinde dokulara hızla yayılma eğiliminde olan eroin; kan-beyin bariyerini morfine göre daha kolay geçebilmektedir (Rook ve ark., 2006).



Şekil 1.4. Eroin ve metabolitlerinin biyotransformasyonu. i ve ii) plazmada; serum veya bütiril kolinesteraz ve karaciğer, beyin ve diğer dokularda; karboksilesterazlar tarafından katalize edilen hidrolitik reaksiyonlar; iii) karaciğerde (aynı zamanda beyin, böbrek ve bağırsakta) UDP-glukronil-transferaz aktivitesi ile glukuronidasyon (Milella ve ark., 2023'ten esinlenilerek hazırlanmıştır).

Vücuda alınan eroin, 30 dakika içinde en yüksek plazma düzeyine ulaşır ve vücut dokularında yoğunlaşmaya başlarlar. Karaciğerde metabolize olan eroin, yaklaşık 24 saatte %90'ı vücuttan idrar ve safra ile atılmaktadır (Ceylan, 2003).

1.3. Metamfetamin

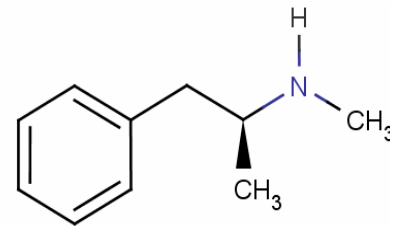
IUPAC Adı: *N-methyl-1-phenyl-propan-2-amine*

Kimyasal formül: C₁₀H₁₅N

Moleküler ağırlık: 149,233 g/mol

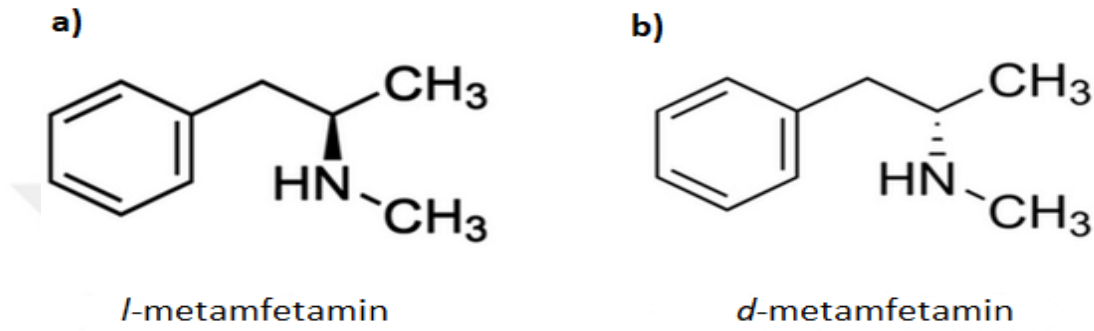
Erime noktası: 170 °C

Kaynama noktası: 212 °C



Şekil 1.5. Metamfetaminin kimyasal yapısı (<https://www.chemnet.com/cas/tr/537-46-2/metamfetamine.html>).

Metamfetamin, amfetaminin N-metillenmiş versiyonudur. D-Metamfetamin ve L-Metamfetamin olmak üzere iki stereoizomeri bulunur (Şekil 1.6). D-Metamfetamin diğer enantiyomere göre 3-5 kat daha güçlü bir psikostimülandır (Ciccarone, 2011). Suistimal edilen metamfetaminler genelde D izomeridir. Oral, nazal, enjeksiyon ve sigara şeklinde kullanılarak vücuda alınabilmektedir (Alqallaf, 2021).



Şekil 1.6. Metamfetaminin L (a) ve D (b) izomerleri (de Souza Anselmo ve ark., 2021).

1.3.1. Metamfetaminin Tarihçesi

Metamfetamin ilk kez 1893'te kimyager Nagai Nagayoshi tarafından efedrin öncül maddesinden (Grobler ve ark., 2011), kristalize metamfetamin ise 1919 yılında Japonya'da Akira Ogata tarafından sentezlenmiştir (Vearrier ve ark., 2012).

Metamfetamin, ilk olarak II. Dünya Savaşı ve Vietnam Savaşı boyunca askerlerin uyanık kalması ve kendilerini güçlü hissetmesi için kullanılmıştır (Heal ve ark., 2013). Savaş sonrası dönemde depresyon, narkolepsi, obezite, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu gibi problemlerin tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (Vearrier ve ark., 2012). Özellikle 1945-1955 yılları arasında kötüye kullanımının artmasıyla birlikte devletler sınırlayıcı yasalar çıkarmış, satışını ve üretimini sınırlandırmıştır (Shrem & Halkitis, 2008).

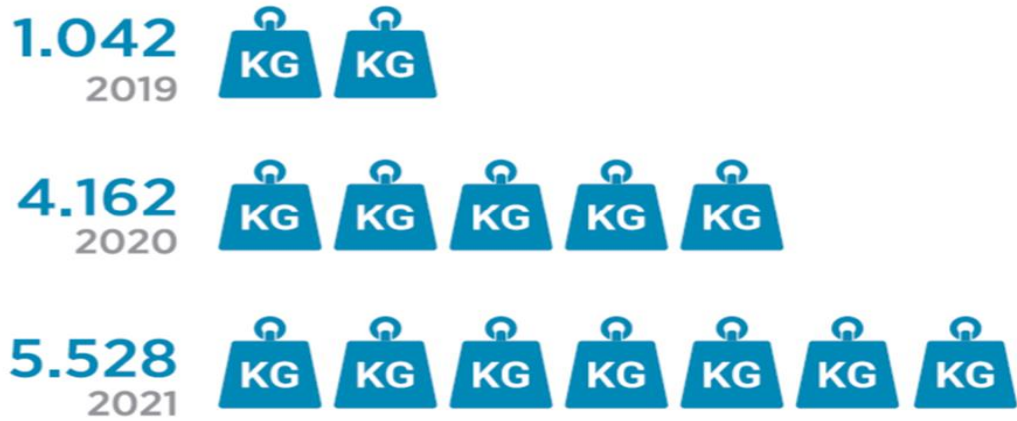
1.3.2. Etiyoloji

Metamfetamin hidroklorür, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) ve eksojen obezitenin tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır. Günümüzde ise DEHB tanısı almamış bireyler arasında reçeteli ilaçların yasa dışı kullanımı ve yasa dışı metamfetamin üretimi ile metamfetamin kullanım bozukluğu halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Richard ve Laurin, 2022). Amfetaminler öncü maddeleri elde edildiğinde kolaylıkla sentezlenebilen bir uyarıcı madde türüdür ve sentezinin kolay olması her geçen gün yeni türlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (UNODC, 2016). Öncü maddelerinin kolay bulunabilirliği, kolaylıkla sentezlenebilmesi ve fiyatının diğer uyarıcılara göre nispeten ucuz olması metamfetamin kullanım bozukluğunun yaygınlaşmasında önemli bir faktör olarak görülmektedir (Department of Mental Health and Substance Dependence, 2001). Metamfetaminin bu kadar yaygınlaşmasının bir değer nedeni, enerji, özgüven, uyanıklık hissettirmesi ve cinsel performansta artış sağladığı yönünde imaj yaratılmasıdır. Kullanıcıları, kilo vermek, çekingenliği ortadan kaldırmak, çalışma performansını artırmak gibi amaçlarla da tükettiklerini belirtmişlerdir (Brecht ve ark. 2004). Kronik metamfetamin kullanıcıları dikkat eksikliği, paranoya, anksiyete ve depresyon gibi problemler yaşayabilmektedir. Metamfetamin yoksunluğunun negatif pekiştirici özellikleri de kullanımının devamlılığında önemli bir faktör olarak görülmektedir (Winslow ve ark., 2007).

1.3.3. Epidemiyoloji

Bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olan amfetamin, metamfetamin, “ecstasy” (3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) ve Captagon’un da yer aldığı Amfetamin Tipi Uyarıcılar (ATS: Amphetamine Type Stimulants) esrar ve opioidlerden sonra küresel boyutta en çok kullanılan maddelerdir. Toz, kristal ve tablet formunda bulunan metamfetamin Birleşmiş Milletler 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi’ne tabidir. Dünya genelinde pek çok ülkede en tehlikeli narkotik maddeler arasında gösterilen metamfetamin ATS’ler arasında en fazla yakalama

miktarına sahip olan maddedir (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2022). Dünya genelinde yakalanan metamfetamin miktarı 2010-2020 yılları arasında beş kat artmıştır (UNODC, 2022). Aynı zamanda, 2010-2020 döneminde Avrupa Birliği ülkelerinde ele geçirilen metamfetamin miktarı %477 oranında artış gösterdiği rapor edilmiştir (EMCDDA, 2022). Ülkemizde 2021 yılında metamfetamin nedeniyle 80.112 şüpheli yakalanmış ve 5.528 kg metamfetamin ele geçirilmiştir ve 2021 yılında yakalanan metamfetamin miktarında, 2020 yılında yakalanan metamfetamin miktarında göre %32,8 oranında bir artış olduğu bildirilmiştir (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2022). EMCDDA verilerine göre 2006-2011 yılları arası ele geçirilen metamfetamin miktarı altı kat artmış ve yakalama olayları yaklaşık üç katına çıkmıştır. En yüksek miktarda metamfetamin Türkiye’de ele geçirilmiştir. Türkiye’de kolluk kuvvetleri tarafından ilk metamfetamin ele geçirilmesi 2009 yılında gerçekleşmiştir ve 14 olayda toplam 103 kg metamfetamin yakalanmıştır (Mounteney ve ark., 2014). Ülkemizde metamfetamin kullanımıyla ilgili yapılan bölgesel bir çalışmaya göre metamfetaminin son yıllarda en sık kullanılan uyuşturucu türü olduğu tespit edilmiştir (Karakükcü ve ark., 2018).



Şekil 1.7. 2019-2021 yılları arasında metamfetamin yakalama miktarları (kg) (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2022).

1.3.4. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu

Düzenli metamfetamin kullanımı sonucunda Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) tekrarlanan monoamin salınımının psikolojik ve nörolojik pek çok soruna yol açtığı gözlemlenmiştir (Wallace ve ark., 1999). Moszczynska ve Callan'ın 2017'de yaptığı bir çalışmaya göre dopaminerjik sistemin aşırı çalışması glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik ve opioiderjik iletimlerde bozulma, psikotik semptomlar, saldırganlık, motor bozukluklar, uyku bozukluğu ve depresyona neden olmaktadır. Alınan doz miktarı arttıkça davranışlardaki bozulmaların şiddetinin de arttığı gözlemlenmiştir. Öfori, sürekli uyanık kalma, iştah kaybı, hiperaktivite, güven artışı düşük ila orta doz metamfetamin kullanımlarında gözlemlenen kısa vadeli davranış bozukluklarıdır (Comer ve ark., 2001; Mendelson ve ark., 2006 ve Pike ve ark., 2016). Saldırganlık, aşırı derecede konuşkanlık, huzursuzluk ve paranoya yüksek doz alımlarında gözlemlenen davranışlar arasındadır (Hart ve ark., 2008). Doz miktarı arttıkça ateş, görüşün bulanıklaşması, baş dönmesi, kusma, kas yorgunluğu, göğüs ağrıları görülebilmektedir. Alınan doz miktarının fazlalığına göre hipertermi, hipertansiyon, kardiyak aritmi, geçici körlük, tehlikeli boyutlarda uykusuzluk, beyin kanaması, koma gibi ölümcül durumlara kadar varabilmektedir (Mendelson ve ark., 2006; Cloutier ve ark., 2013; Jones ve Rayner, 2015; Nakagawa ve ark., 2015). 200 mg ve üzeri metamfetamin dozları ölümcül kabul edilmektedir (Sribanditmongkol ve ark., 2000).

Metamfetaminin kısa vadeli fizyolojik etkileri kan basıncının ve solunum hızının artması, göz bebeklerinin genişlemesi, vücut ısısında yükselme, kalp atış hızında artma, iştahsızlık olarak sıralanabilmektedir. Kronik metamfetamin kullanımı sonucu kullanıcılarında en sık rastlanan belirtiler bağımlılık, anksiyete, depresyon, şiddete yatkınlık, psikoz, uykusuzluk ve tekrarlayan davranışlardır (Zweben ve ark., 2004). Dopaminerjik yollardaki bozulmalar nedeniyle bağımlıların Parkinson hastalığı geliştirme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Garwood ve ark., 2006). Ayrıca Tayland'da Kittirattanapaiboon ve arkadaşları tarafından 2010'da yapılan bir çalışmaya göre metamfetamin psikoza görülen hastaların dörtte birinde 5 yıl içinde şizofreni başlangıcı gözlemlenmiştir. Kronik metamfetamin

kullanıcılarının ciltlerinde yaralar çıkmaktadır. Bu yaralar yetersiz beslenme ve halüsinasyonlara bağlı kaşınmalarla artabilir. Düzenli metamfetamin kullanıcılarının bir diğer sık rastlanan fiziksel rahatsızlığı ise “meth ağzı” olarak bilinen şiddetli diş çürümeleridir. Metamfetaminin neden olduğu ağız kuruluğu, diş sıkma ve yetersiz beslenme ile bu süreç hızlanmaktadır (Hussein ve ark., 2012).

Metamfetamin kullanımı daha uzun süreli cinsel aktiviteye izin verdiği için cinsellik için tercih edilen maddeler arasındadır (Degenhardt ve ark., 2008). Bu nedenle metamfetamin kullanımı ve HIV tip I enfeksiyonu sıklıkla bir arada görülmektedir (Semple ve ark., 2002; Copeland ve ark., 2002; Crofts ve ark., 1994 ve Harris ve ark., 1993). Metamfetamini enjeksiyon yoluyla kullanan bireyler arasında da bu hastalıkların bulaşma riski artmaktadır (Bogart ve ark., 2005).

Tek doz kullanım veya yoksunluk sonrası kullanımda ortaya çıkan psikozlar genellikle geçici olmakla birlikte artan metamfetamin kullanımları ile psikotik bozukluklara yatkınlık artmaktadır (Ujike ve ark., 2004). Yapılan araştırmalarda metamfetamin kullanıcılarının %26 ila %46’sında persekütif sanrılar, işitsel ve görsel halüsinasyonlar, düşünce karışıkları ile karakterize psikoz görüldüğü raporlanmıştır (Grant ve ark., 2012). DSM-V’e göre madde kullanımına bağlı psikoz “madde kullanımının başlangıcından sonra görülen veya akut kullanılan maddenin kesilmesinden veya intoksikasyonundan sonra bir aydan daha az bir süre devam eden bir durum” olarak tanımlanır. Haftalar ve hatta aylar geçse bile psikotik semptomlarda düzelme göstermeyen hastaların durumu “uzun süreli metamfetamin kaynaklı psikoz tipi” olarak adlandırılır (Ujike ve ark., 2004). Iwanami ve ark. (1994) Japonya’da, 104 metamfetamin kullanıcısıyla yaptığı bir çalışmada kullanmayı bırakan katılımcıların %52’sinin bir hafta içinde psikotik semptomları azalmıştır. Katılımcıların %26’sında semptomlar bir aydan, %16’sında üç aydan uzun süre devam etmiştir.

Hamilelik sırasında metamfetamin kullanımının fetüs gelişimi açısından olumsuz etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Plasental yetmezlik, hamileliğin

ani sonlanması, erken doğum, bebek ve anne ölümleri bildirilen vakalar arasındadır (Stewart ve ark., 1997; Smith ve ark., 2003; Catanzarite ve ark., 1995).

1.3.5. Metamfetamin: Tolerans ve Yoksunluk

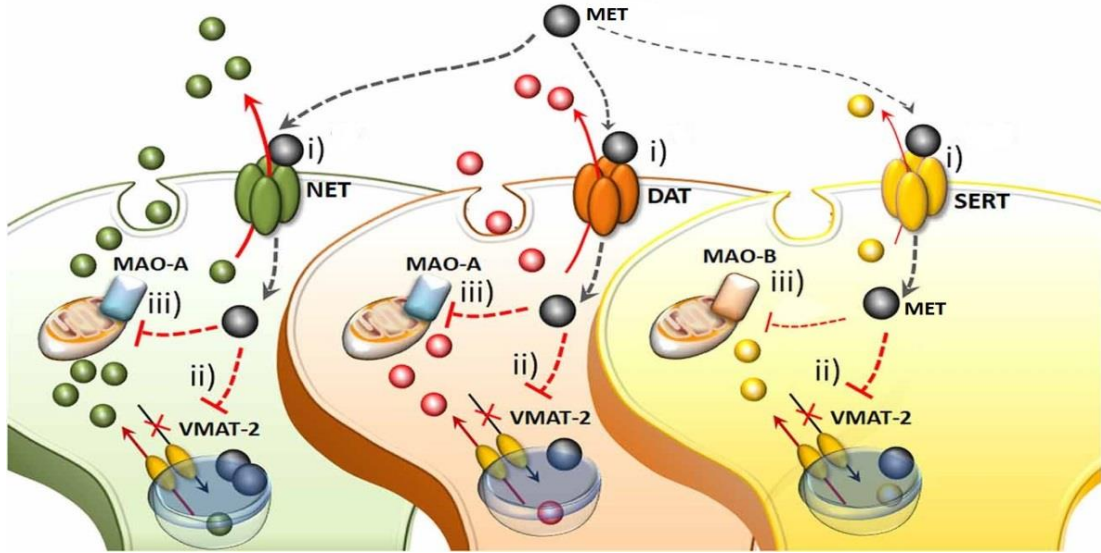
İnsanlarla yapılan çalışmalarda artan metamfetamin dozlarının, iştahsızlık, hipertermi ve hipertansiyon gibi etkilerine karşı tolerans gelişmesine neden olduğu gözlemlenmiştir (Caldwell ve ark., 1980). Metamfetamin toleransının gelişimine dair bir teoriye göre kişilerin metamfetamin kullanımına yatkınlıkları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Gygi ve ark., 1996). Perez-Reyes ve ark. (1991), insanlarda metamfetamin toleransını araştırmışlar ve metamfetamin toleransı geliştiren deneklerin, tolerans göstermeyen deneklere kıyasla plazmalarında daha yüksek metamfetamin konsantrasyonuna sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu deney ile artan hepatik metabolizmanın metamfetamin toleransından sorumlu olmadığını göstermiştir.

Metamfetamin yoksunluk sendromu kullanılan süre ve alınan doz miktarına göre değişkenlik göstermektedir. Depresyon, yorgunluk, iştah artışı, saldırganlık, hipersomnia, sinirlilik, anksiyete sık rastlanılan yoksunluk belirtileri arasındadır (Meredith ve ark., 2005). Zorick ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmaya göre yoksunluk sendromu en az 5 hafta sürmekte ve özellikle kullanmadıkları 7-14. günler arasında aşermelerinin yüksek boyutlarda olduğu görülmektedir. Metamfetamin kullanımının beyne verdiği zararlar kullanımının bırakılmasından sonra yıllarca devam edebildiği gibi 6-12 aylık yoksunluktan sonra kısmen iyileşebildiği de gözlemlenmiştir (Volkow, 2001).

1.3.6. Metamfetamin: Toksikodinamik

Metamfetamin, amfetaminden daha yüksek bir lipit çözünürlüğüne sahiptir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir (Nordahl ve ark., 2003). MSS tarafından

salgılanan katekolaminlerin salınımlarını uyarır ve geri alımlarını kısmen bloke eder (Cruickshank & Dyer, 2009). Monoaminlere çok benzeyen kimyasal yapısı nedeniyle dopamin taşıyıcı (DAT), norepinefrin taşıyıcı (NET) ve serotonin taşıyıcı (SERT) için bir substrat gibi davranır (Rothman ve Baumann, 2003; Fleckenstein ve ark., 2007). Metamfetamin, veziküllerde monoamin birikimini sağlayan pH gradyanını değiştirerek veziküler membrana gömülü olan VMAT-2'nin işlevini bozar ve böylece monoaminler depo veziküllerden sitoplazmaya yayılır (Brown ve ark., 2002; Pothos ve ark., 2000). İntegral membran proteinlerinden olan DAT, NET ve SERT'in işlevleri tersine döner. Dopamin, norepinefrin ve serotonin sinaps boşluğuna bırakılır. Metamfetamin aynı zamanda monoamin oksidazı (MAO) inhibe ederek dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerin parçalanmasını engeller (Şekil 1.8.) (Sulzer ve ark., 2005). Bütün bunların sonucunda merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki monoaminergic yollar aşırı derecede uyarılır ve bu durum prefrontal korteks ve hipokampus başta olmak üzere beynin çeşitli bölgelerinde işlev bozukluğuna ve nöronal dejenerasyona neden olabilmektedir (Volz ve ark., 2007).



Şekil 1.8. Metamfetaminin nöronlardaki moleküler mekanizması (Ferrucci ve ark., 2019'dan esinlenilmiştir) i) Metamfetamin (MET), norepinefrin taşıyıcı (NET), dopamin taşıyıcı (DAT) ve serotonin taşıyıcı (SERT) plazma membranları yoluyla hücelere girmek için substrat gibi davranır (Rothman ve Baumann, 2003; Fleckenstein ve ark., 2007). ii) Metamfetamin, veziküler monoamin taşıyıcı tip-2 (VMAT-2) adlı sinaptik veziküllere girer ve veziküler pH'yı bozar (Sulzer ve ark., 1995). iii) DAT, NET ve SERT'i oksidatif olarak deamine eden Monoamin Oksidazlar (MAO) inhibe edilir ve nörotransmitterlerin parçalanmasını engeller (Bortolato ve ark., 2008).

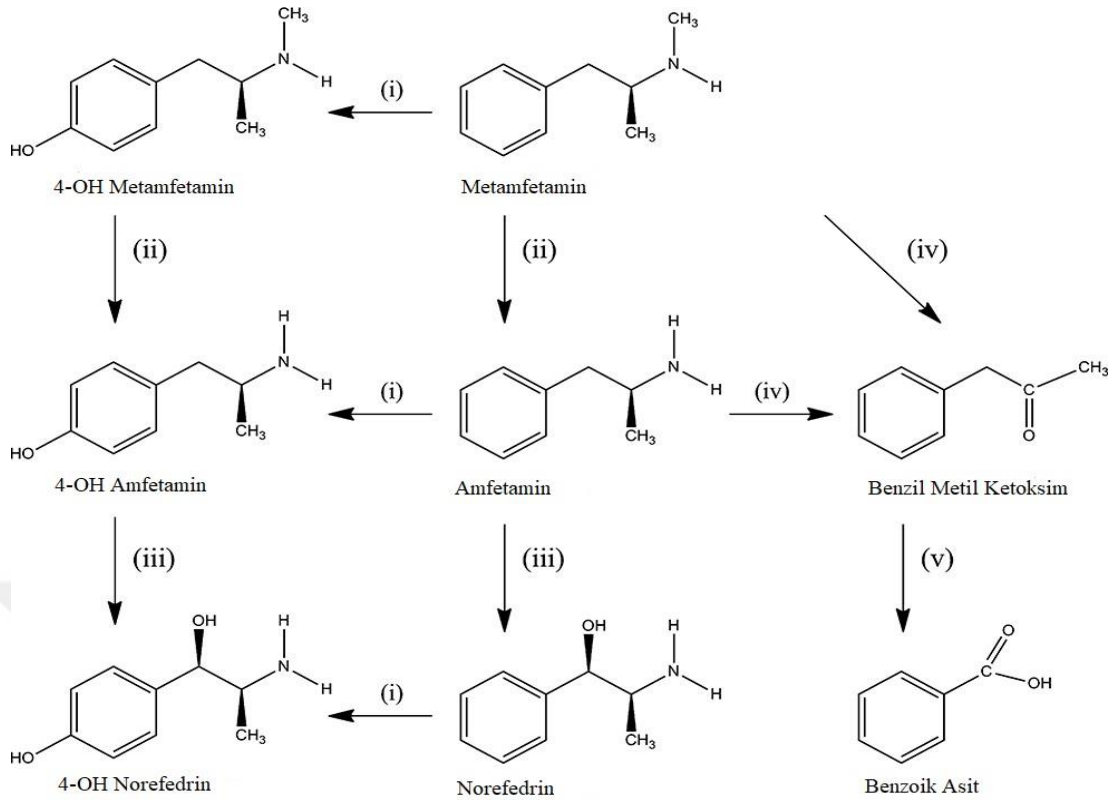
Rothman ve ark. (2001), yaptıkları çalışmaya göre metamfetaminin noradrenalin salma/salgılatma yeteneğinin dopamin salınımına göre 2, serotonin salınımına göre 60 kat daha güçlü olduğu görülmüştür.

