

**Original Article**

## Analysis of the association linking the Val158Met polymorphism (rs4680) of the COMT gene and addiction to amphetamines and opioids in Iranian-Azeri Patients

Shahrokh Amiri<sup>1</sup>, Narges Zeinalzadeh<sup>2</sup>, Sina Dezhampoor<sup>1</sup>, Arash Mohagheghi<sup>1</sup>, Leila Mehdizadeh Fanid<sup>3\*</sup>, Nafiseh Zarezadeh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Molecular Genetics, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Department of Cognitive Psychology, Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz

<sup>4</sup>Student of Cognitive Psychology, Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz

**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 25 Aug 2025

revised: 10 Dec 2025

Accepted: 22 Dec 2025

ePublished: 12 Apr 2026

**Keywords:**

- rs4680 polymorphism
- Substance dependence
- COMT gene
- Amphetamines
- Opioids

**Abstract**

**Background.** Substance dependence, especially on amphetamines and opioids, is a major public health concern that is associated with alterations in the dopaminergic system. The COMT enzyme plays a key role in dopamine metabolism, and the Val158Met (rs4680) polymorphism may influence susceptibility to addiction. This study aimed to investigate the association of this polymorphism with amphetamine and opioid dependence in an Iranian-Azeri population.

**Methods.** This case-control study was conducted including 150 individuals with substance dependence (133 males, 17 females) and 100 healthy controls (74 males, 26 females). Genotyping was performed using the PCR-RFLP method.

**Results.** No significant differences were observed in the frequencies of genotypes and alleles between the groups (AA:P = 0.274, AG:P = 0.777, GG:P = 0.454; allele A:P = 0.423, allele G:P = 0.423).

**Conclusion.** The findings indicate that the rs4680 variant of the COMT gene is not significantly associated with amphetamine or opioid dependence.

**Practical Implications.** These results suggest that the rs4680 polymorphism alone is not a reliable marker for predicting genetic susceptibility to addiction in the Iranian-Azeri population. Therefore, using this variant in genetic screening without considering other genetic and environmental factors is not recommended. The present study underscores the need for larger-scale research investigating multiple genes and gene-environment interactions to better understand the genetic mechanisms underlying addiction.

**How to cite this article:** Amiri SH, Zeinalzadeh N, Dezhampoor S, Mohagheghi A, Mehdizadeh Fanid L, Zarezadeh N. Analysis of the association linking the Val158Met polymorphism (rs4680) of the COMT gene and addiction to amphetamines and opioids in Iranian-Azeri Patients. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*.2026; 48(1):24-33. doi:10.34172/mj.026.35110. Persian.

\*Corresponding author; Email: mehdizadeh@tabrizu.ac.ir

© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Extended Abstract

### Background

Substance dependence, especially on amphetamines and opioids, is a major public health concern due to its prevalence and significant social, psychological, and physiological consequences. These substances primarily affect the dopaminergic system, which regulates reward, motivation, and learning. Amphetamines increase synaptic dopamine concentration by stimulating release and inhibiting reuptake, while opioids modulate dopamine release indirectly via  $\mu$ -opioid receptors. Genetic factors, especially the COMT gene, influence susceptibility to addiction. COMT encodes catechol-O-methyltransferase, an enzyme responsible for dopamine metabolism. Its Val158Met (rs4680) polymorphism affects enzymatic activity, altering dopamine levels in the prefrontal cortex. The Met allele is linked to lower activity and higher dopamine levels, whereas Val increases activity and lowers dopamine levels. Previous studies on this polymorphism and substance dependence have yielded inconsistent results across populations. Given the limited number of studies conducted in Iranian populations, this study investigates the association of COMT Val158Met with amphetamine and opioid dependence in an Iranian-Azeri cohort, aiming to better understand genetic contributions to the risk of addiction.

### Methods

A case-control study design was implemented to investigate the association between the COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and susceptibility to amphetamine and opioid dependence. The study included 150 patients clinically diagnosed with substance dependence (133 males and 17 females) and 100 healthy control participants (74 males and 26 females) with no history of substance use. All participants self-identified as Iranian-Azeri and were carefully recruited from the northwestern provinces of East and West Azerbaijan. Psychiatric diagnoses were confirmed through structured clinical interviews conducted by trained psychiatrists based on DSM

and ICD criteria, ensuring diagnostic accuracy, minimizing misclassification, and maintaining high methodological rigor. Individuals with comorbid psychiatric or neurological disorders were excluded to avoid the effects of confounding factors on dopaminergic function. Peripheral blood samples were collected from all participants, and genomic DNA was extracted using the salting-out method, which provides high-quality DNA suitable for downstream genotyping and minimizes potential contamination. A 216-base pair fragment of the COMT gene, encompassing the rs4680 polymorphic site, was amplified using polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific forward and reverse primers. PCR products were digested with the restriction enzyme NlaIII and separated on a 4% agarose gel. DNA fragments were visualized using Green Viewer staining, allowing clear and reproducible identification of genotypes. Genotype (AA,AG,GG) and allele (A,G) frequencies were compared between case and control groups using Chi-square tests. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was assessed in both groups to verify the expected distribution of genotypes. Logistic regression analyses were conducted to adjust for potential confounding by gender. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant, ensuring reliable interpretation of the associations and maintaining robustness of the genetic analysis.

