

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OPIYAT RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLE MADDE
BAĞIMLILIĞI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hülya TÜRKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA

ANKARA
Mart 2011

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OPIYAT RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLE MADDE
BAĞIMLILIĞI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hülya TÜRKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
02/2009-28 Proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Mart 2011

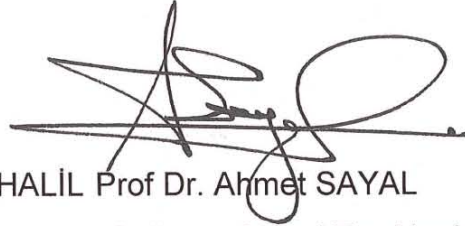
T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

F. Toksikoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:04 /05 /2011


Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Bensu KARAHALİL
Gazi Üniversitesi


Prof. Dr. Ahmet SAYAL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi


Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Yeditepe Üniversitesi


Prof. Dr. Sinan SÜZEN
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER	v
RESİMLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bağımlılık Tanımı	5
2.2. Bağımlılığa Yol Açan Etkenler	5
2.2.1. İlacın Pekiştirici Yapması	6
2.2.1.1. Pozitif Pekiştirici	6
2.2.1.2. Negatif Pekiştirici	7
2.2.2. Yatkınlık	7
2.2.2.1. Kişilik Yapısı	7
2.2.2.2. Genetik Faktörler	8
2.2.2.3. Alışkanlıklar	8
2.2.3. Çevresel Etkenler	8
2.2.3.1. Kültürel Ortam	9
2.2.3.2. Maddeyi Bulma Olanakları	9
2.2.4. Özel Yardımcı Etkenler	9
2.3. Bağımlılık Oluşma Mekanizması	9
2.3.1. Madde Bağımlılığının Nörobiyolojisi	11
2.3.2. Bağımlılıkta Opiyat Sistem ve μ Reseptörlerinin Rolü	14
2.4. Bağımlılık Çeşitleri	17
2.4.1. Psikik Bağımlılık	17
2.4.2. Fiziksel Bağımlılık	17
2.4.3. Çapraz Bağımlılık	20
2.4.4. Tolerans	20
2.5. Bağımlılık Durumları	20
2.6. Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflaması	22
2.6.1. Farmakolojik Ortak Özellikleri	22
2.6.2. Madde Kullanımının Komplikeasyonları	25
2.6.2.1. Tıbbi Komplikeasyonlar	25

2.6.2.2. Kişisel Zararlar	27
2.6.2.3. Sosyal Zararlar	27
2.7. Bağımlılık Yapan Maddeler	27
2.7.1. Opiyatlar	27
2.7.2. Etanol	28
2.7.3. Tütün	29
2.7.4. Esrar	29
2.7.5. Fensiklidin.	29
2.7.6. Uçucu Maddeler	30
2.7.7. Amfetamin	30
2.7.8. Kokain	31
2.7.9. Halüsinasyon Yapan Maddeler	32
2.7.10. Sedatif/Hipnotikler	32
2.8. Bağımlılık Tanı Ölçütleri	33
2.9. Bağımlı Hastaların Tedavisi	35
2.10. Bağımlılık ve Genetik	37
2.11. Farmakogenetik Tedavi.....	40
2.12. Genetik Polimorfizm	42
2.13. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	44
2.13.1. PCR için kritik parametreler	47
MgCl ₂ konsantrasyonu	47
Reaktif saflığı	47
Primer seçimi	47
DNA kalıbı	48
Taq ve diğer ısıya dayanıklı	48
Polimerazlar	48
Siklus Sayısı	49
2.13.2. Endonükleaz Kesimi İle Mutasyon Saptanması	50
2.13.3. Amplifikasyon Ürünlerinin Test edilmesi.....	51
2.13.3.1 Poliakrilamid Jel Elektroforez	51
2.13.3.2. Agaroz Jel Elektroforez	52
2.13.4. <i>OPRM1</i> Gen Polimorfizmi	54

3. GEREÇ ve YÖNTEM	59
3.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi.....	59
3.2. Çalışma Protokolü.....	60
3.3. Çalışma Grubundan Biyolojik Materyalin Toplanması.....	60
3.4. DNA İzolasyonu	60
3.4.1. DNA İzolasyonu için Kullanılan Aletler	61
3.4.2. DNA İzolasyonunda Kullanılan Kimyasal Maddele.....	61
3.4.3. DNA İzolasyonu için Kullanılan Çözeltiler	62
3.4.4. Deneyin Yapılışı	62
3.5. Bireylerin OPRM1 Genotiplerinin İncelenmesi	64
3.5.1. Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	64
3.5.2. Yöntemde Kullanılan Aletler	64
3.5.3. Yöntemde Kullanılan Çözeltiler	65
3.5.4. Gen Spesifik Amplifikasyon için Kullanılan Primerlerin Listesi.....	66
3.5.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve RFLP Metodu	66
3.5.6. OPRM1 A118G Genotiplemeesi	66
3.5.6.1. PCR	68
3.5.6.2. PCR Ürünlerinin Jele Uygulanması ve Elektroforez	68
3.5.6.3. PCR Ürünlerinin BSTU1 Restriksiyon Enzimiyle Kesilmesi	68
3.5.6.4. Kesim Ürünlerinin Jele Uygulanması ve Elektroforez	69
3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemi	70
4. BULGULAR	71
4.1. Demografik Bulgular	71
4.2. OPRM1 A118G Gen Polimorfizmi Analizi Sonuçları	73
4.2.1. OPRM1 A118G gen Polimorfizmine göre karakteristik Özellikler	76

5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ	92
7. ÖZET	93
8. SUMMARY	94
9. KAYNAKLAR	95
10. EKLER	109
Etik Kurul Kararı	109
Anket Formü	110
Gönüllüler için Bilgilendirme Olur Formu	111
11. ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİLLER

- 1 Bağımlılığı Etkileyen Faktörler
- 2 Bağımlılık Oluşum Süreci
- 3 Beyin Ödüllendirme Sistemi Nöroanatomisi
- 4 Bağımlılığın Nörobiyolojisi
- 5 Madde Bağımlıların Hastane Tedavileri
- 6 Farmakogenetik Yaklaşım
- 7 Standart bir PCR İşleminin Bölümleri
- 8 Poliakrilamid Jel Elektroforezi
- 9 *OPRM1* Geni
- 10 *OPRM1* Genotiplemesi İçin PCR ile Çoğaltılan 193 bç'lik Baz Dizilimi
- 11 Sekanslama ile *OPRM1* A118G polimorfizminin görüntülenmesi *OPRM1*
- 12 A118G Genotiplemesinin şematik gösterimi

RESİMLER

- 1 *OPRM1* A118G'nin PCR ürünü
- 2 *OPRM1* A118G 'nin kesim ürünleri

TABLULAR

- 1 Opiyat reseptörlerinin farmakolojik etkileri
- 2 Bağımlılık Tipleri
- 3 Maddelere ait intoksikasyon ve yoksunluk durumlarının klinikleri
- 4 Bağımlılıkla ilişkili mühtemel genler
- 5 Alel frekansı %5'in üstünde olan *OPRM1* polimorfizmleri
- 6 118A G polimorfizminin etkileri
- 7 Farklı popülasyonlardaki sağlıklı bireylerde *OPRM1* A118G gen polimorfizminin G alel sıklıkları
- 8 *OPRM1* polimorfizm çalışması için PCR karışım protokolü
- 9 *OPRM1* genotiplemesi için PCR amplifikasyon şartları:
- 10 BSTU1 restriksiyon enzim protokolü
- 11 Bağımlı ve kontrol grubunun demografik özellikleri
- 12 Bağımlı grubun madde kullanımına dair verilerinin dağılımı
- 13 Bağımlı ve kontrol grubunda *OPRM1* A118G gen polimorfizminin genotip sıklıklarının dağılımı.
- 14 Bağımlı ve kontrol grubunda *OPRM1* A118G gen polimorfizminin alel sıklıklarını dağılımı
- 15 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin eroin kullanımına etkisi.
- 16 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin kokain kullanımına etkisi.
- 17 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin ectasy kullanımına etkisi.
- 18 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin LSD kullanımına etkisi.
- 19 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin alkol kullanımına etkisi.
- 20 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin uçucu madde kullanımına etkisi.
- 21 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin diazem/hiptonik kullanımına etkisi.
- 22 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin esrar kullanımına etkisi.
- 23 *OPRM1* A118G gen polimorfizmi ile kullanılan maddelerin idrar metabolit seviyeler arasındaki ilişki
- 24 *OPRM1* A118G gen polimorfizmi ile ailede madde kullanan başka birey durumünün karşılaştırılması.

- 25 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin psikolojik hastalıklara etkisi.
- 26 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin madde kullanmaya başlamadan önce sigara tiryakiliğine etkisi.
- 27 *OPRM1* A118G gen polimorfizminin sigara kullanma miktarına etkisi.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Opiyatların ve esrar, kokain gibi halüsünojenik diğer psikoaktif ilaçların en eski kullanımları M.Ö. 3400 yılına dayanmaktadır. Uyuşturucu maddeler yıllardır ruhsal duruma olumsuz etkileri olduğu bilinen maddelerdir. Günümüzde en gelişmiş ülkelerden geri kalmış ülkelere kadar çok yaygın olarak uyuşturucu madde kullanılmaktadır ¹.

Madde bağımlılığı, madde arama davranışı, kullanmaktan vazgeçememe, artan dozlarda kullanmaya ve maddenin vücuttaki etkilerine toleransın gelişmesi ile sürekli kullanma halinde fiziksel ve ruhsal sağlığın bozulduğu durumları tanımlar. Madde kullanım bozukluklarının gelişimi kişiler arasında farklılıklar gösteren karmaşık bir süreçtir. Madde kullanan birey, madde kullanmaya başlama, sürekli olarak kullanma ve bağımlılık gibi değişik aşamalardan geçerek bu süreci yaşar. Önceleri, madde kullanım bozukluklarının gelişiminde çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların etkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak genetik alanındaki gelişmelerden sonra diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi madde kullanım bozukluklarının etiolojisinde de genetik yatkınlık ön plana çıkmaya başlamış ve maddeyi ilk denemeden başlayarak bağımlılıkla sonuçlanan zamana kadar geçen süreçte genetik nedenler araştırılmaya başlanmıştır ^{2,3}.

Esas olarak analjezi amacıyla kullanılan opiyatlar, ilaç süistimaline neden olmaları açısından da önemli bir ilaç grubudur. Opiyatların etkilerinden sorumlu opiyat reseptörlerinden biri mü (μ) reseptörüdür. μ reseptörünün opiyatların pozitif pekiştiri yapmasında önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen en önemli bulgu μ reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarında doza bağımlı bir şekilde opiyat kendine-vermeyi azaltmalarıdır ^{4,5}.

Epidemiyolojik çalışmalar bağımlılık gelişmesinde çevresel faktörler, ilacın nörobiyolojik sistem aracılığıyla oluşturduğu etkiler yanında %60 oranında genetik faktörlerin sorumlu olduğunu göstermektedir. DNA

metilasyonu ve histon modifikasyonları bağımlılık gelişiminden sorumlu epigenetik değişikliklerin primer kaynaklarını oluşturmaktadır.

Öte yandan, bir popülasyonda çevresel ve mesleki olarak ilaçlara, yaşam tarzına ve bireysel alışkanlıklara bağlı sigara, alkol, çay, kahve gibi kimyasal ve/veya kontaminantlara maruziyet, sonucu maruz kalınan kimyasal maddelere karşı verilen bireysel cevapların geniş ölçüde değişkenlik gösterdiği ve aynı zamanda popülasyonlar arasında da farklılıkların bulunduğu bilinmektedir. İlaç metabolizmasından sorumlu enzimler, ilaç taşıyıcıları, reseptörler veya kofaktörlerde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki varyasyonlardan etkilenebilmektedir. Genetik koda meydana gelen küçük değişiklikler ve popülasyonun en az % 1'inde görülmesiyle tanımlanan gen polimorfizmleri hastalık gelişiminde ve yaşam tarzına bağlı gen-çevre etkileşimlerinde klinik öneme sahiptir ⁶.

μ reseptör morfin, fentanyl ve benzeri opiyat ilaçların ana hedefidir ve Morfinin μ reseptörünü aktivasyonunda ortaya çıkan etkilerden biri olan öfori bağımlılık gelişimini tetikler. μ -opiyat reseptörünü kodlayan *OPRM1* genindeki polimorfizmler de opiyatların klinik ve bağımlılık yapıcı etkilerindeki bireysel farklılıkların sebebi olabilmektedir ². *OPRM1* geni üzerinde en yaygın çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (TNP), exon 1 'de 118. pozisyonda adenin (A) nükleotidinin, guanin (G) nükleotidinine dönüşüne neden olan polimorfizmdir (A118G). Bu polimorfizm, asparjin (Asn) aminoasidinin aspartat (Asp) aminoasidine dönüşüne (Asn40Asp) neden olmaktadır. Bu değişiklik, opiyat bileşiklerinin μ - reseptörüne olan affinitelerinde de değişikliğe neden olabileceğinden opiyat grubu ilaçlara bireysel farklılıklar *OPRM1* genindeki genetik varyasyonlara atfedilmektedir ve A118G polimorfizminin opiyat bağımlılığının oluşumunda ya da korunmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir ⁷.

Çalışmamızda opiyat reseptör polimorfizmi ile madde bağımlılığı ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla çalışmamız

madde bağımlısı hasta grubu oluşturularak ve aşağıdaki hedeflere yönelik olarak planlanmıştır:

- Türk toplumunda *OPRM1* genotip ve alel sıklıklarının belirlenmesi ve dağılımı hakkında veri elde edilmesi,
- Türk toplumundaki bu dağılımların diğer popülasyonlardaki dağılımlarla karşılaştırarak sonuçların değerlendirilmesi,
- *OPRM1* genindeki polimorfizmlerin bağımlılık değişkenleriyle uyumlu olup olmadığının incelenmesi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Bağımlılık Tanımı

İnsanlara keyif veren veya uyarıcı etkileri olan, giderek daha fazla alma isteği yaratan, kesildiğinde yoksunluk belirtileri oluşturan, sakinleştiricilere, kimyasal maddelere ve ilaçlara uyuşturucu madde adı verilir. Uyuşturucu madde bağımlılığı, zararlı etkilerine rağmen uyuşturucu maddeleri kullanmanın engellenememesidir. Bağımlılık bir sendrom olarak kabul edilmektedir⁸.

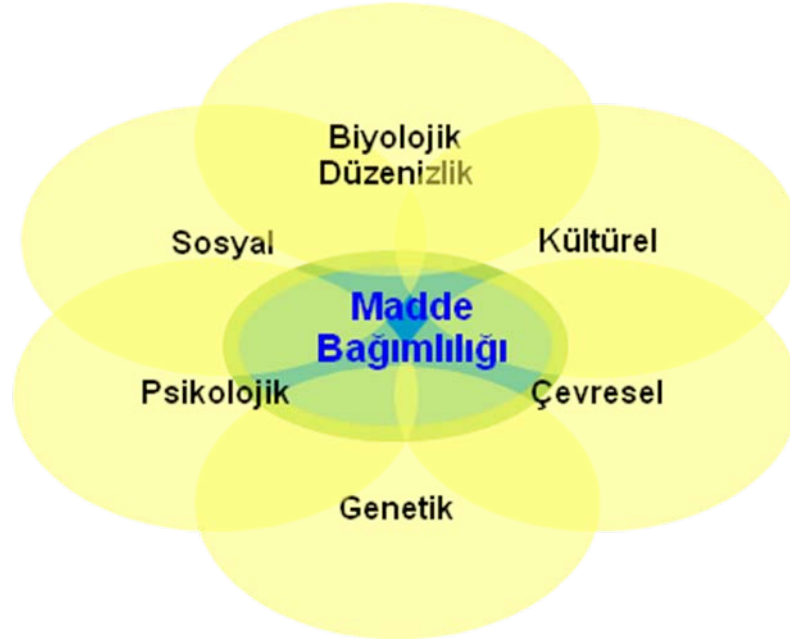
Psikiyatri nozolojisinde en yetkili kaynak sayılan Amerikan Psikiyatri Derneğinin (APD) DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (1994) kılavuzunda, motivasyonel davranışsal bozukluk belirtilerine ve bireylerarası etkileşimdeki bozukluklarının türüne ve derecesine göre madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı için somut tanımlar yapılmıştır. Madde kötüye kullanımının tanımında, ölçüt olarak APD, özellikle, tekrarlayan madde kullanımı sonucu işte, okulda ve aile içinde kişinin temel yükümlülüklerini yerine getirememesi ve fiziksel bakımdan tehlikeli olan durumlarda maddeyi tekrar tekrar kullanmasını, maddeyle ilişkili yedi sorundan en az üçünün son 12 ay veya daha uzun süre içinde meydana gelmiş olmasını esas alır⁹.

Madde tutkunluğu/bağımlılığı tanımında ise APD uzun süreli kullanılış sonucu maddenin etkisinin belirgin şekilde azalmasını ve maddenin fazla miktarda ve uzun süre alınmasının gerekmesini, madde temin etmek için ve etkisinden toparlanmak için fazla zaman sarf edilmesini, madde kullanımına zaman ayırmak için önemli sosyal mesleki ve dinletisel etkinliklerden vazgeçilmesini yada bunların azaltılmasını, maddeyle ilişkili dört sosyal, yasal veya kişilerarası sorundan herhangi birinin son 12 ay içinde meydana gelmiş olmasını esas alır. Her iki durumda da ilkinde görece hafif ikincisinde daha ciddi sorunlara karşın madde kullanımının bırakılmaması veya bırakılamaması söz konusudur. Bağımlılık geliştikten sonra madde kullanma alışkanlığı aniden kesildiğinde hoş olmayan fiziksel ve psikolojik reaksiyonlara katlanmak

zorunda kalınır. Bağımlılığın bu evresinde, kullanıcının maddeye olan isteği artar, hatta bu durum onu işine, sağlığına ve ailesine açık açık zarar vermesine kadar götürebilir. En kötüsü ise madde kullanan kişiyi uyuşturucu alabilmek amacıyla suç işlemeye kadar götürebilmesidir ^{10,11}.

2.2. Bağımlılığa Yol Açan Etkenler

Madde bağımlılığı oluşmasını etkileyen, farklı mekanizmaları tetikleyen, iç içe geçmiş birçok faktör söz konusudur (Şekil-1).



Şekil 1. Bağımlılığı Etkileyen Faktörler

2.2.1. İlacın Pekiştiri Yapması

Pekiştiri bağımlılık yapan maddelerin ortak farmakolojik özelliğidir. Bağımlılık yapan maddenin yaptığı pekiştiri pozitif veya negatif olur.

2.2.1.1. Pozitif Pekiştiri

Pozitif pekiştiri ilk olarak 1954'te hareket edebilen sıçanlarda septal bölge ve medyal ön beyin demeti veya ventral tegmental alan gibi beynin ödüllendirici bölgelerine bir uyarıcı elektrod yerleştirdikten sonra hayvanın kendi kendini sitümüle etmesine olanak veren bir düzenekte gerçekteştirilen intrakraniyel self-stimülasyon yöntemiyle tanımlanmıştır. Bir maddenin duygu durumunda yaptığı değişme, onu tekrar tekrar kullanma veya onsuz edememe davranışına sebep oluyorsa ya da kullanımını pekiştiriyorsa bu tür madde pekiştiricidir ve bu tür pekiştiriye, pozitif pekiştiri veya ödüllendirme denir. Maddenin yaptığı keyif artması veya öfori pozitif pekiştirici ana etkindir ve buna maddenin ödüllendirici etkisi adı da verilebilir. Başka bir deyişle ilacı almakla kendisinde oluşacak keyif, öfori gibi etkilere özlem duyma ve bu amaçla madde arayışı durumdur. İlacın beyinde etki gösterme hızı pozitif pekiştiryi artırır ^{1,2,3}.

2.2.1.2. Negatif Pekiştiri

Negatif pekiştiri, madde kullanmayı sürdürmede rol oynar ve ilacı alamama durumunda oluşabilecek istenmeyen keyif düşüşü, yoksunluk sendromları gibi olumsuz etkilerden kaçınmadır. İlaç kullanılmadığı zaman ortaya çıkan, ağrı veya ağır anksiyete gibi sakınılması gereken durumlar da negatif nitelikli pekiştirici durumlardır. Çünkü bağımlılık yapan maddeyi kesmenin veya bulamamanın keyifte yapacağı azalma bağımlı için olumsuz bir durumdur (yoksunluk sendromu). Bağımlı bu duruma düşmekten sakınmak için maddeyi almaya devam eder. Yoksunluk sendromu; santral sinir sisteminde, depresan etkili maddenin kesilmesiyle ortaya çıkan semptomlar olarak tanımlanır ^{1,12} Bağımlılıkla ilgili öne sürülen yeni görüşlere göre ise negatif pekiştiri, pozitif pekiştiriye katkı sağlayan davranışsal mekanizmadan biri olarak kabul edilmektedir.

2.2.2.Yatkınlık

Bağımlılık yapan maddeler arasında sadece keyif verici veya uyarıcı etkileri sebebiyle kullanılanlar olmakla beraber bir kısmı tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Bununla beraber, tedavi amacıyla kullanılan maddeler de doktor kontrolü dışında sakinleştirici veya keyif verici etkileri sebebiyle kötü kullanılmakta ve bağımlılığa yol açmaktadır. Aynı ilacın farklı kişilerde madde bağımlısı semptomlarına ve davranışlara yol açması bazı kimselerin kompulsif ilaç kullanımına karşı elverişli bir durumlarının olduğunu gösterir. Yatkınlıkta rol oynayan faktörler şunlardır^{3,13}.

2.2.2.1.Kişilik Yapısı

Toplumun uygun bulmadığı maddeleri kullanan ve vazgeçemeyen kişilerin bir kısmının, kişilikleri gereği, sosyal değerlere önem vermeyen, çabuk parlayan ve düş kırıklığına dayancı olmayan kişiler olduğu saptanmıştır. Ancak, yatkınlıkta, insanın kişilik yapısı bir dereceye kadar rol oynar ve ilaç kullanma davranışını belirli bir kişilik kalıbına bağlamak her zaman mümkün değildir.

2.2.2.2. Genetik Faktörler

Maddeyi ilk denemeden bağımlılığa kadar geçen süreçte genetik nedenlerin etkisi araştırma konusudur. Önceleri, bağımlılık gelişiminde çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların etkili olduğu düşünülürken, genetik alanında kaydedilen gelişmelerin ardından psikiyatrik bazı patolojilerde olduğu gibi genetik faktörlerin, maddelerin pozitif pekiştirici özelliklerinin sergilediği bireysel farklılıklar ve aynı doza ait pozitif pekiştirici etkinliğin sergilediği çevresel ve sosyal farklılıklarda etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Genetik bilimcilerin üzerinde çalıştığı konulardan biri bağımlılığın babadan oğla geçen bir niteliğinin olup olmadığıdır. Bu konuda retrospektif çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber, yakın akrabalarında bağımlı olan kişilerde bağımlılığa

karşı bir predispozisyon olabileceği şeklindedir ^{14,15}. Birinci derece akrabalarında alkol bağımlılığı bulunanların, bulunmayanlara göre 3-4 kat daha fazla bağımlılık geliştirme riskine sahip olduğu bildirilmektedir ¹⁶. Genetik faktörler maddenin oluşturduğu öfori gibi sübjektif cevapları etkileyerek etki eder. Bağımlılık yapan maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini oluşturan enzim, reseptör ve diğer fonksiyonel proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizm kişinin madde bağımlılığına olan genetik yatkınlığını belirler.

2.2.2.3. Alışkanlıklar

Alışkanlıklar, gelenek, görenek, olanak ve değer kavramlarının da bağımlılık gelişmesinde ve tipinin belirlenmesine katkısı vardır. Kişinin yetiştiği ailenin tipi ve sorunları da onun predispozisyonuna katkıda bulunabilir.

2.2.3.Çevresel Etkenler

2.2.3.1.Kültürel Ortam

Kişinin içerisinde bulunduğu toplum kesiminin ve toplum genelinin gelenek, görenek, olanak ve değer kavramlarının bağımlılık gelişmesinde ve tipinin belirlenmesinde katkısı vardır. Batıda alkolün günlük hayatın bir parçası olması, alkol ve sigaranın toplumca onanan maddeler olması gibi bazı toplumlarda bağımlılık yapan ilaçların ya da bitkilerin bireysel olarak veya toplu halde kullanılması (bizim toplumumuzda da kahve içme, nargile içme ve çay içme gibi) yaşamın bir parçası veya toplumsal bir gelenek haline gelmiştir. Kültürün bağımlılığa etkisine bir başka örnek Güney Amerika'da kokainin, kültürün bir parçası olmasıdır ^{1,2}.

2.2.3.2.Maddeyi Bulma Olanığı

Bağımlılık yapan maddelere erişim sosyal çevreyle ilişkilidir ve sosyal refahın artması bağımlılık gelişme insidensini artırmaktadır. Ayrıca ilaç bulma olanağı fazla olan doktor, eczacı ve hemşirelerde ilaca bağımlılık yüzdesi diğer mesleklere göre daha fazla olabilmektedir.

2.2.4. Özel Yardımcı Etkenler

Madde bağımlılığı gelişmesinde rolü olabilen etkenler şunlardır:

- a- Keyif, ferahlık ve gevşeme ihtiyacı,
- b- Güncel sıkıntı ve korkulardan uzaklaşmak ihtiyacı,
- c- Yeni zevkler ve eğlenceler aramak,
- d- İlaç etkisi hakkındaki öğrenme merakı,
- e- Psikolojik depresyon,
- f- Çevre ve geleneklerin yarattığı baskı,
- g- Yüklendiği sorumlulukların baskısını gidermek
- h- Çeşitli nedenlerden dolayı içinde bulunduğu ızdırabı gidermek,
- ı- İlacın yarattığı psişik durum içerisinde bilincinin derinlerine inme arzusu ¹.

2.3. Bağımlılık Oluşma Mekanizması

İlaç ve diğer psikotrop maddelere bağımlılık oluşması ve sürdürülmesi, nörobiyolojik ortak noktalar yanında maddenin üzerindeki etki kalıbının ve genetik kültürel, çevresel ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir mekanizmayla gerçekleşmektedir. Bir görüşe göre bağımlılık, tekrarlayan madde zehirlenmesine bağlı karmaşık bir beyin hastalığı olarak psikiyatrik ve nörolojik doğal hastalıkları taklit eder.

Elektriksel veya kimyasal madde vererek yapılan çalışmalara göre; bağımlılık yapan maddelere ait pozitif pekiştirinin ortak özelliği beyinde

ödül sisteminin aktive edilmesidir ve bu mekanizma maddenin kötüye kullanımında tek mekanizma sayılabilir.

Bağımlılık geliştiren mekanizmalarla ilgili çalışmalar, “Ödül eksikliği sendromunu” ortaya çıkarmış ve beyin ödüllendirme süreçlerinde meydana gelen kimyasal dengesizlikler sonucunda bağımlılığın oluştuğu kabul edilmiştir. Bu kimyasal dengesizlikler sonucu beyin haz mekanizmalarında eksiklikler ortaya çıkmaktadır.

Eroin (Morfin), amfetaminler, nikotin, kokain ve kenevirin temel etki yerleri tamamen farklı olmasına rağmen, bu maddelerin hepsi beyin ödül sisteminin belirli bölgelerinden dopaminin salınımını artırma yeteneğine sahiptir. Dopaminde, kişinin uyuşturucu madde almaya devam etmesini kışkırtan sinyalleri ortaya çıkarır^{17,18}. Dopamin D2 reseptörlerin sigara içme, obezite, kompulsif kumar ve birçok kişilik özellikleriyle (yenilik arama, zarardan kaçınma, ödülle ilişkili impulsivite, anti sosyal özellikler) beraber madde bağımlılığı ile de ilişkilidir ve Dopamin D2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta azalma oluşmaktadır¹⁹.

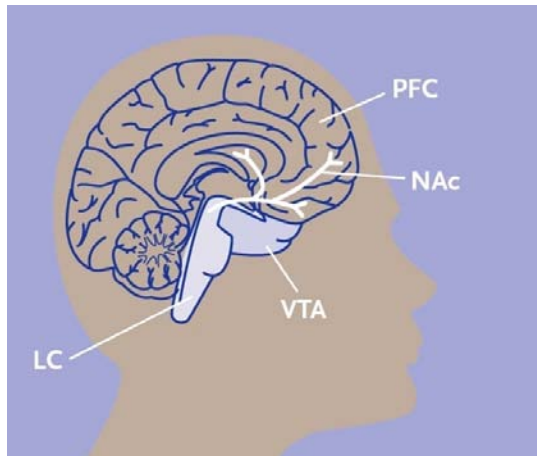
Bağımlılık yapıcı maddeye kısa veya uzun süre maruz kalma sonucu beyindeki motivasyonel süreçlerden sorumlu beyin ödül sisteminin normal düzenlenmesi bozulmaya başlar. Bu süreçte bağımlılık sorunu olan birey madde kullanmaya başlama, sürekli olarak kullanma ve bağımlılık gibi değişik aşamalardan geçer. Bu gelişme süreci Şekil-2’ de görülmektedir²⁰.



Sekil 2: Bağımlılık oluşum süreci ²⁰

2.3.1. Madde Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Beyin ödüllendirme sisteminin (mezokortikolimbik dopaminerjik sistem) başlıca yapıları ventral tegmental alan (VTA) nukleus akumbens ve frontal kortekstir (Şekil 3).



Şekil 3: Beyin Ödüllendirme Sistemi Nöroanatomisi ²⁰

VTA nöronları nükleus akumbens ve prefrontal korteksin her noktasından salınan dopamin nörotransmitterlerini içerir. VTA hem nükleus akumbens hem de prefrontal kortekse bağlıdır ve nöronlar aracılığıyla bu yapılara bilgi gönderir. Bu yol ödüllendirici bir uyarana ile aktive olduğunda tekrarlanır.

Eroin, kokain, nikotin ve alkol VTA ve çekirdek akumbensteki ödül yolunu etkinleştirir. Bağımlılık yapan bu ilaçlar dopamin nörotransmisyonunu artırmak suretiyle, ödül sistemini aktive ederler ve her madde artan dopamin iletimi ile ödül yolunun aktivitesini artırır. Beynin bu dizaynı ve maddelerin ödül için bu özel beyin yolağını aktive etmesi nedeniyle maddeler bu yeteneklerini kötüye kullanırlar. Bu nedenle madde bağımlılığı çok yönlü ve birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık ve gerçek bir beyin hastalığıdır^{21,22}.

Bağımlılığın karmaşık nörobiyolojisi nedeniyle eroin ve opiyatların fiziksel bağımlılığı ile psikolojik bağımlılığından beyinin farklı bölgeleri sorumludur. Eroin ve morfinin fiziksel bağımlılığından talamus ve beyin sapı sorumlu iken psikişik bağımlılığından ödül yolları sorumludur. Bu nedenle çoğunlukla bir kişide psikişik bağımlılık oluşmuşsa fiziksel bağımlılığın da oluşması beklenirken; bir kişi psikolojik bağımlı olmadan fiziksel bağımlı olabilir. Bu özellik terminal kanseri olan ve morfin ile kronik tedavi olan hastalar için doğrudur. Bu hastalar bağımlı olabilir ve ilaç kesilirse yoksunluk sendromundan muzdarip olabilirler. Ama onlar, morfini dürtüyle kullanmazlar ve bağımlı değildirler. Bu nedenle ameliyat sonrası ağrı kontrolü için hastanede morfin ile tedavi olan hastaların daha sonra bağımlı hale gelmesi olası değildir. Zira coşku hissedebilmelerine rağmen asıl analjezik ve sedatif etkileri hâkimdir^{1,3}.

