



TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

**İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ**

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU VE DİKKAT EKSİKLİĞİ
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU EŞTANILI BİREYLERDE
MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN ERKEN DÖNEM
YİNELEMESİ İLE YÜZ TANIMA BECERİLERİ VE DİĞER
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

DR.ZELİHA DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018



TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

**İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ**

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU VE DİKKAT EKSİKLİĞİ
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU EŞANILI BİREYLERDE
MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN ERKEN DÖNEM
YİNELEMESİ İLE YÜZ TANIMA BECERİLERİ VE DİĞER
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

DR. ZELİHA DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HÜSEYİN GÜLEÇ

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım; Prof. Dr. Sermin Kesebir, Doç. Dr. Medine Yazıcı Güleç, Doç. Dr. Engin Emrem Beştepe, Doç. Dr. Rabia Bilici, Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin, Doç. Dr. Yusuf Özay Özdemir, Doç. Dr. Selma Bozkurt Zincir'e ve Prof. Dr. Seher Akbaş'a, ayrıca nöroloji rotasyonu esnasında mesleki eğitimime çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Gülay Kenangil ve Doç. Dr. Saim Füsün Domaç'a, engin bilgileriyle benzersiz katkılar sağlayan, eğitici yönleriyle ve tezimin her aşamasında yardımı, emeği ve katkıları nedeniyle Doç. Dr. Hüseyin Güleç'e ve değerli uzmanlarıma, tezimle alakalı desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Şakir Gıca'ya, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi hemşire ve personeline, uzmanlık eğitimim boyunca beraber olduğum, bu çalışmanın yapılabilmesini sağlayan ve çalışmaya seve seve katılarak, yaşamlarını ve duygularını içtenlikle paylaşan, tüm opiyat bağımlısı hastalara, en içten duygularıyla teşekkür ederim...

Ayrıca beni yetiştiren, maddi manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama, değerli kardeşlerime, tanıdığım günden beri hep yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Op.Dr.Emin Erhan Dönmez'e ve bu süreçte belki de en çok onunla geçireceğim vakiti kısıtladığım canım oğlum Ziya Emir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

<u>TEŞEKKÜR</u>	2
<u>İÇİNDEKİLER</u>	3
<u>KISALTMALAR</u>	5
TABLO LİSTESİ	6
ÖZET	7
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Opioid kullanım bozukluğu	Error! Bookmark not defined.
2.1.1. Tanımı.....	14
2.1.2.Tanımı ve tarihçesi.....	16
2.1.3.Epidemiyolojisi.....	26
2.1.4.Etyolojisi.....	18
2.1.5.Bilişsel İşlevler.....	19
2.1.6.Tedavi.....	19
2.2.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu.....	22
2.2.1.Tanım ve tarihçe	22
2.2.2.Epidemiyoloji	24
2.2.3.Tanı ve klinik görünüm.....	26
2.2.4. Bilişsel İşlevler.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. Katılımcılar ve Örneklem Seçimi	35
3.2. Araçlar	35
3.2.1.CANTAB Bataryası.	36
3.2.2.Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği (ASRS).....	39

3.2.3.Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği	39
3.2.4.BAPİ soft (Bağımlılık Profil İndeksi)	40
3.2.5.Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form (BIS-11-KF).....	40
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
4.1. DEHB olan ve olmayan grupların klinik özellikler ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması.....	42
4.2. Erken remisyon olan ve olmayan grupların klinik özellikler ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması.....	45
4.3. Erken remisyon ve DEHB bağımlı değişkenleri için regresyon analizi modellerinin incelenmesi.....	48
5. TARTIŞMA	50
5.1. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların sosyodemografik açıdan incelenmesi.....	50
5.2.DEHB eş tanısı olan ve olmayan grubun klinik özellikler bakımından incelenmesi	50
5.3.DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından incelenmesi.....	51
5.4.ER olan ve olmayan grupların sosyodemografik veriler,klinik özellikler ve bilişsel işlevler bakımından dincelenmesi	52
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

DSM-V: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5

DEHB: Dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu

DE: Dikkat eksikliği

HI: hiperaktivite-impulsivite

CANTAB: Cambridge Norofizyolojik Değerlendirme Bataryası

ERT: Duyguları Tanıma Testi

NPT: Noropsikiyatrik Test

RVP: Hızlı Görsel Bilgi İşleme Testi

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi

CGT: Cambridge Kumar Testi

PFK: Prefrontal Korteks

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

BAPİ: Bağımlılık Profili İndeksi

BIS: Barratt Dürtüsellik Ölçeği

WUDÖ: Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 2. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların klinik özellikler bakımından karşılaştırılması

Tablo 3. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması

Tablo 4. Erken remisyon olan ve olmayan grupların sosyodemografik veriler ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması

Tablo 5. Erken remisyon olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması

Tablo 6. Erken remisyon varlığının öngörücüleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hızlı Görsel Bilgi İşleme Testi'nin Görseli

Şekil 2. Duygu Tanıma Testi'nin Görseli

Şekil 3. Cambridge Kumar Testi 'nin Görseli

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı opioid kullanım bozukluğuna eşlik eden dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) bağımlılık tedavisinde kötü gidişatla ve sosyal bilişte yetersizlikle ilişkili olduğunu göstermektir.

Yöntem: Çalışmamıza DSM-V'e göre tanı almış ve yatarak tedavi görmekte olan 100 opioid kullanım bozukluğu hastası alındı. Tüm hastalar ASRS (Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği), WÜDO (Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği), BIS-11 (Barrat Dürtüsellik Ölçeği), BAPİ (Bağımlılık Profil İndeksi), CANTAB (Cambridge Nörofizyolojik Değerlendirme Bataryası) aracılığı ile sürdürülebilir dikkat, karar verme-yapma, emosyon tanıma işlevleri bakımından değerlendirildi. Yapılan klinik görüşmelerde hastaların 35'inde DEHB eş tanısı saptandı. Tedavi başladıktan sonraki üç ayın sonunda hastaların erken remisyona girip girmedikleri saptandı ve böylece hem DEHB eş tanısı olan ve olmayan hem de Erken Remisyon (ER) (+) ve (-) gruplar kendi aralarında sosyodemografik veriler, bilişsel işlevler ve klinik özellikler bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: DEHB eş tanısı olan grubunun, dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik, aşırma ve bağımlılık profil indeksi toplam puanı gibi klinik ölçeklerde DEHB eş tanısı olmayan gruba göre yüksek puanlar aldıkları, sürdürülebilir dikkat, iğrenme tanıma, korku tanıma, toplam duygu tanıma, karar verme gibi bilişsel işlevler test puanlarının DEHB eş tanısı olmayan gruba göre anlamlı derecede bozulma gösterdiği saptandı. ER (-) grubun eğitim seviyesinin ER (+) gruba göre daha yüksek olduğu, sürdürülebilir dikkat test puanlarının ise ER (+) grupta ER (-) gruptan yüksek olduğu saptandı. ER (+) ve (-) grup arasında emosyon tanıma açısından fark olmadığı saptandı.

Sonuç: DEHB eştanılı grubun, klinik özelliklerde ve bilişsel işlevlerin bazı alanlarında bozulma gösterdiği görülmektedir. Erken remisyona giren ve giremeyen hastaların DEHB eş tanısı açısından ve emosyon tanıma test puanları farklılık göstermediği saptandı. Ortaya çıkan sonuçlar erken remisyon için emosyon tanıma işlevinin etkisiz olduğunu gösterse de karıştırıcı faktörleri (maddenin kendisi, tedavide kullanılan ilaçlar vs.) dışlayarak yapılacak çalışmaların sayısının artırılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Opioid kullanım bozukluğu, DEHB, Emosyon tanıma, erken remisyon

ABSTRACT

Introduction and Objective: The aim of this study, in the case of comorbid opioid use disorder and ADHD, impaired social cognition demonstrates importance as a tool that is thought to be associated with poor outcome in the treatment of opioid use disorder

Method: Patients with 100 opioid use disorders diagnosed according to DSM-V and undergoing inpatient treatment were included in the study. All patients are sustained through ASRS (Adult Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Self-Report Scale), WÜDO (Wender-Utah Rating Scale), BIS-11 (Barrat Impulsivity Scale), BAPI (Dependency Profile Index), CANTAB (Cambridge Neurophysiological Evaluation Battery) attention, decision-making, emotion recognition functions. ADHD comorbidity was found in 35 of the patients at the clinical interviews. At the end of the first three months after treatment, patients were found to be in the early remission, so that both comorbid ADHD (+) and (-) and Early Remission (ER) (+) and (-) groups were compared in terms of sociodemographic data, cognitive functions and clinical characteristics.

Results: The group of comorbid ADHD (+) had high scores on comorbid ADHD (-) group in clinical scales such as attention deficit, hyperactivity, impulsivity, aggression, and total score of dependency profile index. Cognitive function test scores were found to be significantly deteriorated according to the comorbid ADHD (-) group. ER (-) group's education level were found to be higher than ER (+) group, and sustained attention test scores were found to be higher in ER (+) group than ER (-) group. There was no difference in emotion recognition between ER (+) and (-) groups.

Conclusion: The comorbid ADHD group appears to be impaired in clinical features and in some areas of cognitive function. It was determined that the patients who could have early remission or not, had no difference in terms of ADHD comorbidity and emotional recognition and test scores. The results suggest that the emotion recognition function is ineffective for early remission, but we suggest that to increase the number of studies to be done by excluding the confounding factors (substance use, medication etc.)

Keywords: Opioid use disorder, ADHD, emotion recognition, early remission

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Opioid kullanım bozukluğu, biyopsikososyal bir bozukluktur. Maddenin ilk olarak kullanılmaya başlanması, kullanımın sürdürülmesi, bıraktıktan sonra tekrar başlanması açısından birden fazla faktör etkileşime girmektedir. Farmakolojik, psikopatolojik, sosyal, genetik, çevresel, ailesel ve kişilikle ilişkili bu faktörler bütün madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi opioid bağımlılığında da dikkate alınmalıdır. Opioidler için farklı olan bu faktörlerin dengesidir (1). Ek psikiyatrik tanı varlığı, kişinin yenilik arayışı, risk alma davranışı ve dürtüsellliği, maddeyi deneme ve opioid kullanım bozukluğunun gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır. Diğer madde kullanım bozukluklarında (MKB) da bu süreç benzer olmakla birlikte opioid kullanım bozukluğunda nörobiyolojik faktörlerin biraz daha öne çıktığı gözlenmektedir (2). MKB eştanı varlığı birçok psikiyatrik bozukluğu maskeleyebilir, taklit edebilir ya da birlikte bulunduğu hastalığın bir komplikasyonu olabilir. Opioid kullanım bozukluğu hastalarında eştanı oranı %90'dır, bu nedenle eş tanı aramak önemlidir (3). En sık görülen psikiyatrik eş tanılar; majör depresif bozukluk, alkol kullanım bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu, kaygı (anksiyete) bozukluğudur. DEHB opioid kullanım bozukluğu ile birlikte görülebilecek en sorunlu bozukluklardan biridir (4). Opioid kullanım bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) eştanı varlığında ise; daha şiddetli klinik görünüm, var olan semptomların kötüleşmesi, daha kötü gidiş, daha güç sağaltım, tedavi uyumunun kötü olması gibi bulgular saptanmıştır. DEHB tedavisinin MKB için 1.4 kat koruyucu olduğu gösterilmiştir (5). Erişkin DEHB ve MKB birlikteliği gösteren bireyler, DEHB eştanısı olmayan MKB tanılı bireylere göre daha az ya da daha uzun sürede remisyona girmekte oldukları, tedaviye kötü yanıt vermekle beraber daha fazla tedavi almalarına rağmen bu bireylerin daha az iyilik hallerinin olduğu tespit edilmiştir (6, 7).

İletişim; dil, jestler ve semboller yolu ile sosyal bilginin algılanması ve iletilmesi ile ilgilidir. Semboller, yüz ifadeleri, konuşma tonlaması, jestler ve yazılı kelimeler gibi düşüncelerin sözel olmayan işaretleridir. Bozulmuş sosyal beceriler erişkinlerde sözel olmayan iletişimdeki güçlüklerle ilişkilidir (8).

Sözel iletişimden farklı olarak sözel olmayan iletişim hiç durmaz, devam eder ve sosyal başarıda merkezi olarak varsayılan otomatik bir süreçtir (9). Sözel olmayan iletişimde yüzde emasyon ifadesi oldukça önemlidir. Yüz ifadelerinin doğru yorumlanması sosyal ilişki sürecinde kritiktir (10). Birçok çalışmacı zayıf sosyal yeterliğin olası nedeninin yüzde emasyon tanımındaki bozulmalar olduğunu öne sürmektedir (11). Yüzde emasyon tanıma görevlerinde zayıf performans gösteren, sosyal beceri eksikliği olan 6 bozukluklarla (örn. Yaygın gelişimsel bozukluk, mental retardasyon, davranım bozukluğu ve emosyonel düzensizlikler) ilişkili çalışmalar bu fikri desteklemektedir (25-28). Yüzde emasyon tanımının DEHB'deki bozuk işlevsellikle sosyal ve emosyonel yeterliği doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. DEHB'de sosyal ilişkilerdeki güçlüklerin nedenlerinden biri olarak yüzde emasyon tanımada bozulmaların olabileceği düşünülmüş, bu nedenle son 20 senede bu konuda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Sosyal biliş bozuklukları, DEHB hastalarında daha fazla sosyal kısıtlanma yaşamalarına ve bu nedenle diğerlerinin emosyonlarına daha uzak kalmaları gibi bir kısır döngü ile sonuçlanıyor olabilir (12). Bu gibi nedenlerle DEHB hastalarında duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu antisosyal kişilik bozukluğu, madde kullanım bozukluğu gibi ek psikiyatrik hastalık geliştirme riski artmıştır (13). Sosyal biliş zorlukları hakkında farkındalık, uygun şekilde ele alındığında, aile, okul ve meslek ortamlarında iletişim becerilerinin gelişmesine yol açabilir. Dolayısıyla, sosyal biliş bozuklukları DEHB'nin tedavisinde dikkate alınmalıdır (14).

Bu çalışmadaki amacımız; opioid kullanım bozukluğunda DEHB eş tanı durumunda, bozulmuş sosyal bilişin, opioid kullanım bozukluğu tedavisinde kötü gidiş ile ilişkili olabileceğini göstermektir. Opioid kullanım bozukluğu DEHB eş tanı durumunda sosyal kognisyonun psikoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleri ile iyileştirilmesi, opioid kullanım bozukluğu tedavisi açısından da daha iyi gidiş ve daha uzun süre temiz kalma şansına sahip olması bakımından faydalı olabilir.

Çalışma Hipotezleri:

1. DEHB ile opioid kullanımın bozukluğu eştanısı olan bireylerin, DEHB eştanısı olmayan opioid kullanım bozukluğu olan bireylere göre yüz ifadelerinden duyguları tanımada, dikkati sürdürme ve odaklama ve karar verme test puanları daha düşüktür.

2. Tedaviyi bırakan veya yineleme yaşıyan bireylerde, remisyon (erken) yaşıyan bireylerde göre DEHB eştanı oranları daha fazla ve yüzde emosyon tanıma (bilişsel test) puanları daha düşüktür.

