

isarc

INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER



1 INTERNATIONAL ADDICTION CONGRESS

24-25 JULY 2021

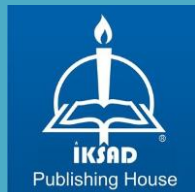
ANKARA

CONGRESS BOOK

EDITORS

Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARIBEY

Lect. Cumhur DEMİRALP



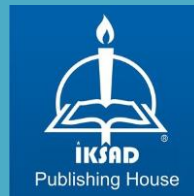
Copyright © 2021 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by any means, including
photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without
the prior written permission of the publisher, except in the case of brief
quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial
uses permitted by copyright law.
Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®

(The Licence Number of
Publisher: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06
75
USA: +1 631 685 0 853

E mail:
iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the
publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2021©

ISBN: 978-625-7562-36-2



Issued: 27.07.2021

ISBN: 978-625-7562-36-2

CONGRESS ID

CONGRESS TITLE

1. INTERNATIONAL ADDICTION CONGRESS

DATE AND PLACE

24-25 JULY 2021, ANKARA/TURKEY ONLINE PRESENTATIONS

ORGANIZATION

ISARC

INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

GENERAL COORDINATOR

Yasemin AĞAOĞLU

COORDINATOR

Gamze KÖYMEN

EDITORS

Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARIBEY

Lect. Cumhur DEMİRALP

ORGANIZING COMMITTEE

Assoc. Dr. Mehmet Fırat BARAN

Assoc. Dr. Reyhan DADAŞOVA

Assoc. Dr. Sevcin YILDIZ

Dr. Damezhan SADYKOVA

Dr. Serkan GÜN

İbrahim KAYA

Sefa Salih BİLDİRİCİ

ISBN: 978-625-7562-36-2

SCIENCE AND ADVISORY COMMITTEE

PROF. DR. NİLÜFER PEMBEÇİOĞLU
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. ZHARKYNBİKE SULEİMENOVA
KAZAKH NATIONAL WOMEN'S PEDAGOGICAL UNIVERSITY

DOÇ.DR. BENGÜ HIRLAK
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. GAMZE EBRU ÇİFTÇİ
HİTİT ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. GÜLSEREN KARAGÖZ AKAR
BOĞAZİÇİ ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. JASMİN LATOVİÇ
SOUTHERN FEDERAL ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. MUSTAFA METE
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. MURAT DAL
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ

DOÇ.DR. N. NURSİPA KARMENOVA
KAZAKH NATIONAL WOMEN'S PEDAGOGICAL UNIVERSITY

DOÇ.DR. SARASH KONYRBAEVA
FARABİ KAZAKH NATIONAL UNIVERSITY

DOÇ. DR. SEVDA KOÇ AKRAN
SİİRT ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. SEVCAN YILDIZ
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

DOÇ. DR. YAVUZ AKÇİ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ DİDEM GÜVEN
SABAHATTİN ZAIM ÜNİVERSİTESİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE BEYZA ERCAN
ARDAHAN ÜNİVERSİTESİ

DR.ISHIYAKU BALA
ABUBAKAR TAFAWA BALEWA UNIVERSITY BAUCHI,NIGERIA



ISARC
1. INTERNATIONAL
ADDICTION CONGRESS
24-25 JULY 2021
ANKARA
CONGRESS PROGRAM

Join Zoom Meeting:

Meeting ID: 835 5343 9468

Passcode: 872486

Join Zoom Meeting

<https://us02web.zoom.us/j/83553439468?pwd=bGVGaIdqSWc5RmVudG9PY01iVFN6Zz09>

zoom



ÖNEMLİ, DİKKATLE OKUYUNUZ LÜTFEN

- ❖ Kongremizde Yazım Kurallarına uygun gönderilmiş ve bilim kurulundan geçen bildiriler için online (video konferans sistemi üzerinden) sunum imkanı sağlanmıştır.
- ❖ Online sunum yapabilmek için <https://zoom.us/join> sitesi üzerinden giriş yaparak “Meeting ID or Personal Link Name” yerine ID numarasını girerek oturuma katılabilirsiniz.
- ❖ Zoom uygulaması ücretsizdir ve hesap oluşturmaya gerek yoktur.
- ❖ Zoom uygulaması kaydolmadan kullanılabilir.
- ❖ Uygulama tablet, telefon ve PC’lerde çalışıyor.
- ❖ Her oturumdaki sunucular, sunum saatinden 5 dk öncesinde oturuma bağlanmış olmaları gerekmektedir.
- ❖ Tüm kongre katılımcıları canlı bağlanarak tüm oturumları dinleyebilir.
- ❖ Moderatör – oturumdaki sunum ve bilimsel tartışma (soru-cevap) kısmından sorumludur.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER- TEKNİK BİLGİLER

- ◆ Bilgisayarınızda mikrofon olduğuna ve çalıştığına emin olun.
- ◆ Zoom’da ekran paylaşma özelliğine kullanabilmelisiniz.
- ◆ Katılım belgeleri kongre sonunda tarafınıza pdf olarak gönderilecektir
- ◆ Kongre programında yer ve saat değişikliği gibi talepler dikkate alınmayacaktır

IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY

- ❖ To be able to attend a meeting online, login via <https://zoom.us/join> site, enter ID “Meeting ID or Personal Link Name” and solidify the session.
- ❖ The Zoom application is free and no need to create an account.
- ❖ The Zoom application can be used without registration.
- ❖ The application works on tablets, phones and PCs.
- ❖ The participant must be connected to the session 5 minutes before the presentation time.
- ❖ All congress participants can connect live and listen to all sessions.
- ❖ Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

POINTS TO TAKE INTO CONSIDERATION - TECHNICAL INFORMATION

- ◆ Make sure your computer has a microphone and is working.
- ◆ You should be able to use screen sharing feature in Zoom.
- ◆ Attendance certificates will be sent to you as pdf at the end of the congress.
- ◆ Requests such as change of place and time will not be taken into consideration in the congress program.

ÖNEMLİ NOT: SUNUMLARINIZI HEM TÜRKÇE HEM İNGİLİZCE HAZIRLAMANIZI RİCA EDERİZ.

24.07.2021

SATURDAY/ 10:00-12:00

SESSION -1 HALL -1

MODERATOR: Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Psikolog Belgin KANAT	Ege University	Investigation of the Relationship between Substance & Alcohol Use Disorder and Religion and Spirituality; A Review Study on the Preventive and Therapeutic Dimensions of the Faith-Based Approaches
Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Uzm. Dr. Ece AĞTAŞ ERTAN Assoc. Prof. Dr. Özlem DOĞAN Blm. Uzm. Berfin KILIMAN Prof. Dr. İnci ÖZGÜR İLHAN	Ankara University/ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi	Ghrelin Gene Leu72met Polymorphism And Alcohol Use Disorder: A Pilot Study In Turkish Population
Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN ŞAHİNER Nagihan AYAZ	Ankara University/ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Ankara Training and Research Hospital AMATEM Clinic/Kütahya Health Sciences University/ Ankara City Hospital	Association Between Pdyn rs2281285, rs2235749, rs910080 Gene Polymorphisms And Heroin Dependence Susceptibility
Adli Tıp Uzmanı Dr. Özge GÜLMEZ	Uşak Training and Research Hospital	Yineleyen Depresyona Bağlı Gelişen Alkol Bağımlılığı; Bir Olgu Sunumu
Lect. Cumhuri DEMİRALP Lect. Yusuf DİLBİLİR Assist. Prof. Dr. Şengal BAĞCI TAYLAN	Hakkari University	Examination Of Secondary Students' Awareness Of Substance Addiction According To Some Demographic Variables: Hakkari Provincial Case
Assist. Prof. Dr. Elif KÖSE Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Psikolog Elvan Şafak BULUT	Sakarya University/ Fides Psikolojik Danışmanlık Merkezi	Covid 19 Pandemisinin Başlangıcından Önce Ve Sonraki Dönemde Bağımlılık Ve Davranışsal Bağımlılık Başvurularının Değerlendirilmesi

24.07.2021

SATURDAY/ 10:00-12:00

SESSION-1 HALL -2

MODERATOR: Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARIBEY

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Assist. Prof. Dr. Rıza ÇİTİL Resc.Assist. Dr. İbrahim Yasin ÇOLAK	Gaziosmanpaşa University	Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Ürünleri Kullanımı Ve Sigara Bağımlık Düzeylerinin Belirlenmesi
Assoc. Prof. Dr. Ahmet İhsan KAYA Abdulhamit KOÇOĞLU Filiz KOÇOĞLU	Gaziantep University	Investigation Of Internet Addiction Of Secondary Students According To Demographic Variables
Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Ceylan BAL Gamze AVCIOĞLU Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN ŞAHİNER Assist. Prof. Dr. İsmail Volkan ŞAHİNER	Ankara University/ Kırşehir Ahi Evran University/ Yıldırım Beyazıt University/ Ankara Training and Research Hospital AMATEM Clinic/Kütahya Health Sciences University Kütahya Health Sciences University	Effect Of <i>OPRM1</i> A118G Polymorphism On Plasma Beta-Endorphin And Dose-Adjusted Buprenorphine Levels In Heroin Addicts
Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN ŞAHİNER Assist. Prof. Dr. İsmail Volkan ŞAHİNER Uzm. Dr. Abdurrahim BAKIRHAN Prof. Dr. Zehra ARIKAN	Ankara Training and Research Hospital AMATEM Clinic/Kütahya Health Sciences University/ Kütahya Health Sciences University/ Malatya Provincial Health Directorate/ Gazi Health Sciences University	Comparison Of Childhood Trauma And Personality Features Of Alcohol And Substance Addicts
Uzm. Nurdan KENAN Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARIBEY	Uskudar University	Analysis Methods of Abuse Substances by Using Fourier Transform Infrared Spectrometer (FTIR)
Dr. Yigit ILTAS	Cukurova University	Uyuşturucu Veya Uyarıcı Madde Kullanımı Ve Sağlık Çalışanlarının Bildirim Yükümlülüğü

PHOTO GALLERY

Zoom Meeting - Room 2

You are viewing Rıza ÇİTİL's screen

Recording...

View Options

Öğrencilerin (n=471) cinsiyeti ($p<0,001$), kaldığı yer ($p=0,001$), ailenin geliri ($p=0,049$ ve alkol kullanma durumuna ($p<0,001$) göre **hayatı boyunca sigara içme durumu** arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

- Erkeklerde (%25,9) kadınlara (%11,1) göre,
- Öğrenci evinde kalanlarda (%67,5), yurttaki (%22,1) ve ailesinin yanında kalanlara (%10,4) göre,
- Aile gelir düzeyi 6.000 TL'den fazla olanlarda (%20,2) en yüksek,
- Alkol kullananlarda (%52,3), kullanmayanlara (%12,0) göre daha yüksek bulundu.

Öğrencilerin sınıfı, anne ve baba eğitim düzeyi, genel sağlık durumunu yaşantılarına göre nasıl değerlendirdiğine göre **hayatı boyunca sigara içme durumu** arasında ise anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Yiğit İLTAŞ

ISARC INTERNATIO...

Nurdan Kenan

Rıza ÇİTİL

Abdulhamit KOÇ...

Aylin Yalçın Sanbey

Şafak Yalçın Şahiner

Şafak YALÇIN ŞAHI...

Unmute

Start Video

Participants

Chat

Share Screen

Pause/Stop Recording

Breakout Rooms

Reactions

Leave Room

Aramak için buraya yazın

26°C Kısmen güneşli

10:21 24.07.2021

Zoom Meeting

Recording...

DİNORFİNLER

Dinorfin/KOR sistemi, ödülle ilgili davranışlar üzerinde karmaşık ve zıt etkilere sahiptir!

- OPİOİD PEPTİTLERİN BİR GRUBU
- ÖNCÜ PROTEİN PRODİNORFİN (PDYN) KAYNAKLIDIR.
- BEYNİN STRESE YANIT SİSTEMİNİN AYRILMAZ BİR PARÇASIDIR.
- AĞRILI, TEHLİKELİ VEYA STRESLİ KOŞULLAR SIRASINDA SALINIR.
- BAŞLIKA KAPPA-OPİOİD RESEPTÖRLERİNE (KOR) BAĞLANIR
- İNSANLARDA HOŞ OLMAYAN VEYA İSTEKSİZ BİR DURUMA NEDEN OLUR.

Dynorphin

KOR

Ca²⁺

K⁺

Cumhur

ISARC INTERNATIO...

DİLEK AKYÜZLÜ

Selin Özkan

Sefa Salih Bildirici

H1-ELİF KÖSE

Ö

özge gülmez

Aramak için buraya yazın

26°C Kısmen güneşli

10:23 24.07.2021

[illegible]

Zoom Meeting

Recording...

İşbirliği - Microsoft PowerPoint

Görünüm

Şerhler - Anlat

22

23

24

25

Not eklemek için tıklayın

Slayt 24 / 31 Cumhur Türkiye (Runkye)

25°C Kısmen güneşli 24.07.2021 10:55

Zoom Meeting

Recording...





SİSTİMAL UNSURU MADDELERİN FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZIL ÖTESİ SPEKTROMETRESİ (FTIR) İLE ANALİZ YÖNTEMLERİ

(ANALYSIS METHODS OF ABUSED SUBSTANCES BY USING FOURIER TRANSFORMED INFRARED SPECTROMETER, FTIR)

Msc. Nurdan Kenan¹ Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARİBEY²

¹ Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü İstanbul, Türkiye

² Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Adli Bilimler Bölümü İstanbul, Türkiye

Nurdan Kenan

İSARC İNTER...

Abdulhamit K...

Yiğit İLTAŞ

Selin Özkan

Aylin Yalçın Sarı...

Şafak Yalçın Sahiner

Şafak YALÇIN...

Rıza ÇİTİL

Aramak için buraya yazın

26°C Kısmen güneşli 11:31 24.07.2021

Zoom Meeting

Recording...

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
 - Alkol Bağımlılığı ve Depresyon
 - DSM-V Alkol Bağımlılığı Kriterleri
- OLGU
- TARTIŞMA
- SONUÇ VE ÖNERİLER

Your Date Here

Your Footer Here

Cumhur

İSARC İNTER...

DİLEK AKYOZ...

H1-ELİF KÖSE

özge gülmez

Sefa Salih Bildirici

Aramak için buraya yazın

25°C Kısmen güneşli 11:01 24.07.2021

INDEX

CONGRES ID	I-II
PROGRAM	III-VI
PHOTO GALERY	VII-IX
INDEX	X-XXIV

Yazar	Başlık	Sayfa No
Dilek KAYA-AKYÜZLÜ Selin ÖZKAN-KOTİLOĞLU Şafak YALÇIN-ŞAHİNER Nagihan AYAZ	ASSOCIATION BETWEEN PDYN rs2281285, rs2235749, rs910080 GENE POLYMORPHISMS AND HEROIN DEPENDENCE SUSCEPTIBILITY	1
Şafak YALÇIN ŞAHİNER İsmail Volkan ŞAHİNER Abdurrahim BAKIRHAN Zehra ARIKAN	COMPARISON OF CHILDHOOD TRAUMA AND PERSONALITY FEATURES OF ALCOHOL AND SUBSTANCE ADDICTS	9
Dilek KAYA AKYÜZLÜ Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Ceylan BAL Gamze AVCIOĞLU Şafak YALÇIN ŞAHİNER İsmail Volkan ŞAHİNER	EFFECT OF OPRM1 A118G POLYMORPHISM ON PLASMA BETA-ENDORPHIN AND DOSE-ADJUSTED BUPRENORPHINE LEVELS IN HEROIN ADDICTS	18
Özge GÜLMEZ	ALCOHOL ADDICTION THAT DEVELOPS DUE TO RECURRENT DEPRESSION; A CASE REPORT	26
Dilek KAYA AKYÜZLÜ Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Ece AĞTAŞ ERTAN Özlem DOĞAN Berfin KILIMAN İnci ÖZGÜR İLHAN	GHRELIN GENE LEU72MET POLYMORPHISM AND ALCOHOL USE DISORDER: A PILOT STUDY IN TURKISH POPULATION	34
Cumhur DEMİRALP Yusuf DİLBİLİR Şengal BAĞCI TAYLAN	EXAMINATION OF SECONDARY STUDENTS' AWARENESS OF SUBSTANCE ADDICTION ACCORDING TO SOME DEMOGRAPHIC VARIABLES: HAKKARİ PROVINCIAL CASE	42
Elif KÖSE Hasan Çetin EKERBİÇER Elvan Şafak BULUT	COVID 19 PANDEMİSİNİN BAŞLANGICINDAN ÖNCE VE SONRAKİ DÖNEMDE BAĞIMLILIK VE DAVRANIŞSAL BAĞIMLILIK BAŞVURULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	44

Rıza ÇİTİL İbrahim Yasin ÇOLAK	DETERMINATION OF TOBACCO PRODUCT USE AND CIGARETTE ADDICTION LEVELS OF MEDICAL FACULTY STUDENTS	46
Ahmet İhsan KAYA Abdulhamit KOÇOĞLU Filiz KOÇOĞLU	INVESTIGATION OF INTERNET ADDICTION OF SECONDARY STUDENTS ACCORDING TO DEMOGRAPHIC VARIABLES	49
Nurdan KENAN Aylin YALÇIN SARIBEY	SUİSTİMAL UNSURU MADDELERİN FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZIL ÖTESİ SPEKTROMETRESİ (FTIR) İLE ANALİZ YÖNTEMLERİ	51
Belgin KANAT	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SUBSTANCE & ALCOHOL USE DISORDER AND RELIGION AND SPIRITUALITY; A REVIEW STUDY ON THE PREVENTIVE AND THERAPEUTIC DIMENSIONS OF THE FAITH-BASED APPROACHES	63
Yiğit İLTAŞ	UYUŞTURUCU VEYA UYARICI MADDE KULLANIMI VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ BİLDİRİM YÜKÜMLÜLÜĞÜ	64

ASSOCIATION BETWEEN *PDYN* rs2281285, rs2235749, rs910080 GENE POLYMORPHISMS AND HEROIN DEPENDENCE SUSCEPTIBILITY

Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA-AKYÜZLÜ

ORCID ID: 0000-0002-3305-0587

Ankara University, Institute of Forensic Sciences, Ankara

Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN-KOTİLOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-2262-5613

Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Science and Art, Department of Molecular Biology and Genetics, Kırşehir

Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN-ŞAHİNER

ORCID ID: 0000-0002-5959-075X

Ankara Training and Research Hospital AMATEM Clinic, Ankara

Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Kütahya

Nagihan AYZ

ORCID ID: 0000-0002-0865-2818

Ankara City Hospital, Ankara

ABSTRACT

Dynorphin peptides derived from the precursor protein prodynorphin (*PDYN*) bind predominantly kappa-opioid receptors and produce unpleasant or aversive effects of drugs of abuse. They have also crucial roles in compulsive drug-seeking behavior, anxiety, anhedonia and dysphoria, which are compelling motivations for relapse to most illicit substances. It has been hypothesized that polymorphisms in *PDYN* gene may increase the risk of addiction to drugs of abuse. Thus, to examine the effect of *PDYN* polymorphisms and haplotypes containing the *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2225749 polymorphisms on heroin dependence risk in Turkish population, we designed a study with 100 heroin addicts and 108 healthy controls. *PDYN* polymorphisms were determined by the standard polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique. The relationship between the *PDYN* polymorphisms and heroin dependence was modeled through binary logistic regression analysis. Linkage disequilibrium (LD) analysis and haplotype-based case-control analysis were performed using SHEsis software to evaluate the combined effect of three polymorphisms. None of the *PDYN* polymorphisms were found to be associated with heroin dependence. However, haplotype analysis showed that the AAA haplotype was more frequent in heroin addicts (OR, 8.922; 95% CI, 1.116-71.313; $p < 0.05$). In conclusion, haplotype analysis revealed for the first time that addicts with AAA haplotype of *PDYN* gene may be more prone to heroin dependence.

Keywords: Heroin, addiction, dynorphins, *PDYN* gene, single nucleotide polymorphisms.

1. INTRODUCTION

Opioid use disorder (OUD), a major public health challenge all over the world, is a chronic, progressive and complex neurobiological disorder associated with changes in neuroadaptive mechanisms causing

addiction, craving and relapse (Welsch et al., 2019; Kreek et al., 2019; Kakko et al., 2019; Shahkarami et al., 2019;). Opioids are the most abused drugs worldwide due to possessing inherent euphoric and rewarding properties and, also, extremely powerful pain-relieving effects (Welsch et al., 2019). Cumulative evidence proposes that addiction depend not only on environmental but also on genetic features and it has been suggested that genetic factors account for approximately 30-60% of the risk factors for drug addiction (Hashemi et al., 2018).

Dynorphins are a class of opioid peptides that are derived from the precursor protein prodynorphin (PDYN) (Shahkarami et al., 2019). It is considered that dynorphin is an integral part of the brain's stress response system released during painful, noxious, or stressful conditions (Karkhanis et al., 2017). Among endogenous opioid peptides, dynorphins bind predominantly kappa-opioid receptors (KORs) producing unpleasant or aversive state in humans (Lalanne et al., 2014; Al-Hakeim et al., 2019). Thus, the dynorphin/KOR system exerts complex and opposing effects on reward-related behaviors in the opioid system (Shippenberg, 2009; Lalanne et al., 2014).

PDYN gene, mapped on short arm of chromosome 20 (20p13), is polymorphic and functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) may cause the alterations of *PDYN* expression. To date, several studies have investigated the association between *PDYN* polymorphisms and susceptibility to heroin addiction in Iranian (Hashemi et al., 2018), in Asian (Wang et al., 2019), and in Han Chinese (Wei et al., 2011) populations, but the findings were inconsistent. Therefore, the present study aimed to examine the effect of *PDYN* polymorphisms as well as haplotypes containing the *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2225749 polymorphisms on heroin dependence risk in Turkish population.

2. METHODS

2.1. Study Population

A total of 100 individuals affected by current heroin addiction according to The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) diagnostic criteria in Ankara Training and Research Hospital (AMATEM Clinic) were included to the current investigation. The exclusion criteria for study subjects were (i) clinically significant comorbid psychiatric illness such as any psychotic disorders, schizophrenia, mental retardation, bipolar disorder and severe depression, (ii) substance use disorders other than heroin and nicotine dependence. Controls comprised healthy individuals that satisfied the same exclusion criteria and had no past or current alcohol and/or substance use disorder (n=108). Controls were matched to heroin addicts for gender and smoking habits. All subjects stating themselves as Turkish were included in the study.

2.2. Determination of the *PDYN* rs2281285, rs2225749 and rs910080 gene polymorphisms

Two ml of venous blood was taken from each individual into tubes with EDTA for DNA isolation and the tubes were kept at -20 °C while they were inactive use.

Genomic DNA was extracted from whole-blood samples using the QIAamp DNA blood-kit (Qiagen, Hilden, Germany) as recommended by the manufacturer. Genotyping was carried out using polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction fragment length polymorphism (RFLP). Primer sequences, PCR conditions, restriction enzymes, and restriction fragment lengths were given in Table 2.1.

