T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OPİYAT BAĞIMLILIĞI OLAN ERKEK BİREYLERDE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TEMİZ KALMA SÜRELERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET KOPARAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ZEHRA ARIKAN

ANKARA
MAYIS 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OPİYAT BAĞIMLILIĞI OLAN ERKEK BİREYLERDE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TEMİZ KALMA SÜRELERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET KOPARAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ZEHRA ARIKAN

ANKARA
MAYIS 2017

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... **iii**

TEŞEKKÜR ..... **iv**

KISALTMALAR VE SİMGELER ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**

1. GİRİŞ **1**

1.1 Araştırmanın Hipotezleri: *1*

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Opiyatlar: *3*

2.1.1 Tarihçe: 3

2.1.2 Opiyatların etkileri: 4

2.1.3 Eroin: 7

2.1.4. Opiyat bağımlılığı: 8

2.1.5. Epidemiyoloji: 12

2.1.6. Etyoloji: 13

2.1.7 Opiyat bağımlılığında tedavi 14

2.2. Bağımlılığın Nörobiyolojisi *17*

2.2.1 Genetik özellikler 17

2.2.2 Bağımlılık oluşum aşamaları 18

2.2.3 Bağımlılıkla ilişkili beyin bölgeleri ve dopaminerjk sistem 21

2.2.4 Bağımlılıkla ilgili görüntüleme çalışmaları 24

2.3 Bilişsel İşlevler *25*

2.3.1 Bilişsel işlevlerle ilgili genel bilgiler 25

2.3.2 Opiyat bağımlılığı ve bilişsel işlevler üzerine yapılmış çalışmalar 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM: **31**

3.1 Araştırmanın Yeri ve Zamanı: *31*

3.2 Araştırmanın Örneklemi *31*

3.3 Örneklem Seçimi *31*

3.4 Araştırmanın Tipi *32*
3.5 Etik Kurul Onayı *32*
3.6 Araştırmanın Bütçesi *32*
3.7 Veri Toplama Araçları *32*
3.7.1 Onam ve bilgilendirme: 32
3.7.2 Sosyodemografik veri formu: 32
3.7.3 Beck depresyon ölçeği: 33
3.7.4 Beck anksiyete ölçeği: 33
3.7.5 Bilişsel değerlendirme: 33
3.7.6 İstatistiksel analiz: 36
4. BULGULAR **38**
5.TARTIŞMA **59**
5.1 Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi *60*
5.2 Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi *62*
5.3 Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi *63*
6. SONUÇLAR **74**
7.KAYNAKLAR **75**
8. ÖZET **82**
9. SUMMARY **83**
10. EKLER **84**
EK-1 Sosyodemografik Veri Formu *84*
EK-2 Beck Depresyon Envanteri *85*
EK-3 Beck Anksiyete Envanteri *87*
EK-4 Etik Kurul Kabul *88*
11. ÖZGEÇMİŞ **90**

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	BUKET KOPARAL
Baba Adı	Muhammet
Doğum Yeri/Tarihi	ORDU 09/10/1987
Diploma Tarihi / Diploma No	2012 / 2012 -09-0103
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
İhtisas Süresi	**Yıl:** 4 **Ay:** 3
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Opiyat Bağımlılığı Olan Erkek Bireylerde Bilişsel İşlevlerin Temiz Kalma Sürelerine Göre Değerlendirilmesi"

JÜRİ KARARI: "BAŞARILI BULUNMUŞTUR."

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan yukarıda adı geçen Dr. Buket KOPARAL'a ait bu çalışma 05/05/2017 tarihinde yapılan tez savunmasında aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Aslı KUKUOĞLU

Prof. Dr. Nurper ERBERK ÖZEN
ÜYE

Prof. Dr. Zehra ARIKAN
ÜYE

TEŞEKKÜR

Bu tezin yürütülmesinde ve asistanlık yaşamımda her zaman yapıcı ve yol gösterici önerileriyle katkıda bulunan, kendime örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zehra Arıkan'a;

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aslı Kuruoğlu olmak üzere, Prof. Dr. Nevzat Yüksel'e, Prof. Dr. Selçuk Candansayar'a, Prof. Dr. Behçet Coşar'a, Prof. Dr. Selçuk Aslan'a, Prof. Dr. Rukiye Filiz Karadağ'a, Prof. Dr. Mustafa Ender Taner'e;

Tez sürecimde başından itibaren yanımda olan, verilerimin değerlendirilmesinde de büyük katkısı olan Uzman Klinik Psikolog Çisem Utku'ya;

Çocuk Ruh Sağlığı rotasyonum sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Yasemen Işık başta olmak üzere tüm çocuk psikiyatrisi ekibine;

Nöroloji rotasyonum sırasında emeği geçen hocalarım ve çok sevdiğim nöroloji asistanlarına;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız, tez aşamasında da desteklerini esirgemeyen başta Uzm. Dr. Hatice Ayça Kaloğlu olmak üzere Dr. Bahadır Geniş ve Dr. M. Hakan Aksu'ya, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimize ve diğer tedavi ekibine;

Hayattaki en büyük dayanağım, her daim desteklerini hissettiğim canım aileme ve biricik eşime;

Mesleğimi her daim severek yapmama vesile olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Buket KOPARAL

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BAE: Beck Anksiyete Envanteri

CRF: Kortikotropin salgılatıcı hormon

M. Ö: Milattan önce

MSS: Merkezi sinir sistemi

VTA: Ventral tegmental alan

NAc: Nucleus accumbens

GNRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

DSM: Mental bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı

OFC: Orbitofrontal korteks

ICD: Hastalıkların uluslararası sınıflaması

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PFK: Prefrontal Korteks

SÇT: Saat çizme testi

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

NSDUH: Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlığı Ulusal Anketi

TUBİM: Türkiye Uyuşturucu ve Bağımlılığı İzleme Merkezi

LAAM: Levometadil asetat

ADH1B: Alkol dehidrogenaz

ALDH2: Asetaldehit dehidrogenaz

LTP: Uzun dönem potansiyalizasyon

AMPA: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit

NMDA: N-metil-d-pirimidin

BNST: Stria terminalisin bed nucleusu

PKA: Protein kinaz A

mPFK: Medial prefrontal korteks

ACC: Anterior singulat korteks

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Reseptör etkileşimine göre opiodlerin sınıflandırması

Tablo 2: Katılımcılara Ait Sosyodemografik Özellikler

Tablo 3: Örneklem Gruplarına Ait Hastalık Özellikleri

Tablo 4: Örneklem Gruplarının Uygulanan Klinik Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 5: Örneklem Gruplarının Uygulanan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 6: Örneklem Gruplarının Uygulanan Stroop Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 7: Örneklem Gruplarının Uygulanan Saat Çizimi ve Kelime Çağrışım Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 8: Örneklem Gruplarının Uygulanan WKET Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 9: Madde Bağımlılığı Olan Hastaların Maddeye Başlama Yaşlarına Göre Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 10: Madde Bağımlılığı Olan Hastaların Eğitim Düzeylerine Göre Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 11: Örneklem Grubunun Eroin Başlangıç Yaşı, Eroin Kullanım Süresi, Çoklu Madde Kullanımına Başlama Yaşı, Çoklu Madde Kullanım Süresi, Tedavi Sayısı ve Klinik Ölçek Puanları ile Bilişsel Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

Tablo 12: Örneklem Gruplarının Norm Değerlerine Göre Dağılımı

1. GİRİŞ

Opiyat bağımlılığı, kullanımı ile ilişkili olarak belirgin problemlere yol açmasına karşın, kullanımının tekrarlandığı ve sürdürüldüğü bir dizi fizyolojik, davranışsal ve bilişsel belirtiler kümesidir[1]. Ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Opiyat kullanımı olan 10 kişiden 1'inde opiyat kullanım bozukluğu olduğu düşünülmektedir[2] . Uzun dönem opiyat kullanımı fiziksel, ruhsal ve sosyal bozulmalara yol açmasının yanı sıra, opiyatlara bağlı mortalite oranları da giderek artmaktadır. Opiyat bağımlılığının tedavisinde buprenorfin/naloksan ve naltrekson en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır. Yapılan çalışmalar; opiyat kullanımının sıklığı ve miktarındaki azalmanın kriminal davranışlar ve enfeksiyon riskinde azalmaya yol açtığını, psikososyal açıdan ise iyilik halini arttırdığını göstermektedir. Bilişsel işlevler genel olarak yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve görsel-uzamsal işlevleri kapsamaktadır. Bilişsel işlevler tedavide oldukça önemli bir role sahiptir. Hastaların zihinsel performanslarının yanı sıra, tedaviye uyum ve hastalığın gidişatında etkili olduğu düşünülmektedir. Opiyat bağımlılığı olan bireylerde bilişsel açıdan bozulmanın kalıcı olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, bozukluğun maddenin toksik etkisine bağlı olduğunu ve maddeden uzak kalındıkça bilişsel fonksiyonların normale döndüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmaların metadolojik özellikleri, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Yapılan literatür taramasında ülkemizde opiyat bağımlılığı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran bir yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmada opiyat bağımlılığında temiz kalma süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve bilişsel işlevleri etkileyen diğer faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1 Araştırmanın Hipotezleri:

1. Opiyat bağımlılığı olan bireylerde daha uzun temiz kalma süresine sahip olanlar, daha kısa süredir temiz olanlara göre daha iyi bilişsel performansa sahiptir.

2. Temiz kalma süresinden bağımsız olarak, eğitim düzeyi daha yüksek olan bireylerde, daha düşük eğitim düzeyi olanlara göre bilişsel işlevlerdeki bozulma daha azdır.

3. Daha erken yaşta madde kullanımına başlayan bireylerin bilişsel performansları daha kötüdür.

4. Daha fazla nüks oranına sahip olan bireylerin bilişsel işlevlerindeki bozukluklar daha fazladır.

5. Depresyon ve anksiyete düzeyleri ile bilişsel işlevlerdeki bozukluk arasında negatif yönde bir ilişki vardır

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Opiyatlar:

2.1.1 Tarihçe:

Arkeolojik kanıtlar insanların binlerce yıldır zihin üzerine etki eden ilaçlar kullandıklarını göstermektedir. Yapılan antropolojik ve botanik araştırmalar, bu maddelerin kullanımının Paleolojik Çağ'a kadar uzanabileceğini ortaya koymaktadır. Fosilleşmiş psikoaktif bitki materyalleri, şarap boyalı seramikler, esrar ve efedra içeren kaplar bunlara kanıt olarak gösterilmektedir[3]. Afyon bitkisinin ilk nerede ve nasıl elde edildiği bilinmemektedir. Eski dönem yazarların uyuşturucu tanımlamaları genellikle belirsiz olduğu için, afyonun kullanımı ile ilgili yazılı kaynaklara ulaşmak da zordur. Genel kanı ilk opioid kullanımının M.Ö 3000 yıllarında Sümer medeniyetinin hakim olduğu Mezopotamya'da ortaya çıktığı ve oradan yayıldığı şeklindedir[4]. Erken Mısır döneminin kayıtlarında da alkol, afyon ve diğer psikoaktif maddelerin kullanımının olduğu anlaşılmaktadır. O dönemlerde opiyumun öforizan etkisi nedeniyle dini törenlerde kullanılmasının yanı sıra doğumlarda ağrıyı azaltmak ve ağlayan bebekleri susturmak için kullanıldığı bilinmektedir. Klasik Yunan ve Roma metinlerinde opiyumun ağrıyı azaltıcı, öksürük giderici, sakinleştirici, rahatlatıcı etkilerinden bahsedilir. Kötüye kullanım ya da rekreasyonal etkilerinden bahsedilmez. Sonraki yüzyıllarda tıp metinleri daha yazılı ve ayrıntılı hale gelir; böylece hem negatif hem pozitif yorumlar ortaya çıkar. Yine de opiyumla ilgili genel kanı olumlu yöndedir. 16. Yüzyılın önde gelen tıbbi figürlerinden Paracelsus (1493-1541) afyondan "ölümsüzlük taşı" olarak bahseder ve ömrü uzattığını öne sürer[5]. Zaman içinde opiyumla ilgili fikirler değişir. Maddelerin yeni ve yoğunlaştırılmış şekillerinin elde edilmesi, farklı kullanım yollarının geliştirilmesi maddeyle ilgili sorunları ortaya çıkarır. 18. yüzyılın ilk çeyreğinde negatif yorumlar belirmeye ve opiyat kullanıcıları ortaya çıkmaya başlar. Tarihte ilk defa opiyum yasaklanması 1729'da Çin'de olur[5]. Opiyat bağımlılığı ya da en azından opiyat yoksunluğunun farkedilmesine rağmen opiyat bağımlılığının önemli bir problem olarak görülmesi 19. Yüzyıldan sonra olmuştur. Bu tarihten sonra opiyat içeren maddelerin ve ilaçların satılması kısıtlanmaya, bağımlılar için tedavi programları oluşturulmaya başlanmıştır.

Opium (opiyat, opioid) Latince adı “Papaver Somniferum” olan afyon(haşhaş) bitkisinden elde edilir. Çiçekleri beyazdan soluk mavi ve ateş kırmızısına değişen renklerdedir. Tohumları lezzetlidir; pişirme, aydınlatma ve boyada kullanılan yağlara dönüştürülebilir. Haşhaş bitkisinin en önemli organı kapsüldür. Afyon ve tohum ürünü kapsülden elde edilir. İçinde başta morfin olmak üzere 20’ye yakın opium alkaloidi barındırır. Afyonun en önemli alkaloidi olan morfin, 1803 yılında; kodein 1832 yılında izole edilmiştir. Diasetilmorfin yani eroin 1898 yılında sentezlenmiş ve morfinden daha güçlü olmasına rağmen bağımlılık yapmayan bir madde olarak duyurulmuştur. Saf sentetik ilaçlar olan meperidin ve metadon ise tıbbi uygulamalara 1940’lı yıllarda dahil edilmiştir[4].

2.1.2 Opiyatların etkileri:

Opiyatlar gastrointestinal sistemden, nazal mukoza ve akciğerden hızla emilirler. Parenteral uygulamada kan düzeyi hızla yükselir, alınan doza bağlı olarak intoksikasyon oluşur. En yüksek plazma düzeyine 30 dakikada ulaşır; ardından hızla kandan uzaklaşır ve vücut dokularında yoğunlaşır. Enjekte edilen opiyatın bir bölümü kan-beyin bariyerini aşar. Primer olarak karaciğerde metabolize olur. Metabolitler idrar ve safra ile atılır. Atılımın %90’dan fazlası ilk 24 saatte olmakla birlikte idrarda 48 saat ya da daha fazla süreyle metabolitlere rastlanabilir[6].

İnsanda üç grup endojen opioid peptid vardır. Her biri özgül öncü hormonlardan sentezlenir ve opiyat nöronlarında depolanırlar.

Endorfinler: β endorfin/ACTH öncülü propiomelanokortinden sentezlenir.

Enfekalinler: Proenkefalinden sentezlenir.

Dinorfin ve neoendorfinler: Prodinorfinden sentezlenir.

Opioidler reseptör etkileşimlerine göre sınıflandırılabilir: Agonist, parsiyel agonist, antagonist. Agonist; opiyat reseptörlerinin herhangi birine özel olarak bağlanan ve endojen maddenin (endorfin, enkefalin, dinorfin) etkisini taklit eden veya güçlendiren madde olarak tanımlanır. Parsiyel agonist; reseptöre bağlanan ancak etkinin sadece bir kısmını çıkaran maddedir. Saf agonistin etkisini zayıflattığından opiyat

bağımlılığı olan bireylerde yoksunluğu hızlandırabilir. Reseptöre bağlanan ve endojen bileşiğin etkisini bloke eden maddeler ise antagonist olarak sınıflandırılır. Reseptör etkileşimlerine göre opioid bileşiklerinin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir[7].

Tablo 1 Reseptör etkileşimine göre opiodlerin sınıflandırması

AGONİST			ANTAGONİST	PARSİYEL AGONİST
Doğal	Yarı sentetik	Sentetik		
Opiyum Morfin Thebaine Kodein Papaverin Noscapine Paregoric	DHCplus Diacetylmorphine (Heroin) Dihydrocodeine Dilaudid Endocet® Endodan Hycodan® Hycomine Hycotuss® Hydrocodone Hydromorphone Lortabs Numorphan® Opana® Oxycodone Meperidine Oxycontin Oxymorphone Palfium® Percocet® Percodan® Percolone Roxicet Roxicodone Tussionex Vicodin Zantryl Zydone®	Alfenta Alfentanil Anileridine Carfentanil Darvon® Dextromoramide Demerol Dolophine Duragesic Fentanyl LAAM Leritine Levo-Dromoran Levorphanol Mepergan Meperidine Methadone Methadose Pathadol Pethadol Propoxyphene Rapifen Sufentanil Sufenta Tramadol (Ultram®) Wildnil®	Cyclazocine Levallorphan Lorfan Nalmefene Naloxone Narcan® Nalorphine Nalline Naltrexone Revex ReVia Trexan	Buprenex Buprenorphine Butorphanol Dalgan Dezocine Nalbuphine Nubain® Pentazocine Stadol Suboxone® Subutex® Talwin® Temgesic

Eroinin akut uygulanması (özellikle damar içi) 30-60 saniye süren orgazm benzeri bir duruma neden olur. Bunu kısa süren öfori dönemi izler. Çoğunlukla bu etki saatlerce süren sakinleşmeyle devam eder ve takiben sırasıyla sersemlik, ruhsal dalgalanma, mental bulanıklık, apati ve motor hareketlerde yavaşlama görülür[8]. Opiyatların bu etkilerinden sorumlu en az üç çeşit reseptör vardır; mü (μ), delta (δ),

kappa (κ). Mü reseptörünün uyarılması güçlük analjezik etkiden ve pekiştirici etkiden sorumludur. Mü1 alttipi ağrının merkezi yorumlanması için spinal kordun dışındadır. Mü2 alttipi merkezi sinir sistemi (MSS)'nde bulunur; solunum depresyonu, spinal analjezi, bradikardi, fiziksel bağımlılık ve öforiye neden olur. Tüm MSS'nde bulunmakla birlikten yoğun olduğu bölgeler ventral tegmental alan (VTA) ve nucleus accumbens (NAc)'dir. Morfin hem Mü1 hem Mü2 reseptörlerini uyarır. Delta reseptörünün zayıf analjezik olduğu, bağımlılık özelliğinin zayıf olduğu, mü reseptör aktivitesini düzenlediği kabul edilir. Kappa reseptörleri miyozis, solunum depresyonu ya da bağımlılık yapmadan hem periferik hem santral düzeyde güçlü analjezik özelliklere sahiptir. Mü reseptör agonisti olarak etki eden opioid analjeziklerin çoğu transmembran iletkenliğin değiştirilmesi (hiperpolarizasyona yol açan potasyum iletkenliğinde artış) sonucu nörotransmitter iletiminin inhibisyonu ya da azaltılması veya kalsiyum kanal inaktivasyonu gibi farmakolojik etkilere sahiptir. Tolerans, bağımlılık ya da kaslarda rijidite gibi etkilerin mü reseptörlerini etkileyen opiyat agonistlerinin eksitatör etkileri olduğu düşünülmektedir. Opiyat agonistleri hücre içi basamakları aktive eder ve her reseptör için farklılık gösteren protein sentezini arttırır. Örneğin; Mü reseptörlerindeki hücresel fonksiyon öforiye neden olur ve pozitif pekiştireç olarak görev yapar; oysa kappa reseptöründeki hücresel fonksiyon değişikliği disfori ortaya çıkarır ve negatif pekiştireç olarak görev yapar[7]

Opioidlerin MSS ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri belirgindir. MSS'de analjezi, öksürük refleksinin baskılanması, duygudurum elevasyonu gibi etkileri vardır. Bunun yanında solunum merkezinin inhibisyonuna bağlı olarak solunum depresyonu, kemoreseptör tetikleyici bölgenin uyarılması sonucu bulantı-kusma, iriste düz kasların inhibisyonu sonucu miyozise yol açar. Ayrıca ısı regülasyonunda ve nöro-endokrin sistemle ilgili değişikliklere de neden olurlar. Gonadotropin salgılatıcı hormon(GNRH) baskılanması ve buna bağlı olarak kadınlarda menstruel düzensizliklere; erkeklerde testesteron düzeyinde azalmalara yol açarlar. Öte yandan CRF baskılanması, kortizol sentez ve salınımını da azaltır. Bu da opioidlerin stres ve anksiyete giderici etkilerine aracılık eder[9]. Vücuttaki sfinkterleri kasmaları sonucu kabızlık, idrar retansiyonu ve sık idrara çıkmaya neden olurlar. Gastrointestinal pasajı yavaşlatmaları nedeniyle diyare tedavisinde kullanılabilirler. Sağlıklı insanda kardiyovasküler etkileri azdır. Bazen periferik vazodilatasyon ve ortostatik

hipotansiyona yol açarlar. Ağrı üzerine olan etkileri ise çok güçlüdür. Yüksek dozlarda majör cerrahi bir girişime izin verecek derecede ağrı duyusunu azaltırlar ancak solunum depresyonu yaptıklarından mekanik solunum desteğine ihtiyaç duyulur. Yaygın kullanım olanı olan analjezik etkileri için ise çok daha düşük dozları yeterlidir. Bu dozlarda bilinç değişikliği yapmadan sadece ağrı kesici etkileri ortaya çıkar[1].

Kronik kullanımda opiyatlar kolayca tolerans ve bağımlılık oluşturabilirler. Kronik opiyat uygulamasının ardından opiyat reseptör adaptasyonu oldukça hızlı oluşur. Öfori, analjezi, sedasyon ve solunum depresyonu gibi etkilere hızla tolerans gelişirken konstipasyon ve miyozis gibi etkilere tolerans gelişmez.

2.1.3 Eroin:

Kimyevi adı diasetilmorfindir. Asetik asit ile morfinin birleşiminden oluşur. İlk defa 1898'de piyasaya sürülmüştür. Beyaz renkli, kokusuz, kristalize bir tozdur. Kötüye kullanımı en yaygın olan maddedir. Yağda çözünürlüğü morfinden fazladır. Bu sayede kan beyin bariyerini daha hızlı geçer, etkisi daha çabuk başlar ve daha hızlı başlangıç etkisi görülür. Eroin ilk keşfedildiğinde morfinden daha az bağımlılık yaptığı bu nedenle morfin bağımlılığının tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür, ancak daha fazla bağımlılığa neden olmuştur. Fizyolojik etkileri morfinle benzer olmakla birlikte analjezik etkisi morfinden 2.5 kat daha güçlüdür. Eroine çok hızlı tolerans gelişir. 24 saatlik dozu 0.02-0.5 gramdır. Ancak bir eroin bağımlısı bunu 50 katına kadar çıkarabilir ve buna rağmen intoksikasyon belirtileri görülmeyebilir.

Eroin sigaraya sarılarak (koreks), buruna çekilerek (snuff), alüminyum folyo üzerinde ısıtılıp buharı içeri çekilerek (kaydırma) ya da intravenöz yolla (shot) kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en çok damar içine ya da cilt altına enjeksiyon yolu ile kullanılır. Türkiye'de de bu yolla kullanım son yıllarda artmıştır. Alimünyum folyo ile kullanım daha çok Uzakdoğu'da kullanılan kullanım şeklidir[10].

Eroinin miktarını arttırmak amacıyla içine seyrelticiler, katkı maddeleri, imalat safsızlıkları ve ham madde safsızlıkları olmak üzere dört farklı grupta madde katılır. Genellikle seyreltici olarak piyasada kolay bulunabilmelerinden dolayı laktoz, früktoz, sükroz, mannitol ve karbonat kullanılır. Bunun dışında eroinin eksikliğini kapatmak için

“etkin seyrelticiler” adı verilen eroinin özelliklerini taklit eden maddeler de vardır. Kinin, prokain bu maddelerdendir. Ülkemizde yapılan analizlerde bu maddeler dışında barbitüratlar, kafein, metadon, amfetamin, salisilik asit türevleri, strikinin, dekstrometorfan, metaprilen gibi maddelerin eroine katıldığı; hatta kahverengi renk almasını sağlamak için boya maddeleri de eklendiği bildirilmiştir[10]

Eroin alındıktan kısa bir süre sonra etkileri başlar ve yaklaşık 4-6 saat sürer. Bu nedenle genelde günde 2-3 kez kullanılır. Madde alımını takiben sıcaklık, kol ve bacaklarda ağırlık hissi, yüzde kızarma gelişir. “Rush” olarak adlandırılan dönemin ardından sakinlik dönemi ortaya çıkar. Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, dikkat ve bellekte bozulma bu dönemin özellikleridir. Fiziksel olarak solunum yavaşlar, göz bebekleri küçülür (miyozis), düz kaslar kasılır, ağrı hissi kaybolur, kan basıncı ve kalp hızı azalır, beden ısısında değişiklikler olur[10]

Uzun süreli eroin kullanımı sonucunda eroinin bu etkilerinin çoğuna tolerans gelişir. Eroinin etkilerini ortaya çıkarmak için daha fazla miktarda doz alımı gerekir. Tolerans ilk olarak ağrı eşiğini azaltır ve öforinin başlangıcını uzatır. Eroin bulunamadığında yoksunluk belirtileri görülmeye başlanır. Opiyat yoksunluğu ağır kas krampları, kemik ağrıları, diyare, karın ağrısı, rinore, lakrimasyon, pilo-ereksiyon, esneme, ateş, hipertansiyon, taşikardi, hipertermi veya hipotermi gibi belirtileri içermektedir[1]. Kişiler bir süre sonra haz almaktan ziyade yoksunluk belirtileri yaşamamak için eroin kullanmaya başlarlar. Eroin bulma ve kullanma kişinin temel amacı haline gelir. Doğru ile yanlışı ayırt edilemez. Eroin bulmak için her yolu denerler. Toplumla olan ilişkiler bozulur. Yalancılık, hırsızlık, dolandırıcılık, yaralama gibi durumlara sık rastlanır. Kişilerde durgunluk, ilgisizlik, çevreden kopma gözlenir. Depresyon ve intihar girişimleri sık olarak ortaya çıkan psikiyatrik sorunlardan biridir [11].