3. Opid kullanım bozukluğu olan bireylerin taburculuk sonrası erken yineleme veya tedaviyi bırakmaları ile yüz ifadelerinden emosyon tanıma becerileri arasında ters yönlü bir ilişki bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Opioid Kullanım Bozukluğu

2.1.1. Opioid Kullanım Bozukluğunun Tanımı

Opioid vücutta morfin gibi etki gösteren kimyasal maddelerin genel adıdır. Opioid maddeler doğal olarak oluşan; opium (afyon), morfin, kodein, thebain; semi sentetik eroin, oksikodon, hidromorfin, oksimorfin, hidrokodon; tam sentetik fentanil, petidin, metadon, tramadol, levorfenol, propoksifen, loperamid ve difenoksilattır (15). Opiyat terimi de opioid yerine kullanılmakla birlikte; doğal yoldan elde edilen alkaloidler ve semi sentetik yolla üretilen derivantları tanımlar (16). Kısmi agonist opiyatlar; pentazosin, nalbufen, butorfenol ve buprenorfindir. Pür antagonist opiyatlar nalokson ve naltreksondur (17). Endojen opioidler, beynin kendi ürettiği peptit yapılarıdır ve çeşitli reseptör alt tiplerine etki ederek ödül devrelerinde pekiştirme ve hazzın da yer aldığı opioid benzeri etkilerin gelişmesine aracılık ederler. Beynin kendi morfini gibi de davranan bu peptitler enkefalin, endorfin ve dinorfinlerdir. Etki ettikleri en önemli reseptör alt tipleri mü, delta ve kappa reseptörleridir. Eksojen opioidler de mü, kappa ve delta reseptörlerine; özellikle de mü reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Opioidler ağrı kesici etkinliğin başladığı dozlarda öfori yaparlar ve öfori temel pekiştirici özellikleridir (15). Opioidlerin fizyolojik etkileri, miyozis, pruritis, bulantı, bradikardi ve kabızlıktır. İyilik hali, gevşeme, rahatlama ve uyuşukluk hali, anoreksi, cinsel istekte ve fiziksel aktivitede azalmaya neden olur. Etki süreleri farklıdır; eroinin ortalama 3-4 saat, meperidinin 2-4 saat, morfin ve hidromorfinin 4-5 saat, proksifenin 12 saat ve metadonun 12-24 saat arasında değişmektedir (18). Akut zehirlenmesi sırasında kan basıncı düşer, kalp atımı ve solunum hızı yavaşlar. Pupiller küçülür, reflekslerin alınması güçleşir. Maddenin miktarına bağlı olarak koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. Yoksunluğunda; gerginlik, huzursuzluk, sıkıntı hissi, madde isteği, anksiyete, lakrimasyon, rinore, esneme, terleme, uykusuzluk, sıcaksoğuk basmaları, kas ağrıları, tremor, bulantı, kusma gibi semptomlar görülür. Piloereksiyon ve dilate pupillerin varlığı objektif olarak gözlenebilen bulgulardır (16). Madde bağımlılığı; maddeyi arama ve kullanmak için yoğun baskı hissetme; alınan miktarı sınırlandırmada güçlük ve maddeye ulaşımın engellendiği durumlarda negatif bir duygudurumun (disfori, anksiyete, irritabilite) ortaya çıkması ile karakterize, kronik ve nükslerle seyreden bir bozukluktur (19). DSM-IV-TR'de "madde kötüye kullanımı" ve "madde bağımlılığı" olarak iki farklı kavram olarak ele alınan madde kullanım bozuklukları, DSM-5' te "madde kullanım bozuklukları" adı altında tek bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (20).

DSM-5'te opioid kullanım bozukluğu için tanımlanmış 11 tanı ölçütünden, son 12 ayda herhangi 2 veya daha fazlasının karşılanması opioid kullanım bozukluğu tanısı koydurmaktadır (18). 6 Opioid Kullanım Bozukluğu Tanımı: 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 opioid kullanım örüntüsü:

1. Opioidler, çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alınır.
2. Opioid kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Opioid elde etmek, opioid kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Opioid kullanmaya içinin gitmesi ya da opioid kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.
5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememe ile sonuçlanan, yineleyici opioid kullanımı.
6. Opioidin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın opioid kullanımı.
7. Opioid kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenmedinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda opioid kullanma.
9. Büyük olasılıkla opioidin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın opioid kullanımı sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
 - a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde opioid kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde opioid kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Opioidde özgü yoksunluk sendromu

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için opioid (ya da yakından ilişkili bir madde) alınır.

Varsa belirtiniz:

Erken remisyon evresinde: Daha önce opioid kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, opioid kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında), 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az 3 aydır karşılanmamaktadır.

Sürekli remisyon evresinde: Daha önce opioid kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, opioid kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında), 12 aydan daha uzun süredir hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Südüreme tedavisinde: Kişi, metadon ya da buprenorfin gibi reçetelenmiş bir agonist ilaç alıyorsa ve o ilacın yer aldığı küme için opioid kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü karşılanmıyorsa (agoniste dayanıklılık ya da yoksunluk dışında), bu ek belirleyici kullanılır. Bir kesimsel (parsiyel) agonist, bir agonist-antagonist ya da ağızdan alınan naltrekson ya da depo naltrekson gibi tam antagonistle südüreme tedavisi yapılan kişilerde de bu kategori kullanılır.

Denetimli çevrede: Kişi, opioidde ulaşmasının kısıtlandığı bir çevrede ise bu ek belirleyici kullanılır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: iki-üç belirtinin olması.

Orta derecede: dört-beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması (18).

2.1.2. Opioid Kullanım Bozukluğunun Tarihçesi

İlk afyon ne zaman ve nerede ekildi bilinmiyor. Çok eski tarihlerde yazılmış kaynaklar çözülmesi zor ve belirsiz açıklamalarla dolu olsa da, Homeros Odyssea'da acıları dindirip, kederi

sonlandıran bir maddeden bahsettiğinde, tarih henüz milattan önce (M.Ö) 3. Yüzyılı gösteriyordu (21). “Bütün öfke ve acıyı uyuşturmak, kederi unutturmak için; şarabın içine bir ilaç döktü.” Zeus’un kızı Helen; Telemachus ve arkadaşlarına, Odysseus’un kaybının ardından yaşadıkları acıyı yatıştırması için “birşeyler” vermişti. M.Ö. 3. yüzyılda yaşamış olan doğabilimci ve filozof Theophrastus, Homeros’un eserinde bahsettiği bu uyuşturucunun hayali olduğunu söylemiş olsa da kendisi afyon üretmeyi biliyordu. Haşhaş kapsüllerinin çizilmesiyle sızan bitkinin özsuyu afyon maddesini oluşturuyordu. Schmiedeberg ve Lewin’ in de içinde bulunduğu çoğu modern farmakolog ise Helen’in şaraba döktüğü uyuşturucunun afyon olduğunu söylemiştir (19).

Bugünün Irak sınırları içinde yaşamış olan Sümerlilerin, 3. yüzyılın sonlarında haşhaş kapsüllerinden afyon üretebildiği kabul edilmektedir. Sümerliler afyona “neşe” anlamına gelen “gil” ve haşhaş bitkisine “hul gil”; “neşe bitkisi” diyorlardı. Eski dünyaya afyonun Sümerliler tarafından yayıldığı düşünülmektedir. 8. yüzyılda Arap tüccarlar tarafından Çin ve Hindistan’a ulaştırılana kadar afyon; dini ritüellerde, ötenazide, ağlayan çocukları susturmada ve cerrahi işlemlerde ağrıyı kesmek için pek çok alanda kullanılmıştır. 16. yüzyılda Türkiye, Mısır, Almanya ve İngiltere’ye yayılmışsa da hiçbir yerde sigara kullanımının yasaklanmasının ardından afyon kullanımının çığ gibi büyüdüğü Çin’deki kadar yaygın kullanılmamıştır (19).

Sertüner 1806’da afyonun aktif bileşeni olan bir maddeyi keşfetmiş ve ona düşlerin tanrısı Morpheus’tan esinlenerek “morfin” adını vermiştir (19). Cilt altı şırıngaların 1850’lerde keşfiyle, morfin küçük cerrahi operasyonlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Morfinin de en az afyon kadar bağımlılık yapıcı olduğunun görülmesiyle daha güvenilir bir ilaç arayışı başlamış ve 1898’de eroin “morfinden güçlü” ve “bağımlılık yapmayan” etiketleri ile tarih sahnesine çıkmıştır. 1939’da morfinden yapısal olarak tamamen farklı ilk opioid olan meperiden, 1946’da da metadon keşfedilmiştir. 1942’de ilk opioid antagonisti olan nalorfin keşfedilmiştir (15).

İlk zamanlar tablet veya toz halinde ağızdan alınan opioidler zamanla burundan çekilmeye başlanmıştır. Halen damar yoluyla kullanımı giderek artmaktadır. At, peynir, beyaz nesne, saçlı, keyif pudrası, tuz, şeker, lezzet, beyaz, kuru, maden, toz, mal, kuru kafa, cennet, çuru, boy, beyaz zehir bugün eroinin sokakta kullanılan isimlerinden bazılarıdır (13).

2.1.3. Opioid Kullanım Bozukluğunun Epidemiyolojisi

On beş-64 yaş arası nüfusta yaşam boyu opioid kullanım yaygınlığı, Afrika’da %0.2 Amerika’da %0.4, Asya’da %0.3-0.5, Avrupa’da %0.6-0.7, Okyanusya’da %0.4, dünya genelinde ise %0.3-0.5

olarak saptanmıştır. Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Avrupa Bölgesi içinde değerlendirilmektedir (22). Adana, Ankara, Diyarbakır, İstanbul, Samsun'da, 2003 yılında yapılan [United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)] anket sonuçları, 15-64 yaşları arasındaki bireylerde opioid türevi madde kullanımı sıklığını ortalama %0.05 olarak tespit etmiştir (23). Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)'nin 2011 yılında liselerde yaptığı çalışmada, yaşam boyu madde kullanım sıklığı %1,5 olarak bulunmuştur. Madde kullandığını belirtenlerin %4,6'sı ilk tercih olarak, %13,6'sının ise diğer maddelerle birlikte opioid kullanımı olduğunu belirtmiştir. 2013 yılında ayaktan ve yatarak tedavi başvurusu olanların; %76,3'ünün opioid kullanımı nedeniyle başvurduğu, %94,4'ün erkek, %5,6'sının kadın olduğu; yaş ortalamalarının 20-29 yaş arasında yoğunlaştığı, %50,1'inin 19 yaşından önce maddeye başladığını bildirdiği, %70,5'inin 8 yıl ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu, %66,1'inin işsiz olduğu bildirilmiştir. Tedaviye başvuranların, %30,3'ünün başvuru anında damar içi madde kullanımı olduğu, yaşam boyu damar içi kullanım öyküsü oranının ise %37,26 olduğu saptanmıştır (24).

2.1.4. Opioid Kullanım Bozukluğunun Etiyolojisi

Opioid kullanım bozukluğu, biyopsikososyal bir bozukluktur. Maddenin ilk olarak kullanılmaya başlanması, kullanımın sürdürülmesi, bıraktıktan sonra tekrar başlanması açısından birden fazla faktör etkileşime girmektedir. Farmakolojik, psikopatolojik, sosyal, genetik, çevresel, ailesel ve kişilikle ilişkili bu faktörler bütün madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi opioid bağımlılığında da dikkate alınmalıdır. Opioidler için farklı olan bu faktörlerin dengesidir. Opioid kullanımında farmakolojik süreçlerin kullanımın sürekli hale gelmesi ve kullanım bozukluğu gelişmesinde çok önemli olduğu düşünülmektedir (1).

Opioidlerin Santral Sinir Sistemi (SSS)'ndeki akut etkileri, madde kullanımının pozitif pekiştiricileridir. Opioid yoksunluğundaki ağrı, anksiyete ve depresyon ise bağımlılığın ilerlemesinde negatif pekiştirici olarak rol oynamaktadır. Kısa etkili opioidlerin daha kısa sürede daha şiddetli bir fiziksel bağımlılık oluşturması, kişinin bu pozitif ve negatif pekiştireçleri gün içerisinde tekrar tekrar yaşamasına bağlanmıştır. Bir maddenin kullanımı, toplum tarafından ne kadar az damgalanıyorsa ve erişilebilirliği ne kadar kolaysa, kullanım yaygınlığı o derece fazladır. Ek psikiyatrik tanı varlığı, kişinin yenilik arayışı, risk alma davranışı ve dürtüsellliği, maddeyi deneme ve opioid kullanım bozukluğunun gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır. Diğer madde kullanım bozukluklarında da bu süreç benzer olmakla birlikte opioid kullanım bozukluğunda nörobiyolojik faktörlerin biraz daha öne çıktığı gözlenmektedir (2).

2.1.5. Opioid Kullanım Bozukluğunda Bilişsel İşlevler

Opioid kullanım bozukluğunda, opioid intoksikasyonuna bağlı deliriyum gibi bilişsel işlevlerde akut ve global bozulmalar olabilir (3). Opioid intoksikasyonu veya çekilmesi gibi durumlarda prefrontal kortexteki nöral disregülasyona bağlı bilişsel bozulmalar saptanabilmektedir, opioid kullanımına uzun süre ara verildiğinde bilişsel işlevlerde bir miktar düzelme olsa da bozulma kalıcı olmaktadır (25).

Literatürde yapılan çalışmalarda sıklıkla opioid arındırma döneminde olan hastalardan oluşan örneklem grupları seçilmiş olup, benzer sosyodemografik özelliklerde ve benzer süre ve şiddette opioid kullanım öyküsü olan gruplar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, en iyi performansın sağlıklı kontrol grubunda olduğu, metadon ile tedavi edilen grubun performansının arındırma tedavisi bitmiş olan gruptan daha kötü olduğu görülmüştür (26).

Madde kullanım bozukluğuna ilişkin son 5-10 yılın nörogörüntüleme çalışmaları dikkat, motivasyon, bellek, öğrenme ve inhibisyon kontrolünü kapsayan bilişsel işlevlere dair beyin alanlarında değişiklikler olduğunu gösteriyor, çalışmalar kronik madde kullanımının limbik ve prefrontal beyin bölgelerindeki hasara bağlı olarak dopaminerjik aktivitede önemli derecede azalma olduğunu gösteriyor. Limbik bölgedeki değişiklikler maddenin ödül merkezini uyarmasını olumsuz etkiler ve doğal uyaranların etkilerine karşı daha az duyarlı olmasına sebep olur (günlük uyaranlar, yemek, çalışma, ilişkiler). Prefrontal bölgedeki tahribat bağımlı kişinin dikkatini madde almak üzerine odaklar, madde almayı durdurabilme yetisini bozuyor (27-32). Bu nöronal değişiklikler maddeyi bıraktıktan sonra aylar boyunca değişmeden kalabilir. Nörobilişsel çalışmalar bağımlı bireylerin karar verme yetilerinde bozulmalar olduğunu göstermiştir. Karar vermeye yönelik yapılan nörogörüntüleme çalışmaları karar vermedeki bozulmanın altında yatan beyin fonksiyon değişikliklerini ortaya çıkarmıştır (30). Kornreich ve arkadaşlarının yüzde emosyon tanımının çalışıldığı bir araştırmada; opioid kullanım bozukluğunun yüzde emosyon tanıma işlevi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını, varsa bile bu etkinin kalıcı olduğunu öne sürmüştür (27).

Fakat literatürde madde bağımlılığı olan grupta doğrudan DEHB ile emosyon tanıma arasında ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

2.1.6. Opioid kullanım bozukluğunda tedavi

2.1.6.1 Opioid Yoksunluk Tedavisi/ Opioid Agonistleri ile Detoksifikasyon Tedavisi

Opioid agonistleri kullanılarak yapılan arındırmada temel prensip, bağımlı olunan opiyatin kesilerek yerine opiyat agonistinin konulması ve kademeli bir şekilde kesilme uygulanmasıdır. Günümüzde ABD’de opiyat yoksunluğunun tedavisi için kullanımına izin verilmiş μ reseptör agonisti üç ilaç vardır: Metadon, LAAM (Levo Alpha Acetyl Methadol) ve Buprenorfin. Bunlara ek olarak İngiltere’de de Lofeksidin kullanımına izin verilmiştir (33).

Metadon: Opioid bağımlılığının tedavisinde en sık kullanılan, etki süresi en uzun sentetik opioid agonistidir. Buprenorfinden daha etkilidir. Metadon, eroin gibi sedasyon ve öfori yapmadan madde kullanma arzusunu (craving) kontrol eder. Eroin ve diğer opiyatların öforik etkisini bloke ettiğinden, hem detoksifikasyon hem de sürdürüm tedavisinde kullanılabilir. Metadon etki süresi 24 saate kadar uzar bu nedenle günlük tek doz yeterlidir(3).

Buprenorfin: Buprenorfin, eroin bağımlılığının detoksifikasyon ve idame tedavisinde, metadon gibi geleneksel tam agonist tedaviye alternatif olarak önerilmiştir. Oral yoldan veya dilaltı kullanılır. Buprenorfin agonist-antagonist özellikli bir ilaçtır, μ opiyat reseptörlerinin parsiyel agonisti ve κ reseptörlerinin zayıf antagonistidir. Düşük dozlarda agonist etkisi, yüksek dozlarda ise antagonist etkisi daha hakim olmaktadır. Uzun plazma yarılanma ömrü vardır ve μ reseptörlerinden yavaş ayrılmasına bağlı olarak uzun süreli etkilidir. Böylece metadondan üstün olarak, günde bir kez ya da alternatif günler şeklinde uygulanabilir (34-36)

Farmakolojik özelliğinden dolayı buprenorfin, kanında opioid bulunan hastalara uygulanırsa yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarabilir veya şiddetlendirebilir. Bu nedenle buprenorfin tedavisine başlamadan önce hastanın kanında opioidlerin tamamen elimine edildiğinden emin olmak önemlidir (36).

Opioid bağımlılığında dilaltı tabletleri 2-32 mg/gün doz arasında kullanılır. Başlangıç tedavisinde son opiyat alımından en az 4-6 saat sonra bir defada 0.8-4 mg/gün dozunda verilebilir. Azami 32 mg/gün aşmamak kaydıyla kişinin gereksinimine göre doz artımı yapılabilir. Sürdürümde en az 8 mg/gün kullanılmasını önerenler de vardır (36).