Table 2.1. List of SNPs with rs numbers, primer sequences, PCR conditions, amplicon sizes and restriction endonucleases (RE).

SNP (rs no.)	Primer Sequences (5'→3')	PCR conditions (Tm/Cy)	RE / Digestion condition	PCR product and restriction fragment sizes (bp)
<i>PDYN</i> rs910080	F: CAATGCCCAGTGCGTATGT R: CTTTGGAGACGATGCTTTAGGT	60/35	<i>SduI</i> 37°C 1 hour	PCR: 497 A: 497 G: 305 + 192
<i>PDYN</i> rs2281285	F: GCTCAGATTTTCACTGTTCCGA R: AGCCAACATTCATGGGCTGA	60/35	<i>HPY8I</i> 37°C 1 hour	PCR: 423 A: 423 G: 240 + 183
<i>PDYN</i> rs2225749	F: TGGAAACCAAGACATCAGG R: TCATTGTTTCAGAAAAGCACC	55/36	<i>NdeI</i> 37°C 1 hour	PCR: 571 G: 571 A: 362 + 209

The undigested and digested PCR products were separated by gel electrophoresis on a 3% agarose gel, visualized by ethidium bromide staining under an ultraviolet illuminator, and then scanned and photographed using the Syngene Monitoring System (Figure 2.1).

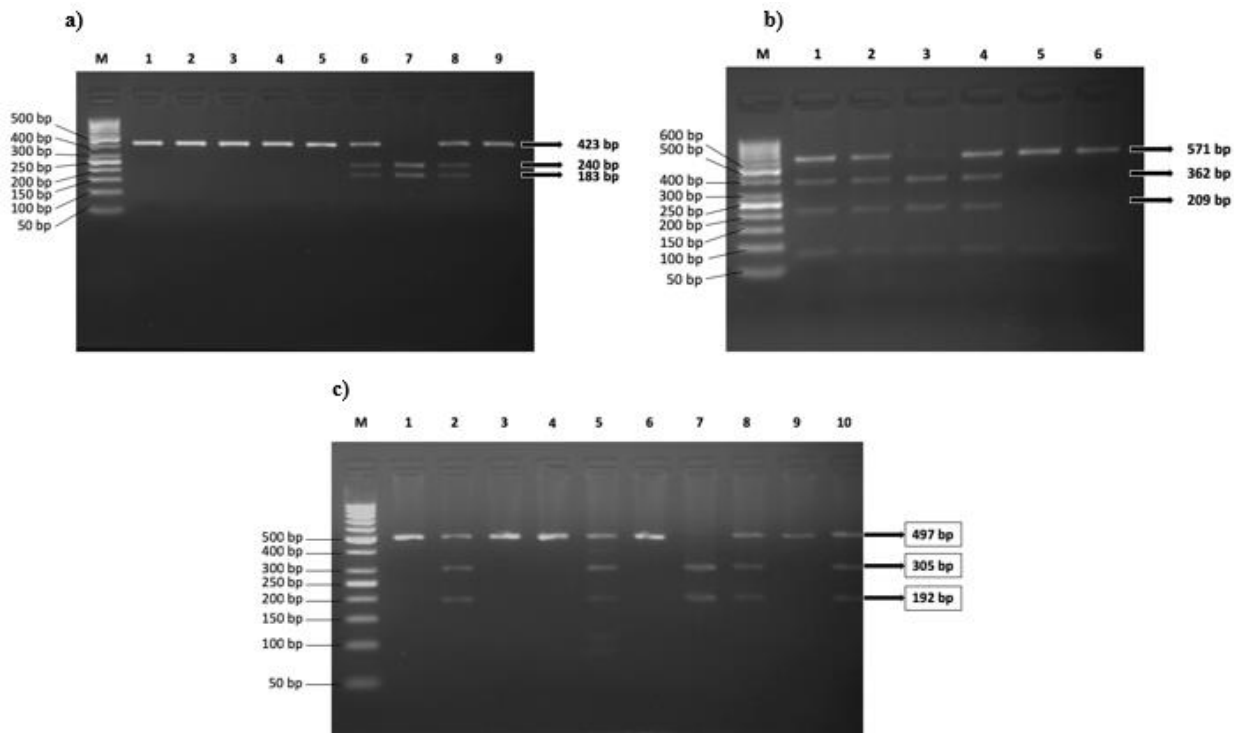


Figure 2.1. A representative agarose gel image of digested PCR products with restriction enzymes for the *PDYN* rs2281285 (a), rs2225749 (b) and rs910080 (c) polymorphisms.

4

2.3. Statistical analyses

The Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows was used for the statistical analyses. The frequencies of the *PDYN* rs2281285, rs2225749 and rs910080 alleles and genotypes were obtained by direct count, and the departure from the Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by the chi-square test. The relationship between the *PDYN* polymorphisms and heroin dependence was modeled through binary logistic regression analysis. Linkage disequilibrium (LD) analysis and haplotype-based case-control analysis were performed using SHEsis software (Shi & He, 2005; Li et al., 2009). Data were shown as mean and standard deviation (S.D.) or median and the interquartile range (IQR) according to the normality of the data that was analyzed by Kolmogorow-Smirnow test. For categorical data, numbers and percentages were given. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

2.4. Results

In total 100 heroin addicts [9 females and 91 males, ages 27.0 (IQR:25.0-30.0)] and 108 controls [10 females and 98 males, ages 39 (IQR:30.25-47.0)] were included in the study. No significant difference was found between the groups regarding sex ($p = 0.948$). One-hundred and eight healthy controls' and 100 addicts' characteristics were presented in Table 2.2.

Table 2.2. Socio-demographics characteristics

Parameter	Heroin addicts (n=100)		Healthy controls (n=108)	
Age (years) x̄ (IQR)	27.00 (25.00-30.00)		39 (30.25-47.00)	
Weight (kg) x̄ (IQR)	66.50 (60.00-75.00)		80.00 (74.00-90.00)	
Height (cm) x̄ (IQR)	174.00 (170.00-180.00)		175.00 (170.00-179.50)	
Education				
Primary	19	19 (%)	16	14.8 (%)
Secondary	56	56 (%)	10	9.3 (%)
High School	25	25 (%)	35	32.4 (%)
Undergraduate	0	0 (%)	33	30.6 (%)
Graduate	0	0 (%)	14	13.0 (%)
Occupation				
Working	46	46 (%)	99	91.7 (%)
Not working	54	54 (%)	9	8.3 (%)
Marital status				
Single	69	69 (%)	35	32.4 (%)
Married	30	30 (%)	71	65.7 (%)
Widow/Divorced	1	1 (%)	2	1.9 (%)

Table 2.3 shows the genotypic frequencies of *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2235749 polymorphisms in both heroin addicts and controls. The genotypic frequency of the rs2281285, rs910080 and rs2235749 polymorphisms in controls were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). As for heroin addicts, the genotypic of *PDYN* rs910080 and rs2235749 polymorphisms were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$), but not for *PDYN* rs2281285 ($p=0.01$).

Table 2.3. The genotype frequencies of *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2235749 polymorphisms in heroin addicts and healthy subjects

<i>PDYN</i> rs910080 Genotypes	Heroin Addicts		Healthy controls		<i>p</i> -value	Odds Ratio (95% CI)
	n	%	n	%		
AA	49	49	48	44.4	<i>p</i> >0.05	Reference
AG	36	36	53	49.1		2.09 (0.787-5.601)
GG	15	15	7	6.5		3.155 (1.170-8.507)
Variant allele freq.	33%		31%			
HWE <i>p</i> -value	$\chi^2=3.46$; <i>p</i> =0.06		$\chi^2=2.33$; <i>p</i> =0.13			
<i>PDYN</i> rs2281285 Genotypes	Heroin Addicts		Healthy controls		<i>p</i> -value	Odds Ratio (95% CI)
	n	%	n	%		
AA	74	74	76	70.4	<i>p</i> >0.05	Reference
AG	20	20	27	25.0		0.834 (0.454-1.533)
GG	6	6	5	4.6		
Variant allele freq.	16%		17%			
HWE <i>p</i> -value	$\chi^2=6.55$; <i>p</i> =0.01		$\chi^2=1.54$; <i>p</i> =0.21			
<i>PDYN</i> rs2235749 Genotypes	Heroin Addicts		Healthy controls		<i>p</i> -value	Odds Ratio (95% CI)
	n	%	n	%		
GG	45	45	50	46.3	<i>p</i> >0.05	Reference
GA	38	38	50	46.3		0.424 (0.167-1.075)
AA	17	17	8	7.4		1.184 (0.661-2.122)
Variant allele freq.	36%		31%			
HWE <i>p</i> -value	$\chi^2=3.07$; <i>p</i> =0.08		$\chi^2=0.89$; <i>p</i> =0.34			

The relationship between the *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2235749 genotypes and the risk of heroin dependence was examined by logistic regression analysis and none of the *PDYN* polymorphisms were found to be associated with heroin dependence (Table 2.3).

The relationship between haplotypes containing the *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2235749 polymorphisms and heroin dependence were examined using SHEsis software to evaluate the combined effect of polymorphisms (Shi & He, 2005; Li et al., 2009). The A-A-A haplotype which was more frequent in heroin addicts, proved to be significantly associated with increased risk for heroin addiction (OR, 8.922; 95% CI, 1.116-71.313; *p*<0.05). Furthermore, A-A haplotype of the *PDYN* rs910080 and rs2235749 was found more frequent in heroin addicts as compared to controls (OR, 8.961; 95% CI, 1.122-71.533; *p*>0.05). However, the other haplotypes showed no significant association with the risk for heroin dependence (Table 2.4.).

In addition, the LD test for all pairs of markers in *PDYN* showed strong LD ($r^2>0.8$) for rs910080 and rs2235749.

Table 2.4. Overall haplotype associations of the single-nucleotide polymorphisms according to SHEsis software

Haplotype			Heroin addicts N (freq)	Controls N (freq)	Chi2	Fisher's p	Pearson's p	Odds ratio (95% CI)
rs910080	rs2281285	rs2235749						
A	A	A*	8.07 (0.040)	1.01 (0.005)	6.160	0.013098	0.013086	8.922 (1.116-71.313)
A	A	G	123.59 (0.618)	144.42 (0.669)	1.340	0.247100	0.247025	0.784 (0.520-1.184)
G	A	A	36.34 (0.182)	33.57 (0.155)	0.491	0.483466	0.483448	1.202 (0.718-2.014)
G	G	A	27.59 (0.138)	31.42 (0.145)	0.056	0.813442	0.813425	0.936 (0.538-1.626)
A	A	-	131.68 (0.658)	145.42 (0.673)	0.159	0.689975	0.689974	0.919 (0.608-1.390)
G	A	-	36.32 (0.182)	33.58 (0.155)	0.476	0.490455	0.490439	1.199 (0.716-2.006)
G	G	-	29.68 (0.148)	33.42 (0.155)	0.040	0.840594	0.840573	0.946 (0.553-1.620)
A	-	A*	8.07 (0.04)	1.01 (0.005)	6.201	0.012797	0.012785	8.961 (1.122-71.533)
A	-	G	125.93 (0.630)	147.99 (0.685)	1.414	0.234506	0.234429	0.780 (0.518-1.175)
G	-	A	63.93 (0.320)	64.99 (0.301)	0.178	0.673345	0.673346	1.094 (0.721-1.659)
-	A	A	44.86 (0.224)	34.99 (0.162)	2.559	0.109708	0.109641	1.493 (0.912-2.444)
-	A	G	123.14 (0.616)	144.01 (0.667)	1.347	0.245810	0.245734	0.784 (0.519-1.183)
-	G	A	27.14 (0.136)	31.01 (0.144)	0.061	0.805602	0.805587	0.933 (0.535-1.627)

3. CONCLUSION

- To the best of our knowledge, this is the first study to show that individuals with AAA haplotype containing the *PDYN* rs910080, rs2281285 and rs2235749 SNPs may be more prone to heroin dependence.

- The findings showed that rs910080 A>G, rs2235749 G>A and rs2281285 A>G variants of *PDYN* gene were not associated with the risk of heroin dependence (OR=0.914, 95%CI=0.607-1.377, $p>0.05$; OR=0.790, 95%CI=0.529-1.181, $p>0.05$; OR=1.072, 95%CI=0.666-1.725, $p>0.05$, respectively) in Turkish individuals.

**This study was supported by the Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit (grant number: 20H0217001 awarded to Dilek Kaya-Akyüzlü).*

REFERENCES

- Al-Hakeim, H.K., Al-Fadhel, S.Z., Al-Dujaili, A.H., & Maes, M. (2020). In major depression, increased kappa and mu opioid receptor levels are associated with immune activation. *Acta Neuropsychiatr*, 32, 99-108. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.47>.
- Hashemi, M., Shakiba, M., Sanaei, S., Shahkar, G., Rezaei, M., Mojahed, A., Bahari, G. (2018). Evaluation of prodynorphin gene polymorphisms and their association with heroin addiction in a sample of the southeast Iranian population. *Mol Biol Res Commun*, 7, 1–6. doi: 10.22099/mbrc.2017.27182.1294.
- Kakko, J., Alho, H., Baldacchino, A., Molina, R., Nava, F.A., Shaya, G. (2019). Craving in Opioid Use Disorder: From Neurobiology to Clinical Practice. *Front Psychiatry*, 10, 592. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00592>.
- Karkhanis, A., Holleran, K.M., Jones, S.R. 2017. Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Signaling in Preclinical Models of Alcohol, Drug, and Food Addiction. *Int. Rev. Neurobiol*, 136, 53-88. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.08.001>
- Kreek, M.J., Reed, B., Butelman, E.R. (2019). Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Sci. Adv*, 5, eaax9140. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax9140>.
- Lalanne, L., Ayranci, G., Kieffer, B.L., Lutz, P.E. (2014). The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front Psychiatry*, 5, 170. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00170>.
- Shahkarami, K., Vouseoghi, N., Golab, F., Mohsenzadeh, A., Baharvand, P., Sadat-Shirazi, M.-S., Babhadi-Ashar, N., Shakeri, A., Zarrindast, M.R. (2019). Evaluation of dynorphin and kappa-opioid receptor level in the human blood lymphocytes and plasma: Possible role as a biomarker in severe opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend*, 205, 107638. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107638>.
- Shi, Y.Y., He, L. (2005). SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res*, 15, 97-98. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290272>.
- Shippenberg, T. (2009). The dynorphin/kappa opioid receptor system: a new target for the treatment of addiction and affective disorders?. *Neuropsychopharmacol*, 34, 247. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.165>.
- Wang, Y.H., Sun, J.F., Tao, Y.M., Chi, Z.Q., Liu, J.G. (2010). The role of kappa-opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. *Acta Pharmacol. Sin*, 31, 1065-1070. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.138>.
- Wei, S.G., Zhu, Y.S., Lai, J.H., Xue, H.X., Chai, Z.Q., Li, S.B. (2011). Association between heroin dependence and prodynorphin gene polymorphisms. *Brain Res Bull*, 85, 238-242. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.02.010>.
- Welsch, L., Bailly, J., Darcq, E., Kieffer, B.L. (2020). The Negative Affect of Protracted Opioid Abstinence: Progress and Perspectives From Rodent Models. *Biol Psychiatry*, 87, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.027>.

ALKOL VE MADDE BAĞIMLILARININ ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI VE KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN ŞAHİNER

ORCID ID: 0000-0002-5959-075X

Kütahya Sağlık Bilimler Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya

Assist. Prof. Dr. İsmail VOLKAN ŞAHİNER

ORCID ID: 0000-0002-2216-3439

Kütahya Sağlık Bilimler Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya

Uzm. Dr. Abdurrahim BAKIRHAN

ORCID ID: 0000-0001-5588-4817

Malatya İl Sağlık Müdürlüğü, Personel İşleri Başkanlığı, Malatya

Prof. Dr. Zehra ARIKAN

ORCID ID: 0000-0003-3138-2315

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Alkol ve madde kullanımı sadece kullanan bireyi değil, aynı zamanda bireyin ailesini ve toplumu etkileyen bir halk sağlığı problemidir. Bu çalışmada alkol ve madde bağımlılarını sağlıklı kişilerden ve birbirlerinden ayıran özellikler, çocukluk çağı travmaları ve kişilik özellikleri arasındaki farklılıklar tespit edilerek, koruyucu psikiyatrik yaklaşımlara ve tedavi sürecine katkıda bulunmak amaçlandı. Çalışmaya 51 alkol, 31 madde bağımlısı birey ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 122 gönüllü dâhil edildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Çocukluk Çağı Travmaları Soru Listesi ve Mizaç ve Karakter Envanteri uygulandı. Çocukluk çağı travmaları açısından alkol ve madde grubunun toplam puanları kontrol grubundan yüksekken, kendi aralarında belirgin bir fark saptanmadı. (MB-K U=349.5, $p<0.01$, AB-K U=481, $p<0.001$, MB-AB U=669 $p=0.371$). Mizaç ve Karakter Envanterinin yenilik arayışı (MB-K U=408, $p<0.05$, AB-K U=741.5, $p<0.05$) ve zarardan kaçınma (MB-K U=412, $p<0.05$, AB-K U=773, $p<0.05$) alt ölçek puanları her iki bağımlılık grubunda kontrol grubuna göre yüksek iken, kendi kendini yönetme puanları (MB-K U=191.5, $p<0.001$, AB-K U=669.5, $p<0.001$) ise düşük bulundu. Madde bağımlılığı grubunda ek olarak ödül bağımlılığı (U=441.5, $p<0.05$) ve iş birliği yapma (U=343, $p<0.01$) puanları kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ayrıca madde bağımlılığı grubunun kendi kendini yönetme (U=442, $p<0.001$) ve iş birliği yapma (U=577.5, $p<0.05$) puanları alkol grubuna göre de düşük saptandı. Alkol ve madde bağımlılıklarının gelişiminde çocukluk çağı travmaları ve kişilik özelliklerinin hem kendi aralarında hem de sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında farklılıklar gösterebildiği ortaya konulmuştur. Bu farklılıklar hastalık gelişimi öncesi koruyucu yaklaşımlarda ve tedavide göz önünde bulundurulması gereken önemli öğelerdir. Aynı zamanda kişinin alkol veya madde kullanımı seçiminde rol oynaması muhtemel öğelerdir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Madde, Bağımlılık, Kişilik, Travma

COMPARISON OF CHILDHOOD TRAUMA AND PERSONALITY FEATURES OF ALCOHOL AND SUBSTANCE ADDICTS

ABSTRACT

Alcohol and substance use is a public health problem that affects not only the individual who uses it, but also the individual's family and society. In this study, it was aimed to contribute to preventive psychiatric approaches and treatment process by identifying the differences in childhood traumas and personality traits between alcohol and substance addicts from healthy individuals and each other. A total of 122 volunteers, 51 alcohol (AA), 31 substance addicts (SA) and 40 healthy controls (C) were included in the study. Sociodemographic data form, Childhood Trauma Questionnaire and Temperament and Character Inventory were applied to the participants. In terms of childhood traumas, while the total scores of the alcohol and substance group were higher than the control group, there was no significant difference between them. (SA-C $U=349.5$, $p<0.01$, AA-C $U=481$, $p<0.001$, SA-AA $U=669$ $p=0.371$). While the novelty seeking (SA-C $U=408$, $p<0.05$, AA-C $U=741.5$, $p<0.05$) and harm avoidance (SA-C $U=412$, $p<0.05$, AA-C $U=773$, $p<0.05$) subscale scores of the Temperament and Character Inventory were higher than the control group, the self-directedness scores (SA-C $U=191.5$, $p<0.001$, AA-C $U=669.5$, $p<0.001$) were found to be low. In addition to the substance addiction group, reward addiction ($U=441.5$, $p<0.05$) and collaboration scores ($U=343$, $p<0.01$) were found lower than the control group. Self-directedness ($U=442$, $p<0.001$) and collaboration scores ($U=577.5$, $p<0.05$) of the substance addiction group were also lower than the alcohol group. It has been demonstrated that childhood traumas and personality traits may differ both among themselves and among healthy individuals in the development of alcohol and substance addiction. These differences are important items to consider in preventive approaches and treatment before disease development. They are also likely to play a role in the person's choice of alcohol or substance use.

Keywords: Alcohol, Substance, Addiction, Personality, Trauma

1. GİRİŞ

Alkol ve madde kullanımı sadece kullanan bireyi değil, aynı zamanda bireyin ailesini ve toplumu etkileyen bir halk sağlığı problemidir. Bağımlılığın tedavisi oldukça güç olup yapılan tedavilere rağmen iyileşme oranları düşüktür (Gıynaş, Kızılkurt, Taştekin, Kırşavoğlu, Oruç ve Bilici, 2019). Bu nedenle koruyucu psikiyatrik yaklaşımların önemi artırmaktadır.

Bağımlılık alanında koruyucu psikiyatrik yaklaşımlar bireyde bağımlılığa neden olabilecek faktörleri tespit edip, önlem alarak bağımlılık gelişmesini engellemeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım içerisinde bağımlıların geçmiş yaşantıları, sorunlarla başa çıkma yöntemleri, problem çözme becerileri, kişilik

özellikleri gibi bağımlılık gelişmesinde rol oynayan etkenlerin tespit edilmesi koruyucu müdahaleler açısından önem arz etmektedir (Fraser ve Plescia, 2019).

Çocukluk çağında yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkinlikte ruhsal hastalıkları, alkol veya madde bağımlılığı riskini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada çocukluk çağında yaşanan olumsuz deneyimlerin madde kullanım riskini artırmakla beraber, maddeye daha erken başlamada da belirleyici etkenlerden biri olduğu vurgulanmış, toplumda madde kullanımını azaltmak için pediatri servislerinin çocukluk çağı travmaları konusunda hassasiyet göstermesi gerektiği belirtilmiştir (Dube, Felitti, Dong, Chapman, Giles ve Anda, 2003).

Bazı kişilik bozukluklarının madde bağımlılığı riskini arttırabildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle antisosyal ve borderline kişilik bozukluklarında saldırganlık, şiddet, alkol ve madde kullanmaya ve bağımlılık geliştirmeye yatkınlık gözlenebilir (Nevid, Gordon, Barris, Sperber ve Haggerty, 2019). Kişilik özellikleri açısından bakıldığında alkol-madde bağımlılığı olan bireylerde dürtüsellik, yenilik arayışı gibi kişilik özelliklerinin kontrollerden farklılık gösterdiğini bildirilen araştırmalar mevcuttur (Conway, Kane, Ball, Poling ve Rounsaville, 2003). Ayrıca mizaç ve karakterin kullanılan maddenin türünü belirlediği, yüksek yenilik arayışı ve düşük ödül bağımlılığı puanlarının opioid kullanıcılarında daha sık görülürken yüksek yenilik arayışı ve yüksek zarardan kaçınma skorlarının alkol bağımlılarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Svrakić, Cloninger, Svrakić, Lazić, Milivojević ve Nastasić, 2010). Ülkemizde yapılan ve benzer sonuçlar çıkan bir çalışmada ise madde bağımlılarında alkol bağımlılarına göre yenilik arayışı skorları yüksek, ödül bağımlılığı skorları düşük bulunmuştur (Evren, Evren, Yancar ve Erkiran, 2007).