Monoaminler üzerindeki psikostimülan etkileri anlamak zor ve karmaşık olabilmektedir. Bu karmaşıklığın nedenleri bağlanma afinitelerinin farklı olması, noradrenalin, serotonin ve dopamin için farklı reseptör alt tiplerinin bulunması, nöronal yolların birbiriyle sürekli etkileşim halinde olması ve amfetaminlerin bazı etkilerinin çevreye duyarlı olması olarak sıralanabilir (Simpson, 1975).

Volkow ve ark. (1999), yaptığı bir çalışmaya göre beyindeki dopamin miktarı ve işlevinin de vücudun amfetaminlere verdiği yanıtı etkilediği görülmüştür. Başlangıçta D2 reseptör yoğunluğunun düşük olması çevresel uyarıcılara karşı daha olumlu tepkilerle sonuçlanırken yüksek D2 reseptör yoğunluğu tam tersine neden olabilmektedir. Bu da dopamin seviyesi düşüklüğünün veya işlevsizliğinin bağımlılığa yatkınlıkla ilgisi olabileceğini düşündürmektedir.

1.3.7. Metamfetamin: Toksikokinetik

Metamfetamin metabolizmasının asıl kısmının gerçekleştiği yer sitokrom izoenzimi CYP2D6'nın bulunduğu karaciğerdir (Schep ve ark., 2010). Metamfetamin karaciğerde hidroksilasyon ve demetilasyona uğrayarak p-hidroksimetamfetamin ve amfetamine yıkılır. Amfetamin oksidasyona uğrayarak norefedrine dönüşür. Sonrasında böbrekler tarafından atılır (Kim ve ark., 2004). CYP2D6 enzimi katalizörlüğünde N-demetilasyon sonucu amfetamin, aromatik hidroksilasyon sonucu 4-hidroksimetamfetamin oluşur. β -hidroksilasyon yolu ile norefedrin oluşmaktadır (Caldwell ve ark., 1972; Lin ve ark., 1997; Kraemer ve Maurer, 2002). Bu biyotransformasyon sonucu birincil metabolitler amfetamin ve 4-hidroksimetamfetamindir. İkincil metabolitler ise; 4-hidroksiamfetamin, 4-hidroksinorefedrin, 4-hidroksifenilaseton, benzoik asit, hippurik asit, norefedrin ve amfetamin metaboliti olan fenilasetondur (Santagati ve ark., 2002).



Şekil 1.9. Metamfetaminin vücutta biyotransformasyonu. i) Aromatik hidroksilasyon, ii) N-demetilasyon, iii) β-hidroksilasyon, iv) oksidatif deaminasyon ve v) yan zincir oksidasyonu (Schep ve ark., 2010'dan esinlenerek hazırlanmıştır).

Metamfetaminin yarılanma ömrü 5-30 saat arasında değişiklik göstermektedir ve amfetamin metaboliti 10-24 saatte zirve yapmaktadır (Schep ve ark., 2010). Vücuda alınan metamfetaminin bir kısmı (%43) değişime uğramadan 24 saat içinde vücuttan atılır (Fitzgerald, 2009). Tek bir oral dozda 24 saat içinde %70'i idrarla vücuttan atılan metamfetamin, tekrarlanan dozlarda vücutta birikim yapar ve 7 güne kadar tespit edilebilir (Kim ve ark., 2004; Oyler ve ark., 2002).

1.4. Eroin-Metamfetamin Birlikte Kullanımı

Son yıllarda, yapılan çalışmalarda, opioid kullanım bozukluğu tanısı alan bireyler arasında metamfetamin kullanımında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (Glick ve ark., 2018; Al-Tayyib ve ark., 2017). Ellis ve ark. (2018), 2011-2017 arasında, bir tedavi programında yer alan opioid kullanım bozukluğu olan bireyler arasında, metamfetamin kullananların oranının %18,8'den %34,2'ye yükseldiği

bildirmektedir. Bu bireylerin büyük bir kısmı, genellikle aynı gün içinde iki maddeyi de kullandıklarını ve daha da önemlisi bu durumun bir ayın neredeyse yarısında bu şekilde olduğunu söylemektedirler. Eroin ve metamfetamin birlikte kullanımının neden ani bir artış gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Metamfetaminin ucuz olması nedeniyle elde edilebilirliğinin kolay olması başlıca neden olarak düşünülmektedir. Opioid kullanıcılarında görülen yoksunluk belirtilerini gidermek için opioidlerden daha kolay temin edilebilen metamfetamin kullanımının yaygınlaşmış olabileceği düşünülmektedir. Ellis ve ark. (2018), yaptıkları araştırmada eroin-metamfetamin birlikte kullanımına yol açan motivasyonları araştırmışlardır. Bu araştırmaya göre, eroin ve metamfetamini birlikte kullananların çoğu, iki maddeyi birlikte kullandıklarında ortaya çıkan sinerjik yükseklikten hoşlandıklarını ya da günlük aktivitelerini mümkün olduğunca “normal” bir şekilde yürütebilmek için maddelerin etkilerini dengelediklerini belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin bir kısmı da metamfetaminin, muhtemelen beyindeki dopamin ödül sistemleri üzerindeki ikili etki nedeniyle, opioid yoksunluğunu hafiflettiğini ifade etmişlerdir. Glick ve ark. (2021) eroin ve metamfetamini birlikte (goofball/aynı anda ya da ayrı ayrı-önce biri sonra diğeri olacak şekilde) kullanan bireylerle yaptıkları çalışmada, bu bireylerde ciddi sağlık sorunlarının, HIV gibi enfeksiyonların görülme oranının ve aşırı doza bağlı ölüm riskinin daha fazla olduğunu, özellikle evsiz bireyler arasında kullanımının yaygın olduğunu ve opioid tedavisinde zorluk çektiklerini bildirmişlerdir. Opioid kullanım bozukluğunu tedavi etmek amacıyla uygulanan tedavi yaklaşımları, opioidlerle birlikte başka maddeleri kullanan bireylerde, sadece opioid kullanan bireylerde olduğu kadar etkili olmayabilir. Buprenorfin veya metadon ile opioid kullanım bozukluğu tedavi edilen bireylerle yapılan çalışmalarda aynı anda metamfetamin kullanımının tedaviye uyumu azalttığı görülmüştür (Tsui ve ark., 2020).

1.5. Endojen Opioid Sistem

Uyaran ve uyarı sonucu oluşan ağrının algılanması ile başlayan elektrokimyasal olaylar bütünü olan “nosisepsiyon”, duygusal davranış, öğrenme,

hafıza ve ödöl devrelerinin düzenlemesi gibi pek çok fizyolojik tepkinin kontrolünde rol oynayan opioid sistem reseptörleri ve endojen opioid peptit ligandları merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda büyük ölçüde dağılmıştır (Bodnar, 2007).

Aynı yıllarda birbirinden bağımsız çalışma grupları tarafından beyinde, opioidlerin bağlandığı membran reseptörlerin olduğu keşfedilmiştir (Goldstein ve ark., 1971; Pert ve Snyder, 1973; Simon ve ark., 1973; Terenius, 1973). Opioid reseptörlerinin beyinde homojen biçimde dağılmadığını gösteren farklı opioid bağlanma bölgeleri tespit edilmiştir (Bodnar, 2007; Lord ve ark., 1977; Martin ve ark., 1976). Opioid bağlanma bölgelerinin keşfinden sonra morfin için μ (mu), ketosiklazosin için κ (kappa) ve vas deferens için δ (delta) olmak üzere opioid reseptör tipleri tanımlanmıştır (Martin ve ark., 1983; Lord ve ark., 1977). Bilinen üç opioid reseptörünün tanımlanmasından kısa bir süre sonra, G proteinine bağlı reseptörlerin alt ailesinin dördüncü bir üyesi olan ve “ORL-1” olarak adlandırılan opioid benzeri bir reseptör bildirilmiştir (Reinscheid ve ark., 2000; Meunier ve ark., 1995). Sonraki yıllarda ORL-1 doğal ligandı tanımlanmış ve Orfanin FQ/nosiseptin (OFQ/N) olarak adlandırılmıştır (Reinscheid ve ark., 1995). Nosiseptin/Orfanin reseptörlerinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Cansız ve ark., 2021). Keşfedildiği zamanlar opioid reseptörü olduğu düşünülen σ (sigma) reseptörünün daha sonra farmakolojik olarak opioid reseptör ailesine ait olmadığı anlaşılmıştır. Opioid agonisti olan nalokson ile reseptör aktivitelerinin geri çevrilmesi opioid reseptörlerinin belirlenmesinde referans olarak kullanılmaktadır. Opioid reseptörü olarak tanımlanan μ (mu), κ (kappa) ve δ (delta) reseptörleri nalokson ile geri çevrilebilirken σ (sigma) reseptörü geri çevrilememiştir (Simon, 1991). Benzer şekilde klasik opioid reseptörleri olarak bilinen μ , κ , δ naloksonun antagonistik etkisine karşı duyarlı iken Nosiseptin/Orfanin FQ reseptörü duyarlı değildir (Machelska & Celik, 2020).

Opioid reseptörleri 7-transmembran alanlı reseptör ailesine aittir ve etkinliklerini GTP-bağlayıcı proteinler Gi/Go ile kurdukları bağlantılar aracılığıyla düzenlerler. Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile cAMP üretimi ve voltaj kapılı

Ca^{2+} kanalları inhibe olur, içeri doğru K^+ kanalları uyarılır, hücre içi Ca^{2+} seviyeleri artar ve mitojen aktif protein kinaz (MAPK) yolu aktive olur (Law ve ark., 2000).

Proopiomelanokortin (*POMC*), proenkefalin (*PENK*) veya prodinorfin'den (*PDYN*) türetilen üç endojen peptit ailesi tanımlanmış ve klonlanmıştır. Proopiomelanokortin (*POMC*), keşfedilen ilk öncü protein olmakla birlikte (Mains ve ark., 1977; Roberts ve Herbert, 1977) merkezi sinir sisteminde ve hipofiz bezinde bulunmaktadır (Simon, 1991). Proenkefalin (*PENK*) ilk olarak sığır adrenal korteksinde keşfedilirken, son olarak prodinorfin (*PDYN*) beyin, omurilik, hipofiz, böbreküstü bezler ve cinsel organlar gibi pek çok memeli dokusundan izole edilmiştir (Fischli ve ark., 1982). Bu öncüller sırasıyla β -endorfin, met- ve leu-enkefalin, dinorfinler ve neo-endorfinler dahil olmak üzere çeşitli aktif peptitler üretir (Kieffer ve Gavériaux-Ruff, 2002). Sonraki yıllarda pronosiseptin (*PNO*) isimli yeni bir opioid peptit öncülü tanımlanmıştır (Meunier ve ark., 1995). Orfanin FQ/nosiseptin (*OFQ/N*) on yedi amino asit içeren bir peptittir (Meunier ve ark., 1995; Reinscheid ve ark., 2000). Fizyolojik fonksiyon bakımından ve yapısal olarak diğer opioidlere benzerlik gösterse de farmakolojik çalışmalar diğerlerinden farklı olduğunu göstermektedir (Cansız ve ark., 2021).

Opioid peptitlerin hepsi, opioid reseptörlerini aktive etmek için bir N-terminal dizisine (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Leu) sahiptir. Bu peptitlerin neredeyse hepsi aynı sayıda aminoaside ve sisteince zengin N-terminal dizisine sahiptir. Aynı zamanda proenkefalin (*PENK*) ve prodinorfin (*PDYN*) %50'den daha yüksek bir oranda benzerlik göstermektedir (Simon, 1991). Buna rağmen; μ için β -endorfin, δ için enkefalinler ve κ için dinorfinler olmak üzere endojen opioid ligandları her bir opioid reseptörü için farklı afiniteler sergilemektedir (Reinscheid ve ark., 1995; Zadina ve ark., 1997). Örneğin; β -Endorfin μ -ye δ - veya κ -opioid reseptöründen daha yüksek afinite ile bağlanır. Met- ve leu-enkefalinin δ -opioid reseptörü için afinitesi μ -opioid reseptörü için olan afinitesinden 20 kat daha fazladır ve dinorfinler κ -opioid reseptörü için varsayılan endojen ligandlardır (Akil ve ark., 1997).

Enkefalinergic internöronlar ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akümbente (Nacc) bulunmaktadır. VTA'da salınan endojen enkefalinler, presinaptik GABAergic internöronlar üzerinde bulunan μ -opioid reseptörleri üzerinde etkilidir ve Nacc'de dopamin salınımını kolaylaştıran bu GABAergic nörotransmisyonu inhibe edebilmektedir. Enkefalinler δ -opioid reseptörleri için en yüksek afiniteye sahiptir ayrıca Nacc'teki μ - ve δ -opioid reseptörlerini aktive ederek dopamin salınımını kolaylaştırabilmektedir (Davis ve ark., 1985). Hipotalamusun arkuat çekirdeğinin (arcN) projeksiyon nöronlarından Nacc ve VTA'da salınan β -endorfin, bu iki mezolimbik yapıdaki μ -opioid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla dopamin salınımını kolaylaştırmaktadır. κ -opioid reseptörleri ve bunların endojen dinorfin ligandları Nacc'te yüksek oranda ifade edilir ve VTA'da da bulunmaktadır. dinorfin/ κ -opioid reseptör sisteminin aktivasyonu, suistimal edilen maddeler nedeniyle salınan yüksek dopamin seviyelerine karşı koymak için bir geri bildirim mekanizması olarak hizmet edebilir ve maddelerin ödül devresi üzerindeki etkilerine karşı rol oynayabilir (Trigo ve ark., 2010).

Opioid reseptörleri ve endojen ligandlarının beyin ödüllendirme süreçlerinde önemli bir rol oynadığı ve suistimal edilen maddelerin davranışsal ve nörokimyasal etkilerini düzenlediği gösterilmiştir. Endojen opioid sisteminin farklı bileşenleri ödül ve motivasyonla ilgili beyin bölgelerinde yüksek oranda ifade edilmektedir (Mansour ve ark., 1995). Dolayısıyla, opioid peptidleri ve reseptörleri VTA, Nacc, prefrontal korteks (PFC), hipotalamus ve amigdalada mevcuttur ve bu ödül devrelerinin modülasyonuna katılırlar (Delfs ve ark., 1994; Mansour ve ark., 1993; Mansour ve ark., 1994; Mansour ve ark., 1995).

Çizelge 1.1. Opioid reseptörler ve özellikleri (Gibula-Tarłowska & Kotłinska (2020)’den esinlenilerek hazırlanmıştır).

Opioid Reseptörleri	Endojen Agonistler		Etkiler
	Öncül	Peptit	
μ (mu) <i>OPRM1</i> *	<i>POMC</i>	Endorfin** Endomorfın-1 Endomorfın-2	Analjezi, öfori, tolerans, solunum depresyonu, miyozis, sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma, fiziksel bağımlılık
δ (delta) <i>OPRD1</i> *	<i>PENK</i>	Enkefalinler**	Analjezi, anksiyete, solunum depresyonu
κ (kappa) <i>OPRK1</i> *	<i>PDYN</i>	Dinorfinler	Analjezi, disfori, ajitasyon, sedasyon, kontrol kaybı
FQ (Nosisseptin/Orfanin) <i>OPRL1</i> *	<i>PNOC</i>	Nosisseptin/Orfanin FQ	Analjezi, iştahsızlık, lokomotor aktivitenin azalması, öğrenme ve hafıza bozukluğu

*Reseptörleri kodlayan genler.

**Endorfinler DOP, enkefalinler MOP reseptörlerine de bağlanabilirler.

1.5.1. Endojen Opioid Sistem: Opioidler

Vücuda, morfin gibi klasik opioid bileşiklerinin alınması ile VTA ve Nacc’teki opioid reseptörlerini uyarılır ve böylece mezolimbik ödül sistemi aktive edilir (Bozarth, 1987). Opioidler Nacc’teki μ ve δ -opioid reseptörlerini aktive ederek ve VTA’daki μ -opioid reseptörleri aracılığıyla GABA inhibisyonunu azaltarak dopamin salınımını kolaylaştırmaktadır (Hirose ve ark., 2005; Murakawa ve ark., 2004; Okutsu ve ark., 2006; Yoshida ve ark., 1999; Bonci ve Williams, 1997, Johnson ve North, 1992). Beyin yapısında, μ -opioid reseptörleri esas olarak GABA internöronları üzerinde bulunmaktadır (Steffensen ve ark., 2006). Devine ve Wise (1994), çalışmaları sonucunda μ -opioid reseptörlerini hedefleyen opioid türlerinin suistimal edilmeye en uygun maddeler olduğunu öne sürmüştür. Morfin ve diğer μ -opioid reseptör agonistleri insanlar ve hayvanlar tarafından kendi kendine kullanılırken, yine μ -opioid reseptörlerine bağlanan nalokson, naltrekson gibi antagonistlerin sistemik uygulanması insanlarda disforiye, hayvanlarda koşullu aversif etkilere neden olmaktadır (Shippenberg ve ark., 2008). Sinir sistemine ulaşan opioid molekülleri ilk olarak μ -opioid reseptörlerine bağlanmakta ve beyin ödül mekanizmasını aktifleştirmektedir (Matthes ve ark., 1996). δ -opioid reseptörleri ile ilgili yapılan hayvan modelli çalışmalarda Nacc’te GABA nöronları üzerinde

bulunan δ -opioid reseptörleri için agonistler ödüllendirici etkilere sahip olabilmektedir (Hutcheson ve ark., 2001; Suzuki ve ark., 1997; Hoffman ve Lupica, 2001). δ -opioid agonistleri bireylerde madde kullanım bozukluğu geliştirme ve sürdürme riski ele alındığında μ -opioid agonistlerine göre 100 kat daha güçsüz olduğu tahmin edilmektedir (Devine ve Wise, 1994). Bununla birlikte, δ -opioid reseptörlerinin ödül üzerinde oynadığı rol hala tartışmalıdır. Hutcheson ve ark., (2001), μ -opioid reseptörlerinden yoksun fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda fareler seçici δ -opioid agonisti deltorfin II'ye koşullu yer tercihi göstermemiştir. Bu durum δ agonistlerinin ödüllendirici etkilerine μ -opioid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla aracılık edilebileceğini düşündürmektedir.

Intrakraniyal kendi kendini uyarma paradigmasında, μ - ve δ -opioid agonistleri beyin ödül eşiklerini azaltmış ve bu da ödül devresinin aktivasyonunu ortaya çıkarmıştır (Duvauchelle ve ark., 1997). μ - ve δ -opioid agonistlerinin aksine, κ agonistleri intrakraniyal kendi kendine stimülasyon için beyin ödül eşiklerini artırmıştır (Béguin ve ark., 2008; Carlezon ve ark., 2006; Todtenkopf ve ark., 2004). Dinorfinler, nükleus akkumbens (Nacc) yüksek oranda ifade edilir (Meshul ve McGinty, 2000; Van Bockstaele ve ark., 1995; Mansour ve ark., 1995) ve Nacc ve VTA'da bulunan κ -opioid reseptörlerine etki ederek mezolimbik DA nöronlarının aktivitesini düzenlemektedirler (Chefer ve ark., 2005). Nacc'teki hücre dışı dopamin seviyelerinin κ -opioid reseptörü olmayan farelerde yükseldiği gözlemlenmiştir (Chefer ve ark., 2005). Bu durum κ -opioid reseptör/dinorfin sisteminin bu bölgedeki dopamin nörotransmisyonunu inhibe ettiğini, opioidlerin ve diğer kötüye kullanılan maddelerin ödüllendirici etkilerine karşı koyduğunu göstermektedir (Shippenberg ve ark., 2007).

Tekrarlayan opioid kullanımı, endojen opioid sistemde tolerans gelişimine ve fiziksel bağımlılığın oluşmasına yol açabilen değişikliklere neden olmaktadır. Matthes ve ark. (1996), μ -opioid reseptörleri morfin ve benzeri opioid bileşiklerine karşı tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişiminden sorumlu olduğunu öne sürmektedir. Reseptörlerin sayı ve aktivitesinin azaldığına (down-regulation) dair kanıtlar tutarlı olmadığı için opioidlere karşı tolerans gelişiminde, μ -opioid reseptörlerinin

duyarsızlaştırılması ve aşağı akış mekanizmalarının başlıca rol oynadığı düşünülmektedir (Christie, 2008). Beyindeki opioid reseptörlerinin, kullanılan opioid ligandlarına ve test edilen beyin bölgesine bağlı olarak, düzenli agonist tedavisinden sonra arttığı (Holaday ve ark., 1982; Zadina ve ark., 1989), azaldığı (Dingledine ve ark., 1983; Tao ve ark., 1987) veya değişmeden kaldığı (Klee ve Streaty, 1974; Höllt ve ark., 1975) bildirilmiştir. Ayrıca, opioid agonistlerinin μ -opioid reseptör down-regulation indüklemeye yeteneklerinde, tolerans geliştirme yeteneklerindeki farklılıklarla ilişkili olmayan ligand-spesifik farklılıklar bulunmuştur (Patel ve ark., 2002).

μ -opioid reseptörlerinin duyarsızlaşmasını ve hücre membranına gömülmesini açıklamak için en çok kabul gören mekanizma; aktive edilmiş reseptörlerin G-protein bağlı reseptör kinazlar (GRKs) tarafından fosforilasyonu ile başlamaktadır. Fosforilasyon sonucunda reseptörlerin konformasyonu değişir ve sitozolik β -arrestin proteinlerine olan afinitesi artar. Opioid reseptörleri ve β -arrestin proteinleri arasındaki etkileşim G-protein sinyalinin ayrılması ile sonuçlanmaktadır. Bu durum endositotik mekanizma ile reseptörün hücre membranına gömülmesine neden olur (Koch ve Höllt, 2008). Çeşitli çalışmalar, reseptörlerin hücre membranına gömülmesini, inaktive edilmiş reseptörlerin bozunmasını değil, fosforilasyon ile yeniden aktifleşmiş durumda hücre yüzeyine geri dönüştürülmesini sağlayan bir mekanizma olabileceğini göstermektedir (Bailey ve Connor, 2005; Koch ve Höllt, 2008).

1.5.2. Endojen Opioid Sistem: Psikostimülanlar

Psikostimülanlar, monoamin taşıyıcılarına bağlanır ve geri alım mekanizmalarını bloke eder. Bu durum mezolimbik dopamin aktivitesini doğrudan etkilemektedir (Tanda ve ark., 2000). Yapılan son çalışmalar endojen opioid sistem dahil olmak üzere, dopaminerjik sistem ile birleşen diğer nörotransmitterlerin, psikostimülanların ödüllendirici özelliklerine aracılık ettiğini göstermektedir (Boutrel, 2008). Kronik ve akut şekilde uygulanan psikostimülan uygulamasının

opioid peptit içeriğinde, gen ifadesinde ve ödül mekanizması ile ilgili beyin bölgelerindeki reseptör yoğunluklarında uyarlanabilir değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir. Kokainin intravenöz şekilde kendi kendine uygulanmasının Nacc'te hücre dışı β -endorfin seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir (Roth-Deri ve ark., 2003). Kokain ve metamfetaminin akut ya da kronik olarak uygulanması da striato-nigral dinorfin benzeri immünoreaktiviteyi artırmıştır (Hanson ve ark., 1988; Sivam, 1989; Bustamante ve ark., 2002). Bunların yanı sıra akut veya kronik MDMA uygulamasının ardından dinorfin benzeri immünoreaktivitede hem bir artış hem de bir azalma tespit edildiğinden sonuçlar tartışmalı olarak bildirilmiştir (Hanson ve ark., 1988; Johnson ve ark., 1991; Johnson ve ark., 1993; Di Benedetto ve ark., 2006).