2.1.4. Opiyat bağımlılığı:

Opiyat bağımlılığı, kullanımı ile ilişkili olarak belirgin problemlere yol açmasına karşın, kullanımının tekrarlandığı ve sürdürüldüğü bir dizi fizyolojik, davranışsal ve bilişsel belirtiler kümesidir. Madde bağımlılığı, genel olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından kişide madde kullanımının bir zamanlar kendisi için değerli başka bir davranışın yerini alan öncelikli bir durum haline geldiği sendrom olarak

tanımlanmaktadır. Bu kısa tanımların her birinde ana özellik tanımın doğrudan maddenin kullanımını, uyum bozucu doğasını, davranış değişikliklerine yol açmasını ve madde ile etkileşim sonucunda zaman içinde maddeye bağlı kalmasını vurgulamasıdır[1].

Fizyolojik açıdan bağımlılık maddenin belirli bir süre vücutta bulunmasına bağlı olarak MSS'ndeki nöronlar, reseptörler ve reseptör sonrası olaylarda meydana gelen adaptif değişiklikler sonrası oluşur. Uzun süreli opioid kullanımında opioid resptörlerinin duyarlılığı ve sayılarındaki değişme tolerans ve yoksunluğun en azından bazı belirtilerinden sorumludur. Her ne kadar uzun dönem kullanım dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik nöronların duyarlılığındaki artış ile ilişkilendirilse de opioidlerin noradrenerjik nöronlar üzerine olan etkisi opioid yoksunluğu belirtilerinden birincil olarak sorumludur[1].

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması olan ICD-10'da opiyat bağımlılığı tanı kriterleri aşağıdaki gibidir [12]:

F11.2 Opiyat Bağımlılık Sendromu

Aşağıdakilerden üç ya da daha fazlasının bir arada en az bir ay süre ile ya da sürekli ise bir aydan kısa dönemlerde 12 aylık dönem içinde tekrarlayarak meydana gelmelidir:

1. Madde almak için çok güçlü bir istek veya zorunluluk hissi

2. Madde kullanım davranışını (başlama, sonlandırma ya da kullanılan miktarı) kontrol etmede güçlük

3. Madde kullanımı azaltıldığında ya da durdurulduğunda fizyolojik çekilme belirtilerinin olması; kesilme belirtilerini azaltmak veya engellemek için aynı ya da benzer maddeyi kullanma

4. Tolerans (dayanıklılık) belirtileri; daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek dozlarda maddeye gereksinim duyulması (örnek; tolerans gelişmemiş bireyleri öldürebilecek dozda günlük madde alan bağımlılar)

5. Madde elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması

6. Ağır madde kullanımı dönemlerini izleyen depresif duygudurum, bilişsel yetilerde bozulma gibi zarar gördüğüne ilişkin açık kanıtlar olmasına karşın madde kullanımını sürdürme; kullananın gördüğü zararın ne olduğu ve bilip bilmediği araştırılmalıdır.

F11.20 Şimdiki durumda yoksunlukta (abstinent)

F11.21 Şimdiki durumda yoksunlukta fakat korunmalı bir ortamda (hastanede, bir tedavi ortamında, hapishanede, vb.)

F11.22 Şimdiki durumda tıbbi denetim altında sürdürüm tedavisinde ya da bağımlı olunan maddenin yerine geçen başka bir ilaçla tedavide (denetimli bağımlılık)

F11.23 Şimdiki durumda yoksunlukta fakat vazgeçtirici ya da bloke edici ilaçlarla tedavi altında

F11.24 Şimdiki durumda maddeyi almakta (aktif bağımlılık)

F11.25 Sürekli kullanım

F11.26 Dönem dönem kullanım

DSM 5 ile birlikte DSM 4'te yer alan "madde kötüye kullanımı" ve "madde bağımlılığı" ayrımı ortadan kaldırılmıştır. Bu iki tanıya ait tanı ölçütleri birleştirilmiş ve 11 tanı ölçütüne dayalı bir "madde kullanım bozukluğu" tanısı getirilmiştir. Bunun en önemli sebebi kötüye kullanım ve bağımlılık arasındaki ayrımın belirsiz olması ve kötüye kullanım tanısının güvenilirliğinin düşük olmasıdır[13].

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırması olan DSM 5' göre on iki aylık süre içinde aşağıdakilerden herhangi ikisinin varlığı madde kullanım bozukluğu olarak tanımlanmaktadır[14]:

1. İstenilenden daha fazla miktarda ve daha uzun süreli olarak alınması
2. Kullanmayı bırakmak ya da miktarı kontrol edebilmek istenmesi ancak başarısız olunması
3. Maddeyi temin etmek için çok fazla vakit harcanması
4. Madde kullanımı için aşerme ya da güçlü bir istek duyulması
5. Madde kullanımı nedeniyle iş, okul ya da ev hayatındaki sorumlulukları yerine getirmede tekrarlayan başarısızlık olması
6. Madde kullanımının neden olduğu ya da arttırdığı sosyal ve kişilerarası problemlere rağmen opiyat kullanımına devam edilmesi
7. Opiyat kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki ve dinlence etkinliklerinin azalması veya bu etkinliklerden vazgeçilmesi
8. Fiziksel olarak tehlikeli olabilecek durumlarda tekrarlayan madde kullanımı olması
9. Opiyat kullanımından kaynaklanan tekrarlayan ya da süreğen zorluklara rağmen kullanımın devam etmesi
10. İstenen etkiyi oluşturmak için artan miktarlarda madde kullanımı ya da aynı miktarda opiyat kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması olarak tanımlanan tolerans gelişimi (ayrıca tıbbi bakım altındayken opiyat alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak sayılmaz)
11. Opiyata özgü yoksunluk belirtilerinin görülmesi ya da bu belirtilerden kaçınmak için opiyat kullanımına devam edilmesi (ayrıca tıbbi bakım altındayken opiyat alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak sayılmaz)

Sınıflandırmada ayrıca hastalığın şiddeti, sürdürüm tedavisi alıp almadığı, remisyonda olup olmadığıyla ilgili de kategoriler bulunmaktadır. Tanı kriterlerinden 2-3 tanesinin olması hafif, 4-5 tanesinin olması orta derecede, 6-7 tanesinin olması ağır derecede madde kullanım bozukluğu olarak değerlendirilmektedir. Opiyat kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, opiyat kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütünün (4. Madde hariç) 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az üç

aydır karşılanması erken remisyon, 12 aydan uzun süredir karşılanmaması ise kalıcı remisyon olarak tanımlanmaktadır.

2.1.5. Epidemiyoloji:

Opiyat kullanım bozuklukları büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. 15-64 yaş arası 20 kişiden biri, toplamda 246 milyon kişinin yasadışı ilaç kullanımı olduğu bildirilmektedir. Opiyat kullanımının küresel yaygınlığı, dünya yetişkin nüfusunun %0.7 (32.4 milyon)'sidir[2]. Madde kullanımı olan her 10 kişiden 1'inin madde kullanım bozukluğu ya da bağımlılığı olduğu göz önüne alındığında dünyadaki bağımlılık sorununun büyüklüğü daha belirgin hale gelmektedir.

ABD'de 2014 yılında eroin aşırı dozuna bağlı 8200 ölüm ve opiyat kullanımına bağlı 17000 ölüm bildirilmiştir[15, 16] . ABD'de yapılan bir çalışmada 2014 yılında 12 yaş ve üzeri 435.000 eroin kullanıcısı olduğu, 212.000 kişinin ilk kez son 12 ay içinde eroin kullandığı, ilk kullanım yaşının ortalama 28 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 4.8 milyon kişi hayatlarının bir döneminde eroin kullandığını bildirmiştir[17].

2013 yılı Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlığı Ulusal Anketi (NSDUH) sonuçlarına göre hamile kadınlar arasında yasadışı madde kullanım sıklığı %5.4 iken, hamile olmayan kadınlardaki madde kullanım sıklığı %11.4'tür[18].

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada opiyat bağımlılığının erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Bazı veriler opiyat bağımlılarının %74'ünün erkek olduğunu bildirmektedir[19]. Buna karşın yapılan hayvan çalışmaları kadınların bağımlılığa erkeklerden daha yatkın olduğunu göstermektedir[20].

Yasadışı opiyat türevlerinin kullanımı, Avrupa'da uyuşturucu kullanımına bağlı hastalık ve ölüm oranlarının orantısız şekilde büyük bir bölümünden sorumlu olmaya devam etmektedir. Avrupa'da en fazla kullanılan opiyat türevi eroindir. Yetişkinler (15-64 yaş) arasında yüksek riskli opiyat kullanımına dair ortalama yıllık yaygınlık yaklaşık %0.4 olarak tahmin edilmekte olup, bu oran yaklaşık 1.3 milyon opiyat kullanıcısına denk gelmektedir. Primer uyuşturucu olarak, başta eroin olmak üzere opiyat türevi kullananlar 2013 yılında Avrupa'da tedaviye başvuran tüm uyuşturucu kullanıcılarının %41'ini oluşturmaktadır. Bunların %18'si tedaviye ilk kez gelmektedir. Tedaviye giren

opiyat kullanıcılarının sayılarının azaldığı ve ortalama yaşın arttığı göze çarpmaktadır. Eroini ilk kullanma yaşı ortalama 22, tedaviye ilk başvuru yaşı ortalama 36 olarak bildirilmektedir. Tedaviye başvuranların %59'u günlük eroin kullandıklarını bildirmektedir[21].

2011 yılında Türkiye Uyuşturucu ve Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) tarafından yapılan araştırmada yaşam boyu madde kullanım sıklığı %2,7, genç nüfusta yaşam boyu madde kullanım sıklığı %1,5 olarak bulunmuştur. %1,1'inin ailesinde tütün ya da alkol dışında madde kullanan birisi vardır ve bu kişilerin %87.4'ü anne/baba/kardeşlerden birisidir. Maddeyi ilk kez kullanma yaşı 13.88±2.39, ortalama 14 olarak tespit edilmiştir. Madde kullananların yaklaşık yarısı kullandıkları maddenin ismini belirtmiş, bildirilen isimler içinde ilk sırada esrar gelirken, eroin dördüncü sırada yer almaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre 15-24 yaş grubunda olmak, erkek olmak, bekar olmak, gelir düzeyi 500TL ve altında olmak, tütün, alkol, hekim önerisi dışında ilaç kullanıyor olmak uyuşturucu kullanımını anlamlı biçimde arttırmaktadır. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre yatarak tedaviye başvuranlarda ilk sırada kullanılan madde eroin (%76,3)'dir. Tedavi görenlerin %51,5'i ilk kez tedavi gördüğünü belirtmiştir[22].

2.1.6. Etyoloji:

Opiyat bağımlılığı birden çok faktörün etkileşime girdiği biyopsikososyal bir bozukluktur. Bağımlılığa yatkınlık yaratan birçok faktör vardır. Bunlar aile geçmişi, madde kullanımına erken yaşta maruz kalma, yüksek riskli çevrelerde bulunma, uyuşturucuya kolay erişim olanakları, zayıf aile ve sosyal desteği gibi durumlardır. Aile etkisi muhtemelen kalıtım ve yanlış çocuk yetiştirme tutumları ile ilgilidir. Çocuk ve ergenlik döneminde davranım bozukluğunun olması bir diğer risk faktörüdür. Ergenlik, fiziksel değişikliklerin yanı sıra duygusal olarak da dalgalanmaların olduğu, bağımlılık riskinin en fazla olduğu dönemdir. Bu dönemde yanlış çevrelerde bulunma, stresör faktörlerin yoğunluğu, sosyal desteğin zayıf olması gibi durumlar kişiyi bağımlılığa yatkın hale getirmektedir. Ancak tüm bu durumda bulunan kişiler bağımlı olur gibi bir önerme de yanlıştır. Bağımlılık yapan maddelere maruz kalan, bağımlılığın en şiddetli fenomonolojik özelliklerini taşıyan bireylerin bile yaklaşık %10'unun bağımlı olacağı tahmin edilmektedir[23]. Bağımlılık gelişimi için uzun süreli madde kullanımı gerekli ancak yeterli değildir.

Duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), psikotik bozukluklar ve anksiyete bozuklukları gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda da madde kullanım bozukluğu riski artmaktadır. Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği ya da ajite depresyon, pasif agresif bir örüntü gösteren dürtüsellik, yenilgi korkusu, düşük benlik saygısı, başa çıkma mekanizmalarının zayıflığı, engellenme eşiğinin düşüklüğü gibi durumlarda madde kullanımı yatıştırıcı bir etki yaratmanın yanı sıra hemen doyuma ulaşma ihtiyacını da karşılamaktadır[1].

Psikoanalitik literatürde ise bağımlılarının davranışı, libidinal fiksasyon, psikoseksüel gelişim evrelerinde pregenital, oral ya da daha arkaik düzeyde regresyon olarak tanımlanmıştır. Ancak madde kullanımı ile savunma mekanizmaları, dürtü kontrolü, duygudurum bozuklukları ve uyum mekanizmaları arasındaki ilişkiyi tanımlamaya yönelik ihtiyaç araştırmacıları ego psikolojisi ile ilgili formülasyonlara yöneltmiştir. Ciddi düzeyde ego patolojisinin madde kullanımı ile ilişkili olduğu ve ciddi gelişimsel bozuklukların belirleyicisi olarak değerlendirilebileceği öne sürülmektedir[1].

2.1.7 Opiyat bağımlılığında tedavi

2.1.7.1 Genel ilkeler

Bağımlılığa yol açan birçok madde bulunmaktadır. Her maddenin yol açtığı benzer sorunlar kadar farklılıklar da vardır. Tedavi planlaması yapılırken kişinin özellikleri, mesleki, genel tıbbi ve sosyal sorunlar da göz önüne alınarak kişiye özel biçimde planlanmalıdır. Madde kullanımının yanı sıra gerekli ise tıbbi, psikolojik, sosyal ve yasal sorunlara yönelik müdahalelerde bulunulmalıdır. Sadece madde kullanımına yönelik planlanan bir tedavinin başarıya ulaşma ve etkili olma ihtimali düşüktür.

Arındırma (detoksifikasyon) tedavinin ilk adımı olup maddenin kesilmesini takiben oluşan akut fiziksel yoksunluk belirtilerinin giderilmesini amaçlamaktadır. Ayaktan veya yatarak tedavi uygulanabilir. Tek başına arındırma tedavisi maddeden uzun süreli uzak kalınmasını sağlayamamaktadır. Bu nedenle sürdürüm tedavisi gerekmektedir. Bağımlı olan bireyin beyninde meydana gelen değişimler madde bırakıldıktan çok uzun süre sonra bile devam etmektedir. Bu değişikliklerin devamının

yanı sıra diğer psikolojik ve sosyal sorunlar zaman zaman nükslere neden olabilmektedir.

Bağımlılığın sürdürüm tedavisi ise davranışçı tedavi (danışmanlık, bilişsel tedavi ve diğer psikoterapiler), ilaç tedavisi ve bunların kombinasyonundan oluşmaktadır.

2.1.7.2 Opiyat bağımlılığının idame tedavisinde kullanılan ilaçlar

Naltrekson

Sentetik bir opiyat reseptör antagonistidir. Teorik olarak, opioidlerin öforik etkilerini bloke ederek edimsel pekiştirilmiş ilaç arama davranışının azalmasına ve aynı zamanda fiziksel bağımlılığın yeniden oluşmasını engelleyerek yoksunluk belirtilerinin görülmemesine yol açtığı farzedilir. Oral ve depo formları mevcuttur. Ortalama günlük doz 50 mg/gün (25-150 mg/gün)'dür. İlaca başlanmadan önce vücutta opioid fiziksel bağımlılığının devam etmediğinden emin olmak gerekir. Aksi halde tek bir dozdan sonra bile yoksunluk sendromu görülebilir. Depo formu ülkemizde cilt altı implant şeklinde bulunmaktadır. Başlangıçta tedavi motivasyonu yüksek olan ancak zaman içinde kendilerine fazla güven duyarak ilaca ihtiyaçları olmadığını düşünen bireyler için iyi bir seçim gibi görünmektedir.

Metadon

Tüm dünyada opiyat idame tedavisinde en çok kullanılan μ reseptör agonisti, sentetik morfin benzeri bir maddedir. Ülkemizde bulunmamaktadır. Uzun yarı ömrü nedeniyle günde bir kez alınması yeterlidir. İdame dozu 60-120 mg/gündür. Metadon idame programlarına devam eden hastaların çoğunda opioid ve opioid olmayan madde kullanımı, suç davranışları ve depresyon belirtilerinin azaldığı, işlevselliklerinin arttığı saptanmıştır.

Levometadil asetat (LAAM)

Metadon gibi oral yoldan alınan başka bir μ reseptör agonistidir. Etki süresi daha uzundur. Haftada üç kez uygulanabilmesi, etkisinin yavaş başlaması metadona göre üstünlüğüdür. Kardiyak aritmi riski nedeniyle siyah kutu uyarısı bulunduğundan kullanımı oldukça sınırlıdır.

Buprenorfin/nalokson

Ülkemizde de kullanılmakta olan buprenorfin/naloksan'ın bileşiminde olan buprenorfin, yarı sentetik parsiyel agonist etkili bir ajandır. μ reseptörlerine kısmi agonist, κ reseptörlerine antagonist etki oluşturur[24]. Agonist etkisi doz arttıkça artmaz, bir düzeye kadar artar, sonrasında doz arttırılmasına karşın etki artmaz. Bu durum buprenorfinin kötüye kullanımını da sınırlamaktadır. Nalokson opiyat antagonisti olarak etki gösterir. Sublingual biyoyararlanımı düşük ancak parenteral biyoyararlanımı yüksek olduğu için bileşim tabletinin parenteral kullanım olasılığını daha da düşüreceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde "Suboxane" adı altında 2/0.5 ve 8/2 mg 'lık tabletleri mevcuttur. Ortalama doz 8-32 mg'dır. Ülkemizde izin verilen sınır 24 mg/6 mg'dır. Buprenorfin parsiyel agonist etkili olduğundan hem etki hem de yan etkileri metadona göre daha azdır.

Nalmafen

Naltreksonun 6 metilen analoğudur. Özgül olmayan opiyat antagonistidir. Yarı ömrü 8-11 saattir. Tolerans gelişmez, bağımlılık potansiyeli de yoktur. Etki mekanizması naltrekson ile benzerdir. Ülkemizde "Selincro" adı ile 18 mg'lık tabletler halinde pazarlanmaktadır[24].

2.1.7.3 Psikososyal tedaviler

APA, psikososyal tedavilerin kapsamlı bir tedavi programının temel bileşeni olduğunu vurgulamaktadır.

Madde bağımlılığında farmakoterapi nadiren yeterlidir. Tedavi sonuçları doz-yanıt etkisinin sağlanan psikososyal tedavi hizmetlerine bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hekimlerin hastalara reçete yazmanın ötesinde sorumlulukları vardır.

Bağımlılıkla ilgili psikososyal tedavilerde hastalık modeli, nüks önleme modeli, aile modeli ve kendine yardım grupları yer alır. Hastalık modeli temelli MİNESOTA modeli ülkemizde de uygulanmakta olan çok disiplinli bir tedavi modelidir. Kendine yardım gruplarının 12 basamağı tedavinin temelini oluşturur. Modelde grup terapisi oldukça önemlidir. Hastaların bedensel sağlık sorunları genel tedavi çerçevesinde ele alınır. Sosyal uğraşlar ve beslenme düzeni tedavinin bir parçasıdır. Tedavi hastane

ortamında yatarak başlar; hastaneden çıktıktan sonra da izlem devam eder, bu süreçte kendine yardım gruplarına katılım önerilir. Aileye müdahale ve bilgilendirme de tedavide önem taşır.

Kendine yardım grupları da madde bağımlılığının tedavisinde oldukça önemlidir. Opiyat bağımlılığında Adsız Narkotikler(NA) 12 basamaklı tedavi programlarını uygulayan bir kendi kendine yardım grubudur. Gruba üye olmanın tek şartı madde bırakma isteğinin olmasıdır. Benzer sorunu olan ve bunları çözmek için uğraşan bireyler, aynı zorlukları yaşayan diğer insanları destekleyerek ve onlara yardım etmeye çabalayarak kendilerine de yardım etmiş olurlar[25].

Kısa girişimler, tedavi toplulukları, motivasyon kazandırıcı tedaviler, davranışçı tedavi, bilişsel davranışçı tedavi ve bireysel danışmanlık psikososyal tedaviler içerisinde yer alan diğer yaklaşımlardır.

2.2. Bağımlılığın Nörobiyolojisi

2.2.1 Genetik özellikler

Bağımlılıkla ilgili genetik araştırmalar öncelikle aile ve ikiz çalışmaları ile başlamıştır. Yapılan çalışmalarla genetik geçişin olduğu; birinci derecelerden akrabalarında ve ikizlerinde (özellikle tek yumurta) bağımlılık öyküsü olan bireylerde bağımlılık oranının yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bağımlılığın kalıtılabilirlik oranı %40-60'tır ve bunların çoğu temel nörobiyolojik mekanizmaları etkileyen genetik varyasyonlardan kaynaklanmaktadır[26].

Hayvan modellerinde D1 reseptöründen yoksun farelerin kendilerine kokain enjekte etmediği[27] ve μ reseptöründen yoksun farelerde opiyatlara bağlı ödül etkisinin izlenmediği görülmüştür[28].

İnsanlarda ise bağımlılığa yatkınlık yaratan ya da bağımlılıktan koruyan sadece birkaç spesifik gen tanımlanmıştır ancak sayıları giderek artmaktadır. Örneğin genom ilişkili çalışmalarda aetilkolin α4 ve α5 nikotinik reseptör alt grupları nikotin

bağımlılığı ile, AMPA seçici glutamat reseptörü CNIH3 ise opiyat bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir[29].

Bazı polimorfizmler, maddenin akut alımı sırasında metabolizmasını etkileyerek bağımlılığı etkileyebilirler. Örneğin alkol dehidrogenaz (ADH1B) ve asetaldehit dehidrogenaz (ALDH2) enzimlerini kodlayan genlerdeki spesifik allellerin alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir[30]. Benzer şekilde nikotin ve opiyat metabolizmasında rol alan sitokrom P450 2A6 ve 2D6 enzimlerini kodlayan genlerdeki bazı polimorfizmlerin nikotin bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir[31].

Kannabinoid etkilerine aracılık eden reseptörlerden biri CRF1'dir. Bu reseptörü kodlayan genlerdeki iki tek-gen-nükleotid polimorfizmi adolesanlarda ve yetişkinlerde aşırı içme davranışı ile ilişkilendirilmiştir[32].

2.2.2 Bağımlılık oluşum aşamaları

1. Aşırı alım ve intoksikasyon: Bilinen tüm bağımlılık yapan maddeler, dopamin salınımında keskin artışlara neden olarak beyindeki ödül bölgelerini harekete geçirir[33, 34]. Reseptör düzeyindeki bu artışlar, ilişkisel öğrenme ya da şartlandırmayı tetikleyen bir ödül sinyali üretmektedir. Bu tip bir Pavlovian öğrenmede, tekrar edilen ödül deneyimleri onlardan önce gelen çevresel uyaranla ilişkilendirilir. Aynı ödüle tekrarlayan maruziyet sonunda, ödülün kendisine yanıt vermeyi durdurur; bunun yerine ödülü öngören koşullandırılmış uyaranlara yanıt verir. Bu süreç, öğrenme ve hafıza oluşumu sırasında sinaptik bağlantıları güçlendiren aynı moleküler mekanizmaları içerir. Sinaptik güçlenme eksitatör nörotransmitter olan glutamatın α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) ve N-metil-d-pirimidin (NMDA) reseptörlerinin arttırılması ya da azaltılması ve bu reseptörlerin alt ünitelerinin değiştirilmesiyle kontrol edilir. Özellikle AMPA reseptörünün kalsiyuma geçirgen olan glutamat reseptör 2 (GluR2) alttipi geçiş etkinliğini arttırır ve bağımlılıkla ilgili hayvan çalışmalarında uzun uzun dönem potensiyalizasyon (LTP)'u arttırdığı gösterilmiştir[35]. Kalsiyuma geçirgen olan AMPA reseptörlerinin up-regülasyonu madde veya maddeyle ilgili ipuçlarına yanıt olarak nucleus accumbens (NAc)in glutamat yanıtını arttırır. Madde ile tetiklenen nöroplastik değişiklikler sadece NAc'de değil, aynı zamanda dorsal striatum, amigdala ve prefrontal korteks (PFK)'te de gerçekleşir[35]. Tüm bu

bölgeler bağımlılığın çeşitli aşamalarında (şartlanma, aşerme vb.) rol alırlar. Bu bölgeler aynı zamanda dopamin hücrelerinin ateşlenmesini ve salınımını düzenler[36].

Bu şekilde, maddenin alındığı ortamlar, alındığı kişiler ve hatta alınmadan önceki zihinsel durum da dahil olmak üzere madde kullanımı ile art arda eşleşen çevresel uyaranlar, madde alımını tetikleyen dopamin salınımındaki artışlar, madde arama davranışını motive eder ve maddenin "aşırı(binge)" şekilde kullanılmasına neden olur[37, 38]. Bu koşullandırılmış tepkiler kökleşmiş durumdadır ve madde kullanımının bırakılmasından uzun süre sonra bile madde isteğini tetikleyebilir.

Diğer motivasyonel öğrenme türlerinde de geçerli olduğu üzere, ödülle ilişkili motivasyon ne kadar büyük olursa, kişinin onu elde etmek için çabası ve doğurduğu olumsuz sonuçlara karşın gönüllüğü de o kadar büyük olur.