### Results

In the case group, genotype frequencies were AA= 32(21.33%), AG=75 (50%), and GG=43 (28.67%), whereas in the control group, they were AA=28 (28%), AG=48 (48%), and GG= 24(24%). Allele frequencies for A and G were 46.33% and 53.67% in cases, and 52% and 48% in controls, respectively. The results of the Chi-square test indicated no statistically significant differences in genotype or allele distributions between cases and controls (AA:P=0.274, AG:P =0.777, GG:P= 0.454; allele A:P=0.423, allele G:P =0.423). Both groups conformed to Hardy-Weinberg equilibrium, indicating that genotype distributions were consistent

with expected frequencies and suggesting no significant selection, mutation, or population stratification effects influencing these loci.

Logistic regression analyses were conducted to adjust for potential confounding by gender, as the case and control groups had unequal gender distributions. After controlling for gender, no genotype (AA, AG, or GG) demonstrated a statistically significant association with substance dependence. Although the GG and AG genotypes were slightly more frequent in the case group and the AA genotype was more prevalent in controls, these differences remained statistically non-significant. Overall, these findings suggest that the COMT Val158Met polymorphism alone does not significantly contribute to susceptibility to amphetamine or opioid dependence in this Iranian-Azeri population, highlighting the likely involvement of multiple genetic and environmental factors in determining the risk of addiction.

### **Conclusion**

In summary, this study found no significant association between the COMT Val158Met (rs4680)

polymorphism and amphetamine or opioid dependence in an Iranian-Azeri population. Minor differences in genotype frequencies between cases and controls were observed but these differences were not statistically significant, indicating no clear genetic predisposition in this cohort. These results are consistent with those of previous studies showing no consistent or robust link between this polymorphism and substance dependence across diverse populations. The findings highlight the multifactorial nature of addiction, in which multiple genetic variants, environmental factors, and complex gene-environment interactions likely act together to influence individual vulnerability. Further studies with larger sample sizes, inclusion of additional relevant genetic markers, consideration of epigenetic modifications, and detailed exploration of gene-environment interactions are needed to better understand the biological and genetic mechanisms underlying substance dependence and to inform more accurate risk assessment, effective prevention strategies, and personalized therapeutic interventions for at-risk populations.

## بررسی ارتباط ژنتیکی بین پلی مورفیسم (rs4680) Val158Met ژن COMT و اعتیاد به آمفتامین و اپیوئیدها در بیماران ایرانی-آذری

شاهرخ امیری<sup>۱</sup>، نرگس زینال زاده<sup>۲</sup>، سینا دژمپور<sup>۱</sup>، آرش محقی<sup>۱</sup>، لیلیا مهدیزاده فانید<sup>۳\*</sup>، نفیسه زارع زاده<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> گروه ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup> گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد روان شناسی شناختی، گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۶/۳  
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۹/۱۹  
پذیرش: ۱۴۰۴/۹/۲۲  
انتشار برخط: ۱۴۰۵/۱/۲۳

#### کلیدواژه ها:

- پلی مورفیسم rs4680
- وابستگی به مواد
- ژن COMT
- آمفتامین ها
- اپیوئیدها

### چکیده

**زمینه.** وابستگی به مواد، به ویژه آمفتامین ها و اپیوئیدها، یک نگرانی جدی سلامت عمومی است که با تغییرات در سیستم دوپامین ارتباط دارد. آنزیم COMT در متابولیسم دوپامین نقش دارد و پلی مورفیسم Val158Met (rs4680) ممکن است بر استعداد ابتلا به اعتیاد اثرگذار باشد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط این نوع پلی مورفیسم با اعتیاد به آمفتامین ها و اپیوئیدها در جمعیت آذری نشین ایران بود.  
**روش کار.** مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی بود و شامل ۱۵۰ فرد معتاد (۱۳۳ مرد و ۱۷ زن) و ۱۰۰ فرد کنترل سالم (۷۴ مرد و ۲۶ زن) می شد. تعیین ژنوتیپ با روش PCR-RFLP انجام شد.  
**یافته ها.** تفاوت معناداری در فراوانی ژنوتیپها و آللها بین گروهها مشاهده نشد (AA:P=۴۵۴/۰، GG:P=۲۷۴/۰، AG:P=۴۲۳/۰، آلل A:P=۴۲۳/۰، آلل G:P=۴۲۳/۰).  
**نتیجه گیری.** یافتهها نشان می دهند که بین واریانت rs4680 ژن COMT و وابستگی به آمفتامین یا اپیوئید، ارتباط معناداری وجود ندارد.  
**پیامدهای عملی.** یافتههای این مطالعه نشان می دهند که پلی مورفیسم rs4680 ژن COMT به تنهایی شاخص معتبری برای پیش بینی استعداد ژنتیکی ابتلا به اعتیاد در جمعیت ایرانی ترک زبان نیست. بنابراین، استفاده از این واریانت در غربالگری ژنتیکی بدون در نظر گرفتن سایر عوامل ژنتیکی و محیطی توصیه نمی شود. این نتایج بر ضرورت انجام مطالعات گسترده تر با بررسی چندین ژن و تعاملات ژن-محیط برای درک بهتر سازوکارهای ژنتیکی اعتیاد تأکید می کنند.