Bu çalışmada ise alkol ve madde bağımlılarını sağlıklı kişilerden ve birbirlerinden ayıran özellikler, çocukluk çağı travmaları ve kişilik özellikleri açısından farklılıklar tespit edilerek, koruyucu psikiyatrik yaklaşımlara ve tedavi sürecine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

1. MATERYAL VE YÖNTEM

1.1.Çalışma Grubu

Araştırmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Birimine başvuran DSM-IV Alkol ve Madde bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılayan ardışık 90 hasta (Alkol bağımlılığı tanılı 55 hasta ve madde bağımlılığı tanılı 35 hasta) ve 40 psikiyatrik yönden sağlam birey olmak üzere 130 kişi dâhil edildi. Mental kapasitesi sınırda olan 1 kişi, öncesinde psikotik bozukluk tanısı almış 2 kişi, okuma yazma bilmeyen 1 kişi ve araştırmaya katılmak istemeyen 4 kişi olmak üzere 8 kişi araştırma dışı bırakıldı. Alkol bağımlılığı tanılı 51, madde bağımlılığı tanılı 31 hasta ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 122 katılımcıyla çalışmaya devam edildi. Katılımcılara çalışma protokolü açıklandıktan sonra

gönüllü yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyon Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Katılımcılara Sosyodemografik veri formu, Çocukluk Çağı Travmaları Soru Listesi ve Mizaç ve Karakter Envanteri uygulandı.

1.2.Verİ Toplama Araçları

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu: Araştırmanın amacına uygun olarak sosyodemografik ve klinik verileri toplamaya yönelik araştırmacılar tarafından geliştirilmiş bilgi toplama aracıdır.

Çocukluk Çağı Travmaları Soru Listesi: Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek 18 yaşından önceki örselenme yaşantılarını taramaya yöneliktir. Elli üç maddelik, 5’li likert tiptedir. Türkçeye çevirisi Vedat Şar tarafından yapılmıştır. Alınan toplam puan 40–200 arasında değişebilir. Yüksek puanlar çocukluk çağı örselenme yaşantılarının çokluğuna ve şiddetinin fazlalığına işaret eder (Bernstein, Ahluvalia, Pogge ve Handelsman, 1997). Ölçek duygusal kötüye kullanım (DKK), fiziksel kötüye kullanım (FKK), cinsel kötüye kullanım (CKK), fiziksel ihmal (Fİ) ve duygusal ihmal (Dİ) alt ölçeklerini içerir.

Mizaç ve Karakter Envanteri (TCI): Cloninger kişiliğin iki temel bileşeni olan mizaç ve karakterdeki normal ve anormal varyasyonları açıklayan boyutsal bir psikobiyojik kişilik modeli geliştirmiştir. Mizaç boyutu; yenilik arayışı (YA), zarardan kaçınma (ZK), ödül bağımlılığı (ÖB) ve sebat etme (SE); karakter boyutu ise, kendi kendini yönetme (KKY), iş birliği yapma (İY) ve kendini aşma (KA) alt ölçeklerinden oluşur. Mizaç ve Karakter Envanteri kişiliğin yedi temel boyutunu ölçmeye yarayan, 240 maddeden oluşan “doğru” ya da “yanlış” şeklinde yanıtlanan bir kendini değerlendirme ölçeğidir (Cloninger, Przybeck, Svrakic ve Wetzel, 1994). Bu çalışmada Köse ve Sayar tarafından çevrilen Türkçe TCI kullanılmıştır. Bu versiyon Türkçe TCI olarak Cloninger tarafından onaylanmıştır (Köse, Sayar, Ak, Aydın, Kalelioğlu, Kirpinar, Reeves, Przybeck ve Cloninger, 2004).

1.3.Verilerin işlenmesi

Bu çalışmada katılımcılarda elde edilen verilerin analizleri SPSS 17.00 programı kullanılarak yapıldı. Örneklemi oluşturan gruplara ait sosyodemografik özellikler için betimleyici analizler ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde olarak analiz edildi, ikili gruplar arasında değişkenler açısından fark olup olmadığını anlamak için ise Mann Whitney U analizi kullanıldı.

2. BULGULAR

Araştırmaya 51 alkol bağımlısı hasta, 31 alkol dışı madde bağımlısı hasta ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 122 katılımcı dâhil edildi. Madde bağımlılarının yaş ortalaması $28,9 \pm 9,47$, alkol bağımlıların yaş ortalaması $45,51 \pm 9,12$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $38,57 \pm 12,75$ olarak bulundu. Madde bağımlılığı grubunda 10 kişi (%32,3) opioid, 1 kişi (%3,2) inhalan, 7 kişi (%22,6)

kannabis, 1 kişi (%3,2) kokain, 2 kişi (%6,5) sedatif-hipnotikler ve 10 kişinin ise (%32,3) birden fazla madde kullandıklarını ifade ettiği görüldü. Katılımcılara ait sosyodemografik özellikler tablo 1 de özetlenmiştir.

Madde bağımlıları ve alkol bağımlıları, mizaç ve karakter özellikleri ve çocukluk çağı travmaları açısından karşılaştırıldığında, Mizaç ve Karakter Envanterin alt ölçeklerinden KKY (U=442, $p<0.001$) ve İBY puanları (U=577,5, $p<0.05$) madde grubunda alkol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Diğer alt ölçek puanları ve çocukluk çağı travmaları açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 2)

Madde bağımlıları ile kontrol grubu uygulanan ölçekler açısından karşılaştırıldığında; Çocukluk Çağı Travmaları Soru Listesi'nin Dİ alt ölçeği hariç diğer alt ölçek puanlarının ve toplam puanının madde bağımlılığı grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. (DKK (U=384, $p<0.01$), FKK (U=410, $p<0.05$), CKK (U=353, $p<0.01$), Fİ (U=415, $p<0.05$) ve toplam puan (U=349,5, $p<0.01$)). Mizaç ve Karakter Envanteri bulgularına göre, YA (U=408, $p<0.05$) ve ZK (U=412, $p<0.05$) alt ölçek puanları madde bağımlılığı grubunda anlamlı yüksek bulundu. KKY (U=191,5, $p<0.001$), ÖB (U=441,5, $p<0.05$) ve İBY (U=343, $p<0.01$) alt ölçek puanı ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı.

Alkol bağımlıları ile kontrol grubu uygulanan ölçekler açısından karşılaştırıldığında; Çocukluk Çağı Travmaları Soru Listesi'nin tüm alt ölçek puanlarının ve toplam puanının alkol bağımlılığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. (DKK (U=618, $p<0.01$), FKK (U=580, $p<0.001$), CKK (U=778,5, $p<0.05$), Dİ (U=637, $p<0.01$), Fİ (U=636, $p<0.01$), toplam puan (U=481, $p<0.001$)). Mizaç ve Karakter Envanteri bulgularına göre, YA (U=741,5, $p<0.05$), ZK (U=773, $p<0.05$) alt ölçek puanları alkol bağımlılığı grubunda anlamlı yüksek bulunurken, KKY (U=669,5, $p<0.001$) alt ölçek puanı ise düşük saptandı. Diğer alt ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı.

3. TARTIŞMA

Bu çalışmada alkol bağımlıları, madde bağımlıları ve sağlıklı bireylerin çocukluk çağı travmatik yaşantıları ve kişilik özellikleri karşılaştırılmıştır. Analiz edilen verilerde hem alkol bağımlılarının hem madde bağımlılarının sağlıklı bireylerle ve birbirleriyle belirgin farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçları alkol ve madde bağımlıların sağlıklı bireylerle farklılıklarını ortaya koyması yanında, kendi aralarında da farklılıklar olduğunu göstermesi nedeni ile önemlidir.

Sosyodemografik özelliklere bakıldığında her iki grupta da kadın hasta oranının düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ülkemiz bağımlılık profiline benzer niteliktedir (TUBİM, 2018). Çalışmamızda alkol bağımlıların yaş ortalaması madde bağımlılarına göre yüksek saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde alkol bağımlılarının yaş ortalaması, madde

bağımlılarının yaş ortalamasından yüksek bulunmuştur (Evren ve Ögel, 2003). Bulgular literatürle uyumludur. Alkol bağımlılığının gelişmesinin diğer bağımlılıklara göre daha uzun süre alması ve tedavi olmak için daha geç başvurmaları bu farkın ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Çocukluk çağı travmalarına bakıldığında hem alkol hem madde grubunda kontrol grubuna göre alt ölçek ve toplam puanların yüksekliği dikkat çekicidir. Alkol ve madde grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında hem alt ölçeklerde hem de toplam puanlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çocukluk çağı travmaları kişilik bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve alkol/madde kullanımı için yatkınlığı artıran bir faktör olarak kabul edilmektedir (Thal, Daniels ve Jungaberle, 2019). Bir çalışmada çocuklara karşı zarar verici davranışların ve çocuk istismarının madde kullanımını %40–80 oranında arttırdığı gösterilmiştir (Carliner, Keyes, McLaughlin, Meyers, Dunn ve Martins, 2016). Bulgularımızdan farklı olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada kötüye kullanım veya ihmal öyküsü madde bağımlılarında alkol bağımlılarına göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aynı çalışmada, bağımlılarının %56,1’inde kötüye kullanım veya ihmal saptanmıştır (Evren, Kural ve Cakmak, 2006). Çocuk ve ergenlerin travmatik yaşantılarının erken dönemde ele alınması, ileride gelişebilecek bağımlılık riskini azaltma konusunda önemli bir koruyucu etken olarak öne çıkmaktadır. Aynı zamanda tedavi sürecindeki bağımlıların tedavi başarısını artırmada da ele alınması gereken konulardan biri olmalıdır.

Mizaç ve karakter özellikleri açısından alkol ve madde bağımlıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupları YA ve ZK alt ölçeklerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek puan alırken, KKY alt ölçeğinde düşük puan almıştır. Ayrıca madde grubu ek olarak ÖB ve İBY alt ölçeğinde kontrol grubuna göre anlamlı düşük puan almıştır. Yenilik arayışı puanı yüksek kişiler araştırmacı, dürtüsel, savurgan, asabi kişiler olarak tanımlanabilir (Cloninger, Przybeck, Svrakic ve Wetzel, 1994). Alkol veya madde bağımlılığında yenilik arayışında yüksek puanlar önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (Hosák, Preiss, Halír, Čermáková ve Csémy, 2004 ve Le Bon, Basiaux, Streel, Tecco, Hanak, Hansenne, Ansseau, Pelc, Verbanck, Dupont, 2004). Yüksek düzeyde yenilik arayışının olması bağımlılık davranışına yakınlığı bir özellik olarak değerlendirilmektedir. Literatürde zarardan kaçınma ile ilgili bulgular çelişkilidir; bazı çalışmalarda düşük, bazılarında yüksek olduğu bildirilmiştir (Conway, Kane, Ball, Poling ve Rounsaville, 2003 ve Le Bon, Basiaux, Streel, Tecco, Hanak, Hansenne, Ansseau, Pelc, Verbanck, Dupont, 2004). Zarardan kaçınmanın yüksek düzeyde olması utangaçlık, çekinme, belirsizlikten korkma, kötümserlik gibi kişilik özellikleriyle birliktedir (Köse, Sayar, Ak, Aydın, Kalelioğlu, Kirpınar, Reeves, Przybeck ve Cloninger, 2004). Bu özellikleri bastırmak için kişinin alkol/maddeye yönelebileceği düşünülebilir. Kendi kendini yönetme alt ölçeğindeki bulgular diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Düşük kendi kendini yönetme puanı alan kişiler zayıf, kırılgan,

suçlayıcı, kendilerine saygıları az olan kişiler olarak tanımlanmaktadır. Düşük kendi kendini yönetme yüksek kişilik bozukluğu ihtimali ile uyumaktadır. İş birliği yapma özelliği az olanlar, sosyal hoşgöründen yoksun, eleştirici, yardımsever olmayan ve intikamcı kişiler olarak tanımlanırlar (Cloninger, Przybeck, Svrakic ve Wetzel, 1994). İş birliğine yatkınlığın ise kendi kendini yönetmenin belirleyici değerini ayarlayarak kişilik bozukluğu ihtimalini arttırdığı düşünülmektedir (Svrakić, Cloninger, Svrakić, Lazić, Milivojević ve Nastasić, 2010).

4. SONUÇ

Bulgular eşliğinde alkol ve madde bağımlılıklarının gelişiminde çocukluk çağı travmaları ve kişilik özelliklerinin etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Aynı zamanda çocukluk çağı travmaları ve kişilik özellikleri, kişinin alkol veya madde kullanımı seçiminde rol oynaması muhtemel öğelerdir. Hastalık gelişimi öncesi koruyucu yaklaşımlarda ve tedavide bu öğeler akılda tutulmalıdır.

Çalışmanın kesitsel ve tek merkezli olması, uygulanan ölçeklerin öz bildirim ölçeği olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Kişilik özellikleri mi hastaların alkol veya madde kullanım tercihini etkiliyor yoksa alkol ve madde kullanımı ile mi kişilik özellikleri değişiyor sorusuna yanıt bulmak için izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. Örneklemi Oluşturan Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler		Madde Bağımlılığı (N=31)		Alkol Bağımlılığı (N=51)		Kontrol (N=40)		Toplam (N=122)	
Cinsiyet		N	%	N	%	N	%	N	%
	Kadın	6	23.1	8	30.8	12	46.2	26	100
	Erkek	25	26	43	44.8	28	29.2	96	100
Eğitim									
	İlkokul	3	50	2	33.3	1	16.7	6	100
	Ortaokul	6	42.9	6	42.9	2	14.3	14	100
	Lise	17	26.6	21	32.8	26	40.6	64	100
	Üniversite	5	13.2	22	57.9	11	28.9	38	100
Meslek									
	Çalışmayan	2	100	0	0	0	0	2	100
	İşçi	2	11.8	7	41.2	8	47.1	17	100
	Memur	6	103	29	61.7	23	69.7	58	100
	Serbest Meslek	12	50	11	45.8	1	4.2	24	100
	Diğer	0	0	0	0	1	100	1	100
Gelir									
	0-1000 TL	8	25	11	34.4	13	40.6	32	100
	1001-2000 TL	7	18.4	19	50	12	31.6	38	100
	2001 TL ve üstü	7	18.9	18	48.6	12	32.4	37	100
Medeni Durum									
	Evli	10	13.9	32	44.4	30	41.7	72	100
	Dul	1	33.3	2	66.7	0	0	3	100
	Ayrı Yaşayan	1	16.7	5	83.3	0	0	6	100
	Boşanmış	2	18.2	7	63.6	2	18.2	11	100
	Bekar	17	56.7	5	16.7	8	26.7	30	100

Tablo2. Madde ve Alkol Bağımlısı Hastalara Uygulanan Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

ÖLÇEKLER	GRUPLAR	N	ORT	U	P
Duyusal kötüye kullanım	Madde	31	40.06	746	0.670
	Alkol	51	42.37		
Fiziksel kötüye kullanım	Madde	31	37.47	665.5	0.228
	Alkol	51	43.95		
Cinsel kötüye kullanımı	Madde	31	46.15	646.5	0.131
	Alkol	51	38.68		
Duyusal ihmal	Madde	31	36.26	628	0.153
	Alkol	51	43.94		
Fiziksel ihmal	Madde	31	40.84	770	0.961
	Alkol	51	41.10		
Çocukluk çağı travmaları soru listesi toplam	Madde	31	37.58	669	0.371
	Alkol	51	42.35		
Yenilik arayışı	Madde	31	44.34	702.5	0.398
	Alkol	51	39.77		
Zarardan kaçınma	Madde	31	42.65	755	0.734
	Alkol	51	40.80		
Ödül bağımlılığı	Madde	31	36.52	636	0.137
	Alkol	51	44.53		
Sebat etme	Madde	31	36.63	639.5	0.143
	Alkol	51	44.46		
Kendi kendini yönetme	Madde	31	30.26	442**	0.001*
	Alkol	51	48.33		
İş birliği yapma	Madde	31	34.63	577.5*	0.041
	Alkol	51	45.68		
Kendi kendini aşma	Madde	31	38.00	682	0.299
	Alkol	51	43.63		

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ ORT:Ortalama

KAYNAKÇA

- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(3), 340-348.
- Carliner, H., Keyes, K. M., McLaughlin, K. A., Meyers, J. L., Dunn, E. C., Martins, S. S. (2016). Childhood trauma and illicit drug use in adolescence: A population-based national comorbidity survey replication-adolescent supplement study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(8), 701-708.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M., Wetzel, R. D. (1994). The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use.
- Conway, K. P., Kane, R. J., Ball, S. A., Poling, J. C., Rounsaville, B. J. (2003). Personality, substance of choice, and polysubstance involvement among substance dependent patients. *Drug and alcohol dependence*, 71(1), 65-75.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564-572.
- Evren, C., Evren, B., Yancar, C., Erkiran, M. (2007). Temperament and character model of personality profile of alcohol-and drug-dependent inpatients. *Comprehensive psychiatry*, 48(3), 283-288.
- Evren, C., Kural, S., Cakmak, D. (2006). Clinical correlates of childhood abuse and neglect in substance dependents. *Addictive behaviors*, 31(3), 475-485.

- Evren, C., Ögel, K. (2003). Alkol/madde bağımlılarında dissosiyatif belirtiler ve çocukluk çağı travması, depresyon, anksiyete ve alkol/madde kullanımı ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 4(1), 30-37.
- Fraser, M., Plescia, M. (2019). The Opioid Epidemic's Prevention Problem.
- Gıynaş, F. F., Kızılkurt, Ö. K., Taştekin, N., Kırşavoğlu, B., Oruç, G. A., Bilici, R. (2019). Alkol-madde kullanım bozukluğu olan hastalarda tedaviye yarım bırakmanın yordayıcıları olarak mizaç ve karakter profilleri ve dürtüsellik. *Cukurova Medical Journal*, 44(1), 59-65.
- Hosák, L., Preiss, M., Halíř, M., Čermáková, E., Csémy, L. (2004). Temperament and character inventory (TCI) personality profile in metamphetamine abusers: a controlled study. *European psychiatry*, 19(4), 193-195.
- Köse, S., Sayar, K., Ak, İ., Aydın, N., Kalelioğlu, Ü., Kirpınar, I., Reeves, R., Przybeck, T. R. Cloninger, C. R. (2004). Mizaç ve Karakter Envanteri (Türkçe TCI): Geçerlik, Güvenirliği ve Faktör Yapısı. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 14(3).
- Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E., Tecco, J., Hanak, C., Hansenne M., Ansseau, M., Pelc, I., Verbanck, P., Dupont, S., (2004). Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug and alcohol dependence*, 73(2), 175-182.
- Nevid, J. S., Gordon, A. J., Barris, A., Sperber, J. E., Haggerty, G. (2019). Personality profiles of patients with alcohol use disorder and opioid use disorder in an inpatient treatment setting. *Journal of substance abuse treatment*, 97, 91-96.
- Svrakić, D., Cloninger, C. R., Svrakić, N., Lazić, B., Milivojević, D., Nastasić, P. (2010). Drug addiction and choice of drugs: Temperament and personality as risk factors. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 11(3), 93-98.
- T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı (2018). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2018, Ankara
- Thal, S. B., Daniels, J. K., Jungaberle, H. (2019). The link between childhood trauma and dissociation in frequent users of classic psychedelics and dissociatives. *Journal of Substance Use*, 24(5), 524-531.

EFFECT OF *OPRM1* A118G POLYMORPHISM ON PLASMA BETA-ENDORPHIN AND DOSE-ADJUSTED BUPRENORPHINE LEVELS IN HEROIN ADDICTS

Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ

ORCID ID: 0000-0002-3305-0587

Ankara University, Institute of Forensic Sciences, Ankara

Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-2262-5613

Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Science and Art, Department of Molecular Biology and Genetics, Kırşehir

Ceylan BAL

ORCID ID: 0000-0002-1678-1281

Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara

Gamze AVCIOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-4333-2641

Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara

Karadeniz Ereğli Public Hospital, Zonguldak

Assist. Prof. Dr. Şafak YALÇIN ŞAHİNER

ORCID ID: 0000-0002-5959-075X

Ankara Training and Research Hospital AMATEM Clinic, Ankara

Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Kütahya

Assist. Prof. Dr. İsmail Volkan ŞAHİNER

ORCID ID: 0000-0002-2216-3439

Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Kütahya

ABSTRACT

Opioid use disorder (OUD) is a chronic and recurrent disorder leading crucial problems worldwide. While opioid usage rate has increased, the age of starting any addictive substance has decreased especially among young individuals. Therefore, developing an effective and preventive treatment strategy for drug addiction has gained importance in recent years. Despite the effective drugs such as methadone, buprenorphine/naloxone, naltrexone, relapse is observed in some patients and these patients continue to use illegal opioids again. The reasons for treatment failures can be related to various factors such as age, gender, weight, disease severity, comorbidities and environmental factors. However, genetic differences in genes related to addiction may explain the variability in drug response between individuals. Therefore, the effect of *OPRM1* A118G gene polymorphism on plasma beta-endorphin and buprenorphine levels in individuals with heroin use disorder receiving sublingual buprenorphine/naloxone maintenance therapy (n=111) was investigated in this study. PCR-RFLP method was used to determine *OPRM1* A118G gene polymorphism. Plasma buprenorphine levels was measured by Liquid Chromatography Tandem Mass/Mass Spectrometry System (LCMS/MS), and plasma beta-endorphin levels was determined using ELISA method.

Genotypic analysis revealed that 71.2% of the studied subjects were homozygous for the AA genotype, 25.2% were heterozygous for the AG genotype and 3.6% were homozygous for the GG genotype. Median plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels were 48.22 pg/ml and 0.042 ng/ml/mg, respectively. Both the plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels were higher in heroin addicts with *OPRM1* AA genotype than those with AG+GG genotypes, but these differences between genotypes were not statistically significant ($p=0.830$ and $p=0.470$, respectively). In conclusion, *OPRM1* A118G polymorphism seem to have an effect on plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels.

Keywords: Heroin addiction, sublingual buprenorphine/naloxone, *OPRM1*, gene polymorphism, beta-endorphin.

1. INTRODUCTION

Chronic opioid exposure dysregulates brain reward system and may cause addiction. Opioid use disorder (OUD) has become one of the most crucial medical and social problems in the world as its incidence is on the rise globally. It leads to various problems such as crime, suicide, deterioration of family life, overdose, increased HIV cases due to injections, traffic accidents and eventually deaths (Taqi et al., 2019). OUD is the use of addictive substance repeatedly with the aim of feeling good and happy (Ahmed et al., 2008). The properties of addiction are developing addiction to a substance, developing tolerance and having withdrawal symptoms (Nielsen et al., 2012; Ebrahimi et al., 2018).

OUD is a multifactorial brain disorder associated with various factors including anxiety, sensitivity to stress, impulsivity and genetic variations. Although environmental factors and curiosity are the factors supporting first use of substance, it has been reported that genetic factors are also effective on the maintenance of OUD (Zhang et al., 2017; Ebrahimi et al., 2018).