Tüm psikostimülan türlerinin endojen opioid mRNA ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir ve bu immunohistokimyasal çalışmalarla uyumludur. Kokain, amfetamin ve metamfetaminin akut veya kronik olarak uygulanmasının kemirgenlerin striatumunda *PDYN* mRNA'sında yükselmelere neden olduğu ortaya konulmuştur (Spangler ve ark., 1993; Spangler ve ark., 1997; Steiner ve Gerfen, 1993; Smith ve McGinty, 1994; Wang ve McGinty, 1995; Turchan ve ark., 1998; Hurd ve ark., 1992). Bu konu ile ilgili daha yeni veriler ise metamfetamin ve kokainin *PDYN* mRNA seviyeleri üzerinde zıt etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (Hurd ve Herkenham, 1992; Adams ve ark., 2005; Di Benedetto ve ark., 2006). Metamfetamin striatumdaki *PDYN* mRNA seviyelerini azaltırken kokain artırmakta ve her iki psikostimülan da nükleus akkumbenste (Nacc) proenkefalin (*PENK*) mRNA seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (Hurd ve Herkenham, 1992). Akut veya kronik MDMA uygulamasında *PDYN* mRNA seviyelerinde prefrontal kortekste (PFC) artış gözlemlenirken VTA'da düşüş gözlemlenmiştir (Di Benedetto ve ark., 2006), Nacc'te ise bir artış gözlemlenmemiştir (Adams ve ark., 2005; Di Benedetto ve ark., 2006).

Amfetamine duyarlı sıçanlarla yapılan bir çalışmada μ -opioid reseptör mRNA seviyelerinin striatumda artarken Nacc'te azaldığı gözlemlenmiştir (Vecchiola ve ark., 1999). Magendzo ve Bustos (2003), amfetamine duyarlı sıçanları kısa süreli bir

yoksunluktan sonra incelemişler ve amfetamin davranışsal duyarlılığı gösteren sıçanların VTA'da μ - ve δ -opioid mRNA seviyelerinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada ise metamfetamine duyarlı farelerde metamfetamin uygulamasının kesilmesinden sonra μ -opioid reseptörlerinde aşağı regülasyon gözlemlenmiştir (Chiu ve ark., 2006). Yapılan moleküler çalışmalar, psikostimülanların kronik şekilde uygulanmasının ortaya çıkardığı adaptif değişikliklerde μ - ve δ -opioid reseptörlerinin etkili olduğunu kanıtlar niteliktedir (Trigo ve ark., 2010).

Psikostimülan uygulamasının opioid reseptörlerinin bağlanma yoğunluğu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan kronik kokain uygulanan sıçanlarda otoradyografi çalışmaları, rostral singulat korteks, kaudat-putamen, kaudal koku tüberkülü ve VTA'daki κ -opioid reseptörlerinin yoğunluğunda bir artış olduğunu ortaya koymuştur (Unterwald ve ark., 1994). Ancak sonrasında sıçanlarla diğer yapılan çalışmalar akut ya da kronik olarak kokain ve amfetamin uygulamasının striatum ve Nacc'te κ -opioid reseptörlerinin uzun süreli aşağı regülasyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Turchan ve ark., 1998; Xia ve ark., 2008). κ -opioid reseptörlerinin psikostimülanlara bağlı değişiklikleri beyin bölgelerine göre değişkenlik gösterse de elde edilen veriler, dinorfin/ κ -opioid reseptör sisteminin psikostimülanların ödül devresi üzerindeki etkilerine karşı çıkan homeostatik bir mekanizma olarak çalıştığını düşündürmektedir (Shippenberg ve ark., 2007).

1.6. Madde Kullanım Bozukluğu ve Genetik Faktörler

Madde kullanım bozukluğunun genetik temelleri, diğer psikopatolojiler gibi tartışmalıdır. Aile, evlat edinme ve ikiz kardeşler ile yapılan çalışmalar madde kullanım bozukluklarında kalıtımın önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (Ducci ve Goldman, 2012; Goldman ve ark., 2005 ve Vanyukov ve Tarter, 2000). Madde kullanım bozukluğu tanısı almış yetişkin örneklemeler üzerinde yapılan çalışmalar %45 ila %79 arasında kalıtsal faktörlerin etkili olduğunu tahmin etmektedir (Agrawal ve Lynskey 2006; Kendler ve ark. 2003; Tsuang ve ark. 2001).

İkiz çocuklar, evlat edinme ve akrabalar ile ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmaların bazıları ise genetik faktörlerin %40-60 arasında madde kullanım bozukluğunda etkili olduğunu göstermektedir (Merikangas ve ark., 1998; Koob ve Le Moal, 2008). Merikangas ve ark. (1998)'deki çalışmalarında opioid, kokain, esrar ve/veya alkol kullanım bozukluğu olan 231 birey, 61 sağlıklı kontrol ve çalışmaya katılan bireylerin 1267 birinci dereceden yetişkin akrabası dahil edilmiştir. Madde ve alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin akrabaları arasında madde ve alkol kullanım bozukluğu riskinin 8 kat arttığı gözlemlenmiştir.

Madde kullanım bozukluğunun kalıtsal yönü tek bir gen ile ilişkili olmamakla birlikte pek çok gen ve genetik polimorfizm rol oynamaktadır. Vücuda alınan maddeyi metabolize eden yollarındaki proteinleri kodlayan genlerden çevresel etkilerle şekillenen epigenetik faktörlere kadar pek çok değişken söz konusudur (Crabbe, 2002; Rutter ve ark., 2006; Uhl ve Grow, 2004). Ducci ve Goldman (2012), madde kullanım bozukluğunun poligenik olduğunu açıklamışlar ve etkileyen yüzlerce gen olduğunu, bu genlerin her birinin toplam riskin küçük bir kısmı olduğunu belirtmişlerdir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bağımlılıkla ilgili genetik çalışmalarda çevresel etkiler, psikolojik stres faktörleri ve çalışılan hayvanın soyu kontrol altına alınarak bağımlılığın genetik faktörleri incelenmiştir (Piazza ve Le Moal, 1998). Örneğin Kieffer ve Gaveriaux-Ruff'un (2002), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, μ -opioid reseptörü inaktive edilmiş farelerde morfine karşı somatik bağımlılık belirtilerinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca, μ -opioid reseptörü inaktive edilmiş farelerde nikotin, kanabinoid ve alkol tüketiminin de azaldığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile μ -opioid reseptörünün madde kullanımında önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, μ -opioid reseptörünü kodlayan *OPRM1* geni rs1799971/A118G alelinin opioid ve diğer madde kullanım bozukluklarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Drakenberg ve ark., 2006; Bart ve ark., 2004; Deb ve ark., 2010). Xuei ve ark., (2006), κ -opioid reseptörlerini kodlayan *OPRK1* geninin intron 2'sindeki SNP'lerin alkol kullanım bozukluğu ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

1.7. PDYN

Prodinorfin (*PDYN*), α - ve β -neoendorfinler, dinorfin (*DYN*) A- ve dinorfin B ile ilişkili peptitlerin sentezlenmesini sağlayan bir opioid peptit öncü proteindir (Horikawa ve ark., 1983). Dört ekzon bölge içeren *PDYN*, 20p13 kromozomunda bulunmaktadır (Butelman ve ark., 2012).

Goldstein ve ark. (1979), gine domuzlarının hipofizlerinden üçlü dekapeptit izole ettiler ve opioid özelliklerini tanımladılar. Güçlü ve doğal bir peptit olduğunu belirtmek için Yunan dilinde “dyn-” güç ve opioid yapısını göstermek için “-orphin” ifadeleri kullanılarak “Dynorphin” ismi verildi. Bu peptidin ilk beş amino asidi “Leu-enkefalin”i temsil etmektedir (Goldstein ve ark., 1979). İki yıl sonra yine Goldstein ve ark. (1981), tarafından 17 amino asidin tam dizisini tanımlandı. Dinorfinler, *PDYN* geni tarafından kodlanan prodinorfinlerden elde edilir (Krebs ve ark., 1994). Opioid peptit ailesinin üyelerinden biridir ve *OPRK1* geni tarafından kodlanan κ -opioid reseptörlerine bağlanmaktadır (Schwarzer, 2009).

Martin ve ark. (1976), farklı opioid reseptörleri olabileceğine ilişkin ilk kanıtı yayınlamışlardır. Reseptörler kendilerine atanan protipik maddeler ile adlandırılmıştır; morfin için “mu (μ)”, ketosiklazosin için “kappa (κ)” ve vas deferens için “delta (δ)” şeklinde (Martin ve ark., 1976; Lord ve ark., 1977).

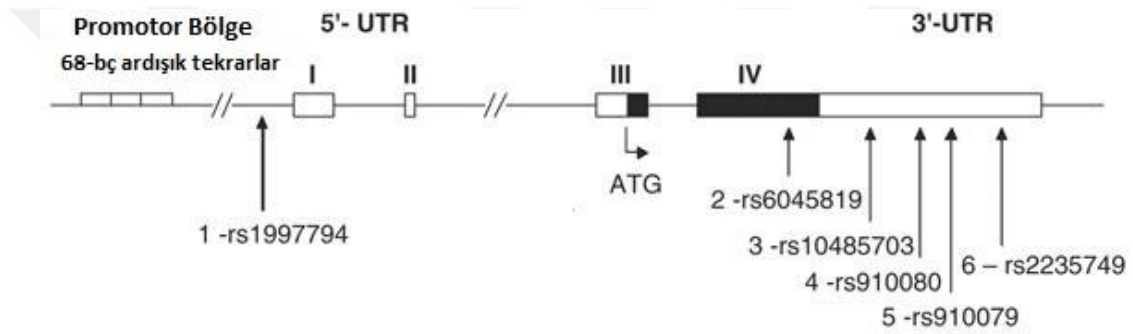
Yapılan çalışmalar sonucunda dinorfinlerin beyin pek çok işlevsel yolağında düzenleyici bir rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır. Bu işlevsel yollar amigdala, hipokampus, hipotalamus, striatum ve omurilikteki yerleşimlerine göre hafıza ve öğrenme, duygusal kontrol, ağrı ve stres tepkisi ile ilgili olabilmektedir. 1980 ve 1990’larda hayvanlar üzerinde yapılan kappa opioid reseptörüne özgü histokimyasal, elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar sonucunda DYN/Kappa opioid reseptörlerinin (DYN/KOR) yer aldığı patofizyolojik mekanizmaların; depresyon, şizofreni, epilepsi, bağımlılık ve kronik ağrı ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (Schwarzer, 2009). Tekrarlanan stres faktörü ya da madde kullanımı ile DYN/KOR sisteminin aktivitesi artar ve dopamin salınımını baskılayarak ya da dopamin

transporter işlevini artırmak suretiyle homeostatik dengeyi bozabilmektedir. Bu da madde kullanım bozukluğuna sahip bireylerde depresmeyi kolaylaştırmaktadır (Karkhanis ve ark., 2017). μ (mu) opioid reseptörleri bireylerde ödüllendirici hisler uyandırırken, κ (kappa) opioid reseptörleri insanlarda huzursuzluk gibi olumsuz hisler hayvanlarda ise isteksiz davranışlara neden olduğu gözlemlenmiştir (Fields ve Margolis, 2015; Nealey ve ark., 2011). Analjezik etkilerin ise μ , κ ve δ reseptörlerinin aktivasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. μ -opioid reseptörlerinin uyarılması ile VTA'daki dopaminerjik nöronların aktivasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Fields ve Margolis, 2015).

DYN/KOR sistemi bağımlılıkta ve beynin ödül mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Ödül, zevk ve haz gibi duygularla ilişkili olan ve ruh hali, madde kullanım bozukluğu ve çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların patofizyolojisinde yer alan DYN/KOR sistemi, tekrarlanan madde kullanımı ile indüklenir ve düzensizleşir (Tejeda ve ark., 2021). Bu nedenle VTA'nın beynin ödül merkezi olarak bilinen Nacc'e giden dopaminerjik yolu, bağımlılık durumunda DYN etkisinin en önemli bölgesi olarak görülür. Dinorfinler presinaptik dopaminerjik nöronların dopamin salınımını engellemektedir. DYN/KOR sistemi madde kullanımı ile artan sinaptik dopamin artışı sonrası ekstraselüler boşluktaki dopamin seviyesinin azaltılmasında rol oynamaktadır. Ayrıca madde kullanım bozukluğu ve tolerans gelişiminde koruyucu ya da düzenleyici görevi görmektedir (Faisal ve ark., 2014). DYN/KOR sistemi yalnızca bağımlılıkların oluşması açısından değil aynı zamanda bağımlılığın ortadan kaldırılması açısından da araştırılmaktadır (Shippenberg ve ark., 2007). Zimprich ve ark. (2000), *PDYN*'nin bazı hastalıkların çeşitli yönlerinde, madde kullanımında, duygudurum bozuklukları ve epilepsi gibi karmaşık özellikler taşıyan durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bağımlılıklarla ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

1.7.1. PDYN 68-bç VNTR Polimorfizmi

İnsan genomunun yaklaşık %50'si farklı tiplerde tekrarlayan dizilerden oluşur (Lander ve ark., 2001). İki-beş baz çifti uzunluğundaki tekrar birimleri “mikrosatellit”, 6-100 baz çifti uzunluğundaki tekrar birimleri ise “minisatellit” olarak adlandırılır. Tekrar sayıları çok değişken olduğu için minisatellitler VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) olarak bilinmektedir (Nakamura ve ark., 1988). VNTR'lar ortak bir çekirdek diziye sahip olmalarına rağmen farklı tekrar birimleri taşırlar (Jeffreys et al., 1985). Bu nedenle yüksek derecede polimorfizm gösterirler ve genetik çalışmalarda sıklıkla tercih edilirler.



Şekil 1.10. PDYN geninin genomik yapısı ve genotiplendirilmiş polimorfizmlerin yeri. I,II,III ve IV ekson bölgeler. (Yuferov ve ark., 2009'dan esinlenerek hazırlanmıştır).

İnsan PDYN geninin çekirdek promotör bölgesinde bulunan 68- baz çiftinin tekrarı ile oluşan VNTR polimorfizmi; tandem tekrarların sayılarına göre transkripsiyonel aktivasyonlarda rol oynarlar (Saify ve ark., 2014). PDYN VNTR polimorfizmi gibi alelik varyasyonlar gen ifadelerini ve kişilerin psikofizyolojik durumlarını etkilemektedir (Chen ve ark., 2002; Dahl ve ark., 2005).

İnsanlarda PDYN geni, 20. kromozomda (20p13) bulunmaktadır ve 15.3 kb uzunluğundadır. Dört ekzon ve üç intron bölge içermektedir (Litt ve ark., 1988; Krebs ve ark., 1994). İnsan PDYN geninin çekirdek promotör bölgesinde, polimorfik bir element halinde 68 baz çiftlik(bp) bir dizinin bir, iki, üç, dört veya beş kez ardışık biçimde tekrarlandığı gözlemlenmiştir (Zimprich ve ark., 2000; Saify ve ark., 2014). PDYN geni promotör bölgesinde transkripsiyon faktörü AP-1 (c-Fos/c-Jun) için her tekrarda bir bağlanma bölgesi içeren 68-bp VNTR polimorfizmi; yapılan in vitro

alışmalar sonucunda tekrarların üç veya dört kopyası ile (ancak daha azı ile değil) transkripsiyonel aktivasyonu indükleyebildiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2004). *PDYN* ekspresyonunun düzenlenmesinde 68-bp VNTR polimorfizmi önemli bir role sahiptir (Zimprich ve ark., 2000; Rouault ve ark., 2011).

1.8. Amaç

Madde kullanım bozukluğu genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu kompleks bir beyin rahatsızlığı olarak bilinmektedir (Edenberg ve Kranzler, 2005). Madde kullanım bozukluğunun genetik faktörlerinin tespit edilmesinin ve bireylerin madde kullanımına yatkınlıklarının önceden bilinmesinin gerekli önlemlerin alınmasında, çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Son yıllarda eroin ve metamfetamin birlikte kullanımında ciddi bir artış olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum; ařırđ doz ölümlerinin riskini artırmakla beraber, enjeksiyon yoluyla bulaşan çeşitli hastalıkların popülasyonda artışına da neden olmaktadır (Ellis ve ark., 2018). *PDYN* geni, endojen peptit ailesi elemanlarından biri olan dinorfinleri kodlamaktadır. Madde kullanım bozuklukları ile ilişkilendirilen *PDYN*'de en iyi çalışılmış polimorfizmlerden biri, ekzon 1'in 1250 bp yukarısında bulunan 68 b VNTR polimorfizmidir (rs35286281) (Butelman, 2012; Horiwaka ve ark., 1983).

Literatürde eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerin *PDYN* 68-b VNTR polimorfizmi genotip frekanslarının belirlendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yüksek lisans tez çalışması ile Türkiye'de ilk kez çalışılmış olacaktır. Bu çalışmanın amacı; *PDYN* 68-b VNTR polimorfizmi genotip frekansları açısından sadece eroin kullanan, sadece metamfetamin kullanan ve eroin-metamfetamin birlikte kullanan bireyleri karşılaştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

DNA izolasyon kiti	Thermo Scientific GeneJet
Etanol	Merck
Agaroz	Hi-Media
Etidyum Bromür	Applichem
6X loading çözeltisi	Qiagen
DNA polimeraz	Ampliqon
Primerler	Ella Bio
<i>ClearBand</i> DNA Marker 100bp-Green	EcoTech Biotechnology
dNTP mix	Thermo Scientific
MgCl ₂	Thermo Scientific
Nükleaz içermeyen su	HiGenoMB

2.2. Yöntem

2.2.1. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya dahil edilen bireyler 3 gruba ayrılmıştır:

1. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi'ne (AMATEM) başvuran, DSM-V kriterlerine göre eroin kullanım bozukluğu tanısı konmuş bireyler (n=50). Bu gruba, eroin dışında diğer opioid maddeleri ve diğer yasadışı bağımlılık yapan maddeleri kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

2. AMATEM'e başvuran, DSM-V kriterlerine göre metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı konmuş bireyler (n=50). Bu gruba, metamfetamin dışında diğer yasadışı bağımlılık yapan maddeleri kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

3. AMATEM'e başvuran, DSM-V kriterlerine göre eroin kullanım bozukluğu tanısı konmuş ve eroin ile birlikte metamfetamin kullanan bireyler (n=50). Bu gruba, metamfetamin ve eroin dışında diğer yasadışı bağımlılık yapan maddeleri kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18-65 yaş aralığında olmak,

2. Sigara içiyor olmak (Madde bağımlılarının büyük bir kısmı aynı zamanda sigara da kullanmaktadır. Sigara kullanımının hem karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak hem de homojen bir grup oluşturmak amacıyla sadece sigara içen madde bağımlıları çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara kullanımının olası karıştırıcı etkisi, istatistiksel analizler sırasında iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ile de kontrol altına alınabilir.)

3. Okur-yazar olmak.

Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

1. Ek psikiyatrik hastalık (mental retardasyon, majör bilişsel ve psikotik bozukluklar) tanısı almış olmak (Çalışmada uygulanan ölçeklerden depresyon ve anksiyete ölçekleri, kendini değerlendirme ölçekleri olup, ek psikiyatrik rahatsızlıklar nedeniyle bilişsel yetmezliği olan bireylerde kullanımı sınırlıdır.),

2. Okuma yazma bilmemek.

Çalışmaya katılacak olan her bireye ait aşağıdaki bilgileri içeren bir form verilmiştir. Bu form, muayene sırasında sorumlu hekim tarafından bağımlı bireyle görüşme sırasında doldurulmuştur. Çalışmaya katılan bireyler bu formu kendileri doldurmuştur.

1. Sosyodemografik bilgiler (yaş, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, cezaevi öyküsü, denetimli serbestlik öyküsü),

2. Tıbbi öykü (kilo, boy, tıbbi hastalık öyküsü, ek psikiyatrik hastalık öyküsü, kullanmakta olduğu ilaç, sigara kullanımı),

3. Madde kullanımı ile ilgili bilgiler (madde kullanım süresi, günlük / haftalık alınan madde miktarı, madde kullanım şekli, ailede madde kullanım öyküsü, maddesiz geçirebildiği en uzun süre)

2.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmada kullanılan kan örnekleri, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi'ne (AMATEM) başvuran hastalardan alınmıştır.

1. Eroin kullanan ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerden 1'er adet mor kapaklı (EDTA'lı) tüpte venöz kan örneği alınmıştır (n=50).

2. Metamfetamin kullanan ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerden 1'er adet mor kapaklı (EDTA'lı) tüpte venöz kan örneği alınmıştır (n=50).

3. Eroin ve metamfetamini birlikte kullanan ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerden 1'er adet mor kapaklı (EDTA'lı) tüpte venöz kan örneği alınmıştır (n=50).

Toplanan tüm venöz kan örnekleri, genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmak üzere -20°C'de muhafaza edilmiştir.

2.2.3. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

Kan örneklerinden DNA izolasyonu; "Thermo Scientific Blood Mini Kit" ile üretici firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır.

-20°C'de muhafaza edilen kan örnekleri oda sıcaklığında çözündükten sonra gerçekleştirilen DNA izolasyon aşamaları aşağıda verilmiştir.

1. 200 µl kan örneği, 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne alınır ve 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklenir. Vorteks işleminden sonra 6000 rpm'de santrifüj edilir.

2. Karışımın üzerine 400 µl Lysis solüsyonu eklenir ve vorteks işleminden sonra 6000 rpm'de santrifüj edilir.

3. Karışım, 56°C 'de 10 dakika su banyosunda inkübasyona bırakılır.

4. Karışıma 200 µl %96-100' lük EtOH (Etanol) eklenir ve vorteks işleminden sonra 6000 rpm'de santrifüj edilir.

5. Karışım, (850 µl) spin kolonlara aktarılır. Devamında vorteks işleminden sonra 1 dakika 8000 rpm hızda santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra toplama tüpü atılır ve kolonlar temiz toplama tüplerine yerleştirilir.

6. Kolonlara 500 µl Wash Buffer WB I eklenir ve 1 dakika 8000 rpm hızda santrifüj edilir. Santrifüj işlemi sonrasında altta biriken sıvı dökülür ve kolonlar tekrar aynı toplama tüplerine yerleştirilir.

7. Kolonlara 500 µl Wash Buffer WB II eklenir ve 3 dakika 14000 rpm hızda santrifüj edilir.

8. Toplama tüpünün içerisindeki sıvı boşaltılır. Kolonlar tekrar tüpe yerleştirilip 1 dakika 14000 rpm hızda santrifüj edilir (boş döndürülür) ve alttaki toplama tüpleri atılır.

9. Kolonlar, kapakları kesilmiş 1,5 mL mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilir ve kolonların üzerine 120 µl Elüsyon Tamponu eklenir. Devamında 2 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra 10000 rpm hızda 1 dakika santrifüj yapılır.

10. Kolonlar atılır ve alttaki tüpte toplanmış olan izole edilmiş DNA, temiz 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp -20°C 'de saklanır.

2.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PDYN 68-bç VNTR gen polimorfizminin genotiplendirilmesi için *PDYN* geninin VNTR polimorfizmini içeren bölgesi PCR yöntemi ile amplifiye edilmiştir. PCR bileşenlerinin stok çözeltideki ve her bir reaksiyondaki miktarları Çizelge 2.1'de sunulmuştur.

PCR üç aşamadan oluşmaktadır.

1. Denatürasyon

Çift sarmal olan DNA'nın yüksek ısıya maruz bırakılarak hidrojen bağlarının kırılması ve zincirlerin birbirinden ayrılması işlemidir.

1. Bağlanma

Primerlerin tek zincirli DNA'lara bağlandığı aşamadır. Sıcaklık düşürülür ve primerler şablon DNA'nın ilgili bölgelerine bağlanırlar.

1. Uzama

Sıcaklığın yükseltilmesiyle Taq Polimeraz enzimi, dNTP'leri kalıp DNA zincirine bağlayarak 5'>3' yönünde primerlerin uzamasını sağlar.