LAAM (Leva-alfa asetil metadol): 1993 yılında FDA tarafından opiyat bağımlılığının tedavisinde kullanılmak üzere onay almış uzun etkili sentetik opioid agonisti olan LAAM metadondan türemiş ve ilk olarak analjezik olarak kullanılmış bir maddedir. LAAM oral alım sonrası azami plazma düzeyine 4-8 saatte ulaşır ve 72 saat süresince koruyucudur. Etkisi çok uzun süreli olan LAAM bu

nedenle 2-3 günde bir kez verilebilir. LAAM etkisini ancak karaciğerde metabolize edildikten sonra gösterir. Plazmada karalı duruma 2-3 haftada ulaşır (33, 34, 36)

Opioid Agonisti Dışı ilaç Tedavisi

Semptomatik tedavi: Bu tedavi seçeneği opioid yoksunluğuna ilişkin başka alternatif tedavi olanakları olmadığında veya diğer tedaviler yanında hastanın yoksunluk bulgularının şiddetine göre destek olarak uygulanabilir. Opioid yoksunluğu sırasında gelişebilecek baş ağrısı için asetaminofen 5 saatte bir 500 mg, kas-eklem ve kemik ağrıları için ibuprofen 6-8 saatte bir 600-800 mg/gün ya da naproksen 2x500 mg, anksiyete ve uykusuzluk için hidrokortizon 2x25 mg verilebilir. Eğer bu yetersiz olursa günde ortalama 40-60 mg diazepam uygulanabilir. Gerekli durumlarda klorpromazin tbl 50-200 mg kullanılabilir. Uykusuzluk yakınmaları için sedatif etkisi yüksek antidepressanlar verilebilir. Karın ağrıları için klidinyum 3x1, hazımsızlık için antiasitler, diyare için loperamid tablet her defekasyondan sonra bir adet 48 saat süreyle verilebilir (34).

Naltrekson: Naltrekson oldukça saf, selektif olmayan, uzun süreli bir opiyat antagonistidir. Öte yandan çok düşük düzeyde agonist etkisi de vardır. Opioid reseptörlerine yarışmacı bir şekilde bağlanarak, bu reseptörleri bloke eder ve maddenin öforik etkisini yok eder. Eğer vücutta opiyat varsa, naltrekson bunların reseptörlerden hızla ayrılmasını sağlayarak, ani ve şiddetli yoksunluk belirtilerine neden olur. Naltrekson kullanırken opioid alınacak olursa, maddenin öforizan etkisi gelişmez ve fiziksel bağımlılık engellenir. Naltrekson hastanın temiz kalmayı öğrenmesini ve yinelemeden uzak durmasını kolaylaştırır ve yaşam kalitesini artırır (34).

İlaça başlayabilmek için hastanın son 7-10 gün içinde eroin veya başka opioid agonisti almamış olması gerekir. Aksi takdirde 5 dakika ile 48 saat içinde ciddi yoksunluk sendromu izlenebilir. Naltrekson oral olarak etkilidir ve haftada üç kere verildiğinde (100 mg hafta içi ve 150 mg hafta sonu) önemli dozda eroinin etkilerini tamamen bloke eder. Naltrekson ile tolerans gelişmez ve bağımlılık riski yoktur. Kesildiği zaman ise yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaz. Toksisitesi düşüktür. En önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir. Günde 300 mg kullanımıyla toksik etkinin ortaya çıktığı belirtilmiştir (33, 34, 36).

Klonidin: Alfa-2 (α_2) adrenerjik reseptör agonist etkili ve midazolin reseptör agonisti olan klonidin, aslında antihipertansif bir ilaç iken, huzursuzluk, ajitasyon, diaforez gibi opioid yoksunluğu bulgularını düzeltmek amaçlı kullanılır. Opioidler lokus seruleus aktivitesini inhibe ederler, α_2 presinaptik reseptör agonistleri lokus seruleus aktivasyonunu baskılar ve opioid

yoksunluk sendromu belirtilerini tedavi etmek için kullanılır. Opioid agonisti ilaçlardan farklı olarak madde için duyulan yoğun istek (craving) gibi belirtiler üzerinde etkisi azdır aynı zamanda detoksifikasyon tamamlandıktan sonra relapstan korunmada da önemli bir etkisi yoktur (36, 37).

Lofeksidin: Opioid yoksunluk tedavisinde kullanılan yeni FDA onayı almış diğer $\alpha 2$ agonist ilaç ise lofeksidindir. Bu medikasyonun metadon çekilme semptomlarının azaltılmasında etkin olduğu, klonidine göre hipotansiyonun daha az görüldüğü ve bütünündeki etkinlik açısından klinik açıdan metadon ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür ancak bağımlılık açısından bir iyileşme söz konusu olmamıştır (33).

Psikoterapötik ve psiko-sosyal tedavi yaklaşımları: Madde bağımlılığında farmakoterapi nadiren yeterli olup bağımlılık tedavisinde doz-yanıt etkisini sağlanan psikoterapötik ve psiko-sosyal tedavi hizmetlerine bağlıdır. Bu nedenle hekimlerin madde bağımlılarına karşı ek sorumlulukları vardır ve bu sorumluluk ilaç reçetelemenin ötesindedir. Sürdürüm tedavisinde kişi tekrar madde kullanmaya başlasa bile bu kaymaları doğal kabul etmek, kişinin cesaretini kaybetmemesini sağlamak ve motivasyon artırıcı görüşmelere devam etmek gerekir (33, 38).

Destekleyici, sorun çözücü bireysel terapiler, grup terapileri, madde bağımlısının kendisiyle ilgili olumsuz inançları ve düşünce kalıplarını tanımlayıp bunlar üzerinde çalışmayı sağlayan akılcı-duygusal davranışçı terapi, BDT (Bilişsel Davranışçı Terapi), hasta ailesi ile birlikte yaşıyorsa aile terapisi, kabul ve kararlılık terapisi psikoterapötik olarak uygulanılabilecek tedavi yöntemlerinden sayılabilir(36).

2.2.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.2.1.Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) son yıllarda büyük bir klinik bir süreye dayanmaktadır. İlk kez 1902 yılında İngiliz pediatrist George Still kötü, yıkıcı, kıskanç, kural tanımayan, hırslı, sabırsız ve utanma duygusundan yoksun davranışlar gösteren 20 çocuk tanımlamıştır. Mental retardasyon ve dismorfik bulguların da bulunduğu bu çocuklarda öğrenme problemlerinin sık olduğunu ve erkek çocukların kızlara kıyasla 3 kat daha fazla etkilendiğini ifade etmiştir (40). Takip eden yıllarda okul çocuklarında bu belirtileri gözleyen Tregold, bu tabloda doğumda anoksi gibi nedenlere bağlı gelişen beyin hasarını sorumlu tutmuş ve bu tabloya “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” adını vermiştir (41). 1917 yılında Constantin von

Economo tarafından tanımlanan von Economo Ensefaliti, diğer adıyla letarjik ensefalit salgını sonrası “Post-ensefalit davranış bozuklukları” tanımlanmış, Still’in vakaları ile benzer klinik gösteren bu tablo “Beyin Hasarı Sendromu” olarak adlandırılmaya başlanmıştır (42-44).

1937 yılında Charles Bradley’nin davranım bozuklukları gösteren çocuklarda amfetamin kullanılması sonrası davranışlarda belirgin düzelme, akademik alanlarda ve bilişsel fonksiyonlarda belirgin iyileşme saptamasıyla birlikte, bu tabloya organik beyin hasarından ziyade hiperaktif-dürtüsel davranım bozukluğunun neden olduğu görüşü doğmuş ve “Minimal Beyin Disfonksiyonu” adıyla anılmaya başlanmıştır. Bu aynı zamanda amfetamin türevi stimulanların bu belirtiler için tedavi amaçlı kullanılabileceğini gösteren ilk yayın olmuştur (45,46). 1947 yılında beyin hasarı olan ve olmayan çocuklarda yapılan bir çalışmada da, beyin hasarının bu tablodan ayrı bir antite olduğu, klinik tablonun hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliği bulgularını içeren davranışsal bir sendrom olduğu vurgulanmıştır (47). 1957’de sendromun majör semptomları Laufer ve arkadaşları tarafından; kısa dikkat süresi, konsantrasyonda zorluk, değişken performans, dürtüsellik, iritabilite, frustrasyon intoleransı ve okul başarısızlığı olarak sıralanmıştır (48).

Tanı ile ilgili bilimsel olarak daha geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları neticesinde 1965 yılında yayınlanan ICD-9’da “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” ve 1968’de yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Second Edition (DSM-II)’de “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu” olarak adlandırılmıştır (49, 50). Esas işlevsel sorunun hiperaktivite olduğu izlenimi uyandıran bu adlandırmalara karşın, 1970’lerde hiperaktivitenin, dikkat dağınıklığı ve dürtü kontrol problemlerine ikincil geliştiğini düşündüren araştırmalar yayınlanmıştır (51). Bu sebeple 1980’de yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM-III)’te klinik tablonun adı “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak değiştirilmiş ve “Hiperaktivite birlikteliği gösteren”, “Hiperaktivite belirtileri göstermeyen” ve “Dikkat eksikliği bozukluğu-rezidüel tip” şeklinde alt tipleri tanımlanmıştır (52). Rezidüel tip tanımlaması, çocukluk çağında tanı alan olguların erişkin dönemde belirtilerinin bir kısmının devam edebileceği ancak bozukluğun tüm bulgularını göstermeyeceği düşüncesini içermekteydi (51).

DSM-III’ün gözden geçirilmiş baskısında [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition-Revised (DSM-III-R) 1987] ise tanı ölçütlerinde de belirgin düzenlemeler yapılarak, bozukluğun adı “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak son halini almış, alt tipler kaldırılmış ve hiperaktivitenin eşlik etmediği dikkat eksikliği bir tanı kategorisi olmaktan

çkarılmıştır. DSM-III-R'ye göre tanı konulabilmesi için hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliği belirtilerinden oluşan 14 maddeden 8 tanesinin karşılanması ve belirtilerin 7 yaşından önce başlaması gerekmektedir. DSM-III-R'de DEHB olan çocukların erişkin dönemde %30 kadarında belirtilerin sürdüğü belirtilmiştir (51).

1994'te yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)'te, tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesiyle, dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik için ayrı ayrı 9'ar belirti tanımlanmış ve her iki 9 belirti kümesinden birinde 6 belirtinin bulunması tanı için yeterli görülmüştür. Aynı zamanda hangi belirti kümesinin bulunduğunu belirtmek üzere "Dikkatsizliğin önde geldiği tip", "Hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip" ve "Bileşik tip" şeklinde üç alt tip tanımlanmıştır (32) DSM-IV'e göre erişkin dönem DEHB tanısı mümkün olmakla birlikte tanı alan çocukların çoğunda geç ergenlik ve genç erişkinlikte belirtilerin kaybolacağı belirtilmiştir (51).

DSM-V'te ise DSM-IV'ten farklı olarak, alt tiplendirme yerine "baskın görünüm" ifadesi tercih edilmiştir. Böylece "Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm", "Hiperaktivite/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm" ve "Bileşik görünüm" şeklinde 3 kategori tanımlanarak, son 6 ay içinde baskın olan klinik görünümün belirtilmesi sağlanmıştır. DSM-V'teki diğer önemli yenilikler ise belirtilerin başlangıç yaşının 12 olarak değiştirilmesi; 17 yaş ve üzerindekilerde tanı konulabilmesi için dikkatsizlik veya hiperaktivite/dürtüsellik kümesinden 5 belirti olması gerektiği ifadelerinin eklenmesi; belirtilerin sayısı, ağırlığı ve işlevsellikteki bozulmanın derecesine göre "Hafif, orta, ağır" şeklinde şiddet belirtecinin kullanılmasıdır. Ayrıca bu bozukluk DSM-IV'te "Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar" bölümünde "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı altında bulunmaktayken, DSM-V'te bu bölümün kaldırılmasıyla birlikte "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altında ele alınmaktadır (53, 54).

2.2.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Epidemiyolojisi

DEHB'nin yaygınlığı kullanılan tanı ölçütlerine, araştırmanın tasarımına, değerlendirme yaşına ve hangi kaynaklardan bilgi alındığına göre farklılık gösterebilmektedir. Genel görüş çocukluk çağında en sık tanı konulan psikiyatrik bozukluk olduğu yönündedir ve okul çağındaki çocuklarda

ortalama %5-8 oranında saptanmaktadır (55). Sistematik bir derlemede çocuk ve adolöslanlarda DEHB sıklığı dünya genelinde %5.79 saptanmıştır (56).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla 2-9 kat daha sık görölmektedir (57). Erkeklerde hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerine daha fazla rastlanması daha sık tedavi arayışına yol açmaktadır. Kızlarda ise DEHB'nin daha sık olarak dikkat eksikliği baskın görünümde bulunmasının kız çocuklarının daha az tedaviye yönlendirilmelerine neden olduğu, böylece erkek/kız oranının klinik örneklemede yüksek saptandığı düşünölmektedir (58). Erişkin DEHB vakalarını inceleyen çoğu yayında cinsiyetler arasında görölme sıklığı açısından fark bulunmamıştır (59, 60). Az sayıda çalışmada cinsiyetler arasında dağılım farkı saptanmış olup DEHB sıklığı erkek cinsiyet lehine sonuçlanmıştır (61-63).

Ramtekkar ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı çocuklarda %11.7, adolöslanlarda %9.7, erişkinlerde ise %6.4 olarak ifade edilmiş olup semptomların ve sıklığın yaşla azalmakta olduğunun altı çizilmiştir (64). Çocuk veya adolöslan çağda tanı almış ve longitudinal olarak erişkin dönemde izlenmiş olan 85 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %4'ünün tanı kriterlerini erişkin dönemde de tamamen karşıladığı belirlenmiştir. Olguların longitudinal izlendiği başka bir yayında ise bu oran %11 olarak saptanmıştır (64, 65). Bir metaanalizde ise DEHB semptomlarının erişkinlikte devam etme oranı DSM-IV kriterlerinin tamamen karşılanması durumunda %15, subklinik olarak ise %65 olarak saptanmıştır (65). Benzer çalışmalarda subklinik belirtiler gösterme oranları %60 civarında ifade edilmektedir (66-70).

DEHB prevalansı konusunda çok sayıda yayın mevcut olmakla birlikte erişkin DEHB için aynısını söylemek mümkün değildir. Çoğu çalışma retrospektif nitelikte olmakla birlikte klinik görüşme bazlı toplum temelli az sayıda yayın mevcuttur. Yaş aralığı 18-44 olan 3199 erişkinin değerlendirildiği Amerikan Uluşal Eş Tanı Araştırması'nda, erişkin DEHB sıklığı %4.4 saptanmıştır (71). Dünya Sağlık Örgütü tarafından tarafından 10 farklı ölkede yapılan, 11422 erişkinin değerlendirildiği başka bir epidemiyolojik çalışmada ortalama erişkin DEHB sıklığı %3.4 olarak saptanmıştır (72). Ölkemizde yapılan çalışmalarda yurt dışındaki sonuçlara benzer prevalans oranları bulunmuştur. Üniversite öğrencileriyle yapılan, 2016'da yayınlanan bir çalışmada DEHB sıklığı %8 olarak bildirilmiş olup, saptanan DEHB vakalarının %48'inde dikkatsizlik, %30'unda hiperaktivite/dürtüsellik, %22'sinde ise bileşik tip erişkin DEHB saptanmıştır (59). Başka bir çalışmada sıklık %5.9 olarak saptanmış olup, vakaların %44.7'sinde dikkatsizlik, %32.9'unda hiperaktivite/dürtüsellik, %22.4'ünde bileşik tip erişkin DEHB gözleendiği bildirilmiştir (73).

2.2.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Tanı ve Klinik Özellikler

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı klinik bir tanıdır. DEHB tanısını kesin koyduran bir test olmadığı gibi, tanı için birçok alanı kapsayan ve farklı bilgi kaynaklarından alınan öyküyü içeren ayrıntılı bir değerlendirme yapılması gerekmektedir(51).

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu DSM-V Tanı Kriterleri (53)

Dikkat Eksikliği / Aşırı Hareketlilik Bozukluğu

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü: 1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir: Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlık tutumunun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar. (Örn. Ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlışır.)

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker. (Örn. Ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker.)

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür. (Örn. Dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde görünür.)

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz. (Örn. İşe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağılır.)

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker. (Örn. Arrdışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz.)

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu işlere girmek istemez. (Örn. Okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek.)

g. Çoğu kez, iş ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder. (Örn. Okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları.)

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır. (Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir.)

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır. (Örn. Sıradan günlük işlerini yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemede, randevularına uymakta.)

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir: Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlık tutumunun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar. (Örn. Sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar.)

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “kıçına bir motor takılmış” gibi davranır. (Örn. Restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler.)

f. Çoğu kez, çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır. (Örn. İnsanların cümlelerini tamamlar, konuşma sırasında sırasını bekleyemez.) h. Çoğu kez, sırasını bekleyemez. (Örn. Kuyrukta beklerken)

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer. (Örn. Konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığının arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar.)