The mu-opioid receptor is one of the key endogenous opioid receptors and the main binding site of several opioid peptides such as beta-endorphins. *OPRM1* gene encodes mu-opioid receptor and this gene has been shown to contain more than 270 single nucleotide polymorphisms (Bond et al., 1998). Amongst those *OPRM1* gene A118G SNP has been shown to increase the binding affinity of the receptor and contribute to the susceptibility for opioid addiction. A118G SNP has been also found to be associated with the success of the therapy such as naltrexone, buprenorphine, methadone and buprenorphine/naloxone (Taqi et al., 2019).

Therefore, developing an effective and preventive treatment strategy for opioid addiction has gained importance in recent years. Despite the effective drugs such as methadone, buprenorphine/naloxone, naltrexone, relapse is observed in some patients and these patients continue to use illegal opioids again. The reasons for treatment failures can be related to various factors such as age, gender, weight, disease severity, comorbidities and environmental factors. However, genetic differences in genes related to addiction may explain the variability in drug response between individuals. Therefore, the effect of *OPRM1* A118G gene polymorphism on plasma beta-endorphin and buprenorphine levels in individuals with heroin use disorder receiving sublingual buprenorphine/naloxone maintenance therapy (n=111) was investigated in this study.

2. METHODS

2.1. Study population and sample collection

A hundred and eleven Turkish male and female patients applied to Ankara Training and Research Hospital (AMATEM Clinic), diagnosed with OUD who were having sublingual buprenorphine/naloxone maintenance therapy and showing any withdrawal symptoms were included. The exclusion criteria for study subjects were: (i) clinically significant comorbid psychiatric illness (ii) substance use disorders other than heroine and nicotine dependence, (iii) having buprenorphine/naloxone maintenance therapy for less than 10 days. An information form was used to gather demographic information on age, marital, education and employment status, medical history and substance use history. Each subject who were eligible for the study provided written informed consent and approval (approval no: 07-536-19 in 2019) for the use of human subjects was obtained from the institutional ethics committee.

Venous blood was taken from each participant into a biochemistry tube to measure serum beta-endorphin levels and also into two separate tubes with EDTA for genetic analyses and to assess plasma buprenorphine levels and kept at -20 °C till used. For biochemical analyses blood samples were centrifuged immediately at 3500 g for 15 minutes and kept at -80 °C until analysis.

2.2. Determination of the *OPRM1* A118G polymorphism

Genomic DNA was isolated from 200 ul of blood samples taken into EDTA tubes using Qiagen QIAamp DNA Mini kit according to the manufacturer's instructions. *OPRM1* A118G gene polymorphism was genotyped using PCR-RFLP method. *OPRM1* A118G PCR product was amplified in a 25 µl reaction mixture containing 200 mM of dNTPs, 10 pmol each of the forward (F: 5'-CTGACGCTCCTCTCTGTCTCA -3') and reverse (R: 5'-TTCGGACCGCATGGGTCTGGACAGGT -3') primers, 1.25 U of Hot Star Taq DNA polymerase (Qiagen), 10XPCR buffer (Qiagen) and 200 ng of genomic DNA.

The PCR cycling conditions consisted of an initial denaturation step at 94 °C for 10 min; 35 cycles of 94 °C for 1 min, 60 °C for 1 min, 72 °C for 1 min; and a final extension step at 72 °C for 10 min. Amplicon 300 bp in length was then digested with *Sau3AI* and incubated at 37 °C for 1 hour. Digestion of the PCR product yields fragments that represent the AA genotype (300 bp fragment), the AG genotype (300, 273 and 27 bp fragments) and the GG genotype (273 and 27 bp fragments). Following digestion, products were separated by 3% agarose gel electrophoresis and visualised using EtBr staining. In order to confirm PCR-RFLP steps, randomly selected samples were sequenced by Sanger sequencing using ABI Prism 3100 Genetic Analyzer.

2.3.Determination of plasma buprenorphine and plasma beta-endorphin levels

Plasma buprenorphine levels were measured using a commercial kit (Eureka SRL Lab Division, Chiaravalle, Italy) by LCMS/MS (AB-SIEX 5500). Sample preparation was done using 100 ul of whole blood, 300 ul deproteinising solution and 50 ul internal solution. Preparations were then vortexed and injected to the LCMS/MS. The results were obtained as ng/ml.

Plasma beta-endorphin levels were determined using Human beta-endorphin ELISA kit according to the manufacturer's protocol (Elabscience, USA).

2.4.Statistical analyses

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 software for Windows was used for the statistical analyses. The Kolmogorow-Smirnow test was used to examine the normality of numerical variables. Data were shown as mean±standard deviation (S.D.) or median according to the normality of numerical data. For categorical data, numbers and percentages were given.

As blood endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels were not distributed normally, non-parametric Mann-Whitney U test was used when making genotype comparison (AA vs. AG+GG) and median levels were given. The frequencies of the *OPRM1* A118G alleles and genotypes were obtained by direct count, and the departure from the Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by the chi-square test. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

2.5.Results

A total of 111 OUD patients were employed in this study. Socio-demographic data of the subjects and the controls were given in Table 1.

Table 1. Socio-demographic data of the participants.

Socio-demographic characteristics	OUD (n=111)	
Age (year) (Mean±S.D.)	29.23±7.24	
Weight (kg) (Mean±S.D.)	67.43±13.75	
Length (cm) (Mean±S.D.)	174.18±7.80	
Education status		
Primary school	20	18 %
Middle school	46	41.4 %
High school	39	35.1 %
Graduate degree	6	5.4 %
Postgraduate degree	0	0 %
Employment status		
Working	71	64 %
Not working	40	36 %
Sex		
Female	10	9 %
Male	101	91 %
Living...		
Alone	6	5.4 %
With partner	3	2.7 %
With spouses	31	27.9 %
With mother, father, sibling, children	71	64 %
Monthly income (Mean±S.D.)	2722.77±3892.97	
Marital status		
Single	70	63.1 %
Married	35	31.5 %
Divorce/widow/separated	6	5.4 %
Smoking status		
Yes	111	100 %
No	0	0 %

The *OPRM1* A118G polymorphism was determined using PCR–RFLP technique in agarose gel electrophoresis (Figure 1). Amongst 111 OUD subjects, the frequency of AA genotype (n=79) was 71.2 %, the frequency of AG genotype (n=28) was 25.2 % and the frequency of GG (n=4) genotype was 3.6 %. The genotype and allele frequencies were consistent with Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.570$; $p=0.45$).

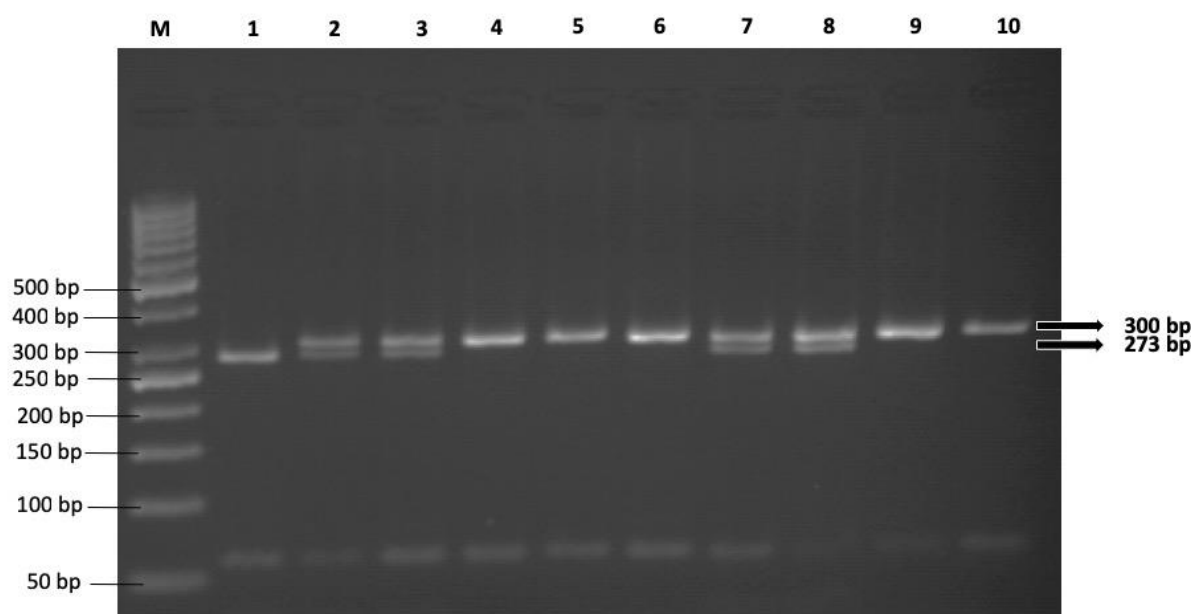


Figure 1. A representative agarose gel image of digested PCR products (300 bp) with *Sau3AI* for the *OPRM1* A118G polymorphism. M: 50 bp ladder; Lanes 4, 5, 6, 9 and 10: AA genotype (300 bp); Lanes 2, 3, 7 and 8: heterozygote genotype (AG) (300 bp, 273 bp and 27 bp); Lane 1: GG genotype (273 bp).

Table 2 shows the mean, standard deviation, median, minimum and maximum values of buprenorphine concentration ratios normalised with plasma buprenorphine levels (C/D) and dose/weight adjusted buprenorphine (BUP) concentration belonging to 111 patients having buprenorphine/naloxone maintenance therapy. Association between *OPRM1* A118G polymorphism and plasma beta-endorphin levels and dose-adjusted buprenorphine levels were also analysed and demonstrated in Table 3. Both the plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels were higher in heroin addicts with *OPRM1* AA genotype than those with AG+GG genotypes, but these differences between genotypes were not statistically significant ($p=0.830$ and $p=0.470$, respectively).

Table 2. Mean, standard deviation, median, minimum and maximum values of buprenorphine concentration ratios normalised with plasma buprenorphine levels (C/D) and dose/weight adjusted buprenorphine (BUP) concentration belonging to 111 patients having buprenorphine/naloxone maintenance therapy.

	Plasma buprenorphine level (ng/ml)	C/D ratio	Dose/weight-adjusted BUP concentration
Mean	0.299	0.059	4.05
Median	0.181	0.038	2.42
Standard deviation (S.D.)	0.323	0.051	3.61
Minimum	0.025	0.004	0.263
Maximum	1.844	0.253	14.421

Table 3. Association of the *OPRM1* A118G polymorphism with plasma beta-endorphin and dose adjusted BUP levels in OUD subjects.

		OUD (n=111)	
		AA (n=79)	AG + GG (n=32)
Plasma beta-endorphin			
	Mean± S.D.	50.00 ± 31.45	48.52 ± 33.56
	Median	50.01	43.84
	Minimum	11.44	13.68
	Maximum	126.44	185.84
	p-value	z= -0.215 ; p=0.830	
Dose adjusted BUP			
	Mean± S.D.	0.064 ± 0.055	0.055 ± 0.047
	Median	0.042	0.038
	Minimum	0.004	0.008
	Maximum	0.253	0.173
	p-value	z= -0.723; p=0.470	

3. CONCLUSION

- To the best of our knowledge, this is the first study investigating the association between *OPRM1* A118G polymorphism and plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels in heroin addicts having sublingual buprenorphine/naloxone maintenance therapy.
- In conclusion, *OPRM1* A118G polymorphism seem to have an effect on plasma beta-endorphin and dose-adjusted buprenorphine levels.

4. ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit (grant number: 20B0217001 awarded to Dilek Kaya-Akyüzlü).

5. REFERENCES

- Ahmed H., Ul Haq I., Faisal M., Waseem D., Taqi M.M. (2018). Implication of OPRM1 A118G polymorphism in opioid addicts in Pakistan: in vitro and in silico analysis. *J Mol Neurosci*, 65, 472-479.
- Bond C., Laforge K.S., Tian M., Melia D., Zhang S., Borg L., Gong J., Schluger J., Strong J.A., Leal S.M., Tischfield J.A., Kreek M.J., Yu L. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 9608-9613.
- Ebrahimi G., Asadikaram G., Akbari H., Nematollahi M.H., Abolhassani M., Shahabinejad G., Khodadadnejad L., Hashemi M. (2018). Elevated levels of DNA methylation at the *OPRM1* promoter region in men with opioid use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 44, 193-199.
- Nielsen D.A., Utrankar A., Reyes J.A., Simons D.D., Kosten T.R. (2013). Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *Pharmacogenomics*, 13, 1149-1160.
- Taqi M.M., Faisal M., Zaman H. (2019). OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 361-368.
- Zhang C., Ding H., Cheng Y., Chen W., Li Q., Dai R., Luo M. (2017). Genetic polymorphisms in ALDH2 are associated with drug addiction in a Chinese Han population. *Oncotarget*, 8, 8597-8603.

YİNELEYEN DEPRESYONA BAĞLI GELİŞEN ALKOL BAĞIMLILIĞI; BİR OLGU SUNUMU

Adli Tıp Uzmanı Doktor Özge GÜLMEZ

T.C. Sağlık Bakanlığı Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ORCID ID: 0000-0002-1462-0871

ÖZET

Alkol eski çağlardan beri toplum tarafından kabul edilen, yasal ve keyif verici bir maddedir. Sosyal alkol kullanımının yanı sıra alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı ise toplumsal ve bireysel olarak ciddi bir sağlık sorunudur.

Depresyon ve alkol kullanım bozukluğunun genel toplumdaki sıklığı yüksek olduğundan, bir arada görülme olasılığı da oldukça yaygındır. Alkol ve ilişkili durumlarla ilgili Ulusal Epidemiyoloji Çalışmasında alkol kullanım bozukluğu ve major depresif bozukluk ilişkisinin yaşam boyu prevelansının %13,2 olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada yineleyen depresyon tanısı ve buna bağlı gelişen alkol bağımlılığı olan bir olgu tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Alkol bağımlılığı, Depresyon, Psikoterapi

ALCOHOL ADDICTION THAT DEVELOPS DUE TO RECURRENT DEPRESSION; A CASE REPORT

26

ABSTRACT

Alcohol is a legal and pleasurable substance that has been accepted by society since ancient times. In addition to social alcohol use, alcohol abuse and alcohol addiction are serious public and individual health problems. Since the prevalence of depression and alcohol use disorder in the general population is high, co-occurrence is also very common. In the National Epidemiology Study on alcohol and related conditions, it was found that the lifetime prevalence of alcohol use disorder and major depressive disorder was 13.2%.

In this article, a case with a diagnosis of recurrent depression and alcohol addiction that develops due to recurrent depression will be discussed.

Key words: Alcohol addiction, Depression, Psychotherapy

1. GİRİŞ

Alkol eski çağlardan beri toplum tarafından kabul edilen, yasal ve keyif verici bir maddedir. Sosyal alkol kullanımının yanı sıra alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı ise toplumsal ve bireysel olarak ciddi bir sağlık sorunudur (Fatih, 2013; Humfleet ve ark, 1999; Yıldız, 2021).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de alkol kullanımı giderek artmaktadır. Dünya genelinde cinsiyetlere göre alkol kullanım oranı erkeklerde %54, kadınlarda %27'dir. Erkeklerin %7,2'sinde, kadınların %1,3'ünde alkol kullanım bozuklukları görülmektedir. Alkol kullanım bozuklukları Avrupa'da erkeklerde %12,6, kadınlarda ise %2,9 oranındadır. Ülkemizde bu oranın erkeklerde %4,4, kadınlarda ise %0,9 olduğu bilinmektedir (Kaya, 2019; Özcan, 2017).

Alkol kullanım bozukluğu, yılda 3,3 milyon kişinin ölümüne yol açmaktadır. Dünyada 15 yaş ve üzeri kişi başına düşen ortalama yıllık alkol tüketimi 6,2 litre iken, bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde 9,2 litre, Türkiye'de ise 3,4 litre olarak belirlenmiştir (Aydın, 2011; Fatih, 2013).

Kişiler olumsuz duygularla baş etmek, stresini azaltmak ve rahatlamak amacıyla alkol tüketmektedir. Kişinin genetik yapısı, stres veren olaylarla baş edebilme becerisi gibi etkenler alkol kullanımının kontrol edilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bazılarında alkol kullanım miktarı giderek artmakta normal tüketim düzeyinin üstüne çıkarak zamanla alkol kötüye kullanımı veya alkol bağımlılığı gelişmesine neden olabilmektedir (Becker, 2017; Çiçek, 2021; Erdoğan ve ark, 2020; Norman ve ark, 2019; Radke ve ark, 2020).

Alkol Kullanım Bozukluğunun DSM-V Tanı Kriterleri

DSM-5'te Madde ile ilişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları ana başlığı altında Alkol Kullanım Bozukluğu ismiyle yer almıştır, zararlı kullanım ve bağımlılık gibi kavramlar ortadan kaldırılmıştır.

DSM-5 Tanı Ölçütleri;

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir alkol kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alkol alınır.
2. Alkol kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Alkol elde etmek, alkol kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici alkol kullanımı.
6. Alkolün etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın alkol kullanımını sürdürme.
7. Alkol kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme, dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda alkol kullanma.
9. Büyük bir olasılıkla alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın alkol kullanımı sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
 - a. Eksikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde alkol kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde alkol kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.
11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması.
 - a. Alkole özgü yoksunluk sendromu
 - b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da benzodiyazepin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır.

Bu tanı ölçütlerinden; 2-3 belirtinin olması ağır olmayan alkol kullanım bozukluğu, 4-5 belirtinin olması orta derecede alkol kullanım bozukluğu, 6 ya da daha fazla belirtinin olması ağır derecede alkol kullanım bozukluğuna işaret eder (Güleç ve ark, 2015; McHugh ve Weis, 2019).

Alkol kullanım bozukluğu birçok psikiyatrik hastalıkla beraber görülebilmektedir. Özellikle alkol bağımlılığının anksiyete ve duygudurum bozukluklarıyla birlikte bulunması klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Depresyon ve alkol kullanım bozukluğunun genel toplumdaki sıklığı yüksek olduğundan, bir arada görülme olasılığı da oldukça yaygındır (Hilemacher ve Frieling, 2019; Zhou ve ark, 2017). Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde depresyon görülme sıklığı klinik çalışmalarda %30-60 olarak verilmekte, klinik çalışmalardan farklı olarak epidemiyolojik çalışmalarda ise %5-53 arasında değişen daha düşük bir oran bildirilmektedir. Depresyon hastalarında ise alkol kullanım bozukluğu ortalama %14 (%8-%25) olarak bulunmuştur (Annagür ve Savaş, 2011; Kuria ve ark, 2012). Alkol ve ilişkili durumlarla ilgili Ulusal Epidemiyoloji Çalışmasında alkol kullanım bozukluğu ve major depresif bozukluk ilişkisinin yaşam boyu prevelansının %13,2 olduğu saptanmıştır. 2002 yılında Baturak ve arkadaşları tarafından ayaktan izlenen depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %3,2'sinde alkol kullanım bozukluğu olduğu bildirilmiştir, yine 2007 yılında Annagür ve arkadaşları tarafından bir üniversite hastanesinde ayaktan izlenen depresyon hastalıklarında 1 .eksen bozukluklar

araştırılmıştır ve depresyon hastalarında alkol kullanım bozukluğunun %12 olduğu saptanmıştır (Annagür ve Savaş, 2011; Kuria ve ark, 2012).

Depresyon hastaları ilk başlarda özellikle kendi kendini tedavi (self medication) amacıyla alkol kullanmaya başlamaktadır. Daha sonra ise alkol kullanma sıklığı ve miktarı artarak bağımlılığa dönüşmektedir. Depresyon tanısına ek olarak hastalar alkol bağımlılığı tanı kriterlerini de taşımaktadırlar. Depresyon hastası alkol bağımlılığı geliştirdikten sonra yeni bir kısır döngüye girmekte, alkole bağlı sosyal, çalışma ve günlük işlevlerini yerine getirememesi gibi birçok alanda sorun yaşamaktadır, bu durum da hastanın depresyon belirtilerinin daha da artmasına neden olarak, tedaviyi güçleştirmektedir. Yalnızca depresyon hastalığının tedavi edilmesi yeterli olmamaktadır. Bu nedenle aynı anda her iki hastalığın da remisyona girmesi sağlamalı, relapslardan hastanın korunması gerekmektedir (Khan ve Habib, 2021; Turner ve ark, 2018; Zhong ve ark, 2019).

Bu yazıda yineleyen depresyon tanısı ve buna bağlı gelişen alkol bağımlılığı olan bir olgu tartışılacaktır.

2. OLGU

Sunuma konu olan bu çalışmada; 38 yaşında bekar yüksek lisans mezunu boşanmış kadın hasta ilk depresyon tanısını 16 yaşında almıştır. Üç kez ilaç içmek suretiyle intihar girişiminde bulunmuştur. İlk tanı koyulduktan sonra 20 yaşına kadar düzenli tedavi almamıştır ve relaps, remisyon dönemleri olmuştur. Hasta 20 yaşından sonra düzenli ilaç tedavisi ve psikoterapi görmüştür. Uzun süre iyilik dönemi devam eden hasta 33 yaşında evlilik yapmıştır ve kısa süren bir evlilikten sonra yeniden major depresyon tanısıyla tedaviye başlanmıştır. Hasta 33 yaşına kadar sadece üç dört ayda bir sosyal ortamlarda iki üç adet bira tükettiğini, düzenli alkol kullanmadığını belirtmiştir. Boşanma sürecinden sonra ise ilk başlarda haftada üç gece iki bira içtiğini, altı ay geçtikten sonra ise sabah kalkar kalkmaz alkol almaya başladığını ifade etmiştir. Bu dönemde ilaçlarını kestğini, rahatlamak için sadece alkol kullandığını belirtmiştir. Alkol bağımlılığının ilk altı ayında hasta birçok adli olaya karışmış, iş yaşantısı, aile ve arkadaş ilişkileri ileri derecede bozulmuştur. 2018 Aralık ayında ise uyumak ve rahatlamak amacıyla Largactil 100 mg tabletlerle birlikte yaklaşık on duble votka içmiştir, daha sonra ise nefes alamama, çarpıntı, kasılma, konuşamama, huzursuzluk gibi belirtilerle bir üniversite hastanesinin acil servisine başvurmuştur. Acil serviste gerekli tedavisi yapıldıktan sonra depresyon ve alkol bağımlılığının tedavisi amacıyla bir buçuk ay süreyle aynı hastanenin yarı kapalı psikiyatri servisinde 1,5 ay tedavi görmüştür. Hastanın psikiyatri servisinde yapılan ilk fizik muayenesinde ellerinde belirgin kaba tremor olduğu saptanmıştır. Psikiyatrik muayenesinde ise zeka düzeyinin normal, duygudurumunun anksiyetik ve depresif, duygulanımının uygun, yaşında gösterdiği, giyiminin sosyoekonomik düzeyi ile uyumlu, öz bakımının azalmış, yer, zaman, kişi oryantasyonunun tam, yargılamasının, iç görüşünün normal, motor

aktivitesinin, konuşma hızı ve miktarının azalmış, düşünce süreci ve içeriğinin özellikle evliliğinde yaşadığı travmalar ve alkol nedeniyle yaşadığı sorunları içeren temalarla dolu olduğu saptanmıştır. Sanrı ve varsanı gözlenmemiştir. Hastada major depresyon, alkol bağımlılığı ve alkole bağlı yoksunluk sendromu olduğu izlenmiştir. Hastanede yaklaşık 1,5 ay ilaç tedavisi ve psikoterapi gören hasta ilk üç hafta diazem tablet verildiği için belirgin bir yoksunluk belirtisi yaşamamıştır ancak diazem kesildikten sonraki iki hafta boyunca, tüm vücutta yaygın tremor, uykusuzluk, mutsuzluk, karamsarlık, kişisel bakımını yapamama, yemek yiyememe, özellikle baş ve boyun bölgesinde belirgin terleme şikayetleri olmuştur. Üç haftalık sürenin sonunda hastanın alkol kullanımına bağlı yoksunluk belirtilerinin tamamı sona ermiştir ancak uykusuzluk, karamsarlık ve mutsuzluk belirtilerinin depresyona bağlı devam ettiği gözlenmiştir. Hasta 1,5 ay serviste kaldıktan sonra, hastanede uyumsuz davranışları olduğu için taburcu edilmiştir. Taburculuk sonrası hasta özel bir muayenehanede bir psikiyatri profesörü tarafından 1,5 yıl psikoterapi görmüş ve ilaç tedavisi almıştır. Hastaneden çıktıktan sonra alkol bağımlılığı olmayan hastanın depresyon belirtileri devam etmiştir, Dört ayın sonunda ise depresyon hastalığı da iyileşmiş olup, hasta şu anda normal yaşantısına devam etmekte, alkol ve ilaç kullanmamakta, sadece ihtiyaç hissettiği dönemlerde kontrol için özel muayenehanede bir psikiyatri profesörü tarafından uygulamam psikoterapi tedavisine devam etmektedir.