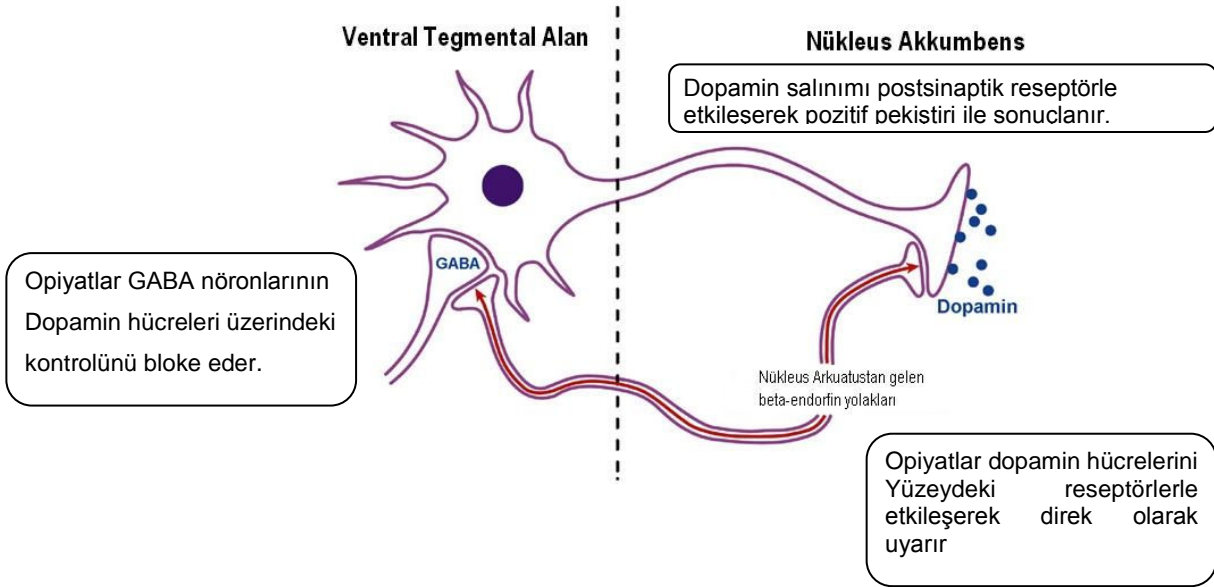
Bağımlılığın nörobiyolojisinde dopamin, serotonin, GABA ve opiyat peptidleri gibi birçok transmitter ödül ve arama davranışının oluş mekanizmalarında rol oynamaktadır. Dopamin, lokomotor aktiviteyi, ödüllendirilme, haz, öfori hissinin oluşumunu kontrol eder. Ventral tegmental

alandan nukleus akumbense giden dopaminerjik yolların tüm bağımlılık tiplerinin oluşumunda en önemli yol olduğu ileri sürülmektedir. Endorfinler ise acı ve keyif verici uyarılara karşı yanıtı ve bunlara uyumsal işlevleri düzenleyerek bağımlılığın oluşumuna katılırlar²⁰.

Şöyle ki; önce dopaminin endojen opiyat tarafından nörotransmisyonu ve modülasyonu olur. Bunun için sinir terminallerinde sentezlenen ve veziküllerde paketlenen dopamin, veziküllerin membran ile kaynaşmasıyla vezikülden salınır. Önce dopamin reseptörlerine bağlanan dopamin molekülleri daha sonra reseptörden koparak sinaptik aralıktan terminal üzerinde bulunan protein ve membran pompaları ile alınır. Bu süreç dopamin moleküllerinin aralıkta fazla miktarda kalmamasını sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca nöromodülatör adı da verilen başka bir nöromodülatör olan komşu nöronlar vardır. Bu nöronlar, endorfin ve dopamin gibi nörotransmitterler tarafından kontrol edilen bir nörotransmisyonu geliştirmeye veya inhibe etmeye yardımcı olur.

Endorfin bağlayan μ reseptörleri, postsinaptik hücrede veya diğer nöron terminallerinde bulunur. Endorfinler membran pompalarından ziyade enzimlerle yıkılır. Bu siklusun tekrarı ile morfin, VTA ve nukleus akumbensteki nöronlar üzerindeki reseptörlere bağlanır ve ödül yolu aktive olur^{23,24}.

VTA' da bulunan başka bir sistem, santral sinir sisteminde başlıca kontrolden sorumlu olan GABA reseptörleridir. Bağımlılık yapan ilaçlar GABA nöronlarındaki μ reseptörlerine bağlanarak VTA deki GABA kontrolünü inhibe eder ve dopaminerjik nöronları ateşler bu nukleus akumbenste dopamin salınımını artırır. Dopamin salınımı da ödül ile sonlanır ve pozitif pekiştiri yapar (Şekil 4)²⁵.



Şekil 4: Bağımlılığın Nörobiyolojisi

2.3.2. Bağımlılıkta Opiyat Sistemi Ve μ Reseptörlerinin Rolü

Madde bağımlılığı, beynin tekrarlanan ilaç maruziyetlerine kademeli adaptasyonu ile oluşan kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Bağımlılık konusunda, beyin ödül devreleri ile geniş sinir ağı içerisinde en çok dopaminerjik sistemlerin rol aldığı ve araştırıldığı birçok nörotransmitter sistem mevcuttur ²⁴.

μ opiyat reseptörleri; beslenme, öğrenme ile hafıza, bağırsak, solunum, kalp ve damar fonksiyonlarında, lokomotor aktivite, termoregülasyon, hormon salınımı ve bağışıklık fonksiyonlarıyla ilgilidir. Opiyat sistemin duygu durum ve iyilik halinde rol alması nedeniyle endojen opiyatların madde bağımlılığının gelişiminde etkili olduğuna ve endojen opiyat sistemlerinin bağımlılıkta önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Ayrıca, opiyat sistem stres fizyolojisini değiştirerek ilaç özlemi ve nüksleri etkileyebilir. Opiyatların öforiye, sükûnete ve farklı ruh hallerine nasıl sebep olduklarını açıklayacak mekanizma henüz belirlenememiştir.

Davranışsal ve farmakolojik etkiler dopaminerjik yolağı işaret ederken, ilaçlara karşı oluşan yanıt ise Nükleus Akumbensi gösterir. Ayrıca,

Lokus Seruleus, noradrenerjik nöronları ve opiyat reseptörleri kapsar ve panik, korku ve anksiyete gibi acil durumları algılamada kritik rol oynar, ancak buradaki nöral aktivite de ekzojen ve endojen opiyat peptidler tarafından inhibe edilir ^{24,25}.

Opiyat sistemi endojen opiyat peptid ailesi tarafından uyarılan G proteini kaplı reseptörlerden oluşur ²⁶. Opiyat reseptörünün aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibe olur ve böylece hücresel siklik adenosin monofosfata (AMP) azalmaya sebep olur. Elektrofizyolojik olarak voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanalı inhibe olur ve K^{+} kanalları aktive olur. Sonuçta nöronal eksitabilite opiyat reseptörünün aktivasyonu ile azalır. Tersine, opioidlerin aynı zamanda nöron hücrelerine Ca^{+2} girişini stimüle ettiği de bildirilmiştir ²⁷.

Opiyat reseptörleri büyük ölçüde morfin ve birkaç opiyat olmayan pekiştiriciye arabuluculuk ettikleri ödül devreleri (neokorteks, talamus, nükleus akumbens, hipokampus, amigdala) boyunca ve periferik sinir sistemi (myenterik nöronlar ve vas deferens) içinde dağılır.

Opiyat reseptörlerinin, mu (μ), kapa (κ) ve delta (δ) olmak üzere 3 alt grubu vardır. Opiyat reseptörlerinin lokalizasyonları ve fonksiyonları Tablo 1'de görülmektedir. Enkefalin, β -endorfin; μ -reseptörü dinorfin; κ -reseptörü ve enkefalin ise δ -reseptörleri için belirlenen endojen agonistlerdir ²⁸. μ , κ ve δ reseptörlerinin yaklaşık % 50'sinin aminoasit sekansları birbirleriyle homojenite gösterir ²⁹. Opiyat reseptörleri ayrıca morfin prototipi olan ekzojen afyon alkaloidleri tarafından da aktive edilir.

Tablo 1: Opiyat reseptörlerinin farmakolojik etkileri.

Reseptör	Alt Grubu	Lokalizasyon	Fonksiyon
mu (μ)	μ_1 , μ_2 , μ_3	<ul style="list-style-type: none">• Beyin<ul style="list-style-type: none">○ Korteks (lamina III ve IV)○ Talamus○ Periaquaduktal gri madde• Spinal Kord<ul style="list-style-type: none">○ Substantia Jelatinoza• Periferik Sinir nöronları• İntestinal Trak	<p>μ_1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Analjezi• Fiziksel Bağımlılık <p>μ_2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Solunum Depresyonu• Miyosiz• Öfori• Gastrointestinal motilite azalma• Fiziksel Bağımlılık <p>μ_3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilinmiyor
kappa (κ)	κ_1 , κ_2 , κ_3	<ul style="list-style-type: none">• Beyin<ul style="list-style-type: none">○ Hipotalamus○ Periaquaduktal gri madde• Spinal Kord<ul style="list-style-type: none">○ Substantia Jelatinoza• Periferik Sinir nöronları	<ul style="list-style-type: none">• Analjezi• Sedasyon• Miyozis• ADH salınımını inhibisyon• Disfori
delta (δ)	δ_1 , δ_2	<ul style="list-style-type: none">• Beyin<ul style="list-style-type: none">○ Pontin Nukleus○ Amigdala○ Olfaktör bulbus○ Derin Korteks• Periferik Sinir Nöronları	<ul style="list-style-type: none">• Analjezi• Antidepresan etki• Fiziksel bağımlılık

2.4.Bağımlılık Çeşitleri

2.4.1.Psişik (Psikolojik) Bağımlılık

Psikolojik karakterli bağımlılıktır. Bağımlılıkta temel öğedir ve maddenin pozitif pekiştiri yapmasına bağlıdır. Bireysel değişkenlik gösterir. Psişik bağımlılık gelişme belirtisi maddeyi kullanmaya devam etme isteğidir. Madde kullanmaya devam etme arzusu, özlem, arayış, stoklama isteği oluşturur, iradenin kontrolü ortadan kalkar. Opiyatlar (morfin, kodein, eroin) ve sigara güçlü psişik bağımlılık yapar ^{1,2}.

Psişik bağımlılıkta, kişide maddeye karşı maddenin türüne göre değişen bir derecede az veya çok şiddetli, baskılanması zor bir özlem gelişmiştir. Madde özlemi kişiyi ilaç arama davranışı içine sokar. Psişik bağımlılığın derecesi maddenin farmakolojik grubuna ve bazen grup içindeki konumuna göre değişir. Eroin, kokain ve sigara dumanı içinde alınan nikotin güçlü ilaç özlemi ve psişik bağımlılık oluşturur.

Madde alındığı zaman oluşan keyif artmasının ve kesildiği zaman oluşan özlemin hızı ve boyutu maddenin farmakokinetiği ile yakından ilişkilidir. Şöyle ki; madde beyine hızla giriyorsa keyif artması şiddetli olur. Beyne fazla girme doz-yanıt ilişkisine göre etkinin şiddet ve süresini artırır ^{2,3}.

2.4.2.Fiziksel (fizyolojik) Bağımlılık

Fiziksel bağımlılık negatif pekiştiricilerle pekişir. Fiziksel bağımlılık psişik bağımlılıktan ayrı ve çoğunlukla ondan bağımsız bir olaydır. Fiziksel bağımlılık, ilacın kısa veya uzun süre vücutta bulunması sonucu beyinde onun etkilediği nöronlardaki reseptörlerde, o reseptör üzerinde oluşan etkiyi hücre içerisinde dengeleyen sistemde ve etkilenen nöron topluluğunu etkileyen diğer nöron sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişmelere bağlıdır. Bu nedenle fiziksel bağımlılık yerine nöroadaptasyon terimi de kullanılmaktadır.

Fiziksel bağımlılık sonucu bireysel nöronlarda veya nöron topluluklarında yeni bir nörohümorale denge veya yeni bir homeostaz oluşur^{2,9,10}.

Özellikle opiyatlara yönelik olmakla birlikte fiziksel bağımlılık oluşumuna dair mekanizma teorileri şunlardır;

1- Homeostaz ile ilgili adaptasyon teorisi: Homeostazın sürdürülmesinden birinci derecede sorumlu otonomik merkezleri, morfinin etkilerine karşı cevap olarak uyum düzenlemelerine girmelerini savunur.

2- Enzim indüksiyonu: İlacın beyinde kendi farmakolojik etkinliği ile ilgili bir enzimi inhibe etmesi ve bu enzimin inhibe olmasının nöronlar için gerekli olan son ürün miktarının azalmasına neden olmasıdır.

3- Latent sinir yollarının açılması: Devamlı ilaç kullanılması santral sinir sisteminde belirli bir sinirsel yolağı bloke eder. Bunun üzerine normal durumlarda kullanılmayan yedek yollar açılarak etkinlik kazanır. İlaç kesildiğinde normal yolağı tekrar çalışmaya başlar. Hem onun hem bir süre için yedek yolağın çalışması, yoksunluk sendromuna neden olur.

4- Reseptör artışı: Nöronal aktiviteyi azaltan ve nörotransmitterlerin sentezini inhibe eden bağımlılık yapıcı ilaçların kronik kullanımı, dolaylı olarak reseptör sayısını artırır. Bu durum, reseptörün sentez edilmesi ya da sessiz reseptörlerin aktif şekle dönüşmesi ile olur. Yoksunluk sırasında, normal nörotransmitter aktivitesi ile birlikte aşırı düzeyde reseptörlerin varlığı rebound etkisi oluşturur.

5- Reseptör duyarlılığının artması: Tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturan ilaçlar, nöronal yollarda impuls akışını azaltmak suretiyle direkt olarak veya dolaylı bir şekilde süpersensitiviteye neden olurlar. Yoksunlukta impuls akışı eski şeklini alır ve re-bound hipereksitabilite ortaya çıkar.

6- Dual etki: Morfinin aksonların yüzeyindeki bazı reseptörlere bağlanması santral depresyona neden olurken, aynı hücrelerin veya nöronların intraselüler reseptörlere bağlanması santral stimülasyona neden olur^{2,29}.

Fiziksel bağımlılığın şiddeti madde kesildiği zaman ortaya çıkan yoksunluk sendromunun somatik belirtilerinin şiddeti ile ölçülür.

Fiziksel bağımlılık gelişen bireylerde, ilacın alınmadığı veya ilacın farmakolojik antagonistinin verildiği durumlarda, yoksunluk sendromu ortaya çıkar ki bu sendrom; kendisini psişik ve somatik nitelikteki çok belirgin ve ciddi belirtilerle göstererek belirli bir süre devam eden hastalık halindedir. Yoksunluk sendromuna kesilme sendromu adı da verilir. Ortaya çıkan semptomlar ve işaretler, beyinde genellikle maddenin etkilerine göre ters yönde olan değişmeleri yansıttığı için yoksunluk sendromu genelde bir rebound olayı olarak kabul edilir.

Yoksunluk belirtilerinin yönü maddenin sinir sisteminde yaptığı etkinin yönünün tersidir. Örneğin depresan ilaçlarla ilişkili yoksunluk sendromunda santral sinir sistemi stimülasyonu belirtileri ve stimülasyon yapan ilaçlarla ilişkili sendromda depresif belirtiler egemendir. İlaç aşırı madde özlemi bütün madde kesilmesi olaylarının ortak semptomudur.

Yoksunluk sendromunun altında yatan patolojik zemin, maddenin beyinde sürekli olarak bulunmasına karşı maddenin etkilediği merkezlerde onun etkisini nötralize etmek için zıt yönde etki yapan mekanizmalarının bir süredir aktive edilmiş olması ve madde kesilince bu mekanizmaların egemen duruma geçmeleridir. Bu dengesizlik yeni bir homestaz oluşması ile kısa zamanda düzeltildiği için yoksunluk belirtileri madde özlemi hariç genellikle uzun sürmez. Ancak yıllar süren bırakmadan sonra bile nükse yatkınlık geçmez^{2,3}.

2.4.3. Çapraz Bağımlılık

Aynı ya da farklı farmakolojik gruptaki ilaçların, birbirlerinin neden olduğu yoksunluk sendromlarını gidermesi, birbiri yerine kullanılabilmesidir.

2.4.4.Tolerans

Tekrarlanan dozlarda alındığında, baştaki dozun etkisinin giderek azalması ve/veya etki süresinin kısalmasıdır. Bağımlılık yapan maddelerin bazıları sürekli kullanıldıklarında hızlı veya yavaş bir şekilde etkilerinin şiddeti azaldığı ve süresi kısaldığı için kullanan kişi maddenin dozunu artırma gereği duyar. Tolerans belirli bir tavan düzeye kadar oluşur, ondan sonra durur. Aynı nöronal mekanizmayla etki yapan ilaçlara karşı çapraz-tolerans oluşur. Toleransın gelişme hızı ve boyutu da tıpkı fiziksel bağımlılık gibi maddelerin farmakolojik sınıfına göre değişiklik gösterebilir ².

1.5. Bağımlılık Durumları

Ağrıyı dindiren ilaçlar gibi, beyin veya beyni besleyen kan damarları üzerine etkili olan ilaçlardan farklı olan ve eğlence amaçlı kullanılan maddeler çok farklı bir amaca sahiptir ve bağımlılık yapan maddelerin kullanılmasındaki sorun bağımlılığa yol açabilmeleridir ¹².

İlaç gruplarına göre bağımlılık tipleri tablo 2' de görölmektedir.

Tablo 2. İlaç gruplarına göre bağımlılık tipleri

Morfin Tipi Bağımlılık	Güçlü psişik bağımlılık ve fiziksel bağımlılık vardır Kısmi tolerans gelişir
Alkol Tipi Bağımlılık	Tolerans gelişimi vardır Stoklama davranışı görülür Pşişik bağımlılık kişiler arası farklılık gösterir. Fiziksel bağımlılık uzun süreli ve yüksek miktar tüketimle geç gelişir. Bağımlılarda psikotoksik belirtiler ve alkol-İlaç etkileşimine bağlı zehirlenmeler görülür
Barbitürat Tipi Bağımlılık	Barbitüratlar, benzodiazepinler ve hipnosedatiflerde görülür Öfori ve sedasyona tolerans gelişir Pşişik ve fiziksel bağımlılık görülür Yoksunluk sendromları belirgindir
Tütün Tipi Bağımlılık	Sorumlu madde nikotin Güçlü psişik ve fiziksel bağımlılık vardır Bulantı, kusma, bas dönmesi etkilerine hızla tolerans gelişir Güçlü özlem uyandırır, bırakınca yeniden başlama oranı yüksektir
Amfetamin Tipi Bağımlılık	Amfetamin: Psikostimülan madde Uzun süren öforik hal vardır Değişik oranda psişik bağımlılık görülür Zayıf fiziksel bağımlılık vardır Psikotoksik etkiye tolerans gelişmez Yüksek dozda paranoid tablo yapar Yoksunluk sendromu uzun sürer
Kokain Tipi Bağımlılık	SSS' de dopaminerjik etkinliği artırır Çok kuvvetli psişik bağımlılık yapar Uzun süre ya da yüksek doz kullanımda fiziksel bağımlılık gelişir Öforik etkisine karşı hızla kısmi tolerans gelişir Güvenlik indeksi düşüktür Gebeliğin birinci trimestrında düşüğe neden olur
Esrar Tipi Bağımlılık	Psikotropik etkileri vardır Psikolojik bağımlılık değişkendir Fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişimi yoktur Psikozlara ve toksik deliryumlara neden olabilir Akademik performansı düşürür
Halüsinojen Tipi Bağımlılık	LSD, en güçlü halüsinojen maddedir Hafif ya da orta şiddette psişik bağımlılık vardır Fiziksel bağımlılık yoktur Tolerans, hızla ve şiddetli bir şekilde ortaya çıkar
Khat Tipi Bağımlılık	Hafif psikostimülan etki yapar Fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişimi yoktur Orta derecede psikolojik bağımlılık yapar
Fensiklidin tipi bağımlılık	LSD'ye benzer Kişi ve çevreye zararı yüksek olan bağımlılık yapar
Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık	Sorumlu maddeler: İnhalasyon anesteziikleri, Petrol ürünleri, Tolüen, Zambak, Tiner, LPG Alkolizm benzeri öfori ve gevşeme yapar Pşişik bağımlılık az, fiziksel bağımlılık yoktur Solunum depresyonu ölümcül olabilir. Kanserojendirler

2.6. Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflaması

DSM-IV'e göre bağımlılık yapıcı maddeler sınıflaması şöyledir:

- 1.Alkol,
- 2.Amfetamin,
- 3.Kafein,
- 4.Kokain,
- 5.Halisünojenler,
- 6.İnhalanlar,
- 7.Nikotin,
- 8.Opiyatlar,
- 9.Fensiklidin,
- 10.Sedatif-hipnotikler ve anksiyolitikler
- 11.Birden fazla maddeyi birlikte kullanma

Bu ayırım kullanılan maddelerin özelliklerine göre yapılmıştır. Bu maddelerin bazıları merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkilere sahipken (kokain, ekstazi gibi) bir kısmı ise tersine beyin işlevlerini baskılayıcı etki oluşturmaktadır (alkol, opiat, benzodiazepin gibi). Ayrıca bu maddelerin doğal olanları (esrar, tütün, opiat grubundan morfin gibi) ve yapay üretilenleri (erooin, psikostimülanlar gibi) vardır.

2.6.1. Farmakolojik Ortak Özellikleri

Bağımlılık yapıcı maddelerin ortak farmakolojik özelliklerinden en önemlisi bunların farmakolojik bakımdan keyif-verici veya keyif-artırıcı psikoaktif maddeler olmasıdır. Santral sinir sistemini etkileyen farmakolojik ajanlardan bazıları psikoaktif değildir ya da psikoaktif nitelikte olsalar bile psişik etkileri keyif-artırıcı şekilde değildir ve bağımlılık yapmazlar.

Maddeler, bağımlılık oluşturmadaki sorumlulukları açısından yüksek riske sahip olan kokain, erooin ve opiyattan, daha düşük riskli alkol, kenevir, ekstazi ve amfetaminlere kadar farklılık gösterir. Bütün bu maddeler, beyindeki nörotransmitter ve diğer kimyasal haberci sistemleriyle farklı şekilde

etkileşime girer. Birçok durumda ilaçlar, haz ve ödül ile ilgili doğal beyin sistemlerini ve yeme, içme, cinsel dürtüler hatta öğrenme ve bellek ile ilgili önemli psikolojik süreçleri ele geçirir ¹³.

Maddelerin etkileri madde çeşidi ve uygulama yoluna göre değişir. Örneğin opiyatların oral kullanımı öfori ve sedasyon yaparken, parenteral eroin kullanımı telaşlı hareketler yapar. Eğlence amacıyla kullanılan maddelerin arzu edilen akut etkileri ve bağımlılık yapıcı özellikleri mezolimbik ödül sisteminin (orta beyin ventral tegmental alan, nükleus akumbens ve diğer limbik yapılar) dopaminerjik projeksiyonlarına bağlıdır. Aşırı doz ve letalite ajanlara göre değişir. Örneğin, opiyatlar koma, solunum depresyonu ve miyozis oluşturur. Psikostimülanlar deliryum, psikozis, hipertansif kriz, malin hipertermi, metabolik asidoz, epileptik nöbet, miyoklonus ve kardiyak aritmi oluşturur. Etanol, barbitürat ve diğer sedatifler ataksi ve koma ya da apneye ilerleyen disinhibisyona neden olur. Fensiklidin ajitasyon ve psikoz, taşikardi, hipertansiyon, oluşturarak myoklonus, epileptik nöbet ve komaya ilerler. Antikolinerjikler deliryum, reaksiyon vermeyen pupil, hipertermi ve taşikardi ile koma, epileptik nöbet ve solunum yetmezliğine ilerler. Esrar görsel ve işitsel halüsinasyonlar ve psikoza neden olur. Konvansiyonel dozları panik oluşturur ama fatal aşırı dozları dökümente edilmemiştir. Aynı şekilde halüsinasyon yapıcı ajanlar kaza, intihar, cinayete yol açan paranoya veya panik oluşturur ama LSD'yle direk ilişkili ölüm tanımlanmamıştır. İnhalasyon kullananlar kazalara eğilimlidir ve kardiyak aritmiler ani ölüme neden olabilir ³⁰.

Bağımlılık yapan maddelerin yoksunluk sendromları ve belirtileri de rahatsız edici semptomlar ile yaşam tehdit edici semptomlar arasında değişir. Etanol ve sedatifler tremor, halüsinasyon ve epileptik nöbetlerle deliryum tremans, otonomik instabiliteye yol açarak ölüme sonuçlanabilir. Opiyat yoksunluğu tam tersine nadiren tehlikeli olabilen ve ilaç eksikliğinden ve isteğinden sorumlu olmayan grip benzeri semptomlara (örneğin; titreme, rinore, terleme, myalji, bulantı, kusma, diyare ateş) neden olur. Psikostimülan maddelerin yoksunluğu depresyon, yorgunluk yaparken esrarın yoksunluk

sendromu maddenin yavaş eliminasyonu nedeniyle hafif sinirlilik, anoreksia ve baş ağrısı ile sınırlıdır. Nikotinin fiziksel bağımlılığı daha ılımlıdır. İnhalanlar, fensiklidin ve antikolinerjiklere karşı ise fiziksel bağımlılık gelişmez³¹.

Maddelere ait intoksikasyon ve yoksunluk durumlarının klinik tabloları tablo 3'de toplu olarak verilmiştir³².

Tablo 3. Maddelere ait intoksikasyon ve yoksunluk durumlarının klinikleri

Klinik Tanı	Klinik Görünüm
Alkol İntoksikasyonu	Koordinasyon yokluğu Anksiyolizis Kognitif değişiklikler Ataksi Bulantı, kusma Stupor
Alkol Yoksunluğu	Tremor Artmış Anksiyete Diyaforesis Taşikardi Epilepsi Deliryum, ölüm
Wernicke-Korsakoff Sendromu	Konfüzyon Oftalmopleji Ataksi Antegrad amnezi Konfabülasyon Halüsinasyon
Marihuana İntoksikasyonu	Orta derecede öfori Gevşeme İştahta artma Anksiyete Fobik reaksiyonlar Psikomotor yavaşlama Psikotik reaksiyonlar (Paranoya)
Marihuana Yoksunluğu	Huzursuzluk Anoreksi İrritabilite Uykusuzluk
Uyarıcıların (amfetamin, metamfetamin, kokain) İntoksikasyonu	Uyarılmada artma, yorulmada azalma Öfori Cinsel dürtülerde artma Diskinezi Ajitasyon, irritabilite Psikozis, paranoya Karıncalanma Göğüs ağrısı, palpasyon Midriyazis, hipertermi Hipertansiyon Taşikardi

Uyarıcı Yoksunluğu	Aşırı uyku eğilimi İştah artışı Depresyon Anksiyete
Opiyat İntoksikasyonu	Bilinç depresyonu, stupor, koma Uyuşukluk Öfori Mental durumda ani değişiklik, deliryum Epilepsi Bradipne, hipopne Pruritis
Opiyat Yoksunluğu	Ajitasyon, Anksiyete Uykusuzluk Lakrimasyon Diyaforezis Ürperme Esneme Abdominal kramp, diyare Miyozis Bulantı, kusma
Sedatiflerin (benzodiyazepinler, barbitüratlar) İntoksikasyonu	Anksiyoliz Bilinç depresyonu, stupor, koma Nistagmus Ataksi Solunum depresyonu Ölüm
Sedatiflerin (benzodiyazepinler, barbitüratlar) Yoksunluğu	Anksiyete İnsomnia Huzursuzluk Diyaforezis Taşikardi Taşipne Epileptik nöbet Deliryum, ölüm

2.6.2. Madde Kullanımının Komplikasyonları

Bağımlılık yapan maddeleri kullanmanın medikal, kişisel ve sosyal zararları vardır.

2.6.2.1. Tıbbi Komplikasyonlar:

Bağımlılık yapan maddelerin kullanımına bağlı ortaya çıkabilen tıbbi zararları şunlardır:

1. Travma: Maddelerle ilgili üç çeşit şiddet görülür. Farmakolojik şiddet; ilacın farmakolojik etkileri nedeniyle. Kazalar, intihar girişimleri

şeklinde görülebilir. Ekonomik şiddet; kullanıcıların ilaç teminine bağlı olarak görülen hırsızlık, soygun gibi olaylardır. Sistemik şiddet; kullanıcıların iç ve özel yaşamlarına bağlı eylemlerini ifade eder.

2. Enfeksiyon: Herhangi maddeyi parenteral yolla kullananlar çeşitli lokal ve sistemik enfeksiyonlarla karşılaşabilirler. Endokardit, menenjit, hepatit, tetanus gibi. Ayrıca beyinde, epidural veya subdural aralıkta abseler gelişebilir. Eroin kullanan kişileri malarya etkileyebilir. Madde bağımlılarındaki en büyük tehlike ise AIDS'tir.

3. Epileptik nöbet: Epileptik nöbetler ya ilaç toksisitesinin ya da yoksunluk sendromunun belirtisi olarak görülürler. Amfetamin gibi uyarıcı madde kullanımında epilepsiye diğer aşırı doz belirtileri eşlik eder. Kokain kullanımında ise epileptik nöbet tek başına görülür. Kokain ile diğer maddeler arasındaki bu fark kokainin lokal anestezi etkisine bağlıdır.

4. İnme: Alkol, sigara gibi yasal maddelerin inme için risk faktör olması epidemiyolojik iken; yasal olmayan maddelerin inme için risk faktörü olması anektodaldır.

5. Mental değişiklikler: Bağımlılık yapan maddeler kognitif fonksiyonları etkileyerek, demansa neden olarak, psikolojik ya da sosyal bozulmayla nörolojik fonksiyonları olumsuz etkiler.

6. Fetal etkiler: Etanol teratojeniktir ve fetal alkol sendromuna neden olur. Tütün intrauterin gelişme geriliği ile spontan abortusa neden olur. İlegal diğer maddelerin etkileri de alkol ve tütün etkilerinin karışımıdır³³.

2.6.2.2. Kişisel Zararlar

Madde kullanımına bağlı kişisel zararlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Kaza ihtimalinin artması,
2. Hijyen bozulması,
3. Ortak şırınga kullanımına bağlı sağlık risklerinde artma,
4. Ekonomik kayıplar.

2.6.2.3.Sosyal Zararlar

Bağımlılık yapan maddelerin kullanımının tıbbi ve kişisel zararları yanında sosyal zararları da vardır: Bu zararlar şunlardır:

1. Sosyoekonomik yük,
2. Suça yönelmeler,
3. Yasa dışı yollara gidiş ¹.

2.7.Bağımlılık Yapan Maddeler

2.7.1.Opiyatlar

Morfin, kodein, morfin türevi yarı-sentetik ilaçlar ve farmakolojik etkileri bakımından morfine benzeyen ilaçlar, farmakolojide narkotik analjezikler veya opiyatlar olarak adlandırılırlar. Subkutan, intravenöz, intramusküler ve burun içine kullanılan solüsyon şeklinde uygulanabilirler. Subkutan yoldan alındığında % 60'ı ilk 30 dakikada emilir. Burundan alındığında emilim daha hızlıdır. Kas içine enjekte edildiğinde, kanda maksimum seviyeye enjeksiyondan 60- 90 dakikalık bir süre sonra ulaşır. Sürekli kullanıcılarda gelişen toleransa bağlı farklılıklar göstermekle birlikte, normal olarak yetişkinde 200 mg. letal doz olarak kabul edilmektedir. Ancak tolerasyonu düşük bir kişide 30-40 mg subkütan morfin ağır zehirlenme oluştururken, bazı toksikomanlarda 2000 mg'lık çok yüksek bir dozun sadece solunumun azalmasına yol açtığı bildirilmiştir. Alınan morfinin % 90'ı alımdan sonraki ilk 24 saatte morfin-3-glukuronit, morfin-6-glukuronit, morfin-3,6-

glukuronit, morfin sülfat halinde idrarla atılır. Atılım 3-6 güne kadar uzayabilir. Morfin safra, feçes ve fetüse geçer.

Bu grupta olan ve bağımlılar tarafından en fazla kullanılan ajanlar morfin, eroin, afyon, oksikodon ve meperidin'dir. Eroin tüm uyuşturucu maddeler içinde en yaygın ve en tehlikeli olanıdır. Morfine göre daha kolay bulunabilmesi ve ucuz olması nedeni ile tüm dünyada yaygın bir kullanım alanı bulan eroin morfinden 2-3 kat daha etkilidir. Eroin aktif maddesini ayırmak amacıyla ısıtılarak eritildikten sonra intravenöz enjeksiyonla, bazen buruna çekilerek, nadiren de damlalıklarla cilt kesisine damlatmak şeklinde de uygulanmaktadır. Letal doz 200 mg olmakla birlikte bağımlılar 10 kat fazla miktarını kullanabilmektedir. Emilimi hızlıdır. Kanda hızla 6-monoasetil morfin'e (6-MAM) hidrolize olur ve yavaş yavaş morfine dönüşür. Yarı ömrü 20 dakikanın altındadır. % 80'i ilk 24 saatte, morfin 3 glukuronit, serbest morfin, 6 MAM, eroin olarak idrarla atılır. Beyinde doğal olarak oluşan ağrı kontrolünde ve muhtemelen ödül mekanizması üzerinde etkili olan endorfinler nedeniyle zevk veren duyguları hemen ortaya çıkaran eroin son derece bağımlılık oluşturan bir maddedir³³.

2.7.2.Etanol

Alkolün çeşitli kültürlerde değişik vesilelerle sık olarak kullanımı şeklinde bağımlılık söz konusu değildir. Kişi normal kabul edilen miktarların üzerinde ve toplumun kabul ettiği durum ve zamanlar dışında alkol almaya başlamış ve yeterli alkol stokunu bulundurma fikrini edinmiş ise alkol bağımlılığından söz edilir. Alkol, uyarı mesajlarını söndürmek ve nöral aktivitenin inhibisyonunu desteklemek için beyindeki nörotransmitter sistemleri üzerine etki eder. Alkolün etkisi, rahatlama ve keyiflenme basamaklarını izleyerek uyuklama ve bilinç kaybına kadar devam eder^{2,35}.