Bağımlılığı da içeren şartlı fizyolojik süreçlerin önemli bir sonucu, sağlıklı ödüllerin eski motivasyon güçlerini kaybetmesidir. Bağımlı bir kişide, ödül ve motivasyon sistemleri, madde ya da onla ilgili ipuçları tarafından daha fazla dopamin salgılanmasına odaklanacak şekilde yeniden düzenlenir[39, 40]. Bağımlı kişinin hayatı madde kullanmak ve onla ilgili ipuçlarıyla sınırlanır. Bununla birlikte, bu durum, bağımlılığın motivasyonu ve davranışı değiştirmesinin yollarından yalnızca biridir.

2. Geri Çekilme ve negatif etki: Yıllar boyunca madde bağımlılığı olan bireylerin maddenin ödüllendirici etkisinde daha duyarlı olduğu ve bu artmış duyarlılığın beyinlerinde ödül işlemi sırasında hiç bağımlı olmayan bireylere göre daha fazla dopamin salınımını yansıttığı düşünülmüştür. Bu teori mantıklı gibi görünse de araştırmalar bunun yanlış olduğunu göstermiştir. Aslında yapılan çalışmalar madde tüketiminin bağımlılık varlığında, hiç bağımlı olunmayan durumlara göre dopamin düzeylerinde çok daha küçük artışları tetiklediğini göstermiştir. Bu zayıflatılmış dopamin salınımı, beyni hem maddeye bağlı hem de maddeyle ilgili olmayan ödüllere karşı daha az duyarlı hale getirir[26]. Sonuç olarak bağımlı bireyler maddeye ilk başladıklarındaki gibi bir öfori hissetmemeye başlarlar. Daha önce motive edici ve tatmin edici buldukları günlük uyaranlar tarafından daha az motive olmaları da bu nedenledir. Meydana gelen bu değişikliklerin derinde yerleşik hale geldiğini ve madde kullanımının sonlanmasıyla hemen normale dönmeyeceğini bilmek de önemlidir.

Çoğu maddenin dopamini arttırıcı etkilerine tekrar tekrar maruz kalma, beynin ödül sistemini sıfırlamanın yanı sıra, bazal önbeyindeki genişletilmiş amigdala devresinde de adaptasyona neden olur; bu adaptasyonlar kişinin strese tepkisini artırır ve olumsuz duyguların ortaya çıkmasına yol açar. Bu ödül karşıtı sistem, normalde homeostazı korumaya yardımcı olan corticotropin-releasing factor (CRF) ve dynorphin gibi stres tepkisine karışan nörotransmitterler tarafından tetiklenir. Bununla birlikte, bağımlı beyinde, ödül karşıtı sistemi aşırı aktif hale gelir. Maddenin doğrudan etkileri veya maddenin geri çekilmesi ve beynin ödül devresinde dopamin hücrelerinin azalmış aktivasyonuna neden olur[41]. Dolayısıyla, uyuşturucu kullanımının "ödüllerine" yönelik doğrudan ve koşullu çekime ek olarak, kullanımın etkileri ile bağlantılı rahatsızlıktan kaçmak için buna benzer yoğun bir motivasyon baskısı vardır. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, bağımlılığı olan kişi uyuşturucu almayı basitçe zevk hissetmek veya disforiden geçici rahatlama sağlamak için onları "yüksek dozda almak" fazına geçiş yapar[26].

Bağımlılığı olan kişiler sıklıkla, ilacın artık neden zevkli görünmediği halde almaya devam ettiklerini anlamaz. Birçoğu uyuşturucu kullanmadıkları zamanki distresten kaçınmak için madde kullanmaya devam ettiğini belirtmektedir. Maalesef, madde alımıyla artan dopamin düzeylerinin kısa etkili etkileri bu sıkıntıyı geçici olarak gidermekle birlikte, tekrarlayan intoksikasyon sonucu çekilme sırasında disforiyi derinleştirmekte ve böylece kısır bir döngü üretmektedir.

3. Aşırı meşguliyet ve olumlu beklenti (preoccupation and anticipation): Beynin ödül ve duygusal devrelerinde meydana gelen değişiklikler, yürütücü işlevlerde rol alan prefrontal korteks işlevinde değişikliklere eşlik eder. Spesifik olarak, ödül duyarlılığında azalmaya neden olan dopamin salınımının down regülasyonu, prefrontal ve ilişkili beyin bölgelerinde self-regulasyon, karar verme, seçimlerde esneklik, eylemi başlatma, hata izleme gibi yönetici süreçleri ciddi olarak bozar[42]. Prefrontal bölgelerin ödül ve duygusal devrelerinin modülasyonu, glutamaterjik sinyallemedeki nöroplastik değişikliklerle daha da kesintiye uğrar[43]. Bağımlılığı olan kişilerde, dopamin ve glutamatın beynin prefrontal bölgelerindeki sinyal bozukluğu, güçlü istek üzerine direnme veya madde almayı durdurma kararlarını takip etme yeteneklerini zayıflatır. Bu etkiler, bağımlılığı olan kişilerin neden bir maddeyi kullanmayı bırakma

arzusunda ve isteklerinde samimi olduklarını, ancak aynı anda dürtüsel davrandıklarını ve kararlarını takip edemediklerini açıklamaktadır. Böylece, prefrontal düzenleyici devrelerinde, ödül ve duygusal tepki içeren devredeki değişikliklerle eşleştirilen değiştirilmiş sinyalleşme, hem bağımlılık hastalığının gelişimi için kompulsif davranış hem de olası kötü sonuçlarına rağmen madde kullanımının azaltılamaması gibi dengesizlik yaratır.

2.2.3 Bağımlılıkla ilişkili beyin bölgeleri ve dopaminerjk sistem

Erken dönem hayvan çalışmalarının çoğu kötüye kullanılan maddelerin akut etkileri üzerine odaklanırken, son dönemlerde kronik madde kullanımı ile tetiklenen beyin değişiklikleri ilgi odağı olmaya başlamıştır.

Kötüye kullanılan maddelerin tümü beyin ödül sistemini aktive ederler. Beyinde ödül sistemini oluşturan en önemli yapılar genişletilmiş(extended) amigdala, mezolimbik dopaminerjik yolak, ventral tegmental alan(VTA), nucleus accumbens(NAc), ventral striatum ve prefrontal korteks(PFK) olarak kabul edilir[44]. Genişletilmiş amigdala; amigdalanın santral çekirdeğinin yanı sıra stria terminalisin bed nucleusu (BNST), ve NaC'in medial çekirdeğini içerir[26].

Kullanılan maddenin alımı ile mezolimbik dopamin sistemi aktive olur ve NAc'te dopamin nöronlarının ateşlenme hızı ve miktarı artar. Bu alandan kalkan dopaminerjik projeksiyonlar emosyonlar, düşünme, anılar, planlama ve yürütücü işlevlerle ilişkili yapılara projekte olur. NAc'deki uyarılma, bağımlılık davranışının sürmesinde birincil role sahiptir. Bu rolü dışında motivasyon ve öğrenmede de önem taşımaktadır[6].

Morfin ve eroin gibi opiyatların pekiştirici ve ödüllendirici etkileri hem dopaminerjik bağımlı(VTA) hem de dopaminerjik bağımsız (NAc) mekanizmaları içerir. Opiyatlar VTA dopamin nöronlarını VTA'daki lokal GABA internöronlar tarafından sağlanan tonik inhibisyonu kaldırarak aktive ederler. μ reseptörleri cAMP oluşumunu azaltıp inhibitör G proteinlerine bağlanarak potasyum kanallarını hiperpolarize eder; böylece GABA'erjik internöronlar inhibe olur[45].

Salınan dopamin düşük affiniteli D1 reseptörlerini aktive eder. D2 reseptörlerinin uyarımı ödül etkisi için gerekli değildir; tersine bu reseptörlerin uyarımı maddenin ödül etkisini sınırlayabilir. Dopaminerjik aktivitede artış ile uyarılan D1 ve D2 reseptörleri hücre içi sinyal yolakları ile regüle olurlar. D1 reseptörlerinin uyarılması ile stimülatör G proteini aktive olur ve adenilat siklazı aktive eder, cAMP oluşumu artar. D2 reseptörleri inhibitör G proteinlerine bağlanır, adenilat siklaz inhibe olur ve cAMP oluşumu azalır. Hücre içi cAMP düzeyindeki artış cAMP bağımlı protein kinaz-A (PKA) yı aktive eder. PKA transkripsiyon faktörlerini içeren hücre içi proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla hücresel aktiviteyi düzenler. Nukleus akkumbenste de PKA aktivasyonu alkol ile ilişkili uyaranların ödül etkisini arttırır. Gecikmiş ya da tonik PKA aktivasyonu alkolün ödül etkisini azaltır. Uzun süreli madde kullanımında nukleus akkumbenste de cAMP yolağında up-regülasyon olur ve D1 reseptör duyarsızlaşması gelişir. Aynı zamanda G proteininde bir azalma olur ve D2 reseptör aktivitesi azalır, ödül etkisinde azalma olur, böylelikle madde daha hızlı ve fazla alınarak ödül etkisi kompanse edilmeye çalışılır, tolerans ve artmış madde alımı ile sonuçlanır[46].

Uzun süreli madde kullanımı mezolimbik dopaminerjik sistemde uzun süreli nöroadaptif değişikliklere yol açar. NAc ve PFK'deki nöronların morfolojisi değişir. Opiyatlar, NAc, mPFK ve hipokampustaki dentritik dallanmaların sayısını azaltır ve VTA'daki dopaminerjik nöron gövdelerinin boyutunu küçültür[47]. Kronik psiko-stimulan tedavi sonrası VTA dopamin nöronları glutamat uyarısına aşırı duyarlı hale gelir ancak bu etki maruz kalınan maddenin kesilmesinden sonra uzun süre devam etmez. NAc nöronlarında da glutamat reseptörlerinde azalma vardır ve NAc nöronları kronik amfetamin-kokain kullanımı sonrası glutamatın uyarıcı etkilerine karşı azalmış duyarlılığa sahiptir[47]. Yoksunluk döneminde MSS'de dopaminerjik aktivasyonda yetersizliğin yanı sıra serotonerjik yetersizlik, GABA'erjik nöral iletimde azalma da ortaya çıkar. Bu değişikliklerin hepsi disfori, anksiyete ve stres nedenidir.

Stres, maddenin alımı ve ilgili ipuçları sırasıyla PFK ve amigdaladan VTA'na aşağı inen uyarıcı glutamat projeksiyonlarını aktive eder. Böylece VTA dopamin nöronları aktive edilir veya NAc'den dopamin salınımı uyarılır. Amigdala ve PFK arasındaki karşılıklı bağlantılar VTA dopamin nöronlarının sekonder aktivasyonu için ikincil yolakları oluşturur. HPA ekseninin stresle uyarılmış aktivasyonu ve sonrasında

periferde kortikosteron salgılanması da VTA dopamin nöronlarının uyarıcı dürtüsünü arttırır[45]. Ek olarak stria terminalisin ana nukleusunda(STAN) CRF'nin stresle uyarılmış salınımı relapsa katkısı olan dopamin bağımlı ve bağımsız etkilere neden olur.

Bağımlılık ve yoksunluk geliştikçe CRF, norepinefrin ve dinorfin gibi beyin stres sistemlerinin aktivasyonunun yanı sıra ventral striatum, genişletilmiş amigdalanın motivasyonel devrelerinde ödül fonksiyonu azalır. Bu azalmanın yanı sıra ödül karşıtı sistemlerinin devreye girmesi, kompulsif madde arama davranışı ve bağımlılığı arttırır.

Madde aramada ipucuyla oluşan relapsta rol oynayan beyin bölgesi amigdaladır. Amigdala iştah ve tiksindirici uyaran için şartlandırmanın işleyişinde rol oynar ve ipuçlarıyla ilişkili madde kullanımıyla uyarılan hatıralar için de gereklidir. Amigdaladan inen nöron uzantıları VTA dopamin nöronlarını monosinaptik ve polisinaptik yolaklar aracılığı ile aktive ederek NAc'deki dopaminde artışa yol açar. Bu yolaklar amigdalanın merkezi çekirdeği ve PFK'ten VTA dopamin nöronlarına giden uyarıcı glutamaterjik girdilerden oluşur.

PFK, VTA'daki mezokortikal dopamin nöronlarına direk glutamaterjik uyarılar göndererek PFK'te dopamin hücre ateşlemesi ve dopamin salınımı üzerine kontrol sağlar. VTA dopamin hücrelerinin bazal gangliyonlara yansıyacağı göz önüne alındığında, bu projeksiyon teşvik edici davranışın (incentive salience) gelişimine katkıda bulunabilir. PFK'ten kaudat ve ventral striatuma glutamaterjik projeksiyonlar, striatal-pallidal-talamo-kortikal sistemin kontrolünü hem direk (D1 reseptör aracılı) hem de indirekt (D2 reseptör aracılı) yolaklar yoluyla modüle eder. Böylece PFK, kişiye bir ipucu verildiğinde teşvik edici davranışı düzenlemek için iyi bir konumdadır[48].

Sıçanlarda; madde ilişkili arama davranışı ile ilişkili nörotransmitter sistemleri PFK'ten NAc'e giden ve frontal kortekste D1 ve D2 reseptör aktiviteleri ile modüle edilen glutameterjik projeksiyonları içerir. İpucu ile ilişkili arama davranışı PFK, bazolateral amigdala ve ventral subiculumdan NAc'e giden glutamaterjik uyarılar ve bazolateral amigdala ve dorsal striatumda dopamin modülasyonu içerir[49]. Buna karşın; stres ilişkili arama davranışına madde ilişkili yanıt genişletilmiş amigdalada CRF ve norepinefrin artışıyla ilişkilidir. Uzun süreli yoksunluk; aşırı aktif glutamaterjik ve CRF sistemlerini içeriyor gibi görünmektedir[26]. Sıçanların kullanıldığı hayvan

çalışmaları temel alınarak, prefrontal glutamaterjik sistemin aktivitesindeki artışların, aşırı meşguliyet/beklenti aşamasında aşerme benzeri yanıtlara aracılık eden kuvvetli bir glutamaterjik etki ortaya çıkaracağı hipotezine yol açabilir[50, 51].

İnsanlarda ipucu ilişkili aşerme; ACC, mOFK ve DLPFK'i içeren PFK aktivasyonunda benzer döngüleri içerir. Görüntüleme çalışmalarında kokain aşermesi ile striatum, amigdala ve PFK'te dopamin salınımı ve ACC ve frontal kortekste opiyat salınımı izlenmiştir[52, 53]. Aslında, görüntüleme çalışmaları bağımlılık süresince OFK ve ACC'in bazal fonksiyonlarında ve dopamin fonksiyonlarında azalma ve akut aşerme dönemlerinde dopamin ve ödül sisteminde reaktivasyon görüldüğünü ortaya koymuştur[54].

Glutamatın aracılık ettiği aşerme sisteminin prefrontal aktivasyonu ile birlikte GABA'erjik aktivitedeki bozulma; insan görüntüleme çalışmalarında frontal korteks aktivitesindeki azalma ile ilişkili karar verme, kendi kendini düzenleme gibi yürütücü işlevlerde bozulmaya yol açtığını göstermiştir[46].

2.2.4 Bağımlılıkla ilgili görüntüleme çalışmaları

Eroin bağımlılığı olan bireylerde yapılan görüntüleme çalışmalarında ventriküllerde ve beyin-omurilik sıvısının(BOS) dolaştığı perikortikal alanda genişleme, beyaz cevherde yoğunluk azalması olduğu belirtilmiştir. Offiah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; internal kapsülün arka parçası, kortikospinal yol, serebellum ve tüm beyaz cevherde anormallikler bildirmiştir[55].

Yapılan çalışmalarda genel olarak hatırlatıcı uyaranların PFK, OFK ve superior korteks alanlarında aktivite artışına neden olduğu bildirilmiştir[56]. SPECT çalışmalarında; Daglish ve arkadaşları sol hemisferde periakuaduktal, ventrotegmental bölgede; başka bir çalışma ise singulat kortekste, orbitofrontal kortekste ve kaudat nukleusta kan akımında artış saptamıştır[57].

Korpus kallozum bölgesi eroin kullananlarda diğer maddeleri kullananlardan farklılık göstermekte; eroin kullananlarda bu bölgede değişiklik bulunmamaktadır. Bu durum, madde bağımlılığında beyin disfonksiyonunun frontal kortekste olduğu yönündeki diğer bulgularla uyumlu bulunmuştur[58].

Sürdürüm tedavisi almakta olan hastalarda bilişsel defisitlerin ve nörogörüntülemenin yapıldığı bazı çalışmalar vardır. Lin ve arkadaşları (2012) yaptıkları bir çalışmada 27 metadon sürdürüm tedavisi alan hasta ve 23 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış; serebellum ve bilateral insulada daha küçük gri madde hacminin yürütücü işlevlerde bozuklukla ilişkisi olduğunu saptamıştır[59].

2.3 Bilişsel İşlevler

2.3.1 Bilişsel işlevlerle ilgili genel bilgiler

Bilişsel işlevler denilince genel olarak dikkat, yürütücü işlevler ve bellek akla gelmektedir. Farklı bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için birçok farklı test bulunmaktadır.

2.3.1.1 Yürütücü işlevler:

Yürütücü işlevler, literatürde çok geniş bir işlevler alanını belirtmede kullanılmaktadır. Planlama, organizasyon, soyutlama, dikkati bir yerden başka bir yere çevirebilme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, daha önceden kazanılmış bilgi ve becerileri uygun ortamda hedefleri gerçekleştirebilmek için kullanılabilme yetilerinin yanı sıra perseverasyon, kurulumu sürdürmede başarısızlık, öğrenme, akıl yürütme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme ve tepki ketleme gibi becerilerin tümü yürütücü işlevlerin kapsamındadır[60, 61].

Farklı yazarlar tarafından farklı şekillerde tanımlanan yürütücü işlevler kısaca günlük hayatta karşılaşılabilecek sorunları çözebilmek, uygun zamanda uygun yanıtları verebilmek, bir amaca ulaşmak için yapılması gerekenleri planlayabilmek için gerekli olan işlevler olarak da tanımlanabilir. Dış dünya öngörülemez olduğu için, beklenmeyen durumlarla karşılaşıldığında bunu algılayabilmek, alternatif plan oluşturabilmek ve çözüm üretebilmek için yürütücü işlevler gereklidir. Bu sayede günlük hayatta stresin yönetilmesi mümkün olabilir. Yürütücü işlev bozukluğu olan kişiler yeni bir durumla karşılaştıklarında alternatif üretmekte zorlanır, perseveratif ya da dürtüsel tutumlar sergileyebilirler. Özellikle bağımlılıkta yürütücü işlevlerdeki bozukluğun hastalığın tekrarlamasında ve hatalı davranış kalıplarının sürdürülmesinde rol aldığı düşünülmektedir.

Yürütücü işlevlerin özellikleri ile prefrontal korteksin işlevleri örtüştüğünden yürütücü işlevlerden sorumlu temel alanın PFK olduğu düşünülmektedir. Özellikle DLPFK esneklik, dikkati sürdürebilme, plan yapabilme ve işlem hafızası ile ilgilidir.

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler arasında, Sürekli Performans Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Wechler Bellek Ölçeği, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, İşaretleme testi, Raven Progresif Matriksler Testi, Geri Sayı Menzili Testi, Hanoi/Londra Kulesi Testi, Walk-Don‟t Walk Testi ve İz Sürme Testleri yer almaktadır.

2.3.1.2 Dikkat:

Dikkat bilişsel kaynakların bir uyaranın seçiminde ve o uyarana odaklanılmasında kullanılan süreçlerdir. Seçici dikkat, bölünmüş dikkat, sürdürülen dikkat olarak üçe ayrılmaktadır[62]. Seçici dikkat özel bir noktada dikkatin odaklanması, bireyin belirlenmiş görevlere ilişkin uyaranları, uygun olmayan uyaranlar arasından seçmesi ve bunlara cevap vermesidir. Bölünmüş dikkat eş zamanlı iki girdi arasındaki dikkatin paylaşımıdır. Sürdürülen dikkat ise kişinin zaman içinde performansını sürdürme yeteneğidir.

Seçici dikkat, posterior parietal ve dorsalateral loblardaki asosiyasyon kortekslerini ve limbik anterior singulat korteksi kapsayan kortikal ağırlıklı ağlar vasıtasıyla işler. Parietal korteks duyusal dikkat fonksiyonlarında; dorsalateral frontal korteks, motor ve yürütücü dikkat fonksiyonlarında rol alır ve anterior singulat korteks ise seçici dikkatin motivasyonel yönüyle ilişkilidir. Ayrıca duyusal uyaranlara odaklanabilmek ve gereksiz uyaranları süzme işleminden talamus sorumludur.

Stroop testi, Wechler Bellek Ölçeği, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi ve İşaretleme Testi dikkatin değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir.

2.3.1.3 Öğrenme ve Bellek:

Bellek bir uyaranın algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Öğrenmenin

gerçekleşebilmesi için bellek gereklidir. Bilginin önce farkına varılır, ardından kaydedilir ve depolanır. Gerekli olduğu zamanlarda da kullanılmak üzere geri çağrılır.

Bellek zamansal olarak çok kısa süreli(anlık), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli olarak; içeriğine göre örtük ve açık bellek olarak sınıflandırılabilir[63]. Örtük bellek "yapma", açık bellek ise "bilme" ile ilintilidir. Epizodik bellek kişisel bilgiler ve anıları, semantik bellek genel bilgileri içerir.

Kısa süreli bellek dikkat fonksiyonlarının karşılığı olup frontoparietal alanların kontrolündedir. Öğrenilen bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılmasında hipokampal bölgeler rol alır. Hipokampus, amigdala, parahipokampal bölge, entorinal korteks ve tüm limbik sistem bellek kaydında rol alır[64]. Sağ hipokampusun görsel, sol hipokampusun ise sözel bellekle daha fazla aktive olduğu bildirilmiştir. Depolama ise tüm serebral kortekste olur. Sol hemisfer daha çok semantik bilgilerin, sağ hemisfer ise daha çok epizodik bilgilerin depolandığı yerdir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi, Wechler Bellek Ölçeği, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Raven Progresif Matriksler Testi belleğin değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir.

2.3.1.4 Görsel-mekansal beceriler

Görsel mekânsal beceriler görsel mekanda uyarıcıları algılama, yönlenim, görselleştirme ve yapılandırmayı kapsayan bir zihinsel işlevdir. Yönlenimde kişi mekandaki uyarıcıları kendi konumuna göre değerlendirir. Görselleştirme görsel-mekansal niteliği olan nesnelerin konumlarını üç boyutlu uzayda zihinsel olarak döndürebilme ve nesnelerin birbirine göre olan durumlarını değerlendirebilme yeteneğidir[6].

Sağ hemisferin özellikle sağ parietal lobun hasarı sonucunda görsel-uzamsal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat örme sisteminde nesnel algılama ve görsel-uzamsal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunlar, her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipitotemporal (ventral) yolak ve oksipitoparietal (dorsal) yolaktır[65]. Dorsal yol nesnenin 'nerede' olduğuyla, ventral yol ise nesnenin 'ne' olduğuyla ilgilidir. 'Ne' ve 'nerede' bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir.

Raven Progresif Matriksler Testi, İşaretleme Testi, Çizgi Yönünü Belirleme testi ve daha basit olarak saat veya şekil çizme testleri görsel mekânsal becerileri değerlendirmede kullanılabilecek testlerdir.

2.3.2 Opiyat bağımlılığı ve bilişsel işlevler üzerine yapılmış çalışmalar

Opiyat bağımlılarında bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Opiyat kullanımı öncesinde genellikle uzunca bir süre farklı maddeler kullanılmakta, eroin genellikle son durak madde olmaktadır. Bu nedenle sadece opiyatların etkilerini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu alanda ilk çalışma Fields ve Fullerton tarafından 1975 yılında Vietnam gazileri ile yapılmıştır. Çalışmada mantıklı düşünme dışındaki bilişsel alanlarda kontrollerden farklı bir sonuç bulunmamıştır[66]. Fishbein ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada eroin bağımlısı, alkol bağımlısı ve eroin +alkol bağımlısı bireyleri nörobilişsel işlevler açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Sonuçta her iki grubun da bellek, problem çözme, öğrenme ve planlama alanından kontrollerden anlamlı olarak daha kötü performans sergilediklerini bulmuşladır[67]. Çalışma detoksifikasyon sonrası 3. haftadaki bireylerle yapıldığından eroinin uzun dönem etkileri hakkında bilgiye ulaşılamamıştır. Li ve arkadaşları ise 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada sadece eroin bağımlısı olan bireyleri temiz kalma sürelerine göre 3 gruba ayırarak sağlıklı kontrollerle karar verme performanslarını karşılaştırmışlardır. Sonuçta sağlıklı kontrollere göre karar verme becerilerinin daha bozuk olduğunu ve temiz kalma süresi ile test sonuçları arasında anlamlı farklılık olmadığını bulmuşlardır[68].

Yapılan çalışmalar opiyat bağımlılığı olan bireylerin, normallerle karşılaştırıldığında beyin işlevselliğinde bozulma olduğunu göstermektedir. Bozukluklar özellikle işlem belleği, planlama, impuls kontrolü ve karar vermeyi de içeren yürütücü işlevlerde olmaktadır[69-71]. Bazı çalışmalar ise özellikle sözel akıcılık alanında bozulma olduğunu göstermektedir[72]. Genel olarak halen eroin kullanmakta olan bireylerle eroini bırakmış olan bireyler arasında farklılık gözlenmemiş olması maddenin etkilerinin yıllar sonra bile devam ettiğini düşündürmektedir[73].