PCR işleminde kullanılan bileşenler aşağıda verilmiştir.

1. Kalıp DNA zinciri

2. Forward (F) ve Reverse (R) primerler: Amplifiye edilecek bölgenin başlangıç ve bitiş bölgelerinin belirlenmesini sağlar.

3. Taq Polimeraz enzimi: Kalıp zincire tutunan primerlerin uzamasını sağlar.

4. Nükleotit Bazlar (dNTP'ler: dATP, dGTP, dCTP, dTTP): Primerlerin uzaması için gereklidir.

5. Tampon çözelti (Buffer): Taq Polimeraz enziminin çalışması için uygun koşulları sağlar.

6. Magnezyum Klorür ($MgCl_2$): Polimeraz aktivitesini artırır ve primer-kalıp etkileşimini sağlar.

7. Distile su (dH_2O)

Çizelge 2.1. PDYN 68-bç VNTR polimorfizmi için PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok Konsantrasyonu	Reaksiyona Konulan Miktar	25 µl'lik reaksiyon son karışımındaki konsantrasyon
10X Standart Buffer	10X	2,5 µl	1 X
Taq DNA Polimeraz	5 U/ µl	0,125 µl	0,025 U/ µl
Forward Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
Reverse Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
dNTP	10 mM	0,4 µl	0,16 mM
MgCl ₂	25 mM	1,25 µl	1,25 mM
dH ₂ O		15,725 µl	
DNA	~200 ng	3 µl	~24 ng

PDYN 68-bç VNTR polimorfizmini içeren bölgeyi (Şekil 2.1.) çoğaltmak için kullanılan forward ve reverse primerlerin özellikleri ise Çizelge 2.2’de, optimize edilen PCR koşulları ise Çizelge 2.3’de verilmiştir.

AGCAATCAGAGGTTGAAGTTGGCAGCttatccaaggtctctccgatggtagtgaggcagac
ctgagaggtcaaaactcacatcttaaatgtcattaagcacagcctgtgtatggagaggctgagtcacagag
aagaaaactgacccccacccctcagtggtgggcagattcaagcctggggagaggcaagggagggggca
gaaacttggagggttagatggacctgactttaggttctagctggatgacttacttgctgtgtctctaggaa
cttggagggtagatggacctgactttaggttctagctggatgacttacttgctgtgtctctaggaa
cttggaggatagatggacctgactttaggttctagctggatgacttacttgctgtgtgtctctaggaaagttt
ctcagctctcaaaccctctgtttctcatctgcaagatggggataatattaaccaactggctaggctcatgag
gattaaatct**GACAACTCTACCTAACCGCCTGGTGC**

Şekil 2.1. PCR ile çoğaltılan bölge. Kırmızı ve mavi diziler forward ve reverse primerler. Sarı ile işaretli kısım PDYN 68-bp VNTR dizisi.

Çizelge 2.2. PDYN 68-bç VNTR polimorfizmi için PCR’da kullanılan Forward (F) ve Reverse (R) primerlerinin özellikleri

PDYN 68-bç VNTR	Forward Primer (5’-3’)	Reverse Primer (5’-3’)
Baz Dizimi	AGCAATCAGAGGTTGAAGTTGGCAGC	GCACCAGGCGGTTAGGTAGAGTTGTC
Uzunluk	26 bç	26 bç
Erime Sıcaklığı (T _m)	69,6 °C	68,8 °C
Primerler Arası T _m Farkı	0,8 °C	

Çizelge 2.3. PDYN 68-bç VNTR gen polimorfizmi için optimize edilen PCR programı

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (Dakika)	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	94	10	1
Denatürasyon	94	1	35
Bağlanma	60	1	
Uzama	72	1	
Son Uzama	72	10	1
Bekleme	4	∞	-

2.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR işlemi sonrasında örneklerin genotiplendirilmesi için Agaroz Jel Elektroforezi yöntemi kullanılmıştır. Örnekler; %2'lik agaroz jelde, 80 mA hızında yürütülmüştür.

Agaroz Jel hazırlama aşamaları

1- 2400 mg agaroz ve 120 ml 1X-TBE çözeltisi erlenmayerde karıştırılır ve ısı yardımı ile agarozun çözünmesi sağlanır.

2- Karışım oda sıcaklığında soğutulur.

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

4- Jel çözeltisi yavaşça 120 ml hacimli ve tek taraflı hazırlanmış kalıba dökülür.

5- 40-50 dakika boyunca oda sıcaklığında katılaşması beklenir.

PCR ürünlerinin Agaroz Jele yüklenmesi ve yürütülmesi

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

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

3- PCR ürünlerinden 8 µl alınır ve parafilm üzerinde 1µl 6X-Jel Loading Buffer ile karıştırılır. Parafilm, işlem süresince örneklerin bozulmaması için buz kalıbı üzerinde durmalıdır.

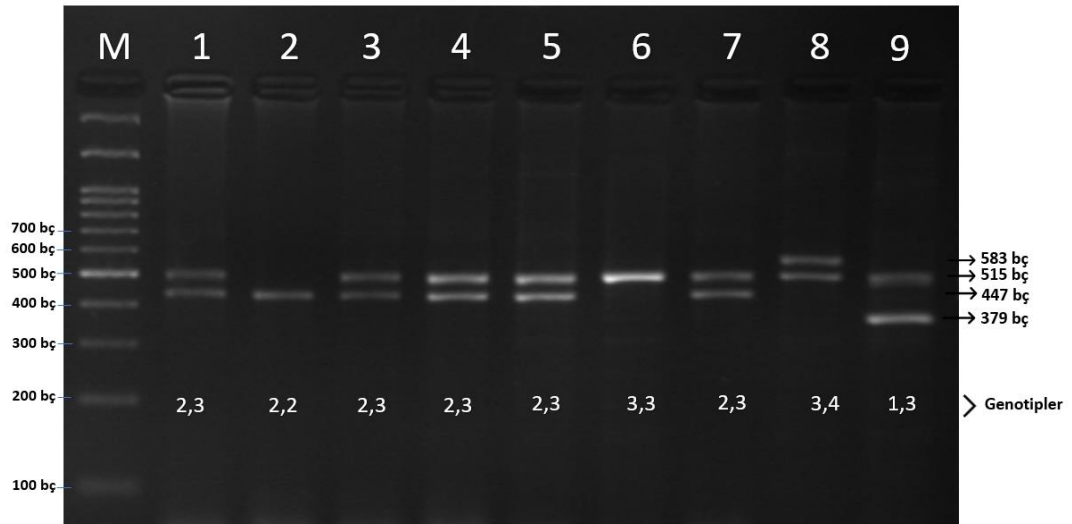
4- Yükleme bufferı ve PCR ürünü karışımı pipetle alınır ve yavaşça kuyucuklara bırakılır.

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

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

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

8- Jel UV ışık altında, DNA marker ile karşılaştırılarak değerlendirilir.



Şekil 2.2. PDYN 68-bp VNTR polimorfizminin PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü. (M: 100-bp ladder; 1, 3, 4, 5 ve 7. sütun: 2 ve 3 tekrar (447 ve 515 bp); 2. sütun: 2 tekrar (447 bp); 6. sütun: 3 tekrar (515 bp); 8. sütun: 3 ve 4 tekrar (515 ve 583 bp); 9. sütun: 1 ve 3 tekrar (379 ve 515 bp)).

2.2.6. İstatiksel Analiz

Sonuçlar karşılaştırmalı olarak istatistiksel açıdan analiz edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS V26 kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde önce verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov Testi ile

analiz edilmiştir. Nicel değişkenlerde ortalama (Ort)±standart sapma (SS) ve minimum (Min) ile maksimum (Maks) değerleri verilirken, istatistiksel olarak normal dağılım göstermeyenler için ortanca ($\tilde{x}$) ve çeyrekler arası aralık (ÇAA, IQR: Interquartile Range) değerleri verilmiştir. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotip ve alel frekansları çıkarılmış ve Hardy-Weinberg eşitliği hesaplanmıştır ($p^2+2pq+q^2=1$). Gen polimorfizmleri için bireyler homozigot yabanıl tip, heterozigot veya homozigot varyant genotip grupları halinde gruplara ayrılmış ve bu genotip dağılımları, gruplar arasında karşılaştırılmıştır. İkili gruplar karşılaştırılırken, normal dağılım görülmüşse bağımsız örneklerde t-testi, normal dağılım görülmemişse Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Grupların üçlü olması durumunda ise, gruplar, normal dağılımda One-way ANOVA, normal dağılım yoksa non-parametrik karşılığı Kruskal Wallis Testleri ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılık incelemesinde ki-kare testi uygulanmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışmada eroin kullanım bozukluğuna (EKB) sahip bireyler (n=50), metamfetamin kullanım bozukluğuna (MKB) sahip bireyler (n=50) ve eroin-metamfetamin (n=50) birlikte kullanan (EMBK) bireylerde *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin-metamfetamin birlikte kullanımına etkisi araştırılmıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi PCR yöntemi ile genotiplendirilmiş ve genotip frekansları karşılaştırılmıştır.

3.1. Örneklerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan eroin kullanım bozukluğuna sahip (EKB) bireyler 50 (42 erkek, 8 kadın), metamfetamin kullanım bozukluğuna sahip (MKB) bireyler 50 (40 erkek, 10 kadın) ve eroin-metamfetamini birlikte kullanan (EMBK) bireyler 50 (42 erkek, 8 kadın) bireyin medeni durum, yaşadığı kişiler, eğitim durumu ve cezaevi öyküsü gibi sosyodemografik bilgileri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Çalışmaya katılan EKB’li bireylerin %84’ü (n=42) erkek, %16’sı (n=8) kadınlardan; MKB’li bireylerin %80’i (n=40) erkek, %20’si (n=10) kadınlardan; EMBK bireylerin ise %84’ü (n=42) erkek, %16’sı (n=8) kadınlardan oluşmaktadır. İstatistiksel açıdan 3 grubun cinsiyetleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=0,830).

Çalışmaya katılan EKB’li bireylerin %70’i (n=35) bekar, %22’si (n=11) evli, %8’i (n=4) ise ayrı, dul veya boşanmıştır. MKB’li bireylerin %42’si (n=21) bekar, %48’i (n=24) evli, %10’u (n=5) ise ayrı, dul veya boşanmıştır. EMBK bireylerin ise %68’ü (n=34) bekar, %22’si (n=11) evli, %10’u (n=5) ayrı, dul veya boşanmıştır. Bu 3 grup, medeni durum açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,021).

EKB'li bireylerin %8'i (n=4) yalnız iken, %4'ünün (n=2) partneri ile, %18'inin (n=9) eşi ve/veya çocukları ile ve %70'inin (n=35) de ailesi (anne, baba ve kardeş) ile birlikte yaşadığı belirlenmiştir. MKB'li bireylerin %12'si (n=6) yalnız iken, %2'si (n=1) partneri ile, %42'si (n=21) eşi ve/veya çocukları ile, %44'ü (n=22) ise ailesi ile yaşadığını bildirmiştir. EMBK bireylerin %8'i (n=4) yalnız iken, %4'ü (n=2) partneri ile, %16'sı (n=8) eşi ve/veya çocukları ile, %72'i (n=36) ise ailesi ile yaşadığını belirtmiştir. EKB'li, MKB'li ve EMBK bireylerin, yaşadığı kişiler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gözlemlenmiştir (p=0,040).

Çalışmaya katılan EKB'li bireylerin %25'i (n=13) ilkokul, %40'ı (n=20) ortaokul, %24'ü (n=12) lise, %10'u (n=5) lisans mezunu olduğunu bildirmiştir. MKB'li bireylerin eğitim durumları incelendiğinde %16'sının (n=8) ilkokul, %44'ünün (n=22) ortaokul, %36'sının (n=18) lise, %2'sinin (n=9) lisans ve %2'sinin (n=1) de lisansüstü eğitimini tamamladığı görülmüştür. EMBK bireylerin eğitim durumları ise %12'si (n=6) ilkokul, %44'ü (n=22) ortaokul, %42'si (n=21) lise, %2'si (n=1) lisans olarak bildirilmiştir. Çalışmaya katılan 3 grubun eğitim durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,149).

EKB'li bireylerin %10'u (n=5), MKB'li bireylerin %20'si (n=10), EMBK bireylerin %16'sı (n=8) okulda disiplin cezası aldıklarını belirtmiştir. Bu 3 grup arasında okulda alınan disiplin cezaları açısından anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=0,377).

Çalışmaya katılan bireylerin mesleki durumlarına bakıldığında; EKB'li bireylerin %68'i (n=34) bir işte çalıştığını, %32'si (n=16) çalışmadığını, MKB'li bireylerin %52'si (n=26) çalıştığını, %48'i (n=24) çalışmadığını, EMBK bireylerin %54'ü (n=27) çalıştığını, %46'sı (n=23) bir işte çalışmadığını belirtmiştir. Çalışma durumları açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,210).

Cezaevi öykülerine bakıldığında EKB'li bireylerin %58'inin (n=29), MKB'li bireylerin %60'ının (n=30) ve EMBK bireylerin %54'ünün (n=27) cezaevi geçmişi olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan 3 grup, cezaevi öyküleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,167). Denetimli serbestlik durumlarına bakıldığında ise EKB'li bireylerin %56'sı (n=28), MKB'li bireylerin %50'si (n=25), EMBK bireylerin %56'sı (n=28) denetimli serbestlik öykülerinin olduğunu bildirmiştir. Denetimli serbestlik öyküleri açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,785).

Eroin kullanım şekillerine bakıldığında EKB'li bireylerin %88'i (n=44) folyo ile, %6'sı (n=3) enjeksiyon ile, %2'si (n=1) ise hem folyo hem de enjeksiyon ile heroin kullandığını belirtmiştir. EMBK bireylerin heroin kullanım şekillerine bakıldığında %82'si (n=41) folyo ile, %8'i (n=4) enjeksiyon ile, %8'i (n=4) ise hem folyo hem enjeksiyon ile heroin kullandığını belirtmiştir. Eroin kullanım şekilleri açısından EKB'li bireyler ve EMBK bireyler olmak üzere 2 grup açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=0,497).

Metamfetamin kullanım şekillerine bakıldığında MKB'li bireylerin %6'sı (n=3) folyo ile, %74'ü (n=37) pipe ile %16'sı (n=8) hem folyo hem pipe ile, %2'si (n=1) enjeksiyon ile metamfetamin kullandığını belirtmiştir. EMBK bireylerin ise %16'sı (n=8) folyo ile, %72'si (n=36) pipe ile, %8'i (n=4) enjeksiyon ile metamfetamin kullandığını belirtmiştir. Metamfetamin kullanım şekilleri açısından MKB'li bireyler ve EMBK bireyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,350).

Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinde (anne, baba, kardeş) madde kullanım öykülerine bakıldığında EKB'li bireylerin %22'si (n=11), MKB'li bireylerin %20'si (n=10) ve EMBK bireylerin %8'i (n=4) ailelerinde madde kullanım öyküsü olduğunu bildirmiştir. Ailede madde kullanım öyküsü tarafından 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,127).

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri

Parametreler		Eroin (EKB) n=50		Metamfetamin (MKB) n=50		Eroin- Metamfetamin (EMBK) n=50		p değeri
		Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	42	84	40	80	42	84	0,830
	Kadın	8	16	10	20	8	16	
Medeni Durum	Bekar	35	70	21	42	34	68	0,021
	Evli	11	22	24	48	11	22	
	Ayrı, Boşanmış, Dul	4	8	5	10	5	10	
Yaşadığı Kişiler	Yalnız	4	8	6	12	4	8	0,040
	Partner	2	4	1	2	2	4	
	Eş	9	18	21	42	8	16	
	Aile	35	70	22	44	36	72	
Eğitim Durumu	İlkokul	13	25	8	16	6	12	0,149
	Ortaokul	20	40	22	44	22	44	
	Lise	15	24	18	36	21	42	
	Lisans	5	10	1	2	1	2	
	Lisansüstü	0	0	1	2	0	0	
Okulda Disiplin Cezası	Yok	45	90	40	80	42	84	0,377
	Var	5	10	10	20	8	16	
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	16	32	24	48	23	46	0,210
	Çalışıyor	34	68	26	52	27	54	
Cezaevi Öyküsü	Yok	21	42	30	60	23	46	0,167
	Var	29	58	20	40	27	54	
Denetimli Serbestlik	Yok	22	44	25	50	22	44	0,785
	Var	28	56	25	50	28	56	
Eroin Kullanım Şekli	Folyo	44	88	-	-	41	82	0,497
	Enjeksiyon	3	6	-	-	4	8	
	Folyo+Enjeksiyon	1	2	-	-	4	8	
Metamfetamin Kullanım Şekli	Folyo	-	-	3	6	8	16	0,350
	Pipe	-	-	37	74	36	72	
	Folyo+Pipe	-	-	8	16	0	0	
	Enjeksiyon	-	-	1	2	4	8	
Ailede Madde Kullanım Öyküsü	Yok	39	78	40	80	46	92	0,127
	Var	11	22	10	20	4	8	

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş, kilo, boy, aylık gelir, maddeye başlama yaşı ve günlük tükettikleri madde miktarları ile maddesiz geçirebildikleri süre gibi verileri de toplanmış ve Çizelge 3.2’de sunulmuştur.

Çalışmaya katılan EKB’li bireyler (n=50), MKB’li bireyler (n=50) ve EMBK bireylerin (n=50) yaş ortancaları sırası ile 30 yıl (ÇAA: 26,00-33,00 yıl), 29 yıl (ÇAA: 25,00-33,25 yıl) ve 29,00 yıl (ÇAA: 25,75-33,25 yıl) bulunmuştur. Bu 3 grubun yaş ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,925). Çalışmaya katılan bireylerin kilo ortancaları EKB’li bireyler (n=50) için 68,00 kg (ÇAA: 61,50-75,25 kg), MKB’li bireyler (n=50) için 66,00 kg (ÇAA: 59,50-74,00 kg), EMBK bireyler (n=50) için 67,50 kg (ÇAA: 60,00-73,00 kg) olarak bulunmuştur. Kilo ortancaları açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=340). EKB’li bireylerin (n=49) boy ortancası 175,00 cm (ÇAA: 170,00-179,50 cm), MKB’li bireylerin (n=50) boy ortancası 174,50 cm (ÇAA: 168,75-179,25 cm) ve EMBK bireylerin (n=50) boy ortancası 173,50 cm (ÇAA: 167,75-180,50 cm) olarak bulunmuştur. Boy ortancaları açısından 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,833).

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama aylık gelirleri, EKB’li bireylerde (n=50) 5500,00 TL (ÇAA: 1237,50-7500,00 TL), MKB’li bireylerde (n=50) 5500,00 TL (ÇAA: 0-8000,00) TL, EMBK bireylerde (n=50) ise 4500,00 TL (ÇAA: 0-7000,00) TL olarak hesaplanmıştır. Aylık gelirleri açısından 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,325). Günlük sigara tüketim ortalamaları EKB’li bireylerde (n=48) 20 adet (ÇAA: 20,00-27,00 adet), MKB’li bireylerde (n=50) 20 adet (ÇAA: 20,00-30,00 adet) ve EMBK bireylerde (n=50) 20 adet (ÇAA: 20,00-40,00 adet) olarak hesaplanmıştır. Günlük sigara tüketimleri açısından 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=0,558).

Eroin kullanım sürelerine bakıldığında, EKB’li bireylerin (n=48) 7 yıl (ÇAA: 5,25-10,00 yıl), EMBK bireylerin (n=50) 7 yıl (ÇAA: 3,00-12,25) yıl eroin

kullandığı görülmüştür. EKB'li ve EMBK bireylerin ortalama eroin kullanım süreleri bağımsız örnekleme T testi ile analiz edilmiş ve anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir ($p=0,554$). Günlük eroin tüketim miktarları EKB'li bireylerde de ($n=49$) 3,00 gr (ÇAA: 2,00-5,00 gr), EMBK bireylerde de ($n=50$) 3,00 gr (ÇAA: 2,00-6,00 gr) olarak bulunmuştur. EKB'li ve EMBK bireylerin günlük eroin tüketimleri Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiş ve anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,406$).

Metamfetamin kullanım süreleri MKB'li bireyler ($n=49$) için 2,5 yıl (ÇAA: 1,00-2,50) yıl, EMBK bireyler ($n=46$) için 3 yıl (ÇAA: 1,50-8,25 yıl) olarak hesaplanmıştır. Günlük metamfetamin tüketimi ortalamaları MKB'li bireyler ($n=49$) için 1,50 gr (ÇAA:1,00-3,00) gr, EMBK bireyler ($n=47$) için 1,00 gr (ÇAA: 0,50-2,00) gr olarak hesaplanmıştır. MKB'li ve EMBK bireyler metamfetamin kullanım süreleri ve günlük metamfetamin kullanım miktarları açısından karşılaştırılmıştır. MKB'li bireylerin ve EMBK bireylerin metamfetamin kullanım süreleri ve günlük metamfetamin kullanım miktarları Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye eğilim olduğu (trend association) bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,067$ ve $p=0,078$).

Çalışmaya katılan bireylerin madde kullanımına başlama yaşları da analiz edilmiştir. EKB'li bireyler ($n=50$) için 18,00 yıl (ÇAA: 16,00-21,25 yıl), MKB'li bireyler ($n=50$) için 20,00 yıl (ÇAA: 16,75-26,50 yıl), EMBK bireyler ($n=50$) için 16,00 yıl (ÇAA: 15,00-20,25 yıl) olduğu bulunmuştur. EKB'li, MKB'li ve EMBK bireyler, madde kullanımına başlama yaşları açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,010$). Madde kullanılmadan geçirilen en uzun sürelerin ortalamaları EKB'li bireyler ($n=50$) için 60,00 gün (ÇAA: 1,00-365,00 gün), MKB'li bireyler ($n=49$) için 8,00 gün (ÇAA: 2,00-52,50 gün) ve EMBK bireyler ($n=48$) için 25,00 gün (ÇAA: 2,00-532,50 gün) olarak hesaplanmıştır. Maddesiz geçirilen gün sayısı ile eroin, metamfetamin ve eroin-metamfetamin grupları arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir ($p=0,352$).

Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik verileri

Parametreler	n	Eroin (EKB)	n	Metamfetamin (MKB)	n	Eroin- Metamfetamin (EMBK)	p değeri
Yaş Medyan (ÇAA)	50	30,0 (26,00-33,00)	50	29,00 (25,00-33,25)	50	29,50 (25,75-33,25)	0,925
Kilo Medyan (ÇAA)	50	68,00 (61,50-75,25)	50	66,00 (59,50-74,00)	50	67,50 (60,00-73,00)	0,340
Boy Medyan (ÇAA)	49	175,00 (170,00-179,50)	50	174,50 (168,75-179,25)	50	173,50 (167,75-180,50)	0,833
Aylık Gelir (TL) Medyan (ÇAA)	50	5500,00 (1237,50- 7500,00)	50	5500,00 (0-8000,00)	50	4500,00 (0-7000,00)	0,325
Sigara Tüketimi (günlük)(adet) Medyan (ÇAA)	48	20,00 (20,00-27,00)	50	20,00 (20,00-30,00)	50	20,00 (20,00-40,00)	0,558
Eroin Kullanım Süresi (yıl) Medyan (ÇAA)	48	7,00 (5,25-10,00)		-	50	7,00 (3,00-12,25)	0,554
Eroin Tüketimi (günlük)(gr) Medyan (ÇAA)	49	3,00 (2,00-5,00)		-	50	3,00 (2,00-6,00)	0,406
Metamfetamin Kullanım Süresi (yıl) Medyan (ÇAA)	-	-	49	2,50 (1,00-4,00)	46	3,00 (1,50-8,25)	0,067
Metamfetamin Tüketimi (günlük)(gr) Medyan (ÇAA)	-	-	49	1,50 (1,00-3,00)	47	1,00 (0,50-2,00)	0,078
Madde Kullanımına Başlama yaşı Medyan (ÇAA)	50	18,00 (16,00-21,25)	50	20,00 (16,75-26,50)	50	16,00 (15,00-20,25)	0,010
Madde Kullanılmadan Geçirilen En Uzun Süre (gün) Medyan (ÇAA)	50	60,00 (1,00-365,00)	49	8,00 (2,00-52,50)	48	25,00 (2,00-532,50)	0,352

EMBK bireylerin (n=48), eroin ve metamfetamini nasıl kullandıkları Çizelge 3.3'te verilmiştir. EMBK bireylerin %26'sı (n=13) aynı günde farklı zamanlarda, %38'i (n=19) aynı günde aynı anda, %4'ü (n=2) birini diğerinden hemen önce ya da sonra, %28'i (n=14) ise farklı günlerde kullandıklarını belirtmiştir.