2.7.3.Tütün (Nikotin)

Nikotin, tütün ürünlerinin bileşimindeki aktif maddedir. Nikotin, normal olarak beyindeki doğal uyarı mekanizmalarını aktive etmeye eğilimli asetilkolin nörotransmitterini tanıyan beyin reseptörleri üzerine etki eder. Sigara içme ve diğer şekillerde yapılan tütün dumanı inhalasyonu, zamanla psişik ve fiziksel öğeleri olan bir bağımlılık oluşturur. Nikotin, morfin ve kodeine oranla çok zayıf bir pekiştiricidir. Bu nedenle, tütün içmenin bağımlılık haline gelmesinde farmakolojik nitelikte olmayan dumanın kokusu, içine çekme olayı ve dumanın akciğerlerde ve solunum yollarında yaptığı duysal uyarı gibi faktörler de pekiştirici olmaktadır.

2.7.4.Esrar

Esrar, kenevir veya kendir adı verilen ve ılıman iklimlerde yetişen bitkilerden elde edilir. Bu bitkilerin sap, çiçek ve yapraklarında değişik oranlarda bulunur. Coğrafi bölgelere göre değişik isimler verilmektedir. Batı ülkelerinde esrara karşılık genellikle "marihuana" terimi kullanılmaktadır.

Esrarın etkili maddesi tetrahidro kanabinol (THC) dür. Esrar en yaygın sigara şeklinde alınmaktadır. Nargile şeklinde, ağızdan bal ve tatlı karıştırılarak, sıvı şekilde ve enjeksiyon yolu ile de alınabilir. Sindirim yolu ile alındığında etkisi ağızdan alınmasına göre üç kat fazladır. Solunum yolu ile alındığında 2-4, sindirim yolu ile alındığında 5-12 saat sürer. Esrar sigara şeklinde alındığında % 80'i akciğerlerden emilime uğrar, sindirim yolu ile alındığında ise tamamı emilir. THC kendisi kanda ancak birkaç saat süre ile bulunur. İdrar örneğinde ilk 2 gün içerisinde Delta-9-THC-9-COOH saptanabilmektedir. THC yağ dokusunda birikir. Bir dozun vücuttan atımı 30 günde tamamlanır. Esrar ve onun ana etken maddesi olan THC belirgin psikotrop etkilere sahiptir. Esrar kullanmanın tipik bir belirtisi konjonktivada belirgin bir kızarıklıktır. Ancak pupil çapını değiştirmez³³.

2.7.5. Fensiklidin

Fensiklidin arilsikloheksilamin türevi sentetik bir maddedir. Genellikle PCP olarak bilinir. Yapısal olarak ve farmakolojik etkileri yönünden, disosiyatif tipte anestezi yapan ketamin adlı katı genel anestezi ilaca benzer. Çok potenttir, bu nedenle çok düşük kan konsantrasyonları bile psikotik reaksiyonlara neden olabilir. İnsanlarda fiziksel bağımlılık nadir olmasına rağmen, psikolojik bağımlılık sıktır. Fensiklidin akut ve kronik psikotoksik sendrom oluşturduğundan kişi ve çevreye zararı yüksek olan bir bağımlılık yapıcı maddedir. Kullananlarda oluşturduğu etkiler yönünden LSD' ye bir dereceye kadar benzer. Solüsyonu tütüne, esrara ve diğer bazı bitkisel ürünlere püskürtüldükten sonra sigara yapılmak suretiyle alınır; ayrıca enfiye, hap veya intravenöz enjeksiyon şeklinde de uygulanır ^{13,39}

2.7.6. Uçucu Maddeler

Eter ve kloroform gibi genel anesteziğin, benzin ve benzol'ün, toluen gibi zambak sıvağlarının, boyacıların kullandıkları tiner'in (%90 toluen + %9 etil asetat + %1'den az benzol), karbon tetraklorür ve benzeri uçucu solventlerin, bilinci kaybettirmeyen miktarda inhalasyonu alkol sarhoşluğunu andıran öfori ve gevşeme hali oluşturur. Bu maddelere karşı belirgin olmamakla birlikte psişik, fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişebilir. Organik solventler toksik maddelerdir. Bunları kronik olarak koklayanlarda psikotoksik ve organik toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bilinç kaybı ve ölüm olabilir ².

2.7.7. Amfetaminler

Amfetaminler, "Deksedrin(deksamfetamin)", "Speed(amfetamin)" ve bir metamfetamin türevi olan "Ekstazi" yi içeren insan yapımı kimyasal maddelerdir. Merkezi sinir sistemini uyarır, sempatik sistem etkisini aktive eder. MSS sitümülanlarının prototipidir. Beyinde doğal olarak oluşan iki nörotransmitterin salınmasına neden olacak şekilde etki ederler. Bunlardan

birisi muhtemelen amfetaminlerin çok güçlü uyarıcı ve zevk veren etkilerini açıklayan dopamindir. Diğeri ise mutluluk ve rüya alemine dalma gibi halüsinasyonları yarattığı düşünölen serotoninidir. Deksedrin ve speed çoğunlukla dopamin, ekstazi ise daha çok serotonin salınımını artırır. Amfetaminler fiziksel performansı artırmaları, sistolik ve diastolik basıncı artırmaları, solunum sistemini stimöle etmeleri nedeniyle tıpta merkezi sinir sisteminin uyarılması gereken durumlarda, narkolepside, çocuklarda dikkat bozukluğu durumlarında ve zayıflama kúrlerinde kullanılır. Etkili ve letal doz arasında geniş farklılık bulunmaktadır. Amfetamin metabolitleri genel olarak idrarda 2-3 gün kadar tespit edilebilmektedir.

Kısa sürede tolerans gelişirse de opium türevlerinde olduğu gibi fiziksel tipte bir bağımlılık yapmamaktadır. Amfetaminler uzun süreli kullanımda hipereksitasyon, halüsinasyonlar ve tehlikeli psikotik reaksiyonlara yol açar. Amfetaminler yüksek ateş ve hipertansiyon sonucu öldürücü intrakranial kanama ve kardiyak aritmilere yol açabilir. Hipertansiyonun neden olduğu “Stroke Sendromu” ölümlerine sonuçlanabilir. Yapılan son çalışmalar amfetamin bağımlılarında depresyon ve hafıza bozuklukları yanında, kalıcı beyin zararlarının da meydana geldiğini ortaya koymuştur^{2,36}.

2.7.8.Kokain

Kokain, Güney Amerika’da yetişen Erytroxilin coca adlı bitkinin yapraklarından elde edilir. Bitkideki kokain baz şeklindedir ve çözünürlüğü azdır. Bu nedenle organik çözücülerle ayrılma ve rekristalizasyon uygulanarak yapılan basit bir yöntemle baz şeklinde bitkiden kokain elde edilir ve tuza dönüştürölür. Kokain içicilerinin en yaygın olarak kullandıkları şekil serbest bazdır, organizmada en güçlü etkiyi serbest baz kullanımı sağlar^{3,5}.

Vücuda sigara gibi içmek, intravenöz injeksiyon, mukoza (burun, rektum, vagina) veya ağız yoluyla alınır. Eroin gibi çok tehlikeli bir madde olan kokain de beyindeki dopamin ve serotonin miktarını artırır.

Kokainin etkisi alınan miktara, süre ve kullanım yoluna bağlıdır. Öfori, anksiyete, ajitasyon, delirium, psikoz, paranoid hezeyanlar, halüsinasyonlar, şüphecilik, korku hissi oluşturur. Psikotik bir reaksiyonu takiben delirium tablosu ve agresyon ortaya çıkabilir. Letal doz kişiye ve alınma şekline bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Letal doz ortalama 1-2 gramdır. Kokain oral alındığında çabuk tahrip olur, 1 g bile öldürücü olmayabilir. Burun mukozasından alındığında 20-30 mg'nın ölüme yol açtığı bildirilmiştir. Heterozigot atipik esterazlı kişilerde çok küçük kokain dozlarında bile ani ölümler meydana gelebildiği bildirilmiştir³⁷.

2.7.9. Halüsinasyon Yapıcı Maddeler (LSD)

LSD, yaygın olarak "uyuşturucu" olarak bilindiği halde asıl olarak bir halüsinojendir. Claviceps Purpurea adlı mantarın çavdar gibi buğdaygiller üzerinde oluşturduğu Secale Cornutum (Çavdarmahmuzu)'dan sentezlenerek elde edilir. Sıvı halde veya kâğıda emdirilmiş halde, ayrıca seyrek de olsa jel, toz veya hap şeklinde olabilir. Etkileri, alınmasını izleyen 20-60 dakika içinde başlayan ve 6-12 saat süren bu madde en kuvvetli halüsinojenlerden biri olarak kabul edilir. Halüsinojenler olarak adlandırılan ilaçlar çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır. Bu tip ilaçları kullanan kişilerce en yaygın olarak ileri sürülen neden bu ilaçların dünyaya ve kişisel bakışta yeni yaklaşımlar sağladığı yönündedir^{1,13}.

2.7.10. Sedatif/Hipnotikler

Kaygı bozuklukları tedavisinde kullanılan bu ilaçlar, madde bağımlıları tarafından istismar edilmektedir. Bu türde bir bağımlılık, barbitüratlar ve diğer uyku ilaçları (glutetimid, metakalon ve kloral hidrat gibi) ile görülebileceği gibi, trankilizan ilaçlar (diazepam, diğer benzodiazepin türevleri ve meprobamat gibi) ile de görülebilir. Bu ilaçların kısa ve orta etki süreli olanlarının bağımlılık yapma potansiyelleri, uzun etki süreli olanlardan daha fazladır. Bu ilaçlar şiddetli fizyolojik bağımlılık geliştirmektedir. Sedatif hipnotik

kullananlarda uyuşukluk, peltek konuşma ve nistagmus belirgindir. Özellikle barbitüratlar şiddetli yoksunluk sendromuna neden olurlar.

2.8. Bağımlılık Tanı Ölçütleri

Bağımlılığın tanısında yaygın olarak kullanılan iki tanı sistemi mevcuttur. Bu tanı sistemleri Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında yayımladığı ICD 10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1994 yılında yayımladığı DSM IV Tanı Ölçütleridir. Her iki sınıflandırma sistemi de benzer ilkelere dayanmakta ve içerik olarak da tarama ve tanı kriterleri açısından oldukça benzer oluşturulmaya çalışılmışlardır. DSM-IV tanı ölçütlerine göre 12 aylık dönem içerisinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlası) olması bireyin madde bağımlısı olarak tanımlanması için yeterlidir:

1. Kullanılan maddenin istenen etkisini sağlamak için kişinin giderek daha fazla miktarda bu maddeyi kullanması ya da aynı miktarda madde kullanıldığında kişide belirgin olarak azalmış etkinin ortaya çıkması (Tolerans Gelişmesi), madde kullanılmadığında bu maddeye özgü yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması,

2. Maddenin çoğu kez tasarlandığından daha fazla miktarda ve daha uzun bir dönem sürecinde alınması,

3. Madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabaların varlığı,

4. Maddeyi sağlamak, maddeyi kullanmak ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla çaba ve zaman harcanması,

5.Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal ve mesleki etkinliklerin bırakılması ya da azaltılması

6.Maddenin neden olmuş ya da alevlendirilmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ve psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın madde kullanımının sürdürülmesi olarak tanımlanır.

Bu tanıma göre bağımlı kişi günlük programını maddeyi bulma ve kullanma üzerine odaklamıştır. Diğer tüm yaşam alanları onun için yok sayılabilir. Her türlü iş ve sosyal etkinlikler bağımlı bireyin yaşamında önemsiz birer ayrıntı haline gelmeye başlar.

Bir diğer madde kullanım bozukluğuysa madde kötüye kullanımudur. Bu bozukluğun temel özelliği madde kullanımı ile ilgili önemli zararlı sonuçlarına rağmen tekrarlayan biçimde madde kullanımudur. DSM IV' e göre madde kötüye kullanımı;

1.Tekrarlayan bir biçimde madde kullanımı sonucu ortaya çıkan işte, okulda ya da evde alması gereken başlıca sorumlulukları alamaması

2.Fiziksel olarak tehlikeli olacak şekilde tekrarlayıcı madde kullanımının olması

3.Tekrarlayıcı madde kullanımı ile ilgili yasal problemlerin olması

4. Maddenin etkilerinin sebep olduğu ya da alevlendirdiği sürekli ya da tekrarlayıcı toplumsal ya da kişilerarası sorunlara karşılık sürekli madde kullanımının olması olarak tanımlanmaktadır.

Madde kötüye kullanımı bağımlılık tanısına göre daha az şiddetlidir. Maddeyi yeni kullanmaya başlayanlar için ön planda düşünülmektedir. Bazı maddeler daha uzun dönemde bağımlılık

oluşturmaktadır. Bağımlılık oluşana kadar geçen süreç için madde kötüye kullanımı tanısı düşünülebilir. Burada incelemeye çalışılan her iki madde kullanım bozukluğu için yaşla ilgili bir kriter belirtilmemiştir. Bunun nedeni de maddeyle ilişkili sorunların yaşla bağlantılı olmamasıdır ¹².

2.9. Bağımlı Hastaların Tedavisi

Bağımlılık günümüzde hipertansiyon ve astım gibi diğer kronik hastalıklar gibi tedavi edilebilir bir kronik hastalık olarak kabul edilmektedir. Bağımlılık tedavisinde ideal amaç relaps riski ve sıklığını azaltarak madde kullanımıyla ilgili mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bağımlılık tedavisi bağımlı ve ailesinin uzun süreli çabasını ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Kısa süreli önlemler bazı acil durumlarda etkilidir ancak uzun süreli davranışsal değişiklikte yetersizdir ³⁸.

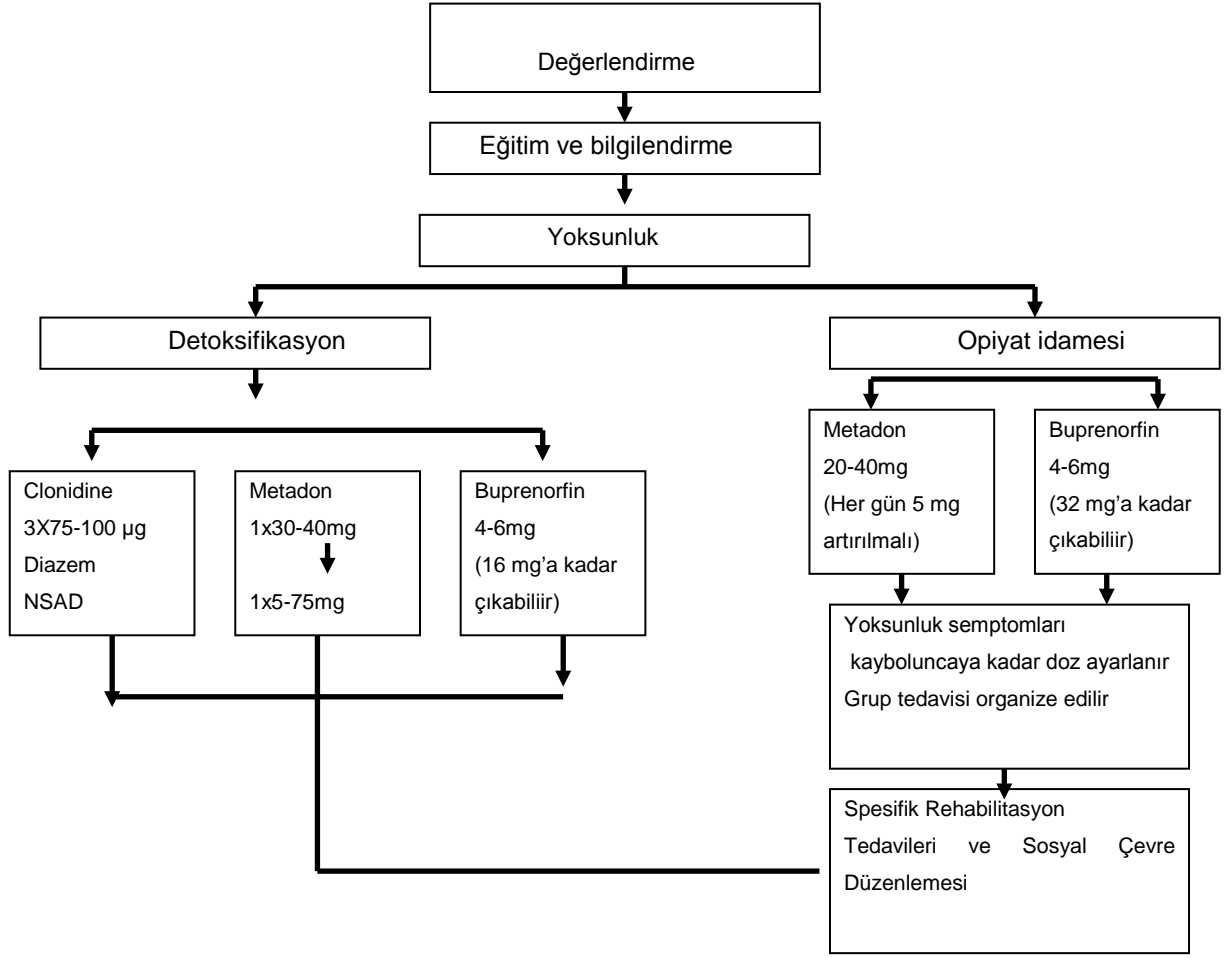
Madde bağımlıları hastaneye madde kullanımının doğrudan etkileri (aşırı doz, intoksikasyon, yoksunluk sendromu) ya da tıbbi komplikasyonları gibi çeşitli sebeplerle yatırılır. Bu sebepler yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, ilaç kullanımıyla ilgili şiddet sonucu oluşan travmalar, maddeye bağlı psikoz ya da intihar girişimleri gibi psikiyatrik problemlerdir ^{39,40}.

Madde Bağımlılığında etkili tedavinin özellikleri şunlardır:

1. Herkes için aynı tedavi uygun değildir. Tedaviler hasta ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiştir.
2. Tedavi anında uygulanabilmelidir. Çünkü tedavi hazır olmazsa tedaviye hazır olan hasta kaybolabilir.
3. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi tedavi planı sürekli değerlendirilerek hasta ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde değiştirilmelidir.

4. Tedavi süresi kişiye göre değişmekle beraber en az 3 ay olmalıdır. Tedavi stratejisi hastayı tedavi içinde tutmaya yönelik olmalıdır.
5. Danışma tedavileri (grup ya da bireysel) veya diğer davranışsal tedaviler bağımlılık tedavisinin önemli bir bölümüdür. Bu tedaviler; motivasyon, problem çözme, madde kullanımından kaçınma için tecrübe geliştirme, sosyal ilişkileri düzenlemeye yöneliktir.
6. İlaç tedavileri birçok hastada özellikle davranış tedavileri ile kombine edildiğinde tedavinin önemli bir parçasıdır.
7. Medikal detoksifikasyon bağımlılık tedavisinin ilk aşamasıdır ve tek başına uzun süreli kullanımda çok az faydalıdır.
8. Tedavinin etkili olması için gönüllü olması gerekmez. Zorunlu tedavi, tedavinin etkisini artırabilir.
9. İlaç kullanımı sürekli monitorize edilmelidir. Bu hastanın madde kullanma isteğinin engellenmesine yardım eder ve gerektiğinde tedavinin artırılmasını sağlar.
10. Madde bağımlılığında iyileşme uzun sürelidir, tedavinin aralıklı uygulanmasını ya da uzun süreli uygulanmasını gerektirir⁴¹.

Madde bağımlılarının hastanede tedavi yönetimleri şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 5: Madde bağımlıların hastane tedavi protokolü ⁴²

2.10. Bağımlılık ve Genetik

Madde kullanım bozukluklarının gelişiminde önceleri çevresel, gelişimsel ve sosyal şartların etkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak genetik alanında kaydedilen gelişmelerin ardından genetik nedenlerin oynadığı rol ön plana çıkmaya başlamıştır ⁴³. Karmaşık bir süreç olan bağımlılık gelişimi süreci maddeyi ilk deneme ile başlar, sürekli olarak kullanma ile devam eder ve bağımlılık gelişimi ile sonuçlanır. Alkol, sigara, esrar ve kokain bağımlılıklarının ailesel geçişi olduğu bildirilmiştir ⁴⁴.

Bağımlılık yapan maddelere kısa süreli maruz kalan bazı kişilerde bağımlılık gelişmezken, bazılarında gelişmesi ailesel faktörlerin bağımlılık gelişmesine katkısı nedeniyledir. Ailesel faktörler bağımlılığa

yatkınlılığı etkiler ⁴⁴. Birinci derece akrabalarında alkol bağımlılığı bulunanlar, bulunmayanlara göre bağımlılık geliştirme açısından 3-4 kat daha fazla bağımlılık geliştirme riskine sahiptir ⁴⁵.

Gen-evre etkileşiminin bağımlılık gelişmesine etkisi bağımlılığa yatkın genleri taşıyan bireylerin stres gibi çeşitli olumsuz çevresel faktörler varlığında kişiye bağımlılığa itmesi şeklinedir. Bu genlerin kalıcı etkileri uyulşturucu kesilmesinin ötesine uzayabilir ve bu uzun süreli kullanmanın ardında uyulşturucuya zlem ve yeniden ilaç kullanma da etkilidir. Bu zellik genetik olarak modifiye edilen hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu uzun süreli etkinin spesifik nöron ve beyin alanlarında sessiz DNA' nın RNA 'ya transkripsiyonunda histonun metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyonu gibi epigenetik mekanizmaları kullanır. Maddeler, türlerine göre belirli reseptörleri tutar ve tutunduğu reseptörün işlevlerini doğrudan etkiler. Bağımlılığın biyokimyasal temelini dikkate almadan uygulanan doğrudan genetik yaklaşım olası biyokimyasal sürece etkisi olan aday gen yaklaşımına göre madde kullanım bozukluğu olanlar arasındaki bireysel farklılıkların ortaya konmasına daha çok katkıda bulunur ^{46,47}.

Bağımlılık gelişiminden sorumlu DNA eşitliliği insersiyon, delesyon, dublikasyon ve birçok TNP'leri içerir. TNP'ler işlevsel olarak tehlikeli protein ürünlerinin oluşmasına katkıda bulunur. Bağımlılık gelişiminde üzerinde uzlaşı sağlanan bir genetik yerleşim henüz saptanmamıştır. Bunun bir nedeni bu hastalığın oluşumunun poligenik nedenlere bağlanmasıdır. Bu durum hastalığın çok farklı fenotipik özelliklerle karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Bu farklı fenotipik özelliklerin ortaya konması genetik zeminin araştırılmasında yol göstericidir ^{15,8}.

Bağımlılıkla ilgili gen araştırmaları önce Alkol Dehidrogenaz (ADH) ve Aldehit Dehidrogenaz (ALDH) genleri ile başlamıştır. alışmalar, ALDH geninin varyantlarının enzim aktivitesinde bozuklukla, bu alele sahip bireylerin asetaldehidi çabuk metabolize edemedikleri için toksik etkilerine

daha fazla maruz kalmalarına sebep olduğu, bunun da özellikle bu alelin sık görüldüğü Asya popülasyonunda alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Yine ADH varyantlarının etanolü aset aldehide hızla okside ederek alkole duyarlılık semptomları oluşturmaları nedeniyle özellikle sık görüldükleri Japon popülasyonunda alkole karşı koruyuculuk oluşturdıkları gösterilmiştir⁴⁹. Bağımlılıkla ilgili daha sonra bulunan gen ise Dopamin D2 geni olmuştur. Bu gen 11 q22-23 kromozomunda lokalizedir ve ödül sistemiyle ilgilidir. Bu gendeki Tagl A aleli alkol, madde bağımlılığı, sigara ve birçok kişilik özelliği ile ilgili bulunmuştur^{19,50}.

Araştırma konumuz olan G protein kaplı μ opiyat reseptör geni ise morfin, eroin ve metadonun ana hedefi olması nedeniyle opiyat ve diğer madde bağımlılığında en önemli rolü oynamaktadır^{51,52}. Opiyat sistemde μ opiyat reseptöründe DNA dizisindeki değişiklikler veya DNA dizisi değişikliklerinden kaynaklanmayan epigenetik değişikliklerinde bağımlılık gelişmesinde önemli rol oynayabileceği belirtilmektedir. Eroin bağımlılarında μ reseptörün promotor bölgesinde CpG (sitozin:guanin di nükleotid) alanlarında aşırı metilasyon rapor edilmiştir^{52,53,54}. Opiyat sistemde μ reseptör genini kodlayan OPRM1 geninden başka kapa opiyat reseptör genini kodlayan OPRK1 geni ve polidinorfin geni de araştırılmaktadır^{53,54}. Opiyat sistem dışında bağımlılık patofizyolojisindeki yerlerine göre madde bağımlılığında rolü olma olasılığı yüksek diğer genler ise hipotalamus-hipofiz-adrenal hattı genlerinden melanokortin reseptör tip 2 geni, dopamin ve seratonin yolu genlerinden katekol-o-metiltransferaz geni, triptofan hidroksilaz geni ve 5-hidroksitriptamin (serotonin)-1B reseptör genidir^{29,55,56,57}. Madde bağımlılığı ile ilişkisi araştırılan diğer genler tablo 4 'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4: Bağımlılıkla ilişkili muhtemel genler

Gen	Fonksiyon	System	Kromozom Lokalizasyonu
<i>OPRM1</i>	Reseptör	Opioderjik	6q24-q25
<i>PDYN</i>	Bağ	Opioderjik	20pter-p12.2
<i>DRD4</i>	Reseptör	Dopaminerjik	11p15.5
<i>SLC6A3</i>	Transport	Dopaminerjik	5p15.3
<i>DBH</i>	Metabolizma	Dopaminerjik	9q34
<i>TPH1</i>	Metabolizma	Serotonerjik	11p15.3-p14
<i>HTR1B</i>	Reseptör	Serotonerjik	6q13
<i>SLC6A4(5-</i>	Transport	Serotonerjik	17q11.1-q12
<i>GABRA1</i>	Reseptör	GABA-erjik	5q34-q35
<i>GABRA6</i>	Reseptör	GABA-erjik	5q31.1-q35
<i>GABRB1</i>	Reseptör	GABA-erjik	4p13-p12
<i>NPY</i>	Bağ	Nöromodülatör	7p15.1
<i>FAAH</i>	Metabolizma	Kanabinoiderjik	1p33b
<i>MAOA</i>	Metabolizma	Katekolaminerjik,	Xp11.23
<i>COMT</i>	Metabolizma	Katekolaminerjik	22q11.2
<i>ADH1B</i>	Metabolizma	Alkol metabolizması	4q22
<i>ADH1C</i>	Metabolizma	Alkol metabolizması	4q22
<i>ALDH2</i>	Metabolizma	Alkol metabolizması	12q24.2
<i>CYP2D6</i>	Metabolizma	İlaç metabolizması (opiyat	22q13.1
<i>CYP2A6</i>	Metabolizma	İlaç metabolizması (nikotin)	19q13.2

2.10.1.Farmakogenetik tedavi

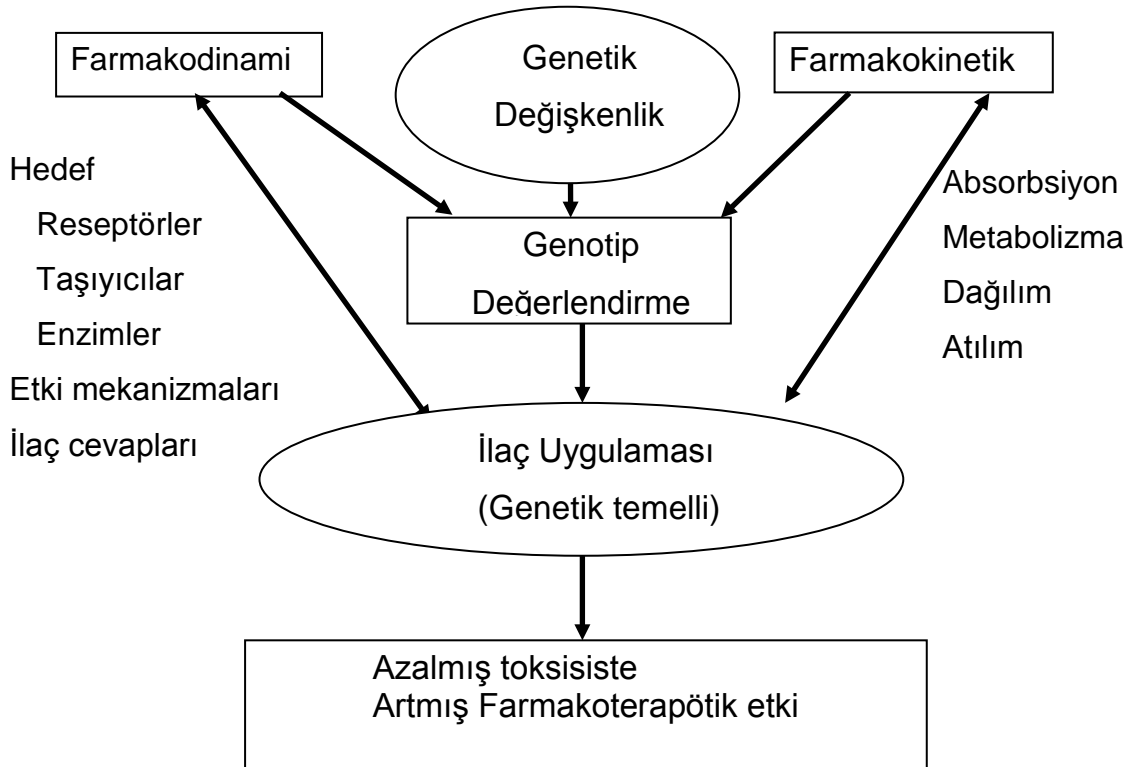
İlaç uygulamalarında, ilaç metabolizması, dağılımı, absorpsiyonu ve atılımını inceleyerek “İlaç vücuda ne yapıyor?” sorusuna cevap arayan ilaç farmakinetiğindeki farklılıklar; ve ilaç etki mekanizması ile ilaç etkisini inceleyerek “Vücut ilaca ne cevap veriyor?” sorusuna cevap arayan ilaç farmakodinamiğindeki farklılıklar büyük oranda kişinin genetik profili ile ilgilidir.

Farmakogenetik araştırmalar bireysel genetik farklılıkları ilaç seçimlerinde kullanarak tedavi sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Son

zamanlarda, ilaç uygulamalarında kişiye göre tedavinin risk ve etkinliğini belirleyen genetik testler sıklıkla yol gösterici olmaya başlamıştır. Bu tip kişiye özel ilaç uygulamaları özellikle psikiyatride halen kullanılmaktadır. İlaç bağımlılığında da gen temelli farmakogenetik tedaviler kullanılmaya başlanmıştır ve özellikle alkol ve opiyat bağımlılığında tedavi sonucunun başarısını olumlu etkilediği rapor edilmektedir. Zira ilaçlara karşı kişisel değişen cevap bir veya daha fazla genin sorumlu olduğu farmakokinetik veya farmakodinamik faktörler nedeniyledir.

Farmakogenetik tedavide temel kural uygun geni seçebilmektir. Bu seçim başarılı olursa ilaç tedavisindeki klinik yaklaşım başarılı olmaktadır. Bu şekilde, önce kişinin TNP analizi yapılır sonra başarılı tedavi için Şekil 6' da görülen gerekli faktörler (bağımlılığa eğilimi, hedef gene uygun ilaç seçimi, farmakokinetik, doz ayarlaması, emniyet ve toksisite) doğrultusunda hedeflenen klinik sonuca ulaşılır⁵⁹.

Genetikteki gelişmelerle madde bağımlısı bireylerle ilgili koruyucu çalışmalardaki hedef kitleler daha iyi seçilecek ve daha etkin koruyucu çalışmalar yapılacaktır.



Şekil 6: Farmakogenetik yaklaşım⁵⁹

2.10.2. Genetik Polimorfizm

Gen polimorfizmleri ("single nucleotide polymorphisms")(TNP), genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek baz-çifti değişiklikleridir. Mutasyon ise DNA'nın nukleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Polimorfizmler, mutasyonlardan popülasyonda daha yüksek sıklıkta varyant aleller olarak bulunmalarıyla ayrılırlar. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir. Polimorfizmler hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler⁶⁰.

Eğer bir lokustaki alel frekansı en az 0.01 ise ve bu aleli taşıyan heterozigotların frekansı % 2'den büyükse bu gen lokusuna polimorfik denebilir. Proteinleri kodlayan gen lokuslarının en az 1/3'ünün polimorfik olduğu saptanmıştır. Farklı bir tanımla, toplumlarda normal kişilerde genomik DNA'nın tek baz çiftlik pozisyonunda farklı sekans alternatiflerinin bulunmasıdır. Toplumda % 1' den daha sık gözlenen DNA varyasyonlarına polimorfizm adı verilebilir.