Daha önceden opiyat bağımlılığı olan ancak sürdürüm tedavisi almayan bireylerde bilişsel defisitlerin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur[74-78]. Bu çalışmaların bazılarında sürdürüm tedavisi alan bireylerin almayanlara göre bilişsel

açıdan daha kötü performans sergilediği ve kontrol grubu ile benzer olduğu bulunurken, bazı çalışmalarda da her iki grubun da kontrol gruplarına göre daha kötü performans sergilediği ancak gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda çoklu madde kullanımı olan bireylerdeki bilişsel defisitleri araştırmıştır[79]. Serrano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada eroin, kokain, alkol bağımlılığı olan bireylerle kontrol grubunu bilişsel işlevler açısından karşılaştırmışladır. Sonuçta çalışma belleğinin tüm gruplardan en çok bozulan bilişsel işlev olduğunu, eroin kullanan grupta en fazla bozulmanın planlama alanında olduğunu saptamışlardır[80]. Pluck ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada halen eroin kullanmayan 22 eski opiyat kullanıcısı ve sağlıklı kontrollerin premorbid ve güncel bilişsel işlevlerini karşılaştırmışlardır. Hastaların bildirimine bağlı olarak değerlendirilmelerin yapıldığı bu çalışmada premorbid düşük zeka seviyesi ya da bilişsel fonksiyonlarda değişiklik saptanmamıştır. Opiyat kullanıcıları daha fazla apati ve frontal lob disfonksiyonu gösteren semptomlar bildirmişlerdir. Yazarlar bu anormalliklerin, madde kötüye kullanımının sinir sistemi üzerinde etkilerinden önce mevcut olabileceğini tartışmaktadırlar[81].

Sürdürüm tedavisi ve kullanılan dozun da bilişsel işlevler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir[82]. Bracken ve arkadaşları (2012) daha uzun süreli sürdürüm tedavisi alan bireylerin (12 aydan fazla) daha kısa süreli (12 aydan kısa) sürdürüm tedavisi alanlara göre daha iyi bilişsel performans gösterdiklerini bulmuşlardır[83]. Aynı çalışmada daha yüksek dozda (en az 80 mg) metadon tedavisi alanlar daha düşük doz tedavi alanlara göre seçici dikkatte daha iyi performans sergilemişlerdir. Soyka ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları bir çalışmada uzun dönem sürdürüm tedavisi alan hastalar, kısa dönem sürdürüm tedavisi alanlara göre bazı bilişsel alanlarda (kategori ve sözel akıcılık) daha iyi performans sergilemişlerdir. Dikkat, öğrenme ve bellek performanslarında bir farklılık saptanmamıştır[84]. Sürdürüm tedavisi alan hastaların, sürdürüm tedavisi almayan eski kullanıcılara göre daha farklı bilişsel performans sergileyip sergilemedikleri halen net değildir. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmalardan en iyisi Verdejo ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları eski kullanıcılarla metadon sürdürüm tedavisi alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmadır. Çalışmada sürdürüm tedavisi alan hastalar, sürdürüm tedavisi almayan eski kullanıcılara göre daha kötü performans sergilemişlerdir. Ancak çalışmada eroinden

uzak kalma süre sınırının 15 gün olduğu göz önünde alınmalıdır. Yazarlar, metadonun kendisinin bilişsel bozulma yaptığını düşünmediklerini belirtmişlerdir[85].

Liao ve arkadaşları (2014) opiyat bağımlılığı olan 264 hastada bilişsel kontrolü araştırmışlardır. Çalışma 2 ay temiz olan hastalar, 6 aydır temiz olan hastalar ve metadon idame tedavisi alan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında metadon tedavisi almayan grupta bilişsel kontrol süresinin daha uzun olduğu, temiz kalma süresiyle bilişsel kontrol süresi arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Yazarlar metadon tedavisinin bilişsel kontrolü sağlamayla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir[86].

Bazı yazarların[69, 87] bilişsel işlevlerdeki bozulmanın tedavide kalma, tedavi başarısı ve sosyal sonuçla ilişkili olduğunu önermesine karşın bu alanda sistematik çalışma sayısı azdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Çalışma Şubat 2017-Nisan 2017 tarihleri arasında Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Örneklemi

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 15-40 yaş grubu arasında Opioid Bağımlılığı tanısı konulan, detoksifikasyon tedavisini tamamlamış, idame tedavi almakta olan, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve aynı zamanda çalışma için gönüllü olan 96 yetişkin erkek birey katılmıştır. Çalışmaya kontrol grubu alınmamış, normal bireylerle karşılaştırma için BİL-NOT bataryasının norm değerleri kullanılmıştır.

3.3 Örneklem Seçimi

Çalışmaya dahil edilen 96 hasta temiz kalma sürelerine göre üç gruba ayrılmıştır. Hastalara nöropsikolojik test öncesinde sosyodemografik veri formu, Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği verilmiştir. Sonrasında yaklaşık 45 dakika süre ile hastalara Wisconsin Kart Eşleme Testi, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Stroop testi, Sözel Akıcılık testi, Saat Çizme testi uygulanmıştır. Çalışmaya kontrol grubu alınmamış, normal bireylerle karşılaştırma için BİL-NOT bataryasının norm değerleri kullanılmıştır.

<u>Çalışmaya dahil edilme kriterleri:</u>

- ICD-10 tanı kriterlerine göre opioid bağımlılığı tanısı almış olmak,

- 15-40 yaş arasında olmak,

- Erkek olmak,

- En az on dört gündür herhangi bir uyuşturucu madde kullanmıyor olmak,

- Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, zeka geriliği, epilepsisi, serebral tümör ya da serebro-vasküler hastalığı olmamak,

- Bilinç kaybına yol açmış kafa travması geçirmemiş olmak,

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son on dört gün içinde aktif uyuşturucu madde kullanımı olmak,

- Herhangi bir psikiyatrik komorbid hastalığı olmak,

- Dejeneratif bir nörolojik hastalık, epilepsi varlığı, beyin ameliyatı ya da kafa travması öyküsü,

- Zeka geriliği olmak,

- Okuma yazması olmamak

3.4 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel, sadece olgu grubu içeren, gözlemsel bir çalışmadır.

3.5 Etik Kurul Onayı

Çalışma Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Etik kurul onay tarihi: 10/02/2017

Etik kurul onay numarası: 2017-79

3.6 Araştırmanın Bütçesi

Araştırmanın bütçesi bulunmamaktadır.

3.7 Veri Toplama Araçları

3.7.1 Onam ve bilgilendirme:

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, klinik görüşme ve uygulamalardan önce GÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verilmiş, çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alınmıştır.

3.7.2 Sosyodemografik veri formu:

Hastalara ait sosyodemografik özellikleri sorgulamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için doldurulmuştur.

3.7.3 Beck depresyon ölçeği:

Ruh sağlığı taramalarında veya depresyonla ilgili araştırmalarda en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir[88]. Hasta tarafından doldurulan 15'i psikolojik, 6'sı somatik belirtileri içeren 21 maddesi vardır. Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür.Ciddi hastalık durumları dışında HAM-D ile korelasyonu yüksektir. Ölçek için Türkiye'de birbirinden bağımsız iki uyarlama çalışması yapılmıştır. Hisli, poliklinik hastalarıyla yaptığı geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme noktalarını incelemiş, 17 ve üstündeki BDÖ puanlarının tedavi gerektirecek şiddetteki depresyonu %90 doğrulukla ayırt edebileceğini bildirmiştir[89].

3.7.4 Beck anksiyete ölçeği:

Beck tarafından geliştirilen ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır[90, 91]. Kişinin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir.

3.7.5 Bilişsel değerlendirme:

Klinik görüşmelerin ardından bilişsel değerlendirmeye geçilmiş olup, standart bir sıralama ile nörobilişsel testler uygulanmıştır. Araştırmaya katılan hastalardan demografik veriler alınmıştır ve bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla yaklaşık kırk beş dakika süren Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Sözel Akıcılık Testi, Saat Çizme Testi uygulanmıştır.

3.7.5.1.Stroop Testi:

Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiştir[92]. BİLNOT bataryasında yer alan Türkiye için standardize edilmiş formu (Stroop Testi TBAG formu)'nun geçerlik ve güvenilirliği Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[93]. Seçici dikkat, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi (response inhibition), bozucu etkiye direnç (İnterference control) ve bilgi işleme hızı gibi birçok bilişsel süreç hakkında bilgi verir. Bozucu etkiyi ve dikkati değerlendirmede "altın standart" olarak kabul edilir. Test,

frontal lob ve pek çok beyin bölgesiyle yakından ilişkilidir.

Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. 1. Kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. 2. Kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır. 3. Kartta farklı renklerde basılmış daireler bulunmaktadır. 4. Kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar", "zayıf", "orta", "ise" kelimeleri) bulunmaktadır. 2. Kart tüm testin uyarıcısıdır ve bozucu etkinin ölçüldüğü bölümde de aynı kart kullanılmaktadır. 2. Kart dışında tüm kartlar bir kez kullanılmaktadır[93].

Test beş bölümde uygulanmaktadır. İlk iki bölümde kartlardaki sözcüklerin okunması, son üç bölümde ise kelime ya da şekillerin renklerinin söylenmesi istenir. Beşinci bölüm bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölümdür. Her bir bölümde tepki süresi, hata ve düzeltme sayıları kaydedilir. Testin puanları bu bölümlerin puanlanmasıyla elde edilir.

Test ile değerlendirilen en önemli parametrelerden olan bozucu etki; renkleri söylemeye odaklanmış olan bireyde eş zamanlı olarak renk isimlerini okuma eğilimi de bulunması nedeniyle, renk isimlerini söylemesinin, renkleri ifade eden kelimeleri okumasından daha uzun zaman almasından dolayı ortaya çıkmaktadır.

3.7.5.2.Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

Test ilk olarak Berg (1948) tarafından geliştirilmiş, son şekli Heaton (1981) tarafından verilmiştir[94, 95]. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği BİLNOT bataryası kapsamında yapılmıştır[96]. Yürütücü işlevleri değerlendirmede en duyarlı testlerden biridir. Karmaşık dikkat, perseverasyon, çalışma belleği, kavramsallaştırma, soyut düşünme ve irdeleme gibi bilişsel süreçleri ölçer[96] ve daha çok frontal korteks (dorsolateral prefrontal korteks) ile ilişkilidir.

Bireysel olarak uygulanan WCST, 4 adet uyarıcı kart ve 128 tane tepki kartından oluşur. Kartların her birinde değişik renk ve miktarlarda şekiller bulunur. Katılımcıdan destedeki her bir tepki kartını, doğru olduğunu düşündüğü dört uyarıcı karttan biriyle eşlemesi istenir. Kartları neye göre eşleyeceği konusunda bilgi verilmez ancak yaptığı

her eşlemeden sonra tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir. 10 tane arka arkaya doğru yanıt bir kategoriyi oluşturur. Her bir kategoriden sonra katılımcıya belirtmeden eşleme kategorisi değiştirilir. Test, katılımcı 6 kategoriyi tamamlayana veya tüm kartlar bitene kadar sürer. Zaman sınırlaması yoktur.

Testte 13 puan hesaplanır: 1. Toplam tepki sayısı 2. Toplam hata yüzdesi 3. Toplam doğru yanıt yüzdesi 4. Tamamlanan kategori sayısı 5. Toplam perseveratif tepki sayısı 6. Toplam perseveratif hata sayısı 7. Perseveratif olmayan hata yüzdesi 8. Perseveratif hata yüzdesi 9. İlk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı 10. Kavramsal düzey tepki sayısı 11.Kavramsal düzey tepki yüzdesi 12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı 13.Öğrenmeyi öğrenme puanı

3.7.5.3. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Test (Rey Auditory Verbal Learning Test- AVLT)

Testin orijinal formu Rey (1964) tarafından geliştirilmiştir. Testin ülkemizdeki standardizasyonu kısmen tamamlanmıştır[97]. AVLT ile sözel öğrenme, sözel bellek, geriye bozucu etki (retroactive interference), tanıma (recognition) ve hatırlamanın (free recall) ölçülmesi mümkündür[6]. AVLT, dilin alıcı ve motor türlerini içermekte, bu bakımdan genelde sol hemisferdeki premotor ve temporal alanların işlevselliğine dayanmaktadır[98]. Yaş, eğitim yılı, zeka ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerden anlamlı derecede etkilenmektedir[99].

Testte her biri 15'er kelimeden oluşan iki ayrı kelime listesi (A ve B) vardır. İlk bölümde A listesindeki her kelime ortalama 1 saniyede okunur ve her okuma sonrasında katılımcının kelimeleri tekrarlaması istenir. Uygulama 5 kez tekrar edilir. Ardından B listesindeki kelimeler okunur ve tekrar edilmesi istenir. B listesinin 1 kez okunmasının ardından A listesi tekrar okunmadan katılımcıdan A listesinden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Test tamamlandıktan 20 dakika sonra katılımcıdan tekrar A listesinden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Her bir uygulamada hatırlanan kelime sayısı, tekrar ettiği kelime sayısı, listede olmayan kelime sayısı kaydedilir. Katılımcıların kelimeleri söylerken okunan sıraya uyması gerekli değildir. İkinci aşamada içinde A ve B listesindeki kelimelere ek olarak çeldirici kelimelerin de olduğu toplam 50 kelimeden oluşan bir hatırlama listesi verilerek bunların içinden A listesindeki kelimeleri tanıması istenir.

3.7.5.4. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Kelime ve kategori akıcılık testlerinden oluşur. Yürütücü işlevler, sistematik arama, semantik bellekten geri çağırma ve dil becerilerini ölçer[100]. Başarılı bir performans için sürdürülen dikkatin yanı sıra bilişsel sözlüğü esnek bir şekilde tarama becerileri de gereklidir. Kelime akıcılığında katılımcıdan bir dakika içinde verilen harflerle (K, F, A) başlayan, özel isim olmayan en fazla sayıda sözcük üretmesi istenir. Kategori akıcılığında ise bir dakika içinde belli bir kategoriye giren (hayvan) sözcük üretmesi istenir. Değerlendirmede her bir kategoride söylenen sözcük sayısı hesaplanır. Sözcük üretememek, aynı sözcüğü tekrarlamak, 5 saniyeden fazla duraklamak, ilk 15 saniye çok sözcük üretip sonra azaltmak dikkati sürdürme zorluğunu gösterir.

3.7.5.5. Saat Çizme Testi

Saat Çizme Testi (SÇT), ilk kez 1983 yılında kullanıma girmiştir. Kavrama, planlama, görsel-mekansal beceriler, görsel bellek, yeniden yapılandırma, motor planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, konsantrasyon, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi gibi birçok bilişsel işlevi değerlendirir[101]. Kısa sürede uygulanmasının yanı sıra çok sayıda bilişsel işlev hakkında fikir vermesi nedeniyle oldukça sık kullanılır. Yaygın kullanımına karşın testi kimin nasıl uygulayacağı, uygulama ve puanlama yöntemleri halen tartışılmaktadır. Saat yuvarlağının verilip verilmeyeceği, saatin kaçı göstereceği, çizimin tek ya da iki farklı koşulda yapılması gibi konularda farklılıklar görülmektedir[102]. Testin puanlanmasında da değişik versiyonlar vardır.

Bu çalışmada, hastalara yuvarlak verilmeden, saat 9'u 10 geçeyi gösteren bir saat çizmeleri istenmiştir. Puanlamasında görece basit ve kolay olduğu için dört puan yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntemde; kapalı olarak çizilmiş bir daire/kare/dikdörtgen (dış çerçeve)=1 puan, rakamların doğru yerde olması=1 puan, 12 rakamın tümünün bulunması=1 puan, akrep ve yelkovanın doğru pozisyonda (9:10) olması=1 puan olarak değerlendirilir. Testten alınabilecek en yüksek puan 4, en düşük puan 0'dır[102].

3.7.6 İstatistiksel analiz:

İstatistik değerlendirmeler SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde parametrik testler kullanılmıştır. Sosyodemografik

verilerin değerlendirilmesinde betimsel analiz yöntemleri, gruplar arası karşılaştırma yaparken, T-Testi, Ki-Kare ve Tek Yönlü Varyans Analizi, bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için de Pearson Korelasyon analiz yöntemleri kullanılmıştır. Örneklem grubunda oluşturulan yeni gruplar da yer alan kişi sayısı 30'un altında ise, grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U analiz yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu bölümde madde bağımlılığı olan kişilere uygulanan anksiyete ve depresyon ölçekleri ile bilişsel işlevleri değerlendirmeye ait uygulamalara ilişkin verilerin sonuçları verilecektir. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Madde bağımlılığı olan hastalar tedavi süresine göre üç gruba ayrılmıştır. Katılımcıların hepsi erkek hastadır ve kentte ikamet etmektedir. Gruplar arasında eğitim durumları (X^2=1.409, p=.843), yaş ($F_{2\text{-}95}$=0.100, p=.905) ve gelir ($F_{2\text{-}95}$=0.465, p=.630) açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 2 Katılımcılara Ait Sosyodemografik Özellikler

Değişkenler	**0-3 Ay (N=35)**		**3 Ay-1 Yıl (N=31)**		**1 Yıldan Fazla (N=30)**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Medeni Durum						
Evli	2	5.7	5	16.1	6	20
Bekar	33	94.3	26	83.9	24	80
Çalışma Durumu						
Çalışmıyor	23	65.7	11	35.5	6	20
Çalışıyor	12	34.3	19	61.3	24	80
Öğrenci	0	0	1	3.2	0	0
Eğitim Durumu						
Ortaokul	15	42.9	15	48.4	17	56.7
Lise	18	51.4	14	45.2	12	40
Üniversite	2	5.7	2	6.5	1	3.3
Sosyal Güvence						
Yok	5	14.3	4	12.9	5	16.7
Sigortalı	26	74.3	26	83.9	24	80
Yeşil Kart	0	0	1	3.2	1	3.3
Diğer	4	11.4	0	0	0	0
Anne Eğitim						
Yok	1	2.9	1	3.2	2	6.7
İlkokul	25	71.4	13	41.9	16	53.3
Ortaokul	4	11.4	11	35.5	8	26.7
Lise	4	11.4	5	16.1	4	13.3
Üniversite	1	2.9	1	3.2	0	0
Baba Eğitim						
İlkokul	22	62.9	11	35.5	10	33.3
Ortaokul	5	14.3	9	29	10	33.3
Lise	7	20	5	16.1	8	26.7
Üniversite	1	2.9	6	19.4	2	6.7
	Ort.	**s.d**	**Ort.**	**s.d**	**Ort.**	**s.d.**
Yaş	23.37	3.34	23.55	3.12	23.2	2.56
Gelir	1615.15	1003.78	1931.48	1862.65	1693.33	917.24
Aile Geliri	3411.43	1951.28	3627.42	2825.06	3543.33	1766.68
Kardeş Sayısı	2.4	1.01	2.87	1.02	2.87	1.11

Örneklem gruplarına ait hastalıkla ilişkin bilgiler ise Tablo 3'de belirtilmiştir. Örneklem grubunu oluşturan tüm gruplardaki kişiler eroin bağımlılığı olan hastalardır. Naltrekson kullanan hastaların hepsi 50 mg/gün şeklinde kullanmaktadır. Buprenorfin kullanan 0-3 aydır ayık olan hastaların ilaç doz ortalaması 4.52±2.02, 3 ay-1 yıldır ayık olan hastaların ilaç doz ortalaması 5.29±2.37 ve 1 yıldan fazla süredir ayık olan hastaların ilaç doz ortalaması 4.09±2.02'dir. Gruplar arasında eroine başlama yaşı (F_{2-95}=1.602, p=.207), eroin kullanım süresi (F_{2-95}=0.344, p=.710) ve çoklu madde kullanım süresi (F_{2-95}=0.541, p=.584) açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 3 Örneklem Gruplarına Ait Hastalık Özellikleri

Değişkenler	**0-3 Ay (N=35)**		**3 Ay-1 Yıl (N=31)**		**1 Yıldan Fazla (N=30)**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Ailede Psikiyatrik Sorun						
Yok	23	67.6	25	80.6	25	83.3
Bir Kişide Var	11	32.4	6	19.4	5	16.7
Yasaya Aykırı Davranış						
Yok	14	40	13	41.9	17	56.7
Bir Kez	6	17.1	9	29	7	23.3
Birden Çok	15	42.9	9	29	6	20
Yasaya Aykırı Davranış Niteliği						
Gasp ve Hırsızlık	1	4.8	3	16.7	4	28.6
Dolandırıcılık	0	0	0	0	1	7.1
Kavga-Yaralama	7	33.3	3	16.7	2	14.3
Diğer	5	23.8	7	38.9	5	35.7
Gasp ve Hırsızlık, Kavga-Yaralama	2	9.5	0	0	1	7.1
Gasp ve Hırsızlık, Diğer	1	4.8	1	5.6	0	0
Ahlak Suçu ve Kavga-Yaralama	1	4.8	0	0	0	0
Kavga-Yaralama ve Diğer	3	14.3	3	16.7	1	7.1
Gasp ve Hırsızlık, Kavga-Yaralama ve Diğer	1	4.8	1	5.6	0	0
Suçlar Etkisinde Mi İşlendi?						
Evet	14	66.7	8	44.4	9	64.3
Hayır	7	33.3	10	55.6	5	35.7
İntihar Girişimi						
Yok	24	68.6	26	83.9	25	83.3
Bir Kez	7	20	1	3.2	2	6.7
İki Kez	3	8.6	2	6.5	3	10
İkiden Fazla	1	2.9	2	6.5	0	0
İlk Kullanılan Madde						
Esrar	30	85.7	26	83.9	25	83.3
Uçucu Madde	1	2.9	1	3.2	3	10
Eroin	1	2.9	4	12.9	2	6.7
Hap	1	2.9	0	0	0	0
Diğer	2	5.7	0	0	0	0

Maddeye Başlama Nedenleri						
Stres Giderici Olması	0	0	1	3.2	0	0
Arkadaş Ortamı Nedeniyle	2	5.7	14	45.2	7	23.3
Merak	4	11.4	0	0	1	3.3
Kandırılarak	1	2.9	0	0	1	3.3
Keyif Verici Olması	1	2.9	0	0	0	0
Stres Giderici Olması ve Arkadaş Ortamı Nedeniyle	0	0	0	0	2	6.7
Stres Giderici Olması ve Merak	1	2.9	0	0	0	0
Arkadaş Ortamı Nedeniyle ve Merak	24	68.6	12	38.7	16	53.3
Arkadaş Ortamı Nedeniyle ve Kandırılarak	1	2.9	2	6.5	1	3.3
Arkadaş Ortamı Nedeniyle ve Keyif Verici Olması	1	2.9	1	3.2	0	0
Stres Giderici Olması, Arkadaş Ortamı Nedeniyle, Merak	0	0	1	3.2	1	3.3
Arkadaş Ortamı Nedeniyle, Merak, Keyif Verici Olması	0	0	0	0	1	3.3
Madde Kullanım Yöntemi						
Folyo İle	30	85.7	26	83.9	23	76.7
Damardan	5	14.3	3	9.7	4	13.3
Diğer	0	0	1	3.2	0	0
Hem Folyo İle Hem Damardan	0	0	1	3.2	3	10
Madde Kullanım Sıklığı						
Her Gün	34	97.1	31	100	29	96.7
Haftada Birkaç Gün	1	2.9	0	0	1	3.3
Madde Miktarı						
Günün tamamına yakını madde etkisinde	26	74.3	30	96.8	28	93.3
Günün büyük kısmı madde etkisinde	8	22.1	1	3.2	2	6.7
Madde etkisinde olan dönem aylık döneminden az	1	2.9	0	0	0	0
Daha Önce Tedavi Gördünüz Mü?						
Evet	25	71.4	18	58.1	15	50
Hayır	10	28.6	13	41.9	15	50
Kullanılan İlaç						
Buprenorfin	23	65.7	24	77.4	22	73.3
Naltrekson Cip	4	11.4	4	12.9	2	6.7
Naltrekson	8	22.9	3	9.7	6	20
	Ort.	**s.d**	**Ort.**	**s.d**	**Ort.**	**s.d.**
Maddeye Başlangıç Yaşı	15.86	3.32	16.77	3.01	15.47	2.34
Eroin Kullanım Süresi (Ay)	40.46	23.21	39.29	21.57	43.8	21.15
Tedavi Sayısı	3.6	1.56	3.67	2.22	3	1.36

Örneklem grupları uygulanan klinik ölçekler açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde gruplar arasında BAE puanları ($F_{2\text{-}95}$=4.773, p<.05) açısından anlamlı bir varken, BDE puanları ($F_{2\text{-}95}$=1.741, p=.181) açısından anlamlı bir fark yoktur. BAE puanları açısından ortaya çıkan farkın kaynağını belirlemek için yapılan Post Hoc analizi sonucunda, 0-3 aydır ayık olan hastalar (Ort.=17.57±11.04) 1 yıldan fazla süredir ayık olan hastalardan (Ort.=9.53±7.61) anlamlı olarak daha fazla BAE puanı almışlardır. Yani 0-3 aydır ayık olan hastalar, 1 yıldan fazla süredir ayık olan hastalardan daha anksiyetelidir.

Tablo 4 Örneklem Gruplarının Uygulanan Klinik Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçekler	Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p	Post Hoc
BAE	Gruplararası	1043.75	2	521.88	4.773*	.011	0-3 ay>1 yıldan fazla
	Grupiçi	10168.75	93	109.34			
	Toplam	11212.5	95				
BDE	Gruplararası	367.29	2	183.64	1.741	.181	-
	Grupiçi	9808.95	93	105.47			
	Toplam	10176.24	95				

*p<.05

Örneklem grupları Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi puanları açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde gruplar arasında sadece Rey 8 Hatırlama puanları ($F_{2\text{-}95}$=3.157, p<.05) açısından anlamlı bir fark olduğu, diğer puanlar açısından ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Buna göre, 0-3 ay ayık olanlar (Ort.=), 1 yıldan fazla (Ort.=) süredir ayık olanlardan anlamlı olarak daha fazla Rey 8 Hatırlama puanı almışlardır. 0-3 ay ayık olanların USB işlevleri, 1 yıldan fazla süredir ayık olanlardan anlamlı olarak daha iyidir.