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır. (Örn. Ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında.)

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz. (Örn. Duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde esrikliği ya da yoksunluğu)

Olup olmadığını belirtiniz:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

DSM-V’te DEHB’nin tanı kriterlerine -özellikle gençleri ve erişkinleri etkileyen- bazı yenilikler getirilmiştir.[1] DSM-IV kriterlerine göre belirtilerin 7 yaşından önce başlaması gerektiği ifade edilirken, DSM-V’te bu sınır 12 olarak değiştirilmiştir(53, 56) Toplumda erişkinlerde DEHB sıklığı çocuklardaki sıklığın yaklaşık yarısı kadar olduğu sanılmakla birlikte, olguların teşhis ve tedavi oranı çocuk ve ergenlerde %50 dolaylarında iken, erişkinlerde bu oran %20’lerin altında kalmaktadır. Bu durumun erişkinlerde tanı konmasının güçlüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Erişkin dönemde tanı -özellikle çocukluk döneminde tanı almamış olgularda- belirtilerin geriye dönük hatırlanması esasına dayanmaktadır. Daha önceki DSM sürümlerinde tanı için belirtilerin 7 yaşından önce başlaması gerekliliği bulunmasının, katı bir yaklaşımla birçok olgunun tanı dışında bırakılmasına neden olduğu düşünülmekteydi(74). DEHB kliniği görülen vakaların geriye dönük sorgulamalarında sadece %50’sinin 7 yaşından öncesini hatırlayabildiği gözlenmiştir. Bu kesme noktası 12 alınır ise hatırlama oranı %95 gibi daha yüksek bir seviyeye yükselmektedir (75) .Ayrıca DEHB tiplerinin farklı başlangıç yaşları olması da muhtemeldir. Applegate tarafından DSM-IV kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada dikkat eksikliği tipinin bileşik tipe göre daha geç başladığı, dikkat eksikliği tipi DEHB vakalarının %43’ünün, bileşik tip DEHB vakalarının ise %18’inin 7 yaşından önce belirgin semptom vermemiş olduğu saptanmıştır (75). Çok sayıda klinik araştırmada ise klinik semptomları karşılayan vakaların 7 yaş sınırına göre ayrıldığında farklı sonuç vermedikleri gösterilmiştir (67, 76-78).

DSM-V’te erişkinlerde DEHB tanısı için getirilen bir diğere önemli yenilik; 17 yaş ve üzerinde dikkatsizlik ve aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtilerinden altısı yerine, beşinin karşılanması tanı için yeterli bulunmasıdır (53). DSM-IV’te erişkinler için semptom sayısı belirtilmemiş ancak tanı ölçütlerinin tam karşılanmaması durumunun “Kısmi remisyon” olarak belirtilmesi önerilmişti (54). Erişkinlerde DEHB tanısı konulabilmesi için dikkatsizlik veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden kaç tanesinin karşılanması gerektiği klinik araştırma konusu olmuştur. DEHB belirtilerinin yaşla ilişkisinin araştırıldığı izleme çalışmalarını inceleyen bir metaanalize göre, DEHB tanılı çocuklar 25 yaşına geldiklerinde bozukluğun sebat etme oranı, tanı kriterlerinin tam karşılanması beklendiğinde %15 iken, DSM-IV’e göre “kısmi remisyon” tanımına uyan olgular eklendiğinde %65’e ulaşmıştır(79). Araştırmalara göre çocukluk çağında tanının karşılanması durumunda erişkin dönemde, dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin 4 yada daha çok sayıda bulunması, DEHB tanısı konması için yeterli bulunmuştur(80).

2.2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Bilişsel Şlevler

Nörolojik hastalıkları olan bazı hastalar ile DEHB arasındaki semptom benzerlikleri, DEHB’nin prefrontal korteksi etkileyen bir beyin hastalığı olduğu hipotezini gündeme getirmiştir (81). Hayvanlardaki ve nörolojik hastalığı olan insanlardaki frontal lob lezyonları impulsivite, distraktibilite ve hiperaktivite ile ilişkilidir (82). DEHB’nin “Prefrontal” (PFK) veya “frontostriatal” modeli stimulan tedavilerin başarısı ve dopamin yollarını içeren hayvan modellerinden gelmektedir (83). Bu hipotezler daha sonraki yıllarda nörogörüntüleme çalışmaları ile de desteklenmiştir. Çocukluk çağında DEHB’deki beyin yapısındaki değişikliklerden en fazla tekrarlanan bulgu, dorsolateral PFK’da ve PFK’ya projekte olan caudat,pallidum, anterior singulat ve serebellumun daha düşük hacimde olmasıdır (84). Erişkin DEHB olan bireylerde fonksiyonel beyin anormallikleri de PFK’yı göstermektedir (85). DEHB’nin PFK’ya projekte olan alanları etkileyen gelişimsel bir beyin hastalığı olduğu anlaşıldığından beri, özellikle yürütücü işlevler olmak üzere PFK’da varsayılan disfonksiyonlar üzerine nöropsikolojik teoriler geliştirilmiştir (86-88). Posner ve Peterson (1990) tarafından önerilen modelde, beyinde dikkatle ilgili frontal ve parietal lobların kortikal alanlarının ön (anterior) ve arka (posterior) kısımlarıyla ilgili iki dikkat sistemi tanımlanmıştır. Arka dikkat sistemi, uyarıcının diğere birçok uyarıcı arasından seçilmesi ve dikkatin uyarıcıdan diğere kaydırılması işleviyle ilişkilidir ve superior parietal korteks, superior kollikulus ve talamik pulvinar çekirdeği içerir. Ön dikkat sistemi ise ön singulat girus ile orta hat frontal lob yapılarını içerir ve yönetici işlevler ve diğere karmaşık bilişsel görevlerin yerine getirilmesiyle ilişkilidir. Nörogörüntüleme çalışmaları ile bu modelde birbiriyle bağlantılı üç sinir

ağı açıklanmıştır(89, 90). Birincisi, yönetici denetim ağıdır ve ön singulat girusu içeren orta hat frontal yapılar, yardımcı motor alan ve kaudatı içermektedir. Amaca yönelik davranışın denetimi, hedef ve hata saptama, çatışmaların çözümlenmesi, otomatik yanıtların inhibisyonunu sağlar. İkincisi uyanıklık ağıdır ve sağ frontal lob, sağ paryetal lob ve lokus seruleusunu kapsamaktadır ve uyanıklığın sürdürülmesini sağlar. Üçüncüsü yönelim ağıdır. Her iki üst paryetal lobül ve talamusu içermektedir ve dikkatin yeni uyarana yöneliminden sorumludur. Dikkatin sürdürülmesini sağlayan sağ hemisfer mekanizmalarının DEHB'deki temel belirtileri açıklayabileceği bildirilmektedir (90-93). Davranışsal ketleme (behavioral inhibition) ve durum düzenlemenin (state regulation) DEHB'deki dikkat eksikliği ile açıklanmasını destekleyen araştırmacılar vardır (94). Mesulam'ın açıkladığı dikkat modelinde dikkat, sağ hemisferin baskın role sahip olduğu, üç kortikal odaklı bir ağla açıklanmaktadır. Bu ağın frontal bileşeni dikkatin odaklanması, posterior parietal bileşeni duysal, singulat bileşeni motivasyon ile ilgilidir. Bu bileşenlerden birindeki veya ara bağlantılardaki hasar, karşı tarafta vizyospasyal (görsel uzamsal) ihmal ile sonuçlanabilmektedir (95, 96). Dikkat; hedefe odaklanmak, uyanık kalarak zaman içinde dikkati sürdürmek, uyarı özelliklerini kodlamak, odağı geri çekmek ve değiştirmek gibi bir dizi mental etkinliği içerir. Dikkatin 3 temel bileşeni vardır: odaklanma, dikkatin sürdürülmesi ve yönelim tepkisi (97). Seçici dikkat bir uyarıcının ayırt edici özelliklerinin farkına varılmasını ifade etmektedir. Sürdürülen dikkat, ortaya konan bir faaliyetin icrası sırasında, görevin ya da faaliyetin gerektirdiği kapasite miktarının organizma tarafından tayin edilmesi, belirlenmesi ve dikkatlilik durumunun sürdürülmesidir (97,98). Yönelim tepkisi bir olayın tetiklediği bilginin, canlı tarafından değerlendirilmeye alınmasındaki ilk basamaktır. Uyarılma eşiğinin üzerinde olan, farklı ya da alışılmadık bir uyarıcının araştırılması sürecini ifade etmektedir (99). Yürütücü işlevler bir amaca ulaşmak için uygun problem çözme kurulumunun oluşturulması ve bunun daha sonraki bir amaç için de sürdürülmesi olarak tanımlanabilir (100). Yürütücü işlevler kavramsallaştırma, perseverasyon, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenme, soyutlama yeteneği, akıl yürütme, sorun çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme, tepki ketlemesi gibi zihinsel işlevleri içermektedir (98). Yönetici işlev bozukluklarının sosyal işlevler üzerindeki etkisi, dürtüsel, benmerkezci davranışlar ve kayıtsız tutumlarla kendini göstermektedir (98, 101). Faktör analizleri en az 4 yürütücü işlev tanımlamaktadır: Davranışsal inhibisyon ve yürütme, çalışma belleği, kurulum değiştirme (set shifting) ve enterferans kontrolüdür (102, 103). Barkley (1997) davranışsal inhibisyonu yönetici işlevler içinde merkezi bir konumda ele almakta ve DEHB'nin temel bozukluğunun davranışsal inhibisyon ile ilgili olduğunu öne sürmektedir. Davranışsal inhibisyon; olası bir davranışı ketleme, süregelen bir davranışı ketleme, bozucu tepkinin denetimi olarak belirtilmektedir. Davranışsal inhibisyon ile

ilgili yönetici işlevleri ise çalışma belleği, motivasyon, afekt ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi, dilin içselleştirilmesi, davranışın analizi ve sentezi olarak tanımlamıştır. Bu modele göre inhibisyon kontrol eksikliğinin olması DEHB'li bireylerin davranışlarını daha iyi hale getirmek için diğer yürütücü kontrol stratejilerini kullanmasını engeller(104). Çalışma belleği bilginin kodlanması, çok kısa bir süre depolanması ve bu bilginin amaca yönelik kullanımı için uygun davranışın seçilmesi süreçlerini içerir. Bilginin depolanması, pasif olarak bilginin bir süre akılda tutulması veya aktif olarak işlenmesi ile olur. Bilginin aktif olarak işlendiği durumlarda işlemlenin zorluk derecesine göre yönetici işlevler de devreye girer (105). Baddeley ve Hitch tarafından çalışma belleği için çok bileşenli dinamik bir model ortaya konmuştur. Bu modele göre çalışma belleği bir merkezi yönetici ve onun kontrol ettiği iki köle yapılanmadan (fonolojik döngü ve görsel- mekansal kopyalama) oluşan bir sistemdir. Merkezi yönetici; işlemleri başlatma, dikkati yönlendirme, strateji seçimi, köle sistemlerin ve onlara ayrılan kaynakların yönetilmesi gibi işlevlerden sorumludur (106, 107). Baddeley daha sonra bu üçlü sistem modeline olaysal tampon adını verdiği dördüncü bir bileşen eklemiştir (108). Olaysal tampon sınırlı kapasiteye sahip ve birden çok modalitede (görsel, mekansal, sözel) kodlama yapan bir yapıdır. Görevi iki köle sistemden ve uzun süreli olaysal bellekten gelen bilgiyi bütünleştirme ve geçici bir süre için depolama olarak tanımlanmıştır (109). Çalışma belleğin prefrontal korteks (110), pre-motor alanlar, posterior parietal çağrışım alanları (111) gibi beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Durum düzenleme kuramı (State-regulation Theory) bilgi işleme sürecine doğrudan katılmayan ama onu ihtiyaçlarına göre ayarlayan süreçleri tanımlar. DEHB'de bilgi işleme kapasitesi sağlam fakat durum etkenlerine bağlı kognitif yeteneğin kullanımında sorun olduğu varsayılmaktadır (112-114). Bilişsel-Enerjik Modelde (Cognitive-Energetic Theory/CET), DEHB'nin impulsivite bileşeninin ön planda olduğu ve tepkilerin ertelenmesindeki eksikliğin bozukluğu ortaya çıkardığı öne sürülmektedir (115) . Ertelemeye katlanamama (delay aversion) durumunun hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite belirtilerini açıkladığı ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, DEHB olan çocukların beklemekten hoşlanmama eğilimleri nedeniyle sayıca daha fazla ve daha büyük ödülleri kazanmak yerine, daha erken ulaşılan fakat daha küçük ödülleri aldıkları gözlenmiştir (116). 3-5 yaşındaki okul öncesi DEHB olan çocukların nöropsikolojik işlevlerinin değerlendirildiği çalışmalarda kontrollere göre daha çok inhibisyon eksiklikleri olduğu ve ertelemeye daha çok katlanamadıkları (117, 118), görsel işaretleme testlerinde, görsel ve/veya işitsel dikkat testlerinde (118, 119), motor kontrol, çalışma belleği, sürekli hedefte kalabilme (120) görevlerinde yetersiz performans gösterdikleri saptanmıştır. Görsel ve işitsel dikkat testlerinde ve görsel işaretleme testinde stimulan ilaçların kullanımı sonrası iyileşme bildirilmiştir (118). 5-7 yaş arası okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda

görsel-motor yetenek, çalışma belleği ve dikkat testlerinde de kontrollere göre daha az başarı gösterdikleri saptanmıştır (121, 122). Bazı çalışmalar kognitif disfonksiyon ile dikkat ve hiperaktivite düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermektedir (123, 124). 6-12 yaş arası DEHB olan çocuklarda yapılan nöropsikolojik çalışmalarda, kontrollerle karşılaştırıldıklarında dikkat, sözel öğrenme, çalışma belleği ve kurulum değiştirme, planlama, organizasyon, kompleks problem çözme ve cevap inhibisyonu gibi yürütücü işlevlerde ortalamanın altında veya daha az başarı gösterdikleri saptanmıştır (84, 87, 125-127). Stroop renk-kelime testindeki eksikliklerin, en önemli nöropsikolojik bozulma olduğu görünmektedir (84, 106). Bu test, karıştırıcı bilgiden doğan engellenmenin bastırılmasını gerektirir ve DEHB olan erkek ve kız çocuklarının geniş örneklemelerinde anormal olduğu saptanmıştır (84). 6-20 yaş çocukların değerlendirildiği çalışmalarda çocukluk çağında saptanan yürütücü işlev disfonksiyonları ergenlerde de bildirilmektedir (84, 128). Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalar DEHB'deki nöropsikolojik eksikliklerin, psikiyatrik komorbiditelerin varlığı istatistiksel olarak düzeltildiğinde de devam ettiği yönündedir (129-132). Bu nedenle DEHB'deki nöropsikolojik anormallikler psikiyatrik komorbiditeden bağımsız olarak görülebilmektedir. Cinsiyetler arası farkların incelendiği çalışmalarda kız ve erkek DEHB olan çocuklar arasında nöropsikolojik testlerde önemli farklılık saptanmamıştır (133, 134). Bir çalışmada işleme hızının DEHB olan erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha yavaş olduğu (135), başka bir çalışmada ise DEHB olan kızların erkek çocuklara göre sürekli performans testinde daha az impulsivite hatası yaptığı bildirilmiştir (136). DEHB olan erişkinlerin nöropsikolojik olarak değerlendirildikleri 33 çalışmanın metaanalizinde dikkat, davranışsal inhibisyon ve bellek işlevlerinde bozukluklar saptanmıştır (136). Bir gözden geçirmede de benzer sonuçlar bildirilmiştir (137). Sonuç olarak DEHB olan erişkinlerde gözlenen nöropsikolojik testlerdeki güçlükler, DEHB olan çocukların gösterdiklerine benzerdir, bu da sendromik sürekliliği desteklemektedir. DEHB de sosyal bilişin etkilendiği bilinmektedir. Yüzde emasyon tanıma DEHB de en çok etkilenen sosyal biliş bileşeni olarak görülmektedir. (138) Başarılı emasyon tanıma etkili sosyal fonksiyonlar, akran ilişkileri ve davranışlar için zorunludur. (139). Yüz ifadeleri kognitif kontrol üzerinde, yürütücü ve inhibe edici etkileri olan emosyonel ipuçları taşımaktadır (140, 141). DEHB deki emasyon tanıma bozukluğunun, dikkatsizlik, impulsivite ile mi ilişkili olduğu yoksa sosyal algıdaki spesifik bir bozukluk mu olduğu henüz yeterince anlaşılamamıştır. Literatürde DEHB (+) grubun daha fazla emasyon tanıma hatası yaptığı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksüz ifadeyi tanımakta zorlandığı (142), mutluluk, kızgınlık ve korku ifadelerini tanımada daha kötü olduklarını (143), dikkat eksikliği alt tipinin üzüntü ifadesini daha az tanıdığını (144) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tam olarak netlik kazanmamış olsa da araştırmalar DEHB de emasyon tanıma

kusurları olduğu göstermektedir. Emosyonel yüz ifadelerinin tanınma işleminde amigdala, fusiform korteks, orbitofrontal korteks, superior temporal korteks ve somatosensoriyel ilişkili korteksler gibi beyin bölgeleri yer almaktadır (Adolphs, R. 2002)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Katılımcılar ve Örneklem Seçimi

Araştırmamız bir izlem çalışmasıdır. 7.03.2017-7.01.2018 tarihleri arasında SBU. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Amatem Kliniği'nde yatarak tedavi gören opioid kullanım bozukluğu tanımlı hastalar dahil edildi. Sonrasında hastalar DEHB açısından değerlendirildi. DEHB eş tanısı olan gruba en az 35 hasta olacak şekilde toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara çalışma ekibi tarafından ulaşılarak çalışmaya katılmak için gönüllü onam formlarını imzalamayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı. DEHB tanısı konulan hasta grubuna DEHB ile ilgili bilgi verilerek DEHB tedavisinin çalışma ekibi tarafından başlanmayacağı bilgisi verildi, bu dönem karşılaşabilecekleri riskler anlatıldı ve tedavi başlanması için gerekli yönlendirmeler yapıldı. İlk görüşmenin hem opioid kullanımının hem de hastanın yoksunluk döneminde yaşadığı sıkıntılardan dolayı bilişsel fonksiyonlar üzerine olası olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak opioid arındırma tedavi dozlarının stabilize olması amacıyla yatıştan bir hafta sonra yapılması planlandı.