Genetik değişiklikler birçok şekilde bulunabilir: tek nokta mutasyonu (TNP: single nucleotide polymorphism; TNP: Tek Nükleotid Polimorfizm) en sık gözlenen şeklidir. İnsan genomunda yaklaşık 30 000 farklı gen mevcuttur. Toplam 3.12 milyon nükleotid olduğu ve TNP oluşma frekansının iki birey arası 1/1250 baz çifti olduğu hesaba katılırsa iki birey arasındaki TNP sayısının 2.5 milyon olduğu sonucuna ulaşılır. İnsan genomunda yaklaşık 15 milyon TNP bulunduğu tahmin edilmektedir. TNP, DNA sekansındaki bir baz çiftindeki değişikliktir. Oluşturduğu proteinde fonksiyonel veya miktar bazında değişikliğe yol açabilir ya da açmayabilir⁶⁰.

Hastanın moleküler profilinin, yani insanda genetik polimorfizm gösteren enzimler ve reseptörlerin tedavi sürecinde bilinmesi; ilaç seçiminde, yan etkilerin belirlenmesinde ve tedavinin uygunluğunun sağlanmasında, terapötik yanıtın öngörülmesine veya tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayabilir⁶¹. Günümüzde klinik uygulaması çok sınırlı alanda (anti kanser

ajanlar, bazı antidepresanlar, varfarin gibi) kalmakla birlikte yeni farmakogenetik ilişkiler açıklandıkça pratikteki kullanım alanı da genişleyecektir.

DNA polimorfizmleri; mutasyon sonucu ortaya çıkarlar ve Mendel kurallarına göre aktarılırlar. Genlerin protein kodlayan ve kodlamayan bölgelerinde meydana gelebilir.

DNA polimorfizm tipleri:

-Tek nükleotid polimorfizmi (TNP)

--Minisatellit (Variable Number of Tandem Repeats, VNTR)

-Mikrosatellit (Short Tandem Repeats, STR)^{62,63}.

Tüm genomda en sık gözlenen genetik polimorfizm tipi TNP'dir. Polimorfizmlerin en basit tipi olan TNP'de tek baz mutasyonu mevcuttur ve bir nükleotidin yerini bir başkası alır^{63,64}.

Polimorfizm analizi, geleneksel olarak polimeraz zincir reaksiyonu-bağlantılı restriksiyon fragment polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile yapılmaktadır⁶⁰. Bu yöntem, polimorfizmi ortaya çıkaran baz değişiminin bir restriksiyon enzimi için yeni bir kesim yeri ortaya çıkarması veya mevcut olan bir kesim yerini ortadan kaldırmasına bağlı olarak, polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılan fragmentin enzim kesimi sonucunda normal durum ile polimorfik allel arasında uzunluk farklılıklarının (veya polimorfizminin) izlenmesi esasına dayanır.

Mikrosatellit, kısa tekrarlayan nükleotid sekanslarının blok halinde değişmesidir. Örneğin CA tekrarı üç (5'-CACACA-3') veya beş (5'-CACACACACA-3') kez tekrarlanabilir. Minisatellit'de ise 20-500 baz çiftlik tekrarlayan üniteler mevcuttur. Bu iki tip genellikle genin kodlamayan bölgesinde ortaya çıkar⁶⁴.

2.10.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction; PCR)

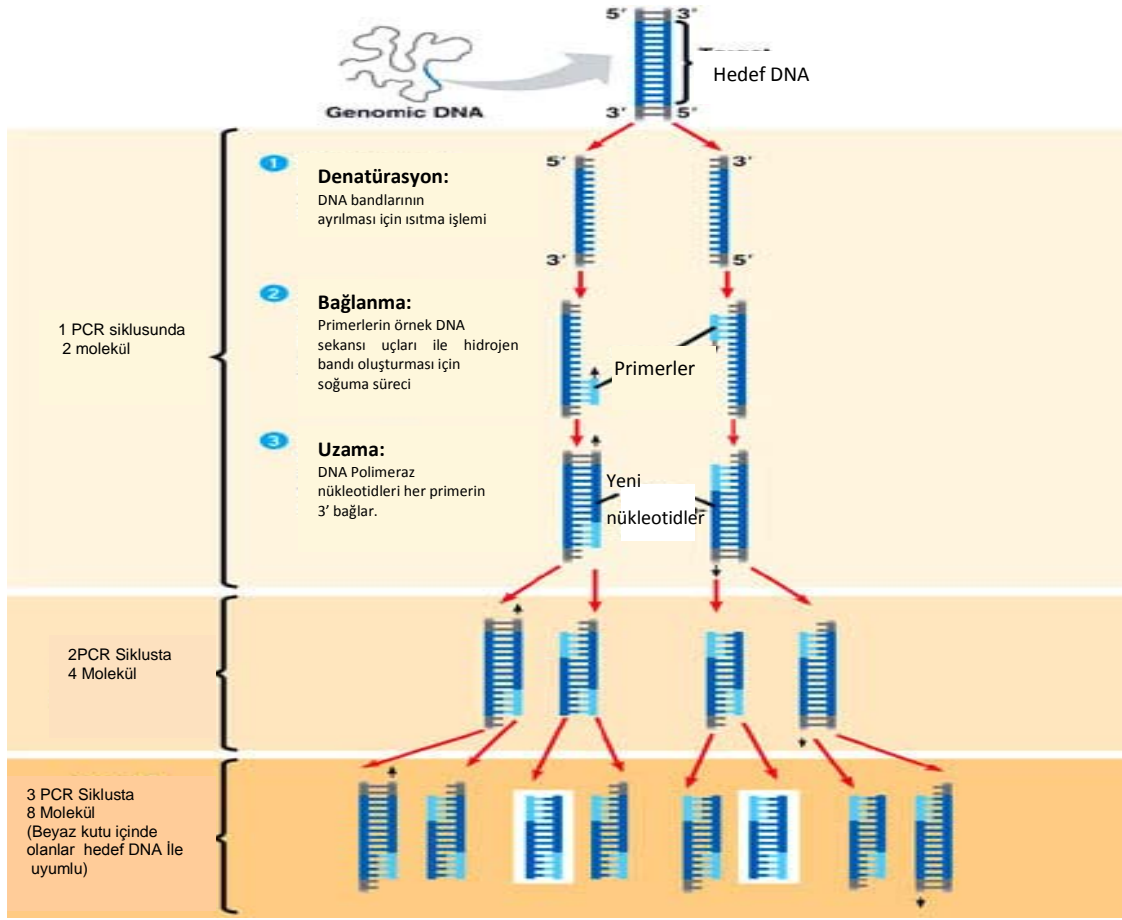
İlk kez 1985'de bilim dünyasına sunulduğundan itibaren polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ABD'de Cetus Corporation'da çalışan Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki tarafından geliştirilmiştir. Moleküler biyoloji tekniği olan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) tekniği; belirli DNA veya RNA segmentinin ya da lokalize edilen genin invitro olarak nükleik asit senteziyle sayısının artırılması yöntemidir. Metod basitçe tüp içerisinde nükleik asitlerin uygun koşullarda çoğaltılması esasına dayanır. Bu buluşundan dolayı Kary Mullis, 1993 yılı Nobel Kimya Ödülüne hak kazanmıştır ⁶⁵.

PCR, bir çeşit "in vitro klonlama"dır. PCR reaksiyonu, DNA'nın iki zincirinin yüksek ısı ile birbirinden ayrılmasını; daha sonra sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanmasını; sonra zincirin uzamasını ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanır. Bu üç adım (denatürasyon / primer bağlanması / DNA sentezi) bir PCR siklusunu oluşturur. Her adım farklı ısılarda gerçekleştirilir. Bu teknikle; bir DNA hedefini 106-1012 arasında çoğaltmak mümkündür. Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki baz dizilerine tamlayıcı bir çift sentetik oligonükleotid primer (18-20 baz uzunluğunda) kullanılarak; bu iki primer ile sınırlandırılan genin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır ⁶⁶. Çok sayıda uygulama alanı olan PCR'ın kullandığı alanlar şunlardır:

- Gen delesyonlarının belirlenmesi
- Spesifik nokta mutasyonlarının saptanması
- Enzim ya da spesifik DNA sekanslarının gen haritalarının oluşturulması

- Popülasyonda genetik polimorfizm gösteren enzimlerin genotip dağılımlarının saptanarak, kişilerin hastalıklara / kansere duyarlılıklarının araştırılması
- Popülasyon epidemiyolojisi
- Hastalıklara neden olan genetik etkenlerin araştırılması
- Aile soy ağacının çıkarılması
- Adli tıplık vakalar
- Temel biyolojik çalışmalar.

PCR ile yeni sentezlenen belirli bir DNA segmenti geometrik olarak artmaktadır. 1 DNA molekülü ile başlayarak 1 PCR siklusunda 2 molekül, 2 siklusta 4 molekül, 3 siklusta 8 molekül oluşur. Sıcaklıkları kendi otomatik olarak değiştirebilen PCR aleti ile 3-4 saat gibi kısa bir zamanda 20 siklus sonunda 1 milyona yakın orijinal DNA kopyası elde edilmiş olur. Böylece örneğin bir mutasyonun belirlenmesi gibi araştırmalar için yeterli miktar sağlanabilir. PCR için en önemli unsur amplifikasyonu hedeflenmiş olan DNA sekansına bitişik karşı zincirdeki bölgeyi tamamlayıcı bir çift sentetik oligonükleotid primerin olmasıdır (genellikle her biri 20 nükleotidden oluşmaktadır). DNA örneğine eklendikten sonra, primerler birbirlerine doğru yönlendirilmiş 3'-hidroksi sonlarına sahip olmalıdırlar. Hedef DNA sekansı 100 ile 35,000 baz çifti (bç) uzunluğunda olabilir. PCR için ikinci gerekli unsur 95° C veya daha yüksek derecelere aktivitesini kaybetmeden direnebilen ısıya dayanıklı DNA polimerazdır. Yöntemin PCR Polimeraz Zincir Reaksiyonu diye adlandırılmasının sebebi de bir dizi DNA polimeraz reaksiyonları içermesidir^{67,68}. Tipik bir PCR işlemi belirli birkaç siklustan oluşmaktadır. Her siklus kesin zamanlamalı, her biri diğerine bağlı ve farklı sıcaklıklar gerektiren DNA Denatürasyonu, primerlerin bağlanması ve uzama olmak üzere üç ardışık reaksiyondan oluşmaktadır (Şekil 7):



Şekil 7: Standart bir PCR işleminin bölümleri.

Denatürasyon:

Hedef çift sarmal DNA' nın birkaç saniyede ısı ile tek sarmal DNA' ya ayrılmasıdır. Denatürasyon ısı 95°C 30 sn veya 97°C 15 sn'dir. PCR'ın başarısızlığı için muhtemel neden, hedef kalıbın veya PCR ürününün bütünüyle ayrılmamasıdır. Bütünüyle denatüre olmama kalıp DNA'nın bir kısmının ayrılmamasına ve istenen üründe azalmaya neden olur. Denatürasyon basamaklarının çok yüksek ya da çok uzun olması da gereksiz enzim aktivite kaybına yol açar. Bu nedenle ulaşılan ısı yaklaşık bir dakika kadar korunmalıdır.

Bağlanma

İlk adımda yükselen ısı ikinci adım için yavaş bir şekilde 55°C'ye iner. Primerlerin bağlanması için gereken süre ve sıcaklık amplifikasyon

primerlerinin konsantrasyonuna, uzunluğuna baz kompozisyonuna bağlıdır ve bağlanma sıcaklığı, primerlerin gerçek erime derecesinin (Tm) 5°C dūřuđudur. Bu nedenle 55-72°C deki annealing sıcaklığında en iyi sonuçlar elde edilir.

Uzama

Ekstensiyon zamanı, hedef sekansın konsantrasyonuna, uzunluğuna ve sıcaklığına bağlıdır. Primer ekstansiyon, optimal sıcaklık olan 72°C' de yapılır. Nūkleotidlerin 72°C'de DNA ile birleşme oranı (saniyede 35-100 nūkleotid) tampona, pH'a, tuz konsantrasyonuna, kalıp DNA'nın yapısına bağlıdır ⁶⁹.

2.10.3.1.PCR için kritik parametreler

Önemli birçok değişken PCR'ın sonucunu etkiler. Örneğin, MgCl₂ konsantrasyonunun dikkatli titrasyonu kritiktir. Polimerazın stabilitesini ve işlenebilirliğini veya hibridizasyonun sıklılığını arttıran katkı maddeleri ve nonspesifik primer kalıp etkileşimlerini azaltan stratejiler, ۆzellikle kritik olan ilk siklustan ۆnce, genellikle amplifikasyonun etkinliğini arttıırırlar ⁷¹.

MgCl₂ konsantrasyonu

Magnezyum konsantrasyonu; primerlerin bađlanmasını, her iki DNA sarmalının ve PCR ۆrűnűnűn ayrılma sıcaklıđı, ۆrűn ۆzelliđi, primer-dimer oluřumunu, enzim aktivitesini ve verimliliđini etkileyebilir.

Taq DNA polimeraz, DNA kalıp, primerler ve dNTP'lerin maksimum dűzeyde bađlanması için serbest halde Mg. ihtiyaç duyar. Bu nedenle, PCR' da Mg konsantrasyonu, total dNTP konsantrasyonundan daha fazla 0,5-2,5 mM

olmalıdır. EDTA ya da diğerk şelatörler mevcut primer stoklarındaki ya da kalıp DNA'daki Mg optimizasyonunu bozabilir ⁷¹.

Reaktif saflığı

Nadir bulunan kalıpların amplifikasyonu için reaktif saflığı en önemli parametredir, her basamakta kontaminasyondan kaçınmak gereklidir. Bu amaçla, reaktifler küçük porsiyonlar halinde vidalı plastik kaplarda saklanmalıdır ⁷¹.

Primer seçimi

Genellikle olması gereken primer konsantrasyonu 0,1-0,5 µM'dır. Daha yüksek primer konsantrasyonu, yanlış primer bağlanmasını ve spesifik olmayan ürünlerin birikmesine ve primer-dimer diye adlandırılan kalıp DNA'dan farklı ürün oluşma ihtimalini artırabilir. Primerler genellikle %50-60'ı G+C' den oluşan 18-28 nükleotid dizisidir. Primerler arasındaki mesafe değiştirilebilir olmakla beraber 10 kb civarındadır. Sentezin etkinliği için önerilen mesafe >3 kb 'dır⁷⁵.

“Primer-dimerler”; az miktardaki DNA kalıbının birçok amplifikasyon siklusuna girmesi sonucu sık oluşan istenenden farklı olan ürünlerdir. Bir primerin 3' ucu diğerk primerin 3' ucuna bağlandığında, polimeraz her primeri diğerkinin sonunda uzattığında primer-dimerler oluşur. Primer-dimer oluşumundan kaçınmak için primerlerin özellikle 3' uçlarından birbirini tamamlayıcı olmamalarına dikkat edilmelidir ⁷¹.

DNA kalıbı

DNA kalıbı için en önemli iki özellik; saflık ve miktardır. DNA hazırlanması sırasında bulunan birçok kontaminant PCR'in etkinliğini azaltır. Kontaminasyon kaynakları olarak; üre, SDS deterjanı (baskılayıcı etkisi noniyonik deterjanlarla geriye çevrilebilir), sodyum asetat, agaroz jel sayılabilir⁷⁴. Ek organik ekstraksiyonlar, etanol presipitasyonu, agaroz yerine poliakrilamid jel kullanımı gibi basit önlemlerle kontaminasyonlardan kaçınılabılır.

Kalıp miktarı etidyum bromür ile PCR ürününün gözlenebilmesine yetecek kadar olmalıdır. Genellikle 100 ng genomik DNA tek kopya memeli geninden PCR ürünü elde etmeye yeterlidir. MgCl₂ ve diğer parametreler optimize edildiğinde kalıp miktarını arttırmak önerilmez. Hatta kalıp miktarı arttırıldığında saf olmadığı durumlarda kontaminant miktarı da artacağından etkinliği azaltacaktır⁷¹.

Taq ve diğer ısıya dayanıklı polimerazlar

Taq DNA polimerazın ısıya dayanıklı olması avantajları içinde sayılmakla birlikte, asıl önemli özelliği PCR'in gerektirdiği tekrarlayan ısınma ve soğumalara karşı da dayanıklı olmasıdır. Bu enzim, elbette ısıtılmaya karşı sonsuza dek dayanıklı değildir. Bu nedenle gerek duyulmayan denatürasyon basamaklarına sokulmamalıdır. Bazı protokollerde (örn: sıcak başlangıç) ilk denatürasyon basamağından sonra eklenmektedir.

Taq DNA polimeraz miktarını 2.5 U/reaksiyon düzeyinin üzerine çıkarmak bazı durumlarda PCR etkinliğini arttırabilir. Daha fazla enzim eklemek bazen istenen ürünü değil de nonspesifik PCR ürünü miktarını arttırabilir.

Taq DNA polimerazın önemli bir özelliği de hata oranıdır, ilk olarak 2×10^{-4} nükleotid/siklus olarak hesaplanmıştır⁶⁸. Firmalar tarafından sağlanan enzim hataları tespit eden 3' ekzonükleaz aktivitesinden

yoksundur. Klenow fragman *E. Coli* DNA polimeraz l'de ise hata oranı daha düşüktür. Birçok uygulamada bu durum güçlük yaratmamaktadır⁷².

Siklus Sayısı

Siklus sayısı diğer parametreler ayarlandığında başlangıç konsantrasyonuna bağlıdır. Genel bir hata, fazla ürün elde etmek için çok sayıda siklus yapmaktadır. Bir geni amplifiye etmek için siklus sayısı 40'tan daha fazla olursa PCR'da ciddi olarak bir şeyler yanlış demektir. Çok fazla sayıda siklus, spesifik olmayan ürünlerin miktarını ve kompleksliliğini artırabilir (Plato etkisi). Önemli olan başlangıç hedef konsantrasyonuyla siklus sayısı arasındaki ilişkinin belirlenerek, oluşan ürünün kalitesine bağlı olarak siklus sayısına karar vermektedir.

2.13.2. Endonükleaz Kesimi İle Mutasyon Saptanması

PCR ile çoğaltılmış genetik sinyalin hangi şifreyi taşıdığı doğrudan dizi analizi (sekanslama) ile saptanabilir. Ancak farmakogenetik çalışmalarda amaç genelde daha önce saptanmış bir mutasyonun geniş toplum örneklerinde taranması ve ilaç-TNP ilişkisinin incelenmesidir. Tek nokta mutasyonlarının saptanmasında restriksiyon endonükleazların kullanılması uygulama kolaylığı, temel laboratuvar aygıtlarının yeterli olması ve görece ucuzluğundan dolayı sık tercih edilen bir yöntemdir.

Bu yöntemde, PCR ile çoğaltılan bölge içerisinde kalan bir noktada bulunan tek baz değişimi (örneğin 100 bireyde saptanan guaninin yerini bir başka 10 kişide timinin alması) o bölgenin spesifik bir restriksiyon enzimi ile tanınmasını sağlar. Kesim reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin agaroz jel üzerinde yürütülmesinden sonra oluşan bant paterni incelenerek bireyde mutasyon olup olmadığı saptanabilir.

Ticari olarak sağlanan yüzlerce restriksiyon enzimi bulunur. Bu enzimler de Taq polimeraz gibi gliserol içeren tamponlarda ve -20°C 'de saklanmalıdır. Enzimin çalışma tamponları da enzimle birlikte genelde 10X konsantrasyonunda sağlanır. Genelde 10–20 mikrolitre PCR ürününün 1

mikrolitre (4–5 Ü) endonükleaz varlığında en az beş saat uygun sıcaklıkta inkübasyonu kesimin tamamlanması için yeterli olur.

Reaksiyon tüpündeki tüm bileşenlerin (PCR ürünü, enzim, tampon çözelti ve distile su) pipet ucu yardımıyla 5-10 kez çekilerek karıştırılması kesim işlemiyle doğru genotipleme sonucu alınması açısından önemlidir^{73,74}.

2.13.3. Amplifikasyon Ürünlerinin Test Edilmesi (Elektroforez)

Elektroforez, bir çözeltide asılı taneciklerin elektrik alanı etkisiyle ayrılmasıdır. Arne Tiselius tarafından geliştirilmiş olan elektroforezden özellikle tıpta ve biyokimyada kandaki çeşitli proteinlerin ve lipidlerin ayrılması, tanınması ve miktarının ölçülmesinde yararlanır.

Elektroforezin çalışma ilkesi, molekül ağırlığı ve molekülde bulunan elektrik enerjisinin jel içinden bir yükten diğerine giderken kat ettiği mesafe farklılıklarını ele almaktır. Elektroforetik sistemde analizi yapılacak örnek bir destek ortamına uygulanır. Destek ortam olarak jeller tercih edilir ve jeller içine uygun tampon yerleştirilerek işlem gerçekleştirilir. Analiz edilecek örnek, jelle bir leke ya da ince bir bant halinde uygulanır. DNA negatif yüklüdür ve anoda doğru hareket eder. Bu nedenle yükleme daima katod tarafına yapılmalıdır. Jellerin içerisinde DNA moleküllerinin girip hareket edebilecekleri porlar vardır. Katı jel desteği ile ayırımı yapılacak moleküllerin hareketi, moleküllerin yüküne, boyutuna, biçimine, kimyasal içeriğine ve uygulanan elektriksel alana bağlıdır⁷⁵.

Elektroforez yöntemleri:

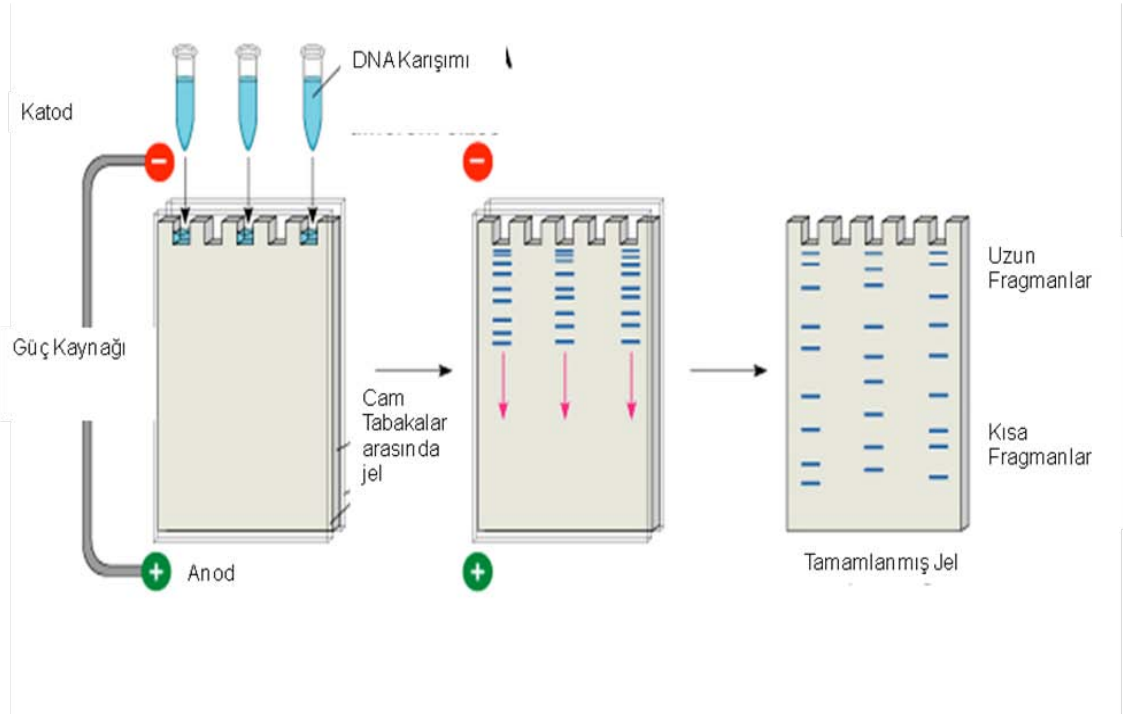
1. Poliakrilamid jel elektroforezi
2. Agaroz jel elektroforezi
3. Değişken alanı jel elektroforezi

4. İzoelektrik odaklanma
5. İki boyutlu elektroforezi
6. Kılcal elektroforezi
7. İmmun elektroforez

Poliakrilamid jel elektroforezi:

Akrilamidin polimerizasyonuyla hazırlanan poliakrilamid jellerin elektroforetik ayırımlarına çeşitli üstünlükleri vardır. Küçük ya da orta boydaki (yaklaşık 1 milyon dalton kadar) nükleik asitler ve proteinler için yüksek ayırıştırma gücüne sahiptir. Göç eden moleküllerle destek materyali arasındaki etkileşim minimum düzeydedir. Destek materyali fiziksel olarak kararlı ve dayanıklıdır. Poliakrilamid jellerle yapılan elektroforez örnekteki bileşenlerin daha iyi ayrışmasına yol açar. Çünkü ayırım hem moleküler elekleme hem de elektroforetik harekete dayanır ⁷⁶.

Poliakrilamid jel birbirinden belli uzaklıkta (0.5-2.0 mm) tutulan iki cam tabaka aralarında ve genelde 8-10 cm ya da 10-10 cm boyutunda hazırlanır. Polimerizasyon sırasında jelin üst kısmına yerleştirilen plastik bir tarak jelde küçük kuyucukların oluşumunu sağlar. Polimerizasyondan sonra tarak çıkarılır, kuyucuklardaki tuzları ve polimerize olmamış akrilamidi yok etmek için tamponla yıkanır. Jel kaseti iki tampon arasına yerleştirilir; kuyucuklara örnekler konularak akım geçirilir (Şekil 8). Elektroforez bitiminde, elektroforez ile ayrılan DNA' yı görüntülemek için jel etidyum bromür ile boyanır ⁷⁶.



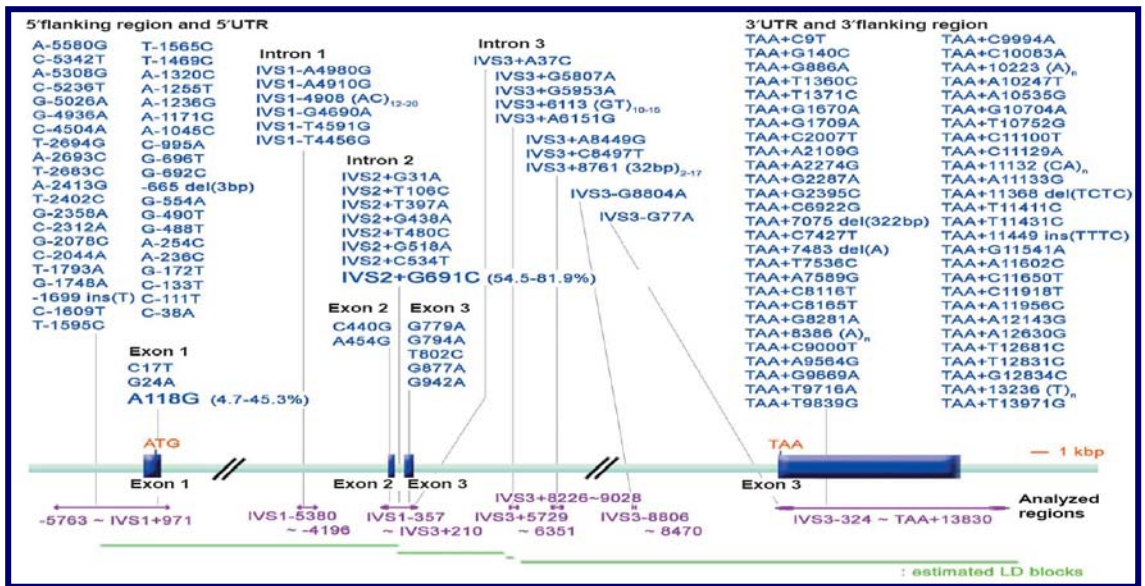
Şekil 8: Poliakrilamid jel elektroforezi

Agaroz Jel Elektroforezi:

Poliakrilamid jel elektroforezi daha çok proteinlerin ve küçük DNA parçalarının ayırımı ve analizi için kullanışlıdır. Poliakrilamid jeldeki küçük por boyutları büyük DNA molekülü parçalarının ayırımı için uygun değildir. 200-50.000 bp boyutları arasındaki DNA ve RNA moleküllerini tanımlamakta kullanılan standart yöntem Agaroz elektroforezidir. Agaroz bir alg türünden elde edilir. Jel elektroforez tamponuna konulmuş agarozun yüksek sıcaklıkta çözündürülmesi ile hazırlanır. Kaynatılmış agaroz çözeltisi 50 dereceye kadar soğutulur ve tepsilere dökülür. Ayırımı yapılacak örnek taraklarla oluşturulmuş kuyucuklara yüklenir ve elektriksel alanda yürütülerek ayırımı yapılır. Nükleik asitlerin agaroz jeldeki hareketleri agaroz konsantrasyonu ile nükleik asit moleküllerinin boyutları ve şeklinden etkilenir. Nükleik asitlerin ayırımı için en etkin agaroz konsantrasyonları % 0.3-2.0 dir⁷⁷.

2.13.4. OPRM1 Geni

Opiyatların beden üzerinde çok sayıda etkisi vardır. Endojen (endorfin, enkefalinler ve dynorphins) ve ekzojen opiyatlar μ , κ ve δ olmak üzere üç reseptörü aktive ederler^{78,79}. G protein kaplı μ opiyat reseptör ilaç etkisinden sorumlu olarak morfin, heroin, ve metadon' un ana hedefidir ve opiyat bağımlılığı ve toleransında önemli rol oynar^{80,81}. Opiyat reseptörler sırasıyla opiyat reseptör μ -1 (*OPRM1*), opiyat reseptör kappa-1 (*OPRK1*) ve opiyat delta reseptör-1 (*OPRD1*) genleri tarafından kodlanırlar. opiyat reseptörünü kodlayan *OPRM1* geni 6 (6q24-q25) kromozomunda lokalize edilmiştir ve 4 μ reseptörünü kodlar (MOR-1, MOR-1A, MOR-1X, MOR-10). MOR'u kodlayan *OPRM1* geni opiyata hassasiyette farklılığa neden olan birincil aday genidir ve 6q24-q25 kromozomu üzerinde lokalizedir. 800 den fazla TNP içerir. Bu mutasyonlar promotör, kodlama bölgeleri ve intronlarda yer alır^{82,83}. Bu mutasyonlardan, *OPRM1* geninde amino grup asit değişimi yaparak reseptör proteini ve genin fonksiyonlarında değişiklik yaptıkları invitro ve insan çalışmalarıyla gösterilmiş ya da yüksek alel frekansına sahip olması nedeniyle opiyatların kliniğinde etkili olabilecek TNP' ler olmak üzere yirmi dört mutasyon bildirilmiştir^{84,85,86}. Bu mutasyonların yerleri Şekil 9'da görülmektedir.



Şekil 9. *OPRM1* Geni

Tablo 5'te Alel frekansı %5'in üstünde olan OPRM1 polimorfizmleri görülmektedir. Bu polimorfizmlerden exon 1 de yer alan 17C>T polimorfizmi madde bağımlılarında sınırda anlamlılık derecesinde (p=0.054 veya p=0.05) etkili bulunmuş olmasına rağmen, fonksiyonel sonuçlara dair pozitif raporlardan çok negatif raporlar mevcuttur. Tablodaki diğer polimorfizmler ise düşük alel frekansları nedeniyle opiyatların klinik etkileriyle ilgili olarak dikkati çekmemektedir. Alel frekansı yüksek olan 691C>G polimorfizminin ise madde bağımlılığına dair etkisi rapor edilmemiştir^{87,88,89}.

Tablo 5. Alel frekansı %5'in üstünde olan OPRM1 polimorfizmleri

OPRM1 POLİMORFİZMİ	ALEL FREKANSI	ÖZELLİĞİ
172G >T	% 3.4–11.4	Çevrilmemiş bölgede lokalizedir. Moleküler sonuçları bilinmemekle beraber, madde bağımlılığında rolü olmadığı düşünülmektedir. Özellikle idiyopatik epilepsi yokluğu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.
17C>T	% 1-10	Exon 1'de lokalizedir. Ekstraselüler reseptör terminalinin 6. Reseptör proteininde alaninin valinle yer değiştirmesine neden olur. Opiyat bağımlılarında olduğu rapor edilse de çalışmaların çoğunda madde bağımlılığıyla ilgili bir bağ rapor edilmemiştir.
118A>G	% 10.5–18.8	İntron 2' de lokalizedir. Ekstraselüler reseptör terminalinin 40. Reseptör protein pozisyonunda asparajinin aspartat ile amino asit değişimine neden olur. Madde bağımlılığı, opiyat etkilerinin azalması, psikiyatrik hastalıkla ve diğer nörolojik patolojilerle ilgilidir.
31G>A	% 4.2-14.3	İntron 2' de lokalizedir. Madde bağımlılığıyla ilişkisine dair hem pozitif hem negatif raporlar vardır.
691C>G	% 43	İntron 2 de lokalizedir. Madde bağımlılığına dair etkisi rapor edilmemiştir.

OPRM1'in ekstrasellüler reseptör terminalindeki N-glikolisasyon sahasını çıkaran nonsinonim varyant rs1799971 (A118G, Asn40Asp, exon 1) en çok çalışılan *OPRM1* polimorfizmidir. Asp40 varyant reseptör (118G) ile hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda mutant genlere morfin bağlanmasında değişiklik olmazken, β -endorfin bağlama ve reseptör aktivitesinde 3 kez daha potent olduğu gösterilmiştir^{90,91}. Mutant reseptörlerde reseptör sinyal etkisine dair çelişkili yayınlar vardır.