Tablo 5 Örneklem Gruplarının Uygulanan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p	Post Hoc
Rey 1 Hatırlama	Gruplar arası	0.84	2	0.42	0.201	.819	-
	Grup içi	194.78	93	2.09			
	Toplam	195.62	95				
Rey 1 Eklenen	Gruplar arası	0.91	2	0.46	1.323	.271	-
	Grup içi	32.08	93	0.34			
	Toplam	32.99	95				
Rey 1 Tekrar	Gruplar arası	1.10	2	0.55	2.693	.073	-
	Grup içi	18.89	93	0.20			
	Toplam	19.99	95				
Rey 2 Hatırlama	Gruplar arası	2.52	2	1.26	0.309	.735	-
	Grup içi	379.64	93	4.08			
	Toplam	382.16	95				
Rey 2 Eklenen	Gruplar arası	0.32	2	0.16	1.479	.233	-
	Grup içi	10.18	93	.011			
	Toplam	10.5	95				
Rey 2 Tekrar	Gruplar arası	0.62	2	0.31	0.348	.707	-
	Grup içi	83.04	93	0.89			
	Toplam	83.66	95				
Rey 3 Hatırlama	Gruplar arası	6.12	2	3.06	0.599	.552	-
	Grup içi	475.12	93	5.11			
	Toplam	481.24	95				
Rey 3 Eklenen	Gruplar arası	0.17	2	0.09	1.471	.235	-
	Grup içi	5.45	93	0.06			
	Toplam	5.62	95				
Rey 3 Tekrar	Gruplar arası	2.39	2	1.19	1.096	.339	-
	Grup içi	101.24	93	1.09			
	Toplam	103.62	95				
Rey 4 Hatırlama	Gruplar arası	8.44	2	4.22	1.517	.225	-
	Grup içi	258.55	93	2.78			
	Toplam	266.99	95				
Rey 4 Eklenen	Gruplar arası	0.06	2	0.031	0.434	.649	-
	Grup içi	6.68	93	0.072			
	Toplam	6.74	95				
Rey 4 Tekrar	Gruplar arası	3.4	2	1.7	1.384	.256	-
	Grup içi	114.22	93	1.23			
	Toplam	117.62	95				
Rey 5 Hatırlama	Gruplar arası	3.53	2	1.77	0.535	.588	-
	Grup içi	307.42	93	3.31			
	Toplam	310.96	95				
Rey 5 Eklenen	Gruplar arası	0.01	2	0.005	0.065	.937	-
	Grup içi	6.48	93	0.07			
	Toplam	6.49	95				
Rey 5 Tekrar	Gruplar arası	0.76	2	0.38	0.267	.766	-
	Grup içi	132.89	93	1.43			
	Toplam	133.66	95				
Rey 6 Hatırlama	Gruplar arası	4.3	2	2.15	0.720	.489	-
	Grup içi	277.66	93	2.99			
	Toplam	281.96	95				
Rey 6 Eklenen	Gruplar arası	0.06	2	0.03	0.152	.859	-
	Grup içi	19.18	93	0.21			
	Toplam	19.24	95				
Rey 6 Tekrar	Gruplar arası	1.07	2	0.54	2.012	.140	-
	Grup içi	24.76	93	0.27			
	Toplam	25.83	95				
Rey 7 Hatırlama	Gruplar arası	14.01	2	7.01	1.211	.303	-
	Grup içi	537.99	93	5.78			
	Toplam	552	95				
Rey 7 Eklenen	Gruplar arası	0.34	2	0.17	0.729	.485	-
	Grup içi	21.62	93	0.23			
	Toplam	21.96	95				

Rey 7 Tekrar	Gruplar arası	2.46	2	1.23	1.357	.263	-
	Grup içi	84.49	93	0.91			
	Toplam	86.99	95				
Rey 8 Hatırlama	Gruplar arası	44.62	2	22.31	3.157*	.047	0-3 ay>1 yıldan fazla
	Grup içi	657.22	93	7.07			
	Toplam	701.83	95				
Rey 8 Eklenen	Gruplar arası	1.16	2	0.58	1.120	.331	-
	Grup içi	48.32	93	0.52			
	Toplam	49.49	95				
Rey 8 Tekrar	Gruplar arası	2.15	2	1.08	2.509	.087	-
	Grup içi	39.84	93	0.43			
	Toplam	41.99	95				
Tanıma	Gruplar arası	3.65	2	1.82	1.134	.326	-
	Grup içi	149.68	93	1.61			
	Toplam	153.33	95				
Hatalar	Gruplar arası	1.6	2	0.8	0.118	.888	-
	Grup içi	626.81	93	6.74			
	Toplam	628.41	95				

*p<.05

Örneklem grupları Stroop Testi puanları açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 6). Sonuçta gruplar arasında sadece Stroop 3 Hata puanları ($F_{2\text{-}95}$=3.254, p<.05) açısından anlamlı bir fark bulunmuşken, diğer puanlar açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna göre, 0-3 ay ayık olanlar (Ort.=), 1 yıldan fazla (Ort.=) süredir ayık olanlardan anlamlı olarak daha düşük Stroop 3 Hata puanı almışlardır. 0-3 ay ayık olanlar, 1 yıldan fazla süredir ayık olanlardan Stroop testinin 3. uygulamasında anlamlı olarak daha az hata yapmıştır.

Tablo 6 Örneklem Gruplarının Uygulanan Stroop Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p	Post Hoc
Stroop 1 Süre	Gruplar arası	2.26	2	1.13	0.277	.759	-
	Grup içi	379.74	93	4.08			
	Toplam	382	95				
Stroop 1 Hata	Gruplar arası	0.15	2	0.77	1.246	.292	-
	Grup içi	5.68	93	0.06			
	Toplam	5.83	95				
Stroop 1 Düzeltme	Gruplar arası	0.02	2	0.01	0.869	.423	-
	Grup içi	0.97	93	0.01			
	Toplam	0.99	95				
Stroop 2 Süre	Gruplar arası	7.12	2	3.56	0.537	.587	-
	Grup içi	617.04	93	6.64			
	Toplam	624.16	95				
Stroop 2 Hata	Gruplar arası	0.31	2	0.16	0.542	.583	-
	Grup içi	26.65	93	0.29			
	Toplam	26.96	95				
Stroop 2 Düzeltme	Gruplar arası	0.09	2	0.05	2.283	.108	-
	Grup içi	1.87	93	0.02			
	Toplam	1.96	95				
Stroop 3 Süre	Gruplar arası	3.75	2	1.88	0.212	.809	-
	Grup içi	823.49	93	8.86			
	Toplam	827.24	95				
Stroop 3 Hata	Gruplar arası	1.26	2	0.63	3.254*	.043	0-3 ay<1 yıldan fazla
	Grup içi	17.98	93	0.19			
	Toplam	19.24	95				
Stroop 3 Düzeltme	Gruplar arası	0.14	2	0.07	0.420	.658	-
	Grup içi	15.10	93	0.16			
	Toplam	15.24	95				
Stroop 4 Süre	Gruplar arası	20.92	2	10.46	0.866	.424	-
	Grup içi	1123.32	93	12.08			
	Toplam	1144.24	95				
Stroop 4 Hata	Gruplar arası	0.8	2	0.4	1.438	.243	-
	Grup içi	25.7	93	0.28			
	Toplam	26.5	95				
Stroop 4 Düzeltme	Gruplar arası	0.11	2	0.05	0.265	.768	-
	Grup içi	18.55	93	0.2			
	Toplam	18.66	95				
Stroop 5 Süre	Gruplar arası	166.68	2	83.34	2.149	.122	-
	Grup içi	3606.06	93	38.78			
	Toplam	3772.74	95				
Stroop 5 Hata	Gruplar arası	3.08	2	1.54	0.837	.0436	-
	Grup içi	170.88	93	1.84			
	Toplam	173.96	95				
Stroop 5 Düzeltme	Gruplar arası	0.75	2	0.37	0.473	.624	-
	Grup içi	73.49	93	0.79			
	Toplam	74.24	95				

*p<.05

Örneklem grupları Saat Çizim ve Kelime Çağrışım testi puanları açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 7'de belirtilmiştir. Tablo incelendiğinde gruplar arasında hiçbir puan açısından anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir.

Tablo 7 Örneklem Gruplarının Uygulanan Saat Çizimi ve Kelime Çağrışım Test Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p
Saat Çizimi	Gruplar arası	0.3	2	0.15	1.284	.282
	Grup içi	10.94	93	0.12		
	Toplam	11.24	95			
K Harfi	Gruplar arası	38.34	2	19.17	1.219	.300
	Grup içi	1462.9	93	15.73		
	Toplam	1501.24	95			
F Harfi	Gruplar arası	2	2	1	0.130	.878
	Grup içi	714.96	93	7.69		
	Toplam	716.96	95			
A Harfi	Gruplar arası	5.65	2	2.82	0.205	.815
	Grup içi	1279.98	93	13.76		
	Toplam	1285.62	95			
Hayvan	Gruplar arası	29.02	2	14.51	0.765	.468
	Grup içi	1764.64	93	18.98		
	Toplam	1793.66	95			

Örneklem grupları WKET puanları açısından karşılaştırılmış ve sonuçta gruplar arasında hiçbir puan açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8 Örneklem Gruplarının Uygulanan WKET Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p
WKET 1	Gruplar arası	24.71	2	12.35	0.033	.967
	Grup içi	34353.78	93	369.4		
	Toplam	34378.49	95			
WKET 2	Gruplar arası	39.52	2	19.76	0.065	.937
	Grup içi	28422.44	93	305.62		
	Toplam	28461.96	95			
WKET 3	Gruplar arası	28.51	2	14.25	0.206	.815
	Grup içi	6447.33	93	69.33		
	Toplam	6475.83	95			
WKET 4	Gruplar arası	0.13	2	0.07	0.067	.936
	Grup içi	93.49	93	1		
	Toplam	93.62	95			
WKET 5	Gruplar arası	204.08	2	102.04	0.682	.508
	Grup içi	13918.32	93	149.66		
	Toplam	14122.41	95			
WKET 6	Gruplar arası	130.67	2	65.33	0.619	.541
	Grup içi	9816.96	93	105.56		
	Toplam	9947.62	95			
WKET 7	Gruplar arası	5.27	2	2.63	0.030	.971
	Grup içi	8206.69	93	88.24		
	Toplam	8211.96	95			
WKET 8	Gruplar arası	17.01	2	8.51	0.156	.856
	Grup içi	5079.87	93	54.62		
	Toplam	5096.88	95			
WKET 9	Gruplar arası	243.26	2	121.63	1.644	.199
	Grup içi	6881.59	93	74		
	Toplam	7124.85	95			
WKET 10	Gruplar arası	84.18	2	42.09	0.362	.698
	Grup içi	10827.15	93	116.42		
	Toplam	10911.33	95			
WKET 11	Gruplar arası	110.66	2	55.33	0.235	.791
	Grup içi	21968.06	93	235.89		
	Toplam	22048.72	95			
WKET 12	Gruplar arası	130.73	2	65.36	1.089	.347
	Grup içi	2220.64	93	60.02		
	Toplam	2351.36	95			
WKET 13	Gruplar arası	49.4	2	24.7	0.709	.495
	Grup içi	3238.78	93	34.83		
	Toplam	3288.17	95			

Örneklem grubu, 18 yaş altı, 18 yaş ve üstü şeklinde maddeye başlama yaşları açısından iki gruba ayrılmış, klinik ölçek ve bilişsel ölçek puanları açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Sonuçta, gruplar arasında Rey 1 Hatırlama ($U=606$, $p<.05$), Rey 2 Hatırlama ($U=568$, $p<.05$) ve BAE ($U=560.5$, $p<.05$) puanları açısından anlamlı bir fark bulunmuş, diğer ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. 18 yaş altı olanlar (Sıra Ort.=51.70) 18 yaş ve üstü olanlardan (Sıra Ort.=38.35) anlamlı olarak daha fazla Rey 1 Hatırlama puanına sahiptir. Yine 18 yaş altı olanlar (Sıra Ort.=52.22) 18 yaş ve üstü olanlardan (Sıra Ort.=36.70) anlamlı olarak daha fazla Rey 2 Hatırlama puanı almışlardır. Benzer şekilde, 18 yaş altı olanlar (Sıra Ort.=52.32) 18 yaş ve üstü olanlardan (Sıra Ort.=36.37) anlamlı olarak daha fazla BAE puanına sahiptir. 18 yaş altı olanların KSB işlevleri 18 yaş ve üstüne göre daha iyi olduğu, anksiyetelerinin de daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Tablo 9 Madde Bağımlılığı Olan Hastaların Maddeye Başlama Yaşlarına Göre Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçekler	Grup	N	Ortalama	Ortalama Toplamı	U	p
Rey 1 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	51.70	3774	606*	.039
	18 Yaş ve Üstü	23	38.35	882		
Rey 1 Eklenen	18 Yaş Altı	73	49.45	3609.5	770.5	.445
	18 Yaş ve Üstü	23	45.50	1046.5		
Rey 1 Tekrar	18 Yaş Altı	73	48.79	3562	818	.763
	18 Yaş ve Üstü	23	47.57	1094		
Rey 2 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	52.22	3812	568*	.018
	18 Yaş ve Üstü	23	36.70	844		
Rey 2 Eklenen	18 Yaş Altı	73	49.08	3582.5	797.5	.529
	18 Yaş ve Üstü	23	46.67	1073.5		
Rey 2 Tekrar	18 Yaş Altı	73	49.79	3634.5	745.5	.360
	18 Yaş ve Üstü	23	44.41	1021.5		
Rey 3 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	50.56	3691	689	.191
	18 Yaş ve Üstü	23	41.96	965		
Rey 3 Eklenen	18 Yaş Altı	73	48.13	3513.5	812.5	.580
	18 Yaş ve Üstü	23	49.67	1142.5		
Rey 3 Tekrar	18 Yaş Altı	73	49.77	3633	747	.397
	18 Yaş ve Üstü	23	44.48	1023		
Rey 4 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	51.42	3754	626	.062
	18 Yaş ve Üstü	23	39.22	902		
Rey 4 Eklenen	18 Yaş Altı	73	49.13	3586.5	793.5	.254
	18 Yaş ve Üstü	23	46.50	1069.5		
Rey 4 Tekrar	18 Yaş Altı	73	51.19	3737	643	.076
	18 Yaş ve Üstü	23	39.96	919		
Rey 5 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	49.15	3588	792	.678
	18 Yaş ve Üstü	23	46.43	1068		
Rey 5 Eklenen	18 Yaş Altı	73	49.60	3621	759	.125
	18 Yaş ve Üstü	23	45	1035		
Rey 5 Tekrar	18 Yaş Altı	73	50.15	3661	719	.285
	18 Yaş ve Üstü	23	43.26	995		
Rey 6 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	49.81	3636	744	.402
	18 Yaş ve Üstü	23	44.35	1020		
Rey 6 Eklenen	18 Yaş Altı	73	50.53	3689	691	.054
	18 Yaş ve Üstü	23	42.04	1032		
Rey 6 Tekrar	18 Yaş Altı	73	49.64	3624	756	.268
	18 Yaş ve Üstü	23	44.87	1032		
Rey 7 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	50.04	3653	727	.330
	18 Yaş ve Üstü	23	43.61	1003		
Rey 7 Eklenen	18 Yaş Altı	73	47.40	3460.5	759.5	.195
	18 Yaş ve Üstü	23	51.98	1195.5		
Rey 7 Tekrar	18 Yaş Altı	73	46.16	3369.5	668.5	.107
	18 Yaş ve Üstü	23	55.93	1286.5		
Rey 8 Hatırlama	18 Yaş Altı	73	50.54	3689.5	690.5	.197
	18 Yaş ve Üstü	23	42.02	966.5		
Rey 8 Eklenen	18 Yaş Altı	73	48.61	3548.5	831.5	.933
	18 Yaş ve Üstü	23	48.15	1107.5		
Rey 8 Tekrar	18 Yaş Altı	73	47.33	3455	754	.398
	18 Yaş ve Üstü	23	52.22	1201		
Tanıma	18 Yaş Altı	73	50.60	3694	686	.164
	18 Yaş ve Üstü	23	41.83	962		
Hatalar	18 Yaş Altı	73	47.81	3490	789	.660
	18 Yaş ve Üstü	23	50.70	1166		
Stroop 1 Süre	18 Yaş Altı	73	46.50	3394.5	693.5	.201
	18 Yaş ve Üstü	23	54.85	1261.5		
Stroop 1 Hata	18 Yaş Altı	73	47.65	3478.5	777.5	.077
	18 Yaş ve Üstü	23	51.20	1177.5		
Stroop 1 Düzeltme	18 Yaş Altı	73	48.66	3552	828	.575
	18 Yaş ve Üstü	23	48	1104		
Stroop 2 Süre	18 Yaş Altı	73	46.90	3423.5	722.5	.308

	18 Yaş ve Üstü	23	53.59	1232.5		
Stroop 2 Hata	18 Yaş Altı	73	48.47	3538	837	.951
	18 Yaş ve Üstü	23	48.61	1118		
Stroop 2 Düzeltme	18 Yaş Altı	73	48.82	3563.5	816.5	.425
	18 Yaş ve Üstü	23	47.50	1092.5		
Stroop 3 Süre	18 Yaş Altı	73	48.06	3508.5	807.5	.782
	18 Yaş ve Üstü	23	49.89	1147.5		
Stroop 3 Hata	18 Yaş Altı	73	47.27	3451	750	.129
	18 Yaş ve Üstü	23	52.39	1205		
Stroop 3 Düzeltme	18 Yaş Altı	73	48.87	3567.5	812.5	.675
	18 Yaş ve Üstü	23	47.33	1088.5		
Stroop 4 Süre	18 Yaş Altı	73	47.19	3445	744	.409
	18 Yaş ve Üstü	23	52.65	1211		
Stroop 4 Hata	18 Yaş Altı	73	48.97	3574.5	805.5	.517
	18 Yaş ve Üstü	23	47.02	1081.5		
Stroop 4 Düzeltme	18 Yaş Altı	73	47.95	3500	799	.558
	18 Yaş ve Üstü	23	50.26	1156		
Stroop 5 Süre	18 Yaş Altı	73	48.52	3542	838	.990
	18 Yaş ve Üstü	23	48.43	1114		
Stroop 5 Hata	18 Yaş Altı	73	48.05	3507.5	806.5	.751
	18 Yaş ve Üstü	23	49.93	1148.5		
Stroop 5 Düzeltme	18 Yaş Altı	73	47.99	3503	802	.723
	18 Yaş ve Üstü	23	50.13	1153		
Saat Çizimi	18 Yaş Altı	73	48.42	3535	834	.937
	18 Yaş ve Üstü	23	48.74	1121		
K Harfi	18 Yaş Altı	73	49.38	3605	775	.578
	18 Yaş ve Üstü	23	45.70	1051		
F Harfi	18 Yaş Altı	73	49.14	3587	793	.688
	18 Yaş ve Üstü	23	46.48	1069		
A Harfi	18 Yaş Altı	73	50.04	3653	727	.332
	18 Yaş ve Üstü	23	4361	1003		
Hayvan	18 Yaş Altı	73	50.92	3717	663	.128
	18 Yaş ve Üstü	23	40.83	939		
WKET 1	18 Yaş Altı	73	49.45	3610	770	.545
	18 Yaş ve Üstü	23	45.48	1046		
WKET 2	18 Yaş Altı	73	49.17	3589.5	790.5	.674
	18 Yaş ve Üstü	23	46.37	1066.5		
WKET 3	18 Yaş Altı	73	48.75	3559	821	.874
	18 Yaş ve Üstü	23	47.70	1097		
WKET 4	18 Yaş Altı	73	47.75	3486	785	.564
	18 Yaş ve Üstü	23	50.87	1170		
WKET 5	18 Yaş Altı	73	49.08	3582.5	797.5	.718
	18 Yaş ve Üstü	23	46.67	1073.5		
WKET 6	18 Yaş Altı	73	49.22	3593	787	.652
	18 Yaş ve Üstü	23	46.22	1063		
WKET 7	18 Yaş Altı	73	48.88	3568.5	811.5	.810
	18 Yaş ve Üstü	23	47.28	1087.5		
WKET 8	18 Yaş Altı	73	48.97	3574.5	805.5	.770
	18 Yaş ve Üstü	23	47.02	1081.5		
WKET 9	18 Yaş Altı	73	48.09	3510.5	809.5	.791
	18 Yaş ve Üstü	23	49.80	1145.5		
WKET 10	18 Yaş Altı	73	49.99	3649	731	.351
	18 Yaş ve Üstü	23	43.78	1007		
WKET 11	18 Yaş Altı	73	48.27	3524	823	.887
	18 Yaş ve Üstü	23	49.22	1132		
WKET 12	18 Yaş Altı	73	18.76	581.5	85.5	.123
	18 Yaş ve Üstü	23	24.81	198.5		
WKET 13	18 Yaş Altı	73	49.33	3601	779	.603
	18 Yaş ve Üstü	23	45.87	1055		
BAE	18 Yaş Altı	73	52.32	3819.5	560.5*	.017
	18 Yaş ve Üstü	23	36.37	836.5		
BDE	18 Yaş Altı	73	49.43	3608.5	771.5	.559
	18 Yaş ve Üstü	23	45.54	1047.5		

*p<.05

Örneklem grubu, ortaokul ve altı ile lise ve üstü şeklinde eğitim durumları açısından iki gruba ayrılmış, klinik ölçek ve bilişsel ölçek puanları açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Sonuçta, gruplar arasında Rey 3 Hatırlama ($t=-2.543$, $p<.05$), Rey 4 Hatırlama ($t=-2.390$, $p<.05$), Rey 6 Hatırlama ($t=-2.221$, $p<.05$), Rey 7 Eklenen ($t=-2.134$, $p<.05$), Stroop 4 Süre ($t=5.164$, $p<.001$), Stroop 5 Süre ($t=3.964$, $p<.001$) ve Hayvan ($t=-2.405$, $p<.05$) puanları açısından anlamlı bir fark belirlenmiş, diğer ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=9.55±2.4) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=10.69±1.96) anlamlı olarak daha düşük Rey 3 Hatırlama puanına almıştır. Ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=10.92±1.69) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=11.71±1.58) anlamlı olarak daha düşük Rey 4 Hatırlama puanı almıştır. Ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=5.26±1.66) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=6.02±1.71) anlamlı olarak daha düşük Rey 6 Hatırlama puanına sahiptir. Ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=0.04±0.2) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=0.24±0.63) anlamlı olarak daha düşük Rey 7 Eklenen puanı almışlardır. Stroop 4 Süre puanları açısından bakıldığında, ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=18.3±3.37) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=15.04±2.76) anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. Benzer şekilde, ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=28.04±6.23) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=23.29±5.48) anlamlı olarak daha yüksek Stroop 5 Süre puanına sahiptir. Hayvan çağrışımı açısından bakıldığında, ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar (Ort.=16.28±4.69) lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan (Ort.=18.37±3.76) anlamlı olarak daha düşük puanı almıştır. Bu sonuçlara göre ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanların lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlardan anlamlı olarak bellek işlevleri, öğrenme ve dikkati toplama yetenekleri bozuktur.