Araştırmaya Alınma Ölçütleri

- 1-DSM V'e göre Opioid Kullanım Bozukluğu tanısı almış olmak
- 2-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

- 1-Görüşme ile anlaşılır düzeyde mental retardasyonu, bilişsel kusuru ve ağır genel tıbbi duruma bağlı hastalık olması,
- 2-5 yılın altında eğitim almış olması
- 3-Epilepsi ve diğer nörolojik hastalık öyküsü olması
- 4-Birden fazla madde kullanımı olması
- 5-18 yaştan küçük veya 60 yaştan büyük olması

3.2. Araçlar

İlk görüşmede sosyodemografik veri formu, nöropsikolojik testlerden CANTAB Hızlı Görsel

Bilgi İşleme (RVP), CANTAB Emosyon Tanıma Görevi (ERT), CANTAB Cambridge Kumar Testi (CGT), BAPİsoft, Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, Wender Utah Derecelendirme ölçeği (WUDÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) uygulandı. Bu görüşmeler yaklaşık olarak bir saat sürdü ve amatem kliniğinde yapıldı. Tüm testler bir kez uygulandı. Bir ay sonra yapılan ikinci görüşmede opioid kullanım bozukluğu olan kişilerde DEHB tanısının tedavi ve klinik görünümüne olan etkisi araştırıldı. Çalışma gruplarının örneklem büyüklüğü mean difference formülü (www.openepi.com) kullanılarak güç analizi ile hesaplandı. İlgili formül için gerekli kaynak olarak en yakın çalışmanın (35) hasta ve kontrol için ortalama ve standart sapmalar 33.4 ± 5.4 , 31.3 ± 5.7 alınarak hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesi ve yazım sürecinin 7.05.2017-07.07.2018 tarihleri arasında bitirilmesi planlandı.

3.2.1. CANTAB (The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

Cantab bataryası uygulaması kolay olan ve kognisyonun hassas ölçümünü sağlayan bir testtir. Dil bağımsız testler ve dokunmatik ekran teknolojisi ile hızlı ve invazif olmayan kognitif değerlendirme sağlamak ve uzunlamasına olan çalışmalarda kognisyonun zaman süresince izlemi için tekrarlayan testlere imkan tanımaktadır. Bu çalışmada sürdürülebilir dikkat, emosyonel proseleri, karar vermeyi, yaklaşık bir saat süren üç testten oluşmaktadır. CANTAB hassas olmasının yanında daha hızlı ve kolay uygulama yapma imkanı sağlamaktadır. Dil bağımsız testler ve dokunmatik ekran teknolojisi hızlı ve invazif olmayan bilişsel değerlendirme sağlamak ve uzunlamasına olan çalışmalarda tekrarlayan testlere imkan tanımaktadır.

*CANTAB Hızlı Görsel Bilgi İşleme (RVP): sürdürülebilir dikkati hassas ölçen bu test, yanıt doğruluğu, hedef hassasiyeti ve tepki sürelerini içerir.

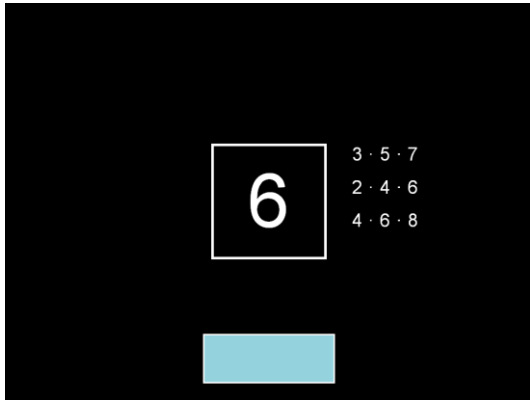
*CANTAB Emosyon Tanıma Testi (ERT): Yüz ifadelerinden duyguları tanımlama yeteneğini. (altı temel duygulanım) ölçmektedir.

*CANTAB Cambridge Kumar Testi (CGT): Öğrenme durumu dışlanarak karar verme-yapma davranışını ölçen bir testtir.

CANTAB Hızlı Görsel Bilgi İşleme (RVP)

Bu test süresince kişilerin basma butonu kullanması gerekmektedir. Test iki aşamadan oluşmaktadır. Test esnasında ekranın ortasında beliren kutucukta 2 ile 9 arasındaki rakamlar bir

dakikada yüz rakam görünecek şekilde hızla değişir. Birinci aşamanın başlangıç bölümünde alıştırma evresi bulunmaktadır. Alıştırma evresinde ekranda görünen bazı işaretler ve talimatlarla kişilere ne zaman butona basmaları gerektiği konusunda ipucu verilir. Testin ilerleyen evrelerinde ipucular azalarak kaybolur ve değerlendirme aşamasına geçilir. Birinci aşamada kişilerden devam eden rakamsal değişiklikler sırasında “3-5-7” sayı dizisini tespit etmesi ve sayı dizisindeki en son rakam olan 7 rakımını gördüklerinde ise basma butonuna basmaları istenir. Testin ikinci aşamasında kişinin tespit etmesi gereken hedef sayı dizini birbirinden farklı olarak üç adet olur. Bunlar; “3-5-7”, “2-4-6”, “4-6-8”dir. Yine kişilerin bu hedef sayı dizilerini gördüklerinde ve son rakam ekranda geldiği anda butona basmaları istenir. Butona basmak için kişilerin baskın ellerini kullanmaları istenir.



Şekil 1. Hızlı Görsel Bilgi İşleme Testi'nin Görseli

ERT CANTAB Duygu Tanıma Testi (ERT)

Bu test esnasında kişilerden ekranda görünen yüz ifadesinin içerdiği duyguyu tanımları istenir. Testin alıştırma evresi bulunmamaktadır. Teste başladıktan sonra, 250 msn süreyle ekranda

beliren yüz ifadesini daha kolay algılamaları için kişilerden ekranın ortasında beliren artı işaretine sürekli bakmaları istenir. Yüz ifadesi kısa süreliğine görüldükten sonra kaybolur ve ekranda altı kutucuk içinde duygu ifadeleri belirir: kızgınlık, iğrenme, korku, şaşırma, mutluluk, üzüntü. Kişilerden gördükleri yüz ifadesindeki duyguyu en iyi tanımlayan kutucuğa dokunmaları istenir. Test 2 bloktan oluşmaktadır. Her blokta toplam 90 yüz ifadesi mevcuttur. Yüz ifadelerinin bazılarındaki duyguları anlamak daha kolay iken bazı yüz ifadelerini anlamak daha zordur.

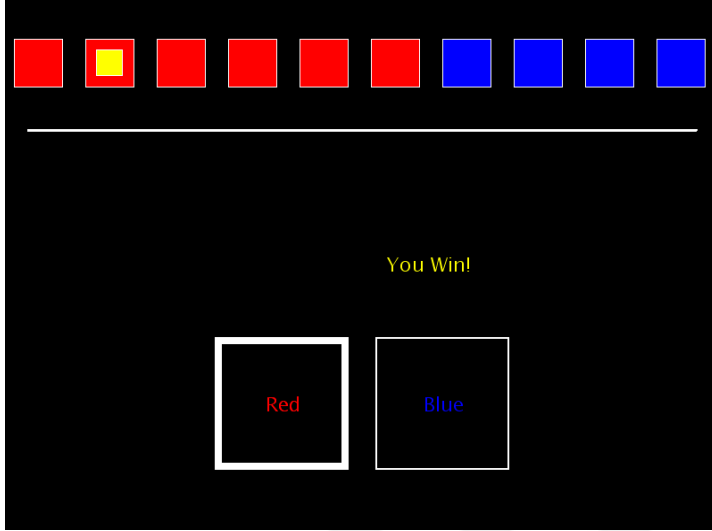


Şekil 2. Duygu Tanıma Testi'nin Görseli

CANTAB Cambridge Kumar Testi (CGT)

Bu testin kısa süreli bir alıştırma evresi bulunmaktadır. Kişiyeye uygulayıcı tarafından bilgisayar ekranının üst kısmında yer alan ve testin her aşamasında rastgele farklı oranlarda bilgi sağlanır. Testin başında kişiyeye belli bir puan bilgisayar tarafından verilir ve kişiyeye bu puanını arttırmayı hedefler. Testin bir bölümünde ('Artan') ilk önce en küçük bahisten sırayla büyük bahse doğru kişiyeye seçimini yapana kadar artış olur. Testin ikinci bölümünde ('Azalan') ilk önce en büyük bahisten sırayla azalan bahse doğru kişiyeye seçimini yapana kadar azalma olur. Bu testte dört performans değerlendirilir; muhakeme süresi ile kişiyenin sarı simgenin hangi kutuda olduğuna karar verme süresi (burada sürenin kısa olması dürtüsellik olarak değerlendirilmemektedir, uygun yanıt seçimini daha kısa sürede tamamlaması olarak değerlendirilmektedir), uygun yanıt seçim oranı ile kişiyenin en olası seçim yapabilme becerisi (örn; oransal olarak sayısı en yüksek renkteki

kutuyu seçmesi 9:1 de 9 seçimi,8:2 de 8 seçimi gibi), toplam bahis yüzdesi ile kişinin en olası seçimi yaptıktan sonra oynadığı bahislerin ortalaması ve son olarak dürtüselliğin ölçümünü sağlayan ‘Artan’ ve ‘Azalan’ bahislerin her ikisinde erken seçim yapma derecesi (örn; ‘Artan’ bölümde en küçük bahis, ‘Azalan’ bölümde en yüksek bahisle oynama) değerlendirilmektedir.



Şekil 3. Cambdrige Kumar Testi ‘nin Görseli

3.2.2. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

(Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-Report Scale) (ASRS) Dünya Sağlık Örgütü’nün Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS) 9’ar soruluk ‘dikkat eksikliği’ ve ‘hiperaktivite/dürtüsellik’ olmak üzere iki alt ölçekten oluşmuştur. Her bir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği beşli Likert tipinde cevaplanan bir öz bildirim ölçeğidir. Kessler ve arkadaşları ilk 6 sorudan oluşan A bölümünden 4 ve üzeri puan alan kişilerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu açısından değerlendirilmeleri gerektiğini bildirmişlerdir. Her iki 9 soruluk alt ölçek için 24 puan ve üzeri yüksek olasılıkla DEHB, 17-23 puan alanların olasılıkla DEHB, 0-16 puan alanların DEHB olmadıkları kabul edilir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (145).

3.2.3. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği

WUDÖ, erişkinlerin çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye yönelik değerlendirebilmek için 1993'te geliştirilmiştir. İlk olarak, DEHB belirtilerini 61 madde ile değerlendiren ölçek, daha sonra

DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 maddesinden oluşan şekline kısaltılmıştır. Her bir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği beşli likert tipinde cevaplanan bir öz bildirim ölçeğidir. WUDÖ'un hem DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği hem de DEHB hastalarının psikofarmakolojik tedavi sonuçlarını değerlendirebildiği gösterilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak 36 ve üzeri alındığında; duyarlılık %82,5, özgüllük %90,8 olarak bildirilmiştir (146).

3.2.4. BAPİ (Bağımlılık Profili İndeksi)

BAPİ Soft; alkol ve madde kullanıcılarında risk ve ihtiyaçları saptayan, bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmasına katkıda bulunan, internet tabanlı yazılımla çalışan bir ölçektir. Ölçek Kültegin Ögel, Cüneyt Evren, Figen Karadağ ve Defne Tamar Gürol tarafından geliştirilmiştir. BAPİ Soft, Bağımlılık Profil İndeksi'nin (BAPİ) çevrimiçi uygulamasıdır. BAPİ Soft, kendi kendine değerlendirme formunu ve ölçeğini içerir ve alkol madde kullanan kişi görüşme formunu bilgisayar ortamında kendisi doldurur. Doldurma işlemi bittikten sonra görevli bilgisayar ortamında BAPİ Soft aracılığıyla kişinin risk ve ihtiyaçlarını ortaya döker ve buna uygun bir tedavi planı hazırlar. BAPİ Soft'ta yer alan sorular sistemde sesli olarak sorulduğu için aynı zamanda görüşmeci tarafından doldurulan formların bazı özelliklerini de taşımaktadır. BAPİ Soft, BAPİ Klinik Formunun içerdiği soru alanlarına ek olarak alkol-madde kullanım öyküsünü, sosyoekonomik durumu, aile ilişkilerini, yasal durumu, fiziksel sağlık ve hastanın güçlü yanlarını sorgulamaktadır. Programın içerdiği ve ölçtüğü başlıklar şunlardır: Bağımlılık özellikleri: Kullanılan alkol/madde cinsi, sıklık ve miktarları ile başlama yaşı, Bağımlılık tanı ölçütleri, Kullanılan alkol/maddenin yaşam üstüne olan etkisi, Madde bırakma motivasyonu, Şiddetli madde isteği, Bağımlılık şiddeti, Tedavi öyküsü, Damar yoluyla madde kullanımı, İkame tedavi kullanımı, Ruhsal durum: Depresyon, Anksiyete, İntihar, Ruhsal tedavi öyküsü, Kişilik özellikleri: Öfke kontrol sorunu, Dürtüsellik, Yenilik arama davranışı, Güvenli davranış eksikliği, Aile ve sosyal ilişkiler: Eş ilişkileri, Ebeveyn ilişkileri, Yasal durum: Denetimli serbestlik öyküsü, Geçmiş cezaevi öyküsü, Fiziksel sağlık: Genel değerlendirme, Kullandığı ilaçlar, Bulaşıcı hastalıklar, Sosyoekonomik durum: Eğitim düzeyi, Yaşadığı yer, Birlikte yaşadığı kişiler, Çalışma hayatı, Ekonomik durum, Arkadaşlar arasında madde kullanımı, Güçlü yanlar: Eş ilişkileri, Anne baba ilişkileri, Arkadaşlar arasında madde kullanmayan kişilerin varlığı, Alkol/madde kullanımını sorun olarak görme, Bırakma motivasyonu.

3.2.5. Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF)

Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan BIS, geçen 50 yıl içinde çok sayıda revizyona uğramıştır. En son formu olan BIS-11 1995 yılında çalışmalarda geniş bir şekilde kullanılmıştır. BIS-11 puanları normal popülasyonda yapılan çalışmalarda davranış ve kişilik özellikleri ile ilişkili bulunmuştur. Basitlik ve hızlı uygulanabilir olması nedeni ile depresyon, bipolar bozukluk, alkol ve madde kullanım bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda yaygın şekilde uygulanmıştır. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması, Tamam ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (147) .

3.3. İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uygun olmayan sayısal verilerin iki örneklem grubu arasındaki istatistiksel değerlendirmesinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin iki örneklem grubu arasındaki istatistiksel değerlendirmesinde Student t testi kullanıldı. Her iki değişkenin de normal dağılıma uyması durumunda sayısal değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkisi Pearson Korelasyon Analizi; değişkenlerden en az birisinin normal dağılıma uymaması durumundaysa Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirildi. Mevcut ilişki varlığında aracılık rolünün gösterilmesinde kısmi korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher Testi kullanıldı. Önceki analizlerde belirlenen faktörler kullanılarak, sonuç değişkenini (erken yanıt) etkileyen bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında değişen 7'si kadın 93'ü erkek olmak üzere, amatem kliniğinde yatarak tedavi gören 100 opioid kullanım bozukluğu hastası dahil edildi. Sosyodemografik verileri, klinik özellikleri ve CANTAB bataryasıyla değerlendirilen bilişsel işlevleri bakımından, DEHB olan ve olmayan, ayrıca erken remisyona giren ve olmayan şekilde hasta grupları oluşturularak elde edilen veriler birbirleriyle karşılaştırıldı.