A118G polimorfizminden başka μ reseptör mutasyonlarına dair yapılan çalışmaların bulunduğu ortak nokta reseptörün üçüncü intrasellüler halkasındaki mutasyonların reseptör fonksiyonunu etkilediğidir. Bu bölge G protein ile etkileşimde ve reseptör sinyal etkisinde etkilidir. S268P-mutant reseptörünü kodlayan T802C TNP ve R260H ile R265H mutant reseptörlerini kodlayan G779A and G794A, TNP' leri reseptör sinyal etkisinde azalma ile sonuçlanmaktadır ancak bu TNP' lerin alel frekanslar %1'in altındadır ve bu nedenle madde bağımlılığına etkilerine dair çalışma yoktur^{92,93}.

A118G tek nükleotid polimorfizmiyle ilgili çalışmalar morfin-6-glukronidin (M6G) gücünün azalmasına neden olduğunu göstermiştir ve buna dayanılarak A118G tek nükleotid polimorfizminin opiyat toksisitesine karşı koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca A118G tek nükleotid polimorfizminin morfin gereksinimini artırdığı gözlenmiştir⁹⁴. Bir başka ifade ile *OPRM1* GG genotipi taşıyanlar yüksek doz morfini tolere edebilmektedirler. Bu değişiklik opiyat bağımlılığının oluşumunda ya da korunmasında da önemli rol oynamaktadır. Ancak elde edilen bu sonucun yinelenmediği çalışmalar vardır. Bazı koruyucu etmenler madde yoksunluğu ya da bağımlılığı gelişmesine engel olur.

Genlerdeki allelik farklılıklar maddelerin farmakodinamik, farmakokinetik farklılıklara neden olur. Bunun sonucunda yoksunluk bulgularının şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterir. A118G tek nükleotid polimorfizminin klinik etkileri Tablo 6'da görülmektedir ^{95,96,97,98,99,100}.

Tablo-6. A118G polimorfizminin etkileri

40. Pozisyonda asparajin'in aspartat'a değiştiği bir amino asit değişimi (N40D)
Opiyat affinitesinde artma
μ reseptöründe desentisizasyon
Taşıyıcılarda kanser ağrısının tedavisinde daha fazla morfin ihtiyacı
Taşıyıcılarda postoperatif ağrı için daha fazla alfentanil ihtiyacı
Morfin ve morfinin aktif metaboliti olan morfin-6-glukuronid (M6G)'nin miyotik etkisinde azalma
Analjezi oluşturmada daha fazla M6G ihtiyacına ve daha yüksek dozlarda kullanılan M6G'e rağmen kusma komplikasyonunda azalma
118G taşıyıcılarında hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemin yanıtında azalma

μ reseptöründe birçok mutasyon rapor edilmesine rağmen çalışmalar sadece A118G TNP 'nin klinik etkileri olduğunu göstermektedir. Alel frekansını %12 ve homozigot taşıyıcı sıklığının %3 olması, heterozigot bireylerde de klinik sonuçlarının görülmesi nedeniyle 8 kişiden birinde etki olmaktadır ^{15,29}.

Farklı popülasyonlardaki sağlıklı bireylerde *OPRM1* A118G gen polimorfizminin G alel sıklıkları Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7 : Farklı popülasyonlardaki sağlıklı bireylerde *OPRM1* A118G gen polimorfizminin G alel sıklıkları

A118G POPÜLASYON	ASP40 ALEL SIKLIKLARI	KAYNAKLAR
İngiliz Kafkas	0,152	Baratt ve ark., 2006
İsveç	0.074	Bart ve ark., 2005
İsveç	0.074	Bart ve ark., 2004
Finlandiya Kafkas	0.111	Bergen ve ark.,1997
Hindu-Amerikan	0.140	
Kafkas-Amerikan	0.125	
Avrupa –Amerikan	0.114	Bond ve ark., 1998
Afrika-Amerikan	0	
Hispanik	0.154	
Avrupa –Amerikan	0.153	Crowley ve ark.,2003
Afrika-Amerikan	0.051	
Kafkas-Avrupa	0.115	Drakenberg ve ark.,2006
Alman	0.121	Franke ve ark., 2001
Japon	0.453	Ide ve ark., 2004
Tayvan	0.329	Loh ve ark., 2004
İspanyol	0.139	Gelementer ve ark., 1999
Japon	0.485	
Avrupa –Amerikan	0.154	
Afrika-Amerikan	0.47	
Kore	0.371	Kim ve ark., 2004a
Kore	0.311	Kim ve ark., 2004b
Çin	0.298	Li ve ark., 2000
Avrupa –Amerikan	0.137	Luo ve ark., 2003
Afrika-Amerikan	0.027	
Alman	0.15	Rommelspacher ve ark., 2001
Avrupa –Amerikan	0.136	Schinka ve ark., 2002
Çin	0.271	Shi ve ark., 2002
Çin	0.294	Szeto ve ark., 2001
Çin	0.351	Tan ve ark., 2003
Malazya	0.45	
Singapur hintlileri	0.474	
Alman	0.078	Sander ve ark., 1998
Hint	0.28	Deb ve ark., 2009

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM)'de yapılmıştır. AMATEM Bakırköy Ruh ve Sinir hastalıkları içinde yer alan, alkol ve madde bağımlılarına yönelik hizmet veren ve bu konuda araştırmalar yapan bir merkezdir. 1983 yılında kurulmuştur. Bağımlılık tedavi birimi AMATEM temel olarak ayaktan poliklinik hizmetleri, yataklı tedavi hizmetleri ve rehabilitasyon ünitesini içermektedir. Merkez; yoğun bakım, detoksifikasyon, terapi ve ayaktan tedavi ve izleme ünitelerinden oluşmaktadır. Çalışma protokolü Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan her hasta sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı hasta onayları alınmıştır.

3.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi

Türk popülasyonundaki madde bağımlılığı ile *OPRM1* genindeki polimorfizm arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği'nde madde bağımlılığı konusunda uzmanlaşmış psikiyatristler tarafından DSM-IV klinik değerlendirme kılavuzuna göre değerlendirilip, DSM-IV kriterlerine göre bağımlı tanısı konulan ve hospitalize edilen hastalar (n=103) çalışmaya dahil edildi. Bu grup bir yıl ve daha uzun süre opiyat veya esrar, kokain, amfetamin, ekstazi, LSD, uçucu maddeler gibi diğer bağımlılık yapan maddeleri kullanan veya tolerans / bağımlılık gelişmiş hastalar veya madde arama davranışı gelişmiş hastalardan oluşturulmuştur. Benzer demografik verilere sahip sağlıklı bireylerden ise kontrol grubu (n=83) oluşturulmuştur. Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin hiç bağımlılık yapan ilaç, madde ya da sigara kullanmamış olmalarına dikkat edilmiştir. Geçmişinde sigara, ilaç ya da alkol kullanma dönemleri olan hastalar bu gruba dahil edilmemiştir.

3. 2. Çalışma Protokolü

Bağımlı hastalara ve kontrol grubunu oluşturan olgulara kişisel, ailesel ve çevresel özgeçmişleri ile bağımlılık oluşumunda rol oynadığı düşünülen faktörlerin yer aldığı anket formu uygulanmıştır. Ayrıca, bağımlı hastaların madde kullanım öyküleri alınmıştır. Bu anket formunun bir örneği ekte sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerden hasta onam formu alınması ve anket formu doldurulmasından sonra biyolojik materyal toplanmıştır. Biyolojik materyal olarak kan örnekleri alınarak *OPRM1* polimorfizmi için A118G genotipi bakılmıştır.

3.3. Çalışma Grubundan Biyolojik Materyalin Toplanması

Çalışmamızda biyolojik materyal olarak, çalışma grubunu oluşturan hastaların periferik kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınarak toplanmış ve DNA izolasyonu yapılana kadar -20°C' de saklanmıştır. DNA izolasyonu için alınan kan örnekleri sodyum perklorat / kloroform ekstraksiyon yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Bu yöntemde lizis işlemini takiben proteinlerin denatürasyonu ve nükleik asitlerin etanol ile çöktürülmesi söz konusudur. Testler, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalı laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.4.DNA İzolasyonu

Canlıların tüm özellikleri, kuşaktan kuşağa gen adı verilen genetik maddelerle taşınmaktadır. Genler, kromozomların üzerinde lokalize olan bir ya da bir dizi nükleotidden oluşan parçacıklardır. Bu nükleotidler (DNA, RNA), nükleik asit bazları, fosfat molekülü ve pentoz şekerden oluşmuştur. Hücrelerdeki bütün biyolojik olayları (fizyolojik, biyokimyasal, genetik v.b.) yöneten, genetik bilgiler taşıyarak bunların nesillere aktarılmasında önemli fonksiyonu bulunan DNA molekülüdür.

DNA; kan, doku (karaciğer, dalak gibi), kemik, idrar, sperm, yanak epiteli, saç teli (kıl kökü), embriyo gibi canlı biyolojik materyallerden ve

mumya, arkeolojik örnekler, postmortem doku gibi ölü materyallerden de elde edililebilir.

3.4.1. DNA İzolasyonu için Kullanılan Aletler

- Terazi (Sartorius BA 610)
- EDTA'lı steril vakumlu kan tüpü (Greiner)
- Falkon tüpü (Greiner)
- Kromozom tüpü (Greiner)
- Plastik Pastör pipeti (Greiner)
- Ağız vidalı ependorf tüpü (Greiner)
- Steril Bioloop
- Mikropipetler
- Mavi ve sarı mikropipet uçları
- Otoklav bantı

3.4.2. DNA izolasyonunda Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Trizma Baz (Sigma Kat. No: T-1503)
- Sukroz (Sigma Kat. No: S-1513)
- Triton (Sigma Kat. No: X-100)
- Magnezyum Klorür (Sigma Kat. No: M-9272)
- Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma Kat. No:ED2SS)
- Sodyum Klorür (Merck)
- Sodyumperklorat (Sigma Kat. No: S-1513)
- Sodyum dodesil sülfat (SDS) (Sigma Kat. No: L-4509)
- Kloroform (Merck)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Mutlak Etanol (Merck)
- Sodyum hipoklorit

3.4.3. DNA İzolasyonu için Kullanılan Çözeltiler

-*Lysis Buffer* (reaktif A): (10mM Tris HCl (pH=8), 320 mM sukroz, 5 mM MgCl₂, %1 Triton); 12,1g Trizma Baz tartılarak 100ml distile suda çözüldü ve HCl ile pH'sı 8'e ayarlandı. 109,5g Sukroz ve 1.0g Magnezyum Klorür tartıldı. 1M Tris HCl (pH=8) çözeltisinden 10 ml ilave edilerek 1000 ml' ye distile su ile tamamlandı. Otoklav ile steril edildi. En son olarak sıcakken 10 ml Triton X-100 ilave edilerek, +4°C' de saklandı.

-Reaktif B: (400 mM Tris HCl (pH=8), 60mM EDTA, 150 mM NaCl, %1 SDS, 1000 ml distile su) 48,5 g Trizma Baz, 22,3 g EDTA, 8,8g NaCl tartılarak 1000 ml'ye distile su ile tamamlandı. HCl ile PH'sı 8'e ayarlanarak otoklav ile steril edildi. En son olarak sıcakken 10 g SDS ilave edilerek, oda sıcaklığında saklandı.

- 5M Sodyumperklorat çözeltisi: 70,2 g sodyumperklorat tartılarak 100 ml' ye distile su ile tamamlanarak, otoklav ile steril edildi. Oda sıcaklığında saklandı.

3. 4.4. Deneyin Yapılışı

1. EDTA'lı tüplere alınan 5-10 ml kan örnekleri izolasyon yapıncaya kadar -20°C' de saklandı.

2. 50 ml'lik falkon tüplerinin herbirine Lysis buffer (Reajan A) çözeltisinden 35 ml eklendi.

3. Kan örnekleri falkonlara boşaltıldı ve takiben tüpler alt üst edilerek karıştırıldı.

4. 10 dakika 3000 rpm'de santrifuj edildi.

5. 5M Sodyum perklorat çözeltisinden 15 ml lik kromozom tüplerine 0. 5 ml eklendi.

6. Santrifüj edilen falkonların süpernatantları çamaşır suyu içeren behere boşaltılır.

7. Tüpün dibinde kalan pelletlerin üzerine Reaktif B'den pastör pipeti yardımıyla 2ml ilave edildi.
8. Falkondaki Reaktif B'li pellet sodyumperklorat içeren kromozom tüplerinin üzerine aktarıldı.
9. 15 dakika alt üst edilerek, takiben 65°C'de 30 dakika etüvde inkube edildi.
10. Etüvden alınan tüplere soğuk kloroformdan 2ml ilave edildi.
11. 10 dakika alt üst edilerek, takiben 10 dakika 1400 rpm' de santrifüj edildi.
12. Üst fazın hepsi pastör pipeti ile yeni kromozom tüplerine aktarılarak süpernatantların üzerine 5ml soğuk etanol ilave edildi.
13. Etanollü tüpler iyice alt üst edilerek, DNA sarmalının oluşumu gözlemlendi.
14. Bioloop ile oluşan DNA sarmalı alındı ve kuruması için ependorfa aktarılarak 5-10 dk bekletildi.
15. Kuruyan DNA'lar ependorfların içine aktarılarak DNA'nın büyüklüğüne göre 200/300µL steril distile su ilave edildi.
16. 60°C' de 1 gece su banyosunda inkübe edildi.
17. Çözünen DNA'lar +4°C'de saklandı.

3.5. Bireylerin *OPRM1* A118G Genotiplerinin İncelenmesi

3.5.1. Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 1) 100 mM dATP (Fermentas)
- 2) 100 mM dGTP (Fermentas)
- 3) 100 mM dTTP (Fermentas)
- 4) 100 mM dCTP (Fermentas)
- 5) Taq DNA polimeraz (5U/µl) (Fermentas)
- 6) 10X Taq Buffer (KCl)(Fermentas)
- 7) 25 mM MgCl₂ (Fermentas)
- 8) 100 bp'lik DNA markır (Amresco)
- 9) BSTU1I restriksiyon enzimi (10 U/µl) (BioFarmas)
- 10) Steril su (AppliChem)
- 11) %2'lik rutin agaroz çözeltisi (Sigma, ABD)
- 12) Bis-akrilamid solusyon (29:1) (Serva)
- 13) Tetrametiletildiamin (TEMED) (AppliChem)
- 14) Amonyum per sulfat (APS)
- 15) Trizma Baz (Sigma, T-1503) (AppliChem)
- 16) Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma, ED2SS)
- 17) Borik asit (Sigma, B-0252)
- 18) 6X Loading dye çözeltisi (Fermentas)
- 19) Etidyum Bromür (Sigma)

3.5.2. Yöntemde Kullanılan Aletler

- 1) PCR aleti (Thermal Cycler-Techne)
- 2) Mikrosantrifüj (Spectrofuge 24D-Labnet)
- 3) Mikrodalga fırın
- 4) Hassas terazi
- 5) Etüv
- 6) Kuru ısıtıcı (hot block)
- 7) Elektroforez tankı (Maxicell Primo)
- 8) Elektroforez güç kaynağı (Therma EC 250)

- 9) Jel kalıbı
- 10) Jel tarakları
- 11) Mikrotiter kabı
- 12) UV-transilluminatör ve jel görüntüleme sistemi (Syngene)
- 13) Mikropipetler (Finntip)
- 14) DNAaz, RNAaz free steril ependorf tüpleri (0,5-1,5 ml)
- 15) Steril mavi, sarı ve beyaz pipet uçları

3.5.3. Yöntemde Kullanılan Çözeltiler

TBE Tamponu (10X)

Trizma bazdan 108 g, borik asitten 55 g, EDTA'dan 9.3 g tartılarak 1 litreye distile su ile tamamlandı. Çözeltinin pH'sı 8.3'e ayarlanarak otoklavda steril edildi ve oda sıcaklığında saklandı.

TBE Tamponu (1X)

10X TBE tamponu 1:10 oranında steril distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

%2'lik Normal Agaroz Jel: 2g normal agar 100 ml 1x TBE tamponu ile karıştırıldı. Mikrodalgada ısıtılarak çözüldü, takiben üzerine 7 µl Etidyum Bromür çözeltisinden ilave edilip karıştırıldı. Bu karışım tarakları yerleştirilmiş jel kalıplarına hava kabarcığı kalmayacak şekilde dökülerek katılaşması beklendi. Takiben taraklar dikkatlice çekildi.

Etidyum Bromür çözeltisi (10 mg/ml)

Etidyum Bromür.....100 mg

Distile su.....10 ml

12.5 mM dNTP çözeltisi: 100 mM'lık dATP, dGTP, dTTP ve dCTP nükleotid stok çözeltilerinden 5 µl alınıp steril distile su ile 20 µl'ye tamamlandı.

DNA ladder çözeltisi: 10 µl 0,5 µg/ml DNA ladder, 10 µl (6X) loading dye çözeltisi ve 40 µl steril distile su karıştırılarak buzdolabında saklandı.

3.5.4. Gen Spesifik Amplifikasyon için Kullanılan Primerlerin Listesi

POLİMORFİZM	FORWARD PRİMER	REVERSE PRİMER
118AG	5'GGTCAACTTGTCCCA CTTAGATCGC3'	5'AATCACATACATGACC AGGAAGTTT3'

Toz halinde satın alınan her bir primer çözeltisi önce steril distile su ile 100 µM konsantrasyona getirildi ve ana stok çözelti olarak -20⁰C'de saklandı. Bu çözeltiden PCR karışımında kullanmak için ara stok çözelti olarak steril distile su ile 25 µM'lık çözelti hazırlandı ve -20⁰C'de saklandı.

3.5.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Çalışmamızda PCR yöntemini, inceleyeceğimiz genetik polimorfizmin bulunduğu gen sekansını çoğaltmak amacıyla kullandık. PCR ile çoğaltılan gen bölgesindeki ilgili baz değişiminin belirlenmesi için RFLP yöntemini uyguladık. Bu metot ise DNA molekülünün bir restriksiyon enzimi ile muamele edilmesi sonucunda oluşan DNA fragmentlerinin, jel elektroforezi sonucunda büyüklüklerine göre ayrılması esasına dayanmaktadır.

3.5.6. *OPRM1* Genotiplemesi

3.5.6.1. PCR

DNA örneklerinde *OPRM1* genotiplemesi için ilk önce tek nokta mutasyonunu içeren gen dizilimi PCR ile çoğaltıldı. Bu amaçla tablo 8' de verilen PCR karışımı Tablo 9'da verilen program planlanarak PCR cihazına konuldu ve DNA sekansının in vitro ortamda geometrik olarak artması

sağlandı. PCR cihazına ayrıca kör (blank) olarak DNA örneğinin eklenmediği bir karışım da konuldu.

Tablo 8: OPRM1 polimorfizm çalışması için PCR karışım protokolü

KİMYASAL MADDELER	MİKTAR
dNTP	0.1 mM
MgCL ₂	1.5 mM
Tag buffer	1x
Primer F	0.25 µM
Primer R	0.25 µM
Tag polimeraz	1U
Steril distile su	İstenen hacime tamamlandı
DNA örneği	1µl

Tablo 9: OPRM1 genotiplenmesi için PCR amplifikasyon şartları

Başlangıç denatürasyonu	94°C	3 dk
Denatürasyon	94°C	30 sn
Bağlanma	62°C	1 dk
Uzama	72°C	1 dk
Son uzama	72°C	10 dk
Siklus sayısı	38	

PCR sonucunda 193 bç'lik PCR ürünü elde edildi. Bu ürünün baz dizilimi ve tek nokta mutasyonunun yeri Şekil 4'de verilmiştir.

GGTCAACTTGTCCTACTAGATGGCACCTGTCCGACCCATGCGGTCCG AACCGCACCGACCTGGGCGGGAGAGACAGCCTGTGCCCTCCGACCGGC AGTCCCTCCATGATCACGGCCATCACGATCATGGCCCTCTACTCCATCG TGTGCGTGGTGGGGCTCTTCGGA AACTTCCTGGTGATGTATGTGATT
--

Şekil 10: OPRM1 genotiplenmesi için PCR ile çoğaltılan 193 bç'lik baz dizilimi (OPRM-F ve OPRM-R primerleri ve tek nokta mutasyonu koyu renk ile gösterilmiştir)

3.5.6.2. PCR Ürünlerinin Jele Uygulanması ve Elektroforez

Amplifikasyon şartları tamamlanan PCR ürünleri kontrol için elektroforez tankına alındı. Bu amaçla 10 µl PCR ürünü, 2 µl loading dye ile karıştırılarak % 2'lik agaroz jele yüklendi. 110 V'da 20 dakika elektroforeze tabi tutuldu ve 200 bç'lik ürünler UV-transilluminatörde gözlemlendi.

3.5.6.3. PCR Ürünlerinin *BSTU1* Restriksiyon Enzimi ile

Kesilmesi

PCR ile elde edilen ürünler *OPRM1* genotiplemesi için *BstU1* restriksiyon enzimi ile tek nokta mutasyonunun olduğu yerden kesildi. Bu amaçla, Tablo 10'da verilen kesim protolü ve inkübasyon süreleri kullanıldı.

Tablo 10: Kesim protolü ve inkübasyon süresi

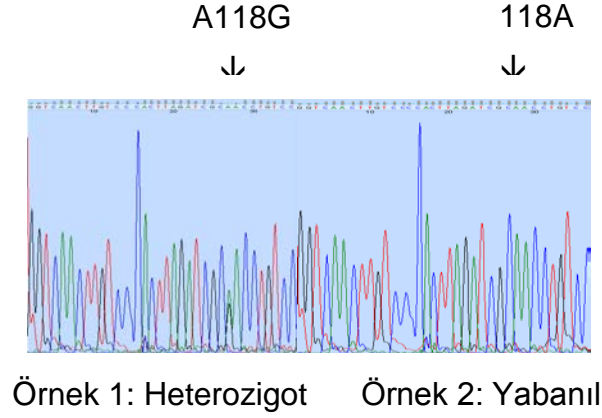
PCR karışım	10 µl
Buffer	2µl (NEB4)
PCR kesim enzimi	1 U (0.5µl) (<i>BstU1</i>)
Steril distile su	İstenen hacimde eklendi
İnkübasyon süresi	60°C kuru ısıtıcıda 16 saat

BstU1 enziminin tanıma bölgesi:

5'...**GG**[^]CC...3'

3'...CC[^]**GG**...5'

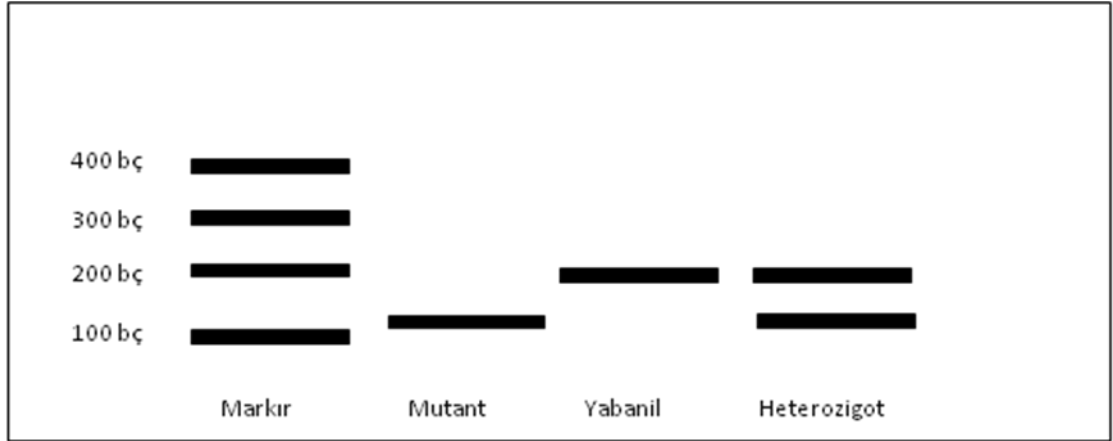
RFLP yöntemi ile elde edeceğimiz sonuçları doğrulamak için örnekler, yukarıdaki formülle digest işlemine tabi tutulmadan önce, bağımlı gruba ait 10 PCR ürünü sekanslama yapılarak analiz edildi, daha sonra pozitif kontrol heterozigot örnekler her kesim işleminde kullanılarak RFLP yöntemi ve enzim aktivitesi doğrulanarak çalışıldı (Şekil 11).



Şekil 11. *OPRM1* geninin sekans analizi

3.5.6.4. Kesim Ürünlerinin Jele Uygulanması ve Elektroforez

Kesim ürünlerinin görüntülenmesi için %10'luk Poliakrilamid jel hazırlandı. Bunun için 29 ml distile su, 16 ml %30 (29:1) akrilamid solüsyon, 5 ml 10X TBE tamponu, 500 µl %1'lik APS ve 50 µl TEMED karıştırıldıktan sonra dikey elektroforez cam plakaları arasına dökülerek donması bekledi. Daha sonra poliakrilamid jel içi 1X TBE ile dolu olan dikey elektroforez tankına yerleştirildi. *OPRM1* genotiplenmesi için çoğaltılan PCR ürünlerinin *BstU1* restriksiyon enzimi ile kesilmesi ile elde edilen ürünlerin gözlenmesi için kesim ürünleri mikrotiterde 6X loading dye ile karıştırılıp Poliakrilamid jele yüklendi (20 µl kesim ürünü 5 µl boya ile karıştırıldı). Ayrıca oluşan ürünlerin büyüklüğünü kontrol etmek için 100 bç'lik DNA ladder de jele yüklendi. Elektroforez tankı 160 V akımda 3 saat süre ile çalıştırıldı. İşlem sonunda sürüklenen ürünler UV-transilluminatörde gözlendi (Şekil 12). Poliakrilamid jelde 169 ve 193 bç'lik bantların ayrımı gözlenerek genotiplenme yapıldı. Kesimden sonra yabanıl tip (AA) 193 bç'te tek band, heterozigot tip (AG) 193, 169 ve 24'te bandlar oluşturdu, mutant homozigot ise (GG) 169 ve 24'te bandlar oluşturdu.



Şekil 12: *OPRM1* A118G genotiplemesinin şematik gösterimi (bç: baz çifti)

3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 11.5 istatistik programında analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunlukları hem histogram hem de One Sample Kolmogorow-Smirnow testi ile sınıanmış ve uygun önemlilik testi kullanılmıştır. Analiz ve değerlendirmelerde sıklık dağılımları, merkezi ve yaygınlık ölçütleri ile ki-kare, bağımsız gruplarda t ve mann-whitney u testi kullanılmıştır. Ayrıca risk etkenlerinin hesaplamalarında odd oranı hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

OPRM1 gen A118G polimorfizmi ile madde bağımlılığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada madde bağımlısı 103 hastanın 16 (%12.5)'u kadın, 87 (%83.7)'si erkek, kontrol grubunda ise 83 hastanın 25 (%31)'i kadın 58 (%69)'i erkek idi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri Tablo 11'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş ve boy açısından istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 11. Bağımlı ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	p
Yaş	Bağımlı	98	29,62	7,62	0,031
	Kontrol	83	31,99	6,83	
Boy	Bağımlı	88	175,72	7,544	,000
	Kontrol	81	171,07	8,021	
Kilo	Bağımlı	88	73,19	11,783	,579
	Kontrol	81	72,09	14,046	

Bağımlı grubundaki bireylerin madde kullanımına dair profillerini yansıtan verilerinin dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 12: Bağımlı grubun madde kullanımına dair verilerinin dağılımı

Özellikler	Değişkenler	n	%
Cinsiyet	Kadın	16	12,5
	Erkek	87	83,7
Medeni durum	Bekar	16	12,5
	Evli	87	83,7
Eğitim düzeyi	İlk Okul	44	42,3
	Lise	26	25,0
	Üniversite	13	12,5
	Lisans Üstü	13	12,5
Meslek	İşsiz	5	4,8
	Özel	67	64,4
	Serbest	14	13,5
	Memur	2	1,9
Yaşam Şekli	Evli veya Ailesi ile yaşayanlar	80	76,9
	Yalnız yaşayanlar	13	12,6
Başlama Nedeni	Merak	12	20,4
	Merak+Arkadaş Etkisi	1	1,4
	Merak+Arkadaş Etkisi+Ailesel Problemler	9	17,4
	Merak+Arkadaş Etkisi+Ailesel Problemler+Ekonomik Sıkıntı	1	3,0
	Merak+Ekonomik Sıkıntı	1	1,4
	Arkadaş Etkisi	77,7	82,1
	Arkadaş Etkisi+Ailesel Problemler	7	16,4
	Arkadaş Etkisi + Ailesel Problemler + Ekonomik Sıkıntı	2	4,4
	Ailesel Problemler,	7	20,6

Ülkemizdeki madde bağımlılarının profilini yansıtan tablo 12 incelendiğinde araştırmamızda bağımlı grubundaki madde kullanan bireylerin % 83,7'sinin erkek, % 83,7'sinin evli, % 42,3'ünün ilkokul mezunu, % 64,4'ünün özel sektörde çalıştığı, % 12,6' sının yalnız yaşadığı ve % 82,1'inin madde kullanımına arkadaş etkisiyle başladığı görülmektedir. Madde kullanımına ortalama başlangıç yaşı ise 18 olarak bulunmuştur.

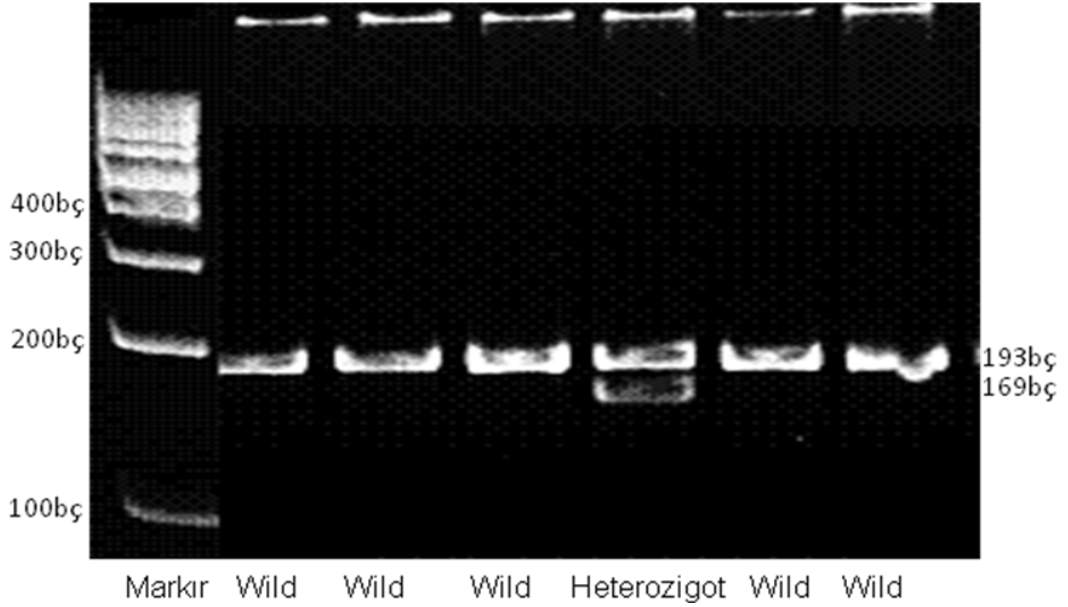
4.2. *OPRM1* A118G gen polimorfizmi analizi sonuçları

İzole edilen DNA'lar; *OPRM1* genotiplenmesi için belirlenmiş baz dizisinin çoğaltılması amacı ile PCR'a uygulanmış ve PCR ürünleri jele yüklenerek elektroforeze tabi tutulmuştur. Resim 1'de *OPRM1* A118G'nin PCR uygulaması sonucunda elde edilen 193 bç büyüklüğündeki ürünler görülmektedir.



Resim 1: *OPRM1* A118G PCR ürünü

OPRM1 A118G genotipinin belirlenmesi amacıyla PCR ürünleri *BstU1* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Kesim sonucunda ürünlerin Poliakrilamid jele yüklenmesiyle; yabanıl genotipi (AA) için 193 bç'de tek band, heterozigot genotipi (AG) için 193 bç, 169 bç ve 24 bç'de bandlar, mutant genotipi (GG) için 169 bç ve 24 bç'de de bantlar izlenmiştir. Resim 2'de restriksiyon enzimiyle oluşan kesim ürünleri görülmektedir.



Resim 2: *OPRM1* A118G'nin kesim ürünleri

Bağımlı ve bağımlı olmayan bireyler arasında *OPRM1* A118G genotip ve alel frekanslarının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,027$, Tablo 13; $p=0.040$, Tablo14). Odd oranı hesaplamasında ise risk oranları sırasıyla 2,32 ve 2,07 olarak çıkmıştır. Bu nedenle, G mutant aleline sahip olmak A aleline göre bağımlılık gelişimi açısından anlamlı bir riske neden olmaktadır; başka bir deyişle AG ve GG genotipine sahip olmanın bağımlılık gelişme riskini artırmaktadır (OR=2,32,Tablo 13; OR=2,07, Tablo 14).