Tablo 10 Madde Bağımlılığı Olan Hastaların Eğitim Düzeylerine Göre Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçekler	Grup	N	Ortalama	S	Sd	t	p
Rey 1 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	6.45	1.57	89.24	-0.769	.444
	Lise ve Üstü	49	6.67	1.3			
Rey 1 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.28	0.5	88.7	-0.757	.451
	Lise ve Üstü	49	0.37	0.39			
Rey 1 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.23	0.52	85.16	1.187	.238
	Lise ve Üstü	49	0.12	0.39			
Rey 2 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	8.7	1.69	88.75	-0.982	.329
	Lise ve Üstü	49	9.1	2.27			
Rey 2 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.13	0.34	93.66	0.076	.939
	Lise ve Üstü	49	0.12	0.33			
Rey 2 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.81	1.06	85.36	1.560	.123
	Lise ve Üstü	49	0.51	0.79			
Rey 3 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	9.55	2.4	88.79	-2.543*	.013
	Lise ve Üstü	49	10.69	1.96			
Rey 3 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.08	0.28	82.63	0.884	.379
	Lise ve Üstü	49	0.04	0.2			
Rey 3 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.96	1.04	93.93	0.182	.856
	Lise ve Üstü	49	0.92	1.06			
Rey 4 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	10.92	1.69	92.88	-2.390*	.019
	Lise ve Üstü	49	11.71	1.58			
Rey 4 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.11	0.38	46	1.945	.058
	Lise ve Üstü	49	0	0			
Rey 4 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	1.02	0.97	90.12	-0.356	.723
	Lise ve Üstü	49	1.1	1.25			
Rey 5 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	11.66	2.01	87.12	-1.251	.214
	Lise ve Üstü	49	12.12	1.58			
Rey 5 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.11	0.31	77.85	1.221	.226
	Lise ve Üstü	49	0.04	0.2			
Rey 5 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	1.53	1.27	90.63	1.528	.130
	Lise ve Üstü	49	1.16	1.09			
Rey 6 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	5.26	1.66	93.99	-2.221*	.029
	Lise ve Üstü	49	6.02	1.71			
Rey 6 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.17	0.43	93.88	-0.590	.557
	Lise ve Üstü	49	0.22	0.47			
Rey 6 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.23	0.6	84.54	0.468	.641
	Lise ve Üstü	49	0.18	0.44			
Rey 7 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	9.81	2.6	90.48	-0.758	.450
	Lise ve Üstü	49	10.18	2.22			
Rey 7 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.04	0.2	58.34	-2.134*	.037
	Lise ve Üstü	49	0.24	0.63			
Rey 7 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.7	0.95	93.94	-0.270	.788
	Lise ve Üstü	49	0.76	0.97			

Rey 8 Hatırlama	Ortaokul ve Altı	47	9.34	3.05	86.05	-1.296	.198
	Lise ve Üstü	49	10.06	2.33			
Rey 8 Eklenen	Ortaokul ve Altı	47	0.34	0.64	91.10	-1.159	.249
	Lise ve Üstü	49	0.51	0.79			
Rey 8 Tekrar	Ortaokul ve Altı	47	0.49	0.62	93.21	-0.003	.997
	Lise ve Üstü	49	0.51	0.79			
Tanıma	Ortaokul ve Altı	47	13.83	1.32	92.67	-0.653	.515
	Lise ve Üstü	49	14	1.22			
Hatalar	Ortaokul ve Altı	47	3	2.46	93.80	0.816	.416
	Lise ve Üstü	49	2.57	2.68			
Stroop 1 Süre	Ortaokul ve Altı	47	9.53	2.04	93.58	0.152	.880
	Lise ve Üstü	49	9.47	1.99			
Stroop 1 Hata	Ortaokul ve Altı	47	0.06	0.32	62.73	0.845	.401
	Lise ve Üstü	49	0.02	014			
Stroop 1 Düzeltme	Ortaokul ve Altı	47	0.02	0.15	46	1.000	.323
	Lise ve Üstü	49	0	0			
Stroop 2 Süre	Ortaokul ve Altı	47	10.17	2.34	92.49	0.286	.776
	Lise ve Üstü	49	10.02	2.78			
Stroop 2 Hata	Ortaokul ve Altı	47	0.02	0.15	52.02	-1.532	.131
	Lise ve Üstü	49	0.18	0.73			
Stroop 2 Düzeltme	Ortaokul ve Altı	47	0.02	0.15	93.63	0.029	.977
	Lise ve Üstü	49	0.01	0.14			
Stroop 3 Süre	Ortaokul ve Altı	47	13.72	3.33	83.98	1.927	.057
	Lise ve Üstü	49	12.57	2.43			
Stroop 3 Hata	Ortaokul ve Altı	47	0.17	0.52	82.14	0.735	.434
	Lise ve Üstü	49	0.1	0.37			
Stroop 3 Düzeltme	Ortaokul ve Altı	47	0.19	0.5	71.53	1.334	.186
	Lise ve Üstü	49	0.08	0.28			
Stroop 4 Süre	Ortaokul ve Altı	47	18.3	3.37	88.91	5.164**	.000
	Lise ve Üstü	49	15.04	2.76			
Stroop 4 Hata	Ortaokul ve Altı	47	0.21	0.69	60.82	1.584	.118
	Lise ve Üstü	49	0.04	0.29			
Stroop 4 Düzeltme	Ortaokul ve Altı	47	0.19	0.4	91.84	0.765	.447
	Lise ve Üstü	49	0.12	0.48			
Stroop 5 Süre	Ortaokul ve Altı	47	28.04	6.23	91.36	3.964**	.000
	Lise ve Üstü	49	23.29	5.48			
Stroop 5 Hata	Ortaokul ve Altı	47	1.06	1.59	79.22	1.484	.142
	Lise ve Üstü	49	0.65	1.05			
Stroop 5 Düzeltme	Ortaokul ve Altı	47	0.83	0.96	89.05	1.434	.155
	Lise ve Üstü	49	0.57	0.79			
Saat Çizimi	Ortaokul ve Altı	47	3.92	0.28	87.35	1.420	.159
	Lise ve Üstü	49	3.82	0.39			
K Harfi	Ortaokul ve Altı	47	11.19	3.89	93.98	-1.484	.141
	Lise ve Üstü	49	12.39	4			
F Harfi	Ortaokul ve Altı	47	5.11	2.71	93.97	-1.012	.314
	Lise ve Üstü	49	5.67	2.78			

A Harfi	Ortaokul ve Altı	47	7.6	3.92	91.38	-0.888	.377
	Lise ve Üstü	49	8.26	3.44			
Hayvan	Ortaokul ve Altı	47	16.28	4.69	88.08	-2.405*	.018
	Lise ve Üstü	49	18.37	3.76			
WKET 1	Ortaokul ve Altı	47	109.26	18.31	93.92	1.008	.316
	Lise ve Üstü	49	105.35	19.68			
WKET 2	Ortaokul ve Altı	47	35.62	17.53	93.53	1.164	.248
	Lise ve Üstü	49	31.51	17.03			
WKET 3	Ortaokul ve Altı	47	73.06	8.07	93.99	-0.457	.649
	Lise ve Üstü	49	73.84	8.5			
WKET 4	Ortaokul ve Altı	47	5.38	1.03	92.77	-0.524	.601
	Lise ve Üstü	49	5.49	0.96			
WKET 5	Ortaokul ve Altı	47	21.62	12.78	92.38	0.655	.514
	Lise ve Üstü	49	19.98	11.68			
WKET 6	Ortaokul ve Altı	47	17.66	10.27	93.76	0.580	.564
	Lise ve Üstü	49	16.45	10.19			
WKET 7	Ortaokul ve Altı	47	18.47	10.15	89.5	1.731	.087
	Lise ve Üstü	49	15.16	8.43			
WKET 8	Ortaokul ve Altı	47	16.08	7.6	91.37	0.995	.322
	Lise ve Üstü	49	14.62	6.69			
WKET 9	Ortaokul ve Altı	47	15.96	11.54	58.5	1.579	.120
	Lise ve Üstü	49	13.12	4.38			
WKET 10	Ortaokul ve Altı	47	63.68	10.53	91.66	-0.778	.439
	Lise ve Üstü	49	65.26	9.36			
WKET 11	Ortaokul ve Altı	47	60.38	15.05	93.96	-1.315	.192
	Lise ve Üstü	49	64.46	15.4			
WKET 12	Ortaokul ve Altı	47	1.53	0.9	36.73	-0.434	.667
	Lise ve Üstü	49	1.65	0.88			
WKET 13	Ortaokul ve Altı	47	-2.15	5.52	93.38	0.560	.577
	Lise ve Üstü	49	-2.82	6.25			
BAE	Ortaokul ve Altı	47	13.51	10.97	93.74	-0.320	.750
	Lise ve Üstü	49	14.22	10.86			
BDE	Ortaokul ve Altı	47	14.34	9.6	92.98	-0.022	.982
	Lise ve Üstü	49	14.39	11.12			

*p<.05,**p<.001

Örneklem grubunun eroin başlangıç yaşı, eroin kullanım süresi, ilk madde kullanımına başlama yaşı, çoklu madde kullanım süresi, tedavi sayısı ve klinik ölçek puanları ile bilişsel ölçek puanları arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, BAE puanları ile Stroop 2 Süre (r=.321, p<.01) puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuş olup, diğer ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Buna göre, hastaların anksiyetesi arttıkça, Stroop 2 süresi de artmaktadır.

BDE puanları ile Rey 1 Hatırlama (r=-.268, p<.01) ve Rey 5 Hatırlama (r=-.235, p<.05) puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, Stroop 2 Süre (r=.321, p<.01) puanları arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Diğer ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna göre, hastaların depresyon puanları arttıkça, Stroop 2 süresi artmakta, KSB işlevleri ve öğrenme puanları azalmaktadır.

Eroin başlangıç yaşı ile sadece Rey Tanıma (r=-.239, p<.05) puanlar arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna göre eroine başlangıç yaşı arttıkça tanıma puanları düşmektedir.

Eroin kullanım süresi ile sadece Rey 2 Hatırlama (r=.218, p<.05) puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Hastaların eroin kullanım süre arttıkça Rey'in ikinci aşama hatırlamaları da artmaktadır.

Madde başlangıç yaşı ile Rey 2 Hatırlama (r=-.260, p<.05), Rey Tanıma (r=-.288, p<.01) ve Hayvan çağrışımı (r=-.250, p<.05) puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Hastaların maddeye başlangıç yaşları arttıkça, Rey'in ikinci aşama hatırlamaları azalmaktadır.

Çoklu madde kullanım süresi ile F harfi ile başlayan kelime çağrışım (r=.204, p<.05) puanları ile pozitif yönde, WKET 3 (r=-.223, p<.05) ve WKET 10 (r=-.247, p<.05) puanları ile ise negatif yönde anlamlı bir ilişki vardır. Hastaların çoklu madde kullanım süresi arttıkça, F harfi ile başlayan kelime çağrışımları artmakta, WKET'deki toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey teki sayısı azalmaktadır.

Son olarak tedavi sayısı ile Stroop 2 süre (r=-278, p<.05), K harfi ile başlayan kelime çağrışım (r=-.330, p<.05) ve A harfi ile başlayan kelime çağrışım (r=-343, p<.01) puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, WKET 1 (r=.305, p<.05) puanları arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Hastaların tedavi sayısı arttıkça, Stroop testinin ikinci uygulamasındaki süre, kelime çağrışım yeteneği azalmakta, WKET toplam tepki sayısı ise artmaktadır.

Tablo 11 Örneklem Grubunun Eroin Başlangıç Yaşı, Eroin Kullanım Süresi, Çoklu Madde Kullanımına Başlama Yaşı, Çoklu Madde Kullanım Süresi, Tedavi Sayısı ve Klinik Ölçek Puanları ile Bilişsel Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

Ölçekler	BAE	BDE	Eroine Başlangıç Yaşı	Eroin Kullanım Süresi	Madde Başlangıç Yaşı	Çoklu Madde Kullanım Süresi	Tedavi Sayısı
Rey 1 Hatırlama	-.146	-.268**	-.034	.171	-.165	.138	-.029
Rey 2 Hatırlama	.010	-.102	-.089	.218*	-.260*	.173	.001
Rey 3 Hatırlama	-.001	-.061	.005	.004	-.106	.123	-.068
Rey 4 Hatırlama	.161	.025	-.050	-.020	-.197	.153	-.071
Rey 5 Hatırlama	-.100	-.235*	-.023	-.053	-.125	.108	.010
Rey 6 Hatırlama	.175	.057	.084	-.167	-.072	.184	-.079
Rey 7 Hatırlama	-.057	-.174	-.131	.013	-.128	-.023	.183
Rey 8 Hatırlama	.010	-.111	-.052	.059	-.160	.110	.049
Tanıma	.011	-.034	-.239*	.197	-.288**	.016	.109
Stroop 1 Süre	.126	.167	.124	-.063	.196	-.059	-.152
Stroop 2 Süre	.321**	.397**	-.023	.027	.075	-.110	-.278*
Stroop 3 Süre	-.037	.115	-.033	.055	.075	-.123	.114
Stroop 4 Süre	.044	.133	-.052	.036	.092	-.166	-.007
Stroop 5 Süre	-.009	.022	-.033	.130	.115	-.166	.073
Saat Çizimi	-.036	-.066	.071	.068	.108	-.029	-.124
K Harfi	.029	.077	.015	.081	-.025	.045	-.330*
F Harfi	.016	.014	.138	-.040	-.029	.204*	-.179

A Harfi	.001	-.087	-.043	.111	-.123	.081	-.343**
Hayvan	.076	-.001	-.092	.065	-.250*	.158	-.059
WKET 1	.088	.042	-.025	-.013	-.064	.039	.305*
WKET 2	.017	-.002	.073	-.060	-.052	.148	.227
WKET 3	.182	.124	-.192	.028	-.016	-.223*	.201
WKET 4	-.030	-.013	-.039	-.020	.117	-.176	-.193
WKET 5	.081	.141	.084	-.022	-.057	.167	.149
WKET 6	.086	.116	.072	-.024	-.073	.170	.194
WKET 7	-.081	-.156	.044	-.028	-.045	.105	.243
WKET 8	.065	.120	.078	.006	-.050	.152	.162
WKET 9	-.110	.051	-.028	.020	-.005	-.030	-.132
WKET 10	.075	.056	-.190	.003	-.010	-.247*	.030
WKET 11	-.030	-.010	-.084	.013	.048	-.157	-.188
WKET 12	-.060	-.086	-.048	-.164	-.040	-.020	.146
WKET 13	-.085	-.021	-.138	.074	.024	-.199	-.181
Eroin Başlangıç Yaşı	-.112	-.050	1	-.458**	.642**	.545**	-.259*
Eroin Kullanım Süresi	.148	.047	-.458**	1	-.397**	-.138	.153
Madde Başlangıç Yaşı	-.134	-.004	.642**	-.397**	1	-.292**	-.117
Çoklu Madde Kullanım Süresi	.007	-.057	.545**	-.138	-.292**	1	-.205
Tedavi Sayısı	-.055	-.084	-.259*	.153	-.117	-.205	1

*p<.05, **p<.01

Örneklem gruplarında yer alan kişilerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme, Stroop ve WKET test puanları, 2013 yılı norm değerlerine göre dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir.[103] Sonuçlar incelendiğinde de tüm ölçek norm değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 12 Örneklem Gruplarının Norm Değerlerine Göre Dağılımı

Değişkenler	0-3 Ay (N=35)		3 Ay-1 Yıl (N=31)		1 Yıldan Fazla (N=30)			
	N	%	N	%	N	%	X^2	p
Rey 1 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	18	51.4	17	54.8	17	56.7	0.187	.911
Norm Değerleri Arasında	17	48.6	14	45.2	13	43.3		
Rey 2 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	22	62.9	19	61.3	19	63.3	0.030	.985
Norm Değerleri Arasında	13	37.1	12	38.7	11	36.7		
Rey 3 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	17	48.6	17	54.8	20	66.7	2.186	.335
Norm Değerleri Arasında	18	51.4	14	45.2	10	33.3		
Rey 4 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	8	22.9	10	32.3	10	33.3	1.070	.586
Norm Değerleri Arasında	27	77.1	21	67.7	20	66.7		
Rey 5 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	11	31.4	13	41.9	10	33.3	0.876	.645
Norm Değerleri Arasında	24	68.6	18	58.1	20	66.7		
Rey 6 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	13	37.1	16	51.6	12	40	1.538	.464
Norm Değerleri Arasında	22	62.9	15	48.4	18	60		
Rey 7 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	13	37.1	11	35.5	15	50	1.609	.447
Norm Değerleri Arasında	22	62.9	20	64.5	15	50		
Rey 8 Hatırlama								
Norm Değerleri Dışı	3	8.6	6	19.4	7	23.3	2.773	.250
Norm Değerleri Arasında	32	91.4	25	80.6	23	76.7		
Tanıma								
Norm Değerleri Dışı	6	17.1	6	19.4	2	6.7	2.260	.323
Norm Değerleri Arasında	29	82.9	25	80.6	28	93.3		
Stroop 1 Süre								
Norm Değerleri Dışı	6	17.1	4	12.9	2	6.7	1.628	.443
Norm Değerleri Arasında	29	82.9	27	87.1	28	93.3		
Stroop 2 Süre								
Norm Değerleri Dışı	4	11.4	3	9.7	3	10	0.062	.969
Norm Değerleri Arasında	31	88.6	28	90.3	27	90		
Stroop 3 Süre								
Norm Değerleri Dışı	2	5.7	2	6.5	0	0	1.920	.383
Norm Değerleri Arasında	33	94.3	29	93.5	30	100		
Stroop 4 Süre								
Norm Değerleri Dışı	1	2.9	0	0	0	0	1.761	.415
Norm Değerleri Arasında	34	97.1	31	100	30	100		
Stroop 5 Süre								
Norm Değerleri Dışı	0	0	0	0	0	0		

Norm Değerleri Arasında	35	100	31	100	30	100	-	-
WKET 1								
Norm Değerleri Dışı	0	0	1	3.2	0	0	2.119	.347
Norm Değerleri Arasında	35	100	30	96.8	30	100		
WKET 2								
Norm Değerleri Dışı	0	0	0	0	0	0	-	-
Norm Değerleri Arasında	35	100	31	100	30	100		
WKET 3								
Norm Değerleri Dışı	8	22.9	7	22.6	5	16.7	0.460	.794
Norm Değerleri Arasında	27	77.1	24	77.4	25	83.3		
WKET 4								
Norm Değerleri Dışı	0	0	0	0	0	0	-	-
Norm Değerleri Arasında	35	100	31	100	30	100		
WKET 5								
Norm Değerleri Dışı	1	2.9	0	0	2	6.7	2.251	.324
Norm Değerleri Arasında	34	97.1	31	100	28	93.3		
WKET 6								
Norm Değerleri Dışı	0	0	0	0	3	10	6.813*	.033
Norm Değerleri Arasında	35	100	31	100	27	90		
WKET 7								
Norm Değerleri Dışı	2	5.7	1	3.2	2	6.7	0.394	.821
Norm Değerleri Arasında	33	94.3	30	96.8	28	93.3		
WKET 8								
Norm Değerleri Dışı	0	0	0	0	2	6.7	4.494	.106
Norm Değerleri Arasında	35	100	31	100	28	93.3		
WKET 9								
Norm Değerleri Dışı	1	2.9	0	0	0	0	1.761	.415
Norm Değerleri Arasında	34	97.1	31	100	30	100		
WKET 10								
Norm Değerleri Dışı	13	37.1	8	25.8	11	36.7	1.169	.557
Norm Değerleri Arasında	22	62.9	23	74.2	19	63.3		
WKET 11								
Norm Değerleri Dışı	17	48.6	15	48.4	15	50	0.019	.990
Norm Değerleri Arasında	18	51.4	16	51.6	15	50		
WKET 12								
Norm Değerleri Dışı	6	35.3	6	50	3	30	1.050	.592
Norm Değerleri Arasında	11	64.7	6	50	7	70		
WKET 13								
Norm Değerleri Dışı	26	74.3	26	83.9	21	70	1.703	.427
Norm Değerleri Arasında	9	25.7	5	16.1	9	30		

*Bu sonuç, 3 hücredeki yer alan değerler, beklenen de düşük olmasından dolayı geçersizdir.

5.TARTIŞMA

Madde bağımlılığı ile baş etmenin ilk adımlarından biri beyinde yaptığı hasarları tanımlamaktır. Bu hasarları tanımlayabilmek gidişat hakkında da bilgi verir. Ancak beyindeki hasarları yapısal olarak saptayabilmek her zaman mümkün değildir. Bazen gözle görülemeyen değişikliklerin kliniğe çok farklı yansımaları olabilir. Bu çalışmada opiyatların beyinde yaptığı hasarlar yapısal olarak incelenmese de, beyindeki değişikliklerin klinik yansımalarından biri olan ve kişinin işlevselliği üzerinde etkili olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Opiyat bağımlılığının erkeklerde daha sık görüldüğü ve erkek olmanın bağımlılık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Shand ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada opiyat bağımlılığı olan hastaların %60.3'ünün erkek olduğunu bildirmişlerdir[104]. Ülkemizde de Nebioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada opiyat bağımlılarının %71.4'ünün erkek olduğunu bulmuşlardır[105]. Bağımlılığın erkeklerde daha sık görülmesi nedeniyle çalışmaya toplamda 96 kişi olmak üzere sadece erkek bireyler alınmıştır.

Çalışmada hastalar; 0-3 ay arası temiz olanlar, 3 ay-1 yıl arası temiz olanlar ve 1 yıldan uzun süredir temiz olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Opiyat bağımlılarında temiz kalma sürelerine göre bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sürelerin seçildiği görülmektedir. Örneğin, Zhang ve arkadaşları opiyat bağımlılarında stresin karar verme üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında hastaları temiz kalma sürelerine göre 3-7-15-30 gün, 3-6-12-24 aylık gruplara ayırmıştır [106]. Li ve arkadaşları ise opiyat bağımlılarında uzun dönem ve kısa dönemde karar vermedeki bozuklukları araştırdıkları çalışmalarında hastaları kısa dönem (6 aydan kısa), orta dönem (6-16 ay) ve uzun dönem (16 aydan uzun) olarak 3 gruba ayrımışlardır [68]. Bizim çalışmamızda ise hastalar DSM 5'teki erken remisyon (3 ay-12 ay arası), sürekli remisyon (12 aydan uzun) sürelerine göre ayrılmış; erken remisyon kriterlerini karşılamasa bile detoksifikasyon tedavisini tamamlamış ve en az 14 gündür eroin kullanmayan hastalar ise 3. bir grup olarak alınmıştır.

Çalışma öncesinde hastalara zeka katsayısı puanlarını belirlemek için zeka testi yapılmamıştır. Bununla birlikte zeka düzeyinin bilişsel işlevleri etkileyebileceği göz önüne alınmış, klinik olarak mental retarde olduğu düşünülen hastalar dışlanmıştır.

Hasta grubu oluştururken hastaların idrarda madde metaboliti analizleri incelenerek, katılımcıların madde kullanmadıklarına dair beyanları desteklenmiştir. Bununla birlikte idrarda saptanamayan madde kullanıyor olma olasılıkları çalışmanın sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulmuştur.

5.1 Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmada değerlendirmeye alınan toplam 96 hasta gruplara ayrıldığında, gruplar arasında sosyo-demografik özellikler, yaş ve eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen en genç hasta 18, en yaşlı hasta ise 32 yaşındadır. Yaş açısından bakıldığında hastaların gruplar arasında oldukça homojen olduğu, literatürle uyumlu olarak da hastaların genel olarak genç bireylerden oluştuğu görülmektedir.

Eğitim düzeyleri açısından incelendiğinde hastaların tümünün en az ortaöğretim mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 2). 2013 yılında ülkemizde opiyat bağımlılarında yapılan bir çalışmada hastaların %73.4'ünün 9 yıl ve altında eğitim düzeyi olduğu saptanmıştır[105]. Bulut ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada da hastaların %89.7'sinin 9 yıl ve altında eğitim düzeyi olduğu saptanmıştır [107]. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde opiyat bağımlılığı olan bireylerin çoğunun 9 yıl ve altında eğitim aldığı saptanmıştır [104, 108]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %48.9'unun 9 yıl ve altında eğitim düzeyi olduğu, bunların tamamının 8 yıllık öğretimi tamamladığı görülmüştür. Yapılmış diğer çalışmalara göre hastaların daha yüksek eğitim düzeyi saptanması ülkemizde 8 yıllık eğitimin zorunlu hale getirilmiş olması ile ilişkili olabilir. Çalışmaya alınan katılımcıların tamamının Ankara il merkezinde yaşıyor olmaları da eğitim düzeylerinin diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir.

Hastaların anne-babalarının eğitim düzeylerine bakıldığında her 3 grupta da ebeveynlerin büyük çoğunluğunun (anne için %97.1, baba için %100) en az ilköğretim mezunu olduğu görülmektedir. TUBİM'in 2011 yılında yaptığı çalışmanın sonuçlarında

annenin eğitim düzeyi ile madde kullanımı arasında bir ilişki bulunmazken, babanın formal eğitim almamış olması ya da yüksek eğitim almış olması ile çoklu madde kullanımı arasında ilişki bulunmuştur [22]. Bizim çalışmamızda ise ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile hastaların çoklu madde kullanımı arasındaki ilişki incelenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda madde bağımlılarında işsizlik oranının %12-38 oranında olduğu bildirilmiştir [109]. Bizim çalışmamızda da hastaların %41.6'sının işsiz olduğu, % 14.5'inin sağlık güvencesinin bulunmadığı, %0.02'sinin ise yeşil kartlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar opiyat bağımlılığının işlevsellik ve yaşam kalitesinde meydana gelen bozulmayı gözler önüne sermektedir.

Gelirler açısından incelendiğinde hastaların kendilerinin gelirleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış, her 3 grubun da oldukça düşük bir gelire sahip olduğu görülmüştür (Tablo 2). Hastaların çoğu asgari ücretle çalıştıklarını beyan etmişlerdir. Hastaların ailelerinin ortalama gelir düzeyinin ise kişilerin kendi gelirlerinden yüksek olmakla birlikte onların da alt düzey gelir grubunda olduğu görülmüştür. Bu bulgu, bağımlıların çoğunluğunun düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip olduğu genel bilgisi ile uyumludur.

Psikoaktif madde kullanımı ve suç işleme arasındaki ilişki çok eskiden beri bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların %47.9'unun bir veya birden fazla yasaya aykırı davranışının olduğu saptanmıştır. Bu davranışların niteliklerine bakıldığında en sık gasp ve hırsızlık olduğu, bunu kavga-yaralamanın takip ettiği görülmüştür (Tablo 3). Yasadışı davranışta bulunan hastaların %53'ü (31 hasta) suç esnasında madde etkisinde olduğunu bildirmiştir. Opiyat yoksunluğu, ağır fizyolojik etkileri nedeniyle kişiyi çaresiz bırakabilen bir durum olduğundan hastalar madde temini için yasadışı yollara başvurmuş olabilirler. Öte yandan madde bağımlılığı ile 2. Eksen kişilik özellikleri de oldukça sık görülmektedir. Hastaların yasadışı davranışları kişilik özellikleri ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza göre hastaların maddeye başlama yaşı her 3 grupta da 18 yaşın altındadır (Tablo 3). Hastaların maddeye başlama yaşı arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Hastaların %84.37'si ilk kullandıkları maddenin esrar olduğunu bildirmişlerdir. Esrar kullanımı genellikle diğer

maddelerin denenmesi ile devam etmekte, son durak ise eroin olmaktadır. Hastaların madde ile tanışmalarının da büyük oranda (%84.37) arkadaş ortamı ve merak nedeniyle olduğu görülmüştür. Hastaların madde ile tanışma yaşlarının 10'lu yaşlara kadar düşmüş olması bağımlılığın ne kadar büyük bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Bağımlılık geliştikten sonra tedavi zor ve meşakkatli olduğundan, bağımlılık oluşmadan önce önlemeye yönelik girişimlerin arttırılması, özellikle okul dönemindeki gençlere bu konuda bilgilendirmelerin yapılması bağımlılıkla mücadelede oldukça önemlidir.