### مقدمه

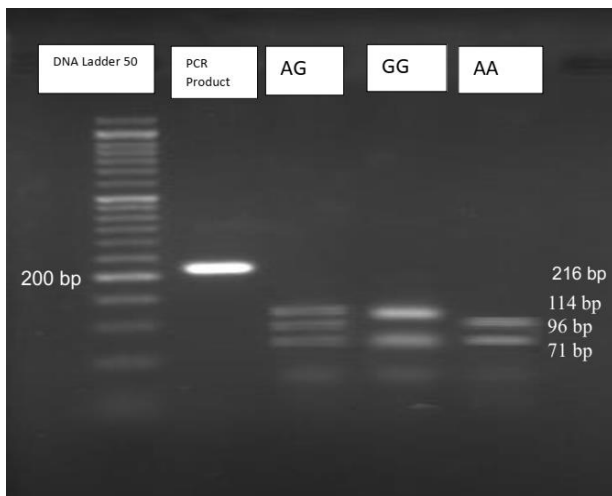
عصبی شده و عملکردهای شناختی و الگوهای رفتاری را تحت تأثیر قرار می دهد.<sup>۳</sup> ایران با نرخ بالایی از اعتیاد به مواد افیونی مواجه است؛ موضوعی که تا حد زیادی ناشی از همجواری جغرافیایی با افغانستان، بزرگترین تولیدکننده مواد افیونی غیرقانونی در جهان است.<sup>۴</sup> اپیوئیدها که از گیاه خشخاش به دست می آیند، شامل موادی مانند مرفین، هروئین و کدئین هستند که همگی پتانسیل بالایی برای سوء مصرف دارند.<sup>۵-۸</sup> وابستگی به اپیوئید به عنوان یک اختلال مزمن شناخته می شود که هم عملکرد مغز و هم رفتارهای اجتماعی را تحت تأثیر قرار می دهد و در افزایش میزان بیماری زایی و مرگومیر نقش دارد.<sup>۹-۱۰</sup> مطابق با نتایج مطالعه ای، عوامل ژنتیکی

استفاده گسترده از روان تحریک کننده ها، از جمله آمفتامین ها و اپیوئیدها، چالش های جدی سلامت را در سطح جهانی ایجاد کرده است.<sup>۱</sup> این مواد عمدتاً بر سیستم دوپامینی مغز اثر می گذارند، سیستمی که نقش کلیدی در تنظیم انگیزش، لذت و سازوکارهای پاداش ایفا می کند.<sup>۲</sup> در حالی که آمفتامین ها با افزایش انتقال مونوآمین ها از طریق تحریک آزادسازی و مهار بازجذب آنها عمل می کنند، اپیوئیدها از طریق فعال سازی گیرنده های  $\mu$ - اپیوئیدی اثر خود را اعمال نموده و به صورت غیرمستقیم سطح دوپامین را تعدیل می کنند.<sup>۳</sup> مواجهه طولانی مدت با این مواد منجر به تغییرات سازشی در سیستم

\* نویسنده مسؤول: ایمیل: mehdizadeh@tabrizu.ac.ir

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA ژنومی با استفاده از روش نمک‌زدایی انجام شد. ناحیه‌ای از ژن COMT به طول ۲۱۶ جفت‌باز با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) و پرایمرهای اختصاصی پیش‌رو و پس‌رو تکثیر گردید. محصولات PCR با آنزیم محدودکننده NlaIII هضم شده و سپس با ژل الکتروفورز آگارز ۴ درصد جداسازی و با رنگ Green Viewer رنگ‌آمیزی شدند. فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین گروه‌های مورد و شاهد با آزمون خدو مقایسه شد. تعادل هاردی-واینبرگ نیز ارزیابی گردید و مقادیر  $P < 0.05$  به‌عنوان معنادار در نظر گرفته شد. قطعات به‌دست‌آمده در شکل ۱ نمایش داده شده‌اند.