Çizelge 3.3. Eroin-metamfetamin birlikte kullanan bireylerin eroin ve metamfetamin kullanımları

Eroin-Metamfetamin Kullanımı	Frekans	Yüzde (%)
Aynı gün, farklı zamanlarda	13	26
Aynı gün aynı anda	19	38
Biri diğerinden hemen önce/sonra	2	4
Farklı günlerde	14	28

3.2. PDYN 68-bç VNTR Polimorfizminin Analiz Sonuçları

PDYN 68-bç VNTR polimorfizminin alel frekansları Çizelge 3.3'te verilmiştir. PDYN 68-bç VNTR polimorfizmi alelleri, 68 baz çiftlik dizinin tekrar sayılarına göre belirlenmiştir. 1,1; 1,2; 2,2 tekrarlar short/short (SS), 1,3; 1,4; 2,3; 2,4 tekrarlar short/long (SL) ve 3,3; 3,4; 4,4 tekrarlar long/long (LL) olarak genotiplendirilmiştir. PDYN 68-bç VNTR tekrar sayıları, EKB'li bireylerde tekrar sayıları 1,3 (n=1); 2,2 (n=9); 2,3 (n=20); 2,4 (n=1); 3,3 (n=17); 3,4 (n=2) olarak bulunmuştur. MKB'li bireylerde tekrar sayıları 1,2 (n=1); 2,2 (n=2); 2,3 (n=21); 2,4 (n=2); 3,3 (n=24) olarak bulunmuştur. EMBK bireylerde ise tekrar sayıları 1,3 (n=1); 2,2 (n=6); 2,3 (n=20); 3,3 (n=22); 3,4 (n=1) olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.4. PDYN 68-bç VNTR polimorfizminin alel frekansları

PDYN 68-bç VNTR Genotipler	Eroin n=50		Metamfetamin n=50		Eroin-Metamfetamin n=50	
	n	%	n	%	n	%
1,2	0	0	1	2	0	0
1,3	1	2	0	0	1	2
2,2	9	18	2	4	6	12
2,3	20	40	21	42	20	40
2,4	1	2	2	4	0	0
3,3	17	34	24	48	22	44
3,4	2	4	0	0	1	2

PDYN 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekansları Çizelge 3.4.'te verilmiştir. PDYN 68-bç VNTR polimorfizmi genotipleri EKB'li bireylerde LL %38 (n=19), SL %44 (n=22), SS %18 (n=9) olarak bulunmuştur. MKB'li bireylerde LL %44 (n=44), SL %46 (n=23), SS %10 (n=5) olarak bulunmuştur. EMBK bireylerde ise LL %46 (n=23), SL %42 (n=42) ve SS %12 (n=6) olarak bulunmuştur. Varyant

alel frekansı EKB’li bireylerde %40; MKB’li bireylerde ve EMBK bireylerde %33 olarak bulunmuştur. Her 3 grupta da *PDYN* 68-bç VNTR alel ve genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir. EKB’li bireyler (n=50; $\chi^2=0,347$; p=0,55), MKB’li bireyler (n=50; $\chi^2=0,08$; p=0,77) ve EMBK bireyler (n=50; $\chi^2=126$; p=0,72), *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin madde kullanımına etkisi 2’li gruplar halinde (EKB/MKB, EKB/EMBK ve MKB/EMBK) de lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu polimorfizmin EMBK bireyler üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür (p=0,509; p=0,608; p=0,903, sırasıyla).

Çizelge 3.5. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekansları

	Eroin (EKB) n=50		Metamfetamin (MKB) n=50		Eroin-Metamfetamin (EMBK) n=50	
Genotip	Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)
LL	19	38	22	44	23	46
SL	22	44	23	46	21	42
SS	9	18	5	10	6	12
HWE	$\chi^2=0,347$; p=0,55		$\chi^2=0,08$; p=0,77		$\chi^2=126$; p=0,72	
Varyant Alel Frekansı	0,40		0,33		0,33	
Lojistik regresyon	p=0,608*		p=0,903**		p=0,509***	

*EKB ile EMBK karşılaştırılmıştır.

**MKB ile EMBK karşılaştırılmıştır.

***EKB ile MKB karşılaştırılmıştır.

4. TARTIŞMA

Prodinorfin, *PDYN* geni tarafından kodlanır ve dinorfin ile ilişkili peptitlerin öncüsüdür (Schwarzer, 2009). Prodinorfin öncülünden oluşan peptitler, merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan kappa-opioid reseptörlerini aktive etmektedir. DYN/KOR sisteminin beyin ödül mekanizmasında, alışkanlıkların geliştirilmesinde ve madde kullanım bozukluğunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Shippenberg ve ark., 2007). *PDYN* genindeki fonksiyonel genetik polimorfizmler, transkripsiyon seviyesini ve çevresel ya da bireysel uyaranlara karşı verilen tepkileri etkileyebilir (Knoll & Carlezon, 2010; Butelman ve ark., 2012).

Eroin, kullanan bireyde güçlü öforik etkiler yaratan, fiziksel ve psikolojik bağımlılık yapma ihtimali yüksek bir opioid maddesidir. Eroin kullanım bozukluğu; kompulsif tüketim, tolerans, aşırma, yoksunluk semptomları ve olumsuz duygu-durum ile karakterize kronik ve kompleks bir durum olarak belirtilmektedir (Kalsi ve ark., 2016). Cadoret ve ark., (1995) ikiz çocuklar ile yaptığı çalışmada opioid kullanım bozukluğunu genetik faktörler ile ilişkili bulmuştur. Metamfetamin yüksek derecede fiziksel ve psikolojik bağımlılık oluşturma potansiyeline sahip sentetik bir maddedir (Homer ve ark., 2008). Son yıllarda dünya genelinde metamfetamin kullanımında büyük bir artış olmuştur. Ayrıca metamfetamin; Doğu ve Güneydoğu Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık rapor edilen amfetamin tipi uyarıcı maddesi olmuştur (Citaristi, 2022; Akindipe ve ark., 2014). Metamfetaminin en temel etkilerinden birisi sinaptik boşluklardaki dopamin konsantrasyonunu artırması olarak bilinmektedir (Ujike, 2002). Mezőlimbik bölgede dopamin salınımının artışı, D1 dopamin reseptörlerinin uyarılmasına neden olmakla birlikte *PDYN* gen ekspresyonunun artmasına ve dinorfin peptitlerinin salınmasına yol açmaktadır (Cole ve ark., 1995; Gerfen ve ark., 1990; Steiner & Gerfen, 1996). Tekrarlanan metamfetamin kullanımı ile dinorfin seviyeleri dorsal ve ventral striatumda önemli ölçüde artmaktadır (Hanson ve ark., 1988; Li ve ark., 1988; Steiner & Gerfen, 1993). Dinorfin peptitleri, disforiden sorumlu kappa-opioid reseptörlerini uyarmakta ve bu uyarılma ile dopamin salınımını azaltmaktadır (Shippenberg & Rea, 1997; Bals-

Kubik ve ark., 1993; Pfeiffer ve ark., 1986). Sonuç olarak, kronik metamfetamin uygulaması dinorfin peptitlerinden sorumlu *PDYN* gen ekspresyonunu artırır, dinorfin peptitleri kappa-opioid reseptörlerine bağlanır ve bu etkileşim dopamin salınımını engelleyerek disforiye neden olmaktadır. Bu durum, kronik metamfetamin kullanımında *PDYN* gen ekspresyonun artması nedeniyle metamfetamin yoksunluğunun disforik etkilerini artırdığı düşünülmektedir. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi, *PDYN*'nin promotor bölgesinde bulunmaktadır ve bir, iki, üç, dört veya beş tekrardan oluşan polimorfik bir bileşendir (Zimprich ve ark., 2000; Saify ve ark., 2014). *PDYN*'nin ifade düzeyi 68-bç VNTR polimorfizminin tekrar sayısına göre değişkenlik gösterebilmektedir (Zimprich ve ark., 2000; Rouault ve ark., 2011). *PDYN* promotor aktivitesinin 68-bç VNTR polimorfizminin 3 veya 4 tekrarlı alellerinde 1 veya 2 tekrarlı alellere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu gözlemlemişlerdir (Zimprich ve ark., 2000). Metamfetamin kaynaklı dopamin salınımında, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin 3 veya 4 tekrarlı alellerinin dinorfin geri bildiriminin 1 veya 2 tekrarlı alellere göre daha güçlü olduğu tahmin edilmektedir. Buradan yola çıkarak *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin 3 veya 4 tekrarlı alellerine sahip bireylerin 1 veya 2 tekrarlı alellerine sahip bireylere göre metamfetamin yoksunluğunda daha yoğun disfori yaşamalarına, daha sık ve daha yüksek dozlarda metamfetamin kullanmalarına neden olduğu düşünülmektedir (Nomura ve ark., 2006). Bu çalışmada eroin kullanım bozukluğuna (EKB) sahip bireyler (n=50), metamfetamin kullanım bozukluğuna (MKB) sahip bireyler (n=50) ve eroin-metamfetamin (n=50) birlikte kullanan bireylerde (EMKB) *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin-metamfetamin birlikte kullanımına etkisi araştırılmıştır. Literatürde *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin-metamfetamin birlikte kullanımı ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır. EKB'li bireyler (n=50, 42 erkek, 8 kadın), MKB'li bireyler (n=50, 40 erkek, 10 kadın) ve EMKB bireyler (n=50, 42 erkek, 8 kadın) *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,55; p=0,77; p=0,72, sırasıyla). Ayrıca, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin madde kullanımına etkisi 2'li gruplar halinde (EKB/MKB, EKB/EMKB ve MKB/EMKB) de lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu polimorfizmin EMKB bireyler üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür (p=0,509; p=0,608; p=0,903, sırasıyla).

Literatürde eroin ve metamfetamin birlikte kullanıcıları ile *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi ile ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunamamıştır ancak *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin sadece eroin ve sadece metamfetamin kullanıcılarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur (Saify ve Saadat, 2015; Saify ve ark., 2014; Nomura ve ark., 2006; Wei ve ark., 2011, Kaya-Akyüzlü et al., 2022).

Saify ve Saadat (2015), İran popülasyonu ile yaptıkları çalışmada *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından MKB'li bireyler (n=52) ile sağlıklı kontrolleri (n=635) karşılaştırmıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi genotip ve alel frekansları açısından MKB'ler ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, madde kullanım riski açısından cinsiyet ve genotipler arasında da anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. Nomura ve ark. (2006), *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından MKB'li (n=143) ve sağlıklı (n=209) Japon bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotipik dağılımlarının MKB'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında farklı olduğunu ve 3 veya 4 tekrarlı alellerinin MKB'li bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin 3 veya 4 tekrarlı alellerinin 1 veya 2 tekrarlı alellerine göre daha yüksek transkripsiyon aktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada MKB'li bireyler (n=39) ile metamfetamin yanında ek başka maddeler de kullanan bireylerin (n=95) *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi genotip frekansları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekansları açısından MKB'li bireyler ile EMBK bireyler lojistik regresyon analizi ile karşılaştırdığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,903).

Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada, 304 EKB'li birey ve 300 sağlıklı kontrol *PDYN* 68-bp VNTR polimorfizmi genotip frekansları açısından karşılaştırılmıştır. EKB'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi genotip ve alel frekansları açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Aynı zamanda EKB'li bireylerin 3 veya 4 tekrarlı alel frekansının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Wei ve ark.,

2011). Güney İran’da yapılan bir çalışmada metadon tedavisi alan EKB’li bireyler (n=442, 400 erkek, 42 kadın) ve sağlıklı kontroller (n=799, 662 erkek, 137 kadın) *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekansları EKB’li bireylerde ve sağlıklı kontrollerde Hary-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda SL (1,3; 1,4; 2,3; 2,4 tekrarlı alel) genotiplerinin LL (3,3; 3,4; 4,4 tekrarlı alel) genotiplerine kıyasla EKB riskini artırdığı gözlemlenmiştir. SS (1 veya 2 tekrarlı alel) genotipleri ile EKB riski arasında bir anlamlılık gözlemlenmemiştir (Saify ve ark, 2014). Ayrıca bu çalışmada 651-bç’lik, 5 tekrarlı yeni bir alel bildirilmiştir. Zimprich ve ark. (2000), Alman popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada *PDYN* 68-bp VNTR polimorfizmi ile eroin kullanımı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminde 3 veya 4 tekrarlı alellerin, 1 veya 2 tekrarlı alellerden daha yüksek bir promotor aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Zimprich ve ark., 2000, Rouault ve ark., 2011). Amerika’da yapılan bir başka çalışmada EKB tanısı olan ve çoklu madde kullanıcısı 168 birey ve 122 sağlıklı birey *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi ve etnik kökenleri açısından karşılaştırılmıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin 2 tekrarlı alellerinin Afrikalı-Amerikan EKB’li bireylerde (n=64), 3 tekrarlı alellerinin Avrupalı-Amerikan EKB’li bireylerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Ray ve ark., 2005). Türkiye’de yapılan bir çalışmada EKB’li bireylerin *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmin genotip frekansları LL için %49,5 (n=49), SL için %38,4 (n=38) ve SS için %12,1 (n=12) olarak hesaplanmıştır ve *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından EKB’li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. Varyant alel frekansı ise EKB’li bireyler için %31, sağlıklı kontroller için %34 olarak bulunmuştur (Kaya-Akyüzlü ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda ise EKB’li bireylerin (n=50) *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmin genotip frekansları LL için %38 (n=19), SL için %44 (n=22) ve SS için %9 (n=18) olarak hesaplanmıştır ve varyant alel frekansı %40 olarak bulunmuştur.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, madde kullanıcısı bireyler ve sağlıklı kontroller olmak üzere 2 grup ile yapılmış çalışmalardır. Bahsedilen çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu bulunmamakla birlikte eroin, metamfetamin ve eroin-metamfetamin birlikte

kullanıcılarından oluşan 3 grup dahil edilmiştir. Bu 3 grup arasında *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir ($p=0,55$; $p=0,77$; $p=0,72$, sırasıyla).

Madde kullanım bozukluğuna sahip bireylerin sosyodemografik bilgilerinin de araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Cui ve ark. (2021) Çin’de yaptıkları bir çalışmada MKB’li katılımcıların ($n=113$), %73,5’i ($n=83$) ortaokul ve altı, %26,5’i ($n=30$) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Çin’de yapılan bir başka çalışmada 340 MKB’li bireyin eğitim durumlarına bakıldığında %79,7’si ($n=271$) ortaokul ve aşağısında; %20,3’ü ($n=69$) lise veya üzerinde bir eğitim aldığını belirtmiştir (Ma ve ark., 2018). Bretch ve ark., (2004), MKB’li bireylerin davranışsal özelliklerini araştırdıkları çalışmaya 350 (196 erkek, 154 kadın) katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %32’si ($n=112$) lise düzeyinden düşük diploma sahibi olduğunu, %21’i ($n=74$) lise mezunu olduğunu, %15’i ($n=53$) ticari/teknoloji okulundan mezun olduğunu ve %32’si ($n=112$) üniversite mezunu olduğunu belirtmiştir. Amerika’da yapılan, çoklu madde kullanıcılarının sosyodemografik verilerinin incelendiği bir başka çalışmada eroin-metamfetamin birlikte kullanan grubun ($n=11085$) %28,55’i lise öncesi eğitim düzeyinde olduğunu, %41,05’i lise mezunu olduğunu, %17,10’u kolej eğitimi aldığını, %4,14’ü üniversite mezunu olduğunu belirtmiştir (Choi ve ark., 2022). Kaya-Akyüzlü ve ark. (2022), Türk EKB’li bireyler ($n=99$) ile yaptıkları bir çalışmada, katılımcıların %18,2’sinin ($n=18$) ilkokul, %56,6’sının ($n=56$) ortaokul, %25,3’ünün ($n=25$) lise mezunu olduğunu gözlemlemişlerdir. EKB’li bireyler ($n=84$) ile ülkemizde yapılan bir çalışmada katılımcıların %73,8’inin ($n=62$) eğitim seviyesinin ortaokul ve aşağısı, %60,7’sinin ($n=51$) ise okulunu terk ettiği belirtilmiştir (Nebioğlu ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda, EKB’li bireylerin %25’i ($n=13$) ilkokul, %40’ı ($n=20$) ortaokul, %24’ü ($n=12$) lise, %10’u ($n=5$) lisans mezunu olduğunu bildirmiştir. MKB’li bireylerin eğitim durumları incelendiğinde %16’sının ($n=8$) ilkokul, %44’ünün ($n=22$) ortaokul, %36’sının ($n=18$) lise, %2’sinin ($n=9$) lisans ve %2’sinin ($n=1$) de lisansüstü eğitimini tamamladığı görülmüştür. EMBK bireylerin eğitim durumları ise %12’si ($n=6$) ilkokul, %44’ü ($n=22$) ortaokul, %42’si ($n=21$) lise, %2’si ($n=1$) lisans olarak bildirilmiştir. Çalışmaya katılan 3 grubun eğitim durumları arasında

istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,149$). Ülkemizde madde kullanan bireylerin sosyodemografik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda düşük eğitim düzeyinin madde kullanım bozukluğu için bir risk faktörü olduğu tahmin edilmektedir (Asan ve ark., 2015; Beyazyürek ve ark., 1990; Öztürk ve ark., 2015).

Yapılan çalışmalar madde kullanımının boşanma, ayrılma ve evlilikten kaçınma ile ilişkili olduğunu tahmin edilmektedir (Lex, 1994; Kaestner, 1997). Çalışmalar, bekar bireylerin alkol ve madde kullanımına başlama riski evli veya partneri olan bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Öztürk ve ark., 2015). Choi ve ark., (2022) çalışmalarında, EMBK bireylerin ($n=300$) medeni durumlarına bakıldığında %11,35'inin bekar, %5,36'sının evli, %16,67'sinin ayrı, boşanmış veya dul olduğu görülmüştür. Çin'de 230 kadın MKB'li birey ile yapılan bir çalışmada katılımcıların %38,6'sı ($n=88$) bekar, %24,6'sı ($n=56$) evli veya partneri olduğunu, %36,8'i ($n=84$) ise boşanmış veya dul olduğunu bildirmiştir (Wang ve ark., 2023). Çin'de yapılan bir başka çalışmada 340 MKB'li bireylerin medeni durumları incelendiğinde %45,6'sı ($n=155$) bekar, %42,3'ü ($n=144$) evli, %12,1'i ($n=41$) ayrı, dul veya boşanmış olduğunu belirtmiştir (Ma ve ark., 2018). Çin'de yapılan bir araştırmada MKB'li bireylerin ($n=113$) medeni durumları %41,6'sı ($n=47$) bekar, %32,7'si ($n=37$) evli ve %25,7'si ($n=29$) boşanmış olarak belirtilmiştir (Cui ve ark., 2021). Ülkemizde Nebioğlu ve ark., (2013) yaptıkları çalışmada, EKB'li 84 bireyden %85,7'sinin bekar, %14,3'ünün evli olduğu belirtilmiştir. Kaya-Akyüzlü ve ark. (2022), Türk EKB'li bireyler ($n=99$) ile yaptıkları bir çalışmada, EKB'li bireylerin %69,7'si ($n=69$) bekar olduğunu, %29,3'ü ($n=29$) evli olduğunu ve %1'i ($n=1$) boşanmış veya dul olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada ise EKB'li bireylerin %70'i ($n=35$) bekar, %22'si ($n=11$) evli, %8'i ($n=4$) ise ayrı, dul veya boşanmıştır. MKB'li bireylerin %42'si ($n=21$) bekar, %48'i ($n=24$) evli, %10'u ($n=5$) ise ayrı, dul veya boşanmıştır. EMBK bireylerin ise %68'ü ($n=34$) bekar, %22'si ($n=11$) evli, %10'u ($n=5$) ayrı, dul veya boşanmıştır. Bu 3 grup, medeni durum açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p=0,021$). MKB'li bireylerin evlilik oranı hem EKB'li ve hem de EMBK bireylerden iki kat daha yüksek bulunmuştur. Vassileva ve ark. (2014) eroin ($n=74$) ve metamfetamin ($n=58$) kullanıcılarını dürtüsellik düzeyleri

açısından karşılaştırmıştır. Metamfetamin kullanıcılarında eylem dürtüsellliği ile tepki engelleme etkinliği arasında negatif bir ilişki gözlemlenirken, eroin kullanıcılarında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu çalışma, nörodavranışsal dürtüsellğin maddenin türüne ve etki mekanizmasına göre şekillenebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada MKB’li bireylerin evlilik oranlarının diğer gruplara kıyasla daha yüksek çıkması uyarıcı sınıfındaki maddelerin bireylerdeki dürtüsellliği artırması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda, EKB’li bireyler, MKB’li bireyler ve EMBK bireyler, yaşadığı kişiler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,040$). Yaşadığı kişiler açısından karşılaştırıldığında, medeni durumlarına paralel olarak EKB’li bireylerin ($n=50$) %18’i ($n=9$) ve EMBK bireylerin ($n=50$) %16’sı ($n=8$) eşleri ve çocukları ile yaşarken MKB’li bireylerin ($n=50$) %42’si ($n=21$) eşleri ve çocukları ile yaşamaktadır. Aile ile yaşama oranları ise EKB’li bireylerde %70 ($n=35$), MKB’li bireylerde %44 ($n=22$), EMBK bireylerde %72 ($n=36$) olarak bulunmuştur. EKB’li bireylerin aileleri ile yaşama oranlarının MKB’li bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ailede madde kullanım öyküsü, alkol ve madde kullanım bozukluğu için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Cannon, 1976; Öztürk ve ark., 2015). Türkiye’de yapılan bir çalışmada madde kullanım bozukluğu tanısı almış 62 bireyin %40,6’sının ($n=25$) ailesinde alkol kullanım bozukluğu, %21,9’unun ($n=14$) ailesinde ise madde kullanım öyküsü bulunduğu belirtilmiştir (Evren ve Ögel, 2003). EKB’li 84 bireyin bulunduğu bir çalışmada katılımcıların %78,6’sının ($n=66$) ailesinde alkol veya madde kullanım öyküsü olduğu belirtilmiştir (Nebioğlu ve ark., 2013). Kız meslek lisesi öğrencilerinden oluşan ve madde kullanan öğrencilerin ($n=102$) %26,5’inin anne veya babasında madde kullanım öyküsü olduğu gözlemlenmiştir (Taşçı ve ark., 2005). Bretch ve ark. (2004), MKB’li bireylerin davranışsal özelliklerini araştırdıkları çalışmaya 350 (196 erkek, 154 kadın) katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların %71’i ($n=249$) ailesinde madde kullanım öyküsü olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada, katılımcıların ailelerinin (anne, baba, kardeş) madde kullanım öykülerine bakıldığında EKB'li bireylerin %22'si (n=11), MKB'li bireylerin %20'si (n=10) ve EMBK bireylerin %8'i (n=4) ailelerinde madde kullanım öyküsü olduğunu bildirmiştir. Ailede madde kullanım öyküsü tarafından 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,127). Her ne kadar ailede madde kullanım öyküleri açısından anlamsız ilişki gözlemlense de EMBK bireylerde aile madde kullanım öyküsü, EKB'li ve MKB'li bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Madde kullanım bozukluğunda ailede madde kullanım öyküsü önemli olmakla beraber bireysel farklılıklar, çeşitli psikolojik rahatsızlıklar, bireyin dürtüsellik düzeyi, sosyal medya ve arkadaş çevresi de önemli risk faktörleridir (Bahar, 2018). EMBK bireylerin ailelerinde madde kullanım öyküsünün EKB'li ve MKB'li bireylere kıyasla daha düşük çıkması, madde kullanımının ailede madde kullanım öyküsünden bağımsız nedenlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Türkiye'de yapılan 120 EKB'li birey ile yaptıkları çalışmada, katılımcıların eroin kullanım süreleri $6,58 \pm 3,08$ yıl olarak hesaplanmıştır (Kulaksızoğlu ve ark., 2019). Türkiye'de 1989-1990 yılları arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları hastanesine yatan 113 EKB'li bireyin ortalama eroin kullanım süresinin 8,3 yıl olduğu bulunmuştur (Türkcan, 1998). Çinde yapılan bir çalışmada ise 24 EKB'li bireyin ortalama eroin kullanım süreleri $6,55 \pm 4,17$ yıl olarak hesaplanmıştır (Li ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda ise eroin kullanım sürelerine bakıldığında, EKB'li bireylerin (n=48) 7 yıl (CAA: 5,25-10,00 yıl), EMBK bireylerin (n=50) 7 yıl (CAA: 3,00-12,25 yıl) eroin kullandığı görülmüştür. EKB'li ve EMBK bireylerin ortalama eroin kullanım süreleri bağımsız örnekleme T testi ile analiz edilmiş ve anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=0,554).