4.1. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların sosyodemografik veriler klinik özellikler ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması

Grupların karşılaştırmaları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. DEHB olan ve olmayan grupların sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

		DEHB (-)	DEHB (+)	Toplam	p
Yaş (ort.±SS)		28,46±7,9	27,34±6,6	28,04±7,5	0,60
Cinsiyet	Kadın(n)	4	3	7	0,65
	Erkek(n)	61	32	93	
Eğitim	İlköğretim (n)	45	28	73	0,24
	Lise ve üst(n)	20	7	27	
Medeni durum	Evli (n)	16	7	23	0,60
	Diğer (n)	49	28	77	

ort: ortalama, SS: standart sapma, DEHB (+) : Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu eş tanısı olan, DEHB(-) : Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu eş tanısı olmayan

DEHB eş tanısı olan ve olmayan opiyat kullanım bozukluğu tanılı hasta grupları arasında yaş, eğitim seviyesi, cinsiyet, medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

DEHB eş tanısı olmayan grubun yaş ortalaması 28.46±7.9 ve DEHB eş tanısı olan grubun yaş ortalaması 27.34±6.6 olarak saptandı (p: 0,603). Cinsiyet açısından DEHB eş tanısı olmayan 65 hastanın 4'ü kadın ve 61'i erkek, DEHB eş tanısı olan 35 hastanın, 3'ü kadın, 32'si erkektir (p:0.603). Medeni durum açısından DEHB eş tanısı olmayan grubun 16'sı evli 49'u bekar, DEHB eş tanısı olan grubun 7'si evli, 28'i bekar olarak saptandı (p:0,601). Eğitim seviyesi açısından DEHB eş tanısı olan hastaların 7'si ilköğretim mezunu, 21'i ortaokul mezunu, 7'si ise lise mezunu ve

üstüdür, DEHB eş tanısı olmayan hastaların ise 12'si ilkokul mezunu, 33 ü ortaokul mezunu ve 20 si lise mezunu ve üstüdür (p:0,247).

DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların klinik özelliklerin karşılaştırması tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların klinik özellikler bakımından karşılaştırılması

	DEHB (+)	DEHB (-)	p
Erken remisyon (+) (n)	6	10	0,819
BIS-Motor Dürtüsellik	4.5±2.9	2.8±1.9	0,002*
BIS-Plansızlık	6.5±1.8	5.2±1.8	0,002*
BIS-Dikkatsel Dürtüsellik	6.5±1.8	5.2±1.8	0,003*
BIS-Toplam Dürtüsellik	18.8±4.3	15,5±3.6	<0,001 **
ASRS-DE	2,41±4.6	9,6±5,09	<0,001**
ASRS-HI	19,8±5,2	9,8±5,7	<0,001**
ASRS-Toplam	48,4±7,5	19,4±8.5	<0,001**
WUDÖ	43,3±17,01	26,7±13,2	<0.001**
BAPİ-Mady	2,8±1.3	2,3±1,3	0,06
BAPİ-Tanı	17,8±2,9	17,4±3,5	0,56
BAPİ-Crav	11,5±2,06	10,3±2,9	0,03*
BAPİ-Yaşam	33,5±5,6	32,7±5,5	0,44
BAPİ-Motiv	11,05±1,39	10,6±1,4	0,14
BAPİ-Total	17,4 ±3,5	14,3±1,7	0,03*

*p<0,05 düzeyinde anlamlıdır, <0.001** p<0,001 düzeyinde anlamlıdır,DEHB(+): Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı Olan, DEHB(-): Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı Olmayan, , BIS: Barrat Dürtüsellik Ölçeği, ASRS-DE: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği-Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği , ASRS-HI: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği-Hiperaktivite İmpulsivite alt ölçeği, ASRS-total: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği toplam , WUDÖ: Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği, BAPİ-Mady: Bağımlılık Profil İndeksi madde kullanım özellikleri, BAPİ-Tanı: Bağımlılık Profil İndeksi Tanı, BAPİ-Crav: Bağımlılık Profil İndeksi Aşırma Şiddeti, BAPİ-Yaşam: Bağımlılık Profil İndeksi Maddenin Yaşam Üzerine Olan Etkileri, BAPİ-Motiv: Bağımlılık Profil İndeksi Bırakma Motivasyonu, BAPİ-total: Bağımlılık Profil İndeksi Toplam

DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupları klinik özellikler bakımından karşılaştırıldığında; erken remisyona girdiğini saptadığımız 16 hastadan, altısı DEHB eş tanısı olan, on tanesi ise DEHB eş tanısı olmayan gruptandır (p: 0,819). DEHB eş tanısı olan grubun DEHB eş tanısı olmayan gruba göre; BIS-KF ile bakılan motor dürtüsellik (p:0,002), plansızlık (p:0,002), dikkat dürtüsellliği (0,003) total dürtüsellik (p<0,001)** puanlarında anlamlı farklılık saptandı. ASRS-DE ve ASRS-HI ve ASRS toplam, WUDO puanları karşılaştırıldığında DEHB eş tanısı olan grubun (2,41±4.6)-(19,8±5,2)-(48,4±7,5)-(43,3±17,01) eş tanısı olmayan gruptan (9,6±5,09)-(9,8±5,7)-(19,4±8.5)-

(26,7±13,2) tüm puan türleri açısından istatistiksel olarak çok anlamlı derecede daha yüksek puanlar aldığı görüldü. (p<0,001)**

Bağımlılık profil indeksi (BAPİ)'nin alt ölçek puanları karşılaştırıldığında; DEHB eş tanısı olan grubunun, yalnızca BAPİ-aşırma (11,5±2,06) puanının (p: 0,03) ve BAPİ-toplam puanının (14,3±1,7) ise diğer gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p: 0,03)

DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırması tablo 3'te gösterilmiştir..

Tablo 3. DEHB eş tanısı olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması

	DEHB (+)	DEHB (-)	p
ERT toplam doğru (%)	5,28±1,19	5,84±1,06	0,02*
ERT Mutluluk tanıma	7,89±1,37	8,01±1,35	0,73
ERT Üzgünlük tanıma	5,82±1,71	6,44±1,48	0,09
ERT Kızgınlık tanıma	4,82±1,63	5,33±1,33	0,2
ERT Şaşkınlık tanıma	5,65±2,46	5,95±2,1	0,74
ERT İğrenme tanıma	3,80±2,67	4,87±2,24	0,03*
ERT Korku tanıma	3,71±1,93	4,43±1,64	0,04*
ERT yanıt süresi(sn)	2,55±1,73	2,12±1,11	0,31
RVP A Hedef dizini saptama	0,85±0,06	0,86±0,07	0,24
RVP B Yanlış dizinde basma	0,65±0,4	0,72±0,36	0,26
RVP toplam hata	1,19±4,66	1,17±5,43	0,85
CGT Karar verme kalitesi	0,72±0,17	0,79±0,17	0,05*
CGT Ödül erteleme	0,25±0,36	0,27±0,33	0,76
CGT Muhakeme süresi	2,72±1,42	2,55±8,66	0,76

DEHB (+): Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı Olan, DEHB (-): Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı Olmayan, ERT: Duygu tanıma testi (Emotional Recognition Task) ,RVP: Hızlı Görsel İşleme Testi (Rapid Visual Processing Test) CGT :Cambdrike Kumar Testi (Cambdrike Gambling Task)

Her iki grubu bilişsel test puanlarıyla karşılaştırdığımızda; ERT'de, mutluluk, üzgünlük, kızgınlık va şaşkınlık duygularını tanıma test puanları açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı,

iğrenme tanıma ve korku tanımada DEHB eş tanısı olmayan grubun ($4,87\pm 2,24$) ve ($4,43\pm 1,64$) DEHB eş tanısı olan gruba göre ($3,80\pm 2,67$) ve ($3,71\pm 1,93$) daha yüksek puanlar aldığı ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p:0,03$), ($p: 0,04$). ERT toplam puanlarına bakıldığında da DEHB eş tanısı olmayan grubun puanlarının ($5,84\pm 1,06$), DEHB eştanısı olan gruptan ($5,28\pm 1,19$) anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p: 0,02$).

RVP testi puanlarına bakıldığında; RVP A (hedef dizini saptama) ve RVP B (yanlış dizinde basma) puanları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken ($p: 0,24$), ($p:0,26$), karar verme kalitesi (decision making quality) test puanları açısından DEHB eştanısı olmayan grubun puanlarının ($0,79\pm 0,17$), DEHB eştanısı olan gruptan ($0,72\pm 0,17$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p: 0,05$).

4.2. Erken Remisyon Olan ve Olmayan Grupların Sosyodemografik Veriler, Klinik Özellikler ve Bilişsel İşlevler Bakımından Karşılaştırılması

Erken remisyon olan ve olmayan grupların sosyodemografik veriler ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması karşılaştırması tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 100 hastadan, 71 tanesi toplam 21 günlük yatarak tedavi süresini tamamlayabilmiş, 29 hasta ise zamanından önce taburcu edilmek zorunda kalmıştır (uyumsuzluk, servis kurallarını ihlal etme, erken taburculuk talebi vb.). Yeterli süre yatarak tedavi görmeyi başaramayan 29 hastanın 13 tanesinin DEHB eş tanısı olan hastalar olduğu görülmüştür. Yatarak tedaviyi tamamlayan ve tamamlayamayan hastalar arasında DEHB eş tanısı olup olmaması açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p: 0,188$).

Erken remisyon olan ($n=16$) ve olmayan ($n=84$) gruplar sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırıldıklarında; cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p: 0,27$). Eğitim seviyesi bakımından ilköğretim mezunu olan ve lise ve üstü eğitim seviyesi olan şekilde iki gruba ayrıldığında; erken remisyon grubunda oransal olarak daha fazla ilköğretim mezununun olduğu, erken remisyon olmayan grupta eğitim seviyesinin daha düşük olduğu görüldü ($p: 0,041$). Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p: 0,120$).

Tablo 4. Erken remisyon olan ve olmayan grupların sosyodemografik veriler ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması

	Erken Remisyon (+)	Erken Remisyon (-)	p
DEHB (+) (n)	6	29	0,819
Cinsiyet (n)			0,270
Kadın	0	5	
Erkek	16	78	
Eğitim seviyesi (n)			0,041*
İlköğretim	15	58	
Lise ve üstü	1	26	
Yaş (ort. ±ss)	31,4±9,5	27,42±6,89	0,120
Medeni durum (n)			0,133
Evli	6	17	
Diğer	10	67	
BIS-motor dürtüsellik	3,25±3,06	3,50±2,36	0,411
BIS-plansızlık	5,93±1,87	5,65±1,97	0,653
BIS-dikkatsel dürtüsellik	5,93±1,87	5,65±1,97	0,653
BIS-toplam dürtüsellik	16,18±4,77	16,80±4,14	0,593
ASRS-DE	15,25±7,8	13,57±7,5	0,419
ASRS-HI	12,31±5,9	13,53±7,0	0,515
ASRS-total	27,56±12,9	27,10±13,4	0,901
WUDÖ	30,25±13,2	32,9±17,1	0,548
BAPİ-mady	2,47±1,41	2,53±1,34	0,882
BAPİ-tanı	17,06±3,29	17,6±3,38	0,521
BAPİ-crav	9,87±2,33	10,97±2,79	0,094
BAPİ-yaşam	32,12±4,67	33,21±5,70	0,396
BAPİ-motiv	10,93±1,12	10,79±1,46	0,968
BAPİ-total	13,40±1,65	13,87±1,91	0,367

*p<0,05 düzeyinde anlamlıdır, DEHB(+): Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Eş Tanısı Olan, BIS: Barrat Dürtüsellik Ölçeği, ASRS-DE: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği-Dikkat Eksikliği alt ölçeği, ASRS-HI: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği-Hiperaktivite İmpulsivite alt ölçeği, ASRS-total: Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirimli Ölçeği toplam, WUDÖ: Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği, BAPİ-mady: Bağımlılık Profil İndeksi madde kullanım özellikleri, BAPİ-tanı: Bağımlılık Profil İndeksi tanı, BAPİ-crav: Bağımlılık Profil İndeksi Aşırma Şiddeti, BAPİ-yaşam: Bağımlılık Profil İndeksi Maddenin Yaşam Üzerine Olan Etkileri, BAPİ-motiv: Bağımlılık Profil İndeksi Bırakma Motivasyonu, BAPİ-total: Bağımlılık Profil İndeksi Toplam.

Erken remisyon olan (n=16) ve olmayan (n=84) gruplar sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırıldıklarında; cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p: 0,27). Eğitim seviyesi bakımından ilköğretim mezunu olan ve lise ve üstü eğitim seviyesi olan şeklinde iki gruba ayrıldığında; erken remisyon grubunda oransal olarak daha fazla ilköğretim

mezununun olduğu, erken remisyon olmayan grupta eğitim seviyesinin daha düşük olduğu görüldü (p: 0,041). Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p: 0,120).

Medeni durum bakımında evli olanlar ve diğerleri biçiminde ayırım yapıldığında; erken remisyon olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p:0,133).

Klinik özellikler bakımından her iki grup karşılaştırıldığında; BIS, ASRS, WUDÖ, BAPİ ölçekleri ile saptanabilen anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).

Erken remisyon olan 16 kişiden 6 kişinin, erken remisyon olmayan grupta 84 kişiden 29 unun DEHB eştanısı olduğu görülmüştür, aralarında DEHB eş tanısı olan birey sayısı bakımından anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,819).

Bilişsel test puanları bakımından ERT ve CGT de iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar karşılaştırıldığında erken remisyonunda olan grubun RVP A skorlarının erken remisyonunda olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. (p: 0,041)

Erken remisyon olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Erken remisyon olan ve olmayan grupların bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılması

	Erken Remisyon (+)	Erken Remisyon (-)	p
ERT toplam doğru	5,81±1,21	5,61±1,12	0,515
ERT mutluluk tanıma	8,39 ±1,23	7,88±1,33	0,095
ERT üzgünlük tanıma	6,41±1,62	6,19±1,58	0,409
ERT kızgınlık tanıma	5,25±1,40	5,14±1,47	0,688
ERT şaşkınlık tanıma	6,29±1,82	5,76±2,30	0,460
ERT iğrenme tanıma	4,22±2,14	4,55±2,51	0,632
ERT korku tanıma	4,33±1,76	4,15±1,79	0,651
ERT yanıt süresi	2,46±1,04	2,24±1,42	0,255
RVP A Hedef dizini	0,88±0,06	0,85±0,067	0,041*
RVP B Yanlış dizinde	0,72±0,43	0,69±0,36	0,461
RVP toplam hata	1,01±6,07	1,21±4,94	0,246
CGT karar verme kalitesi	0,75±0,18	0,77±0,17	0,814
CGT ödül erteleme	0,11±0,38	0,29±0,32	0,061
CGT Muhakeme süresi	2,58±1,14	2,62±1,08	0,659

ERT: Duygu tanıma testi (Emotional Recognition Task) , RVP: Hızlı Görsel Bilgi İşleme Testi(Rapid Visual Processing Test), CGT :Cambdridge Kumar Testi (Cambdridge Gambling Task)

4.3. Erken remisyonu öngörebilecek regresyon modelinin oluşturulması ve değerlendirilmesi

Erken remisyon varlığının öngörücüleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Erken remisyon varlığının öngörücüleri

	B	S.E	Wald	95.0% C.1.for β coefficient	p
Yaş	0,176	0,063	7,839	1,054 – 1,350	0,005
Eğitim seviyesi	-3,867	1,410	7,519	0,001 – 0,332	0,006
RVP A	21,211	7,656	7,676	495,721 – 5,352	0,006
DEHB (+)	-0,075	0,723	0,011	0,225 – 3, 831	0,92
ERT	-0,045	0,029	2,362	0,903 – 1,012	0,12
İğrenme seçme sıklığı					
CGT	-1,743	0,939	3,450	0,028 – 1,101	0,06
Ödül erteleme					
Constant	-19.395	6,992	7,695		

RVP A: Hızlı Görsel İşleme-hedef dizini saptama, ERT: Duygu Tanıma Testi, CGT: Cambridge Kumar Testi

Çalışmamızın bulgularına göre erken remisyon ile ilgili olabileceği düşünülen ve erken remisyonunda olan/olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan yaş, eğitim seviyesi, RVP A puanı, DEHB eşanı varlığı, iğrenme seçme sıklığı puanı, CGT ödül erteleme puanı değişkenleri ile yapılan regresyon modeli sonuçları tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu modelin ($\chi^2:0.390$, $df :6$, $p= 0.006$) erken remisyonu (%86.9 doğrulukla) öngördüğü saptandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yatarak tedavi görmekte olan DEHB eş tanısı olan ve olmayan opioid kullanım bozukluğu hastaları BAPİ, dürtüsellik ve bilişsel işlevler açısından karşılaştırılarak yatarak tedavi gören opiat kullanım bozukluğu hastalarında DEHB eş tanısının sosyodemografik, klinik ve bilişsel veriler üzerinde etkili olup olmadığına bakıldı. İzlemde ise hastalar erken remisyona giren ve giremeyen şeklinde iki gruba ayrılarak aralarındaki farklar ve iyileşmenin yordayıcıları olabilecek etmenler araştırıldı.