شکل ۱. نتایج واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با توالی‌یابی چند شکلی طول قطعه بریده شده برای پلی‌مورفیسم rs4680 ژن COMT (۱: نردبان DNA با فاصله‌بندی ۵۰ جفت‌باز (bp)، ۲: محصول PCR، ۳: ژنوتیپ AG (قطعات با طول‌های ۲۱۶، ۹۶، ۱۱۴، ۱۸ و ۳۱ جفت‌باز)، ۴: ژنوتیپ GG (قطعات با طول‌های ۲۱۶، ۱۱۴ و ۳۱ جفت‌باز)، ۵: ژنوتیپ AA (قطعات با طول‌های ۲۱۶، ۹۶، ۱۸ و ۳۱ جفت‌باز))

### یافته‌ها

جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت‌شناختی گروه مورد و کنترل را نشان می‌دهد. میانگین سنی بیماران  $36 \pm 10$  سال و در گروه کنترل  $41/16 \pm 1/2$  سال بود. از نظر جنسیت، در گروه مورد ۱۳۳ مرد و ۱۷ زن و در گروه کنترل ۷۴ مرد و ۲۶ زن حضور داشتند.

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان

ویژگی	گروه مورد (n=100)	گروه کنترل (n=100)
میانگین سن (سال)	۱۰ ± ۳۶	۱/۲ ± ۴۱/۱۶
مرد (%)	۱۳۳ (۸۸/۷) %	۷۴ (۷۴) %
زن (%)	۱۷ (۱۱/۳) %	۲۶ (۲۶) %

نقش قابل‌توجهی در افزایش خطر ابتلا به اعتیاد دارند.<sup>۹</sup> ژن‌های خاصی که در پردازش دوپامین و ارتباط بین انتقال‌دهنده‌های عصبی نقش دارند، با اختلالات مصرف مواد مرتبط شناخته شده‌اند.<sup>۱۱</sup>

یکی از این ژن‌ها، ژن COMT است که آنزیمی را رمزگذاری می‌کند که از طریق فرآیند متیلاسیون، مسؤل تجزیه دوپامین است. این ژن روی کروموزوم ۱۱/۲q ۲۲ قرار دارد و در دو ایزوفرم اصلی وجود دارد: یک نوع متصل به غشا که عمدتاً در بافت‌های عصبی یافت می‌شود و نوع محلول که در بافت‌های محیطی حضور دارد.<sup>۱۱</sup> پلی‌مورفیسم Val158Met (rs4680) در ژن COMT شناخته شده است که بر فعالیت آنزیمی تأثیر گذاشته و در نتیجه بر میزان دسترسی دوپامین در قشر پیش‌پیشانی مغز اثر دارد.<sup>۱۳،۱۲،۱۰</sup>

مطالعات پیوستگی ژنتیکی، عوامل متعددی را شناسایی کرده‌اند که با اختلالات اعتیادی مرتبط‌اند، از جمله واریانت‌های ژنتیکی که در بروز وابستگی به مواد نقش دارند.<sup>۱۵،۱۴</sup> افزون بر این، یافته‌های اخیر بر ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن COMT با اختلالات روان‌پزشکی تأکید داشته‌اند<sup>۱۶</sup> و همبستگی آنها با وابستگی به مواد در جمعیت‌های مختلف نیز گزارش شده است.<sup>۱۱</sup>

با این حال، پژوهش‌هایی که به‌طور اختصاصی ارتباط پلی‌مورفیسم rs4680 (Val158Met) ژن COMT را با وابستگی به مواد بررسی کرده باشند، همچنان محدود هستند.<sup>۱۱</sup> مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs4680 ژن COMT با آسیب‌پذیری نسبت به اعتیاد به آمفتامین‌ها و اپیوئیدها در جمعیت ترک‌زبان شمال‌غرب ایران انجام شد.

### روش کار

این مطالعه به‌صورت مورد-شاهدی طراحی شد و شامل بیماران مبتلا به وابستگی به آمفتامین‌ها و اپیوئیدها و یک گروه کنترل بدون سابقه وابستگی به مواد بود. شرکت‌کنندگان از جمعیت‌های بومی شمال‌غرب ایران (استان‌های آذربایجان شرقی و غربی) انتخاب شدند و بر اساس خوداظهاری قومیتی به‌عنوان افراد ترک‌زبان شناسایی شدند.

تشخیص وابستگی بر اساس معیارهای DSM و ICD انجام شد و از طریق مصاحبه‌های روان‌پزشکی ساختاریافته توسط متخصصان آموزش‌دیده تأیید گردید. معیارهای خروج شامل وجود اختلالات روان‌پزشکی همزمانی بود که می‌توانستند بر عملکرد سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی تأثیر بگذارند. نمونه‌های خون وریدی جمع‌آوری و تا زمان انجام آزمایش‌های ژنتیکی در

**توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها**

مورد ۴۶/۳۳ درصد و ۵۳/۶۷ درصد و در گروه کنترل ۵۲ درصد و ۴۸ درصد بود. هیچ انحراف معناداری از تعادل هاردی-واینبرگ مشاهده نشد و تفاوت بین گروه‌ها از نظر ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها معنادار نبود (AA:P=۴۵۴/۰، AG:P=۷۷۷/۰، GG:P=۲۷۴/۰، آلل A:P=۴۲۳/۰، آلل G:P=۴۲۳/۰) (جدول ۲).