Tablo 13: Bağımlı ve kontrol grubunda *OPRM1* A118G gen polimorfizminin genotip sıklıklarının dağılımı.

Genotip	Kontrol Grubu		Bağımlı Grubu	
	n	%	n	%
AA	69	90,4	70	68,0
AG+GG	14	16,9	33	32,0

$\chi^2=5,602$; $p=0,027$; OR=2,32

Tablo 14: Bağımlı ve kontrol grubunda *OPRM1* A118G gen polimorfizminin alel sıklıklarının dağılımı

Alel	Kontrol Grubu		Bağımlı Grubu	
	n	%	n	%
A	152	91,8	173	83,9
G	14	8,4	33	16,1

p=0,040; OR=2,07

4.2.1. *OPRM1* A118G gen Polimorfizmine göre karakteristik özellikler

Çalışmamızda madde bağımlısı bireylere uygulanan ankette sorgulanan bazı bağımlılık özellikleri ve değişkenleri ile idrar metabolit seviyeleri genotiple karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken mutant (GG) sayısının kontrol grubunda sadece 1 olması ve bağımlı grubunda olmaması nedeniyle heterozigot ve mutant sayıları bir arada değerlendirilmiş tablolarda da AA ve AG+GG olarak verilmiştir.

Madde bağımlısı bireyler arasında *OPRM1* A118G polimorfizmi ile kullanılan maddeler arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve odd oranı hesaplanmıştır. *OPRM1* A118G polimorfizmi ile kullanılan hiçbir madde arasında istatistiksel farklılık bulunamamıştır (Eroin, p=0,08114; Kokain, p=0,484; Ectasy, p=0,877; LSD, p=0,193; Alkol, p=1,000; Uçucu Madde, p=167; Diazem / Hipnotik, p=0,318; Esrar, p=1,000). Bununla beraber odds oranlarına göre *OPRM1* A118G polimorfizminin eroin, LSD, alkol, sedatif / hipnotik ve esrar kullanımı riskini artırdığı görülmüştür. (Eroin, OR=2,217; LSD, OR=2,360; Alkol, OR=1,011, Sedatif / Hipnotik, OR=6,623; Esrar, OR=1,023). *OPRM1* A118G polimorfizmi ile kullanılan madde türü arasındaki ilişkiye dair sonuçlar Tablo 15,16,17,18,19,20,21,22' de görülmektedir (p>0,05).

Tablo 15. *OPRM1* A118G gen polimorfizminin eroin kullanımına etkisi(n:96).

Eroin Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	42	64,6	14	45,2
Kullanan	23	35,4	17	54,8

$\chi^2=3,268$; $p=0,081$; $OR=2,217$

Tablo 16: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin kokain kullanımına etkisi(n:96).

Kokain Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	42	64,6	23	74,2
Kullanan	23	35,4	8	25,8

$\chi^2=0,881$; $p=0,484$; $OR=0,635$

Tablo 17: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin ekstazi kullanımına etkisi(n:96).

Ectasy Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	43	66,2	21	67,7
Kullanan	22	33,8	10	32,3

$\chi^2=0,024$; $p=0,877$; $OR=0,909$

Tablo 18: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin LSD kullanımına etkisi(n:96).

LSD Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	59	90,8	25	80,6
Kullanan	6	9,2	6	19,4

$\chi^2=1,967$; $p=0,193$; $OR=2,360$

Tablo 19: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin alkol kullanımına etkisi(n:96).

Alkol Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	40	61,5	19	61,3
Kullanan	25	38,5	12	38,7

$\chi^2=0,001$; $p=1,000$; $OR=1,011$

Tablo 20: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin uçucu madde kullanımına etkisi(n:96).

Uçucu Madde Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	37	56,9	21	67,7
Kullanan	28	44,1	10	32,2

$\chi^2=3,578$; $p=0,167$

Tablo 21: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin sedatif/hiptonik kullanımına etkisi(n:85).

Sedatif/Hiptonik Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	58	100	26	96,3
Kullanan	0	0	1	3,7

$\chi^2=2,174$; $p=0,318$; $OR=6,623$

Tablo 22: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin esrar kullanımına etkisi(n:91).

. Esrar Kullanımı	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	26	41,9	12	41,4
Kullanan	36	58,1	17	58,6

$\chi^2=0,003$; $p=1,000$; $OR=1,023$

Semi kantitatif olarak çalışılan amfetamin, barbiturat, ectasy, kokain, esrar, etil alkol, benzodiazepin ve opiyatın idrar madde metabolit düzeyleri ile genotip arasındaki ilişkiye dair sonuçlar Tablo 23' de görülmektedir. Sonuçlarımıza göre yalnızca esrarın idrar metabolit düzeyi ile genotipler arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). 13 hastanın aşırı miktarda su içerek zorlu diürez yapmaları nedeniyle sonuçlar geçersiz kabul edilerek değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 23: *OPRM1* A118G gen polimorfizmi ile kullanılan maddelerin idrar metabolit seviyeleri arasındaki ilişki

Maddelerin İdrar Metabolit Seviyeleri	Genotip	n	Ortalama	Std. Sapma	U	p
Ekstazi	AA	68	108,09	89,98	905,500	,375
	AG+GG	30	209,40	654,18		
Barbiturat	AA	68	7,21	8,75	912,000	,361
	AG+GG	30	17,37	55,46		
	AG+GG	30	40,30	66,89		
Kokain	AA	68	13,00	63,73	928,500	,457
	AG+GG	30	20,73	82,05		
Esrar	AA	68	16,93	36,84	778,500	,021*
	AG+GG	30	32,67	46,51		
Benzodiazepin	AA	68	1800,71	2336,63	907,500	,376
	AG+GG	30	1946,43	2400,32		
Etil Alkol	AA	66	391,05	728,45	873,000	,651
	AG+GG	28	439,46	823,95		
Opiyat	AA	68	316,21	710,23	920,500	,430
	AG+GG	30	487,57	850,23		

Bağımlılık grubunda ailede madde kullanan başka birey varlığı ile *OPRM1* A118G polimorfizmi verileri karşılaştırıldığında; genotip ile madde kullanan başka birey durumu arasında istatistiksel farklılık saptanmamakla beraber odd oranı *OPRM1* A118G polimorfizminin ailede başka bireylerin de madde kullanma riskini artırdığını göstermiştir ($p=0,141$, $OR=2,969$, Tablo 24).

Tablo 24: *OPRM1* A118G gen polimorfizmi ile ailede madde kullanan başka birey durumunun karşılaştırılması.

Ailede Madde Kullanan Başka Birey	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	57	93,4	24	82,8
Kullanan	4	6,6	5	17,2

$$\chi^2=2,493; p=0,141; OR=2,969$$

Madde bağımlısı bireyler arasında psikolojik rahatsızlık ve/veya tedavi öyküsü olan bireylerin genotipleri karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak benzer bulunsa da odd oranı *OPRM1* A118G gen polimorfizminin psikolojik rahatsızlık riskini artırdığını göstermiştir ($p=0,356$ OR=1,606, Tablo 25).

Tablo 25. *OPRM1* A118G gen polimorfizminin psikolojik hastalıklara etkisi

Psikolojik Tanı/Tedavi	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Yok	42	67,7	17	56,7
Var	20	32,3	13	43,3
Toplam	62	100,0	30	100,0

$$\chi^2=1,078; p=0,356 OR=1,606$$

Çalışmamızda ayrıca madde bağımlılık gelişimindeki etkisine dair raporlar nedeniyle, bağımlılıktan önce sigara kullanan ve kullanmayan bireylerdeki genotip dağılımı sorgulanmıştır. Tablo 26' da görünen sonuçlar doğrultusunda bağımlı grubunda genotipe göre madde kullanmaya başlamadan önce sigara tiryakiliği durumu ve sigara kullanma miktarı istatistiksel farklılık göstermemiştir ($p>0,05$; tablo 26, tablo 27).

Tablo 26. *OPRM1* A118G gen polimorfizminin madde kullanmaya başlamadan önce sigara tiryakiliğine etkisi.

Madde Kullanmaya Başlamaya Önce Sigara Tiryakiliği	Genotip			
	AA		AG+GG	
	n	%	n	%
Kullanmayan	8	12,5	6	20,0
Kullanan	56	87,5	24	80,0

$$\chi^2=0,906; p=0,341; OR=0,571$$

Tablo 27: *OPRM1* A118G gen polimorfizminin sigara kullanma miktarına etkisi

	Genotip	n	Ortalama	Std. Sapma	U	p
Sigara Kullanım Miktarı	AA	54	1,36	,67	642,000	,944
	AG+GG	24	1,33	,62		

5.TARTIŞMA

İlaç tanımına uyabilecek psikoaktif maddelerin, haz verici ve ödüllendirici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanabilecek huzursuzluktan kaçmak ya da kaçınmak için maddeyi devamlı olarak alma arzusu madde bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır ¹⁰⁰.

Madde kullanımının tarihçesi 5000 yıl öncesine, Mezopotamya toprak yazıtlarına dayanmaktadır ve opiyatlara dair en eski kayıt M.Ö. 3400 yılına aittir. O tarihlerde esrar, kokain gibi diğer uyarıcıların kullanımı da dökümanete edilmiştir. Madde kullanımı ile ilişkili bozuklukların dünyada ve ülkemizde yaygınlığı giderek artmaktadır ve madde bağımlılığı yaşı 14'lü yaşlara kadar inmiştir. Uyuşturucu bağımlılığı beynin tekrarlanan ilaç maruziyetlerine kademeli adaptasyonu ile oluşan kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Madde kullanımından kaynaklı sağlık sorunlarının önemli ölçüde artmasıyla birlikte, madde kullanım bozukluğu ve tedavisinin önemi de o derece artmıştır ¹⁰¹.

Bağımlılık beynin yeme-içme, seksüel ve agresif davranışlarından sorumlu en önemli fonksiyonel sistemi olan ödül sisteminde bozulmayla ilişkilidir. Ödül sisteminin nöroanatomik lokalizasyonu nukleus akumbes, amigdala ve mezolimbik yolları oluşturan diğer limbik yapılarla ayrıca mezokortikal dopamin yolu aracılığı ile ön kortekse projeksiyon yapan; dopaminerjik nöronları içeren ventral tegmental alandır. Ödül sistemi öfori, keyif oluşturan ve sık alındığında bağımlılık yapan birçok madde ile uyandır ^{100,101}.

Hipokrat bireylerin arasında büyük bir fark olduğunu belirtmiştir. Onun gözleminin gerçekliliğine rağmen sonraki iki bin yıl içinde cilt tonu veya saç rengi gibi hastaların dış özellikleriyle değişen ilaç tepkilerinin farklılığına dair nadiren çıkan araştırmalar dışında bu gözlemin üzerinde durulmamıştır. Vücudumuzda 75 trilyon hücre vardır. Her hücre çekirdeğinde ise insanın fiziksel ve sağlık durumunu belirleyen kromozomlar, kromozomlarda da 3.2 milyar yapıtaş (ATCG) ihtiva eden DNA molekülü vardır. Buna genetik şifre

denir. Üzerindeki yapıtaşları gruplaşarak 25.000 civarında geni meydana getirir^{102,103}.

Bir popülasyonda genetik olarak belirlenmiş farklı alellere bağlı olarak iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesi olarak tanımlanan gen polimorfizmleri genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek baz-çifti değişiklikleridir. Gen polimorfizmleri popülasyonda yaygın görülür, etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler. Birçok durumda, hücre metabolizması için önemli olan yollarda (DNA tamiri, hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi vb.) rol alan genlerin kritik pozisyonlarında yer alırlar. Bazı durumlarda genin kodladığı proteinin fonksiyonu ya da enzim aktivitesi bu değişikliklerden önemli ölçüde etkilenebilir. Hücre metabolizması için kritik önem taşıyan proteinlerin fonksiyonunun bozulması çeşitli hastalıklara yol açmakta veya bazı hastalıklar için riski artırmaktadır^{103,104}.

μ opiyat reseptörü çeşitli endojen opiyatların dışında morfin, fentanil ve benzeri ilaçların başlıca hedefidir ve uyarılması farklı fizyolojik etkiler oluşturur. μ opiyat reseptörünün hızlı aktivasyonu öforik etkiyle sonuçlanarak beyin ödül sistemini aktive ettiği gösterilmiştir. Opiyatların mezokortikolimbik beyin devrelerini aktive etmesi GABA içeren ara nöronları inaktive etmekte, bu da dopaminerjik nöronların aktivasyonuna neden olarak motivasyon uyarılarına pekiştirici etki yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda, morfinin analjezik ve bağımlılık yapıcı özelliklerinin opiyat reseptöründen yoksun mutant farelerde ortadan kalkması, μ reseptörlerinin tedavi edici ve zararlı etkilerine aracılık ettiğini açıkça göstermiştir^{105,106}. Eroinin başlıca etki alanı da μ opiyat reseptörleridir. Mutant μ opiyat reseptörüne sahip farelerde alkol, esrar ve nikotinin pekiştirici özellikleri de kaybolmaktadır. Bu da, bu ajanların kendilerinin de, μ reseptörlerini aktive etmek için kendi reseptörleri aracılığı ile (alkol ve nikotin için GABA ve NMDA reseptörleri, THC için CB1 reseptörleri) endojen opiyat peptidleri salınımını sağladığını göstermektedir. Dolayısı ile alkol, esrar ve nikotin gibi diğer maddeler farklı reseptörlerden etki etse de, bu maddelerin etkileri de *OPRM1* reseptöründen etkilemektedir^{107,108}.

Bireylerin opiyatlara gösterdikleri hassasiyetin değiştiğini gösteren klinik gözlemler öncelikle bu değişimin genel olarak farmakokinetik ve farmakodinamik değişimler sonucu olduğuna dayanmıştır. Daha sonra opiyatların farmakokinetiğindeki primer hedefin μ reseptör proteini ve genindeki potansiyel değişkenlik olduğu ortaya konmuş ve *OPRM1* geninde spesifik olarak polimorfizmlerin bağımlılık ile ilişkisi tespit edilmiştir. *OPRM1* geninin promotor, ekzon ve intronlarında μ opiyat reseptöründe bağımlılık gelişmesinde ve diğer opiyat etkilerinde primer etkili aday olabilecek çeşitli varyantlar tanımlanmakla beraber sadece 5 tanesinin alel frekansı en az % 5 olarak bulunmuştur. %5 oranı *OPRM1* polimorfizminin opiyatların terapötik kullanımında önemli olması için gerekli orandır ^{109,110}. Ekstrasellüler alanda, N-bağlı glikozilasyon'u kaldıran non-sinonim varyant rs1799971 (A118G, Asn40Asp, ekson 1) polimorfizmi hücresel ve klinik araştırmalarda en çok çalışılan *OPRM1* polimorfizmidir. A118G TNP de, ekson 1 de adenin yerine guanin geçmesi opiyat reseptörün aktivitesini değiştirmektedir. Asp40 varyant reseptörün (118G) β _endorfin bağlamada ve reseptör aktivitesinde daha güçlü olduğu gösterilmiştir ^{11,112}. Başka bir deyişle, bu reseptör geninin A118G pozisyonundaki polimorfizmi opiyat ligandlara bağlanma yeteneğinde değişikliklere neden olur ^{113,114}. *OPRM1* genindeki A118G polimorfizmi dışındaki diğer TNP'lerin (G172T, C17T, CIVS2-691G, G31A) ya alel frekansları daha düşüktür ya da fonksiyonel etkilerine dair çok zayıf deliller vardır, biz de bu nedenle araştırmamızda Türk popülasyonunda madde bağımlılığı ve polimorfizim ilişkisini araştırırken A118G polimorfizmini çalıştık.

Opiyatların fiziksel bağımlılık, yoksunluk ve bağımlılık konusunda uzun vadeli etkilerinin moleküler mekanizmalarına anlatan çalışmalar morfin veya opiyatların yabanıl *OPRM1* genotipe sahip gruplar üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. A118G polimorfizminin morfin, fentanil ve M6G'nin klinik etkisiyle, morfin ve M6G'nin miyozis yapma etkisini azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, opiyat reseptörü bağımlı hastalarda hipotalamus-hipofiz-(HPA) adrenal eksenindeki stres cevabının değiştiği saptanmış ve 118G aleli ile sağlıklı kişilerde kortizol bazal düzeyinde artış ve

opiyat reseptörün naloksan ile blokajı ile daha yüksek kortizol seviyesi bulunmuştur. Opiyatların klinik etkilerinden sorumlu olabilecek bu etkinin populasyona spesifik olduğu düşünülmektedir zira bu etki Avrupalı ve Amerikalılarda görülmüş ancak Asyalılarda görülmemiştir^{109,110,111}.

Ayrıca, A118G polimorfizminin fonksiyonel etkileri, yabancı tip veya mutant hOPRM1 izoformları ile Neuro 2A hücre serilerinde incelenmiştir ve invitro *OPRM1* hücre kültüründe A118G uyuşturucu ve alkol bağımlılığı için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur¹¹². Oslin ve arkadaşları, eroin bağımlılarındaki bozulmuş striatal opiyat nöropeptid sistemini Asp40 aleli ile ilişkili bulmuşlardır¹¹³. Drakenberg, hücre kültürü kullanarak yaptığı in vitro çalışmalarda b-endorfine bağlanma affinitesindeki üç kat artış nedeniyle, b-endorfinin Asp40 tarafından kodlanan varyant reseptörleri içeren hücrelerdeki G-protein içeren potasyum iyon kanallarında daha fazla aktivasyona neden olduğunu göstermiştir¹¹⁴. Ancak Bond ve Beyler'in daha sonraki çalışmaları bu verileri desteklememiştir^{115,116}. Ayrıca bir veya iki kopya Asp40 aleli olan alkollü hastalar opiyat antagonisti naltrekson ile tedavi sırasında Asn40 homozigot aleli ile karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar gösterdikleri rapor edilmiştir.

Madde bağımlılığı ve genetik ile ilgili bu bilgiler doğrultusunda Türk popülasyonunda en sık rastlanan *OPRM1* polimorfizm sıklığını belirleme ve bağımlılık gelişimi ve kliniği ile aday gen polimorfizmi arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmak amacıyla çalışmamız planlanmıştır.

Çalışmamızda gerçekleşen birinci amaç Türk popülasyonunda A118G alel dağılımını göstermiştir. Literatürde G118 alelinin Türk popülasyonun dahil olduğu Beyaz Avrupa ırkında sıklığı %11.5 olarak verilmektedir. Homozigot sıklığı %2 ve heterozigot sıklığı %20' dir. Çalışmamız A118G polimorfizmiyle ilgili Türk popülasyonundaki sıklığını araştıran ilk çalışmadır ve madde bağımlısı olmayan sağlıklı kontrol grubundaki A118G polimorfizm sıklığı çalışmamızda % 8.4 olarak bulunmuştur. Avrupa ırkında yapılan çalışmalarda, Nikolov A118G polimorfizmini Bulgar popülasyonunda %

13.8 ve roman popülasyonunda ise % 20.2 olarak belirlemiştir^{121,126}. G alel frekansı bağımlı olmayan grupta; Bart tarafından, İsveç popülasyonunda % 7.4, Sander tarafından Alman ırkında % 7.8 olarak saptanmıştır¹²⁹. Bizim çalışmamızda Türk popülasyonunda belirlediğimiz G alel frekansı, Beyaz Avrupa ırkında yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında İsveç ve Almanya popülasyonuna göre daha sık; Bulgaristan Beyaz Avrupa ve Bulgaristan'da yaşayan Roman popülasyonlarına göre ise daha düşük olarak saptanmıştır. Literatürde, Asyada yapılan çalışmalarda da A118G polimorfizmi Hint popülasyonunda Malezya, Tayvan, Kore ve Japonlara göre düşük bulunmuştur. Birbirine benzer popülasyonlardaki bu farklılığın farklı coğrafik yerleşim ve popülasyonun yaşından kaynaklanabileceği belirtilmiştir¹²⁶.

Çalışmamızın ikinci amacı *OPRM1* genindeki A118G polimorfizmi ile bağımlılık arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. *OPRM1* geninin exon 1 bölgesindeki A118G polimorfizmi ile madde bağımlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran farklı popülasyonlardaki şimdiye kadar yapılan çok sayıdaki çalışma ya ilişki gösterememiş veya tartışmalı sonuçlar yayınlamıştır⁵⁷. Bir grup çalışma A118G TNP ile opiyat ve diğer maddelere karşı bağımlılık gelişmesi arasında pozitif ilişki bulurken farklı popülasyonlarda yapılan bazı grup çalışmaları ise negatif ilişki bulmuştur. Örneğin, İsveç popülasyonunda Bart'ın iki ve Drakenberg'in bir çalışması ile Çin popülasyonunda Szeto'nun yaptığı başka bir çalışmada hem opiyat ve hem alkol bağımlılığı ile A118G arasında anlamlı bir ilişki olduğu^{117,118,119}, saptanmışken, Crowley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Afrika kökenli Amerikan ve Avrupa kökenli Amerikan opiyat bağımlılarında *OPRM1* polimorfizmi ile madde bağımlılığı arasında bir ilişki görülmemiştir¹²⁰. Nikoliv'de çalışmasında Afroamerikan, Kafkasyalı, Çinli ve beyaz Amerikalı popülasyonlarda yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak A118G polimorfizminin doğrudan eroin bağımlılığı ile ilişkili olmadığını bulmuştur¹²¹. Tüm etnik grupların kombine edildiği, bağımlı ve bağımlı olmayanların karşılaştırıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak alel frekansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Bergen' in çalışmasında da G alelinin bağımlılıkla ilişkisi görülmemiştir¹²². Bu tartışmalı sonuçlar genetik heterojenite ve farklılık ile metotlardaki farklılıklardan

olabileceği gibi farklı popülasyonlardaki çevresel ya da sosyal faktörler nedeniyle de olabilir. Nitekim alkol bağımlılığı ile polimorfizm arasındaki ilişkiyi araştıran ve Kore'de farklı araştırmacı gruplar tarafından yapılarak aynı yıl içinde yayınlanan iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kim ve arkadaşları bir çalışmalarında A118G alelini bağımlılık riskini artıran faktör olarak bulurken diğer çalışmalarında cinsiyet farklılıklarının etkisini dışladıkları zaman koruyucu olarak değerlendirmişlerdir ^{123,124}. İspanyollar arasında yapılan bir çalışmada da A118G'nin varyant aleli opiyat bağımlı olmayanlarda bağımlılara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da A118G'nin bağımlılığa karşı koruyucu olduğu görülmektedir. Ancak, bu bulgu popülasyonların karışmış olması ile açıklanmıştır ¹²⁵.

OPRM1 A118G polimorfizminin bağımlılıkla ilişkisini araştıran çalışmalara baktığımızda küçük ve homojen gruplarda G alel frekansının yüksek çıktığını görüyoruz. Örneğin Bart İsveç toplumunda yaptığı küçük ve homojen bir grup üzerindeki araştırmada G alelinin frekansını %65 olarak bulmuştur, bu yüksek frekans aynı zamanda İsveç popülasyonunun yüksek doz eroine yatkınlığını göstermiştir ¹¹⁸. *OPRM1* A118G alelinin Hintlilerde diğer Asya popülasyonuna göre yüksek olduğu bulunmuştur¹²⁶. Ayrıca, Çin nüfusunda yapılan çalışmalar A118G TNP'in eroin bağımlılığını tek başına etkilemediğini, ancak önemli bir risk faktörü olabileceğini ve başka diğer TNP'lerle birlikte etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Örneğin, Çin nüfusunun örneklerinde intron 2 TNP h*OPRM1* gen, yani. IVS2 + 31GA veya C1031G eroin bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur ^{127,128}.

Arias 2006 yılında A118G polimorfizmi ile yapılan çalışmaları meta analize tabi tuttuğu makalesinde popülasyonları Avrupa (İsveç, Finlandiya, Almanya), veya Avrupalı-Amerikan, Afroamerikan, Asya(Kore, Tayvan, Japonya, Çin, Hindistan, Malezya) ve diğer (Hinduamerikan ve İspanyol- Amerikan) olmak üzere 4 grup altında toplamıştır. Meta analizinde A118G polimorfizmi ile bağımlılık arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşmıştır. ¹²⁹.

Bizim çalışmamızda ise *OPRM1* A118G gen polimorfizmi sıklığı kontrol grubuna göre daha yaygın bulunmuştur. Madde bağımlısı Türk populasyonundaki % 16,1 G alel frekansı kontrol grubu sonuçlarıyla paralel olarak İsveç (%15,5) ve Almanya (%10,7) populasyonuna göre daha sık; Bulgaristan'da yaşayan Roman (%24,5) populasyonuna göre ise daha düşük olarak saptanmıştır^{121,126,129}. Kontrol grubu alel frekansının aksine, çalışmamızdaki bağımlı grup G alel sıklığı Bulgaristan (%14,2) populasyonuna göre de daha sık olarak değerlendirilmiştir. Bağımlı hastalarımızdaki istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan G aleli, Nishizawa ve arkadaşları tarafından Japon populasyonunda yapılan ve A118G plimorfizmi ile bağımlılık gelişmesi arasında pozitif ilişkinin rapor edildiği çalışmada yapılan yorumla benzer şekilde; bağımlılık gelişmesinde beyin ödül sisteminin G aleline sahip bireylerde μ opiyat reseptör ile daha kuvvetli oluşturduğu bağlardan ötürü daha fazla aktivite göstermesinin bağımlılığa yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir¹³⁰.

Çalışmamızda madde bağımlılığının derecesi konusunda kantitatif bir kriter olan kullanılan maddelerin idrar metabolit seviyelerini genotip ile karşılaştırdığımızda esrarın idrar metabolit seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede polimorfik grupta yüksek bulunması, diğer maddelerin idrar metabolitlerinin de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da polimorfizm olan grupta daha yüksek bulunması bağımlılık derecesiyle A118G polimorfizmi arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür. Bağımlılık ve polimorfizm ilişkisini araştıran çalışmalarda madde kan düzeyi veya idrar metabolit seviyesini inceleyen çalışmalara rastlanmaması bu bulgumuzu literatür ile karşılaştırmamıza olanak sağlamamıştır.

OPRM1 sadece opiyat değil bağımlılık yapan alkol, nikotin, esrar gibi farklı reseptörler aracılığı ile etkilerini gerçekleştiren diğer maddeleri de etkilemektedir. Literatürde incelediğimiz çalışmalardan Bart, Bergen, Bond, Kim ve Tan bağımlılık yapan maddelerin her biriyle ayrı çalışmalar yaparken; Gelernter, Hoehe ve Luo ise birden fazla maddeyi kullanan bireyler üzerinde

çalışma yapmışlardır^{87,88,115,117,122,131}. Bizde farklı maddeleri kullanan bireylerle yaptığımız çalışmada söz konusu çalışmalara ilaveten genotipi kullanılan maddeler ile karşılaştırdık. Çalışmamıza katılan bireylerin kullandıkları 8 farklı bağımlılık yapan maddenin kullanımını ayrı ayrı genotiple karşılaştırdığımız sonuçlarımıza göre ekstazi ve kokain dışında bağımlılık yapan maddelerin kullanımını *OPRM1* polimorfizminin artırdığını gözlemledik ancak bu maddelerle ilgili verilerimizi literatürde karşılaştırabileceğimiz birebir benzer bir yayın bulunamamıştır. Sadece opiyat ve alkol kullanımına ait verilerimizi, bağımlı bireylerin kullandıkları farklı maddelerle genotip arasındaki ilişkiyi araştıran Deb ve arkadaşlarının çalışmasıyla karşılaştırdık¹²⁶. Sonuçlarımızın, odd oranına göre, *OPRM1* A118G gen polimorfizminin alkol ve opiyat bağımlılığı riskini artırdığı rapor eden Deb ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olduğunu gördük.

OPRM1 genindeki A118G polimorfizminin bağımlılıkla ilişkisini araştıran çalışmalara baktığımızda genellikle sadece genotipleme içerdiklerini ve bağımlılığın klinik değişkenlerini incelemediklerini görüyoruz. Ancak çalışmalar gen-çevre etkileşimi doğrultusunda genotipin bireylerin sosyal seçimleri ve davranışsal durumlarına da aracılık ettiğini göstermiştir. Ayrıca, bağımlılığın gelişmesinde genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin direk nörobiyolojik fizyolojik sonuçları etkilediği, bağımlılığın davranışsal etkilerle ilişkili olduğu ve A118 G geninin bazı psikolojik rahatsızlıklarda da araştırıldığı bilinmektedir^{132,133}. Bu nedenle biz çalışmamızda A118G polimorfizmi ile bağımlılığa yatkınlık oluşturan ve bağımlılık gelişmesinde rolü olduğu düşünülen faktörlerin bir arada olup olmadığını araştırdık. Bu konuyu araştırırken hipotezimiz A118G polimorfizminin bağımlılığa yatkınlık oluşturan diğer faktörleri de etkileyerek bağımlılık gelişmesine katkıda bulunabileceği idi.

Bu amaçla bağımlılık gelişmesinde genetik etkiyle ilgili olabilecek ailede başka madde kullanan bireylerle *OPRM1* polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık ve odd oranına göre *OPRM1* polimorfizminin birinci derece yakınlarının madde kullanma riskini de artırdığı sonucuna ulaştık.

Endojen opiyat sistemi ödül sistemindeki yeri nedeniyle başta beslenme olmak üzere ödül sisteminin aracılık ettiği birçok davranışta da anksiyete ile ilişkili depresyon gibi psikiyatrik patolojilerde de etkili olduğu rapor edilmektedir ^{134,135}. Bu nedenle *OPRM1* polimorfizminin etkisinin olabileceği dolayısı ile bağımlılık gelişiminde olası rolü nedeniyle bireylerin psikolojik rahatsızlıklarının olup olmadığı veya bu nedenle tedavi alıp almadıklarını araştırdığımız bölümde sonuçlarımız; *OPRM1* polimorfizminin etkisinin psikolojik rahatsızlığı olan ve tedavi gören grupta daha sık görülmesine de hesaplanan odd oranına göre bağımlılık riskini artırdığını ortaya koymuştur.

Bağımlılık gelişimiyle ilgili bir başka faktör madde kullanmaya başlamadan önce sigara alışkanlığıdır. Sigara kullanımı ile madde kullanımı arasındaki bağlantıya dair Lai ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada sigara kullanımı ile madde kullanımı arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir ¹³⁶. Çalışmamızda madde bağımlılığı gelişmesinden önce sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında A118G polimorfizmi açısından fark olmamakla beraber odd oranına göre madde kullanımına geçişi başlatabileceği ve bağımlılık gelişmesini etkileyecek şekilde madde kullanmaya başlamadan önce sigara tiryakiliği olduğu gözlenmiştir ¹³⁶. Çalışmamızda incelediğimiz sigara kullanma miktarı ile A118G polimorfizmi arasında ise bir ilişki saptamadık.

Bağımlılık gelişmesiyle ilgili gen tarama ve birden fazla genin etkileşimine dair çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda yüksek yoğunluklu mikroarray teknolojisindeki gelişmelerden sonra tek kişide birçok muhtemel gen aynı anda çalışılabilmektedir. Affymetrix 10 K Gene chip kullanılarak yapılan bir çalışmada eroin gelişimine neden olabilecek 10.000 varyant kullanılmış ve μ reseptörünü kodlayan 3 gen tanımlamıştır. Bunlar mGluR6 ve mGluR8 metabotropic reseptörleri, NR4A2 nükleer reseptörü ve cryptochrome 1 reseptörleridir. Birden fazla genin çalışıldığı başka bir çalışmada Avrupa ırkında 130 aday genin 1350 varyantı çalışılmış ve 6 gende 9 varyant anlamlı bulunmuştur. Bu varyantlar μ (*OPRM1*), kapa (*OPRMK1*),

delta (*OPRD1*), nöropeptid galanin (*GAL*), serotonin 3B alt grubu (*HTR3B*) ve kazein kinaz 1 izoform epsilon (*CSNK1E*)' dir ¹⁵. Bir başka opiyat reseptörü olan kapa reseptörü dopaminerjik çeşitli bölgelerinde lokalizedir ve mezolimbik-mezokortikal nigrostriatal sistemlerde opiyat, kokain ve özellikle ilaçlara bağlı dopaminerjik sistem ödül modülasyonunda önemli bir rol oynar. *OPRK1* geni 8q11.2.187 kromozom üzerinde bulunur. *OPRK1* geninin alkolizmle ilgili olduğuna dair çalışmalar vardır. Eroin bağımlılığına etkisinin gösterildiği kromozom bölgeleri ise 4. Kromozomda *D4S1644* ve 17. Kromozomda *D17S785* bölgeleridir ¹⁵.

Genetik polimorfizm çalışmaları bireylerin hastalıklara ve ksenobiyotiklere olan duyarlılıklarını ve tedaviye yanıtlarında bireyselliğin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Son yıllarda riskli genotiplerin kombinasyonlarının incelenmesi, hastalıklara ve ilaç tedavilerine duyarlılığın belirlenmesinde önemli hale gelmiştir. Bu nedenle gen-gen etkileşimlerinin, çeşitli hastalıklar ve duyarlılıklar açısından değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Madde bağımlılığından sorumlu aday gen bulma çalışmaları çerçevesinde; bizde madde bağımlılığı gelişmesiyle ilgili bir tek *OPRM1* polimorfizmini incelediğimiz çalışmamızdan sonra, aynı bireylerin DNA larında konuyla ilgili aday diğer polimorfizimleri çalışmayı planlıyoruz.