Çin'de, detoksifikasyonda olan 113 erkek MKB'li birey ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların ortalama metamfetamin kullanma süresi $8,05 \pm 3,84$ yıl olarak bulunmuştur (Cui ve ark., 2021). İran'da yapılan bir çalışmada MKB'li bireylerin (n=52) madde kullanım süreleri $12,0 \pm 8,1$ yıl olarak hesaplamışlardır (Saify ve Saadat, 2015). Bretch ve ark., (2004), MKB'li bireylerin davranışsal özelliklerini araştırdıkları çalışmaya 350 (196 erkek, 154 kadın) katılımcı dahil edilmiştir.

Katılımcıların düzenli metamfetamin kullandıkları ortalama süre $2,14 \pm 4,15$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise MKB'li bireylerin (n=49) metamfetamin kullanım süresi ortancaları 2,5 yıl (CAA: 1,00-4,00 yıl), EMBK'lerin (n=46) ise 3,0 yıl (CAA: 1,50-8,25 yıl) olarak hesaplanmıştır. MKB'li ve EMBK bireylerin metamfetamin kullanım süreleri arasında anlamlı bir ilişkiye eğilim gözlemlenmiştir (p=0,067).

Türkiye'de kolluk kuvvetleri tarafından ilk metamfetamin ele geçirilmesi 2009 yılında gerçekleşmiştir (Mounteney ve ark., 2014). Metamfetaminin ülkemize eroinden çok daha sonra giriş yaptığı göz önünde bulundurulduğunda eroïn kullanım sürelerinin metamfetamin kullanım sürelerine kıyasla daha fazla olması beklenen bir durumdur.

Çin'de yapılan bir çalışmada 340 MKB'li bireyin %97,9'u (n=333) soluyarak, %2,4'ü (n=8) enjekte ederek metamfetamin kullandığını belirtmiştir (Ma ve ark., 2018). Çin'de 230 kadın MKB'li birey ile yapılan bir çalışmada katılımcıların metamfetamin kullanım şekillerine bakıldığında %1,3'ü (n=3) enjeksiyon ile, %94,3'ü (n=215) içine çektiğini (snorting) veya sigara olarak içtiğini, %4,4'ü ise (n=10) hem enjeksiyon hem de solunum yoluyla kullandığını belirtmiştir (Wang ve ark., 2023). Bretch ve ark. (2004), yaptıkları çalışmada MKB'li bireylerin (n=350) %44'ü (n=154) içine çekerek, %34'ü (n=119) sigara şeklinde, %20'si (n=70) enjeksiyon ile, %2'si (n=7) yiyecek ve içecekler ile birlikte metamfetamin kullandığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise metamfetamin kullanım şekillerine bakıldığında MKB'li bireylerin %6'sı (n=3) folyo ile, %74'ü (n=37) pipe ile %16'sı (n=8) hem folyo hem pipe ile, %2'si (n=1) enjeksiyon ile metamfetamin kullandığını belirtmiştir. EMBK bireylerin ise %16'sı (n=8) folyo ile, %72'si (n=36) pipe ile, %8'i (n=4) enjeksiyon ile metamfetamin kullandığını belirtmiştir. Çalışmaları karşılaştırdığımızda yaşanan bölgeden ve kültürden bağımsız olarak en çok tercih edilen metamfetamin kullanım şeklinin inhalasyon yoluyla olduğu görülmektedir.

Erken yaşlarda eroïn kullanmaya başlayan bireylerin ilerleyen yaşlarda eroïni enjeksiyon yoluyla kullanma risklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir

(Woodcock ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda yaş ortancası 30,00 yıl (CAA:26,00-33,00 yıl) olan EKB'li bireyler (n=50) için madde kullanımına başlama yaşı 18,00 (CAA: 16,00-21,25 yıl) olarak hesaplanmış ve katılımcıların eroin kullanım süreleri 7,00 yıl (CAA: 5,25-10,00 yıl) olarak belirtilmiştir. Çalışmaya katılan EKB'li bireylerin %8'i (n=4) enjeksiyon yoluyla eroin kullandığını belirtmiştir. Yaş ortancası 29,50 yıl (CAA: 25,75-33,25 yıl) olan EMBK bireyler (n=50) için madde kullanımına başlama yaşı 16,00 (CAA: 15,00-20,25 yıl) olarak hesaplanmış ve katılımcıların eroin kullanım süreleri 7,00 yıl (CAA: 3,00-12,25 yıl) olarak belirtilmiştir. Çalışmaya katılan EMBK bireylerin %16'sı (n=8) enjeksiyon yoluyla eroin kullandığını belirtmiştir. Eroin kullanıcısı iki grup karşılaştırıldığında madde kullanımına başlama yaşı düştükçe enjeksiyon yoluyla eroin kullanım oranının arttığını gözlemlemekteyiz.

Madde kullanım bozukluğuna sahip bireyler arasında çoklu madde kullanımı yaygın olduğu bilinmektedir. Son yıllarda eroin ve metamfetamin birlikte kullanımındaki artış hızı endişe verici boyutlara ulaşmış durumdadır. ABD'de yapılan bir çalışmaya katılan ve düzenli metamfetamin kullanan 195 kişinin %76,4'ü (n=149) eroin kullandıkları zaman diliminde metamfetamin de kullandığını belirtmiştir. Bu kişilerin (n=149) %79,9'u iki maddeyi aynı gün, %38,9'u aynı anda, %9,4'ü birbirinden hemen önce veya sonra, %31,5'i aynı günde farklı zamanlarda eroin ve metamfetamin kullandığını belirtmiştir. Katılımcılar ayrıca eroin ve metamfetaminin birbirlerinin etkilerini dengelediğini ve madde etkisi altındayken bile işlevli olabilmelerini sağladığını belirtmişlerdir (Ellis ve ark., 2018). Buna paralel olarak, bizim çalışmamızda da EMBK bireylerin önemli bir kısmı (%38) eroin ve metamfetamini aynı anda kullandıklarını bildirmişlerdir.

Metamfetamin gibi uyarıcı sınıftaki maddeler opioidlerin etkilerine karşı koymakta ve eroin-metamfetamin birlikte kullanımında kullanıcının daha yüksek opioid dozlarını tolere edebilmesine yol açabilmektedir. Bu durum eroin-metamfetamin birlikte kullanıcılarında aşırı doz riskini artıran nedenler arasındadır (Meacham ve ark., 2016). Eroin-metamfetamin birlikte kullanımı, sadece eroin

kullanımına kıyasla mental rahatsızlıklar, enjeksiyon kullanımı ve viral hepatitin yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (Shearer ve ark., 2020).

Sonuç olarak, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından EKB'li bireyler, MKB'li bireyler ve EMBK bireyler arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin-metamfetamin birlikte kullanımına bir etkisi bulunamamıştır. Öte yandan 3 grup madde kullanımına başlama yaşları, medeni durumları ve yaşadığı kişiler açısından karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p=0,021$; $p=0,040$, sırasıyla). Ayrıca, MKB'li bireyler ve EMBK'ler metamfetamin kullanım süreleri (yıl) ve günlük metamfetamin tüketimleri (gr) açısından karşılaştırıldığında anlamlı ilişkiye eğilimli olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,067$, $p=0,078$, sırasıyla). Türkiye'de eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerde ilk defa yapılan bu genetik çalışmanın daha çok bireyin dahil edildiği çalışmalarda tekrarlanması gerekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Madde kullanım bozukluğu; bireylere psikolojik, fizyolojik ve sosyolojik açıdan zarar veren bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde en sık kötüye kullanılan yasadışı maddelerden olan eroin ve metamfetaminin birlikte kullanımına ilişkin ciddi bir artış söz konusudur (Ellis ve ark., 2018; Glick ve ark., 2018). Madde kullanım bozukluğunda genetik faktörlerin etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Levrant ve ark., 2012; Ducci ve Goldman, 2012). Prodynorfin, *PDYN* geni tarafından kodlanır ve dynorfin ilişkili peptitlerin öncü molekülüdür. Dynorfinler opioid peptit ailesinin üyelerinden biridir ve kappa-opioid reseptörlerine bağlanmaktadır (Schwarzer, 2009). DYN/KOR sistemi madde kullanım bozukluğunda önemli bir rol oynamaktadır (Tejeda ve ark., 2021).

Bu yüksek lisans tez çalışmasında; EKB'li, MKB'li ve EMBK bireyler *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırılmış ve 3 grup arasında *PDYN* 68-bç VNTR genotip frekansları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin madde kullanımına etkisi 2'li gruplar halinde lojistik regresyon analizi ile de araştırılmış ve bu polimorfizmin eroin-metamfetamin birlikte kullanımına etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,509$; $p=0,608$; $p=0,903$, sırasıyla). Gruplar medeni durumları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0,021$). MKB'li bireylerin evlilik oranı hem EKB'li ve hem de EMBK bireylerden iki kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Medeni durumlarına paralel olarak üç grup yaşadığı kişiler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,040$). MKB'li bireylerin büyük kısmının eşleri veya partnerleri ile yaşadığı, EKB'li bireylerin ve EMBK bireylerin büyük kısmının aileleri ile veya yalnız yaşadığı gözlemlenmiştir. Madde kullanımına başlama yaşları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,010$). Madde kullanımına başlama yaşlarının EMBK bireyler de 16; EKB'li bireylerde 18; MKB'li bireylerde ise 20 olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, MKB'li bireyler ve EMBK bireyler metamfetamin kullanım süreleri (yıl) ve günlük

metamfetamin tüketimleri (gr) açısından karşılaştırıldığında anlamlı ilişkiye eğilimli olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,067$, $p=0,078$, sırasıyla).

Sonuç olarak, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin ve metamfetamin birlikte kullanıcıları üzerindeki etkisi ilk defa araştırılmıştır. Madde kullanım bozukluğunun karmaşık özellikleri nedeniyle ilişkilendirme çalışmaları zorlayıcı olabilmektedir. Genetik çalışmalarda etnik köken önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle aynı veya benzer bir çalışmanın daha fazla bireyin dahil edilmesi ile farklı popülasyonlarda tekrarlanması ile farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden birisi örneklem büyüklüğüdür. Bu çalışmanın daha geniş bir örneklem grubu ile Türk popülasyonunda tekrar çalışılmasını önermekteyiz.

ÖZET

Eroin ve Metamfetamini Birlikte Kullanan Bireylerde *PDYN* VNTR Polimorfizminin Genotip Frekanslarının Belirlenmesi

Madde kullanım bozukluğu; merkezi sinir sisteminde olumsuz değişikliklere neden olan her türlü kimyasal maddenin haz verici olarak kullanılması ve kullanılmadığı zamanlarda yoksunluk belirtileri göstermesi, psikolojik ve fiziksel olarak madde kullanımına bağımlı olunması durumudur. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de büyük bir problem haline gelen opioid kullanım bozukluğu, her yaştan insanı etkilemekte ve toplum sağlığına zarar vermektedir. Amfetamin tipi uyarıcılar sınıfında olan metamfetamin dünyada en yaygın tüketilen yasadışı maddeler arasındadır. Son yıllarda, eroin ve metamfetamin birlikte kullanımında dünya genelinde ciddi bir artış görülmektedir. Prodinorfin, *PDYN* geni tarafından kodlanır ve dinorfin ile ilişkili peptitlerin öncüsüdür. Dinorfinler, endojen opioid sistemi üyelerinden biri olan kappa-opioid reseptörlerini aktive etmektedir. *PDYN*'nin promotor bölgesinde bulunan 68-bç VNTR polimorfizminin tekrar sayısına göre gen ifadesi değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, bu yüksek lisans tez çalışmasında eroin ve metamfetamini birlikte kullanan bireylerde *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin genotip frekanslarının belirlenmesi ve madde kullanımına etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM kliniğine başvuran eroin kullanım bozukluğu tanısı almış 50 birey, metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı almış 50 birey ve eroin-metamfetamin birlikte kullanan 50 birey dahil edilmiştir. *PDYN* 68-bç VNTR gen polimorfizmi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

PDYN 68-bç VNTR polimorfizmi açısından eroin, metamfetamin ve eroin-metamfetamin birlikte kullanıcılarından oluşan üç grup arasında, genotip frekansları açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,55$; $p=0,77$; $p=0,72$, sırasıyla). Ayrıca, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin madde kullanımına etkisi 2'li gruplar halinde lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu polimorfizmin eroin-metamfetamin birlikte kullanımına bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,509$; $p=0,608$; $p=0,903$, sırasıyla). Sonuç olarak, *PDYN* 68-bç VNTR polimorfizminin eroin ve metamfetamin birlikte kullanımı üzerinde bir etkisi ilk defa gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmaya dahil edilen birey sayısının az olması göz önünde bulundurulduğunda, daha fazla bireyin dahil edileceği yeni çalışmalarla bu çalışmada elde edilen bulguların doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Eroin, genotip frekansı, gen polimorfizmi, metamfetamin, *PDYN* VNTR

SUMMARY

Determination of Genotype Frequencies of *PDYN* VNTR Polymorphism in Heroin and Methamphetamine Co-Users

Substance use disorder is the use of all kinds of chemical substances that cause negative changes in the central nervous system as a pleasure and when they are not used, they show withdrawal symptoms and are psychologically and physically dependent on substance use. Opioid use disorder, which has become a major problem in our country as it is worldwide, affects people of all ages and harms public health. Methamphetamine, a class of amphetamine-type stimulants, is among the most widely consumed illicit substances in the world. In recent years, there has been a significant increase in the use of heroin and methamphetamine together worldwide. Prodynorphin is encoded by the *PDYN* gene and is a precursor of dynorphin-related peptides. Dynorphins activate kappa-opioid receptors, a member of the endogenous opioid system. Gene expression may vary according to the number of repeats of the 68-bp VNTR polymorphism in the promoter region of *PDYN*. Therefore, this master's thesis study, it was aimed to determine the genotype frequencies of *PDYN* 68-bp VNTR polymorphism in individuals using heroin and methamphetamine together and to investigate the effects of substance use. The study included 50 individuals diagnosed with heroin use disorder, 50 individuals diagnosed with methamphetamine use disorder, and 50 individuals using heroin and methamphetamine together who applied to the AMATEM clinic of Ankara Training and Research Hospital. *PDYN* 68-bp VNTR gene polymorphism was determined by Polymerase Chain Reaction (PCR) method. The data collected were statistically analyzed.

In terms of *PDYN* 68-bp VNTR polymorphism, no significant difference was observed between the three groups of heroin, methamphetamine, and heroin-methamphetamine co-users in terms of genotype frequencies ($p=0.55$; $p=0.77$; $p=0.72$, respectively). Furthermore, the effect of *PDYN* 68-bp VNTR polymorphism on substance use was investigated by logistic regression analysis in groups of 2 and it was found that this polymorphism had no effect on heroin-methamphetamine co-use ($p=0.509$; $p=0.608$; $p=0.903$, respectively). In conclusion, this is the first time that the *PDYN* 68-bp VNTR polymorphism has been shown to have an effect on heroin and methamphetamine co-use. However, considering the small number of individuals included in the study, the findings obtained in this study need to be confirmed with new studies including more individuals.

Keywords: Heroin, genotype frequency, gene polymorphism, methamphetamine, *PDYN* VNTR

KAYNAKLAR

- ABADINSKY H (2011). Sergeant Smack: The Legendary Lives and Times of Ike Atkinson, Kingpin, and his Band of Brothers. *Trends in Organized Crime*. **14**: 85-87.
- ADAMS DH, HANSON GR, KEEFE KA (2005). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine increases neuropeptide messenger RNA expression in rat striatum. *Molecular brain research*. **133**: 131-142.
- AGRAWAL A, LYNSKEY MT (2006). The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction*. **101**: 801-812.
- AKIL H, MENG F, DEVINE DP, WATSON S (1997). Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implications for treatment of opiate addiction. *Elsevier*, **9**: 70-83.
- AKINDIPE T, WILSON D, STEIN DJ (2014). Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: prevalence and risk factors. *Metabolic brain disease*. **29**: 351-357.
- ALQALLAF M (2021). Toxicological Aspect of Fatal Methamphetamine. *Chem Pharm Res*. **3**: 1-5.
- AL-TAYYIB A, KOESTER S, LANGEgger S, RAVILLE L (2017). Heroin and methamphetamine injection: an emerging drug use pattern. *Substance use & misuse*. **52**: 1051-1058.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. *American psychiatric association Washington, DC*, **4**:
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. *American psychiatric association Washington, DC*, **5**:5
- ASAN Ö, TIKIR B, OKAY İT, GÖKA E (2015). Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*. **16**: 1-8.
- ASKEN MJ, GROSSMAN D, CHRISTENSEN LW (2007). American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Pub-lishing, 2013. Archibald, Herbert C., and Read D. Tuddenham. "Persistent Stress Reaction after Combat: A 20-Year Follow-Up." *Archives of General Psy. Therapy*. **45**: 2317-2325.
- BABOR T, HIGGINS-BIDDLE J, SAUNDERS J (2001). Department of Mental Health and Substance Dependence *The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care 2nd ed Geneva, Switzerland: World Health Organization*.

- BAHAR A (2018). Uyuşturucu madde kullanımının nedenleri ve bağımlılık oluşum sürecinde iletişimsel yaklaşımların rolü ve önemi: Polis kayıtları üzerinden olgusal bir inceleme. *Connectist: Istanbul University Journal of Communication Sciences*. 1-36.
- BAILEY CP, CONNOR M (2005). Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Current opinion in pharmacology*. 5: 60-68.
- BALS-KUBIK R, ABLEITNER A, HERZ A, SHIPPENBERG TS (1993). Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 264: 489-495.
- BARR AM, PANENKA WJ, MACEWAN GW, THORNTON AE, LANG DJ, HONER WG, LECOMTE T (2006). The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 31: 301-313.
- BART G, HEILIG M, LAFORGE K, POLLAK L, LEAL S, OTT J, KREEK M (2004). Substantial attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in central Sweden. *Molecular psychiatry*. 9: 547-549.
- BEGUIN C, POTTER DN, DINIERI JA, MUNRO TA, RICHARDS MR, PAINE TA, BERRY L, ZHAO Z, ROTH BL, XU W (2008). N-methylacetamide analog of salvinorin A: A highly potent and selective κ -opioid receptor agonist with oral efficacy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 324: 188-195.
- BEYAZYÜREK M, ALPKAN L, KARAMUSTAFALIOĞLU K, ÖZER Ö, ANIL M (1990). Uyuşturucu madde bağımlılarında sosyodemografik özellikler. *Düşünen Adam*. 3: 59-61.
- BODNAR RJ (2007). Endogenous opiates and behavior: 2006. *Peptides*. 28: 2435-2513.
- BOGART LM, KRAL AH, SCOTT A, ANDERSON R, FLYNN N, GILBERT ML, BLUTHENTHAL RN (2005). Sexual risk among injection drug users recruited from syringe exchange programs in California. *Sexually transmitted diseases*. 27-34.
- BONCI A, WILLIAMS JT (1997). Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *Journal of Neuroscience*. 17: 796-803.
- BORTOLATO M, CHEN K, SHIH JC (2008). Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*. 60: 1527-1533.
- BOUTREL B (2008). A neuropeptide- centric view of psychostimulant addiction. *British journal of pharmacology*. 154: 343-357.
- BOZARTH M (1987). Ventral tegmental reward system. *Brain reward systems and abuse*. 1-17.
- BRAT GA, AGNIEL D, BEAM A, YORKGITIS B, BICKET M, HOMER M, FOX KP, KNECHT DB, MCMAHILL-WALRAVEN CN, PALMER N (2018). Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *Bmj*. 360:

- BRECHT M-L, O'BRIEN A, VON MAYRHAUSER C, ANGLIN MD (2004). Methamphetamine use behaviors and gender differences. *Addictive behaviors*. **29**: 89-106.
- BROWN JM, RIDDLE EL, SANDOVAL V, WESTON RK, HANSON JE, CROSBY MJ, UGARTE YV, GIBB JW, HANSON GR, FLECKENSTEIN AE (2002). A single methamphetamine administration rapidly decreases vesicular dopamine uptake. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **302**: 497-501.
- BROWNSTEIN MJ (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **90**: 5391-5393.
- BUSTAMANTE D, YOU ZB, CASTEL MN, JOHANSSON S, GOINY M, TERENIUS L, HÖKFELT T, HERRERA- MARSCHITZ M (2002). Effect of single and repeated methamphetamine treatment on neurotransmitter release in substantia nigra and neostriatum of the rat. *Journal of neurochemistry*. **83**: 645-654.
- BUTELMAN ER, YUFEROV V, KREEK MJ (2012). κ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends in neurosciences*. **35**: 587-596.
- BUTELMAN ER, YUFEROV V, KREEK MJ (2012). κ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends in neurosciences*. **35**: 587-596.
- CADORET RJ, YATES WR, ED T, WOODWORTH G, STEWART MA (1995). Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of general psychiatry*. **52**: 42-52.
- CAHILL CM, TAYLOR AM, COOK C, ONG E, MORÓN JA, EVANS CJ (2014). Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? *Frontiers in pharmacology*. **5**: 253.
- CALDWELL J, Croft, J. E. and Sever, P. S. (1980). Tolerance to the amphetamines: an examination of possible mechanisms. In: *Amphetamines and Related Stimulants. Chemical, Biological, Clinical, and Sociological Aspects (J Caldwell, Ed)*, CRC Press, Boca R.
- CALDWELL J, DRING L, WILLIAMS R (1972). Metabolism of [14C] methamphetamine in man, the guinea pig and the rat. *Biochemical Journal*. **129**: 11-22.
- CANNON SR (1976). Social functioning patterns in families of offspring receiving treatment for drug abuse. *Roslyn Heights, NY: Libra Publishers*,
- CANSIZ D, ALTURFAN EE, ALTURFAN A (2021). Endojen opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkileri. *Experimed*. **11**: 49-56.
- CANTON H (2021). United Nations Office on Drugs and Crime—UNODC. In: *The Europa Directory of International Organizations 2021: Routledge*, 240-244.