با توجه به اختلاف توزیع جنسیت در دو گروه (گروه مورد: ۱۳۳ مرد و ۱۷ زن؛ گروه کنترل: ۷۴ مرد و ۲۶ زن)، یک تحلیل رگرسیون لجستیک با متغیرهای مستقل ژنوتیپ و جنسیت و وابسته به وضعیت مورد/کنترل انجام شد. نتایج نشان داد که پس از تعدیل اثر جنسیت، هیچ‌یک از ژنوتیپ‌های Val158Met (AA، AG، GG) ارتباط معناداری با وابستگی به آمفتامین یا اپیوئیدها نشان ندادند.

این تحلیل نشان می‌دهد که اختلاف توزیع جنسیت یک متغیر مخدوش‌کننده بالقوه است، اما با کنترل آماری آن، نتایج اصلی مطالعه تغییر چندانی نکردند.

فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین گروه‌های مورد و شاهد با استفاده از آزمون خیدو مورد بررسی قرار گرفت. تعادل هاردی-واینبرگ نیز برای هر گروه محاسبه شد تا مشخص شود آیا فراوانی ژنوتیپ‌ها با توزیع مورد انتظار بر اساس فراوانی آلل‌ها مطابقت دارد یا خیر. این محاسبه با فرمول

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

انجام شد، که در آن  $O$  فراوانی مشاهده‌شده و  $E$  فراوانی مورد انتظار ژنوتیپ‌ها است. این آزمون به منظور ارزیابی صحت انتخاب نمونه و اطمینان از نبود انحراف ژنتیکی تصادفی به کار گرفته شد.

نتایج نشان داد که ژنوتیپ AA در ۳۲ نفر (۲۱/۳۳٪) از بیماران و ۲۸ نفر (۲۸٪) از افراد گروه کنترل، ژنوتیپ AG در ۷۵ نفر (۵۰٪) از بیماران و ۴۸ نفر (۴۸٪) از افراد کنترل، و ژنوتیپ GG در ۴۳ نفر (۲۸/۶۷٪) از بیماران و ۲۴ نفر (۲۴٪) از افراد کنترل مشاهده شد. فراوانی آلل‌های A و G به ترتیب در گروه

**جدول ۲.** توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم ژن COMT

ژن COMT	گروه مورد (n= ۱۵۰)	گروه کنترل (n= ۱۰۰)	OR (%۹۵ CI)	P
ژنوتیپ				
AA	۳۲ (۲۱/۳۳٪)	۲۸ (۲۸٪)	۰/۶۹۷ (۰/۳۴۷ - ۱/۳۹۸)	۰/۲۷۴
AG	۷۵ (۵۰٪)	۴۸ (۴۸٪)	۱/۰۸۳ (۰/۵۹۹ - ۱/۹۶۰)	۰/۷۷۷
GG	۴۳ (۲۸/۶۶٪)	۲۴ (۲۴٪)	۱/۲۷۲ (۰/۶۴۶ - ۲/۵۱۰)	۰/۴۵۴
آلل				
A	۱۳۹ (۴۶/۳۳٪)	۱۰۴ (۵۲٪)	۰/۷۹۷ (۰/۴۴۰ - ۱/۴۴۲)	۰/۴۲۳
G	۱۶۱ (۵۳/۶۷٪)	۹۶ (۴۸٪)	۱/۲۵۴ (۰/۶۹۳ - ۲/۲۷۲)	۰/۴۲۳

CI: فاصله اطمینان، OR: نسبت شانس  
مقادیر به صورت فراوانی (درصد) ارائه شده‌اند.

**بحث**

مشاهده شد. هم‌راستا با این نتایج، کائو و همکاران تفاوت معناداری در فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها برای پلی‌مورفیسم rs4680 بین موارد اعتیاد به مواد افیونی و گروه کنترل گزارش نکردند.<sup>۱۷</sup> به‌طور مشابه، دهمرده و همکاران گزارش دادند که بین پلی‌مورفیسم rs4680 و اعتیاد به مواد افیونی در هر دو جنس مرد و زن، ارتباط معناداری وجود ندارد.<sup>۱۸</sup> همچنین، دمتروویکس و همکاران نشان دادند که فراوانی ژنوتیپ Val158Met ژن COMT در بیماران مجارستانی مبتلا به اعتیاد به مواد افیونی تفاوتی با گروه کنترل ندارد.<sup>۱۳</sup>

وابستگی به مواد نتیجه تعاملات پیچیده بین عوامل ژنتیکی، محیطی و رفتاری است.<sup>۱۹</sup> با توجه به نقش حیاتی آنزیم COMT در متابولیسم دوپامین، این ژن به‌عنوان یک ژن کاندیدای احتمالی برای حساسیت به اعتیاد مطرح شده است. با این حال، یافته‌های ما نشان می‌دهد که بین پلی‌مورفیسم Val158Met و اعتیاد به آمفتامین‌ها یا اپیوئیدها ارتباط معناداری وجود ندارد علاوه بر این، ژنوتیپ‌های (val/val) GG و AG (هتروزیگوت) در گروه مورد نسبت به گروه کنترل شیوع بیشتری داشتند، در حالی که ژنوتیپ AA (Met/Met) هموزیگوت در گروه کنترل بیشتر از گروه مورد

تعدیل کنند. در این زمینه، شالچی و همکاران<sup>۲۸</sup> گزارش کردند که امنیت روانی می‌تواند نقش میانجی بین تجربه سوءرفتار و گرایش به مصرف مواد داشته باشد؛ این امر اهمیت بررسی تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی/ روانشناختی را برجسته می‌کند.