Sonuç olarak, *OPRM1* genindeki A118G polimorfizmini inceleyen çalışmamızda elde ettiğimiz alel ve genotip sıklıkları Beyaz Avrupa ırkındakiler ile benzer olarak saptanmıştır. Ayrıca, çalışmamıza göre, Türk toplumunda 118 polimorfizminin madde bağımlılığı arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Bununla beraber, madde bağımlılığı patofizyolojisini etkileyen başka farklı genlerinde bulunması nedeniyle farklı polimorfizm ve polimorfizm kombinasyonlarının da çalışılması gerektiğini bu şekilde bağımlı hastaların kliniğinde önemli gelişmeler sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bağımlılık santral sinir sisteminin relapslarla karakterize kronik bir hastalıdır ve patofizyolojisinde beyin ödül devreleri ile geniş sinir ağı içerisinde birçok nörotransmitter sistem mevcuttur. Bağımlılık yapan maddeler beyindeki ventral tegmental alan, nukleus akumbens, amigdla ve prefrontal korteksten oluşan doğal mezokortikolimbik dopamin sistemini içeren ödül devrelerini etkiler. Bağımlılık yapan maddeler opiyat peptidleri aracılığı ile doğrudan ya da dolaylı bu sistemi aktive ederek dopamini artırır. Opiyat peptidlere dair bireysel farklılıklar *OPRM1* genindeki genetik varyasyonlara atfedilmektedir Asp40 varyant reseptör (118G)_ -endorphin bağlamada ve reseptör aktivitesinde daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu allelin opiyat reseptör blokajı ile tetiklenen değişmiş hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonu ilişkili olduğu, alkol yoksunluğu sırasında daha fazla dopaminerjik etkinlik gösterdiği, morfin-6-glukuronid gibi opiyat agonistlerine karşı azalmış pupiller yanıtlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir

Çalışmamızda, madde bağımlısı hasta grubunda, *OPRM1* A118G genotiplerini belirleyerek, Türk toplumundaki dağılımını diğer popülasyonlardaki dağılımlarla karşılaştırıp bağımlılık değişkenlerinin riskli genotiplerden etkilenip etkilenmediğini inceledik.

A118G genotip sıklığı çalışmamızda hastaların % 68'i AA (yabanıl) ve % 32'i AG (heterozigot) olarak tanımlanmıştır. G alel sıklığı % 16,1, A alel sıklığı % 8,4 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda Beyaz Avrupa ırkındaki diğer çalışmalarla kıyaslandığında genotip dağılımlarının benzer olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları *OPRM1* A118G genetik polimorfizmiyle bağımlılık gelişmesi arasında bir ilişki olabileceğinin göstermiştir. Çalışmamız bu konuda Türkiye'de yapılan ilk çalışma olduğundan ayrıca önemlidir. Son zamanlarda bağımlılık gelişmesiyle ilgili gen tarama ve birden fazla genin etkileşimine dair çalışmalar doğrultusunda farklı reseptör genlerin bir arada araştırılması da ilerideki çalışmaların hedefi olarak düşünülebilir.

7.ÖZET

OPIYAT RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLE MADDE BAĞIMLILIĞI İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Opiyat ve psikostimulanların bağımlılığı kronik, tekrarlayıcı bir beyin hastalığıdır ve tedavi edilmezse önemli sosyal, tıbbi ve ekonomik sorunlara neden olabilir. Çevresel faktörlerin yanı sıra, genetik yapı madde bağımlılığına yatkınlıkta önemli rol oynar. Madde bağımlılığın da bireysel farklılıklar (başlama, bağımlılık gelişmesi ve yoksunluk gibi) yeni tedavi ve önleme yaklaşımlarını sağlayacak bilgiler verebilir. Morfin etkisine μ opiyat reseptörü aracılık eder ve A118G polimorfizmi opiyat bağımlılığında aday genidir. Çalışmamızın amacı μ opiyat reseptör geninin (*OPRM1*) Türk popülasyonunda bağımlılıkla ilişkisini araştırmaktır.

Bu amaçla 103 bağımlı çalışmaya dahil edildi. Benzer demografik verilere sahip 83 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastalara DSM-IV kriterlerine göre tanı konuldu. Demografik verileri ve madde kullanım öyküsünü almak için bireylere anket uygulandı. Çalışmaya dahil edilen bireylerden kan örnekleri alınarak *OPRM1* polimorfizmi için TNP genotip bakıldı.

Çalışmamızda, bağımlı grubunda G aleli % 16,1 iken kontrol grubunda % 8,6 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak; *OPRM1* A118G gen polimorfizmi ile bağımlılık gelişmesi arasında bir ilişki saptanmış olmakla beraber, klinik uygulamalarda yol göstermesi açısından farklı polimorfizmlerin kombine edildiği farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polimorfizm, *OPRM1*, Madde Bağımlılığı

8. SUMMARY

EFFECT OF μ OPIATE RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS ON ADDICTION

Addiction to opiates and illicit use of psychostimulants is a chronic, relapsing brain disease that, if left untreated, can cause major medical, social, and economic problems. In addition to environmental factors, genetic background plays an important role in the susceptibility toward drugs of abuse. Inter-individual differences underlying drug abuse (such as initiation, addiction, and abstinence) would provide information that might lead to novel treatment and prevention approaches. The opiate receptor mediates the action of morphin and the A118G polymorphism is candidate gene for studies of opiate dependence. The aim of our study was to examine whether μ -opiate receptor gene (*OPRM1*) polymorphism was associated with substance dependence in Turkish population.

103 addicts were included in the study to evaluate the association of variants with addiction. 83 healthy volunteers with similar demographic features were included as a control group. Subjects were conformed to the criteria for opiate dependency as defined by DSM-IV. Demographic questionnaire and drug -taking history questionnaire was employed to collect information. Blood samples were collected and TNP genotyping was done for *OPRM1* genetic polymorphisms

The G allele in Addiction Group was 16,1% and 8,4 % in Control Group. The difference between groups is significant.

In conclusion, there was a significant association between *OPRM1* A118G gene polimorphisms and addicton. However, further studies with combination of several TNP are required for clinical managemet of addicted patients.

Key words: Polymorphism, *OPRM1*, Addiction

9. KAYNAKLAR

1. Durrant R, Adamson S, Todd F. Drug use and addiction: Evolutionary perspective. *Aust NZ J Psychiatry*. 2009; 43:1049-1056.
2. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Baskı, Ankara: Nüve Matbaası, 1981, 347-370.
3. Brust JCM. *Neurobiological Aspects of Substance Abuse*. 2nd Edition, Philadelphia, Elsevier, 2004, 222 ve 385.
4. Uhl GR. The μ opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7752-7755.
5. Befort K. A single-nucleotide polymorphic mutation in the human μ -opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J. Biol Chem* 2001; 276: 3130–3137.
6. Taylor JG, Choi EH, Foster CB, Chanock SJ. Using genetic variation to study human disease. *Trends Mol Med* 2001; 7: 507-12.
7. LaForge K.S. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: Potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 249–268.
8. Merikangas K, Kupfer D J, *Mood disorders:genetic aspects in, Comprehensive Textbook of Psychiatry 6th Edition*. Maryland: Williams& Wilkins, 1995, 1104–1115.
9. Nesse RM. An evolutionary perspective on substance abuse. *Ethol Sociobiol* 1994;15: 339-348.
10. Nesse RM, Berridge KC. Psychoactive drugse in evalutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-66.
11. Sullivan RJ, Hagen EH. Psychotropic substance-seeking: Evolutionary pathology or adaptation? *Addiction* 2002; 97: 389-400.

12. Association AP. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
13. Goforth H, Murtaugh R. Neurologic Aspects of Drug Abuse. *Neurol Clin* 2010; 28:199-215.
14. Kenny PJ. Brain reward systems and compulsive drug use. *Trend Pharmacol Sci* 2007;28:135-141.
15. Vadim Y, Levran O, Proudnikov D. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann NY Acad Sci* 2010;1187:184-207.
16. Ferguson RA, Goldberg DM. Genetic markers of alcohol abuse. *Clin Chim Acta*. 1997 Jan 17;257(2):199-250.
17. Grove W.M. Heritability of substance abuse and antisocial behavior: a study of monozygotic twins reared apart. *Biol. Psychiatry* 1990; 27: 1293–1304
18. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology* 2005; 102: 663–671.
19. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989;45:778-85.
20. Alici T, Uzbay İT. Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 2007; 7: 140-149.
21. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005; 8: 1445-1449.
22. Nestler EJ: Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-218.

23. Oswald LM, Wand GS: Opioids and alcoholism *Physiol Behav* 2004; 81: 339–358.
24. Wise RA. Drug activation on brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51:13-22.
25. Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: A neuro-evolutionary perspective and new “self-report” animal model. *Addiction* 2002; 97: 31-49.
26. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 25-53.
27. Cardinal RN, Everitt BJ. Neurol and psychological mechanisms underlying appetitive learning:links to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:156-162.
28. Lötsch J, Geisslinger G. Are m-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends in Molecular Medicine* 2005;11:82-89.
29. Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri NB: The dopamine containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *Trends Pharmacol Sci* 2003, 24:172-177.
30. Kieffer BL: Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15:615-635.
31. Wandless AL, Smart D, Lambert DG. Fentanyl increases intracellular Ca^{2+} concentrations in SH-SY5Y cells. *Br J Anaesth* 1996; 76: 461-3.
32. Fukuda K. Intravenous Opioid Anesthetics. Miller RD, ed. *Millers Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 379-437.
33. Turan N, Tırtıl L, Koç S. Alkol, Uyuşturucu, Uyarıcı ve Benzeri Madde. *Entoksikasyonların Adli Tıbbi Özellikleri. Klinik Gelişim.* 2009;1:133-140

34. Brust JCM. Neurologic complications of substance abuse. *JAIDS*. 2002; 31:29-34
35. Saddock BJ, Saddock VA. Kaplan's and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th Edition. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2009:1237-1431.
36. Flanagan RJ, Ruprh M, Meredith TJ. An introduction to the clinical toxicology of volatile substances. *Drug Saf* 1990;5: 359-83.
37. Creigler LL, Mark H. Medical Complications of cocaine abuse. *Ital J Neurol*. 1988; 9: 77-81.
38. Sokol RJ, Delaney-Black V Nordstrom B. Fetal Alcohol Spectrum disorder. *JAMA* 2003; 290: 2996-2999.
39. Zukin SR, Zukn Rs. Phencyclidine. Substance abuse: a comprehensive textbook. Baltimore: Williams&Wilkins. 1992, 267.
40. Garber MW, Flaherty D. Cocaine and Sudden Death. *Am Fam Plhysician* 1987; 36: 227-30.
41. Stein MD, Sobota M. Injection drug users: Hospitals care and charges. *Drug Alcohol Depend*. 2001; 64:117-120.
42. Haber P, Demirkol A. Management of injecting drug users admitted to hospital. *Lancet* 2009; 374: 1284-1293.
43. Bierut LJ. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 982–988.
44. Maddux JF, Desmond DP. Heroin addicts and nonaddicted brothers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1984;10:237-248.

45. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008;12: 202-213.
46. Kreek MJ. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 1–26.
47. Pedersen NL. Twin analysis as a potential tool for examining psychosocial factors associated with and preceding smoking behaviors. *Acta Genet Med* 1984; 33: 413–424.
48. Grove WM. Heritability of substance abuse and antisocial behavior: a study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1293.
49. Dannenberg LO, Chen HJ, Tian H, Edenberg HJ Differential regulation of the alcohol dehydrogenase 1B (*ADH1B*) and *ADH1C* genes by DNA methylation and histone deacetylation. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30:928-37.
50. Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 929–937..
51. Rhee SH. Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1256–1264.
52. Matthes HW. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the m-opioidreceptor gene. *Nature* 1996; 383: 819–823.
53. Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM: Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 424-434.

54. Cooper DN. Cytosine methylation and the fate of CpG dinucleotides in vertebrate genomes. *Hum Genet* 1989; 83: 181–188.
55. Gardiner M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987;196: 261–282.
56. Gerra G. Human kappa opioid receptor gene (*OPRK1*) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet.* 2007;144: 771–775.
57. Zhang, H. The *OPRD1* and *OPRK1* loci in alcohol or drug dependence: *OPRD1* variation modulates substance dependence risk. *Mol Psychiatry* 2008;13: 531–543.
58. Haile C, Kosten T, Kosten TR. Pharmacogenetic Treatments for Drug Addictio: alcohol and Opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34: 355-381.
59. Mayer P, Holt V. Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 22: 48-492.
60. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury S. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet* 2000; 58: 250-64.
61. Lanfear DE, Mcload HL. Pharmacogenetics: using DNA to optimize drug therapy. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1179-82.
62. Smouse PE, Chevillon C. Analtical aspects of population-specific DNA fingerprinting for individuals. *Journal of Heredity* 1998; 89: 143-50.
63. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2403-8.
64. Jeffreys AJ, μ rray J, Neumann R. High resolution analysis of haplotype diversity and meiotic crossover in the human TAP2 recombinant hotspot. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 725-33.

65. Mullis KB, Faloona F. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalyzed chain reaction. *Methods Enzimol* 1987; 155: 335-50.
66. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988; 239: 487-91.
67. Stark GR, Wahl GM: Gene Amplification. *Ann Rev Biochem* 1984; 53:447-91
Hoehe, M.R. Human inter-individual DNA sequence variation in candidate genes, drug targets, the importance of haplotypes and pharmacogenomics. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 351–378.
68. Pasternak JJ. An introduction to human molecular genetics: mechanism of inherited diseases. New York: John Wiley and Sons, Inc; 2005.
69. Hayashi PH, Zeldis BJ. Polymerase chain reaction in gastroenterology. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 329-32.
70. Robertson K.D. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000; 1: 11–19.
71. Dennis Lo YM. Clinical Applications of PCR. 3-10, Humana Press Inc, 1998
72. Costa LG, Hodgson E, Lawrence DA, Reed DJ, GreenLee WF. Current protocols in toxicology. New York: John Wiley and Sons, Inc; 2005.
73. Erlich HA. The design and optimization of the PCR. In PCR technology: Principles and applications for DNA amplification. New York: Stockton Press; 1989.
74. Jeffreys AJ, Wilson V, Neumann R, Keyte J. Amplification of human minisatellites by the polymerase chain reaction: Towards DNA fingerprinting of single cells. *Nucl Acids Res* 1988; 16: 953-71.

75. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2002.
76. Kaya A. Elektroforez Yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2002;29:3-7.
77. Özkara AH, Mutasyon Tarama Yöntemleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2003;1:47-53.
78. DiChiara G, Noth RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:185-193.
79. Malhotra AK, Murphy GMJ. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004;161:780-796.
80. McCharty AD, Kennedy JL, Middleton TL. Pharmacogenetics in drug development. *Phil Trans Soc* 2005; 360:1579-88.
81. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RV. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 314-31.
82. Goldstein A. and Naidu A. Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Mol. Pharmacol.* 1989; 36: 265–272.
83. Wendel, B. and Hoehe, M.R. The human μ opioid receptor gene:50 regulatory and intronic sequences. *J Mol Med* 1998;76: 525–532.
84. Contet C, Kieffer BL, Befort K. μ opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 2004; 14:370–378.
85. Uhl GR, Sora I, Wang Z. The μ opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7752–7755.
86. Xin L, Wang ZJ. Bioinformatic analysis of the human μ opioid receptor (OPRM1) splice and polymorphic variants. *AAPS Pharmsci* 2002; 4:23.

87. Hoehe, M.R. et al. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2895–2908.
88. Gelernter, J. et al. Genetics of two m opioid receptor gene (*OPRM1*) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1999;4: 476–483.
89. Town, T. Association of a functional μ -opioid receptor allele (C118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 1999; 88: 458–461.
90. Schinka, J.A. A functional polymorphism within the μ -opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry* 2002;7: 224–228.
91. Gscheidel, N. Five exon 1 variants of m opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 27–31.
92. Rommelspacher, H. Genetic analysis of the μ -opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol* 2001; 24: 129–135.
93. Shi, J. Sequence variations in the m-opioid receptor gene (*OPRM1*) associated with human addiction to heroin. *Hum Mutat* 2002;19:459–460.
94. LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol* 2000; 410:249–268.
95. Befort K. A single-nucleotide polymorphic μ tation in the human μ -opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J Biol Chem* 2001;276: 3130–3137.
96. Wang, D. Single nucleotide polymorphisms in the human μ opioid receptor gene alter basal G protein coupling and calmodulin binding. *J. Biol Chem.* 2001; 276: 34624–34630.

97. Romberg RR, Olofsen E, Bijl H. Polymorphism of μ opioid receptor gene (*OPRM1*:c.A118G) Does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiology* 2005; 102: 522-30.
98. Caraco Y. Variability in alfentanil analgesia maybe attributed to polymorphism in the μ -opioid receptor gene. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 63.
99. Klepstad, P. The A118G polymorphism in the human micro-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1232–1239.
100. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-38.
101. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008; 59: 11–34.
102. Adinoff B. Neurobiologic process in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatri* 2004;12: 305-320.
103. Saitz R. Treatment Of Alcohol And Other Drug Dependence Liver Transplantation 2007; 13: S59-S64.
104. Bevilacqua L, Goldman D. Genes and Addictions *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85: 359–361.
105. Schlaepfer I, Nicole RH, Ehringer MA. The genetic components of alcohol and nicotine co-addiction: From genes to behavior. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:124-134.
106. Mayfield RD, Haris RA, Schuckit MA. Genetic factors influencing alcohol dependence. *British Journal of Pharmacology* 2008;154: 275–287.

- 107.** Hirota T. Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 677–680.
- 108.** Romberg, R. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences. *Anesthesiology* 2004;100: 120–133.
- 109.** Lo¨tsch J. The polymorphism A118G of the human μ -opioid receptor gene decreases the clinical activity of morphine-6- glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002;12: 3–9.
- 110.** Skarke, C Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. Analgesic effects of morphine and morphine-6- glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2008;73: 107–121.
- 111.** Wand G.S, McCaul M, Yang X. The μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:106–114.
- 112.** Hernandez-Avila CA. Association between the cortisol response to opioid blockade and the Asn40Asp polymorphism at the μ -opioid receptor locus (*OPRM1*). *Am J Med* 2003;118: 60–65.
- 113.** Oslin, D.W., Berrettini, W., Kranzler, H.R. A functional polymorphism of the μ opioid receptor gene is associated with response to naltrexone treatment in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1546–1552.
- 114.** Drakenberg K, Nikoshkov A, Horvath M. μ opioidreceptorA118G polymorphism inassociation with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *PNAS* 2006; 20: 7883-7888.

- 115.** Bond C, Laforge KS. Single-nucleotide polymorphism in the human μ opioid receptor gene alters b-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction Proc Natl Acad Sci USA 1998;95: 9608–9613.
- 116.** Beyer A, Koch T, Schroder H et al. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonistmediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human μ -opioid receptor. J Neurochem 2004; 89: 553–60.
- 117.** Bart G, Heilig M, LaForge KS. Substantial attributable risk related to a functional μ -opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in centralSweden. Mol. Psychiatry 2004; 9: 547–549.
- 118.** Bart G, Kreek MJ, Ott J. Increased attributable risk related to a functional μ -opioid receptor gene polymorphism in association with alcoholdependence in central Sweden. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 417–422.
- 119.** Szeto CY, Tang NL, Lee DT. Association between μ opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. Neuroreport 200;1: 1103–1106.
- 120.** Crowley JJ, Oslin DW, Patkar AA. A genetic associationstudy of the μ opioid receptor and severe opioid dependence. Psychiatr Genet 2003;13, 169–173.
- 121.** Nikolov MA, Beltcheva O, Galabova A. No evidence of association between 118A>G *OPRM1* polymorphism and heroin dependence in a large Bulgarian case–control sample. Drug Alcohol Depend 2011; doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.12.026.
- 122.** Bergen A.W, Kokoszka J, Peterson R. μ opioid receptor gene variants:lack of association with alcohol dependence. Mol Psychiatry 1997; 2: 490–494.

123. Kim SA, Kim JW, Song JW. Association of polymorphisms of the μ opioid receptor gene (*OPRM1*) and ethanol-metabolizing enzyme genes with alcoholism in Korean patients. *Alcohol* 2004a; 34: 115-120.
124. Kim SG, Kim CM, Kang DH. Association of functional opioid receptor genotypes with alcohol dependence in Koreans. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004b; 28:986-990.
125. Hernandez-Avila, C.A. et al. 2007. Population-specific effects of the Asn40Asp polymorphism at the μ opioid receptor gene (*OPRM1*) onHPA-axis activation. *Pharmacogenet Genomics* 17: 1031–1038.
126. Deb I, Das S. Roy S. Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon1 of *OPRM1* gene causes alteration in downstream signaling by μ -opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. *J Neurochem* 2010; 112: 486–496.
127. Shi J, Hui L, Xu Y. Sequence variation in the μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) associated with human addiction to heroin. *Hum μ tat* 2002; 4: 459–460.
128. Tan E. C., Tan C. H., Karupathivan U. and Yap E. P. μ opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. *Neuroreport* 2003;14: 569–572
129. Arias A, Feinn R., Kranzler R. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the μ -opioid receptor gene with substance dependence: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2006; 27:262-8.
130. Nishizawa D, Han W, Hasegawa J. Association of μ -opioid receptor gene polyorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population. *Neuropsychobiology* 2006; 53:137-141.
131. Luo X, Kranzler HR, Zhao H. Haplotypes at the *OPRM1* locus are associated with susceptibility to substance dependence in European Americans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 1:97-108.

- 132.** Filliol D. Mice deficient for δ and μ receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 25;195-200.
- 133.** Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol Rev.* 2010;117:623-36.
- 134.** Dell'Osso B, Berlin HA, Serati M, Altamura AC. Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology.* 2010;61:169-79.
- 135.** Torgersen S. Behavioral genetics of personality. *Curr Psychiatry Rep.* 2005 Mar;7(1):51-6.
- 136.** Lerman, C. The functional mu opioid receptor (*OPRM1*) Asn40Asp variant predicts short-term response to nicotine replacement therapy in a clinical trial. *Pharmacogenomics* 2004; 4: 184–192.
- 137.** Lai S, Lai H J. The association between cigarette smoking and drug abuse in the United States. *Addict Dis* 2000; 19: 11-24.
- 138.** Nielsen DA, Ji F, Yuferov V, Genome-wide association study identifies genes that may contribute to risk for developing heroin addiction. *Psychiatr Genet.* 2010; 20: 207-14.

10. EKLER

Bu çalışmanın yapılabilmesi için 'T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM), Yerel Etik Kurul Onayı' alınmıştır.



BAKIRKÖY PROF.DR.MAZHAR OSMAN
RUHSAĞLIĞI ve SINIR HASTALIKLARI
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ETİK KURULU

KARAR

Sayı No:2009/005

03.02.2009

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F.Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencilerinden Doç.Dr.Hülya Türkan'ın "Madde Bağımlılığına Opiat Polimorfizminin Etkisi"ni konu alan doktora tez çalışması 03.02.2009 tarihinde hastanemiz etik kuruluna sunulmuş ve alınacak örneklerin bu çalışma dışında başka amaçla kullanılmaması ve çalışma bitiminde usulüne uygun olarak imha edilmesi koşuluyla yapılmasında tıbbi etik açısından bir sakınca görülmediğine oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Dr.Niyazi Uygun Başkan	Psikiyatrist Klinik Şefi	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Erkek		X	
Doç.Dr.Hüsnü Erkmen Üye	Psikiyatrist Klinik Şefi	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Erkek		X	
Doç.Dr. M.Ermin Ceylan Üye	Psikiyatrist, Klinik Şefi Farmakoloji Doktoru	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Erkek		X	
Doç.Dr. Baki Arpacı Üye	Nörolog Klinik Şefi	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Erkek		X	
Doç.Dr.Solmaz Türkcan Üye	Psikiyatrist	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Kadın		X	
Dr. Mehmet Uhri Üye	Patoloji Uzmanı	Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Erkek		X	
Dr. Nilgün Kara Uzun Üye	Biyokimya Uzmanı	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Kadın		X	
Dr. Tehmine Güneş Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Kadın		X	
Emre Gökmen Üye	Eczacı	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	Erkek		X	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Dr. Ercan KURT
Başhekim

ANKET FORMU

1.Yaş:.....

2.Doğum Yeri.....

3.Cinsiyet: 1. () Kadın 2. () Erkek

4.Boy.....Kilo.....

5.Medeni durum

()Bekar () Evli () Ayrı yaşıyor () Boşanmış () Beraber yaşıyor

6. Eğitim düzeyi

() İlköğretim () Lise () Üniversite () Lisans Üstü () Doktora

7. Mesleği:.....

8. Yaşama şekli

() Ailesi hayatta ve ailesi ile yaşıyor () Ailesi hayatta ama yalnız yaşıyor

() Ailesi hayatta değil

12.Kullanılan maddeler ve kullanma süreleri.....

13. Başlama Yaşı.....

14. Başlama nedeni

() Merak () Arkadaş etkisi () Ailesel problemler () Ekonomik sıkıntı

15.Ailede madde kullanan başka birey varlığı

() Yok () Var Yakınlığı.....

16. Madde kullanmaya başlamadan önce sigara tiryakiliği

() Hayır ()Evet.....paket/gün

17. Bilinen fiziksel yada psikolojik rahatsızlığınız var mı?

() Hayır ()Evet

18. Eğer cevabınız evet ise rahatsızlığınızın tanısı ve aldığınız tedavi?.....

19. Bilinen genetik bir hastalığınız varmı?

20. Eğer cevabınız evet ise rahatsızlığınızın tanısı?

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu araştırmanın amacı madde bağımlılığı ve genetik yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

1. Çalışmanın Amacı Ve Arka Plan:

İnsan vücudunun en küçük yapı taşı DNA adını almaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık % 99.9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki küçük farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu farklar fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, infeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar oluşturmaktadır.

Bu araştırmada da ülkemizde giderek büyüyen sosyal bir problem olan madde bağımlılığının opiyat reseptör polimorfizmi ile ilişkisi olup olmadığının araştırılarak sonuçlarının bu toplumsal probleme ışık tutması amaçlanmaktadır.

Bu olur formu çalışma hakkında size ayrıntılı bilgi vermektedir. Çalışma size anlatıldıktan sonra eğer katılmak istiyorsanız bu formu imzalamanız istenecektir.

2. Çalışmanın İşleyişi (Prosedürler):

Bu çalışma kapsamında, çalışmayı katılmayı kabul etmeniz halinde tıbbi özgeçmişiniz ve kişisel özelliklerinizle ilgili bir anket formu nu doldurmanızı takiben, sizden 10 cc kan alınacaktır. Kan alınma işlemi, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sırada sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızın 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız.

Ankette vereceğiniz cevaplar gizli tutulacaktır ve sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Çalışmaya katılmaktan herhangi aşamada vazgeçmeniz halinde verileriniz kullanılmayacaktır.

Çalışmaya katılmanız durumu nda ankette cevaplarınızı ilgili bölüme (x) işareti koyarak belirtiniz. Tüm soruları cevaplandırmanız, araştırmamızın beklenen amaçlarına ulaşması için önemlidir.

3.Potansiyel Riskler Ve Rahatsızlıklar:

Kan alma işlemi sırasında baş dönmesi, göz kararması, halsizlik, terleme veya bulantı gibi şikayetleriniz olabilir. Bu şikayetler geçici olup kan alma işlemi sonrası hemen ayağa kalkmayıp 5-10dakika dinlenme ile geçecektir. Kan alınmasının yan etkisi en fazla damarın patlaması durumu nda morarma olup birkaç gün içinde kaybolacaktır.

4. Potansiyel Yararlar:

Bu çalışma ülkemizde madde bağımlılığına etnik ve genetik yakınlığımız olup olmadığını ortaya çıkaracaktır. Çalışma sonuçları ilerde genetik yatkınlık saptanan bireylerin madde bağımlısı olmalarını önlemede yada madde bağımlılarına yönelik genetik tedavilerin geliştirilmesinde faydalı olabilecektir.

5. Katılıma Son Vermek:

Bu çalışmaya katılmanız tümu yle gönüllüdür, katılmak zorunda değilsiniz. Tedaviniz ve doktorunuzun size karşı olan tutumu bu çalışmaya katılıp katılmama kararınızdan etkilenmeyecektir. Katılmayı reddetmek başka yararlarınızı etkilemeyecektir. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde katılmayı kabul ettiğinize dair olur formu nu imzalamanız gerekecektir. Katılmayı kabul ettiğinizde başka yararlarınız etkilenmeden her zaman için çalışmayı bırakabilirsiniz.

Çalışma süresince ne zaman isterseniz , daha fazla bilgi için Doç. Dr. Hülya Türkan'a Kasımpaşa Asker Hastanesi, Anestezi Servisi adresinden ve 0 212 238 54 00 numaralı telefonda veya Uz. Dr. Kenan Eren'e, Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği adresinden ve 0 212 543 65 65 numaralı telefonda başvurabilirsiniz.

Sayın Dr.....tarafından Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukardaki bilgiler bana

anlatıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırma için hazırlanmış bilgilendirilmiş olur belgesini okudum. Araştırma doğası, amacı, süresi, öngörülebilir risklerini ayrıca benden ne beklendiğiyle ilgili açıklamaları öğrendim.

Araştırıcıya önceden olan ve řu andaki hastalıklarım, kullandığım ilaçlarla ilgili tüm bilgileri verdim .

Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılaçağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum, bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı rededersem, bu durumu n tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım. Kendi başıma belirli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyetle ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı ve Soyadı:

Adresi ve Telefon Numarası:

Tarih:

DOÇ. DR. HÜLYA TÜRKAN'IN ÖZGEÇMİŞİ

Adı : Hülya

Soyadı : Türkan

Doğum Yeri/Tarihi : Ankara/28.05.1963

Yabancı Dil : İngilizce, Almanca

Eğitim :

1970-1973 Erzurum Dumlu İlkokulu

1973-1976 Ankara Demetevler Ortaokulu

1976-1979 Ankara Demetevler Lisesi

1979-1980 ODTÜ Kimya mu hendisliği Fakültesi İngilizce Hazırlık

1980-1986 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Tıp Doktoru)

1987-1991 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (Araştırma Görevlisi)

4.11.1998 Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı Doçentliği

2004-2006 G.Ü. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eğitim Bilimleri AD, Eğitim Yönetimi ve Denetimi, Yüksek Lisans.

Mesleki Kurslar :

Yurtiçi:

1.TSK Almanca Temel Subay, Karamu rselbey Eğitim Merkezi Komu tanlığı , 4 Eylül 1995-2 Şubat 1996.

2.Bölgesel Afet ve Travma Sisteminde Liderlik Kursu, 22-27 Ocak 2001, Ankara

3.Uluslararası Travma Yönetimi Geliştirme Kursu, 1-6 Eylül 2002, Ankara

4.Öğretmen Yetiştirme, 13 Mayıs 2002- 21 haziran 2002, Eğitim ve Doktrin Komu tanlığı

5.Uluslararası Havadan Tıbbi Tahliye ve Kritik Hasta Bakımı Kursu, 12-17 Temmu z 2004, Ankara.