- CARLEZON WA, BEGUIN C, DINIERI JA, BAUMANN MH, RICHARDS MR, TODTENKOPF MS, ROTHMAN RB, MA Z, LEE DY-W, COHEN BM (2006). Depressive-like effects of the κ -opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **316**: 440-447.
- CATANZARITE V, STEIN D (1995). 'Crystal'and pregnancy--methamphetamine-associated maternal deaths. *Western Journal of Medicine*. **162**: 454.
- CEYLAN M, ALKOL TA, BOZUKLUKLARı MK (2003). 2. baskı. *İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi*. 1-45.
- CHANG H-Y, KHARRAZI H, BODYCOMBE D, WEINER JP, ALEXANDER GC (2018). Healthcare costs and utilization associated with high-risk prescription opioid use: a retrospective cohort study. *BMC medicine*. **16**: 1-11.
- CHEFER VI, CZYZYK T, BOLAN EA, MORON J, PINTAR JE, SHIPPENBERG TS (2005). Endogenous κ -opioid receptor systems regulate mesoaccumbal dopamine dynamics and vulnerability to cocaine. *Journal of Neuroscience*. **25**: 5029-5037.
- CHEN AC, LAFORGE KS, HO A, MCHUGH PF, KELLOGG S, BELL K, SCHLUGER RP, LEAL SM, KREEK MJ (2002). Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *American journal of medical genetics*. **114**: 429-435.
- CHIU C-T, MA T, HO IK (2006). Methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice: alterations in μ -opioid receptor. *Journal of biomedical science*. **13**: 797-811.
- CHOI NG, DINITTO DM, MARTI CN, CHOI BY (2022). US older adults' heroin and psychostimulant use treatment admissions, 2012–2019: Sociodemographic and clinical characteristics. *Drug and alcohol dependence*. **231**: 109256.
- CHRISTIE M (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British journal of pharmacology*. **154**: 384-396.
- CICCARONE D (2011). Stimulant abuse: pharmacology, cocaine, methamphetamine, treatment, attempts at pharmacotherapy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. **38**: 41-58.
- CITARISTI I (2022). Southern African Development Community-Sadc. In: *The Europa Directory of International Organizations 2022: Routledge*, 762-768.
- CLOUTIER RL, HENDRICKSON RG, BLAKE B (2013). Methamphetamine-related psychiatric visits to an urban academic emergency department: an observational study. *The Journal of emergency medicine*. **45**: 136-142.
- COLE RL, KONRADI C, DOUGLASS J, HYMAN SE (1995). Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron*. **14**: 813-823.
- COMER SD, HART CL, WARD AS, HANEY M, FOLTIN RW, FISCHMAN MW (2001). Effects of repeated oral methamphetamine administration in humans. *Psychopharmacology*. **155**: 397-404.

- COPELAND AL, SORENSEN JL (2001). Differences between methamphetamine users and cocaine users in treatment. *Drug and alcohol dependence*. **62**: 91-95.
- COURTWRIGHT DT (2009). *Forces of Habit: Drugs and the Making of the Modern World* Harvard University Press. Jun.
- CRABBE JC (2002). Genetic contributions to addiction. *Annual review of psychology*. **53**: 435-462.
- CRAIN SM, SHEN K-F (1990). Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons. *Trends in pharmacological sciences*. **11**: 77-81.
- CROFTS N, HOPPER JL, MILNER R, BRESCHKIN AM, BOWDEN DS, LOCARNINI SA (1994). Blood-borne virus infections among Australian injecting drug users: implications for spread of HIV. *European journal of epidemiology*. **10**: 687-694.
- CRUICKSHANK CC, DYER KR (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. **104**: 1085-1099.
- CRUZ SL (2022). *Opioids: Pharmacology, Abuse, and Addiction*. Springer Nature.
- CRUZ SL, GRANADOS-SOTO V (2016). Opioids and opiates: pharmacology, abuse, and addiction. *Neurosci 21st century New York: Springer*. 3625-3657.
- CUI S, CHENG F, YUAN Q, ZHANG L, WANG L, ZHANG K, ZHOU X (2021). Association between alexithymia, social support, and duration of methamphetamine use among male methamphetamine-dependent patients. *Frontiers in Psychiatry*. **12**: 713210.
- DAHL JP, WELLER AE, KAMPMAN KM, OSLIN DW, LOHOFF FW, FERRARO TN, O'BRIEN CP, BERRETTINI WH (2005). Confirmation of the association between a polymorphism in the promoter region of the prodynorphin gene and cocaine dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. **139**: 106-108.
- DAVIS TP, PORRECA F, BURKS TF, DRAY A (1985). The proenkephalin A fragment, peptide E: central processing and CNS activity in vivo. *European journal of pharmacology*. **111**: 177-183.
- DE SOUZA ANSELMO C, DE VASCONCELLOS SILVEIRA CM, SARDELA VF, PEREIRA HMG (2021). Chiral analysis of amphetamine and methamphetamine in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry applying mosher derivatization. *Chromatographia*. **84**: 47-52.
- DEB I, CHAKRABORTY J, GANGOPADHYAY PK, CHOUDHURY SR, DAS S (2010). Single- nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by mu- opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. *Journal of neurochemistry*. **112**: 486-496.
- DEGENHARDT L, ROXBURGH A, BLACK E, BRUNO R, CAMPBELL G, KINNER S, FETHERSTON J (2008). The epidemiology of methamphetamine use and harm in Australia. *Drug and alcohol review*. **27**: 243-252.

- DELFS JM, KONG H, MESTEK A, CHEN Y, YU L, REISINE T, CHESSELET MF (1994). Expression of mu opioid receptor mRNA in rat brain: an in situ hybridization study at the single cell level. *Journal of Comparative Neurology*. **345**: 46-68.
- DEVINE DP, WISE RA (1994). Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *Journal of Neuroscience*. **14**: 1978-1984.
- DI BENEDETTO M, D'ADDARIO C, CANDELETTI S, ROMUALDI P (2006). Chronic and acute effects of 3, 4-methylenedioxy-N-methylamphetamine ('Ecstasy') administration on the dynorphinergic system in the rat brain. *Neuroscience*. **137**: 187-196.
- DICK DM, AGRAWAL A (2008). The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Research & Health*.
- DINGLELINE R, VALENTINO R, BOSTOCK E, KING M, CHANG K-J (1983). Down regulation of δ but not μ opioid receptors in the hippocampal slice associated with loss of physiological response. *Life Sciences*. **33**: 333-336.
- DOYLE JR, YAMAMOTO BK (2010). Serotonin 2 receptor modulation of hyperthermia, corticosterone, and hippocampal serotonin depletions following serial exposure to chronic stress and methamphetamine. *Psychoneuroendocrinology*. **35**: 629-633.
- DRAKENBERG K, NIKOSHKOV A, HORVÁTH MC, FAGERGREN P, GHARIBYAN A, SAARELAINEN K, RAHMAN S, NYLANDER I, BAKALKIN G, RAJS J (2006). μ Opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **103**: 7883-7888.
- DUCCI F, GOLDMAN D (2012). The genetic basis of addictive disorders. *Psychiatric Clinics*. **35**: 495-519.
- DUVAUCHELLE C, FLEMING S, KORNETSKY C (1997). DAMGO and DPDPE facilitation of brain stimulation reward thresholds is blocked by the dopamine antagonist cis-flupenthixol. *Neuropharmacology*. **36**: 1109-1114.
- DYDYK AM, JAIN NK, GUPTA M (2022). Opioid use disorder. In: *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*.
- EMCDDA (2019). European Drug Report. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EMCDDA (2022). European Drug Report. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EDENBERG HJ, KRANZLER HR (2005). The contribution of genetics to addiction therapy approaches. *Pharmacology & therapeutics*. **108**: 86-93.
- ELLIS MS, KASPER ZA, CICERO TJ (2018). Twin epidemics: the surging rise of methamphetamine use in chronic opioid users. *Drug and alcohol dependence*. **193**: 14-20.

- EVREN C, ÖGEL K (2003). Alkol/madde bağımlılarında dissosiyatif belirtiler ve çocukluk çağı travması, depresyon, anksiyete ve alkol/madde kullanımı ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. **4**: 30-37.
- FAISAL M, WASEEM D, ISMATULLAH H, TAQI MM (2014). A molecular prospective provides new insights into implication of PDYN and OPRK1 genes in alcohol dependence. *Computers in biology and medicine*. **53**: 250-257.
- FERRUCCI M, LIMANAQI F, RYSKALIN L, BIAGIONI F, BUSCETI CL, FORNAI F (2019). The effects of amphetamine and methamphetamine on the release of norepinephrine, dopamine and acetylcholine from the brainstem reticular formation. *Frontiers in neuroanatomy*. **13**: 48.
- FIELDS H (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*. **5**: 565-575.
- FISCHLI W, GOLDSTEIN A, HUNKAPILLER MW, HOOD LE (1982). Isolation and amino acid sequence analysis of a 4,000-dalton dynorphin from porcine pituitary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **79**: 5435-5437.
- FITZGERALD RL (2009). Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, Randall C. Baselt. Foster City, CA: Biomedical Publications, 2009, 1720 pp, \$247.50. ISBN 978-0-9626523-7-0. *Clinical Chemistry*. **55**: 2232-2232.
- FLECKENSTEIN AE, VOLZ TJ, RIDDLE EL, GIBB JW, HANSON GR (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. **47**: 681-698.
- FOX III CJ, HAWNEY HA, KAYE AD, MENON S, KUNNUMPURATH S (2010). Opioids: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: *Essentials of pain management: Springer*, 91-103.
- GARWOOD ER, BEKELE W, MCCULLOCH CE, CHRISTINE CW (2006). Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. **27**: 1003-1006.
- GASPARI S, PAPACHATZAKI MM, KOO JW, CARR FB, TSIMPANOULI M-E, STERGIOU E, BAGOT RC, FERGUSON D, MOUZON E, CHAKRAVARTY S (2014). Nucleus accumbens-specific interventions in RGS9-2 activity modulate responses to morphine. *Neuropsychopharmacology*. **39**: 1968-1977.
- GAVERIAUX-RUFF C, KIEFFER B (2002). Opioid receptor genes inactivated in mice: the highlights. *Neuropeptides*. **36**: 62-71.
- GERFEN CR, ENGBER TM, MAHAN LC, SUSEL Z, CHASE TN, MONSMA JR FJ, SIBLEY DR (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. **250**: 1429-1432.
- GERRITS MA, LESSCHER HB, VAN REE JM (2003). Drug dependence and the endogenous opioid system. *European neuropsychopharmacology*. **13**: 424-434.
- GIBULA-TARLOWSKA E, KOTLINSKA JH (2020). Crosstalk between opioid and anti-opioid systems: an overview and its possible therapeutic significance. *Biomolecules*. **10**: 1376.

- GLICK SN, BURT R, KUMMER K, TINSLEY J, BANTA-GREEN CJ, GOLDEN MR (2018). Increasing methamphetamine injection among non-MSM who inject drugs in King County, Washington. *Drug and alcohol dependence*. **182**: 86-92.
- GLICK SN, KLEIN KS, TINSLEY J, GOLDEN MR (2021). Increasing Heroin-Methamphetamine (Goofball) Use and Related Morbidity Among Seattle Area People Who Inject Drugs. *The American journal on addictions*. **30**: 183-191.
- GOLDMAN D, OROSZI G, DUCCI F (2006). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Focus*. **6**: 521-415.
- GOLDSTEIN A, FISCHLI W, LOWNEY LI, HUNKAPILLER M, HOOD L (1981). Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **78**: 7219-7223.
- GOLDSTEIN A, TACHIBANA S, LOWNEY L, HUNKAPILLER M, HOOD L (1979). Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **76**: 6666-6670.
- GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. **159**: 1642-1652.
- GOTTÅS A, ARNESTAD M, HALVORSEN PS, BACHS LC, HØISETH G (2016). Pharmacokinetics of heroin and its metabolites in vitreous humor and blood in a living pig model. *Forensic toxicology*. **34**: 277-285.
- GRANT KM, LEVAN TD, WELLS SM, LI M, STOLTENBERG SF, GENDELMAN HE, CARLO G, BEVINS RA (2012). Methamphetamine-associated psychosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. **7**: 113-139.
- GROBLER SR, CHIKTE U, WESTRAAT J (2011). The pH levels of different methamphetamine drug samples on the street market in Cape Town. *International Scholarly Research Notices*. **2011**:
- GYGI MP, GYGI SP, JOHNSON M, WILKINS DG, GIBB JW, HANSON GR (1996). Mechanisms for tolerance to methamphetamine effects. *Neuropharmacology*. **35**: 751-757.
- HANSON GR, MERCHANT KM, LETTER AA, BUSH L, GIBB JW (1988). Characterization of methamphetamine effects on the striatal-nigral dynorphin system. *European journal of pharmacology*. **155**: 11-18.
- HARRIS NV, THIEDE H, MCGOUGH JP, GORDON D (1993). Risk factors for HIV infection among injection drug users: Results of blinded surveys in drug treatment centers, King County, Washington 1988–1991. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. **6**: 1275-1282.
- HART CL, GUNDERSON EW, PEREZ A, KIRKPATRICK MG, THURMOND A, COMER SD, FOLTIN RW (2008). Acute physiological and behavioral effects of intranasal methamphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology*. **33**: 1847-1855.

- HASIN DS, O'BRIEN CP, AURIACOMBE M, BORGES G, BUCHOLZ K, BUDNEY A, COMPTON WM, CROWLEY T, LING W, PETRY NM (2013). DSM-V criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*. **170**: 834-851.
- HEAL DJ, SMITH SL, GOSDEN J, NUTT DJ (2013). Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *Journal of psychopharmacology*. **27**: 479-496.
- HERZ A (1993). Handbook of experimental pharmacology vol. 104: Opioids. *Berlin: Springer-Verlag*.
- HIROSE N, MURAKAWA K, TAKADA K, OI Y, SUZUKI T, NAGASE H, COOLS A, KOSHIKAWA N (2005). Interactions among mu-and delta-opioid receptors, especially putative delta1-and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*. **135**: 213-225.
- HOFFMAN AF, LUPICA CR (2001). Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens: a comparison with opioids. *Journal of neurophysiology*. **85**: 72-83.
- HOLADAY JW, HITZEMANN RJ, CURELL J, TORTELLA FC, BELENKY GL (1982). Repeated electroconvulsive shock or chronic morphine treatment increases the number of 3H□ D□ ALA2, D□ LEU5□ enkephalin binding sites in rat brain membranes. *Life sciences*. **31**: 2359-2362.
- HOMER BD, SOLOMON TM, MOELLER RW, MASCIA A, DERALEAU L, HALKITIS PN (2008). Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychological bulletin*. **134**: 301.
- HORIKAWA S, TAKAI T, TOYOSATO M, TAKAHASHI H, NODA M, KAKIDANI H, KUBO T, HIROSE T, INAYAMA S, HAYASHIDA H (1983). Isolation and structural organization of the human preproenkephalin B gene. *Nature*. **306**: 611-614.
- HOSZTAFI S (2001). The history of heroin. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. **71**: 233-242.
- HÖLLT V, DUM J, BLÄSIG J, SCHUBERT P, HERZ A (1975). Comparison of in vivo and in vitro parameters of opiate receptor binding in naive and tolerant/dependent rodents. *Life sciences*. **16**: 1823-1828.
- HURD Y, BROWN E, FINLAY J, FIBIGER H, GERFEN C (1992). Cocaine self-administration differentially alters mRNA expression of striatal peptides. *Molecular brain research*. **13**: 165-170.
- HUTCHESON DM, MATTHES HW, VALJENT E, SÁNCHEZ- BLÁZQUEZ P, RODRÍGUEZ- DÍAZ M, GARZÓN J, KIEFFER BL, MALDONADO R (2001). Lack of dependence and rewarding effects of deltorphin II in mu- opioid receptor-deficient mice. *European Journal of Neuroscience*. **13**: 153-161.

- IŞIK M (2013). Türkiye'nin madde kullanımı ve bağımlılığı ile mücadele politikasının stratejik iletişim yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
- IWANAMI A, SUGIYAMA A, KUROKI N, TODA S, KATO N, NAKATANI Y, HORITA N, KANEKO T (1994). Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan: a preliminary report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **89**: 428-432.
- JEFFREYS AJ, WILSON V, THEIN SL (1985). Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature*. **314**: 67-73.
- JOHNSON M, BUSH LG, GIBB JW, HANSON GR (1991). Role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the response of extrapyramidal neurotensin and dynorphin A systems to cocaine and GBR 12909. *Biochemical pharmacology*. **41**: 649-652.
- JOHNSON M, BUSH LG, HANSON GR, GIBB JW (1993). Effects of ritanserin on the 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced decrease in striatal serotonin concentration and on the increase in striatal neurotensin and dynorphin A concentrations. *Biochemical pharmacology*. **46**: 770-772.
- JOHNSON S, NORTH R (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of neuroscience*. **12**: 483-488.
- JONES ESW, RAYNER BL (2015). Hypertension, end-stage renal disease and mesangiocapillary glomerulonephritis in methamphetamine users. *South African Medical Journal*. **105**: 199-201.
- KAESTNER R (1997). The effects of cocaine and marijuana use on marriage and marital stability. *Journal of Family Issues*. **18**: 145-173.
- KALSI G, EUESDEN J, COLEMAN JR, DUCCI F, ALIEV F, NEWHOUSE SJ, LIU X, MA X, WANG Y, COLLIER DA (2016). Genome-wide association of heroin dependence in Han Chinese. *PloS one*. **11**: e0167388.
- KANAMORI T, TSUJIKAWA K, OHMAE Y, IWATA YT, INOUE H, KISHI T, NAKAHAMA T, INOUE Y (2005). A study of the metabolism of methamphetamine and 4-bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in isolated rat hepatocytes. *Forensic science international*. **148**: 131-137.
- KARAKÜKCÜ Ç, ÇIRACI M, KOÇER D, ZARARSIZ GE, REYHANCAN M (2018). Laboratuvar verilerine dayalı idrarda yasa dışı madde analiz sonuçlarına göre bölgesel madde kullanım yaygınlığının belirlenmesi. *J Psychiatry*. **19**: 169-176.
- KARKHANIS A, HOLLERAN KM, JONES SR (2017). Dynorphin/kappa opioid receptor signaling in preclinical models of alcohol, drug, and food addiction. *International review of neurobiology*. **136**: 53-88.
- KAYA- AKYÜZLÜ D, ÖZKAN-KOTILOĞLU S, YALÇIN-ŞAHİNER Ş, AĞTAŞ-ERTAN E, ÖZGÜR-İLHAN İ (2022). Association of PDYN 68-bp VNTR polymorphism with sublingual buprenorphine/naloxone treatment and with opioid or alcohol use disorder: Effect on craving, depression, anxiety and age onset of first use. *European Journal of Pharmacology*. **921**: 174862.

- KENDLER KS, JACOBSON KC, PRESCOTT CA, NEALE MC (2003). Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *American Journal of Psychiatry*. **160**: 687-695.
- KIEFFER BL, GAVÉRIAUX-RUFF C (2002). Exploring the opioid system by gene knockout. *Progress in neurobiology*. **66**: 285-306.
- KIM I, OYLER JM, MOOLCHAN ET, CONE EJ, HUESTIS MA (2004). Urinary pharmacokinetics of methamphetamine and its metabolite, amphetamine following controlled oral administration to humans. *Therapeutic drug monitoring*. **26**: 664-672.
- KITTIRATTANAPAIBOON P, MAHATNIRUNKUL S, BOONCHAROEN H, THUMMAWONG P, DUMRONGCHAI U, CHUTHA W (2010). Long- term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug and alcohol review*. **29**: 456-461.
- KITTIRATTANAPAIBOON P, MAHATNIRUNKUL S, BOONCHAROEN H, THUMMAWONG P, DUMRONGCHAI U, CHUTHA W (2010). Long- term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug and alcohol review*. **29**: 456-461.
- KLEE WA, STREATY RA (1974). Narcotic receptor sites in morphine-dependent rats. *Nature*. **248**: 61-63.
- KNOLL AT, CARLEZON JR WA (2010). Dynorphin, stress, and depression. *Brain research*. **1314**: 56-73.
- KOCH T, HÖLLT V (2008). Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacology & therapeutics*. **117**: 199-206.
- KOOB GF, LE MOAL M (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*. **59**: 29-53.
- KRAEMER T, MAURER HH (2002). Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Therapeutic drug monitoring*. **24**: 277-289.
- KREBS M-O, GAUCHY C, DESBAN M, GLOWINSKI J, KEMEL M (1994). Role of dynorphin and GABA in the inhibitory regulation of NMDA-induced dopamine release in striosome-and matrix-enriched areas of the rat striatum. *Journal of Neuroscience*. **14**: 2435-2443.
- KREEK M, REED B, BUTELMAN E (2019). Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Science Advances*. **5**: eaax9140.
- KULAKSIZOĞLU B, KARA H, ÖZÇELİK Ö, KULOĞLU M (2019). Opioid bağımlılığının tedavisinde naltrekson implant kullanımı: Geriye dönük bir çalışma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. **20**: 133-138.
- KUSZAK AJ (2009). The function of the monomeric form of the mu-opioid receptor: G protein-mediated allosteric regulation of agonist binding and stimulation of nucleotide exchange. Doktora Tezi, Michigan Üniversitesi.

- LANDER E, LINTON L, BIRREN B (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome [published correction appears in *Nature*. 2001; 411 (6838): 720]. *Nature*. **409**: 860-921.
- LAW P-Y, WONG YH, LOH HH (2000). Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annual review of pharmacology and toxicology*. **40**: 389-430.
- LEVRAN O, YUFEROV V, KREEK MJ (2012). The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Human genetics*. **131**: 823-842.
- LEX BW (1994). Alcohol and other drug abuse among women. *Alcohol Health and Research World*. **18**: 212.
- LI Q, WANG Y, ZHANG Y, LI W, YANG W, ZHU J, WU N, CHANG H, ZHENG Y, QIN W (2012). Craving correlates with mesolimbic responses to heroin-related cues in short-term abstinence from heroin: an event-related fMRI study. *Brain research*. **1469**: 63-72.
- LI S, SIVAM S, MCGINTY J, JIANG H, DOUGLASS J, CALAVETTA L, HONG J (1988). Regulation of the metabolism of striatal dynorphin by the dopaminergic system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **246**: 403-408.
- LIN L, DI STEFANO E, SCHMITZ D, HSU L, ELLIS S, LENNARD M, TUCKER G, CHO A (1997). Oxidation of methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine by CYP2D6. *Drug Metabolism and Disposition*. **25**: 1059-1064.
- LITT M, BUROKER N, KONDOLEON S, DOUGLASS J, LISTON D, SHEEHY R, MAGENIS R (1988). Chromosomal localization of the human proenkephalin and prodynorphin genes. *American journal of human genetics*. **42**: 327.
- LORD JA, WATERFIELD AA, HUGHES J, KOSTERLITZ HW (1977). Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*. **267**: 495-499.
- MA J, LI X-D, WANG T-Y, LI S-X, MENG S-Q, BLOW FC, ILGEN M, DEGENHARDT L, LAPPIN J, WU P (2018). Relationship between the duration of methamphetamine use and psychotic symptoms: A two-year prospective cohort study. *Drug and alcohol dependence*. **187**: 363-369.
- MACHELSKA H, CELIK MÖ (2020). Opioid receptors in immune and glial cells—implications for pain control. *Frontiers in immunology*. **11**: 300.
- MAGENDZO K, BUSTOS G (2003). Expression of amphetamine-induced behavioral sensitization after short-and long-term withdrawal periods: Participation of μ - and δ -opioid receptors. *Neuropsychopharmacology*. **28**: 468-477.
- MAINS RE, EIPPER BA, LING N (1977). Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **74**: 3014-3018.
- MAISTO S, GALIZIO M, GJ C (2008). Drug Use and Abuse: A Comprehensive Introduction. *Belmont: Thomson Wandsworth*.