3. TARTIŞMA

Alkol bağımlılığı ve depresyon arasındaki neden sonuç ilişkisi uzun zamandır araştırılan ve dikkat çeken bir konudur. Yapılan çalışmaların bir kısmında depresyonun alkol bağımlılığına ikincil geliştiği belirtilirken, bazı çalışmalarda ise altta yatan depresyonun alkol bağımlılığına neden olduğu savunulmaktadır (Annagür, Savaş, 2011; Kruia ve ark, 2012; Polimanti ve ark, 2019; Zhou ve ark, 2017). Erkeklerde alkol kullanım bozukluğunun depresyon öncesinde birincil olma olasılığı daha yüksektir, bu duruma depresyonun eşlik etme sıklığı daha azdır. Yine erkeklerde eşlik eden depresif belirtilerin alkolün kesilmesiyle 2-4 hafta içinde kaybolduğu bildirilmiştir. Hantaş ve arkadaşlarının alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kadınlarda yaptığı bir çalışmada %69,6 oranında depresyon olduğu saptanmıştır (Hantaş ve ark, 2003; İnce ve Ark, 2002). Bizim olgumuz da ise yineleyen depresyona bağlı gelişen alkol bağımlılığı gelişmiş olup, kadın hasta olarak literatür bilgileriyle uyumludur.

Erkeklerde alkol bağımlılığı kadınlara göre daha sık gözlenmektedir (Özcan ve Sever, 2017; Öztürk ve ark, 2015). Bizim olgumuzun ise kadın hasta olması ve yineleyen depresyona bağlı gelişen alkol bağımlılığı saptanması literatürde çok sık rastlanmayan bir olgu olması nedeniyle dikkat çekicidir.

Alkol kullanımına bağlı bozukluklarla birlikte en sık görülen tanılar diğer madde kullanım bozuklukları, antisosyal kişilik bozukluğu, mizaç bozuklukları ve anksiyete bozukluğudur.

Alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %30-40'ının hayatlarının bir döneminde major depresyon tanısı aldığı belirtilmektedir (Annagür, Savaş, 2011; Gıynaş ve ark, 2019).

Kenya'da Ndeti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psikiyatri hastanesine yatırılan hastalarda major depresyon, panik atak ve alkol bağımlılığı arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak benzer şekilde depresyon ve alkol bağımlılığı birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen iki bozukluk arasındaki ilişki net olarak tanımlanamamıştır (Kuria, 2012). Bizim olgumuzda ise özgeçmişinde yineleyen depresyon olması ve daha önce alkol bağımlılığı olmadığından depresyon üzerine alkol bağımlılığı geliştiği gözlenmiştir.

Alkol bağımlılığında tanı koyulmasında ve tedavi uygulanmasında en önemli sorunlardan biri ek tanılarının varlığıdır. Alkol bağımlılığıyla birlikte hastada başka bir ruhsal bozukluk olduğunda her iki bozukluğu ayrı ayrı ele almak ve tek boyutlu olarak değerlendirmek var olan sorunların çözümünü zorlaştırmakta ve tedavide başarı oranını düşürmektedir. Alkol bağımlılığı depresyon belirtilerini başlatabilir, şiddetlendirebilir, maskeleyebilir veya taklit edebilir. Depresyon ise alkol kullanımını artırabilir, alkol kullanım bozukluğu belirtilerini taklit edebilir, alkol bağımlılığı tedavisine hastanın uyumunu bozabilir. Bizim olgumuzda ise depresyon belirtilerine bağlı alkol kullanım bozukluğu gelişmiştir, zamanla alkol bağımlılığı da oluşunca depresyon belirtileri artmıştır ve tedavisi de daha zor hale gelmiştir. Ancak olgumuzda her iki hastalığında aynı anda çok yönlü ele alınarak tedavinin düzenlenmesi, iyileşmeyi sağlamıştır. Her iki bozukluğun birlikte görüldüğü hastalarda tek başına depresyon veya alkol bağımlılığı bulunmasına göre çok daha ağır tıbbi, sosyal ve toplumsal sorunların yaşanmasına neden olmaktadır (Bozkurt ve ark, 2003; Hillemacher ve ark, 2019; Radke ve ark, 2020). Olgumuzda depresyon sonrası gelişen alkol bağımlılığına bağlı bir çok adli sorun yaşanmıştır, oysa daha önceki depresyon dönemlerinde hasta adli olaylara karışmamıştır. Bu durumda literatürle uyumlu olarak her iki tanı birlikte olduğunda hastanın sorunlarının daha da arttığını ve karmaşık olduğunu göstermektedir.

Depresyon hastalarında kendi kendini tedavi amacıyla ilaç yerine alkol kullanımının sık görüldüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda depresyon döneminde alkol kullanımının hastalık belirtilerini artırdığı, bağımlılık gelişmesine neden olduğu saptanmıştır. Bizim olgumuzda da depresyona bağlı alkol bağımlılığı gelişmiş olup, literatür bilgileriyle uyumludur. İlk başlarda sadece rahatlamak amacıyla alınan alkol, depresyon olgularında giderek artmakta ve sabah içmeye başlama şeklinde bağımlılığa dönüşmektedir. Çoğu zaman hastalar bağımlı olduğunu kabul etmemekte, bu nedenle tedavi için geç başvurmaktadırlar (Khan ve Habib, 2021; Turner ve ark, 2018; Zhong ve ark, 2019). Bizim olgumuzun da yaklaşık bir yıllık süreç sonunda tedavi olma kararı verdiği görülmektedir.

Depresyona bağılı gelişen alkol bağımlılığında her iki hastalığı da aynı anda tedavi etmek gerekmektedir. Tedavi sürecinde her iki hastalık birlikte olduğunda, tedavi süreci daha da zorlaşmaktadır ve daha uzun sürmektedir. Ayrıca tedaviye daha yavaş yanıt alınmaktadır. Bizim olgumuzda geçmişteki depresyon ataklarının alkol bağımlılığı olmadığından, daha kısa sürede tedaviye yanıt verdiği, remisyon sürelerinin ise daha uzun olduğu gözlenmiştir. Her iki tanı birlikte saptandığında, hastanın yatarak izole edilmesi, ilaç tedavisi ve psikoterapi alması önemli bir rol oynamaktadır. Olgumuz da tüm süreçler uygulanmış ve aynı anda hem depresyon hem de alkol bağımlılığı tedavisinde başarı sağlanmıştır.

4. SONUÇ

Sonuç olarak; depresyona bağılı gelişen alkol bağımlılığında tedavi sonrası süreçte hastanın yaşam düzenini koruması, ailesel ve toplumsal destek alması önem taşımaktadır. Hasta alkol almamalı, stresten uzak durmalı, gerektiğinde ilaçlarını düzenli olarak kullanmalıdır. Alkol bağımlılığının ve depresyon hastalığının tedavi edilse de yaşam boyu yinleme olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların belirtilerinin erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi nüksü önleme açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Annagür, B.B., Savaş, H.A. (2011). Depresyonda ek hastalık, ek hastalık olarak depresyon: Türkiye’de yapılmış çalışmaların gözden geçirilmesi. *Journal of Mood Disorders*, 1 (2), 87-94.
- Aydın, K. (2011). Türkiye’de alkollü içki kültürü ve hane halkı alkol harcamaları. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 10 (38), 335-347.
- Becker, H.C. (2017). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, 122, 115-126.
- Bozkurt, O., Pektaş, Ö., Kalyoncu, A. ve ark. (2003). Anksiyete ve alkol kullanım bozukluğu ilişkisi: bir olgu sunumu. *Bağımlılık Dergisi*, 4, 123-126.
- Çiçek, İ.E. (2021). Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda ölüm anksiyetesi ve intihar düşüncesi. *Bağımlılık Dergisi*, 22 (4), 413-420.
- Erdoğan, M., Şentürk, G., Şatıroğlu, N.Ö. (2020). Bireysel olarak riskli gruplarda riskli alkol tüketimi; alkol kullanımının sağlığa etkisi. *Adli Bilimler ve Suç Araştırmaları Dergisi*, 2 (2), 91-101.
- Fatih, Ö. (2010). Alkolün sosyopolitik tarihi ve içme kültürü. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry-Special Topics*, 3 (3), 1-6.
- Gıynaş, F.F., Kızılkurt, Ö.K., Taştekin, N. ve ark. (2019). Alkol-madde kullanım bozukluğu olan hastalarda tedaviye yarım bırakmanın yordayıcıları olarak mizaç ve karakter profilleri ve dürtüsellik. *Cukurova Medical Journal*, 44 (1), 59-65.
- Güleç, G., Köşger F., Eşsizoglu A. (2015). DSM-5'te alkol ve madde kullanım bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7 (4), 448-460
- Hantaş, Y., Maner, F., Turan, F., Gökalp, P. (2003). Alkol-madde kullanım bozukluğu olan kadınlarda yeme özellikleri ve yeme bozukluklarının taraması. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 16, 24-27.
- Hillemacher, T., Frieling H. (2019). Pharmacotherapeutic options for co-morbid depression and alcohol dependence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20 (5), 547-569.
- Humfleet, G., Muñoz, R., Sees, K., Reus, V., Haal, S. (1999). History of alcohol or drug problems, current use of alcohol or marijuana, and success in quitting smoking. *Addictive Behaviours*, 24 (1), 149-154.

- İnce, A., Doğruer, Z., Türkçapar M.H. (2002). Erken ve geç başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında sosyodemografik, klinik ve psikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, 24-27.
- Kay, S.A. (2019). Alkol kullanım bozukluğu olan ve olmayan bireylerde psikolojik dayanıklılık ve baş etme becerilerinin karşılaştırmalı incelenmesi. Psikoloji Anabilim Dalı, Klinik Psikoloji Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Khan, NT., Habib, H. (2021). Recognizing self-medication behaviour as a potential threat. *Journal of Community Medicine and Health Research*, 3 (2), 144.
- Kruia, M.W., Ndeti, D.M., Obot, I.S., et al. (2012). The association between alcohol dependence and depression before and after treatment for alcohol dependence. *International Scholarly Research Network Psychiatry*, 2012, Article ID 482802
- Mchugh, R.K., Weis, R.D. (2019). Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Research*. 40 (1), e1.
- Norman, S.B., Trim, R., Haller, M., et al. (2019). Efficacy of integrated exposure therapy vs integrated coping skills therapy for comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder. *JAMA Psychiatry*, 76 (8), 791-799.
- Özcan, B., Sever, S. (2017). Sosyo-demografik değişkenler açısından alkol kullanımı ve çeşitli kriterlere göre analizi. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2 (1), 261-276.
- Öztürk, Y.E., Kırlioğlu, M., Kırac, R. (2015). Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 18 (2), 97-118.
- Polimanti, R., Peterson, R.E., Ong, J.S., et al. (2019). Evidence of causal effect of major depression on alcohol dependence: findings from the psychiatric genomics consortium. *Psychological Medicine*, 49 (7), 1218-1226.
- Radke, A.K., Held, I.T., Sneddon, E.A., Riddle, C.A., Quin J.J. (2020). Additive influences of acute early life stress and sex on vulnerability for aversion-resistant alcohol drinking. *Addiction Biology*, 25, e12829.
- Turner, S., Mota, N., Bolton, J., Sareen, J. (2018). Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depression&Anxiety*, 35 (9), 851-860.
- Yıldız, A. (2021). Dünyada ve Türkiye’de adsız alkolikler. *Bağımlılık Dergisi*, 22 (2), 187-207.
- Zhong, B.L., Xu, Y.M., Xie, W.X., et al. (2019). Alcohol drinking in Chinese methadone-maintained clients: a self-medication for depression and anxiety?. *Journal of Addiction Medicine*, 13 (4), 314-321.
- Zhou, H., Polimanti, R., Yang, B.Z., et al. (2017). Genetic risk variants associated with comorbid alcohol dependence and major depression. *JAMA Psychiatry*, 74 (12), 1234-1241.

GHRELIN GENE LEU72MET POLYMORPHISM AND ALCOHOL USE DISORDER: A PILOT STUDY IN TURKISH POPULATION

Assoc. Prof. Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ

ORCID ID: 0000-0002-3305-0587

Ankara University, Institute of Forensic Sciences, Ankara

Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-2262-5613

Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics

Uzm. Dr. Ece AĞTAŞ ERTAN

ORCID ID: 0000-0003-1937-497X

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Ankara

Assoc. Prof. Dr. Özlem DOĞAN

ORCID ID: 0000-0003-3078-999X

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Ankara

Blm. Uzm. Berfin KILIMAN

ORCID ID: 0000-0002-8195-5364

Ankara University, Institute of Forensic Sciences, Ankara

Prof. Dr. İnci ÖZGÜR İLHAN

ORCID ID: 0000-0002-6031-5739

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Ankara

ABSTRACT

Alcohol use disorder (AUD), characterised by allostatic changes in the brain reward systems, is a chronic relapsing disease leading cause of morbidity and mortality worldwide and progression of this disease is contributed by both environmental and genetic factors. Ghrelin is an important element having an effect on neurobiological pathways underlying addictive behaviours. This study investigated the effect of the *GHRL* Leu72Met polymorphism on acylated ghrelin levels in AUD for the first time. Moreover, the association between this polymorphism and AUD was examined in Turkish men. 50 alcohol-dependent men and 50 controls were included in this study. ELISA method was used to measure acylated ghrelin levels. The *GHRL* Leu72Met polymorphism was analysed by PCR-RFLP method. Acylated ghrelin levels were significantly higher in AUD patients than in controls, and were lower in AUD patients with Leu72Leu than those with Leu72Met and Met72Met ($p<0.05$). The present study indicated for the first time that the *GHRL* Leu72Leu genotype was found to be associated with lower plasma acylated levels in AUD patients. Turkish men with *GHRL* Met72 allele seemed to be more susceptible for AUD as compared to those with Leu72 allele. Taken together, despite the small number of subjects evaluated, the findings of this study suggested the effect of the *GHRL* Leu72Met polymorphism on acylated ghrelin levels and AUD.

Keywords: Alcohol used disorder, *GHRL* Leu72Met polymorphism, acylated ghrelin.

1. INTRODUCTION

Alcohol use disorder (AUD) is a disease described as a harmful level of alcohol use and contributed by environmental and genetic factors (Kranzler and Soyka, 2018). It is the leading cause of morbidity and mortality worldwide as it may affect the functions of many vital organs such as heart and liver. Additionally, excessive level of alcohol intake may lead cancer and cerebrovascular disorders. Moreover, regular alcohol consumption affects brain functions adversely. Alcohol addiction also is associated with crimes such as murder, theft and rape. AUD is a social and health concern where research should focus on developing preventive and therapeutic approaches. Therefore, investigating and revealing important genetic mechanism in the pathophysiology of AUD is crucial (Kamat et al., 2015; Manzardo et al., 2012). AUD has a complex etiology and pathophysiology and it has been thought that components of brain-gut axis may be involved in the pathophysiology of it. Ghrelin is a hormone member of brain-gut axis and links the central nervous and gastrointestinal systems. Due to its crucial role between those systems, it has become crucial to investigate its function in addictive behaviours (Farokhnia et al., 2019).

Ghrelin is a peptide hormone composed of 28-amino acid. It is secreted by stomach mainly however it can also be synthesized by pancreas and kidney glomeruli (Farokhnia et al., 2019; Koutouratsas et al., 2019). When ghrelin is secreted, it is in a form of 117 amino acid preproghrelin and by post-translational cleavage it reaches its mature form. The acyl ghrelin and the des-acyl ghrelin are the forms of ghrelin in plasma. It was reported that acyl-ghrelin activates the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a) (Farokhnia et. al., 2019; Koutouratsas et al., 2019). According to recent investigations, ghrelin signalling can affect neurobiological pathways and ghrelin has interactions with mesolimbic dopaminergic and reward systems (Farokhnia et. al., 2019; Vestlund et al., 2019; Panagopoulos and Ralevski, 2014).

Ghrelin peptide is encoded by *GHRL* gene and in recent years the association between *GHRL* gene and addictive behaviours have drawn attention. There are a few studies searching the relationship between *GHRL* gene polymorphisms and AUD (Landgren et al., 2008; Suchankova et al., 2017; Leggio et al., 2012). The main aim of the current pilot case-control study is to determine whether the *GHRL* Leu72Met gene polymorphism has an effect on the plasma acylated ghrelin levels in alcohol addicts for the first time. Furthermore, the frequencies of the *GHRL* Leu72Met genotypes were also compared between patients with AUD and healthy controls in Turkish men.

2. METHODS

2.1. Study population and sample collection

Fifty Turkish male patients applied to Ankara University Faculty of Medicine Department of Mental Health and Diseases for detoxification programme and diagnosed as AUD according to International Classification of Diseases (ICD-10) diagnostic criteria and the DSM-V criteria were included. The exclusion criteria for study subjects were: (i) clinically significant comorbid psychiatric illness such as any psychotic disorders, schizophrenia, mental retardation, bipolar disorder and severe depression, (ii) substance use disorders other than alcohol and nicotine dependence, (iii) $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, (iv) any disorders or diseases including known diabetes, cirrhosis, abnormal fundic or duodenal histology and abnormal fasting glucose levels that can affect the plasma ghrelin concentration. In order to make comparison control group composed of healthy individuals providing same exclusion criteria were included. Both patients and controls were male and has same smoking habits. A small questionnaire used to gather socio-demographic information on social factors such as marital, education and employment status, past and present substance use, family history of alcoholism, age onset of AUD was given to men. Each subject who were eligible for the study provided written informed consent and approval (approval no: 19-1300-18 in 2018) for the use of human subjects was obtained from the institutional ethics committee.

Two ml of venous blood was taken from each participant into tubes with EDTA for DNA isolation and kept at -20°C till used. In order to measure plasma acylated ghrelin levels, tubes coated with aprotinin were used to collect blood samples at 8:00 AM after an overnight fast. Blood samples were then centrifuged immediately at 2500 g for 10 minutes and plasma samples were kept at -80°C until analysis.

2.2. PCR-RFLP for *GHRL* Leu72Met polymorphism

Genomic DNA was isolated from blood samples taken into EDTA tubes using Qiagen QIAamp DNA Mini kit according to the manufacturer's instructions. In order to determine Leu72Met polymorphism located in exon 2 region of the *GHRL* gene (rs696217) PCR-RFLP method was employed. PCR product including Leu72Met SNP was 618 bp in length and amplified in a 25 μl reaction mixture containing 200 mM of dNTPs, 10 pmol each of the forward (F: 5' - GCTGGGCTCCTACCTGAGC-3') and reverse (R: 5' - GGACCCTGTTCACCTGCCAC-3') primers, 1.25 U of Hot Star Taq DNA polymerase (Qiagen), 10XPCR buffer (Qiagen) and 200 ng of genomic DNA. The PCR cycling conditions consisted of an initial denaturation step at 95°C for 15 min; 36 cycles of 94°C for 1 min, 65°C for 1.5 min, 72°C for 1 min; and a final extension step at 72°C for 10 min.

Amplicon was then digested with *BsrI* (New England Biolabs, Hertfordshire, UK) and incubated at 65 °C for 1.5 hour. Digestion of the PCR product by *BsrI* yields fragments that represent the presence of the 72Met allele (618 bp fragment) and the Leu72 allele (517 and 101 bp fragments). Following digestion, products were separated by 2% agarose gel electrophoresis and visualised using EtBr staining. In order to confirm PCR-RFLP steps, randomly selected samples were sequenced by Sanger sequencing using ABI Prism 3100 Genetic Analyzer.

2.3.Determination of acylated ghrelin levels

A commercial ELISA kit (Spi-Bio, Bertin, Pharma, France) was used to assess plasma acylated ghrelin levels. Spectrophotometric reading was performed between 405 and 414 nm. Plasma acylated ghrelin levels were given as pg/ml.

2.4.Statistical analyses

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 software for Windows was used for the statistical analyses. The Kolmogorow-Smirnow test was used to examine the normality of numerical variables. Data were shown as mean±standard deviation (S.D.) or median according to the normality of numerical data. For categorical data, numbers and percentages were given. The frequencies of the *GHRL* Leu72Met alleles and genotypes were obtained by direct count, and the departure from the Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by the chi-square test. The relationship between the *GHRL* Leu72Met polymorphism and AUD was modelled through binary logistic regression analysis. Odds ratio (OR) value and 95% confidence intervals were calculated for comparing the risk of dependence. Non-parametric Mann-Whitney U test was used for comparison of acylated ghrelin levels.

2.5.Results

A total of 50 AUD patients (age: 46.46±10.28 years; BMI of 24.59±3.81 kg/m²) and 50 healthy controls (age: 40.90±9.19 years; BMI of 26.74±3.34 kg/m²) were included in this study. Socio-demographic characteristics of subjects and controls were given in Table 1.