5.1. DEHB Eş Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

DEHB eş tanısı olan erişkinlerde kendine güven azlığı, uzun dönem ilişkilerde başarısızlık, boşanma oranlarının iki kata kadar daha yüksek olduğu ve daha az kalıcı ilişkiler kurdukları gösterilmiştir (71,72). Demografik veriler incelendiğinde DEHB eş tanısı olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda DEHB eştanısı olan grubun, anlamlılık düzeyinde olamamakla birlikte DEHB eştanısı olmayan gruba göre daha azının evli olduğu görüldü.

5.2. DEHB Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikler Bakımından Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı çalışmalarda DEHB tanılı hastaların, DEHB grubunun daha dürtüsel olduğu gösterilmiştir (148). Araştırmamızda DEHB eştanısı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada DEHB tanısına ilişkin ölçeklerde ve dürtüsellik ölçeklerinde iki grup arasında belirgin farklar bulundu. Barratt motor dürtüsellik, plansızlık ve dikkatsel dürtüsellik alt ve toplam puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Literatürde, DEHB şiddeti ile aşerme şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu gösteren çalışmalar vardır (149). Ayrıca ilişki nörogörüntüleme çalışmalarıyla, DEHB ile MKB-aşerme ve MKB-dürtüsellik arasında biyolojik bağlantılar da olduğunun gösterilmesiyle de desteklenmiştir (150). MKB tedavi direnci ve yineleme açısından aşerme ve dürtüsellüğün risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (151,152). Her iki grubun BAPİ ile yapılan değerlendirmelerinde, DEHB eştanısı olan grubun aşerme şiddeti, DEHB eştanısı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. DEHB (+) hastaların bağımlılık tedavisine daha dirençli oldukları ve erken yineleme oranlarının daha fazla olduğu hipotezimiz literatür bilgisi ile uyumlu olduğu ancak erken remisyon açısından DEHB (+) ve (-) gruplar oranlarının farklı olmadığı görüldü. İki grup arasında relaps

sıklığı açısından fark saptanamamış olması ‘erken remisyon başlığında daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde bağımlılık profillerinin, araştırıldığı birçok çalışmada DEHB (+) grubun, bağımlılık şiddeti, yaşam kalitesi üzerine olan etkileri gibi birçok alanda daha yüksek puanlar aldıkları saptanmıştır (68,71,153). Dehb (+) grubun bapı’de tüm alt ölçeklerden daha yüksek puan aldığı, bu farklılığın sadece aşırma ve bağımlılık şiddeti alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

5.3. DEHB Olan ve Olmayan Grupların Bilişsel İşlevler Bakımından Değerlendirmesi

DEHB tanısı almış olan bireylerin basit dikkat, dikkati sürdürme gibi konularda sağlıklı kontrollerden farklı oldukları gösterilmiştir (154,155). DEHB (+) grupta, emosyon tanıma ve karar verme puanlarını anlamlı derecede düşük bulundu, ancak (+) ve (-) gruplar arasında odaklanma ve dikkati sürdürme açısından anlamlı fark bulunmaması, DEHB (+) grubun dikkati sürdürme ve odaklama hipotezimizi karşılamazken, emosyon tanıma ve karar verme test puanları daha düşük olduğu hipotezimiz karşılandı. DEHB’nin en temel özelliklerinden biri olan ‘dikkat-dikkati sürdürme’ bakımından iki grup arasında fark saptanamaması beklenmeyen bir bulgudur. Geçmiş çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda örneklemin opiat kullanım bozukluğu ve DEHB gibi özel bir komorbidite grubundan olması ve tüm hastaların buprenorfin tedavisi altında olmasından kaynaklanıyor olabilir. Buprenorfin ile tedavi edilen opiat kullanım bozukluğu hastalarının dikkat ve dikkati sürdürmelerinde sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmada farklılık saptanamamıştır (156), bu buprenorfinin bizim çalışmamızdaki DEHB (-) grubun dikkat-dikkati sürdürme fonksiyonunu bozmadığı anlamına gelir aynı zamanda buprenorfin kompleks farmakolojik yapısı ile dopaminerjik regülasyon yaparak DEHB semptomlarını azaltıyor olabilir (157).

DEHB (+) bireylerin, karar verme bilişsel işlevinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda daha düşük puan aldıkları gösterilmiştir. DEHB (+) bireyler metilfenidat ile tedavi edildiklerinde, plasebo verilenlere göre, CGT’de daha konservatif bahis yüzdeleri oynamışlar fakat sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yine de DEHB grubu daha kötü kararlar vermiş, bahislerini daha impulsif oynamış, kazanma olasılığını göz önünde bulundurarak bahis ayarlaması yapmaları daha az bulunmuştur. Tedavi DEHB (+) bireylerde, daha konservatif bahis oynamayı sağlamasına karşın, karar verme bozukluklarını iyileştirmemiştir (158). Bulgularımız daha önceki çalışmalar ile

uyumlu olarak, DEHB (-) grubun karar verme test puanları DEHB (+) gruptan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Negatif emosyonların algılanmasındaki bozukluk, potansiyel olarak kişilerarası ilişkilere zarar vericidir. Bundan dolayı DEHB tanılı yetişkinler önemli sosyal ipuçlarını iletişimin gidişatını bozacak şekilde kaçırmaları, bu da olumsuz bir sonuca yol açabilir. Agresif davranışların DEHB ile yakından bağlantılı olduğu bilinmektedir (159). Sosyal bilişte iyileştirme yapılabilirse, agresif davranışların da önüne geçmek mümkün olabildiği iddia edilmektedir. DEHB tanılı bireylerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı 'emosyon tanıma' ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Yüksüz ifadeyi tanımada (142), mutluluk, kızgınlık ve korku ifadelerini tanımada (160), DE alt tipinin üzüntü ifadesini tanımada bozulma olduğu gösterilmiştir (144). Manchester'da yapılmış bir tez çalışmasında, DEHB tanılı bireylerden, DEHB tedavisi almayan grubun, tedavi alan grupla karşılaştırıldığında üzümlük, kızgınlık, korku, iğrenme gibi negatif emosyonları tanımada daha kötü olduklarını, fakat DEHB tedavisi aldıktan sonra bile kızgınlık ve iğrenme ifadeleri kontrol grubuna oranla daha az tanıyabildikleri gözlenmiştir. Çocuklarla yapılmış çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir (161,162,163). Çalışmamızda, yüzde emosyon tanıma test puanları karşılaştırıldığında DEHB tanısı (+) grubun, mutluluk, üzümlük, kızgınlık emosyonlarını tanımada istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da daha kötü oldukları, iğrenme ve korku tanıma da ise farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye çıktığı görülmüştür. Toplamda ise DEHB tanısı (+) grup daha az sayıda doğrulukta emosyon tanıyabilmiştir. Çalışmamızda kızgınlık emosyonu tanımada DEHB tanısı (+) ve (-) grup arasında fark saptanmamış olması, hastaların testlere katıldıkları sırada opioid arındırma tedavisi olarak almakta oldukları buprenorfinin mü reseptörlerine etkisi ile açıklanabilir. Morfinin denekler üzerinde emosyon tanımaya olan etkileri araştırıldığında açık kızgınlık emosyonunun tanınmasını etkilemeksizin, örtük ve nötral kızgınlık emosyonu tanımada azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Düşük bir μ -agonist dozunun, örtük yüz ifadeleriyle öfkeyi algılama eğilimini azalttığı sonucu, μ -opiooidlerin sosyal güvene aracılık ettiği ve tehdit işaretlerine olan duyarlılığı azalttığı düşüncesi ile tutarlıdır (164). Ancak DEHB tanısı alan bireyler karşıladıkları tanı kriterlerine göre ve sendromun karakteristik özelliklerinin dağılımına göre kendi içlerinde de oldukça heterojen bir gruptur (165). Ayrıca DEHB tanısı almış erişkinlerde ek tanılar gibi birçok karıştırıcı faktörün de testlerden elde edilecek sonuçlara etkide bulunabileceği unutulmamalıdır (166).

5.4. Erken Remisyon Olan ve Olmayan Grupların Sosyodemografik Veriler, Klinik Özellikler ve Bilişsel İşlevler Bakımından Karşılaştırması.

Bir diğerk hipotezimiz, tedaviyi bırakan veya yineleme yaşıyan bireylerde, remisyon (erken) yaşıyan bireylerde göre DEHB eş tanı oranları daha fazla ve yüzde emosyon tanıma (bilişsel test) puanları daha düşüktür şeklinde tanımlanmıştır. Bu özel komorbidite (opiat kullanım bozukluğu+DEHB) grubunda eroin bağımlısı hastalarla çalışma yapmanın zorlukları nedeniyle, az sayıda çalışma yapılmıştır. Opiod kullanım bozukluğu hastaların yetişkin dönemlerinde süregiden DEHB semptomları hakkında, tedavide kullanılan ilaçların karıştırıcı etkisi ve eşlik edebilen diğerk psikiyatrik bozukluklar nedeniyle oldukça kısıtlı veri mevcuttur (167). DEHB (+) ve (-) alkol kullanım bozukluğu hastalarının bir yıl süre izlendiği bir çalışmada, DEHB (+) hastaların daha az remisyona girdikleri, daha kısa sürede relaps yaşadıkları gösterilmiştir (168). Buna benzer şekilde, alanyazında alkol, kokain, kannabis kullanım bozukluğu hastaları ile yapılmış ve DEHB (+) grubun daha kötü klinik özellikler, daha sık relaps ve daha uzun süre madde kullanım bozukluğu yaşadıklarını gösteren birçok çalışma vardır (5-7). Ancak doğrudan arındırma tedavisi altındaki DEHB (+) ve (-) opiat kullanım bozukluğu hastalarının incelendiği az sayıda çalışma vardır, Lugoboni ve ark. tarafından 2017 de eroin kullanım bozukluğu hastalarının incelendiği kesitsel bir çalışmada; DEHB (+) hastalardan metadon (opioid reseptörlerinin tam agonisti) ile tedavi edilenlerde buprenorfin (parsiyel agonist) ile tedavi edilenlerden daha fazla DEHB semptomu olduğu görülmüş. Bu durumun iki şekilde açıklaması olabileceği düşünülmüş; 1. Daha önce metadon ile yapılan çalışmalarda buprenorfine göre tedavi başarısı daha yüksek saptandığı bilinmektedir (169), bu bilgi ile ilişkili olarak klinisyenler bağımlılık şiddeti fazla olan hastalarda metadon reçete etmeyi tercih etmiş olabilirler -bizim çalışmamızda hastalar BAPİ ile değerlendirilmiş, ve ER (+) ve (-) gruplar arasında bağımlılık şiddeti açısından fark bulunmamıştır- 2. Buprenorfin parsiyel agonist olmasının ötesinde kompleks etki mekanizmasıyla dopaminerjik bir regülasyon sağlamış olabilir. (170,171).

Elde ettiğimiz sosyodemografik, klinik ve bilişsel işlev verileri ER (+) ve ER (-) gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışmamızın sosyodemografik verilerine göre; ER (-) grubun eğitim seviyesi ER (+) gruptan daha yüksek saptandı. Klinik veriler bakımından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Bilişsel işlevlerden yalnızca dikkati sürdürme test puanı ER (+) grupta ER (-) gruba göre daha yüksek saptandı. Emosyon tanıma test puanları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Literatür ışığında çalışma bulgularımıza bakıldığında hastaların testlere katıldıkları sırada opioid arındırma tedavisi olarak almakta oldukları buprenorfinin DEHB (+) grupta tedavi öncesi belirgin şekilde var olan dürtüsellik, aşırme gibi klinik semptomlarını tedavi ederek, DEHB (-) gruba yaklaştırmış bu sebeple iki grupta da benzer relaps ve remisyon oranları görülmesine neden olmuş olabilir. Aşırme, dürtüsellik gibi DEHB de maddeden uzak kalmayı zorlaştıran semptomların ortadan kalkması DEHB (+) ve (-) grubu bu anlamda eşitlemiş ve erken remisyona giren hastalarda DEHB açısından fark saptanmamış olabilir. Dolayısıyla emosyon tanımadaki bozukluk, dikkat-dikkati sürdürmeden bağımsız olarak erken dönemde temiz kalmayı belirleyememiş olabilir. Geç remisyon açısından fark olup olmayacağını anlamak için hastaların daha uzun süre izlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kesitsel olması, örneklem sayısının düşük olması çalışmamızın kısıtlı noktalarıdır. Ayrıca sadece büyük bir ilde bulunan bir dal hastanesi amatem kliniğine başvuran hastalardan oluşan bir örnekleme yapılmış olması bölgesel bazı farklılıklarının gözardı edilmesine yol açmış olabilir. Daha büyük örneklerle sonuçların desteklenmesi, elde edilecek verilerin geçerlilik ve çeşitliliğini arttıracaktır.



6. SONUÇLAR

1. DEHB eş tanısı (+) grupta karar verme kalitesi, iğrenme emosyonu tanıma, korku emosyonu tanıma ve toplam emosyon tanıma bilişsel işlev test puanları, DEHB eş tanısı (-) gruba göre daha düşüktür.
2. Tedaviyi bırakan ya da yineleme yaşayan hastalarda, erken remisyona girenlere göre DEHB sıklığı ve emosyon tanıma bilişsel işlev test puanları açısından fark bulunmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadock BJ SV. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2007.
2. BJ S. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9 ed 2011.
3. BJ S. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioural sciences/clinical psychiatry. 11 ed 2016.
4. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(6):543-53.
5. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111(1):179-85.
6. Mariani JJ, Levin FR. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *The American journal on addictions*. 2007;16 Suppl 1:45-54; quiz 5-6.
7. Perez de los Cobos J, Sinol N, Perez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(2):337-56.
8. Carton JS, Kessler EA, Pape CL. Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *Journal of Nonverbal Behavior*. 1999;23(1):91-100.
9. Nowicki S, Duke MP. The association of children's nonverbal decoding abilities with their popularity, locus of control, and academic achievement. *The Journal of genetic psychology*. 1992;153(4):385-93.
10. Morrison RL, Bellack AS. The role of social perception in social skill. *Behavior therapy*. 1981;12(1):69-79.
11. Simon EW, Rosen M, Grossman E, Pratoski E. The relationships among facial emotion recognition, social skills, and quality of life. *Research in Developmental Disabilities*. 1995;16(5):383-91.
12. Yuill N, Lyon J. Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2007;16(6):398-404.
13. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clinical psychology review*. 2008;28(4):692-708.
14. Uekermann J, Kraemer M, Abdel-Hamid M, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Daum I, et al. Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2010;34(5):734-43.

15. Milhorn HT. Opioids. *Chemical Dependence*: Springer; 1990. p. 167-83.
16. Offermanns S, Rosenthal W. *Encyclopedia of molecular pharmacology*: Springer Science & Business Media; 2008.
17. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2012.
18. Çakmak D, Alkol EC. madde kullanım bozuklukları. İstanbul: Özgül Matbaacılık. 2006:33-62.
19. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997;278(5335):52-8.
20. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Çeviri Hekimler yayın birliği İstanbul. 2013.
21. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(12):5391-3.
22. Evren B, Ögel K, Uluğ B. Alkol madde bağımlılığı tanı ve tedavi el kitabı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2012.
23. Addiction) TEAUtvUBııIzMEMCfDaD. Türkiye Uyuşturucu Raporu. 2010.
24. Addiction) TEAUvUBİMEMCfDaD. Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014. 2014.
25. Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC clinical pharmacology*. 2007;7(1):5.
26. Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug & Alcohol Dependence*. 2005;78(2):225-30.
27. Kornreich C, Foisy M-L, Philippot P, Dan B, Tecco J, Noel X, et al. Impaired emotional facial expression recognition in alcoholics, opiate dependence subjects, methadone maintained subjects and mixed alcohol-opiate antecedents subjects compared with normal controls. *Psychiatry research*. 2003;119(3):251-60.
28. Volkow ND, Li T-K. Drugs and alcohol: treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences. *Pharmacology & therapeutics*. 2005;108(1):3-17.
29. Volkow N, Li T-K. The neuroscience of addiction. *Nature neuroscience*. 2005;8(11):1429.
30. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex*. 2000;10(3):318-25.
31. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(10):1444-51.
32. Volkow ND, Li T-K. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(12):963.