Bağımlılık tedavisinde nüks ve relapslar oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaların %40-80'inde madde kullanıma geri dönüş bildirilmektedir[110]. Çalışmamıza başvuran hastaların 58'i (%60.4) daha önce tedavi gördüklerini bildirmişlerdir (Tablo 3). Hastaların tedaviye başvuru sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bazı hastalar kaçıncı tedavileri olduğunu bile hatırlayamadıklarını bildirmişlerdir. Bağımlılıkta nükse neden olan birçok faktör vardır ve muhtemelen her hasta için de farklıdır. Hastalar için maddeye geri dönüşe neden olan etkenin bulunması, hem hastalığı daha iyi anlamamıza yardımcı olacak hem de tedavinin başarısını arttırabilecektir. Bilişsel işlevler de hem tedavi planlanmasında hem de gidişatı ön görmede oldukça önemli bir yere sahiptir.

5.2 Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Madde kullanım bozukluklarına depresif duygudurumun eşlik ettiği literatürde iyi tanımlanmıştır. Bu nedenle çalışmada depresif duygudurum bildiren bireyler dışlanmamıştır. Bununla birlikte klinik olarak major depresyon düşündüren bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların depresif duygudurum düzeyleri Beck Depresyon Envanteri ile ölçülmüştür. Hastaların BDE ortalamaları 0-3 ay için 16.6±10.3, 3ay-1 yıl için 14.29±11.34, 1 yıldan fazla süredir temiz olanlar için 11.83±8.99 olarak saptanmıştır. Her 3 grupta da BDÖ ortalamaları kesme puanının (17 ve üzeri) altındadır. Gruplar arasında depresif semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anlamlı farklılık saptanmasa da ilk grupta depresif duygudurumun daha fazla olduğu söylenebilir. Bu durum özellikle maddenin detoksifikasyon sürecinde depresif duygudurumun sıklıkla görülmesiyle açıklanabilir.

Anksiyete bozuklukları da depresif duygudurumla benzer şekilde madde bağımlılığında oldukça sık görülmektedir. Opiyat bağımlılarında anksiyete primer olarak görülüp bağımlılık risikini arttırabilmekte ya da var olan bağımlılıkta maddenin toksik etkisi, çekilme belirtileri, aşerme veya yaşamsal olaylarla ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir[111]. Chiang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada opiyat bağımlılarında yaşam boyu anksiyete sıklığı %34.2 olarak bulunmuştur[112]. Bu çalışmada hastaların anksiyete düzeyleri BAE ile ölçülmüştür. Grupların BAE sonuçlarına bakıldığında 0-3 ay için 17.57±11.5, 3 ay-1 yıl için 13.9±12.04, >1 yıl için 9.53±7.61 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında 0-3 ay temiz olanların 1 yıldan uzun süredir temiz olanlara göre anksiyete düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır($p=0.011$). Detoksifikasyon döneminde iç sıkıntısı, bunaltı, kötü bir şey olacak hissi gibi anksiyete belirtileri hastalar tarafından sıklıkla dile getirilmektedir. Bu durum çoğunlukla maddenin yoksunluğu ile ilişkilendirilmekte, takip eden dönemde belirtilerin azalması da yakınmaların anksiyete bozukluğu olmaktan çok madde yoksunluğunun bir belirtisi olarak anksiyete görüldüğü fikrini desteklemektedir. Bu çalışmada da detoksifikasyon tedavisini yeni tamamlamış olan 0—3 aylık temizlik süresi olan bireylerde anksiyete düzeylerinin 1 yıldan uzun süredir temiz olan bireylerden yüksek olması bu şekilde açıklanabilir.

Depresyon ve anksiyete düzeylerinin bilişsel işlevler üzerine etkisi olup olmadığı incelendiğinde, BAE puanları arttıkça hastaların odaklanmış dikkatinin azaldığı, BDE puanları arttıkça da odaklanmış dikkat ve öğrenmenin istatistiksel açıdan anlamlı olarak bozulduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Hem anksiyete hem de depresyonun bilişsel işlevleri etkilediği bilinmektedir. Özellikle dikkatin bozulması tüm test performansını ve onunla ilişkili olarak da diğer test sonuçlarını etkileyebilmektedir.

5.3 Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Hastaların temiz kalma sürelerine göre bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği bu çalışmada gruplar arasında yaş, sosyo-ekonomik düzey, madde kullanımına başlama yaşı, çoklu madde kullanım süreleri, eroin kullanma süreleri, tedaviye başvuru sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Sayılan tüm bu faktörlerin bilişsel işlevleri etkilediği ve karıştırıcı faktör olabileceği göz önüne alındığında, gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması sonuçların güvenilirliğini arttırmaktadır. Bu

çalışmada hastaların günlük kullandığı eroin miktarları net olarak belirlenememiştir. Çünkü hastaların belirttiği paket/gün şeklindeki kullanım miktarında, saf eroinin ne kadar olabileceğini tahmin etmek zordur. Her paketteki eroin miktarı ve saflığının değişen oranlarda olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle hastaların günlük kullandıkları madde miktarı günün ne kadarında madde etkisinde olduklarına bakılarak değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların %87.5'i günün tamamına yakınını madde etkisinde geçirdiklerini bildirmişlerdir.

Gruplar WKET, Stroop ve AVLT testleri açısından norm değerleri ile karşılaştırıldığında, her 3 grubun da norm değerleri içinde kaldığı, istatistiksel açıdan herhangi bir test alt puanında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Saat çizme testi ve kontrollü kelime çağrışım testlerinin norm değerleri olmadığından hastalar bu testler açısından norm değerleri ile karşılaştırılamamıştır. Literatürde opiyat bağımlılığı olan bireylerin sağlıklı kişilerle karşılaştırıldıkları çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı yazarlar opiyatların toksik etkisi geçtikten sonra bilişsel işlevlerin eski haline döndüğünü bildirirken, meydana gelen hasarın kalıcı olduğunu bildiren görüşler de mevcuttur. Örneğin Gupta ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada 195 HCV pozitif hastayı kontrol grubu ile karşılaştırmış; bağımlı grupta istatistiksel olarak anlamlı global bir nörobilişsel bozulma olmadığını bulmuşlardır [113]. McDonald ve arkadaşları 2013 yılında 125 metadon sürdürüm tedavisi alan, 50 sürdürüm tedavisi almayan ve 50 kontrol grubu hastanın yürütücü işlevler, çalışma belleği, bilgi işlem hızı, öğrenme, sosyal algı ve etkileşimini değerlendirmiş, kontrol grubu ile sürdürüm tedavisi almayan eski kullanıcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır [114]. Darke ve arkadaşları ise 2012 yılında 125 sürdürüm tedavisi alan, 50 eski kullanıcı ve 50 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı ve sözel öğrenmede sürdürüm tedavisi alanların daha kötü performans sergilediğini saptamış olup; idame tedavisi almayan eski kullanıcılar ile kontrol grubu arasında bilişsel performans açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır. Beyindeki etkilenmenin kalıcı olmadığını düşünen yazarlar bunu eroinin kalıcı bozulma yapacak kadar uzun süre kullanılmamış olması ya da bozulma olmuş olsa bile zamanla düzelmiş olabileceği ile açıklamışlardır. Bazı yazarlar ise opiyatların kalıcı bilişsel bozukluğa neden olduğunu öne sürmektedir fakat; hangi bilişsel işlevin daha çok bozulduğu konusunda net bir görüş yoktur. Bellek birçok çalışmada bozuk saptanırken [67, 69, 73,

77, 115, 116], bazı çalışmalarda dikkate değer derecede bozuk olmadığı düşünülmüştür [74, 84, 117]. Bilişsel işlevlerden en çok yürütücü işlev bozukluğu bildirilmekle birlikte, onda da tutarsız sonuçlar olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar bilişsel esneklikte [115, 116], bazıları stratejik planlamada [67, 69, 73], bazıları karar vermede [77, 87, 118, 119], bazıları da inhibisyon kontrolünde [76-78] bozukluk saptamışlardır. Baldacchino ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir metaanalizde sağlıklı kontrol grubu olan, sadece eroin kullanan bireylerin dahil edildiği 20 çalışmayı değerlendirmiş, dürtüsellik, sözel akıcılık ve çalışma belleğinde orta derecede etki düzeyine sahip bozukluk olduğunu saptamışladır [120]. Bizim çalışmamız opiyat bağımlılığı olan bireylerde bilişsel açıdan sağlıklı kontrollerle farklılık olmadığını düşünen çalışmaları desteklemektedir. Çalışmaların metodolojik özellikleri sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Örneğin bazı çalışmalar çok küçük bir örneklem grubunda yapılmıştır. Çalışmaların örneklem büyüklüklerine bakıldığında 18 hasta gibi küçük bir örneklem grubunun yanı sıra 100'ün üzerinde hasta sayısı olan çalışmaların da olduğu görülmektedir. Yapılan kontrollü çalışma sayısı da oldukça azdır. Her çalışmadaki dahil edilme ve dışlanma kriterleri net olarak tanımlanmamıştır. Eğitim, yaş, çoklu madde kullanım süresi, maddeye başlama yaşı, kafa travması, opiyat doz aşımı vb. karıştırıcı faktörler her çalışmada kontrol edilememiştir. Çalışmalarda bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılan testlerin farklı olması da farklı sonuçlar bulunmasına yol açmış olabilir. Dahası aynı testin farklı bilişsel işlevleri ölçmek için kullanıldığı çalışmalar vardır. Örneğin Verdejo Garcia[85] ve Mintzer[121] stroop testini seçici dikkat için kullanırken, Lee ve Pau[122] inhibisyon ve impuls kontrolünü değerlendirmek için kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda bilişsel işlevler değerlendirilirken stroop testi dikkat, tepki ketleme ve bozucu etkiye direnci, WKET öğrenme, çalışma belleği, kavramsallaştırma ve perseveratif eğilimi, AVLT sözel öğrenme, kısa süreli bellek ve uzun süreli belleği, sözel akıcılık testi bellek ve dikkati sürdürmeyi, saat çizme testi ise görsel uzamsal beceriler, motor planlama, görsel belleği değerlendirmek için kullanılmıştır.

Norm değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir bozulma saptanmamış olsa da temiz kalma sürelerine göre gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında 0-3 ay arası temiz olan hastaların 1 yıldan uzun süredir temiz olan hastalara göre Rey 8 hatırlama puanlarının daha yüksek($p=0.047$), stroop3 hata

puanlarının daha düşük (p=0.043) olduğu saptanmıştır. Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği diğer testlerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Bu durum hipotezimizle çelişmektedir.

Stroop 3 hata sayısı odaklanmış dikkati değerlendirmektedir. Stroop testi hastaların seçici dikkat, odaklanmış dikkat, dikkati sürdürme, bilgi işleme hızı, tepki ketlemesi ve bozucu etkiye direncini değerlendiren en iyi testtir. Testin değerlendirilmesinde ise en önemli parametre stroop 5 süresidir. Stroop 5; seçici dikkat ve odaklanmış dikkatin yanı sıra karmaşık dikkatin değerlendirildiği parametredir. Gruplar arasında stroop 3 süreleri arasında anlamlı farklılık olsa da stroop 5 süreleri arasında farklılık olmaması bozucu etki ve davranış ketleme açısından gruplar arasında farklılık olmadığını göstermektedir. Seçici dikkati etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır. Ortamın özellikleri ve bireyin motivasyonu bunların başında gelmektedir. Sadece seçici dikkatin bir grupta daha iyi olurken, dikkatle ilgili diğer parametreler açısından gruplar arası anlamlılık saptanması odaklanmış dikkati etkileyen bireysel farklılıklarla ilgili olabilir.

Bellek, bilişsel işlevlerin temel birleşenlerinden birisidir. Anlık, kısa süreli ve uzun süreli bellek şeklinde kategorize edilebilir. Çalışmamızda belleğin anlık, kısa süreli ve uzun süreli fonksiyonlarını değerlendirmede Rey İşitsel Sözel Öğrenme testi kullanılmıştır. Kelime listesinin ilk 5 okuması ve bununla ilgili puanlar anlık bellek ve öğrenme, Rey 6 ve 7 puanları yakın bellek ve öğrenmeyi birlikte değerlendirmektedir. Rey 8 hatırlama puanı ise uzun süreli bellek ile ilişkilendirilmektedir. Daha kısa süredir temiz olmalarına rağmen hastaların uzun süreli belleklerinin daha iyi olması birkaç şekilde açıklanabilir. İlk olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olmasa da ilk grupta eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir. İlk gruptaki hastaların 20 tanesi lise ve üzeri eğitim düzeyine sahipken, 1 yıl ve üzeri temiz olanlarda bu sayı 13'tür. Eğitim düzeyinin bilişsel işlevler üzerine olan etkisi literatürde iyi tanımlanmıştır [69, 103, 123]. Gruplar arasındaki farklılığın nedenlerinden birisi bu olabilir. İkinci olarak ise gruplar arasında sürdürüm tedavisi süresinin farklılığıdır. Her 3 grup da naltrekson veya buprenorfin/naloksan ile sürdürüm tedavisi almaktadır. Hastaların kullandıkları ilaç dozları arasında anlamlı farklılık olmasa bile, 1 yıldan uzun süredir temiz olan grup, daha uzun süredir ilaca maruz kalmış olmaktadır. Literatürde

sürdürüm tedavisinin bilişsel işlevler üzerine olan etkisini araştıran çalışma sonuçları kafa karıştırıcıdır. Çalışmaların çoğunda metadonun bilişsel işlevler üzerine olan etkisi araştırılmıştır [84, 117, 124]. Burada göz önünde bulundurulması gereken konu sürdürüm tedavisinde kullanılan ilaçların özelliğidir. Metadon full reseptör agonisti iken, buprenorfin parsiyel agonist ve naltrekson ise full antagonisttir. Dolayısıyla bilişsel işlevler üzerinde her 3 ilacın da etkilerinin farklı olması beklenmektedir. Metadonla kıyaslandığında buprenorfin ve naltrekson'un bilişsel performans üzerine daha az olumsuz etkisi olması beklenmektedir. Buprenorfin ve naltreksonun bilişsel performans üzerine olan etkilerini araştıran çalışma sayısı ise sınırlıdır. Bu çalışmaların bazılarında ilaçların olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Örneğin; Pirastu ve arkadaşları uzun dönem opiyat kullanımında buprenorfinin bilişsel performansı arttırdığını saptamışlardır[116]. Bazı çalışmalarda ise ilaçların nörobilişsel performansı olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Zacny ve arkadaşları 16 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada buprenorfin, morfin ve plasebonun psikomotor ve bilişsel performans üzerine etkilerini araştırmıştır. Sonuçta şaşırtıcı bir biçimde buprenorfinin doz bağımlı olarak testlerin 5/6'sında bozulmaya yol açtığını bulmuşlardır [125]. Bellek de bu çalışmada bozuk olarak bulunan bilişsel işlevlerden biridir. Rapeli ve arkadaşları prospektif olarak buprenorfin/naloksan ile metadonu karşılaştırdıkları çalışmada sağlıklı kontrollere göre her 2 grupta da bozulma olduğunu ve zamanla bozulmanın çoğu nöropsikolojik testte devam ettiğini bulmuşlardır[126]. Arias ve arkadaşları buprenorfin sürdürüm tedavisi alan 38 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %39'unda global nörobilişsel bozulma, hastaların üçte birinden fazlasında da öğrenme, bellek, yürütücü işlevler ve sözel akıcılıkta bozulma saptamışladır. Yaşam boyu alkol ve kokain kullanımının da testler üzerinde olumsuz etkisi olduğunu bildirmişlerdir [127]. Soyka ve arkadaşları opiyat bağımlılığı olan 62 hastayı buprenorfin ve metadon alanlar olarak 2 gruba ayırmış, tedavi başlangıcı ve 10. Haftada psikomotor performanslarını karşılaştırmıştır. Sonuçta buprenorfin grubunda daha az olmakla birlikte her 2 grupta da bozulma olduğunu bildirmişlerdir[124]. Messinis ve arkadaşları ise buprenorfin ve naltrekson alan hastaların sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık, görsel öğrenme ve bellek, psikomotor hız, seçici dikkat ve yürütücü işlevlerini karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 18 buprenorfin sürdürüm tedavisi alan hasta, 32 nalrekson kullanan hasta ve 34 sağlıklı kontrol alınmıştır. Ortalama temiz kalma süresi buprenorfin alan grupta

71.72, naltrekson alan grupta ise 167.81'dir. Sonuçta buprenorfin alan hastaların kontrol grubuna göre sözel bilginin kodlanması ve geri çağırılması(bellek), görsel algı, bilişsel esneklik ve yürütücü işlevlerde daha kötü performans sergilediklerini bulmuşlardır [128]. Naltrekson alan grup ile buprenorfin alan grup arasında bilişsel işlevler açısından anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte naltrekson alan grupta bilişsel işlevlerin daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışma full antagonist bir ilacın etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bununla birlikte çalışmacılar hastalar arasındaki farklılığın ilaç etkisi mi yoksa temiz kalma süresinin etkisi mi olduğu konusunun kafa karıştırıcı olduğunu belirtmekte, ilaçların etkisiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu önermektedirler. Bizim çalışmamızda ilaçların nörospikolojik testler üzerine etkisi primer olarak araştırılmış olmamakla birlikte hastalar arasındaki farklılığı açıklayabilecek anlamlı farklılık olmaması akla ilaç etkisini getirmektedir. Bu durum hastaların ilaç kullanırken unutkanlıktan yakınmalarını da açıklayabiliyor gibi görünmektedir. Üçüncü olarak kafa travması, eroin doz aşımı, kötü beslenme, kötü fiziksel sağlık gibi durumların da bilişsel işlevleri etkilediği bilinmektedir [115, 129]. Bu çalışmada bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülen faktörlerin çoğu sorgulansa ve gruplar arası farklılık bulunmasa da kafa travması ve opiyat doz aşımı sorgulanmamıştır. Bu durum gruplar arası farklılığı açıklayan diğer bir faktör olabilir.

Gruplar arasında uzun süreli bellek ve odaklanmış dikkat dışında değerlendirilen bilişsel işlevlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkati sürdürme yeteneği, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler, bozucu etkiye karşı koyma bu çalışmada değerlendirilen diğer bilişsel işlevlerdir. Bu çalışmada hastalar kesitsel olarak gruplara ayrılarak bilişsel işlevler değerlendirilmiştir. Literatürde prospektif olarak bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. Çalışmaların çoğunda hastaların bilişsel işlevleri ile temiz kalma süreleri arasındaki korelasyona bakıldığı görülmektedir. Prospektif olarak çalışma yapan çalışmacılardan Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaları temiz kalma sürelerine göre gruplara ayırmış, hastaların karar verme, çalışma belleği, dikkat ve psikomotor hızlarını değerlendirilmişlerdir. Sonuçta 24 ay ve daha uzun süredir temiz olanlar dışındaki bireylerin sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevlerinin bozuk olduğu, gruplar arasında ise farklılık olmadığı saptanmıştır. 24 ay ve daha uzun süredir temiz olan grubun ise genel olarak nörobilişsel işlevlerinin kontrol grubu ile olduğu, ancak stres altında karar

verme becerilerinin bozulduğu saptanmıştır [106]. Yapılan bir diğer çalışmada opiyat kullanıcıları ile amfetamin kullanıcıları bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış, her iki grupta da çalışma belleği, planlama, impuls kontrol ve karar vermede bozukluk saptamakla birlikte temiz kalma süresi ile bilişsel işlevler arasında ilişki saptamamışlardır [73]. Li ve arkadaşları da hastaları temiz kalma sürelerine göre 3 gruba ayırmış, gruplar arası karar verme süreçlerini değerlendirmiştir. Sonuçta gruplar arası farklılık saptamamakla birlikte kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediklerini bulmuştur[68]. Bu durum yazarlar tarafından hastaların çok uzun dönem temiz kaldıktan sonra bile beyindeki yapısal değişikliğin devam etmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Temiz kalma sürelerinden bağımsız olarak hastalar eğitim düzeylerine göre ortaokul ve altı eğitim düzeyi (N:47) ile lise ve üstü eğitim düzeyi (N:49) olmak üzere gruplara ayrıldıklarında gruplar arasında bilişsel işlevler açısından farklılıklar saptanmıştır (Tablo 10). Daha yüksek eğitim düzeyine sahip olanların kısa süreli bellek, öğrenme ve dikkatini toplama becerilerinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hipotezimizi destekler niteliktedir. Yapılan çalışmaların çoğunda eğitim düzeyinin bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu [69, 73], opiyat bağımlılılarında da bilişsel bozuklukları saptarken karıştırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Eğitim düzeyi daha iyi olan bireylerde bilişsel bozulmanın daha az olması, premorbid işlevsellikle ilişkilendirilebilir. Daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan bireyler bilişsel rezervleri daha iyi olduğu için opiyatlara bağlı bilişsel bozukluğu daha iyi tolere ediyor olabilirler.

Hipotezlerimizden bir diğeri de madde kullanımına daha erken yaşta başlayan bireylerin bilişsel performanslarının daha kötü olacağı idi. PFK en geç gelişen kortikal yapılardan biridir. Maturasyon hızı ergenlikte pik yapar ve genç yetişkinliğe kadar sürer. Maturasyon tamamlanmadan beyinde meydana gelen bozulmalar bilişsel kapasiteyi azaltarak kalıcı bozulmalara yol açabilir. Bu çalışmada da hastalar temiz kalma sürelerinden bağımsız olarak maddeye ilk başlama yaşlarına göre gruplandırılarak, bu faktörün bilişsel işlevlerle ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Madde kullanımına ilk başlama yaşı <18 olan birey sayısı 73 iken, 18 yaşından sonra madde kullanımına başlayan birey sayısı 23 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9). Gruplar karşılaştırıldığında Rey 1 ve Rey 2 hatırlama puanlarının (kısa süreli bellek) maddeye

daha erken yaşta başlayan grupta daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0.039). Diğer bilişsel işlevler açısından ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç hipotezimizle çelişiyor gibi görünmekle birlikte literatürde maddeye başlama yaşının bilişsel işlevlerle ilişkisi olmadığını bildiren çalışmaları desteklemektedir [69, 73, 85]. Gruplar arasındaki hasta sayısı dağılımının farklı olması bu bulgunun güvenilirliğini azaltmaktadır. Öte yandan 18 yaş öncesinde maturasyonunu henüz tamamlamamış bireyde tamir mekanizmaları daha iyi çalışarak meydana gelen bozukluğu onarmış ve bu sonuca yol açmış olabilir.

Tedaviye başvuru sayısı da hastaların bilişsel performansı ile ilişkili olabilir. Bazı hastalar tek tedavi başvurusu ile maddeden uzun süre uzak kalabilirken, bazı hastalarda sıkça relaps ve nüks görülmektedir. Hastalarda tedavi başarısını öngören değişkenlerden birinin de bilişsel işlevler olduğu düşünülmektedir. Bilişsel işlevler içinde özellikle planlama, tepki ketleme, bilişsel esneklik, akıl yürütme gibi birçok yönü olan ve kişinin amaca yönelik davranışa ulaşmasını sağlayan yürütücü işlevler bağımlılıkta oldukça önemlidir. Bu işlevin farklı aşamalarında meydana gelen bozukluklar kişinin tepki ketleme, planlama, karar verme becerilerini bozmakta ve perseveratif eğilimlere yol açabilmektedir. Buradan hareketle hipotezlerimizden bir diğeri de daha fazla nüks ve relaps oranına sahip olan bireylerin bilişsel işlevlerinin özellikle de yürütücü işlevlerin daha kötü olacağı şeklinde olmuştur. Yapılan korelasyon analizinde hastaların tedaviye başvuru sayısı arttıkça kelime çağrışımı ve seçici dikkatin bozulduğu, perseverasyonlarının ise arttığı izlenmiştir. DLPFK yürütücü işlevlerden sorumlu esas beyin bölgesidir. Perseveratif eğilimlerde artma bu bölgedeki bozukluğun klinik göstergelerinden biridir. Ancak bu bozulma bağımlılığın bir sonucu olarak mı ortaya çıkıyor yoksa baştan beri bozuk olduğu için bağımlı oluyoruz sorusuna net bir cevap verebilmek şu an için mümkün değildir. Bu konuda yapılacak izlem çalışmalarının artmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Opiyat kullanım süresinin de bilişsel işlevler ile ilişkisi net değildir. Eroin çoğu zaman son durak maddedir. İlk madde olarak eroin kullanan birey sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamızda da hastaların sadece 7'si (% 0.72) si kullandıkları ilk madde olarak eroini beyan etmişlerdir. Hastaların büyük çoğunluğu (% 84.37) ilk başladıkları madde olarak esrarı seçmişlerdir. Bazı yazarlar opiyat kullanım süresi ile bilişsel performans

arasında ilişki olmadığını öne sürmektedirler [69, 73, 85]. Bunun yanında farklı görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur. Loeber ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 54 opiyat bağımlısı bireyin bilişsel işlevleri ve onunla ilişkili olabilecek faktörleri incelemişlerdir. Sonuçta bağımlılık süresinin yanı sıra, tedavide kalma süresi ve çoklu madde kullanımının süresinin bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğunu bulmuşlardır [130]. Madde kullanımının süresinden çok sıklığı ve miktarı da önemli olmakla birlikte yapılan çalışmaların çoğunda hastaların kullandıkları miktara değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda eroin kullanım süresi arttıkça Rey 2 hatırlama puanlarının arttığı görülmüştür. Yine eroine başlama yaşı arttıkça Rey tanıma puanlarının düştüğü görülmüştür ($p<0.05$). Rey 2 hatırlama anlık bellek ve öğrenme ile, Rey tanıma hatırlama ile ilişkilidir. Çalışmadaki hastaların maddeye ilk başlama yaşları ve mevcut yaşlarının birbirine oldukça yakın olduğu düşünüldüğünde, eroini daha fazla kullanan bireylerin çoklu maddeye maruz kalma süresinin daha kısa olduğu ya da tersten bakıldığında eroine daha ileri yaşta başlayan bireylerin çoklu madde kullanım sürelerinin daha fazla olduğu düşünülebilir. Çalışmamıza göre çoklu madde kullanım süresi arttıkça perseverasyonda artma ve kavramsallaştırma da azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızdaki sonuçlara dayanarak da eroin kullanma süresinden çok geçmişteki çoklu madde kullanım süresinin bilişsel işlevler üzerinde etki yaptığı sonucuna varılabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız Loeber ve arkadaşlarını destekliyor görünmektedir.