Table 1. Socio-demographics characteristics

Parameter	AUD (n=50)		Healthy controls (n=50)	
Education				
Primary/Secondary	14	28 (%)	8	16 (%)
High School	17	34 (%)	10	20 (%)
Undergraduate	13	26 (%)	19	38 (%)
Graduate	6	12 (%)	13	26 (%)
Occupation				
Working	28	56 (%)	47	94 (%)
Not working	10	20 (%)	1	2 (%)
Retired	12	24 (%)	2	4 (%)
Marital status				
Single	10	20 (%)	14	28 (%)
Married	25	50 (%)	35	70 (%)
Widow/Divorced	15	30 (%)	1	2 (%)
Current smoker				
Yes	48	96 (%)	48	96 (%)
No	2	4 (%)	2	4 (%)
Smoking (years)				
Mean±S.D. ($\bar{x}$, min.-max.)	25.69±10.57 25 (5-46)		16.87±10.84 15 (0-40)	
Pack years of smoking				
Mean±S.D. ($\bar{x}$, min.-max.)	34.46±22.99 30 (0-111)		15.65±12.76 10 (0-45)	

The *GHRL* Leu72Met polymorphism was determined using PCR–RFLP technique in agarose gel electrophoresis (Figure 1). Amongst 50 AUD subjects, the frequency of homozygote typical genotype (Leu72Leu; n=37) was 74.0%, the frequency of heterozygote genotype (Leu72Met; n=12) was 24.0 % and the frequency of homozygote atypical (Met72Met; n=1) genotype was 2.0%. The genotype frequencies in 50 control subjects were as follows; 90.0% homozygote typical (Leu72Leu; n=45), 10.0% heterozygote (Leu72Met; n=5) and 0.0% homozygote atypical (Met72Met; n=0). The frequencies of the Leu72 and 72Met alleles were 95.0% and 5.0% in healthy controls, and 86% and 14.0% in alcohol dependent individuals, respectively. The genotype and allele frequencies were consistent with Hardy–Weinberg equilibrium both in patients ($\chi^2=0.0006$; $p=0.98$) and controls ($\chi^2=0.13$; $p=0.71$).

The *GHRL* Met72Met genotype was detected only one patient with AUD and no control subject had this genotype. Due to low frequency, subject having Met72Met genotype was merged with those having Leu72Met genotype and compared statistically to those having Leu72Leu. The relationship between the *GHRL* Leu72Met genotypes and AUD was examined by logistic regression analysis and it was found

that Leu72Met and Met72Met genotypes lead to a 3.16 times greater alcohol dependence risk (OR=3.162; 95% CI=1.032-9.685) (Table 2).

Plasma acylated ghrelin levels of controls (n=50) and patients (n=36) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Table 3). Since 14 of 50 patients were not hungry when they first applied, no blood sample could be taken for the measurement of acylated ghrelin. The baseline plasma acylated ghrelin levels of remaining 36 patients were not normally distributed according to the genotypes, thus, median values were compared using Mann-Whitney U test.

Table 2. The *GHRL* Leu72Met polymorphism genotype frequencies of patients with AUD and healthy subjects.

GHRL Leu72Met Genotypes	AUD		Healthy controls		p-value	Odds Ratio (95% CI)
	n	%	n	%		
Leu72Leu	37	74	45	90	p=0.044	Reference
Leu72Met + Met72Met	13	26	5	10		3.162
Total	50	100	50	100		(1.032-9.685)

In the present study, the median plasma acylated ghrelin levels were significantly higher in patients ($\bar{x}$ =23.72 pg/ml; range=161.01) than in controls ($\bar{x}$ =20.11 pg/ml; range=21.66) (z =-2.526, p =0.012). The plasma acylated ghrelin levels were also compared according to the *GHRL* Leu72Met polymorphism genotypes. In AUD patients, the median plasma acylated ghrelin levels were significantly lower in patients with Leu72Leu genotype ($\bar{x}$ =21.43 pg/ml; range=161.01) than those with Leu72Met and Met72Met genotypes ($\bar{x}$ =34.79 pg/ml; range=46.21) (z =-2.137, p =0.033). In healthy subjects, although median plasma acylated ghrelin level were higher in subjects with Leu72Met + Met72Met genotypes ($\bar{x}$ =23.24 pg/ml; range=7.5) than those with Leu72Leu genotype ($\bar{x}$ =20.11 pg/ml; range=21.66), there was not a significant difference between the *GHRL* Leu72Met polymorphism genotypes in terms of the plasma acylated ghrelin levels (z =-1.618, p =0.106).

Table 3. Association of the *GHRL* Leu72Met polymorphism with plasma acylated ghrelin levels in both AUD and healthy subjects.

Plasma acylated ghrelin levels (pg/ml)	AUD (n=36)		Healthy controls (n=50)	
	Leu72Leu (n=26)	Leu72Met+ Met72Met (n=10)	Leu72Leu (n=45)	Leu72Met+ Met72Met (n=5)
Min.	13.13	17.46	13.61	17.94
Max.	174.14	63.67	35.27	25.40
Mean± S.D.	31.22± 32.96	35.75± 14.67	20.38± 20.11	22.32± 2.77
Median	21.43	34.79	20.11	23.24
p value	z=-2.137; p=0.033		z=-1.618; p=0.106	

3. CONCLUSION

To the best of our knowledge, the present pilot case-control study was the first to assess the effect of pro-ghrelin Leu72Met gene polymorphism on plasma acylated ghrelin levels in alcohol-dependent individuals. As it was seen in Table 3, plasma acylated ghrelin levels were significantly higher in AUD patients (n=36) than in controls (n=50), and were also higher in AUD patients with Leu72Met genotype than those with Leu72Met and Met72Met genotypes ($p<0.05$). However, its role requires clarification in studies involving large numbers of AUD patients. Additionally, Turkish men with the *GHRL* Met72 allele seemed to be more susceptible for AUD as compared to those with Leu72 allele. Taken together, despite the small number of subjects evaluated, the findings in this study further strengthen the role for the *GHRL* Leu72Met polymorphism in alcohol use disorder and on especially acylated ghrelin levels.

4. ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit (grant number: 19B0217001 awarded to Dilek Kaya-Akyüzü).

5. REFERENCES

- Farokhnia M, Faulkner ML, Piacentino D, Lee MR, Leggio L. (2019). Ghrelin: From a gut hormone to a potential therapeutic target for alcohol use disorder. *Physiol Behav* 204: 49-57.
- Kamat PK, Mallonee CJ, George AK, Tyagi SC, Tyagi N. (2016). Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res* 40: 2474-81.
- Koutouratsas T, Kalli T, Karamanolis G, Gazouli M. (2019). Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis. *World J Gastroenterol* 25: 539-51.
- Kranzler, H.R., Soyka, M. (2018). Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review. *JAMA*, 320, 815-824. doi: 10.1001/jama.2018.11406.

Landgren S, Jerlhag E, Zetterberg H, et al. (2008). Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. *Alcohol Clin Exp Res* 32: 2054-61.

Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, et al. (2012). Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addict Biol* 17: 452-64.

Manzardo AM, Henkhaus RS, Butler MG. (2012) Global DNA promoter methylation in frontal cortex of alcoholics and controls. *Gene* 498; 5-12.

Panagopoulos VN, Ralevski E. (2014). The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 2725-40.

Suchankova P, Yan J, Schwandt ML, et al. (2017). The Leu 72 Met Polymorphism of the Preproghrelin Gene is Associated with Alcohol Consumption and Subjective Responses to Alcohol: Preliminary Findings. *Alcohol* 52:425-30.

Vestlund J, Winsa-Jörnulf J, Hovey D, et al. (2019). Ghrelin and aggressive behaviours-Evidence from preclinical and human genetic studies. *Psychoneuroendocrinology* 104: 80-8.

FIGURES

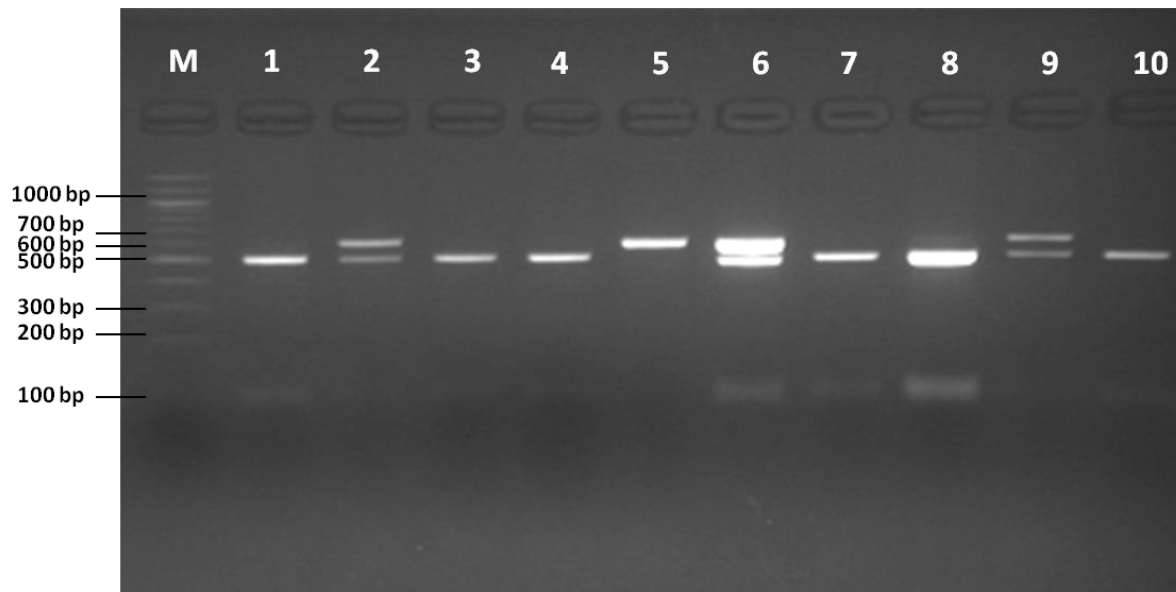


Figure 1. A representative agarose gel image of digested PCR products (618 bp) with BsrI for the *GHRL* Leu72Met polymorphism. M: 100 bp ladder; Lanes 1, 3, 4, 7, 8 and 10: homozygote typical (Leu72Leu) (517 bp and 101 bp); Lanes 2, 6 and 9: heterozygote genotype (Leu72Met) (618 bp, 517 bp and 101 bp); Lane 5: homozygote atypical (Met72Met) (618 bp).

ORTAÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNİN MADDE BAĞIMLILIĞINA KARŞI FARKINDALIKLARININ BAZI DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLERE GÖRE İNCELENMESİ: HAKKARI İL ÖRNEĞİ

Lect. Cumhur DEMİRALP

ORCID ID:0000-0001-7138-2964

Hakkari Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Çocuk Gelişimi Programı

Lect. Yusuf DİLBİLİR

ORCID ID: 0000-0002-4569-251X

Hakkari Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Çevre Sağlığı Programı

Assist. Prof. Dr. Şengal BAĞCI TAYLAN

ORCID ID:0000 0002 8158 4487

Hakkari Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Çevre Sağlığı Programı

ÖZET

Madde bağımlılığı yaşamımızda son zamanlarda daha fazla karşılaşılan ve özellikle hayati önem taşıyan bireysel ve toplumsal bir sorundur. Madde kullanımının her yaş grubunutehdit ettiği bir atmosferde olmamız madde bağımlılığına dönük farkındalıklarımızı bir kez daha sorgulamamıza neden olmaktadır. Ayrıca ergenlik döneminde her geçen gün madde bağımlılığı sürecine doğru giden kişi sayısının artması bu dönemin ne kadar riskli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın evrenini, Irak ve İran ülke sınırlarına komşu olan, uyuşturucu ticaretinde kullanılmaya elverişli bir ulaşım yolu olarak görülen ve genç nüfusun yoğun olduğuHakkari il merkezine bağlı farklı lise türleri oluşturmaktadır. Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, Güzel Sanatlar Lisesi ve Spor Lisesi öğrencileri arasından rastgele seçimle yapılan anket çalışmamızda Madde Bağımlılığı Farkındalığı Ölçeği kullanılmış ve toplam 194 öğrenciye ulaşılmıştır.Elde edilen verilere göre Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi öğrencilerinde (n=66) bağımlılığa neden olan faktörlerin neler olduğu, madde kullanım belirtilerinin ve etkilerinin nasıl ortaya çıktığı, böyle bir durum ile karşılaştıklarında nasıl yardım alabilecekleri, konu ile ilgili hangi davranışların hangi yasal sonuçlar doğuracağı ile ilgili farkındalıklarının, Spor Lisesi (n=64) ve Güzel Sanatlar Lisesi (n=64) öğrencilerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Madde kullanımı ile mücadelede madde kullanımını önleme çalışmaları özellikle ortaöğretim düzeyi için önemli yer tutmaktadır. Çalışmamız verilerine göre lise türlerinin madde bağımlılığı farkındalığı üzerine etkisi olduğu görülmektedir. Bu nedenle Spor ve Güzel Sanatlar liselerinde farkındalığın artırılmasına yönelik çalışmaların madde bağımlılığını önleyici çalışmalar kapsamında önemli katkı sunacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Madde bağımlılığı farkındalığı, lise türleri, madde bağımlılığı, ortaöğretim öğrencileri

EXAMINATION OF SECONDARY STUDENTS' AWARENESS OF SUBSTANCE ADDICTION ACCORDING TO SOME DEMOGRAPHIC VARIABLES: HAKKARI PROVINCIAL CASE

ABSTRACT

Substance addiction is an individual and social problem that has been encountered more and more recently in our lives and is especially of vital importance. Being in an atmosphere where substance use threatens all age groups causes us to question our awareness of substance addiction once again. In addition, the increase in the number of people going towards the substance addiction process during adolescence shows how risky this period is. The universe of our study consists of different types of high schools connected to Hakkari city center, which is adjacent to the borders of Iraq and Iran, which is seen as a convenient transportation route to be used in drug trade, and where the young population is dense. The Substance Abuse Awareness Scale was used and a total of 194 students were reached in our survey study, which was conducted randomly among Vocational and Technical Anatolian High School, Fine Arts High School and Sports High School students. According to the data obtained, the awareness of Vocational and Technical Anatolian High School students ($n=66$) related to the factors that cause addiction, how the symptoms and effects of substance use occur, how they can get help when faced with such a situation, which behaviors will have what legal consequences were statistically seen higher than the students of Sports High School ($n=64$) and Fine Arts High School ($n=64$) ($p<0.05$). In the fight against substance use, studies to prevent substance use have an important place especially for secondary education level. According to the data of our study, it is seen that high school types have an effect on substance addiction awareness. For this reason, we believe that efforts to raise awareness in Sports and Fine Arts high schools will make an important contribution to the prevention of drug addiction.

43

Keywords: Substance addiction awareness, high school types, substance addiction, secondary school students

COVID 19 PANDEMİSİNİN BAŞLANGICINDAN ÖNCE VE SONRAKİ DÖNEMDE BAĞIMLILIK VE DAVRANIŞSAL BAĞIMLILIK BAŞVURULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

Psikolog Elvan Şafak BULUT

Fides Psikolojik Danışmanlık Merkezi

ÖZET

Covid-19 pandemisi hayatın rutin akışını değiştirmiş, yeni oluşan düzene adapte olurken, sekteye uğrayan sosyal davranışlar farklı davranış kalıplarını da beraberinde getirmiştir. Kaygı ve paniği azaltmak için başvuru alan, dizi ve video izleme, sosyal medya kullanma, internette gezinme ya da video oyunu oynama gibi bağımlılık riski taşıyan davranışlar da bunların arasındadır. Bu çalışmada Covid 19 pandemisinin başlangıcından önce ve sonraki dönemde bağımlılık ve davranışsal bağımlılıkların psikolog, psikiyatristler gözüyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Pandemi koşullarından dolayı Google forms aracılığıyla veri toplanmış, whats app grupları aracılığıyla ulaşılan psikolog, psikiyatristlerin görüşleri değerlendirilmiştir.

Etik kuruldan izin alındıktan sonra veri toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Analizlerde sürekli değişkenler için ortalama standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde verilmiştir.

Araştırmaya 55 kişi katılmış olup, %72,7'si kadındır. Katılımcılardan %67,3'ü psikolog, %9,1'i psikiyatrist, %23,6'sı diğer ruh sağlığı ile ilgilenen meslek gruplarından oluşmaktadır.

Katılımcıların yaş ortalaması $37,78 \pm 9,75$ olup meslekte geçirdikleri yıl ortalaması ise $11,81 \pm 9,24$ 'dür.

Katılımcıların pandemi döneminde etkilendiği düşündüğü grupların %49,1'i çocuk, %74,5'i ergen, %49,1'i yetişkin, %27,3'ü yaşlı kişiler olduğunu belirtmişlerdir.

Katılımcıların %47,3'ü pandemiden her iki cinsiyetin eşit miktarda etkilendiğini belirtirken, %29,1'i erkeklerin, %10,9'u kadınların daha çok etkilendiğini belirtmiştir.

Pandemi döneminde çalışan katılımcıların kendilerine olan başvuruları göz önüne alarak alışveriş bağımlılığında artma olduğunu belirtenler katılımcıların %69'u, bilgisayar oyunu bağımlılığında %85,5'i, çay, kahve, kola gibi uyarıcı içecek bağımlılığında %67,3'ü, haberlere yoğun ilgi gösterme davranış bağımlılığında %89,1'i, internet bağımlılık davranışlarında %92,7'si, problemlili internet kullanımında %83,6'sı, problemlili sosyal medya kullanımında %83,6'sı, sigara bağımlılığında %70,9'u, şiddet davranışlarında %65,4'ü, teknoloji bağımlılık davranışlarında %85,5'i, temizlik hijyen davranışlarında %89,1'i arttığını belirtmiştir.

Bu araştırmada toplumu ruhsal açıdan süzgeçten geçirebilen bir kitle, psikolog ve psikiyatristlerde yapılmış ve pandeminin toplumu fiziksel açıdan etkilediği gibi ruhsal ve sosyal açıdan da etkilediğini gözler önüne serilmiştir. Bağımlılıkların sosyal kısıtlamalarla arttığı saptanmış olup bu yönde ruh sağlığı hizmetlerine ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN TÜTÜN ÜRÜNLERİ KULLANIMI VE SİGARA BAĞIMLILIK DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Assist. Prof. Dr. Rıza ÇİTİL

ORCID ID: 0000-0002-7198-0195

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Resc. Assist. Dr. İbrahim Yasin ÇOLAK

ORCID ID: 0000-0003-4305-2399

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET:

Giriş ve amaç: Tütün kullanımı önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almasının yanında ciddi bağımlılık potansiyeli nedeniyle en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin tütün ürünleri kullanımı ve sigara bağımlılık düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Ekim-Kasım 2019 tarihlerinde yürütülen kesitsel tipteki çalışmanın evreni Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki 756 öğrenciden oluşmaktadır. Örneklem büyüklüğü hesaplanmadan gönüllü öğrencilere tanımlayıcı özellikler, tütün ürünü kullanımı, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) ve tütünle mücadele hakkındaki ifadelerle katılma durumuyla ilgili soruları içeren anket formu yüz yüze uygulandı. FNBT puanına göre 0-2 çok çok hafif, 3-4 hafif, 5 orta, 6-7 ileri ve 8-10 çok ileri düzeyde bağımlılık olarak sınıflandırıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzde, gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 471 öğrencinin %64,8'i kadın; %19,5'i 1.sınıf, %13,8'i 2.sınıf, %17,8'i 3.sınıf, %15,9'u 4.sınıf, %15,7'si 5.sınıf, %17,2'si 6.sınıftaydı. %46,9'u öğrenci evi, %36,7'si yurttaki kalıyordu. Anne eğitim düzeyi %31,4'ünün ilköğretim ve daha az, %21,2'sinin ortaokul, %22,7'sinin lise, %24,6'sının üniversite; baba eğitim düzeyi %9,6'sının ilköğretim ve daha az, %11,9'unun ortaokul, %29,1'inin lise, %49,5'inin üniversiteydi.

Öğrencilerin %37,2'si ($n=175$) tütün ürünlerinden herhangi birini şimdiye kadar en az bir kez kullandığını (%93,1'i sigara; %58,9'u nargile, %34,9'u sarma tütün, %26,3'ü puro/pipo, %24'ü elektronik sigara, %1,1'i enfiye), %16,3'ü ($n=77$) halen sigara içtiğini belirtti. Halen sigara içenlerin %63,6'sının çok hafif, %16,9'unun hafif, %3,9'unun orta, %10,4'ünün yüksek, %5,2'sinin çok yüksek derecede sigara bağımlısı olduğu saptandı. Öğrencilerin cinsiyeti, sınıfı, kaldığı yer, anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyine göre sigara bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sigara içenlerin %40,3'ü 16-18 yaşında başladığını (en küçük 10 yaş, en büyük 23 yaş) belirtti.

Sigaraya başlamada ilk üç neden sırasıyla merak (%48,1), yakın arkadaşlarının içmesi (%39) ve arkadaş ısrarı (%18,2) idi. Sigara içenlerin %39'u bırakmayı istiyordu, %66,2'si bırakmayı denemişti.

Tütün ürünlerinden birini en az bir kez kullananların %11,5'i halen nargile içtiğini, %1,7'si halen elektronik sigara kullandığını ifade etti. Öğrencilerin %63,9'u çevresinde kapalı alanlarda sigara yasaklarına yeterince uyulmadığını, %63,5'i tıp öğrencilerinin diğer öğrencilere göre daha az sigara içtiği ifadesine katılmadığını, %69'u sağlık çalışanlarının halka açık alanlarda beyaz önlük, forma gibi resmi kıyafetleriyle sigara içmelerinin yasaklanması gerektiğini belirtti.

Sonuç: Tıp fakültesindeki öğrencilerin üçte birinin herhangi bir tütün ürünü kullandığı, %16,3'ünün halen sigara içtiği, bunların %15,6'sının yüksek/çok yüksek derecede sigara bağımlısı olduğu bulundu. Geleceğin hekimleri olan tıp öğrencilerinde yaygın olan tütün ürünleri kullanımı ve sigara bağımlılığından korunmaya yönelik farkındalığı artırıcı müdahaleler yapılması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tütün, sigara, bağımlılık, tıp öğrencileri

DETERMINATION OF TOBACCO PRODUCT USE AND CIGARETTE ADDICTION LEVELS OF MEDICAL FACULTY STUDENTS

ABSTRACT:

Introduction: Tobacco use is one of the most important public health problems due to its serious addiction potential as well as being the first among the preventable causes of death. In this study, it was aimed to determine the use of tobacco products and cigarette addiction levels of medical faculty students.

Method: The population of the cross-sectional study conducted between October-November 2019 consists of 756 students at Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine. Without calculating the sample size, a questionnaire form including questions about descriptive characteristics, tobacco product use, Fagerström Nicotine Addiction Test (FNBT) and the state of agreeing with statements about combating tobacco was administered face-to-face to the volunteer students. According to the FNBT score, it was classified as 0-2 very very mild, 3-4 mild, 5 moderate, 6-7 advanced and 8-10 very severe addiction. In the analysis of the data, numbers and percentages were used for descriptive statistics, and Chi-square test was used for comparisons between groups. Statistical significance level was taken as $p<0.05$.

Results: 64.8% of the 471 students participating in the study were women; 19.5% 1st grade, 13.8% 2nd grade, 17.8% 3rd grade, 15.9% 4th grade, 15.7% 5th grade, 17.2% of them were in the 6th grade. 46.9% of them were staying in student houses and 36.7% in dormitories.