33. Sağlık Bakanlığı, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı ,2011
34. Ögel K. Sigara, alkol ve madde kullanım bozuklukları: Tani, tedavi ve önleme: Yeniden yayınevi; 2010.
35. IT U. Madde Bağımlılığı – Tüm Boyutları ile Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
36. Işık E IU. Alkol ve Madde bağımlılığı - Nörobiyolojisi, Kliniği, Tedavi ve Psikofarmakolojisi. İstanbul: Sigma publishing; 2016.
37. Sağlam E, Uzbay, TG. ,Beyazyürek, M. . Madde bağımlılığının psikofarmakolojik özellikleri. Bağımlılık Dergisi. 2003;4.
38. K Ö. Madde Bağımlılarına Yaklaşım ve Tedavi İstanbul: IQ Kültür Sanat Yayıncılık; 2002.
39. Evren C, Ögel, K., Uluğ, B. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı. 1. ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2012, . Ss.6-29. p.
40. Still GF. The Goulstonian Lectures. Some abnormal psychical conditions in children. 1902:1008-12.
41. A. T. A textbook of mental deficiency. Baltimore: Williams and Wilkins; 1908.
42. Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorders in children. Johns Hopkins Hospt Bull. 1922;33:372-5.
43. Ebaugh FG. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. American Journal of Diseases of Children. 1923;25(2):89-97.
44. STRECKER EA, EBAUGH FG. Neuropsychiatric sequelae of cerebral trauma in children. Archives of Neurology & Psychiatry. 1924;12(4):443-53.
45. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. American journal of Psychiatry. 1937;94(3):577-85.
46. Molitch M, Eccles AK. The effect of benzedrine sulfate on the intelligence scores of children. American Journal of Psychiatry. 1937;94(3):587-90.
47. Strauss AA, Lehtinen LE. Psychopathology and education of the brain-injured child. 1947.
48. Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. The Journal of pediatrics. 1957;50(4):463-74.
49. WH O. classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO; 1978.
50. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, □ rd edn. revised (DSM-II-R). American Psychiatric Association, Washington, DC. 1968.

51. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan H.I. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
52. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4rd edn. revised (DSM-III-R). American Psychiatric Association, Washington, DC. 1987.
53. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
54. Association AP, Association AP. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000;75:78-85.
55. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child and adolescent psychiatric clinics of North America. 2000.
56. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. American journal of psychiatry. 2007.
57. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. Kaplan and Sadock's concise textbook of child and adolescent psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
58. Oner O, Oner P, Cop E, Munir KM. Characteristics of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder combined and predominantly inattentive subtypes in a Turkish clinical sample. Child Psychiatry & Human Development. 2012;43(4):523-32.
59. Özdemiroğlu F, Karakuş K, Memiş ÇÖ, Şen HG, Sevinçok L. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyodemografik Ve Klinik Özellikleri. 2016.
60. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. Biological psychiatry. 2004;55(7):692-700.
61. Stevenson J, Everson P, Williams D, Hipkind G, Grimes M, Mahoney E. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. American Journal of Human Biology. 2007;19(1):41-50.
62. McKee TE. Comparison of a norm-based versus criterion-based approach to measuring ADHD symptomatology in college students. Journal of Attention Disorders. 2008;11(6):677-88.
63. Kılıçoğlu A, Çalık E, Kurt İ, Karadağ F, Çelik N, Yeter K, et al. Üniversite öğrencilerinde kendilerinin bildirdikleri dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2009;10(2):88-93.
64. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2010;49(3):217-28. e3.
65. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up: V. Replication of psychiatric status. Archives of general psychiatry. 1991;48(1):77-83.

66. Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59:59-68.
67. Cumyn L, Kolar D, Keller A, Hechtman L. Current issues and trends in the diagnosis and treatment of adults with ADHD. *Expert review of neurotherapeutics*. 2007;7(10):1375-90.
68. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of abnormal psychology*. 2002;111(2):279.
69. Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive children grown up: ADHD in children, adolescents, and adults*; Guilford Press; 1993.
70. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1424-31.
71. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of psychiatry*. 2006;163(4):716-23.
72. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;190(5):402-9.
73. Öztürk Şahin Ö. Üniversite öğrencilerinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu yaygınlığı, eştanı ve riskli sağlık davranışlarının değerlendirilmesi. 2009.
74. S.M S. *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications*. 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
75. Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(9):1211-21.
76. Rohde LA. Is there a need to reformulate attention deficit hyperactivity disorder criteria in future nosologic classifications? *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2008;17(2):405-20.
77. Reinhardt MC, Benetti L, Victor MM, Grevet EH, Belmonte-de-Abreu P, Faraone SV, et al. Is age-at-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(7):1109.
78. Biederman J, Mick E, Spencer T, Surman C, Hammerness P, Doyle R, et al. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. *Cns Spectrums*. 2006;11(5):390-6.
79. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*. 2006;36(2):159-65.

80. Kooij J, Francken M. DIVA 2.0 Diagnostic Interview Voor ADHD in Adults bij volwassenen [DIVA 2.0 Diagnostic Interview for ADHD in Adults]. DIVA Foundation. 2010.
81. Mattes JA. The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Comprehensive psychiatry*. 1980;21(5):358-69.
82. Fuster JnM. Network memory. *Trends in neurosciences*. 1997;20(10):451-9.
83. Shaywitz S, Shaywitz B, Cohen D, Young J. Monoaminergic mechanisms in hyperactivity. *Developmental neuropsychiatry*. 1983:330-47.
84. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1263-72.
85. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1273-84.
86. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Archives of neurology*. 1984;41(8):825-9.
87. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1996;37(1):51-87.
88. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 1998;39(1):65-99.
89. Posner M, Raichle M. Networks of attention. *Images of mind*. 1994:153-79.
90. Berger A, Posner M. Pathologies of brain attentional networks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(1):3-5.
91. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*. 1990;13(1):25-42.
92. Stefanatos GA, Wasserstein J. Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;931(1):172-95.
93. Carter CS, Krenner P, Chaderjian M, Northcutt C, Wolfe V. Abnormal processing of irrelevant information in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*. 1995;56(1):59-70.
94. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current opinion in neurobiology*. 1998;8(2):263-71.
95. Weintraub S, Mesulam M-M. Right cerebral dominance in spatial attention: Further evidence based on ipsilateral neglect. *Archives of neurology*. 1987;44(6):621-5.
96. Mesulam M-M. Neural substrates of behavior: the effects of brain lesions upon mental state. *The New Harvard guide to psychiatry*. 1988:91-128.
97. Baddeley A. *Essentials of human memory (classic edition)*: Psychology Press; 2013.

98. Lezak MD. Neuropsychological assessment: Oxford University Press, USA; 2004.
99. Jennings JR. Handbook of cognitive psychophysiology: Central and autonomic nervous system approaches: John Wiley & Sons Inc; 1991.
100. Irak M. Psikopatolojilerde Bilgi İşleme Süreçleri, Kuramdan Uygulamaya. Ankara: HYB Basım Yayın; 2009.
101. Eslinger PJ. Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. 1996.
102. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*. 2000;41(1):49-100.
103. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1336-46.
104. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control: Guilford Press; 1997.
105. Öztürk A, Dikeç, B. E., Kılıç, A.T. Dikkat ve Çalışma Belleğine Gelişimsel Nöropsikolojik Bakış. Ankara: HYB Basım Yayın; 2009.
106. Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255(5044):556-9.
107. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(24):13468-72.
108. Baddeley AD, Hitch GJ. Development of working memory: Should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *Journal of experimental child psychology*. 2000;77(2):128-37.
109. Baddeley A, Wilson BA. Prose recall and amnesia: Implications for the structure of working memory. *Neuropsychologia*. 2002;40(10):1737-43.
110. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, et al. The role of parietal cortex in verbal working memory. *Journal of neuroscience*. 1998;18(13):5026-34.
111. Curtis CE, D’Esposito M. Functional neuroimaging of working memory. *Handbook of functional neuroimaging of cognition*. 2006;2:269-306.
112. Van Der Meere J, Gunning B, Stemerink N. The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 1999;40(2):291-8.
113. Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: I response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(2):199-210.

114. Börger N, van der Meere J. Motor control and state regulation in children with ADHD: a cardiac response study. *Biological Psychology*. 2000;51(2-3):247-67.
115. Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural brain research*. 2002;130(1-2):3-28.
116. Sonuga-Barke E, Taylor E, Sembi S, Smith J. Hyperactivity and delay aversion—I. The effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1992;33(2):387-98.
117. Dalen L, Sonuga-Barke EJ, Hall M, Remington B. Inhibitory deficits, delay aversion and preschool AD/HD: implications for the dual pathway model. *Neural plasticity*. 2004;11(1-2):1-11.
118. Byrne JM, Bawden HN, DeWolfe NA, Beattie TL. Clinical assessment of psychopharmacological treatment of preschoolers with ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1998;20(5):613-27.
119. DeWolfe NA, Byrne JM, Bawden HN. Early clinical assessment of attention. *The Clinical Neuropsychologist*. 1999;13(4):458-73.
120. Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*. 1997;13(1):111-29.
121. Hanisch C, Konrad K, Günther T, Herpertz-Dahlmann B. Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison of pre- and grade-school children. *Journal of Neural Transmission*. 2004;111(7):865-81.
122. Kalff AC, Hendriksen JG, Kroes M, Vles JS, Steyaert J, Feron FJ, et al. Neurocognitive performance of 5- and 6-year-old children who met criteria for attention deficit/hyperactivity disorder at 18 months follow-up: results from a prospective population study. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2002;30(6):589-98.
123. Berlin L, Bohlin G. Response inhibition, hyperactivity, and conduct problems among preschool children. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2002;31(2):242-51.
124. Harper GW, Ottinger DR. The performance of hyperactive and control preschoolers on a new computerized measure of visual vigilance: The Preschool Vigilance Task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1992;33(8):1365-72.
125. Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of abnormal child psychology*. 1992;20(2):163-88.
126. Fischer M. Parenting stress and the child with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1990;19(4):337-46.
127. Grodzinsky GM, Diamond R. Frontal lobe functioning in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*. 1992;8(4):427-45.

128. Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, Weber W, Mennin D, Jones J. A pilot study of neuropsychological function in girls with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(3):366-73.
129. Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Norman D, Seiverd K, et al. Effects of family history and comorbidity on the neuropsychological performance of children with ADHD: Preliminary findings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34(8):1015-24.
130. Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 1998;44(4):260-8.
131. Seidman LJ, Biederman J, Monuteaux MC, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 2000;109(2):252.
132. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37(2):185-93.
133. DeHaas PA. Attention styles and peer relationships of hyperactive and normal boys and girls. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1986;14:457-67.
134. Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, et al. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *Journal of child neurology*. 1999;14(12):801-5.
135. Rucklidge JJ, Tannock R. Psychiatric, psychosocial, and cognitive functioning of female adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;40(5):530-40.
136. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):137-46.
137. Woods SP, Lovejoy DW, Stutts ML, Ball J, Fals-Stewart W. Comparative efficiency of a discrepancy analysis for the classification of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2002;17(4):351-69.
138. Marsh, P. J., & Williams, L. M. (2006). ADHD and schizophrenia phenomenology: visual scanpaths to emotional faces as a potential psychophysiological marker?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(5), 651-665.
139. Morris, R. W., Weickert, C. S., & Loughland, C. M. (2009). Emotional face processing in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 22(2), 140-146.
140. Hare, T. A., Tottenham, N., Davidson, M. C., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2005).

Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biological psychiatry*, 57(6), 624-632.

141. Schulz, K. P., Fan, J., Magidina, O., Marks, D. J., Hahn, B., & Halperin, J. M. (2007). Does the emotional go/no-go task really measure behavioral inhibition? Convergence with measures on a non-emotional analog. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(2), 151-160.

142. Tatar Z.,Yargıç İ., Oflaz S.,Büyükgök D.(2015) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Duygu Tanımının Dikkat ve Dürtüsellik Belirtileri ile İlişkisi *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015; 26(3): 172-180

143. Rapport, L. J., Friedman, S. R., Tzelepis, A., & Van Voorhis, A. (2002). Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 16, 102-110.

144. Miller, M., Hanford, R. B., Fassbender, C., Duke, M., & Schweitzer, J. B. (2011). Affect recognition in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(6), 452-460.

145. Dogan S, Oncu B, Varol-Saracoglu G, Kucukgoncu S. Validity and reliability of the Turkish version of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1. 1). *Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry*. 2009;10(2):77-87.

146. Oncu B, Olmez S, Senturk V. Validity and reliability of the Turkish version of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2005;16(4):252.

147. Tamam L, Güleç H, Karataş G. Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe Uyarlama Çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2013;50:130-4.

148. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW (2006) Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 379–95

149. Bozkurt, M., Evren, C., Umut, G., Agaçhanli, R., & Evren, B. (2017). Severity of craving is related with severity of adult ADHD symptoms among inpatients with alcohol use disorder. *ANADOLU PSIKIYATRI DERGISI-ANATOLIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 18(1), 13-21.

150. Crunelle, C. L., Veltman, D. J., Van Emmerik-Van Oortmerssen, K., Booij, J. & Van Den Brink, W. (2013) Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence, *Drug Alcohol Depend*, 129, 18-24. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.09.006
151. Wilens, T. E., Biederman, J. & Mick, E. (1998) Does ADHD Affect the Course of Substance Abuse?: Findings From a Sample of Adults With and Without ADHD, *Am J Addict*, 7, 156-163. doi:10.1111/j.1521-0391.1998.tb00330.x
152. Wilens, T. E., Martelon, M., Fried, R., Petty, C., Bateman, C., & Biederman, J. (2011). Do executive function deficits predict later substance use disorders among adolescents and young adults?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(2), 141-149.
153. Bernfort, L., Nordfeldt, S., & Persson, J. (2008). ADHD from a socio-economic perspective. *Acta Paediatrica*, 97(2), 239-245.
154. Wender, P. H., & Tomb, D. A. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: An overview. In *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults* (Vol. 176, pp. 1-37). Karger Publishers.
155. Ogbonna, P. E., & Ukaan, S. I. (2013). Chemical composition and oil quality of seeds of sesame accessions grown in the Nsukka plains of South Eastern Nigeria. *African Journal of Agricultural Research*, 8(9), 797-803.
156. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H: Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2009, 4:6.
157. Lugoboni, F., Levin, F. R., Pieri, M. C., Manfredini, M., Zamboni, L., Somaini, L., & Gerra, G. (2017). Co-occurring attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry research*, 250, 210-216.
158. DeVito, E. E., Blackwell, A. D., Kent, L., Ersche, K. D., Clark, L., Salmond, C. H., ... & Sahakian, B. J. (2008). The effects of methylphenidate on decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 64(7), 636-639.
159. King, S., & Waschbusch, D. A. (2010). Aggression in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(10), 1581-1594.
160. Rapport, L. J., Friedman, S. R., Tzelepis, A., & Van Voorhis, A. (2002). Experienced

emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 16, 102-110.

161. Pelc, K., Kornreich, C., Foisy, M. L., & Dan, B. (2006). Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric neurology*, 35(2), 93-97.

162. Singh, S. D., Ellis, C. R., Winton, A. S., Singh, N. N., Leung, J. P., & Oswald, D. P. (1998). Recognition of facial expressions of emotion by children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavior Modification*, 22(2), 128-142.

163. Williams, L. M., Hermens, D. F., Palmer, D., Kohn, M., Clarke, S., Keage, H., ... & Gordon, E. (2008). Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biological psychiatry*, 63(10), 917-926.

164. LØSETH, Guro E., et al. Morphine reduced perceived anger from neutral and implicit emotional expressions. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 91: 123-131.

165. Levy, F., Hay, D. A., McSTEPHEN, M. I. C. H. A. E. L., Wood, C., & Waldman, I. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(6), 737-744.

166. Sachdev, P. (1999). Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Psychological Medicine*, 29(3), 507-514.

167. Daigre C, Garcia-Vicent V, Roncero C. Attention deficit hyperactivity disorder and central nervous system depressants dependence: a review. *Adicciones*. 2013; 25(2):171–186.

168. Ercan, E. S., Coşkunol, H., Varan, A., & Toksöz, K. (2003). Childhood attention deficit/hyperactivity disorder and alcohol dependence: a 1-year follow-up. *Alcohol and alcoholism*, 38(4), 352-356.

169. Mattick, R. P., Kimber, J., Breen, C., & Davoli, M. (2004). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), CD002207.

170. Blum K, Oscar-Berman M, Jacobs W, McLaughlin T, Gold MS. Buprenorphine Response as a Function of Neurogenetic Polymorphic Antecedents: can Dopamine Genes Affect Clinical Outcomes in Reward Deficiency Syndrome (RDS)? *J Addict Res Ther*. 2014; 2014:5. (pii: 1000185).

171. Gerra, G., Somaini, L., Leonardi, C., Cortese, E., Maremmani, I., Manfredini, M., & Donnini, C. (2014). Association between gene variants and response to buprenorphine maintenance treatment. *Psychiatry research*, 215(1), 202-207.