این مطالعه دارای چندین محدودیت بود که باید مدنظر قرار گیرد. نخست، حجم نمونه نسبتاً محدود و نامتعادل میان گروه‌ها بود که می‌تواند توان شناسایی اثرات ژنتیکی کوچک را کاهش و احتمال بروز خطای نوع دوم را افزایش دهد. با این حال، هدف اصلی این پژوهش، بررسی اکتشافی پلی‌مورفیسم rs4680 در یک جمعیت نسبتاً همگن (ترک زبان ایرانی) و ایجاد شواهد اولیه در این زمینه بود.

همگنی ژنتیکی و فرهنگی جمعیت مورد بررسی می‌تواند بخشی از کمبود حجم نمونه را جبران کرده و حساسیت مطالعه نسبت به اثرات با اندازه متوسط را افزایش دهد. همچنین، نسبت زنان به مردان در نمونه‌ها متعادل نبود. دلیل اصلی این موضوع، شیوع متفاوت مشکل اعتیاد در دو جنس و محدودیت‌های دسترسی به نمونه‌های زن با معیارهای ورود سختگیرانه بود.

با این وجود، ما با گزارش جداگانه فراوانی ژنوتیپ‌ها بر اساس جنس و استفاده از مدل‌های آماری اصلاح‌شده تلاش کردیم از بروز سوگیری ناشی از این عدم توازن بکاهیم. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و نمونه‌گیری هدفمندتر از زنان انجام شوند تا امکان تحلیل تعاملی اثر جنسیت و ژن فراهم شود. در مجموع، یافته‌های حاضر باید به‌عنوان شواهد اولیه تلقی شوند و برای تأیید و تعمیم نتایج، انجام پژوهش‌های آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر، بررسی چند پلی‌مورفیسم به‌صورت هم‌زمان و مطالعه در جمعیت‌های متنوع‌تر ضروری است.

یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه محدود و نامتعادل گروه‌ها و همچنین تعداد کم مشاهدات در برخی ژنوتیپ‌ها بود. این شرایط باعث شد که انجام تحلیل‌های رگرسیون لجستیک برای بررسی مدل‌های وراثتی (غالب، مغلوب و کو-دومینانت) امکان‌پذیر نباشد و همچنین استفاده از آزمون دقیق فیشر نیز قابل اعتماد نبوده و نتایج احتمالی از نظر آماری قابل اتکا نبودند.

### نتیجه‌گیری

این پژوهش ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم rs4680 ژن COMT و اعتیاد به آمفتامین یا مواد افیونی در بیماران ایرانی ترک زبان شناسایی نکرد. با توجه به تنوع ژنتیکی موجود در جمعیت ایران، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر و استفاده

علاوه‌براین، در مطالعه‌ای که توسط ویسی و همکاران انجام شد، یک ارتباط ضعیف میان پلی‌مورفیسم rs4680 و وابستگی به الکل در سطح آلی شناسایی شد، هرچند که هیچ‌گونه ارتباطی با اعتیاد به نیکوتین یا مواد افیونی مشاهده نگردید.<sup>۱۹</sup> سایر مطالعات نتایج متفاوتی ارائه کرده‌اند که شایان توجه است. در مطالعه‌ای روی وابستگی به کوکائین، آلل Met با افزایش خطر اعتیاد مرتبط بوده است (نسبت شانس  $\approx 1/44$ ،  $95\%$  CI  $1/12-1/17$ ؛  $P=0.04$ ). همچنین، در جمعیت عراقی، ژنوتیپ AA (Met/Met) با افزایش چشمگیر خطر اعتیاد به مواد و الکل همراه بوده است.<sup>۲۱</sup> در مطالعه‌ای دیگر، در افراد معتاد به محرک‌ها، ژنوتیپ Val/Val با افزایش نمرات اضطراب و ویژگی‌های شخصیتی مرتبط با وابستگی مشاهده شد.<sup>۲۲</sup>

مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر، پژوهشی که بر روی وابستگی به اپیوئید در جمعیت ایرانی صورت گرفته است، نشان داد که هیچ ارتباط معناداری بین rs4680 و اعتیاد وجود ندارد.<sup>۱۸</sup> تحلیل‌های گسترده‌تر نشان می‌دهد که در اختلالات روان‌پزشکی مانند اختلال اضطراب فراگیر نیز ارتباط قابل اعتماد بین rs4680 و بیماری مشاهده نشده است.<sup>۲۳</sup> افزون بر این، مطالعه‌ای اخیر روی جمعیت ترک زبانایرانی نشان داد که پلی‌مورفیسم TaqIB در ژن DRD2 با وابستگی به هروئین ارتباط معنادار دارد؛ در حالی که TaqIA تفاوت معناداری نشان نداد.