- MANSOUR A, FOX CA, AKIL H, WATSON SJ (1995). Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends in neurosciences*. **18**: 22-29.
- MANSOUR A, THOMPSON RC, AKIL H, WATSON SJ (1993). Delta opioid receptor mRNA distribution in the brain: comparison to delta receptor binding and proenkephalin mRNA. *Journal of chemical neuroanatomy*. **6**: 351-362.
- MARTIN A, PILOTTO R, SINGER G, OEI TP (1983). The suppression of ethanol self injection by buprenorphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **19**: 985-986.
- MARTIN WR, EADES C, THOMPSON J, HUPPLER R, GILBERT P (1976). The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **197**: 517-532.
- MATTHES HW, MALDONADO R, SIMONIN F, VALVERDE O, SLOWE S, KITCHEN I, BEFORT K, DIERICH A, LE MEUR M, DOLLÉ P (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*. **383**: 819-823.
- MEACHAM MC, STRATHDEE SA, RANGEL G, ARMENTA RF, GAINES TL, GARFEIN RS (2016). Prevalence and correlates of heroin-methamphetamine co-injection among persons who inject drugs in San Diego, California, and Tijuana, Baja California, Mexico. *Journal of studies on alcohol and drugs*. **77**: 774-781.
- MENDELSON J, UEMURA N, HARRIS D, NATH RP, FERNANDEZ E, JACOB III P, EVERHART ET, JONES RT (2006). Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. **80**: 403-420.
- MEREDITH CW, JAFFE C, ANG-LEE K, SAXON AJ (2005). Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harvard review of psychiatry*. **13**: 141-154.
- MERIKANGAS KR, MCCLAIR VL (2012). Epidemiology of substance use disorders. *Human genetics*. **131**: 779-789.
- MERIKANGAS KR, MEHTA RL, MOLNAR BE, WALTERS EE, SWENDSEN JD, AGUILAR-GAZIOLA S, BIJL R, BORGES G, CARAVEO-ANDUAGA JJ, DEWIT DJ (1998). Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addictive behaviors*. **23**: 893-907.
- MESHUL C, MCGINTY J (2000). Kappa opioid receptor immunoreactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen is primarily associated with synaptic vesicles in axons. *Neuroscience*. **96**: 91-99.
- MEUNIER J-C, MOLLEREAU C, TOLL L, SUAUDEAU C, MOISAND C, ALVINERIE P, BUTOUR J-L, GUILLEMOT J-C, FERRARA P, MONSARRAT B (1995). Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. **377**: 532-535.

- MILELLA MS, D'OTTAVIO G, DE PIRRO S, BARRA M, CAPRIOLI D, BADIANI A (2023). Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder. *Translational Psychiatry*. **13**: 120.
- MORRISON JS, FIELLIN DA, GREEN TC, HEIMER R (2008). Combating the Twin Epidemics of HIV/AIDS and Drug Addiction. *Washington DC: The CSIS Press*.
- MOSZCZYNSKA A, CALLAN SP (2017). Molecular, behavioral, and physiological consequences of methamphetamine neurotoxicity: implications for treatment. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **362**: 474-488.
- MOUNTENEY J, GROSHKOVA T, THANKI D, CUNNINGHAM A, RYCHERT M (2014). Exploring methamphetamine trends in Europe. *EMCDDA papers*.
- MURAKAWA K, HIROSE N, TAKADA K, SUZUKI T, NAGASE H, COOLS AR, KOSHIKAWA N (2004). Deltorphin II enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens via opioid receptor-independent mechanisms. *European journal of pharmacology*. **491**: 31-36.
- NAKAGAWA K, VENTO MA, ING MM, SETO TB (2015). Racial disparities in methamphetamine-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. **84**: 995-1001.
- NAKAMURA Y, CARLSON M, KRAPCHO K, KANAMORI M, WHITE R (1988). New approach for isolation of VNTR markers. *American journal of human genetics*. **43**: 854.
- UNODC, UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (2016). World drug report 2016. Vienna: United Nation.
- NEALEY KA, SMITH AW, DAVIS SM, SMITH DG, WALKER BM (2011). κ -opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology*. **61**: 35-42.
- NEBİOĞLU M, YALNIZ H, GEÇİCİ Ö (2013). Opiyat bağımlılarında diğer maddelerin kullanımı ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi.
- NOMURA A, UJIKE H, TANAKA Y, OTANI K, MORITA Y, KISHIMOTO M, MORIO A, HARANO M, INADA T, YAMADA M (2006). Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. *Neuroscience letters*. **400**: 158-162.
- NORDAHL TE, SALO R, LEAMON M (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. **15**: 317-325.
- O'BRIEN C (2011). Addiction and dependence in DSM- V. *Addiction*. **106**: 866-867.
- OKUTSU H, WATANABE S, TAKAHASHI I, AONO Y, SAIGUSA T, KOSHIKAWA N, COOLS AR (2006). Endomorphin-2 and endomorphin-1 promote the extracellular amount of accumbal dopamine via nonopioid and mu-opioid receptors, respectively. *Neuropsychopharmacology*. **31**: 375-383.

- OYLER JM, CONE EJ, JOSEPH JR RE, MOOLCHAN ET, HUESTIS MA (2002). Duration of detectable methamphetamine and amphetamine excretion in urine after controlled oral administration of methamphetamine to humans. *Clinical chemistry*. **48**: 1703-1714.
- ÖGEL K, MADDELER U (1997). Bağımlılık, 1. Baskı, İletişim Yayınları, İstanbul.
- ÖZTÜRK YE, KIRLIOĞLU M, KIRAÇ R (2015). Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi*. **18**: 97-118.
- PATEL MB, PATEL CN, RAJASHEKARA V, YOBURN BC (2002). Opioid agonists differentially regulate μ -opioid receptors and trafficking proteins in vivo. *Molecular pharmacology*. **62**: 1464-1470.
- PEREZ-REYES M, WHITE WR, MCDONALD SA, HICKS RE, JEFFCOAT AR, HILL JM, COOK CE (1991). Clinical effects of daily methamphetamine administration. *Clinical neuropharmacology*. **14**: 352-358.
- PERT CB, SNYDER SH (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. **179**: 1011-1014.
- PFEIFFER A, BRANTL V, HERZ A, EMRICH HM (1986). Psychotomimesis mediated by κ opiate receptors. *Science*. **233**: 774-776.
- PIAZZA PV, LE MOAL M (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends in pharmacological sciences*. **19**: 67-74.
- PIKE E, STOOPS WW, RUSH CR (2016). Acute bupropion dosing enhances abuse-related subjective effects of oral methamphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **150**: 87-93.
- POTHOS EN, LARSEN KE, KRANTZ DE, LIU Y-j, HAYCOCK JW, SETLIK W, GERSHON MD, EDWARDS RH, SULZER D (2000). Synaptic vesicle transporter expression regulates vesicle phenotype and quantal size. *Journal of Neuroscience*. **20**: 7297-7306.
- RAPORU MAK (2008). Uyuşturucu başta olmak üzere madde bağımlılığı ve kaçakçılığı sorunlarının araştırılarak alınması gereken önlemlerin belirlenmesi amacıyla kurulan komisyon. *Ankara Yasama yılı*. **3**:
- RAPORU TU (2022). *Türkiye Cumhuriyeti Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı*. **752**:
- RAY R, DOYLE GA, CROWLEY JJ, BUONO RJ, OSLIN DW, PATKAR AA, MANNELLI P, DEMARIA JR PA, O'BRIEN CP, BERRETTINI WH (2005). A functional prodynorphin promoter polymorphism and opioid dependence. *Psychiatric genetics*. **15**: 295-298.
- REINSCHIED RK, NOTHACKER H-P, BOURSON A, ARDATI A, HENNINGSEN RA, BUNZOW JR, GRANDY DK, LANGEN H, MONSMA JR FJ, CIVELLI O (1995). Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*. **270**: 792-794.

- REINSCHIED RK, NOTHACKER H-P, CIVELLI O (2000). The orphanin FQ/nociceptin gene: structure, tissue distribution of expression and functional implications obtained from knockout mice. *Peptides*. **21**: 901-906.
- RICHARDS JR, LAURIN EG (2022). Methamphetamine toxicity. In: *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*.
- ROBERTS JL, HERBERT E (1977). Characterization of a common precursor to corticotropin and beta-lipotropin: cell-free synthesis of the precursor and identification of corticotropin peptides in the molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **74**: 4826-4830.
- ROBINSON G, DUKES P, ROBINSON B, COOKE R, MAHONEY G (1993). The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and alcohol dependence*. **33**: 81-86.
- ROOK EJ, HUITEMA AD, REE JMv, BEIJNEN JH (2006). Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Current clinical pharmacology*. **1**: 109-118.
- ROSENBLOOM JM, BURNS SM, KIM E, AUGUST DA, ORTIZ VE, HOULE TT (2019). Race/ethnicity and sex and opioid administration in the emergency room. *Anesthesia and analgesia*. **128**: 1005.
- ROTH- DERI I, ZANGEN A, ALELI M, GOELMAN R, PELLED G, NAKASH R, GISPAN- HERMAN I, GREEN T, SHAHAM Y, YADID G (2003). Effect of experimenter- delivered and self- administered cocaine on extracellular β -endorphin levels in the nucleus accumbens. *Journal of neurochemistry*. **84**: 930-938.
- ROTHMAN RB, BAUMANN MH (2003). Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European journal of pharmacology*. **479**: 23-40.
- ROTHMAN RB, BAUMANN MH, DERSCH CM, ROMERO DV, RICE KC, CARROLL FI, PARTILLA JS (2001). Amphetamine- type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. **39**: 32-41.
- ROUAULT M, NIELSEN DA, HO A, KREEK MJ, YUFEROV V (2011). Cell- specific effects of variants of the 68- base pair tandem repeat on prodynorphin gene promoter activity. *Addiction biology*. **16**: 334-346.
- RUTTER M, MOFFITT TE, CASPI A (2006). Gene–environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of child Psychology and Psychiatry*. **47**: 226-261.
- SAAD H-EA, EL-NEKETI M, BADRIA FA (2018). Forensic analysis of a confiscated illicit heroin sample. *Curr Res Bioorg Org Chem: CRBOC-105 DOI*. **10**:
- SAIFY K, SAADAT I, SAADAT M (2014). Association between VNTR polymorphism in promoter region of prodynorphin (PDYN) gene and heroin dependence. *Psychiatry research*. **219**: 690-692.

- SAIFY K, SAADAT M (2015). Association between VNTR polymorphism in promoter region of prodynorphin (PDYN) gene and methamphetamine dependence. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. **3**: 371.
- SANTAGATI NA, FERRARA G, MARRAZZO A, RONSISVALLE G (2002). Simultaneous determination of amphetamine and one of its metabolites by HPLC with electrochemical detection. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. **30**: 247-255.
- SCHEP LJ, SLAUGHTER RJ, BEASLEY DMG (2010). The clinical toxicology of metamfetamine. *Clinical Toxicology*. **48**: 675-694.
- SCHWARZER C (2009). 30 years of dynorphins—new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacology & therapeutics*. **123**: 353-370.
- SEMPLE SJ, PATTERSON TL, GRANT I (2002). Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *Journal of substance abuse Treatment*. **22**: 149-156.
- SHARMA B, BRUNER A, BARNETT G, FISHMAN M (2016). Opioid use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. **25**: 473-487.
- SHEARER RD, HOWELL BA, BART G, WINKELMAN TN (2020). Substance use patterns and health profiles among US adults who use opioids, methamphetamine, or both, 2015-2018. *Drug and alcohol dependence*. **214**: 108162.
- SHIPPENBERG T, LEFEVOUR A, CHEFER V (2008). Targeting endogenous mu-and delta-opioid receptor systems for the treatment of drug addiction. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. **7**: 442-453.
- SHIPPENBERG T, ZAPATA A, CHEFER V (2007). Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacology & therapeutics*. **116**: 306-321.
- SHIPPENBERG TS, REA W (1997). Sensitization to the behavioral effects of cocaine: modulation by dynorphin and κ -opioid receptor agonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **57**: 449-455.
- SHREM MT, HALKITIS PN (2008). Methamphetamine abuse in the United States: contextual, psychological and sociological considerations. *Journal of health psychology*. **13**: 669-679.
- SIMON EJ (1991). Opioid receptors and endogenous opioid peptides. *Medicinal research reviews*. **11**: 357-374.
- SIMON EJ, HILLER JM, EDELMAN I (1973). Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [3H] etorphine to rat-brain homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **70**: 1947-1949.
- SIMPSON LL (1975). Blood pressure and heart rate responses evoked by d-and l-amphetamine in the pithed rat preparation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **193**: 149-159.

- SIVAM S (1989). Cocaine selectively increases striatonigral dynorphin levels by a dopaminergic mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **250**: 818-824.
- SMITH AJ, MCGINTY JF (1994). Acute amphetamine or methamphetamine alters opioid peptide mRNA expression in rat striatum. *Molecular brain research*. **21**: 359-362.
- SMITH L, YONEKURA ML, WALLACE T, BERMAN N, KUO J, BERKOWITZ C (2003). Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. **24**: 17-23.
- SPANGLER R, UNTERWALD EM, KREEK MJ (1993). 'Binge'cocaine administration induces a sustained increase of prodynorphin mRNA in rat caudate-putamen. *Molecular brain research*. **19**: 323-327.
- SPANGLER R, ZHOU Y, MAGGOS CE, SCHLUSSMAN SD, HO A, KREEK MJ (1997). Prodynorphin, proenkephalin and κ opioid receptor mRNA responses to acute "binge" cocaine. *Molecular brain research*. **44**: 139-142.
- SPRAGG SDS (1940). Morphine addiction in chimpanzees. *Comparative psychology monographs*.
- SRIBANDITMONGKOL P, CHOKJAMSAI M, THAMPITAK S (2000). Methamphetamine overdose and fatality: 2 cases report. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*. **83**: 1120-1123.
- STEFFENSEN SC, STOBBS SH, COLAGO EE, LEE R-S, KOOB GF, GALLEGOS RA, HENRIKSEN SJ (2006). Contingent and non-contingent effects of heroin on mu-opioid receptor-containing ventral tegmental area GABA neurons. *Experimental neurology*. **202**: 139-151.
- STEINER H, GERFEN C (1993). Cocaine-induced c-fos messenger RNA is inversely related to dynorphin expression in striatum. *Journal of Neuroscience*. **13**: 5066-5081.
- STEINER H, GERFEN CR (1996). Dynorphin regulates D1 dopamine receptor- mediated responses in the striatum: Relative contributions of pre- and postsynaptic mechanisms in dorsal and ventral striatum demonstrated by altered immediate- early gene induction. *Journal of Comparative Neurology*. **376**: 530-541.
- STEWART JL, MEEKER JE (1997). Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. *Journal of analytical toxicology*. **21**: 515-517.
- STRANG J, VOLKOW ND, DEGENHARDT L, HICKMAN M, JOHNSON K, KOOB GF, MARSHALL BD, TYNDALL M, WALSH SL (2020). Opioid use disorder. *Nature reviews Disease primers*. **6**: 3.
- SULZER D, CHEN TK, LAU YY, KRISTENSEN H, RAYPORT S, EWING A (1995). Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *Journal of Neuroscience*. **15**: 4102-4108.

- SULZER D, SONDEERS MS, POULSEN NW, GALLI A (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in neurobiology*. **75**: 406-433.
- SUZUKI T, TSUJI M, MORI T, IKEDA H, MISAWA M, NAGASE H (1997). Involvement of dopamine-dependent and-independent mechanisms in the rewarding effects mediated by δ opioid receptor subtypes in mice. *Brain research*. **744**: 327-334.
- TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR (2000). Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature neuroscience*. **3**: 1073-1074.
- TAO P, LAW P-Y, LOH HH (1987). Decrease in delta and mu opioid receptor binding capacity in rat brain after chronic etorphine treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **240**: 809-816.
- TAS B, DAY E (2016). Pharmacology and physiological mechanisms of opioid overdose and reversal. In: *Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse*, 15-27.
- TAŞÇI E, ATAN ÜŞ, DURMAZ N, ERKUŞ H, SEVİL Ü (2005). Kız meslek lisesi öğrencilerinin madde kullanma durumları.
- TEJEDA HA, WANG H, FLORES RJ, YARUR HE (2021). Dynorphin/kappa-opioid receptor system modulation of cortical circuitry. *The Kappa Opioid Receptor*. 223-253.
- TERENIUS L (1973). Characteristics of the “receptor” for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta pharmacologica et toxicologica*. **33**: 377-384.
- TODTENKOPF MS, MARCUS JF, PORTOGHESE PS, CARLEZON WA (2004). Effects of κ -opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*. **172**: 463-470.
- TOLOMEO S, MACFARLANE JA, BALDACCHINO A, KOOB GF, STEELE JD (2021). Alcohol binge drinking: negative and positive valence system abnormalities. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*. **6**: 126-134.
- TRIGO JM, MARTIN-GARCÍA E, BERRENDERO F, ROBLEDO P, MALDONADO R (2010). The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and alcohol dependence*. **108**: 183-194.
- TSUANG MT, BAR JL, HARLEY RM, LYONS MJ (2001). The Harvard twin study of substance abuse: what we have learned. *Harvard review of psychiatry*. **9**: 267-279.
- TSUI JI, MAYFIELD J, SPEAKER EC, YAKUP S, RIES R, FUNAI H, LEROUX BG, MERRILL JO (2020). Association between methamphetamine use and retention among patients with opioid use disorders treated with buprenorphine. *Journal of substance abuse treatment*. **109**: 80-85.

- TURCHAN J, PRZEWŁOCKA B, LASON W, PRZEWŁOCKI R (1998). Effects of repeated psychostimulant administration on the prodynorphin system activity and kappa opioid receptor density in the rat brain. *Neuroscience*. **85**: 1051-1059.
- TÜRKCAN A (1998). Türkiye’de madde kullananların profili: Hastane verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam*. **11**: 56-64.
- UHL GR, GROW RW (2004). The burden of complex genetics in brain disorders. *Archives of general psychiatry*. **61**: 223-229.
- UJIKI H (2002). Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Current psychiatry reports*. **4**: 177-184.
- UJIKI H, SATO M (2004). Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1025**: 279-287.
- UNTERWALD EM, RUBENFELD JM, KREEK MJ (1994). Repeated cocaine administration upregulates K and μ , but not δ , opioid receptors. *Neuroreport*. **5**: 1613-1616.
- UZBAY İT (2009). Madde Bağımliliğinin Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler ve Bağımlılık Yapan Maddeler. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*. 5-15.
- UZBAY İT (2015). Madde bağımlılığı: Tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler. *İstanbul Tıp Kitabevi*,
- VAN BOCKSTAELE EJ, GRACY KN, PICKEL VM (1995). Dynorphin- immunoreactive neurons in the rat nucleus accumbens: Ultrastructure and synaptic input from terminals containing substance P and/or dynorphin. *Journal of Comparative Neurology*. **351**: 117-133.
- VANYUKOV MM, TARTER RE (2000). Genetic studies of substance abuse. *Drug and alcohol dependence*. **59**: 101-123.
- VASSILEVA J, PAXTON J, MOELLER FG, WILSON MJ, BOZGUNOV K, MARTIN EM, ... & VASILEV G (2014). Heroin and amphetamine users display opposite relationships between trait and neurobehavioral dimensions of impulsivity. *Addictive behaviors*. **39**:652-659.
- VEARRIER D, GREENBERG MI, MILLER SN, OKANEKU JT, HAGGERTY DA (2012). Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Disease-a-Month*. **58**: 38-89.
- VECCHIOLA A (1999). Collyer P, Figueroa R, Labarca R, Bustos G, Magendzo K. Differential regulation of mu-opioid receptor mRNA in the nucleus accumbens shell and core accompanying amphetamine behavioral sensitization *Brain Res*. **69**: 1-9.
- VOLKOW ND, CHANG L, WANG G-J, FOWLER JS, FRANCESCHI D, SEDLER M, GATLEY SJ, MILLER E, HITZEMANN R, DING Y-S (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience*. **21**: 9414-9418.

- VOLKOW ND, FRIEDEN TR, HYDE PS, CHA SS (2014). Medication-assisted therapies—tackling the opioid-overdose epidemic. *New England Journal of Medicine*. **370**: 2063-2066.
- VOLKOW ND, WANG G-J, FOWLER JS, LOGAN J, GATLEY SJ, GIFFORD A, HITZEMANN R, DING Y-S, PAPPAS N (1999). Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *American Journal of Psychiatry*. **156**: 1440-1443.
- VOLZ TJ, FLECKENSTEIN AE, HANSON GR (2007). Methamphetamine- induced alterations in monoamine transport: implications for neurotoxicity, neuroprotection and treatment. *Addiction*. **102**: 44-48.
- WALLACE TL, GUDELSKY GA, VORHEES CV (1999). Methamphetamine-induced neurotoxicity alters locomotor activity, stereotypic behavior, and stimulated dopamine release in the rat. *Journal of Neuroscience*. **19**: 9141-9148.
- WALTERS GD, GILBERT AA (2000). Defining addiction: Contrasting views of clients and experts. *Addiction Research*. **8**: 211-220.
- WANG JQ, MCGINTY JF (1995). Dose-dependent alteration in zif/268 and prodynorphin mRNA expression induced by amphetamine or methamphetamine in rat forebrain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **273**: 909-917.
- WANG S, LI J, LI Y, XIA Y, GONG Y, MAO F (2023). The predictive role of impulsivity and perceived social support in psychiatric symptoms of women with methamphetamine use disorder. *Frontiers in Psychiatry*. **14**: 1116650.
- WEI S, ZHU Y, LAI J, XUE H, CHAI Z, LI S (2011). Association between heroin dependence and prodynorphin gene polymorphisms. *Brain research bulletin*. **85**: 238-242.
- WINSLOW BT, VOORHEES KI, PEHL KA (2007). Methamphetamine abuse. *American family physician*. **76**: 1169-1174.
- WOODCOCK EA, LUNDAHL LH, STOLTMAN JJ, GREENWALD MK (2015). Progression to regular heroin use: examination of patterns, predictors, and consequences. *Addictive behaviors*. **45**: 287-293.
- XIA Y-f, HE L, WHISTLER JL, HJELMSTAD GO (2008). Acute amphetamine exposure selectively desensitizes κ -opioid receptors in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. **33**: 892-900.
- XUEI X, DICK D, FLURY-WETHERILL L, TIAN H, AGRAWAL A, BIERUT L, GOATE A, BUCHOLZ K, SCHUCKIT M, NURNBERGER J (2006). Association of the κ -opioid system with alcohol dependence. *Molecular psychiatry*. **11**: 1016-1024.
- YAKSH T, WALLACE M (2017). in Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics Ch. 20 McGraw-Hill Education.
- YOSHIDA Y, KOIDE S, HIROSE N, TAKADA K, TOMIYAMA K, KOSHIKAWA N, COOLS A (1999). Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens:

involvement of mesolimbic mu-and delta-2-opioid receptors. *Neuroscience*. **92**: 1357-1365.

YUFEROV V, JI F, NIELSEN DA, LEVRAN O, HO A, MORGELLO S, SHI R, OTT J, KREEK MJ (2009). A functional haplotype implicated in vulnerability to develop cocaine dependence is associated with reduced PDYN expression in human brain. *Neuropsychopharmacology*. **34**: 1185-1197.

ZADINA JE, HACKLER L, GE LJ, KASTIN AJ (1997). A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature*. **386**: 499-502.

ZADINA JE, KASTIN AJ, GE LJ, GULDEN H, BUNGART KJ (1989). Chronic, but not acute, administration of morphine alters antiopiate (Tyr-MIF-1) binding sites in rat brain. *Life sciences*. **44**: 555-561.

ZHANG Y, BUTELMAN ER, SCHLUSSMAN SD, HO A, KREEK MJ (2004). Effect of the κ opioid agonist R-84760 on cocaine-induced increases in striatal dopamine levels and cocaine-induced place preference in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology*. **173**: 146-152.

ZIMPRICH A, KRAUS J, WÖLTJE M, MAYER P, RAUCH E, HÖLLT V (2000). An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus- induced expression. *Journal of neurochemistry*. **74**: 472-477.

ZORICK T, NESTOR L, MIOTTO K, SUGAR C, HELLEMANN G, SCANLON G, RAWSON R, LONDON ED (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine- dependent subjects. *Addiction*. **105**: 1809-1818.

ZWEBEN JE, COHEN JB, CHRISTIAN D, GALLOWAY GP, SALINARDI M, PARENT D, IGUCHI M (2004). Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *American Journal on Addictions*. **13**: 181-190.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

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

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

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:İ03-109-22	Tarih: 10 Mart 2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Hakan ERGÜN			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişkisi		İmza
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serriy ELGÜN ÜLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHL	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Demir SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.M.Karar GÖKCAN	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nuray HALILOĞLU	Radyoloji Anabilim Dalı	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Cihan AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Emel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	