Yurt Dışı:

- 1.Kardiyopulmer Resüsitasyon.Sonrası Serebral Resüsitasyon-Yoğun Bakım, 2002-2003, George Washington University Hospital, Department of Critical Care (Staj Tahsil) (Research Fellow)
- 2.ACLS (İleri Kardiyak Yaşam Desteği) Kursu, 28- 29 Mayıs 2003, National Naval Medical Center, Washington DC-USA
- 3.ATLS (İleri Travma Yaşam Desteği) Kursu, 25-26 Haziran 2006, National Naval Medical Center, Washington DC- USA
- 4.European Resuscitation Council (ERC) (ALS Provider (İleri Yaşam Desteği) Kursu, 6-8 Eylül 2004, Budapeşte-Macaristan.
- 5.ERC Instructor Course 16-19 Mart 2006, İstanbul.
- 6.Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan ve ventilatörden ayrılmayan hastaların ayrılmasında kullanılacak teknik geliştirme. 1 Kasım 2006-20 Şubat 2007, George Washington University Hospital, Department of Critical Care (Research Fellow) (TUBİTAK Projesi)
- 7.Yoğun bakımda hasta yönetimi, Erasmus University Hospital, Department of Critical Care(Hasta Yönetimi), 1 Mart–25 Nisan 2008.
- 8.Yoğun bakımda renal filtrasyon ve ECMO uygulamaları. Erasmus University Hospital, Department of Critical Care (Hasta Yönetimi), 23 Kasım-23 Aralık 2010

Üyelikleri :

Ulusal :

- 1.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
- 2.Yoğun Bakım Derneği
- 3.Resüsitasyon Derneği (Ulusal Eğitici Görevi)

Uluslararası :

European Resuscitation Council (Uluslararası Eğitici Görevi)

YURT DISI YAYINLAR

1. **Hülya TÜRKAN**, A.Hikmet SÜER, Cengiz BEYAN, Atilla YALÇIN: Propofol does not affect platelet aggregation. Eur. J. Anaesthesiology, 13:408-409, 1996
2. **Hülya TÜRKAN**, A.U.Ural, Cengiz BEYAN, Atilla YALÇIN: The effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation. Eur. J. Anaesthesiology, 16:156-159, 1999.
3. **Hülya TÜRKAN**, Barbaros BAYKAL, Tahir ÖZİŞİK: Mill. Med. 167: 9: 723, 2002.
4. **Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Lale KARABIYIK, Derya GÜNER, Kürşat KAPTAN, Türker ÇETİN. The effects of desflurane on human platelet aggregation in vitro. Int J Hematol.80(1):91-3, 2004
5. **Hülya TÜRKAN**, Neslihan BUKAN, Ahmet SAYAL, Ahmet AYDIN, Hakan BUKAN. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and trace elements.Biol Trace Elem Res. 102(1-3):105-12, 2004.
6. **Hülya TÜRKAN**, Ahmet AYDIN, Ahmet SAYAL. Effect of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress Due to Occupational Exposure. World J Surg. 29(4):540-2, 2005.
- 7.Barbaros BAYKAL, Serkan ŞENER, **Hülya TÜRKAN**.Scapular manipulation technique for reduction of traumatic anterior shoulder dislocations: experiences of an academic emergency department.Emerg Med J.22(5):336-8, 2005.
8. **Hülya TÜRKAN**: Experiences after the earthquake. Journal of Emergency Medicine. J. Emerg. Med. A221 (1): 79-81, 2001.
9. Guillermo GUTIERREZ, **Hülya TÜRKAN** Intramucosal-arterial Pco2 gap does reflect tissue dysoxia. Critical Care 7:243-244, 2003.
10. **Hülya TÜRKAN**: I would like to share our readiness for the next earthquake after the heaviest one in Turkey in 1999. Mil Med. Sep; 169 (9):v-vi, 2004.
11. **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER, Harun TUĞCU, Ronald PAULDİNE.Considerations in the Aeromedical Evacuation of a Critically Ill: Blast Victim:Lessons Learned.Mil Med.171(17);586,2006.
12. Lale KARABIYIK, **Hülya TÜRKAN**, Tahir ÖZİŞİK, Mehmet Ali SARAÇLI, Taner HAZNEDAROĞLU.Effects of sevoflurane and/or nitrous oxide on bacterial growth in vitro culture conditions. J. Anesth. 21(3):436-8,2007.

13. Hülya TÜRKAN, Barboros BAYKAL, Lale KARABIYIK, Tahir ÖZİŞİK: Interscalene Block for Shoulder Surgery.Balkan Military Medical Review, 4(1-2):56-58,2001.

14. Hülya TÜRKAN, Ahmet AYDIN, Ahmet SAYAL, Bensu KARAHALİL..The Effect of Sevoflurane and Desflurane on Markers of Oxidative Status in Erythrocyte.Toxicol Ind Health 2011 27:181.

YURTIÇİ YAYINLAR

1. Figen SAĞLAM, Nurettin BAYHAN, **Hülya TÜRKAN**: Devamlı epidural analjezi ile çok seanslı perkütan ultrasonik litotripsi. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmu ası, 17:191-192, 1989
2. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Tayfun GÜLER, **Hülya TÜRKAN**: Bir teknik: Axiller plexus brakialis blokajında periferik sinir stimulatorü uygulaması. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmu ası, 17:312, 1989
3. Nurettin BAYHAN, Tayfun GÜLER, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**: Carlens çift lümenli lüp ile sağlanan ventilasyonun arter kan gazlarına etkisi. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmu ası, 18:161-164, 1990.
4. M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Tayfun GÜLER: Kısa süreli jinekolojik operasyonlarda subanestezi dozda ketamin anestezisinin farklı yöntemlerle uygulanması. GATA Bülteni, 32: 295-301, 1990.
5. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Tayfun GÜLER, **Hülya TÜRKAN**: Erken postoperatif dönemde oksijen tedavisinin arteryel oksijen saturasyonuna etkilerinin değerlendirilmesi. GATA Bülteni, 33:813-819, 1991.
6. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Tayfun GÜLER, **Hülya TÜRKAN**: Tek akciğer ventilasyonu ile sağlanan anestezi sırasında SaO₂ ve azot protoksitin etkisi. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmu ası, 19:22- 24, 199
7. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Tayfun GÜLER : Ağrısız doğumda epidural yolla fentanyl+bupivacaine kombinasyonunun kullanımı.Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası, 19:162-165, 1991.

8. Nurettin BAYHAN, M. Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan Pilli, M.Nurlu KUTMAN, **Hülya TÜRKAN**, M.Emin ORHAN: Kronik obstrüktif akciğer problemlili olgularda anestezi idamesi: Halotan ve isofloranın karşılaştırılması. GATA Bülteni, 34:533-545, 1992.
9. Nurettin BAYHAN, Atilla YALÇIN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Ekrem ABAYLI, **Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Aşkın IŞİMER: Epidural anestezide kullanılan mepivacaine'in trombosit agregasyonuna etkisi. GATA Bülteni, 34:889-893, 1992.
10. Nurettin BAYHAN, Atilla YALÇIN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Ekrem ABAYLI, **Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Aşkın IŞİMER: Epidural anestezi uygulamasında kullanılan bupivakain'in trombosit agregasyonuna etkisi. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası.20:345-348,19
11. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Tayfun GÜLER: Devamlı epidural katater konularak yapılan operasyonlarda postoperatif analjezi sağlamada clonidine. Ağrı, 4(2):43-47, 1992.
12. Atilla YALÇIN, Cengiz BEYAN, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Ekrem ABAYLI, M.Erdal GÜZELDEMİR, Aşkın IŞİMER: Preanestezik stresin trombosit agregasyonuna etkisi. Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 2(1):49-52, 1992.
13. M.Erdal GÜZELDEMİR, Nurettin BAYHAN, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**: Orta kulak operasyonları anestezisinde nitrogliserin ile kontrollü hipotansiyon. Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası, 21:228-233, 1993.
14. M.Erdal GÜZELDEMİR, Nurettin BAYHAN, **Hülya TÜRKAN**, Ahmet NAS, Ercan KURT: Propofol+fentanil ve propofol + alfentanil infüzyonları ile sağlanan anestezi uygulamasında hemodinami ve uyanma kriterlerinin karşılıklı değerlendirilmesi. Türk Anest. ve Rean.Cemiyeti Mecmuası, 21:286-288, 1993.
15. M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Gökhan PİLLİ, Kenan ERK: Postanestezik titreme komplikasyonunda IV klonidin kullanılması (Ön Çalışma). Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası, 21:357-360, 1993.
16. **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, Kenan ERK: Postoperatif analjezi sağlamada epidural yolla fentanil + klonidin kombinasyonu uygulaması. Ağrı, 5(2):29-31, 1993.
17. Atilla YALÇIN, Cengiz BEYAN, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Ekrem ABAYLI, M.Erdal GÜZELDEMİR, Aşkın IŞİMER:Epidural anestezide kullanılan prilocaine'in trombosit agregasyonuna etkisi. GATA Bülteni, 35:231-235, 1993.

- 18. Hülya TÜRKAN**, A.Hikmet SÜER, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, Kenan ERK: Obstetrik analjezi sağlamada epidural kataterden sürekli infüzyon ve aralıklı enjeksiyon yöntemlerinin karşılaştırılması. GATA Bülteni, 35:1001-1008, 1993.
- 19. M.Erdal GÜZELDEMİR, Hülya TÜRKAN**, Atilla ERGİN, Volkan ACAR, Nurettin BAYHAN: İntraplevral bupivacaine'in torakotomi ve kolesistektomi sonrası ağrı üzerine etkisi. Ağrı,6:34-38, 1994.
- 20. M.Erdal GÜZELDEMİR, Hülya TÜRKAN**, Cevat CAN, Gökhan PİLLİ, Güzin OBA: Sıçanlarda intraplevral ketoralak tromethamin uygulamasının histopatolojik etkileri. Ağrı, 7(1),26-29, 1995.
- 21. Hülya TÜRKAN**, Barbaros BAYKAL, Can SOLAKOĞLU, Tahir ÖZİŞİK, Cumhuriyet BİLGİ : Omuz Yaralanmalarına Acil Servislerde Yapılan müdahalelerde İnterskalen Blokaj Uygulamaları. Acil Tıp Dergisi, 1(1): 6-11,2001
- 22. Lale KARABIYIK**, Aydan BİRİ, Gülay KILIÇ, **Hülya TÜRKAN**, Ömer KURTİPEK: Effect of Nitrous Oxide On The Growth Of Escherichia Coli In Culture Conditions: A Preliminary Study. Gazi Medical Journal12:45-48,2001.
- 23. Hülya TÜRKAN**, Suat Hayri UĞURBAŞ, Atilla A. ELHAN : Fastrach Laringeal Maskenin Göz İçi Basınca Etkisi.Oftalmoloji Dergisi. 9(2):129-132,2002.
- 24. Hülya TÜRKAN**, Barbaros BAYKAL, Can SOLAKOĞLU, Tahir ÖZİŞİK, Cumhuriyet BİLGİ: Omuz Yaralanmalarına Acil Servislerde Yapılan müdahalelerde İnterskalen Blokaj Uygulamaları. Acil Tıp Dergisi,1(1):6-11, 2001.
- 25. Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER: Laringeal Tüpün Acil Hava Yolu açıklığı Sağlamada Tecrübesiz Personel Tarafından Kullanımının Maket Üzerinde Değerlendirilmesi.Türkiye Acil Tıp Dergisi 4 (2), 68-71, 2004.
- 26.Serkan ŞENER**, Veli GÜLER, **Hülya TÜRKAN**: Eğitim Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Erişkin/Pediyatrik Temel ve İleri Yaşam Desteği Bilgi Düzeyleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 4:4, 155-159, 2004.
- 27.Hülya TÜRKAN**, Mustafa SERİNKEN, Serkan ŞENER, Orhan ÇINAR, Ali Tansel, Murat EROĞLU. Çeşitli meslek gruplarının erişkin temel yaşam desteği bilgi ve beceri düzeylerinin değerlendirilmesi. Acil Tıp Dergisi. 5(3):128-132, 2005.
- 28. M.Erdal GÜZELDEMİR**, Ercan KURT, Sadettin GÖKIRMAK, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN: Elektrik arızasına bağlı intraoperatif kardiyak arrest (olgu sunumu) . Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası. 22:229-230, 1994.

29. Turgut KÖKSEL, Işık DİLEK, Özcan ÇIKLATERLİOĞLU, Altay BEDÜK, Gökhan ACKA, **Hülya TÜRKAN**: Odontoid kırıklarda transoral odontoidektomi ve internal fiksasyon: Teknik not. Turkish Neurosurgery, 6:44-47, 1996.
30. **Hülya TÜRKAN**: Acil Tıp' da Anesteziyoloji Terminolojisi. Acil Tıp Dergisi, 2(1): 69-74, 2002.
31. **Hülya TÜRKAN**, Harun TUĞCU: 2000-2004 Yılları Arasında Yüksek Sağlık Şurasında Değerlendirilen Acil Servislerle İlgili Tıbbi Uygulama Hataları. Gülhane Tıp Dergisi, 46 (3): 226-231, 2004.
32. **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER. Editöre Mektup. Gülhane Tıp Dergisi. 46 (4):366, 2004.
33. **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER, Harun TUĞCU: Acil serviste uygunsuz konsültasyon hizmeti ve mediko-legal yönü, Acil Tıp Dergisi.5(3):138-141,2005.
34. Orhan ÇINAR, **Hülya TÜRKAN**, Ethem DÜZOK, Serkan SENER, Ahmet UZUN, Murat DURUSU, Murat EROĞLU. Do we know how to use oxygen properly in emergency Department? Journal of Clinical and Analytic Medicine, 261:1-3,2010.
34. **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, Kenan ERK: Mekanik ventilasyon tedavi prensipleri. Sendrom, Temmu z, 58-63, 1993.
35. **Hülya TÜRKAN**: Travma cerrasında anestezi: Preoperatif değerlendirme ve hazırlık. Sendrom, Nisan, 39-41,1994.
36. **Hülya TÜRKAN**: ARDS'de tanı, klinik ve tedavi. Sendrom, Temmu z 47-51, 1995.
37. **Hülya TÜRKAN**: Yeni doğan bakımı ve resusitasyonu. Deniz Tıp Bülteni, 28:114-119, 1995.
38. **Hülya TÜRKAN**, Serkan YILMAZ, Serkan ŞENER: Havadan Tıbbi Tahliye ve Kritik Hasta Bakımı. Sendrom, Eylül, 47-57, 2005.

YURT DIŞI BİLDİRİLER

1. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN** :The effects of bupivacaine, mepivacaine and prilocaine on platelet aggregation. May 12-16,1993, Brussels, Belgium. **Brit J Anaesth 70 (S1): 63(A123), 1993**

- 2. Hülya TÜRKAN**, Barboros BAYKAL, Tahir ÖZİŞİK: Interscalene Block for Open Shoulder Surgery: Five Years Experience.19th Annual ESRA Congress European Congress, September 21-24, 2000, Roma- Italy.
- 3.Hülya TÜRKAN**. New Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation. 1th World Congress of Emergency Military Contingency Medicine, June 5-8, 2002, Kemer, Turkey.
- 4.Hülya TÜRKAN**. The importance of teaching method in Cardiopulmonary Resuscitation. 38th World Congress of Military Medicine. October 4-9, 2010, Kuala Lumpur-Malaysia.
- 5. Hülya TÜRKAN**, A.Hikmet SÜER, M.Erdal GÜZELDEMİR, Güzin EVREN: Histopathological effects of intrapleural clonidine in rats.3rd Congress of European Society of Anaesthesiologists, Brit J Anaesth 74:267, 1995.
- 6. Hülya TÜRKAN**, A.Hikmet SÜER, Cengiz BEYAN, Atilla YALÇIN. Propofol does not effect platelet aggregation. 3rd Congress of European Society of Anaesthesiologists, April 29-May 3, 1995, Paris, France.Brit J Anaesth .
- 7. Hülya TÜRKAN**: Alternative manipulation of laryngoscopy in difficult airway. 10th European Congress of Anesthesiology. June 30-July 4 1998, Frankfurt, Germany.
- 8. Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Lale KARABIYIK, Derya GÜNER, Kürşad KAPTAN, Türker ÇETİN. The In Vitro effect of Desflurane on Platelet Aggregation. 29th World Congress of International Society of Hematology, August 24-28, 2002, Seul, Korea.
- 9. Arzu BALKAN, Hülya TÜRKAN**, Metin ÖZKAN, Ahmet SAYAL, Ahmet AYDIN, Necmettin DEMİRCİ. Does the antioxidant level increase after the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease every time? 24th International symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. March 30-April 2, 2004, Brussels-Belgium.
- 10. Hülya TÜRKAN**, Orhan ÇINAR, Ali TANSEL, Murat DURUSU, Assesment of Medical and Nonmedical Personel's knowledge and Practices on Basic Life Support in Turkey. 7th European Resuscitation Congress, September 6-11, 2004, Budapeşte, Macaristan.
- 11. Hülya TÜRKAN**, A.Hikmet SÜER, M.Erdal GÜZELDEMİR, Cevat CAN, Gökhan PİLLİ, Güzin OBA: Histopathological effects of intrapleural ketorolac tromethamine in

rats. 9th European Congress of Anaesthesiology, October 2-7,1994, Jerusalem, Israel.

12. Hülya TÜRKAN, A.Hikmet SÜER, Cengiz BEYAN,Atilla YALÇIN: The effects of hydroxyethyl starch (HES) on blood coagulation and hemostasis. 11th World Congress of Anaesthesiologists, April 14-20, 1996, Sydney,Australia.

13. Hülya TÜRKAN: Axillary brachial plexus blockade: Evaluation of three technique. 3rd Congress of Balkan Military Medical Committee, May, 10-13, 1998, Athens, Greece.

14. Hülya TÜRKAN: The effect of the combination of midazolam and fentanyl on recovery from anaesthesia.4rd Congress of Balkan Military Medical Committee, June 6-10, 1999, Bucharest-Romania.

15. Hülya TÜRKAN: Raising and raping of the legs prevent hypotension following spinal anaesthesia. XIIth World Congress of Anaesthesiologists, June 4-8, Haziran, 2000, Montreal-Canada.

16. Sami ÖNDER, Tahir ÖZBAY, Mehmet AKYÜZ, Hülya TÜRKAN: The Effect of Midazolam Premedication on the Spinal Anesthesia for Apendectomy Operations. 5th Congress of Balkan Military Medical Committee, September 25-28, 2000, Ankara,Turkey.

17. Sami ÖNDER, Hülya TÜRKAN: Intravenous Regional Anesthesia With 0.5% Lidocaine or Low Dose Lidocaine 0.3%, Fentanyl 0.05mg, Atracurium 8mg Combination. 5th Congress of Balkan Military Medical Committee, September 25-28, 2000, Ankara,Turkey.

18. Hülya TÜRKAN, Barbaros BAYKAL, Can SOLAKOĞLU, Tahir ÖZİŞİK, Cumhuriyet BİLGİ: Interscalene Blockade for Shoulder Injuries in the Emergency Department. 1th Multinational Middle Eastern Conference on Emergency Medicine, October 4-7, 2001, İstanbul, Turkey.

19.Tolga UYUKLU, Tahir ÖZİŞİK, Mehmet YAŞAR, **Hülya TÜRKAN**, Cengiz KAYAHAN: Ambulance Services in Department of Emergency Medicine, Gülhane Military Medicine Academy. 1th Multinational Middle Eastern Conference on Emergency Medicine, October 4- 7, 2001,İstanbul, Turkey.

20. Barbaros BAYKAL, Vecihi KIRDEMİR, Sabri ATEŞALP, Hülya TÜRKAN, Tahir ÖZİŞİK. Missed Musculoskeletal Conditions in Multitrauma Patients. 11th World

Congress of Emergency Military Contingency Medicine, June 5-8, 2002, Kemer, Turkey.

21. Lale KARABIYIK, **Hülya TÜRKAN**, Mehmet Ali Saraçlı, Levent Doğançlı, Tahir Özişik Effect of sevoflurane and/or Nitrous Oxide on Bacterial growth in vitro A268 Culture Conditions Graduate Assembly in Anesthesiology, December 6-10, 2002, New York, USA.

22. **Hülya TÜRKAN**, Ahmet AYDIN, Ahmet SAYAL, Cemal AKAY, Cengiz BEYAN. Effect of Volatile Anesthesia on the Oxidative Metabolism of Human Plasma and Erythrocytes. 13th World Congress of Anaesthesiologists, April 18-23, 2004, Paris, France.

23. **Hülya TÜRKAN**, Ahmet AYDIN, Ahmet SAYAL, Cemal AKAY. Effect of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress due to Occupational Exposure. 13th World Congress of Anaesthesiologists, April 18-23, 2004, Paris, France.

24. Hülya TEMİZER, **Hülya TÜRKAN**, Tahir ÖZİŞİK, Elvan SÖNMEZ, Nurhan TURGUT, Meryem PEHLİVANLI, Raife ERASLAN, Emine KADER, Nurten KAYA. New Approach for Prehospital Patients Care in Turkish Army Forces: Ambulance and Emergency Technician. 9th Congress of Balkan Military Medical Committee, June 21-24, 2004, Antalya, Turkey.

25. Hülya TEMİZER, **Hülya TÜRKAN**, Elvan SÖNMEZ, Nurhan TURGUT. The Importance of Training Laboratory in Education. 9th Congress of Balkan Military Medical Committee, June 21-24, 2004, Antalya, Turkey.

26. **Hülya TÜRKAN**, Mustafa TEMİZER, Murat EROĞLU, Haluk İLHAN, Özgür DURAN. Knowledge of basic Life Support Among the Army. 9th Congress of Balkan Military Medical Committee, June 21-24, 2004, Antalya, Turkey.

27. **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER. Laryngeal tube and its advantages in emergency management of airway. 15. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumu . May 12-14, 2005, İstanbul.

28. **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER, Harun TUĞÇU, Ronald PAULDINE. Considerations in the aeromedical evacuation of a critically ill blast victim: Lessons learned 15. Uluslararası Yoğun Bakım sempozyumu . May 12-14, 2005, İstanbul.

29. **Hülya TÜRKAN**, Experiences after the earthquake. 14th World Congress of Anaesthesiologists, March 2-7, 2008, Cape Town, South Africa.

YURTIÇİ BİLDİRİLER

1. Tahir ÖZİŞİK, **Hülya TÜRKAN**: Doğal Afetlerin Tıbbi Yönetimi. Deprem ve Travma Sempozyumu , 5-6 Mayıs 2000, Ankara-Türkiye.
2. **Hülya TÜRKAN**, Ali SIZLAN, Tahir ÖZİŞİK: Depremden Çıkarılan Dersler. Deprem ve Travma Sempozyumu , 5-6 Mayıs, 2000, Ankara-Türkiye.
3. Nurettin BAYHAN, Tayfun GÜLER, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**: Toraks cerrahisinde carlens çift lümenli tüpleri ile uygulanan anestezi esnasında tek akciğer ventilasyonun arter kan gazları üzerine etkileri. XXIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 25-27 Eylül 1998, Samsun
4. Nurettin BAYHAN, M.Erdal, GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Tayfun GÜLER: Devamlı Epidural Katater Konularak Yapılan Operasyonlarda Postoperatif Analjezi Sağlamada Clonidine. XXIV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. 7-10 Kasım 1990, Antalya.
5. Tahir ÖZİŞİK, **Hülya TÜRKAN**: Afetlerin Tıbbi Yönetimi, SOSYAL HİZMET SEMPOZYUM KİTABI, Aydınlar Basımevi, Ankara, s.310-326, 2002
6. Tahir ÖZİŞİK, **Hülya TÜRKAN**: NBC Ortamında Acil Sağlık Hizmetleri D471 Acil Servis ve Acil Servisler Arası koordinasyon Sorunları Sempozyumu . 8-9 Aralık, 2003, İzmir.
7. **Hülya TÜRKAN** : Temel Yaşam Desteği. I. Ulusal Afet Tıbbi Kongresi. 26-30 Haziran 2004, Antalya.
8. Lale KARABIYIK, Semra SARDAŞ, E. ALHAYIROĞLU, **Hülya TÜRKAN**, A.E. KARAKAYA Desfluran ile Sevofluranın Genotoksik Etkilerinin Tavşan Lenfositlerinde Tek Hücre Jel Elektroforez. XXVIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Ekim 2002, Antalya.
9. **Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Lale KARABIYIK, Derya GÜNER, Kürşet KAPTAN, Türker ÇETİN. Desfluranın Trombosit Agregasyonu Üzerindeki In Vitro Etkisi. XXVIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Ekim 2002, Antalya.
10. Derya GÜNER, Lale KARABIYIK, **Hülya TÜRKAN**, Zeynep ÇAPAN, B. DİKMEN. Desfluran ve Sevofluranın İmmun Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. XXIX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Kasım 2003.

- 11. Hülya TÜRKAN**, Ahmet SAYAL, Ahmet AYDIN, Cemal AKAY, Cengiz BEYAN. Sevofluran ve Desfluran'ın doku antioksidan seviyelerine etkisinin deneysel rat modelinde araştırılması. XXX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. 1-5 Aralık 2004, Antalya.
- 12. Hülya TÜRKAN**, Neslihan BUKAN, Ahmet AYDIN, Ahmet SAYAL, Cemal AKAY, Cengiz BEYAN. Desfluran ve Sevofluran'ın eritrosit oksidatif stres, antioksidan enzim aktiviteleri ve eser element seviyeleri üzerine etkisi. XXX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. 23-27 Aralık 2005, Antalya.
- 13.** Atilla YALÇIN, Cengiz BEYAN, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Ekrem ABAYLI, M.Erdal GÜZELDEMİR, Aşkın IŞİMER: Preanestezik stresin trombosit agregasyonuna etkisi. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 21-25 Ekim 1991, İstanbul.
- 14.** Atilla YALÇIN, Cengiz BEYAN, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Ekrem ABAYLI, M.Erdal GÜZELDEMİR, Aşkın IŞİMER: Epidural anestezide kullanılan bupivacaine, mepivacaine ve prilocaine'in trombosit agregasyonuna etkisi. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 21-25 Ekim 1991, İstanbul.
- 15.** Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan Pilli, M.Nurlu KUTMAN, **Hülya TÜRKAN**, M.Emin ORHAN: Kronik obstrüktif hastalıklı olgularda anestezi idamesi: Halotan ve isofluran'ın karşılaştırılması. v XXV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 18-23 Ekim 1991, Marmaris.
- 16.** Nurettin BAYHAN, Atilla YALÇIN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Ekrem ABAYLI, **Hülya TÜRKAN**, Cengiz BEYAN, Aşkın IŞİMER: Epidural anestezi uygulamasında kullanılan bupivacaine'in trombosit agregasyonuna etkisi. XXV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 18-23 Ekim 1991, Marmaris.
- 17.** Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**, Atilla Ergin: Diz protezi cerrahisinde postoperatif egzersizleri kolaylaştırmak için siyatik ve femoral sinir blokajı uygulaması. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.
- 18.** Nurettin BAYHAN, M.Erdal, GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Gökhan PİLLİ, Kenan ERK: Postoperatif analjezi sağlamada epidural yolla Fentanil + klonidin kombinasyonu uygulaması. v XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.
- 19.** Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Gökhan PİLLİ: Obstetrik analjezi sağlamada epidural kateter aracılığı ile enjeksiyon yöntemlerinin

karşılaştırılması. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

20. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**, İsmet GÖKÇİMEN, Gökhan KIRTUNÇ: Ortopedik cerrahide hidroksietil starch kullanımı(HES). XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

21. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**, M.Emin ORHAN: Orta kulak cerrahisinde nitrogliserin ile kontrollü hipotansiyon uygulaması. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

22. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**, M.Emin ORHAN: Mikroskopik kulak cerrahisinde sodyum nitroprussidin esmolol ile birlikte kontrollü hipotansiyonda kullanılması.XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

23. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, Gökhan PİLLİ, **Hülya TÜRKAN**: Orta kulak cerrahisinde kontrollü hipotansiyonda esmolol. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

24. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN** , Gökhan PİLLİ, M.Emin ORHAN: Postanestezik titreme komplikasyonunda IV klonidin kullanılması. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

25. Nurettin BAYHAN, M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Gökhan PİLLİ: Seksiyo-sezaryen operasyonlarında indüksiyon ve idamede thiopental ile propofol'ün karşılaştırılması. XXVI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 22-25 Haziran 1992 İstanbul.

26. M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN** , Nurettin BAYHAN, Gökhan PİLLİ,Atilla ERGİN: İntraplevral Klonidin'in Analjezik Etkisi. IV. Ulusal Ağrı Kongresi, 24-26 Eylül 1993, İstanbul.

27. M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Atilla ERGİN: İntraplevral bupivacain'in torakotomi ve kolesistektomi sonrası ağrı üzerine etkisi. IV. Ulusal Ağrı Kongresi, 24-26 Eylül 1993, İstanbul.

- 28.** M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN**, Nurettin BAYHAN, Muzaffer Kuş, Cevat CAN, Atilla ERGİN: Farelerde ntraplevral Klonidinin Histopatolojik Etkileri IV. Ulusal Ağrı Kongresi,24 - 26 Eylül 1993, İstanbul.
- 29.** M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN** , Gökhan PİLLİ, Mustafa AKSOY, Nurettin BAYHAN : Laparoskopik Cerrahi Monitörizasyonunda Puls Oksimetre ve Kapnograf Kullanımının Karşılıklı Değerlendirilmesi. XXVII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Ekim 1993,Kapadokya.
- 30.** M.Erdal GÜZELDEMİR, **Hülya TÜRKAN** , Gökhan PİLLİ, Mehmet KISAKOL, Nurettin BAYHAN : Çocuk Premedikasyonunda Oral ve Nasal Yol ile Ketamin Uygulaması.XXVII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Ekim 1993,Kapadokya.
- 31.** Lale KARABIYIK, **Hülya TÜRKAN**, Volkan ÖZGÜVEN, Tuncer HAZNEDAROĞLU, Tahir ÖZİŞİK: Sevofluranın Bakteriyel Kolonizasyon Üzerindeki Etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresi, 25-29 Ekim 2000, İzmir.
- 32.** Lale KARABIYIK, **Hülya TÜRKAN**, M.A. SARAÇLI, Tuncer HAZNEDAROĞLU, Tahir ÖZİŞİK: Sevofluran/N2O ve sevofluran+ N2O'in farklı bakteriyel suşlarda kolonizasyon üzerine etkileri. XXVII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 27-31 Ekim 2001, Antal
- 33.** Doğaç Niyazi ÖZÜÇELİK, Nazmiye KOYUNCU, Ahmet DEMİRCAN, Mahir KUNT, Ayfer KELEŞ, Onur POLAT, Serkan YILMAZ, Murat ÖZSARAÇ, **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER, Muge GÜNALP, Cem Uraldı, OKAN OKUMUŞ Ş, Altuğ AYSUN: Ankara Hastaneleri Acil Servisleri Aylık Koordinasyon Toplantıları. I. Ulusal Afet Tıbbi Kongresi. 26-30 Haziran 2004, Antalya.
- 34.** **Hülya TÜRKAN**, Cengiz KAYAHAN, Orhan ÇINAR, Murat EROĞLU, Ali TANSEL, Murat DURUSU, Haluk İLHAN, Özgür DURAN, Cumhur BİLGİ, Tahir ÖZİŞİK: İnternal Afetlerde Mobil Hastanelerin Önemi. I Ulusal Afet Tıbbi kongresi, 26-30 Haziran 2004
- 35.** Veli GÜLER, **Hülya TÜRKAN**. Eğitim Hastanesinde Görev Yapan hemşirelerin Erişkin/Pediyatrik Temel ve İleri Yaşam Desteği Bilgi Düzeyleri. 7. Türkiye Acil Tıp Sempozyumu ve 3. Acil Hemşireliği ve Paramedik Sempozyumu , 24-27 kasım 2004
- 36.** **Hülya TÜRKAN**, Serkan ŞENER. Eğitim Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Erişkin/Pediyatrik temel ve İleri Yaşam desteği Bilgi Düzeyleri. 7. Türkiye Acil Tıp Sempozyumu ve 3. Acil Hemşireliği ve Paramedik Sempozyumu , 24-27 kasım 2004

KİTAPLAR

1. **Hülya TÜRKAN** : Nükleer, Biyolojik, Kimyasal Savaşlar ve İlk Yardım. HERKES İÇİN İLK YARDIM KİTABI, Om Yayınevi, İzmir, s.214-233, 2003
2. **Hülya TÜRKAN** : Afetlerde Kardiyopulmoner Resusitasyon, AFET TIBBI, Ünsal Yayınevi, Ankara, 4724-746, 2005.
3. **Hülya TÜRKAN** : Afetlerde Hava Yolu açıklığının Sağlanması, AFET TIBBI, Ünsal Yayınevi, Ankara, 707-721, 2005.
4. **Hülya TÜRKAN**. Temel Yaşam Desteği, AVRUPA RESÜSİTASYON KONSEYİ 2005 RESÜSİTASYON KILAVUZU, Logos Yayıncılık, s.7-24, 2005.
5. **Hülya TÜRKAN**. Hava Yolu Açıklığının Sürdürülmesi ve Ventilasyon, AVRUPA RESÜSİTASYON KONSEYİ (ERC) , İLERİ YAŞAM DESTEĞİ KURS KİTABI, s. 41-55, 2006.

TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora eğitimim boyunca desteğini daima yanımda hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Esat Karakaya'a şükranlarımı sunuyorum;

Eğitimimin en başından itibaren sevgi dolu bir eğiticilikle katkı ve ilgilerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Bensu Karahalil'e şükran borçluyum,

Ayrıca doktora eğitimime katkılarından dolayı Prof. Dr. İsmet Çok ve Prof. Dr. Sema Burgaz' a,

Tez dönemim boyunca laboratuvar çalışmalarımnda bilgisini, deneyimini ve zamanını benimle paylaşan Sayın Dr. Ela Kadioğlu'na,

Ana Bilim Dalındaki eğitimim süresince ilgi ve destekleri için Sayın Yrd.Doç. Dr. Gonca Çakmak Demircigil, Sayın Dr. Ayşe Başak Engin, Dr. Emre Durmaz'a ve Araştırma Görevlileri Erdem Coşkun, Esra Emerce, Onur Kenan Ulutaş'a

Tezimin araştırma bölümü nü gerçekleştirmemdeki katkılarından ve emeklerinden ötürü Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği Şefi Sayın Doç.Dr. Defne Tamar Gürol ve Klinik sorumlusu Uzman Dr. Kenan Eren ve tüm klinik hemşirelerine çok teşekkür ediyorum.

Ve bu günlere gelmemi sağlayan, her konuda beni destekleyen, her zaman varlıkları ile bana güç veren evlatları olmaktan daima gurur duyduğum, sevgili annem Gülbahar Türkan ile sevgili babam Mustafa Türkan'a sonsuz sevgilerimle teşekkür ediyorum.