این یافته‌ها مشابه نتایج مطالعه حاضر برای پلی‌مورفیسم Val158Met در ژن COMT است که هیچ ارتباط معناداری با وابستگی به مواد مشاهده نشد.<sup>۲۴</sup> مطالعات متعددی نقش پلی‌مورفیسم‌های ژن COMT را در وابستگی به مواد مورد بررسی قرار داده‌اند که نتایج متناقضی را نشان می‌دهند.<sup>۱۹-۱۷</sup> در حالی که برخی تحقیقات ارتباطی میان آلل Val و افزایش احتمال ابتلا به اعتیاد گزارش کرده‌اند،<sup>۱۹</sup>

مطالعات دیگر- از جمله مطالعه حاضر- موفق به تأیید چنین ارتباطی نشده‌اند.<sup>۱۸-۱۷</sup> پژوهش‌های پیشین در جمعیت‌های ایرانی نیز نتایج متضادی در رابطه با واریانت‌های ژن COMT و ارتباط آنها با اختلالات عصب‌روان‌پزشکی ارائه داده‌اند.<sup>۱۹-۱۷</sup> مهم است که در نظر داشته باشیم اعتیاد تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی شکل می‌گیرد و یک پلی‌مورفیسم منفرد ممکن است به‌تنهایی اثر کافی برای تعیین میزان آسیب‌پذیری نسبت به اعتیاد نداشته باشد.<sup>۲۵-۲۷</sup>

شواهد اخیر نشان می‌دهد که عوامل روان‌شناختی مانند امنیت روانی، اعتماد به نفس و حمایت اجتماعی می‌تواند اثرات سوءرفتار دوران کودکی یا خطر ژنتیکی را برگرایش به مصرف مواد

محتوای نوشتاری مقاله، نگارش بخش‌های مربوطه، و بازبینی انتقادی مقاله از نظر محتوای فکری و علمی. در پایان، تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه، بازبینی و تأیید کردند.

### منابع مالی

این پژوهش با حمایت مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد.

### دسترس‌پذیری داده‌ها

تمامی داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در ضمیمه تکمیلی آن گنجانده شده است.

### ملاحظات اخلاقی

این پژوهش مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفت (شماره شناسه: ۵/۴/۱۳۱۵۲). تمامی شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند و هویت آنها مطابق با اصول بیانیه هلسینکی محرمانه باقی ماند.

### تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

## References

1. United Nations Office on Drugs and Crime. Global illicit drug trends 2003. New York: UNODC; 2003.
2. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. Annual review of pharmacology and toxicology. 1993;33:639-76. doi: 10.1146/annurev.pa.33.040193.003231
3. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. Progress in neurobiology. 2002;67(1):53-83. Mohebbi E, Haghdoost AA, Noroozi A, Vardanjani HM, Hajebi A, Nikbakht R, et al. Awareness and attitude towards opioid and stimulant use and lifetime prevalence of the drugs: a study in 5 large cities of Iran. International journal of health policy and management. 2018;8(4):222. doi: 10.15171/ijhpm.2018.128

از نشانگرهای ژنتیکی بیشتر، برای درک بهتر زمینه ژنتیکی وابستگی به مواد ضروری است.

### اصالت شکل

نویسندگان اصالت تصویر ارایه شده در این مقاله و عدم استفاده پیشین آن در سایر مقالات را تأیید می‌کنند.

### قدردانی

نویسندگان مقاله، مراتب سپاس و قدردانی خود را به مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت‌های صورت گرفته در انجام این پژوهش، ابراز می‌دارند.

### مشارکت پدیدآوران

لیلا مهدیزاده فانید: مشارکت در ایده‌پردازی و طراحی مطالعه، انجام آزمایش‌های آزمایشگاهی، همکاری در جمع‌آوری داده‌ها، و نگارش پیش‌نویس اولیه مقاله. نرگس زینال‌زاده: مشارکت در طراحی مطالعه، کمک در انجام آزمایش‌های آزمایشگاهی و جمع‌آوری داده‌ها. سینا دژم‌پور: مشارکت در طراحی مطالعه، انجام بخشی از آزمایش‌های آزمایشگاهی، تحلیل داده‌ها و همکاری در تفسیر نتایج. شاهرخ امیری: تحلیل‌های آماری، مشارکت در تفسیر یافته‌ها، و نظارت بر اجرای مراحل مختلف مطالعه. آرش محقق: نظارت بر اجرای پژوهش، مشارکت در هدایت علمی مطالعه و نقد و بازبینی محتوای علمی مقاله. نفیسه زارع‌زاده: مسئولیت تدوین، یکپارچه‌سازی و انسجام‌بخشی