The maternal education level was 31.4% primary school or less, 21.2% secondary school, 22.7% high school, 24.6% university; father's education level was 9.6% primary school or less, 11.9% secondary school, 29.1% high school, 49.5% university.

37.2% (n=175) of the students have used any of the tobacco products at least once (93.1% are cigarettes, 58.9% are hookah (waterpipe), 34.9% are rolled tobacco, 26% are 3 cigars/pipes, 24% electronic cigarettes, 1.1% snuff), 16.3% (n=77) stated that they still smoke. It was determined that 63.6% of the current smokers were very light, 16.9% mild, 3.9% moderate, 10.4% high, 5.2% very highly addicted. There was no statistically significant difference between the smoking addiction levels of the students according to their gender, class, place of residence, mother's education level and father's education level ($p>0.05$). 40.3% of smokers stated that they started at the age of 16-18 (the youngest is 10 years old, the oldest is 23 years old). The first three reasons for starting smoking were curiosity (48.1%), smoking by close friends (39%) and insistence by friends (18.2%). 39% of smokers wanted to quit, 66.2% had tried to quit.

11.5% of those who used one of the tobacco products at least once stated that they still smoke hookah (waterpipe) and 1.7% stated that they still use electronic cigarettes. 63.9% of the students do not agree with the statement that the smoking bans in indoor areas are not followed adequately, 63.5% of the students do not agree with the statement that the medical students smoke less than other students, and 69% of the students stated that it should be forbidden for health workers to smoke in public in their official clothes such as white coats and uniforms.

Conclusion: It was found that one third of the students in the medical faculty used any tobacco product, 16.3% were still smokers, and 15.6% were highly/very highly addicted to cigarettes. It should be ensured that awareness-raising interventions are made to prevent the use of tobacco products and cigarette addiction, which is common in medical students, who are future doctors.

Keywords: Tobacco, smoking, addiction, medical students

ORTAOKUL ÖĞRENCİLERİNDE İNTERNET BAĞIMLILIĞININ DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLERE GÖRE İNCELENMESİ

Doç. Dr. Ahmet İhsan KAYA

ORCID ID: 0000-0001-5031-8226

Gaziantep Üniversitesi Eğitim Fakültesi Türkçe ve Sosyal Bilimler Eğitimi

Abdulhamit KOÇOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-3859-396X

Gaziantep Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Türkçe Eğitimi Anabilim Dalı

Filiz KOÇOĞLU

ORCID ID: 0000-0003-2466-4605

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü

ÖZET

Dijitalleşmenin getirdiği en önemli gelişmelerden biri olan internet, ekonomiden eğitime, siyasetten sağlığa hemen her konuda insan yaşamının ayrılmaz bir parçası olarak yerini almıştır. Bireyin yaşamına sağladığı kolaylıklarla hayatın merkezinde bulunan internetin telefon, tablet ve televizyon gibi diğer bilgi iletişim teknolojilerine entegre edilmesi, küresel düzeyde kullanımına da hızlı bir ivme kazandırmıştır. İnternet, her ne kadar yaşamı kolaylaştırmış olsa da birçok olumsuz sonucu da beraberinde getirmiştir. Bu olumsuz sonuçlardan biri de internet bağımlılığıdır. Bu çalışmada ortaokul öğrencilerinin internet bağımlılıkları çeşitli demografik değişkenler eşliğinde incelenmiştir. Çalışmanın örneklemini 7 farklı ortaokuldan rast gele seçilen 1036 öğrenci oluşturmaktadır. Veriler, Bayraktar (2001) tarafından Türkçeye uyarlanan İnternet Bağımlılık Ölçeği ile toplanmış olup elde edilen verilerin analizinde nonparametrik karşılaştırmalı analizler kullanılmıştır. Bulgular örneklem grubunu oluşturan öğrencilerin farklı demografik değişkenlere göre internet kullanımlarının farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: İnternet Bağımlılığı, Orta Okul Öğrencileri, Demografik Değişkenler

INVESTIGATION OF INTERNET ADDICTION OF SECONDARY STUDENTS ACCORDING TO DEMOGRAPHIC VARIABLES

ABSTRACT

One of the most significant developments brought about by digitalization is the Internet, which has become a vital part of human life in practically every field ranging from economics to education, politics to health. The internet's integration with other information communication technologies such as the telephone, tablet, and television, which is at the centre of life with the convenience it gives to the individual's life, has accelerated its usage in worldwide level. Although the Internet has made life easier, it has also had many negative consequences. Internet addiction is one of these adverse impacts.

The effects of several demographic factors on secondary school students' internet addiction were examined in this study. The study's sample consisted of 1036 students chosen at random from seven different secondary schools. The data were gathered using Bayraktar's (2001) Internet Addiction Scale, which was converted to Turkish, and nonparametric comparative analyses were used to evaluate the results. The findings indicate that the internet usage of the students in the sample group varies depending on several demographic variables.

Keywords: Internet addiction, Secondary School Students, Demographic Variables

SUİSTİMAL UNSURU MADDELERİN FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZIL ÖTESİ SPEKTROMETRESİ (FTIR) İLE ANALİZ YÖNTEMLERİ

Msc. Nurdan KENAN

Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü İstanbul, Türkiye

Assoc. Prof. Dr. Aylin YALÇIN SARİBEY

Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Adli Bilimler Bölümü

ÖZET

‘Madde kullanımı ile kolaylaştırılmış suçlar’ olarak literatüre geçen suçlar; kasıtlı ya da kasıtsız olarak çeşitli şekillerde maddenin vücuda alınması sonucu, bir kişinin farkındalık durumu, davranış şekli, karar verme mekanizması ve algılamasına zarar verme şeklinde nitelendirilmektedir. Ayrıca bu maddelerin bağımlılık yapma potansiyelleri kişi ve halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

Psikotropik ya da narkotik maddeler tüketildiklerinde farklı farmokokinetik etkiler ile bireyi mağdur ya da fail yapabilmektedirler. Çoğu zaman MSS baskılayıcı ya da uyarıcı olarak adlandırılan bu maddeler; legal, reçeteli olarak ya da yasadışı, internet ve sokak yolu ile temin edilebilmektedirler.

Bu maddelerin analizlerine genel olarak ön tanı için immünolojik testler ve yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), gaz kromatografisi (GC) gibi kromatografik yöntemler ile tarama yapılarak başlanır. Sonuçların doğrulanması için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS), ardışık kütle spektrometresi (MS-MS) yöntemleri kullanılır. Geleneksel metotların yanı sıra son yıllarda teknolojinin ve taşınabilir Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) cihazlarının geliştirilmesi ile bu maddelerin pratik ve hızlı olarak olay yerinde bile tespit edilmesi için çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada suç işlemeyi ya da bir suçun mağduru olabilmeyi kolaylaştıran ve her geçen gün sayısı artan suistimal unsuru bu maddelerin genel etkilerini göz önüne serebilmek ve bu maddelerin FTIR ile analiz yöntemlerini incelemek amaçlanmıştır.

ABSTRACT

"Drug facilitated crimes" are defined as the damage to a person's awareness, behavior, decision-making mechanism or perception as a result of the intentional or unintentional ingestion of the substance in various ways. In addition, the addictive potential of these substances poses a significant threat to individual and public health.

When psychotropic or narcotic substances are consumed, they can make the individual a victim or perpetrator with different pharmacokinetic effects. These substances, often called CNS suppressor or stimulant and can be obtained legally, on prescription or illegally, via the internet and street.

Analyzes of these substances are generally started by immunological tests and chromatographic methods such as high performance thin layer chromatography (HPTLC), gas chromatography (GC) for pre-diagnosis. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), tandem mass spectrometry (MS-MS) methods can be used to verify the results.

In addition to traditional methods, studies have been carried out to detect these substances practically and quickly even on the crime scene with the development of technology and portable Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) devices in recent years.

In this study, it is aimed to reveal the general effects of these substances, which are the elements of abuse that make it easier to commit a crime or to be a victim of a crime, and to examine the analysis methods of these substances with FTIR.

GİRİŞ

Kimyasal maddeler kimi zaman hali hazırda bulundukları halleriyle, çeşitli ilaç formlarında ya da içecek ve yiyeceklere dahil edilerek dünya çapında suça karışmaktadırlar. Bu suçlar; cinsel saldırı, hırsızlık, intihar, madde kullanımı altında araç kullanma (trafik kazaları) ile yanlış ilaç veya yanlış dozda ilaç kullanımı (özellikle yaşlılar ve çocuklarda) olarak çeşitlendirilebilmekte ve adli toksikolojinin araştırma konusu olmaktadır. ‘Madde kullanımı ile kolaylaştırılmış suçlar’ olarak literatüre geçen bu suçlar; kasıtlı ya da kasıtsız olarak çeşitli şekillerde maddenin vücuda alınması sonucu, bir kişinin farkındalık durumu, davranış şekli, karar verme mekanizması ve algılamasına zarar verme şeklinde nitelendirilmektedir.

Bu maddeler yasadışı (doğal kaynaklı, sentetik, yarı sentetik) olabileceği gibi yasal-reçeteli ilaçlar da olabilmektedirler. Madde ile kolaylaştırılmış cinsel saldırı ya da hırsızlık gibi kasıtlı suçlarda failer; bu maddelerin varlığını mağdurlar ya da adli bilimciler tarafından saklamak amacıyla kokusuz-tatsız, kısa sürede etki eden (kısa plazma yarı ömrü) ve merkezi sinir sistemini (MSS) güçlü şekilde baskılayan maddeleri tercih etmektedirler (1-3).

Esrar, kokain ve opiyatlar doğal kaynaklı maddeler içinde en çok kullanılanlardır. Bunun yanında sentetik maddelerin öncü kimyasalları kolayca temin edilerek merdiven altı yerlerde (mutfak denilen) kolayca üretilibildiklerinden tercih edilmektedirler. Bu maddeleri kimyasal yapılarına veya bireyde oluşturdıkları farmakokinetik etkilere göre çeşitli şekilde sınıflandırmak mümkündür (1,4). Tablo I’de kontrole tabi bazı maddelerin Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) sınıflandırmasına yer verilmiştir (5,6).

Psikotropik ya da narkotik maddeler tüketildiklerinde farklı farmokokinetik etkiler ile bireyi mağdur ya da fail yapabilmektedirler. Çoğu zaman MSS baskılayıcı ya da uyarıcı olarak adlandırılan bu maddeler; legal, reçeteli olarak ya da yasadışı, internet ve sokak yolu ile temin edilebilmektedirler (7).

Tablo I. Doğal ve sentetik maddelerin EMCDDA sınıflandırması			
MADDE TANIMI	TESCİLSİZ İSMİ	CETVEL	KONTROL DERECEŚİ
NARKOTİKLER	Kokain	I	Çok katı
	Esrar	I	Çok katı
	Kodein	II	Daha az katı
	Morfin	II	Daha az katı
PSİKOTROPIK	Amfetamin	I	Çok sıkı; bilimsel veya sınırlı tıbbi amaçlar dışında kullanım yasaktır.
	LSD (Liserjik asit dietilamid)	I	Çok sıkı; bilimsel veya sınırlı tıbbi amaçlar dışında kullanım yasaktır.
	Meskalin	I	Çok sıkı; bilimsel veya sınırlı tıbbi amaçlar dışında kullanım yasaktır.
	GHB (4-hidroksibütanoik asit)	II	Daha az katı
	Flunitrazepam	III	Bu maddeler tıbbi amaçlar için kullanılabilir.
	Zolpidem	IV	Bu maddeler tıbbi amaçlar için kullanılabilir.

Madde kullanımının karıştığı suçların aydınlatılmasında olay yerinde bulunan madde kalıntıları, ilaçlar, yemek ya da içeceklere karıştırılmış ise bunların bulunduğu kaplar ve mağdur/faile ait biyolojik delillerin toplanması, iyi bir delil zinciri ile laboratuvara ulaştıktan sonra valide edilmiş metotlar ile analiz edilmesi mümkündür. Bu maddelerin analizlerine genel olarak ön tanı için immünolojik testler ve yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), gaz kromatografisi (GC) gibi kromatografik yöntemler ile tarama yapılarak başlanır. Sonuçların doğrulanması için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS), ardışık kütle spektrometresi (MS-MS) yöntemleri kullanılır (8-12). Geleneksel metotların yanı sıra son yıllarda teknolojinin ve taşınabilir Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) cihazlarının

geliştirilmesi ile bu maddelerin pratik ve hızlı olarak olay yerinde bile tespit edilmesi için çalışmalar yapılmıştır (13-16).

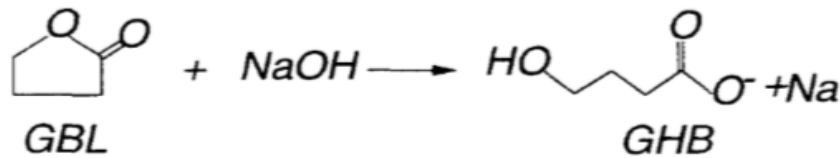
Bu çalışmanın amacı; her geçen gün sayısı artmakta olan ve suç işlemeyi ya da bir suçun mağduru olabilmeyi kolaylaştıran maddelerin genel etkilerini göz önüne serebilmek ve bu maddelerin FTIR ile tespit çalışmalarını gözden geçirmektir.

Uyuşturucular

GHB (Gamma-hydroxybutyric acid) ve GBL (gamma-butyrolactone):

İnsan metabolizmasında doğal olarak gamma-aminobutyric acid (GABA)'ın bir metaboliti şeklide ortaya çıkan GHB; MSS baskılayıcı etkiye sahip, sentetik bir maddedir. Büyüme hormonu üretimini arttırdığı için vücut geliştirenler tarafından ve narkolepsi tedavisinde ya da klinik anestezi olarak bazı hekimler tarafından günlük yaşamda kullanılmaktadır. Ancak değişken etkileri sebebiyle günümüzde anestezi olarak tercih edilmemektedir (17,18). Alkol gibi diğer MSS baskılayıcı maddeler ile beraber kullanılmasının GHB etkisini arttırdığı da literatürde yer almıştır (14). GHB kullanımı; etkin doz ile toksik doz aralığı çok yakın olduğundan riskli bulunmaktadır. Aşırı doz alımında; rahatlama, gevşeme, baş dönmesi, uyuşukluk, hafıza kaybı gibi etkiler gösterirken 50 mg/kg ve üzeri doz alımlarında ölüme yol açabilmektedir (19).

Sokak dilinde 'sıvı ekstazi' olarak da bilinen GHB, adli literatürde özellikle 'eğlence kulübü' ya da 'tecavüz' hapi olarak ta bilinmektedir (20). Sıvı halde ya da katı halde bulunan çeşitleri mevcuttur. Katı hali; çok kolay bir şekilde internet üzerinden de elde edilebilen, temizlik malzemesi olarak ta kullanılan gama-bütürolakton (GBL) sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak GHB tuzu olarak 'mutfak' diye tabir edilen merdiven altı imalat yerlerinde kolaylıkla üretilmektedir (ŞEKİL 1) (14).



Şekil 1. GHB sentezi

Suçla karışma şekli incelenecek olursa; genellikle kokusuz ve tatsız olan sıvı hali ya da tablet şekli ile içecek ve yiyeceklere karıştırılarak mağdurlardan saklanarak tecavüz ya da hırsızlık gibi olaylarda kullanılması ile bağımlılık yapması sonucu yoksunluk krizlerine sebep olması ile kişileri suça sürüklemesi muhtemeldir. Habersizce GHB'ye maruz bırakılan kurbanlar; 15 dakika içinde etkileri

göstermeye başlarlar ve amnezi etkisi sebebiyle olan bitenin farkında olamaz, genellikle yaşananları hatırlayamazlar (21-24).

GHB tespiti için yapılan FTIR çalışmalarına bakılacak olunursa; Kinding ve ark. katı GHB ve likit GBL standart örneklerini baryum florür (BaF_2) diski üzerine alarak kuru ve ıslak olacak şekilde analiz etmişlerdir. Daha sonra elde edilen spektrumları referans alarak; GBL ve GHB maddelerinin bir arada ya da ayrı ayrı su ve alkolde bulundukları numune örneklerini analiz ederek, sonuçları yorumlamışlardır. Sonuç olarak GHB ve GLB maddelerinin içeceklere karıştırılarak istismar edilmesi sırasında ortaya çıkacak ihtimal numunelerin incelendiğini ve FTIR ile bu maddelerin çeşitli matrikslerden tespit edilebildiklerini bildirmişlerdir (14). GHB tuzu ve GBL kullanılarak yapılan bir çalışma sonucunda ise Witkowski ve ark. adli bilimlerde genellikle kanıt olarak bulunan GHB tuzu (gama hidroksibütirat), likit GBL ve saf GHB (maddenin asitsiz hali) maddelerinin sulu çözeltilerini hazırlayarak bunları FTIR ile analiz etmişlerdir ve saf GHB ve GBL maddelerinde 1650 cm^{-1} dalga boyunda (OH bağı) gözlenen sudan gelen girişimin; ileri istatistiksel analizler kullanılarak çözümlenebileceğini önermişlerdir (25). 2009 yılında yürütülen bir tez çalışmasında; kot kumaştan sodyum GHB (GHB tuzu) maddesi tayinin FTIR ile yapılabildiği, yöntemin örneğe zarar vermediği için ileri teknikler ile de doğrulanabilir olmasının avantaj olduğu belirtilmiştir (26).

Skopolamin:

Skopolamin maddesi atropin ile birlikte Solanaceae familyasından Datura sp. bitkisinin sekonder alkoliti olarak ortaya çıkmaktadır (27). MSS baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu için; günlük hayatta deniz tutmasına karşı kullanılan transdermal bant şeklinde bir ilaç formülasyonu da bulunmaktadır. İlaç olarak kullanılan başka bir formülasyonları ise oftalmik solüsyon, kas gevşetici olarak ya da Parkinson hastalığı tedavisinde tabletler şeklindedir (28-30).

Skopolaminin aşırı dozda alınması; koma, halisülasyon, midriyazis, aşırı konuşma ve cinsel uyarılmaya sebep olabilmektedir (3,31).

Bu maddenin zehirlenmeye karışmasının; Datura ağacı içeriğinden yapılan şarap ya da çayların içilmesi, bu ağacın endüstriyel kullanımı için tohum toplanması sırasında, yapraklarının kurutulup sigara olarak içilmesiyle (Jimson Weed) ve yarış atlarının otlama sırasında yanlışlıkla bu bitkiyi yemeleri sonucunda olduğu literatüre geçmiştir (32-35).

FTIR ile skopolamin maddesinin tespit ve miktar tayini için çalışmalar yapılmıştır. Naumann ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada; Solanaceae familyasına ait skopolamin içeren Atropa belladonna, Datura Stramonium, Hyoscyamus niger ve Solanum dulcamara bitkilerinden yaprak örnekleri (üst, orta ve alt taraf olarak) toplanmış 58°C 'de kurutularak toz haline getirilmiştir. Daha sonra bu tozlar

direkt olarak ATR-FTIR ile analiz edilmiştir. Sonuçlara PLS yöntemi ile istatistik uygulandığında; ortaya konan skopolamin miktar farklılıklarından yararlanarak bu bitkiler arasında sınıflandırma yapılabildiğini belirtmişlerdir (36). Morise ve ark. siyalore (tükürük salgısının artması) hastalığının tedavisinde kullanılan skopolamin bütülbromür maddesi içeren transdermal ilacın dağıtım sırasında daha az zararsız olması için; bu maddenin poliprolakton, doğal kauçuk ve akrilik asit ile polimerize edilmiş matrislerde yayılımını FTIR ile incelenmişlerdir. Sonuçların istatistiksel analizi sonucu ile akrilik asitli matrisin daha yüksek skopolamin bütülbromür dağılımı gösterdiğini bildirmişlerdir.

Zolpidem:

Zolpidem; uyuşturucu sınıfından imidazopiridin türevi bir maddedir. Suda çözünürlüğü zayıf olmasına rağmen metanolde çözünmektedir. Son yıllarda uykusuzluk tedavisinde yan etkileri olduğundan benzodiazepinlerin yerini almıştır. Stilnox adı ile Avrupa’da 1986’da bu, Amerika’da ise 1993’te Ambien adıyla uykusuzluk tedavisinde kullanılmak üzere ilaç formları bulunmaktadır (12).

Vücuda alındıktan sonra etkisini MSS üzerinden gama aminobütirik asit (GABA)-A agonist reseptörü olarak gösterir ve 48 saate kadar kandan, 72 saate kadar idrardan tayin edilebilir (38). Zolpidem alan insanlarda görülen yan etkiler; uyku sersemliği, baş dönmesi, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, hafıza problemleri ve kabuslar şeklinde olabilmektedir. Bir maddenin kısa süreli toksisitesini göstermek için LD₅₀ (ortalama öldürücü doz) terimi kullanılır. Zolpidem için LD₅₀ değeri 695 mg/kg’dır (39).

Zolpidemin; bağımlılık yaparak (40), alkol ya da diğer MSS baskılayıcı ilaçlar ile beraber alındığında akut zehirlenmelere sebep olarak (41), ilaç etkisi altında araç kullanımında sürücülerde zayıf koordinasyona sebep olarak (42), cinsel saldırılarda hem mağdurları etkisiz hale getirmek için hem de cinsel dürtüleri arttırdığı için kullanılarak (43-45) ve kasıtlı ya da kasıtsız olarak alınan aşırı dozda ölüme sebep olarak (46, 47) suça karışabilmektedir.

Zolpidemin FTIR ile çalışmaları genellikle ilaç formülasyonları ve bu formülasyonların in vitro salınımları üzerine yoğunlaşmıştır.

Zolpidemin nasal sprey olarak in vivo formülasyonlarının hazırlanıp, bunların çeşitli pH’larda in vitro salınımlarının incelendiği bir çalışmada Shahi ve ark., zolpidem miktarlarını FTIR ile analiz etmişlerdir (48).

Mittal ve ark. zolpidem içerikli ağızda eriyen tablet formülasyonları geliştirip bunları FTIR ile analiz etmişler ve ağızda in vitro ilaç salınım profillerini incelemişlerdir (49).

Ketamin:

Disosiyasif bir ajan olduğu bilinen ketamin; günlük yaşamda insan ve hayvanlarda anesteziik madde olarak sıklıkla kullanılmaktadır. ‘Vitamin K’ ya da ‘K’ şeklinde sokak isimlerine sahiptir ve koku ile tada sahip değildir (50). Beyaz toz ya da tablet şeklinde ve sıvı halde bulunabilmekte olup; enjeksiyon, inhalasyon ya da ağızdan düşük dozlarda alındığında baş dönmesi, hafif sarhoşluk, cinsel içerikli halisnasyonlar görülürken yüksek dozlarda hareket güçlüğü, bayılma, deliryum, depresyon ya da solunum depresyonu gözlemlenebilmektedir. Eliminasyon yarı ömrünün 2-3 saat olması etki süresini hızlandırması ile yukarıda sayılan diğer özellikleri sebebiyle birçok suç türünde karşılaşılabilecek bir madde olan ketamin; literatürde ‘tecavüz uyuşturucuları’ sınıfında da bulunmaktadır (51, 52).