4. Amiri S, Dezhampoor S, Zeinalzadeh N, Mohagheghi A, Barzegar H, Mehdizadeh Fanid L. Association of BDNF Val66Met polymorphism with Amphetamine and Opioid dependency in Azeri population of Iran: A case-control study. Razavi International Journal of Medicine. 2025;13(2):10. doi: 10.30483/rjtm.2025.254584.1375
5. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. Journal of Neuroscience. 2002;22(9):3321-5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03321.2002
6. Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 1997;21(1):91-104. doi: 10.1016/0149-7634(95)00061-5

7. Vasilev G, Milcheva S, Vassileva J. Opioid use in the twenty first century: similarities and differences across national borders. *Current treatment options in psychiatry*. 2016;3(3):293-305. doi: 10.1007/s40501-016-0089-2
8. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Science & practice perspectives*. 2002;1(1):13-20. doi: 10.1151/spp021113
9. Dasgupta N, Beletsky L, Ciccarone D. Opioid crisis: no easy fix to its social and economic determinants. *American journal of public health*. 2018;108(2):182-6. doi: 10.2105/ajph.2017.304187
10. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature neuroscience*. 2005;8(11):1450-7. doi: 10.1038/nn1583
11. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, Laforge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacological reviews*. 2005;57(1):1-26. doi: 10.1124/pr.57.1.1
12. Demetrovics Z, Varga G, Szekely A, Vereczkei A, Csorba J, Balazs H, et al. Association between Novelty Seeking of opiate-dependent patients and the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Comprehensive psychiatry*. 2010;51(5):510-5. doi: 10.1016/j.comppsy.2009.11.008
13. Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological reviews*. 1999;51(4):593-628. doi:10.1016/S0031-6997(24)01423-6
14. Sun Z, Zhang Z, Mao P, Ma Y, Li W, Li J, et al. Association between COMT gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatric genetics*. 2018;28(3):47-54. doi: 10.1097/ypg.0000000000000194
15. Käenmäki M, Tammimäki A, Garcia-Horsman JA, Myöhänen T, Schendzielorz N, Karayiorgou M, et al. Importance of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in L-DOPA metabolism: a pharmacokinetic study in two types of Comt gene modified mice. *British journal of pharmacology*. 2009;158(8):1884-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00494.x
16. Cao L, Li T, Liu X. Association study of heroin dependence and catechol-O-methyltransferase gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2003;20(2):127-30.
17. Dahmardeh F, Rezaeifar A. Effect of rs4680 (Val158Met) polymorphism of the COMT gene on opioid addiction in an Iranian population: a case-control study. *Gene, Cell and Tissue*. 2019;6(2):e91912. doi: 10.5812/gct.91912
18. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP. A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study. *Behavioral and Brain Functions*. 2011;7(1):51. doi: 10.1186/1744-9081-7-51
19. Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, et al. Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(13):3078-84. doi: 10.1038/npp.2008.126
20. Jaber WS, Alriyahee FA. Relationships between addiction and the COMT rs4680 Gene Polymorphism. *Academia Open*. 2025;10(1):11471. doi: 10.21070/acopen.10.2025.11471
21. Chmielowiec K, Chmielowiec J, Masiak J, Strońska-Pluta A, Śmiarowska M, Boroń A, Grzywacz A. Associations between the COMT rs4680 gene polymorphism and personality dimensions and anxiety in patients with a diagnosis of other stimulants dependence. *Genes*. 2022;13(10):1768. doi: 10.3390/genes13101768
22. He Q, Shen Z, Ren L, Wang X, Qian M, Zhu J, et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1712-9.
23. Fanid LM, Hosseinpourfeizi MA, Adampourzare M, Abdi A. The association of single-nucleotide polymorphisms in dopamine receptor d2 gene with heroin dependence in an Iranian Population. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*. 2018;5(1):7-12. doi: 10.15805/addicta.2018.5.1.0016
24. Jin XR, Zhao ZQ. Lack of Association between rs4680 Polymorphism in Catechol-O-Methyltransferase Gene and Alcohol Use Disorder: A Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2020;2020(1):8850859. doi: 10.1155/2020/8850859

25. Khan A, Waheed A, Afsar T, Abusharha A, Shafique H, Razak S. Unraveling catechol-O-methyltransferase rs4680 SNP's role in patients' response to tramadol and its adverse effects: A pharmacogenetics insight into postoperative pain management. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;13(1):249. doi: 10.3390/jcm13010249
26. Deji C, Li Y, Chen Y, Lai J, Wei S. Association study of catechol-o-methyltransferase and alpha-1-adrenergic receptor gene polymorphisms with multiple phenotypes of heroin use disorder. *Neuroscience Letters*. 2021;748:135677. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135677
27. Shalchi B, Beigzadeh MN, Shafiee-Kandjani AR, Shahrokhi H, Khanmiri BH. Childhood maltreatment and vulnerability to substance use disorders: The mediating role of psychological security. *Health promotion perspectives*. 2024;14(2):193. doi: 10.34172/hpp.42525