Ketaminin FTIR ile tespiti üzerine yapılan çalışmalara bakılacak olunursa; Taqa ve ark. 2015 yılında ketamin hidroklorür solüsyonundan toz halinde saf ketamin elde edilen bir metot geliştirip, bu numunenin FTIR ile tespitinin mümkün olduğunu bildirmişlerdir (53).

Kokain tespitinde kullanılan öncül bir test olan Scott’s testinin kokain için zaman zaman yanlış pozitifler verebildiğini belirten Dubey ve ark. mevcut testi ketamin hidroklorür varlığını tespit edebilecek şekilde modifiye ettiklerini bildirmişlerdir. Birbirinden farklı, sık kullanılan 100 kimyasal madde için denenen modifiye testin ketamin için spesifik olduğunu kanıtlamışlardır. Ayrıca test için pozitif sonuç veren numuneler FTIR ile analiz edilerek testin doğrulasının yapıldığını bildirmişlerdir (54).

Uyarıcılar**Kokain:**

Dünya üzerinde en çok kullanılan uyarıcı maddelerden biri olan kokain; doğal kaynaklı bir madde olup Erythroxylon coca bitkisinden elde edilmektedir. Kokainin hidroklorür tuzu kokainin sigara şeklinde iilmek üzere işlenmiş halidir Crack kokain olarak adlandırılır. Bunun dışında sokak adında blow, rock, snow, toot gibi isimleri de bulunmaktadır. Nazal, oral ya da damar yolundan alınan kokainin etkileri saniyeler içinde başlayabilmektedir.

Genellikle kullanıcıya enerjik bir hissiyat verir ve vücut sıcaklığı, kan basıncı ve kalp ritmini yükseltir (55). Kullanım sonucu genellikle fel, titreme, karın ağrısı ve bulantı riski ile karşılaşılsa da nadir de olsa yüksek dozlarda ya da alkol ile beraber kullanım sonucu lme rastlanmaktadır (56).

Bağımlılık yapmasından dolayı yoksunluk sendromuna sebep olan kokain; kullanıcıların psikoz ya da şiddet patlaması yaşamalarına ve saldırgan duygular göstermelerine sebep olmaktadır (57).

Brezilya’da polis soruşturması sırasında yakalanmış 91 yasa dışı maddenin tespit çalışmasında FTIR kullanan Rodrigues ve ark. analiz sonuçlarına uyguladıkları Temel Bileşen Analizi (PCA) sonrasında kokain bazı ve kokainin tuzunun ayırımını yapabildiklerini, Ayırıcı Analiz ve Küme Metodlarını

(PLS-DA) kullanarak bütün numuneler içerisinde kokain tuzunun %97 oranında pozitif ayırım yaptıklarını bildirmişlerdir (58).

2011-2012 arasında İtalya gümrük bölgelerinde ele geçirilen kokain örneklerini GC-MS ve head space (HS)-GC-MS ile analiz eden Monfreda ve ark. saf kokain numunelerini aynı zamanda ATR-FTIR ile analiz etmişlerdir. LDA ile değerlendirdikleri sonuçların doğrulama yöntemi olan GC ile aynı olduğunu ve bu maddenin hızlı profillenmesine olanak sağlayacak bir metot geliştirdiklerini bildirmişlerdir (59). Silva ve ark. tarafından yürütülen çalışmada çeşitli çözücüler ile oluşturulmuş 9 adet sentetik kokain numunesi ile 708 adet yakalanmış kokain numuneleri ATR-FTIR ile analiz edilmiş, sonuçları MCR-ALS ile değerlendirmişlerdir. Elde edilen bulgular ışığında kullandıkları metodun sentetik numunelerdeki çözücüler ile kokain maddesini ve yakalanan numunelerdeki kokain maddelerinin sınıflandırmasının yapılabildiğini bildirmişlerdir (60).

Metilendioksimetamfetamin (MDMA):

Amfetaminin kimyasal bir türevi olan MDMA serotonin salınımını arttıran uyarıcı maddelerden olup ve ekstazi tabletlerinden biridir. Tablet, kapsül ya da toz halinde gibi farklı şekillerde kullanılabilen MDMA miktarları genellikle kesin olarak bilinmemektedir. Bu durum kullanıcıların zehirlenmesi ihtimallerini güçlendirmektedir (61).

Vücuda alındıktan sonra akut olarak görülen etkileri arasında; kaygı, terleme, diş gıcırdatma ve bulanık görme olabilir. Aşırı dozda alımlarda; artimi, hipertermi ve ölüm olayları görülebilmektedir (62).

Vücutta yaptığı etkiler ve bağımlılık yapması kişiyi suça itebilmektedir. Yoksunluğunda ajitasyon ve gerginlik ile kendisini göstermektedir. Maddenin kullanımı sonucu kişide var olan psikoz durumları depreşebilmekte ve şiddet davranışı olarak ta karşımıza çıkabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra uyarıcı madde olması gereği failler tarafından mağdurlar üzerinde kullanımı en az tercih edilen maddeler arasındadır (63).

2000-2001 yılları arasında Hong-Kong Hükümet Laboratuvarı tarafından 2600 olayda elde edilen ekstazi tabletleri arasında GC-MS ve FTIR kullanılarak yapılan tespit çalışmalarında MDMA, methamfetamin (MA), 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA) ve amfetamin oldukları ortaya konmuştur. Ayrıca MDMA tuzunda 1:1 oranında MDMA: tuz oranı olduğunun tespit edildiği Cheng ve ark. tarafından bildirilmiştir (64).

Neto ve ark. ise Brezilya'da 2017'de yakalanan MDMA tabletlerinin fiziksel olarak analizlerini ATR-FTIR ile yaptıklarını bildirmişlerdir (65).

Sonuç

Psikotropik ya da narkotik maddeler tüketildiklerinde farklı farmokokinetik etkiler ile bireyi mağdur ya da fail yapabilmektedirler. Çoğu zaman MSS baskılayıcı ya da uyarıcı olarak adlandırılan bu maddeler; legal, reçeteli olarak ya da yasadışı, internet ve sokak yolu ile temin edilebilmektedirler.

Bu maddelerin analizlerinde kullanılan geleneksel metotların yanı sıra; hızlı, güvenilir ve özellikle olay yerine taşınabilir olması sebebiyle FTIR yapılan çalışmalar ile yeterliliğini kanıtlamıştır. Bu derlemede araştırılan maddeler dışında da FTIR birçok madde analizine imkan vermektedir. Yapılacak diğer çalışmalar ile bu analiz spekturumunun genişletilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Mercan S, Açikkol M. Madde Kullanımının Kolaylaştırdığı Suçlar: Maddeler ve Etkileri; Deliller ve Analizleri. Türkiye Klinikleri J Foren Med 2014;11(2):78-96.
2. Arbanel G. The victim. In: LeBeau MA, Mozayani A. Drug-facilitated sexual assault: a forensic handbook. San Diego: Academic Press, 2001.
3. Djezzar S, Richard N, Deveaux. 'Epidemiology of Drug-Facilitated Crimes and Drug-Facilitated Sexual Assaults'. Toxicological Aspects of Drug-Facilitated Crimes. Ed. Kintz P. 11-46. Oberhausbergen, France: Academic Press, 2014.
4. Zenker HJ, Zenker C, Lang P. Local measures for the reduction of drug emergency risks and drug mortality risks. Forensic Sci Int 1993;62(1-2):107-10.
5. INCB, International Narcotics Control Board. List Of Narcotic Drugs Under International Control. Vienna:2018.
6. INCB, International Narcotics Control Board. List of Psychotropic Substances under International Control. Vienna:2018.
7. Shbair MK, Eljabour S, Bassyoni I, Lhermitte M. Drugs involved in drug-facilitated crimes--part II: Drugs of abuse, prescription and over-the-counter medications. A review. Ann Pharm Fr 2010;68(6):319-31.
8. McClean S, O'Kane E, Hillis J, Smyth WF. Determination of 1,4-benzodiazepines and their metabolites by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography using ultraviolet and electrospray ionisation mass spectrometry. J Chromatogr A 1999;838(1-2):273-91.
9. Sergi M, Bafile E, Compagnone D, Curini R, D'Ascenzo G, Romolo FS. Multiclass analysis of illicit drugs in plasma and oral fluids by LCMS/MS. Anal Bioanal Chem 2009;393(2):709- 18.
10. De Martinis BS, Barnes AJ, Scheidweiler KB, Huestis MA. Development and validation of a disk solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry method for MDMA, MDA, HMMA, HMA, MDEA, methamphetamine and amphetamine in sweat. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007;852(1-2):450-8.
11. Acikkol M, Mercan S, Karadayi S. Simultaneous determination of benzodiazepines and ketamine from alcoholic and non-alcoholic beverages by GC-MS in drug-facilitated crimes. Chromatographia 2009;70(7-8):1295- 8.
12. Kenan N, Mercan S, Acikkol M. Development and validation of a practical analytical method for Zolpidem as a drug facilitated crime tool. J. Chem. Metrol. 13:2;68-74, (2019).
13. Naumann A, Kurtze L, Krahmer A, Hagels H. et al. Discrimination of Solanaceae Taxa and Quantification of Scopolamine and Hyoscyamine by ATR-FTIR Spectroscopy. Planta Medica 80:15, 2014.
14. Kindig J, Ellis L, Brueggemeyer T, Satzger R. GHB: Forensic examination of a dangerous recreational drug by FTIR spectroscopy. AIP Conference Proceedings. 430:1, 2008.
15. Dubey P, Shukla S, Gupta K. Modified Scott's test for ketamine hydrochloride. Australian Journal of Forensic Sciences. 45:2; 2013.
16. Marcelo M, Mariotti K, Ferrao M, Ortiz R. Profiling cocaine by ATR-FTIR. Forensic Science International. 246:65-71.

17. Gallimberti, L., Ferri, M., Ferrara, S. D., Falda, F., and Gessa, G. L., Alcoholism: Clinical and Experimental Research 16, 673-676 (1992).
18. Kantarcı N, Ozturk B, Halıcı Z, Kandemir E. Drug Facilitated Sexual Assault and That the Problems in Turkey. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2012;3(4):482-7.
19. Freese TE, Miotto K, Reback CJ. The effects and consequences of selected club drugs. J Subst Abuse Treat 2002;23(2):151-6.
20. Andrews K. M., "Historical Overview of GHB," presented in the GHB Workshop at the 49th Annual Meeting of the American Academy of Forensic Sciences, New York, NY, February 17-22, 1997.
21. Schwartz RH, Milteer R, Le Beau M. Drug-Facilitated Sexual Assault (Date Rape). Southern Medical Journal 2000;93(6):558561. 22. Sexuality Information and Education Council of the United States, Fact Sheet Drug Facilitated Sexual Assault, 28 April, 2000.
22. Van, Der, Kleijn, E. Effects of zopiclone and temazepam on sleep, behaviour and mood during the day. European journal of clinical pharmacology 1989;36(3):247251.
23. Garriott JC, Mozayani A. Ethanol. In: LeBeau MA, Mozayani A, eds. Drug-Facilitated Sexual Assault; A Forensic Handbook. 1st ed. London: Academic Press; 2001.p.73-88
24. Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, et al. Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1993;45(4):353-6.
25. Witkowski M, Ciolino L, DeFrancesco J. GHB Free Acid: II. Isolation and Spectroscopic Characterization for Forensic Analysis. Journal of Forensic Sciences. 2006;51(2).
26. Brooke P. FTIR-ATR Determination and Non-destructive Analysis of Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) Impregnated in Denim Fabric. University Of California Davis, Yüksek Lisans Tezi, 2009.
27. Scarborough J. Theophrastus on herbals and herbal remedies. Journal of the History of Biology, 1978;11(2):353-385.
28. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85> (Son erişim: 24.11.20)
29. Bo T, Li KA, Liu HW (2003) Investigation of the effect of space environment on the contents of atropine and scopolamine in Datura metel by capillary zone electrophoresis. J Pharm Biomed Anal 31:885–891.
30. Lukasewycz S, Holman M, Kozłowski P, Porter CR, Odom E, Bernards C, Neil N, Corman JM (2010) Does a perioperative belladonna and opium suppository improve postoperative pain following robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy? Results of a single institution randomized study. Can J Urol 17:5377–5382.
31. Oerther S, MSN. Herbal Hallucinations: Common Abuse Situations Seen in the Emergency Department. Journal of Emergency Nursing, 2010; 36(6):594:596.
32. Marneros A, Gutmann P, Uhlmann F. Self-amputation of penis and tongue after use of Angel's Trumpet. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2006;256:458-459.
33. Torbus O, Jachimowicz M ve ark. Datura stramonium poisoning--a new problem in children and young people's toxicomania in Poland. Wiadomości lekarskie, 2002;55(2):950-957.
34. Hayman J. Datura poisoning—The Angel's Trumpet. Pathology, 1985;17(3):465-466.
35. Brewer K, Dirikolu L, Hughes C, Tobin T. Scopolamine in racing horses: Trace identifications associated with dietary or enviromental exposure. The Veterinary Journal, 2014;199: 324-331.
36. Naumann A, Kurtze L, Krahmer A ve ark. Discrimination of Solanaceae Taxa and Quantification of Scopolamine and Hyoscyamine by ATR-FTIR Spectroscopy. Planta Med, 2014;80:1315-1320.
37. Morise B, Mutch A, Garms B, Herculano ve ark. Evaluation of acrylic acid grafting on the loading and release of scopolamine butylbromide from polymeric matrices for future sialorrhea treatment. J Appl Polym Sci. 2020:50117.
38. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of z-drugs. Journal of Medical Toxicology 2013 Haziran; 9(2):155-162.
39. Giorgi M, Portela D, Breggi G, Briganti A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem after oral administration of a single dose in dogs. American Journal of Veterinary Research 2012 Ekim; 73(10):1650-1656.
40. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction. 1998;10:1371.

41. Piergies A, Sweet J, Johnson M, Roth-Schechter B, Allard A. The effect of co-administration of zolpidem with fluoxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1996;34:178–183.
42. Coleman DE, Ota K. Hallucinations with zolpidem and fluoxetine in an impaired driver. *Journal of Forensic Sciences*. 2004;49:392–393.
43. Rohrig T, Moore C. Zolpidem: forensic aspects for the toxicologist and pathologist. *Forensic Science Medicine and Pathology*. 2005; 1(2): 81-90.
44. Villain M, Cheze M, Tracqui A, Ludes B, Kintz P. Windows of detection of Zolpidem in urine and hair: application to two drug facilitated sexual assaults. *Forensic Science International*. 2004;143:157–161.
45. Kintz P, Villain M, Ludes B. Testing for zolpidem in hair. Application to document sexual assault. *Bulletin of the International Association of Forensic Toxicologists*. 2003.
46. Winek C, Wahba W, Janssen J, Rozin L, Rafizadeh V. Acute overdose of zolpidem. *Forensic Science International*. 1996; 78:165-168.
47. Keller T, Schneider A, Tutsch-Bauer E. GC/MS determination of zolpidem in postmortem specimens in a voluntary intoxication. *Forensic Science International*. 1999; 106:103-108.
48. Shahi S, Gugulkar R, Kulkarni M. Formulation development and evaluation of in situ nasal gel of zolpidem tartrate. *International Journal of Innovation Sciences and Research*. 2015;4(8):431-436.
49. Mittal S, Dholariya Y, Patidar M, Soni S, Rath S, Bhingare C. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablet of zolpidem tartrate. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2013.
50. Boles SM, Miotto K. Substance abuse and violence: A review of the literature. *Aggression and Violent Behavior*. 2003;8(2):155-74
51. Jansen KL, Darrack-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(2):151-8.
52. Reich D, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1989;36:186-197.
53. Taqa A, Taqa G, Al-Hussary B. Preparation of ketamine powder from ketamine hydrochloride and study their physicochemical properties. *International Journal of Dental Sciences and Research*. 2015;3(6):124-127.
54. Dubey P, Shukla S, Gupta K. Modified Scott's test for ketamine hydrochloride. *Australian Journal of Forensic Sciences*. 2013;45(2):165-171.
55. Shbair MK, Eljabour S, Bassyoni I, Lhermitte M. Drugs involved in drug-facilitated crimes-part II: Drugs of abuse, prescription and over-the-counter medications. A review. *Ann Pharm Fr*. 2010;68(6):319-31.
56. Açıkkol M, Mercan S, Ziyalar N. [A Forensic and Social Approach to Drug-Facilitated Crimes]. In: Morina AD, ed. *Crime Rates, Types and Hot Spots*. 1st ed. New York: Nova Science Publishers; 2012. p.1-42.
57. Hoaken PN, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav*. 2003;28(9):1533-54.
58. Rodrigues N, Cardoso E, Andrade M, Donnici C, Sena M. Analysis of seized cocaine samples by using chemometric methods and FTIR Spectroscopy. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2013;24(3):507-517.
59. Monfreda M, Varani F, Cattaruzza F, Ciambrone S, Proposito A. Fast profiling of cocaine seizures by FTIR spectroscopy and GC-MS analysis of minor alkaloids and residual solvents. *Science and Justice*. 2015;55:456-466.
60. Silva A, Groberio T, Zacca J, Maldaner A, Braga J. Cocaine and adulterants analysis in seized drug samples by infrared spectroscopy and MCR-ALS. *Forensic Science International*. 2018;290:169-177.
61. Parrott A. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'Ecstasy' users. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(8):1466-1484.
62. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit* 2004;26(2):127-31.

63. Chèze M, Deveau M, Martin C, Lhermitte M, Pépin G. Simultaneous analysis of six amphetamines and analogues in hair, blood and urine by LC-ESI-MS/MS. Application to the determination of MDMA after low ecstasy intake. *Forensic Sci Int* 2007;170(2-3):100-4.
64. Cheng W, Poon N, Chan M. Chemical profiling of 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets seized in Hong Kong. *Journal of Forensic Science*. 2003;48(6):1249-59.
65. Neto J, Faraco R, Alves C, Castro S, Machado Y. Genuine sildenafil tablets sold in Brazil disguised as MDMA. *Forensic Science International*. 2018;283:e8-e12.

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SUBSTANCE & ALCOHOL USE DISORDER AND RELIGION AND SPIRITUALITY; A REVIEW STUDY ON THE PREVENTIVE AND THERAPEUTIC DIMENSIONS OF THE FAITH-BASED APPROACHES

Psikolog Belgin KANAT

Ege University, Institute of Health Sciences, Substance Dependence Master Programme with Thesis

ABSTRACT

This review study was organized to bring together the findings of studies that examined the relationship between substance & alcohol use disorders and religion and spirituality. This review which tried to present how religious beliefs affect substance & alcohol use on individuals and in what dimensions they vary, aimed to explain why religion and spirituality are related to this issue. In addition to the protective feature of religion, another point that has been tried to be examined how the researches are framed today and which gaps they fill in the literature. Although religious beliefs and spirituality have been found to have a relatively positive treatment and rehabilitative effect on individuals with substance and alcohol use disorders, the type of substance and gender variables have different effects on the outcome. In addition, the future-oriented understanding of life brought by religious belief is protective of individuals in terms of substance & alcohol use; choosing long-term rewards by postponing short-term daily pleasures is a protective factor for alcohol and substances. In addition, it has been observed that individuals who engaged with religious activities more tended to have a low level of alcohol & substance use. Also, belonging to a religious group and acceptance by the group where common values are shared creates a sense of acceptance in the individual. Religious involvement has been evaluated as both a preventive and therapeutic element. The depth of the previous studies on the subject is limited due to the sensitivity of the subject and the individuals' self-disclosures may be limited. Possible research topics for future studies have been expressed with great curiosity along with the existing limitations.

UYUŞTURUCU VEYA UYARICI MADDE KULLANIMI VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ BİLDİRİM YÜKÜMLÜLÜĞÜ

Dr. Yiğit İLTAŞ

Çukurova Üniversitesi Ceza ve Ceza Muhakemesi Anabilim Dalı

Birleşmiş Milletler tarafından yayınlanan Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre, 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 269 milyon kişi uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmış olup bu rakam 2009 yılına oranla yüzde 30 daha fazladır¹. Anılan Rapor'da da açık bir şekilde ortaya konduğu üzere tüm dünyada uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin yüksek oranda kullanımına ilişkin artan bir endişe bulunmaktadır². Bu maddelerin kullanımının ve bağımlılığının gerek kullanıcı/bağımlı kişi açısından gerekse tüm toplum açısından ölüme varan olumsuz pek çok duruma sebep olduğu bilinmektedir³. Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanımı ve bağımlılığı ile mücadelede bu türden maddelerin kullanımının başlamasına ve devam etmesine neden olan çeşitli risk faktörlerinin ortaya konması önem arz etmektedir⁴. Diğer taraftan, ülkemizde olduğu gibi kullanımı suç⁵ sayan yasal düzenlemelerin ve çeşitli tedavi yöntemlerinin olması⁶ da mücadele bakımından önemlidir.

Bu çalışmada öncelikle uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanımı, bağımlılığı gibi temel kavramlara yer verilecektir. Daha sonra ise bu türden maddelerin kullanımında risk faktörleri, potansiyel sonuçlar ve ülkemizde suç olarak düzenlenen uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanımı ve kullanım durumunda sağlık çalışanlarının bildirim yükümlülüğü bulunup bulunmadığı konuları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Uyuşturucu veya Uyarıcı Madde Kullanımı, Uyuşturucu veya Uyarıcı Madde Kullanımında Risk Faktörleri, Uyuşturucu veya Uyarıcı Madde Kullanımının Sonuçları, Uyuşturucu ve Uyarıcı Madde Kullanımı ve Sağlık Çalışanlarının Bildirim Yükümlülüğü

¹ UNODC. World Drug Report 2020: Global drug use rising; while COVID-19 has far reaching impact on global drug markets, <https://www.unodc.org/unodc/press/releases/2020/June/media-advisory---global-launch-of-the-2020-world-drug-report.html>, E.T.: 09.07.2021.

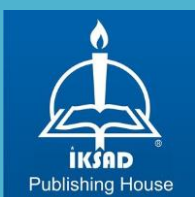
² Cássia DSMD., dos Santos MA., Pilon, SC. (2017). Drug use and risk factors among school adolescents. Acta Scientiarum Health Sciences, 39(2), 233-240.

³ EMCDDA. (2019). Drug-related deaths and mortality in Europe, Update from the EMCDDA expert network July 2019. Publications Office of the European Union. Luxembourg.

⁴ Singh J., Gupta PK. (2017). Drug addiction: Current trends and management. The International Journal of Indian Psychology, 5(1), 186-201; Risk & Protective Factors, <https://youth.gov/youth-topics/risk-and-protective-factors>, E. T.: 09.07.2021.

⁵ Türk Ceza Kanunu, m.191, <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>, E. T.: 09.07.2021.

⁶ NIDA. (2018). Drug Facts, Understanding Drug Abuse and Addiction. <https://www.drugabuse.gov/download/799/understanding-drug-use-addiction-drugfacts.pdf?v=9b2d8525f0ca1b03f816eaf71ece6ef2>, E.T.:09.07.2021.



Issued: 27.07.2021
ISBN: 978-625-7562-36-2