Çalışmaya genel olarak bakıldığında, bilişsel işlevler açısından örneklem grubunda norm değerlerine göre anlamlı bir bozulma olmadığı; gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise 0-3 aydır temiz olan grubun uzun süreli bellek ve odaklanmış dikkatinin 1 yıldan uzun süredir temiz olan bireylere göre daha iyi performans sergiledikleri bulunmuştur. Geniş bir örneklem grubunun olması, farklı bilişsel özellikleri değerlendirecek çok sayıda testin uygulanmış olması ve eroinin toksik etkisinin dışlanmış olması çalışmanın güçlü yanları olmakla birlikte her çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı kısıtlılıklar mevcuttur:

1. Çalışmaya sadece erkek bireylerin alınmış olması, kadın hastaların dahil edilmemesi çalışmanın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.
2. Her ne kadar norm değerleri ile karşılaştırma yapılmış olsa da, norm değerlerinin geniş bir yaş ve eğitim düzeyi aralığı mevcuttur. Çalışmaya kontrol grubunun alınmamış olması en önemli kısıtlılıklardan biridir.
3. Bilişsel işlevleri etkileyen çok fazla faktör vardır. Kafa travması, opiyat doz aşımı gibi literatürde opiyat bağımlılığı olan bireylerde bilişsel işlevleri etkilediği öne sürülen bazı faktörler bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine premorbid zeka düzeyinin bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu bilinmekle birlikte çalışmada hastaların premorbid zeka düzeyleri incelenmemiştir. Bunlar da çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.
4. Opiyat bağımlılığı olan bireylerin büyük bir çoğunluğunun geçmişte çoklu madde kullanım öyküsü mevcuttur. Çalışmanın ilk ve tek madde olarak opiyat kullanan bireylerde yapılmamış olması nedeniyle bulunan sonuçlar sadece opiyatın etkileri olarak genellenememektedir. Opiyatın kendisinin oluşturduğu yapısal ve işlevsel bozuklukları incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
5. Çalışmaya alınan hastaların tamamı buprenorfin veya naltrekson ile idame tedavisi alan hastalardı. Buprenorfin alan hastaların test sırasında günlük dozlarını alıp almadıkları sorgulanmamıştır. Her ne kadar fiziksel bir yoksunluk izlenmemiş olsa da, test hastalar ilaçlarını almadan önce yapıldıysa yoksunluk içinde olma ihtimalleri ve buna bağlı olarak test performanslarının etkilenmiş olma olasılığı vardır.
6. Sürdürüm tedavisinde kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisi almayan temiz kalan hasta bulmak oldukça zor olduğundan, sürdürüm tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu da çalışmayla ilgili kısıtlılıklardan biridir.
7. Nöropsikolojik testler genellikle aynı anda birçok eylemi ve çeşitli işlevlerin etkileşimini içerdiğinden tek bir bilişsel komponenti izole etmek zordur. Bilişsel işlevler, ayrı başlıklar altında incelenmeye çalışılsa da aslında hepsi birbiriyle iç içe geçmiş süreçlerdir. Örneğin sözel olmayan bellekteki bir bozulmanın aynı zamanda yürütücü işlevlerde bozulmaya yol açması,

dikkatle ilgili sorunların bellek problemlerine yol açması mümkündür. Bilişsel işlevlerin bu özelliğini ve hiçbir nöropsikolojik testin hiçbir kortikal fonksiyona spesifik olmadığını unutmamak gerekir.

8. Son olarak hastaların görsel bellek ve görsel mekânsal işlevlerini değerlendiren daha özgül testlerin kullanılmamış olması bir kısıtlılık olarak sayılabilir. Bu çalışmada görsel mekânsal işlevleri değerlendirme amacıyla kullandığımız Saat Çizme Testinin, literatürde opiyat bağımlılığı hastalarında pek sık kullanılmadığı anlaşılmıştır. Görsel mekânsal işlevler açısından grupları karşılaştıran verinin belirleyiciliğinin düşük kaldığı söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Opiyat bağımlılığı olan erkek bireylerde bilişsel işlevlerin temiz kalma sürelerinin değerlendirildiği ve bilişsel işlevler üzerine etkili olabilecek diğer faktörlerin incelendiği çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir:

1. Detoksifikasyon tedavisini tamamlamış, sürdürüm tedavisi almakta olan opiyat bağımlılığı tanısı almış bireyler norm değerleri ile karşılaştırıldıklarında yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme ve bellek, çalışma belleği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bozulma saptanmamıştır.
2. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde 0-3 ay temiz olan grubun 1 yıldan uzun süredir temiz olan gruba göre uzun süreli bellek ve odaklanmış dikkatinin daha iyi olduğu, anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
3. Eğitim düzeylerine göre sınıflandırıldıklarında daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan bireylerin kısa süreli bellek, öğrenme ve dikkatini toplama becerilerinin daha iyi olduğu saptanmıştır.
4. Madde kullanımına 18 yaşından önce başlayan bireylerin 18 yaşından sonra başlayanlara göre kısa süreli bellek işlevlerinin daha iyi olduğu görülmüştür.
5. Hastaların tedaviye başvuru sayıları arttıkça perseverasyonları artmakta, odaklanmış dikkatleri ve kelime çağrışımları bozulmaktadır.
6. Hastaların çoklu madde kullanım süreleri arttıkça perseverasyon eğilimleri artmakta ve kavramsallaştırma becerileri azalmaktadır.
7. Depresyon ve anksiyete düzeyleri arttıkça dikkat ve öğrenme azalmaktadır.
8. Opiyat bağımlılığında bilişsel işlevleri etkileyen faktörlerin tamamının kontrol edilmesi mümkün olmadığından, kesitsel araştırmalar yerine aynı hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası bilişsel açıdan değerlendirildiği prospektif çalışmalara ve sadece eroinin etkisinin incelenebileceği hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, S.V., *Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimler/Klinik Psikiyatri*. 11. baskı ed. 2016, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 659-666.
2. *United Nations office on Drugs and Crime.World drug report 2016*. 2016.
3. McGovern, P.E., et al., *Fermented beverages of pre- and proto-historic China.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(51): p. 17593-8.
4. Brownstein, M.J., *A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(12): p. 5391-3.
5. Heyman, G.M., *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Second Edition ed. 2015, Boston College, Chestnut Hill, MA, USA.
6. Yüksel, N., *Ruhsal Hastalıklar*. 4. Baskı ed. 2014, Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.
7. Gruber, S.A., M.M. Silveri, and D.A. Yurgelun-Todd, *Neuropsychological consequences of opiate use.* Neuropsychol Rev, 2007. **17**(3): p. 299-315.
8. Stahl, S.M., *Stahl'ın Temel psikofarmakolojisi*. üçüncü baskı ed. 2012, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
9. Knapp, C., Ciraulo,DA., Jaffe, J., *Substance Abuse - A Comprehensive Textbook*. 4th edition ed. 2005, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Ögel, K., *Madde Bağımlılarına Yaklaşım ve Tedavi*. 2000, İstanbul: IQ Kültür Sanat Yayıncılık.
11. Yaşar, Ö.S., *Uyuşturucu Madde Bağımlılığı*. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
12. *Dünya Sağlık Örgütü, Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların ICD-10 Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları*. 1992, Ankara: Medikomat Basım Yayın San. ve Tic. Ltd. Şti. 69-71.
13. Orhan Öztürk, N.A.U., *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 13. baskı ed. 2015, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
14. American Psychiatric Association., *Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Publishing. xlviii, 395 p.
15. Compton, W.M., M. Boyle, and E. Wargo, *Prescription opioid abuse: Problems and responses.* Prev Med, 2015. **80**: p. 5-9.
16. Kolodny, A., et al., *The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction.* Annu Rev Public Health, 2015. **36**: p. 559-74.
17. *Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 national Survey on Drug Use and Health*, C.f.B.H.S.a. Quality, Editor. 2015.
18. *Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, in *NSDUH Series H-48*. 2014.
19. Soyka, M., *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 1: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids*, ed. V. Preedy. 2016, Boston, MA: Elsevier. pages cm.
20. Lee, C.W. and I.K. Ho, *Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors.* Mol Pain, 2013. **9**: p. 45.

21. *Avrupa Uyuşturucu Raporu*. 2016: Lüksemburg.
22. *Türkiye Uyuşturucu Raporu, EMCDDA 2014 Ulusal Raporu (2013 verileri)*. 2014, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM).
23. Volkow, N.D., G.F. Koob, and A.T. McLellan, *Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction.* N Engl J Med, 2016. **374**(4): p. 363-71.
24. Yüksel, N., *Psikofarmakoloji*. 2016, Ankara: Bilnet Matbaacılık. 541-552.
25. *Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı*. 2011, T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Ankara. p. 243-258.
26. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis.* Lancet Psychiatry, 2016. **3**(8): p. 760-73.
27. Caine, S.B., et al., *Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice.* J Neurosci, 2007. **27**(48): p. 13140-50.
28. Matthes, H.W., et al., *Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene.* Nature, 1996. **383**(6603): p. 819-23.
29. Nelson, E.C., et al., *Evidence of CNIH3 involvement in opioid dependence.* Mol Psychiatry, 2016. **21**(5): p. 608-14.
30. Chen, Y.C., et al., *Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele.* Alcohol Clin Exp Res, 1999. **23**(12): p. 1853-60.
31. Benowitz, N.L., et al., *CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine.* Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(5): p. 457-67.
32. Treutlein, J., et al., *Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two independent samples.* Mol Psychiatry, 2006. **11**(6): p. 594-602.
33. Koob, G.F., *Neural mechanisms of drug reinforcement.* Ann N Y Acad Sci, 1992. **654**: p. 171-91.
34. Wise, R.A., *Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on.* Neurotox Res, 2008. **14**(2-3): p. 169-83.
35. Wolf, M.E. and C.R. Ferrario, *AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine.* Neurosci Biobehav Rev, 2010. **35**(2): p. 185-211.
36. Volkow, N.D. and M. Morales, *The Brain on Drugs: From Reward to Addiction.* Cell, 2015. **162**(4): p. 712-25.
37. Weiss, F., *Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse.* Curr Opin Pharmacol, 2005. **5**(1): p. 9-19.
38. Volkow, N.D., et al., *Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects.* Nature, 1997. **386**(6627): p. 830-3.
39. Trifilieff, P., et al., *Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation.* Mol Psychiatry, 2013. **18**(9): p. 1025-33.
40. Volkow, N.D., et al., *Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers.* Mol Psychiatry, 2014. **19**(9): p. 1037-43.
41. Koob, G.F. and M. Le Moal, *Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction.* Nat Neurosci, 2005. **8**(11): p. 1442-4.

42. Goldstein, R.Z. and N.D. Volkow, *Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications.* Nat Rev Neurosci, 2011. **12**(11): p. 652-69.
43. Britt, J.P. and A. Bonci, *Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction.* Curr Opin Neurobiol, 2013. **23**(4): p. 539-45.
44. Ma, H. and G. Zhu, *The dopamine system and alcohol dependence.* Shanghai Arch Psychiatry, 2014. **26**(2): p. 61-8.
45. Benjamin J. Sadock, V.A.S., *Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry - Türkçesi* 8. Baskı ed, ed. A.B. Hamdullah Aydın. Vol. 1. 2007: Güneş Tıp Kitabevi. 306-317.
46. Volkow, N.D., et al., *Addiction: beyond dopamine reward circuitry.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(37): p. 15037-42.
47. Miller, P.M.e., *Comprehensive addictive behaviors and disorders*. Vol. 2. 2013. 141-147.
48. Chudasama, Y. and T.W. Robbins, *Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans.* Biol Psychol, 2006. **73**(1): p. 19-38.
49. Vanderschuren, L.J., P. Di Ciano, and B.J. Everitt, *Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking.* J Neurosci, 2005. **25**(38): p. 8665-70.
50. Valdez, G.R., et al., *Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor.* Alcohol Clin Exp Res, 2002. **26**(10): p. 1494-501.
51. De Witte, P., et al., *Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action.* CNS Drugs, 2005. **19**(6): p. 517-37.
52. Volkow, N.D., et al., *Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction.* J Neurosci, 2006. **26**(24): p. 6583-8.
53. Milella, M.S., et al., *Cocaine cue-induced dopamine release in the human prefrontal cortex.* J Psychiatry Neurosci, 2016. **41**(5): p. 322-30.
54. Geisler, S. and R.A. Wise, *Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area.* Rev Neurosci, 2008. **19**(4-5): p. 227-44.
55. Offiah, C. and E. Hall, *Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy.* Clin Radiol, 2008. **63**(2): p. 146-52.
56. Suckling, J. and L.J. Nestor, *The neurobiology of addiction: the perspective from magnetic resonance imaging present and future.* Addiction, 2017. **112**(2): p. 360-369.
57. Daglish, M.R. and D.J. Nutt, *Brain imaging studies in human addicts.* Eur Neuropsychopharmacol, 2003. **13**(6): p. 453-8.
58. Işık, E., *Biyolojik Psikiyatri*. 2012, İstanbul: Sigma Publishing. 210-214.
59. Lin, W.C., et al., *Structural deficits in the emotion circuit and cerebellum are associated with depression, anxiety and cognitive dysfunction in methadone maintenance patients: a voxel-based morphometric study.* Psychiatry Res, 2012. **201**(2): p. 89-97.
60. Pennington, B.F. and S. Ozonoff, *Executive functions and developmental psychopathology.* J Child Psychol Psychiatry, 1996. **37**(1): p. 51-87.

61. Lezak, M., *Neuropsychological testing*. 1995, Oxford: University Press.
62. Mesulam, M., *Dikkat Şebekeleri, Konfüzyonel Durumlar ve İhmal Sendromları*, in *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*, İ.H. Gürvit, Editor. 2004, Yelkovan Yayıncılık: İstanbul. p. 175-177.
63. Sirel Karakaş, M.K., *Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multdisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye.* Klinik Psikiyatri, 2000(3): p. 215-227.
64. Tanrıdağ, O., *Sinirbilim bakış açısıyla bellek*, in *Davranış Nörolojisi*. 2015, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 97-107.
65. Sirel Karakaş, C.i., Nevzat Yüksel, *Beyin ve Nöropsikoloji*. 2003, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
66. Fields, F.R. and J.R. Fullerton, *Influence of heroin addiction on neuropsychological functioning.* J Consult Clin Psychol, 1975. **43**(1): p. 114.
67. Fishbein, D.H., et al., *Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use.* Drug Alcohol Depend, 2007. **90**(1): p. 25-38.
68. Li, X., et al., *Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence.* Drug Alcohol Depend, 2013. **130**(1-3): p. 61-7.
69. Ornstein, T.J., et al., *Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers.* Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(2): p. 113-26.
70. Ersche, K.D. and B.J. Sahakian, *The neuropsychology of amphetamine and opiate dependence: implications for treatment.* Neuropsychol Rev, 2007. **17**(3): p. 317-36.
71. Fernandez-Serrano, M.J., M. Perez-Garcia, and A. Verdejo-Garcia, *What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance?* Neurosci Biobehav Rev, 2011. **35**(3): p. 377-406.
72. van Holst, R.J. and T. Schilt, *Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users.* Curr Drug Abuse Rev, 2011. **4**(1): p. 42-56.
73. Ersche, K.D., et al., *Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence.* Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(5): p. 1036-47.
74. Davis, P.E., H. Liddiard, and T.M. McMillan, *Neuropsychological deficits and opiate abuse.* Drug Alcohol Depend, 2002. **67**(1): p. 105-8.
75. Pau, C.W., T.M. Lee, and S.F. Chan, *The impact of heroin on frontal executive functions.* Arch Clin Neuropsychol, 2002. **17**(7): p. 663-70.
76. Mintzer, M.Z., M.L. Copersino, and M.L. Stitzer, *Opioid abuse and cognitive performance.* Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(2): p. 225-30.
77. Prosser, J., et al., *Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment.* Drug Alcohol Depend, 2006. **84**(3): p. 240-7.
78. Verdejo-Garcia, A. and M. Perez-Garcia, *Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components.* Psychopharmacology (Berl), 2007. **190**(4): p. 517-30.
79. Fernandez-Serrano, M.J., et al., *Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions.* J Psychopharmacol, 2010. **24**(9): p. 1317-32.

80. Fernandez-Serrano, M.J., et al., *Prevalence of executive dysfunction in cocaine, heroin and alcohol users enrolled in therapeutic communities.* Eur J Pharmacol, 2010. **626**(1): p. 104-12.
81. Pluck, G., et al., *Premorbid and current neuropsychological function in opiate abusers receiving treatment.* Drug Alcohol Depend, 2012. **124**(1-2): p. 181-4.
82. Soyka, M., et al., *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence.* World J Biol Psychiatry, 2011. **12**(3): p. 160-87.
83. Bracken, B.K., et al., *Response inhibition and psychomotor speed during methadone maintenance: impact of treatment duration, dose, and sleep deprivation.* Drug Alcohol Depend, 2012. **125**(1-2): p. 132-9.
84. Soyka, M., et al., *Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: results of a randomized clinical trial.* J Clin Psychopharmacol, 2008. **28**(6): p. 699-703.
85. Verdejo, A., et al., *Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers.* Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(3): p. 283-8.
86. Liao, D.L., et al., *Cognitive control in opioid dependence and methadone maintenance treatment.* PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94589.
87. Passetti, F., et al., *Neuropsychological predictors of clinical outcome in opiate addiction.* Drug Alcohol Depend, 2008. **94**(1-3): p. 82-91.
88. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression.* Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
89. N., H., *Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerlik ve güvenilirliği.* Türk Psikoloji Dergisi, 1989(7): p. 3-13.
90. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties.* J Consult Clin Psychol, 1988. **56**(6): p. 893-7.
91. Ulusoy M, S.a.N., Erkmen H, *Turkish version of Beck Anxiety inventory: Psychometric Properties.* Journal of Cognitive Psychotherapy: An international Cjuaterly, 1998. **12**(2): p. 163-172.
92. JR., S., *Studies of interference in serial verbal reactions.* Journal of Experimental Psychology 1935(18): p. 643-662.
93. Karakas, S., Erdogan E, Sak L, Soysal AS, Ulusoy T *Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalısmaları, güvenirlik ve geçerlik.* Klinik Psikiyatri Dergisi 1999(2): p. 75-88.
94. Berg, E.A., *A simple objective technique for measuring flexibility in thinking.* J Gen Psychol, 1948. **39**: p. 15-22.
95. Heaton, R.K. and M.G. Pendleton, *Use of Neuropsychological tests to predict adult patients' everyday functioning.* J Consult Clin Psychol, 1981. **49**(6): p. 807-21.
96. S, K., *BİLNOT Bataryası el kitabı. Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları.* . 2004, Ankara: Dizayn ofset.
97. Karakaş S, D.u.D.e.E., *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT-Çocuk.* 2011, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
98. Kolb, B. and I.Q. Whishaw, *Fundamentals of human neuropsychology*. 4th ed. 1996, New York, N.Y.: W.H. Freeman. xii, 691 p.

99. Van der Elst, W., et al., *Rey's verbal learning test: normative data for 1855 healthy participants aged 24-81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation.* J Int Neuropsychol Soc, 2005. **11**(3): p. 290-302.
100. Sauzeon, H., et al., *Verbal fluency output in children aged 7-16 as a function of the production criterion: qualitative analysis of clustering, switching processes, and semantic network exploitation.* Brain Lang, 2004. **89**(1): p. 192-202.
101. Royall, D.R., et al., *Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods.* J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 1999. **54**(5): p. P328-33.
102. Cangöz B, K.E., Selekler K, *Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri türk yetişkin örneklemi üzerinde geçerlik, güvenilirlik çalışmaları.* Türk Geriatri Dergisi 2006. **9**(3): p. 136-142.
103. Sirel Karakaş, E.E.B., Elvin Doğutepe Dinçer, *BİL-NOT YETİŞKİN: Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları* Vol. Cilt-1. 2013, Ankara: Eğitim Yayınevi.
104. Shand, F.L., et al., *Sex differences amongst dependent heroin users: histories, clinical characteristics and predictors of other substance dependence.* Addict Behav, 2011. **36**(1-2): p. 27-36.
105. Melike Nebioğlu, H.Y., Fatma Güven, Ömer Geçici, *Opiyat Bağımlılarında Diğer Maddelerin Kullanımı ve Sosyodemografik Özellikler ile İlişkisi.* TAF Preventive Medicine Bulletin, 2013. **12**(1): p. 35-42.
106. Zhang, X.L., et al., *Effects of stress on decision-making deficits in formerly heroin-dependent patients after different durations of abstinence.* Am J Psychiatry, 2011. **168**(6): p. 610-6.
107. Mahmut Bulut, H.A.S., Neslihan Cansel, Salih Selek, Özlem Kap, Mehmet Yumru, Osman Vırıt, *Gaziantep Üniversitesi Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Birimine Başvuran Hastaların Sosyodemografik Özellikleri* Bağımlılık Dergisi, 2006. **7**(2): p. 65-70.
108. Grella, C.E. and K. Lovinger, *Gender differences in physical and mental health outcomes among an aging cohort of individuals with a history of heroin dependence.* Addict Behav, 2012. **37**(3): p. 306-12.
109. Ömer Asan, B.T., İhsan Tuncer Okay, Erol Göka, *Bir AMATEM Birimine Başvuran Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu olan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.* Bağımlılık Dergisi, 2015. **16**(1): p. 1-8.
110. Doç. Dr. Cüneyt Evren, P.D.K.Ö., Prof. Dr. Berna Uluğ, *Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı*, ed. P.D.T. Alkın. 2012, Ankara.
111. Fatseas, M., et al., *Relationship between anxiety disorders and opiate dependence--a systematic review of the literature: implications for diagnosis and treatment.* J Subst Abuse Treat, 2010. **38**(3): p. 220-30.
112. Chiang, S.C., et al., *Psychiatric comorbidity and gender difference among treatment-seeking heroin abusers in Taiwan.* Psychiatry Clin Neurosci, 2007. **61**(1): p. 105-11.
113. Gupta, S., et al., *Absence of neurocognitive impairment in a large Chinese sample of HCV-infected injection drug users receiving methadone treatment.* Drug Alcohol Depend, 2014. **137**: p. 29-35.
114. McDonald, S., et al., *Deficits in social perception in opioid maintenance patients, abstinent opioid users and non-opioid users.* Addiction, 2013. **108**(3): p. 566-74.

115. Darke, S., et al., *Cognitive impairment among methadone maintenance patients.* Addiction, 2000. **95**(5): p. 687-95.
116. Pirastu, R., et al., *Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies.* Drug Alcohol Depend, 2006. **83**(2): p. 163-8.
117. Schindler, S.D., et al., *Maintenance therapy with synthetic opioids and driving aptitude.* Eur Addict Res, 2004. **10**(2): p. 80-7.
118. Brand, M., et al., *Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence.* Drug Alcohol Depend, 2008. **97**(1-2): p. 64-72.
119. Verdejo-Garcia, A. and M. Perez-Garcia, *Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals.* Drug Alcohol Depend, 2007. **90**(1): p. 48-55.
120. Baldacchino, A., et al., *Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis.* Neurosci Biobehav Rev, 2012. **36**(9): p. 2056-68.
121. Mintzer, M.Z. and M.L. Stitzer, *Cognitive impairment in methadone maintenance patients.* Drug Alcohol Depend, 2002. **67**(1): p. 41-51.
122. Lee, T.M. and C.W. Pau, *Impulse control differences between abstinent heroin users and matched controls.* Brain Inj, 2002. **16**(10): p. 885-9.
123. Zeng, H., et al., *Impulsivity, cognitive function, and their relationship in heroin-dependent individuals.* J Clin Exp Neuropsychol, 2013. **35**(9): p. 897-905.
124. Soyka, M., et al., *Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial.* J Clin Psychopharmacol, 2005. **25**(5): p. 490-3.
125. Zacny, J.P., K. Conley, and J. Galinkin, *Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers.* J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(3): p. 1187-97.
126. Rapeli, P., et al., *Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls.* BMC Clin Pharmacol, 2007. **7**: p. 5.
127. Arias, F., et al., *Neurocognitive, psychiatric, and substance use characteristics in opioid dependent adults.* Addict Behav, 2016. **60**: p. 137-43.
128. Messinis, L., et al., *Neuropsychological functioning in buprenorphine maintained patients versus abstinent heroin abusers on naltrexone hydrochloride therapy.* Hum Psychopharmacol, 2009. **24**(7): p. 524-31.
129. Soyka, M., *Cognitive Functioning in Methadone Use*, in *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, V. Preedy, Editor. 2016, Academic Press. p. 603-606.
130. Loeber, S., et al., *Factors affecting cognitive function of opiate-dependent patients.* Drug Alcohol Depend, 2012. **120**(1-3): p. 81-7.

8. ÖZET

Opiyat bağımlılığı, kullanımı ile ilişkili olarak belirgin problemlere yol açmasına karşın, kullanımının tekrarlandığı ve sürdürüldüğü bir dizi fizyolojik, davranışsal ve bilişsel belirtilerle karakterizedir. Ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Bağımlılıkla başetmenin ilk adımı beyinde yaptığı hasarları tanımlamaktır. Bunu tanımlamak gidişat hakkında da bilgi verir. Opiyatların beyinde yol açtığı hasarlarla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Bu çalışmada opiyat bağımlılığı olan erkek bireylerde bilişsel işlevlerin temiz kalma sürelerine göre değerlendirilmesi ve bilişsel işlevleri etkileyen diğer faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Şubat 2017- Nisan 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 15-40 yaş grubu arasında Opioid Bağımlılığı tanısı konulan, detoksifikasyon tedavisini tamamlamış, idame tedavi almakta olan, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve aynı zamanda çalışma için gönüllü olan 96 yetişkin erkek birey katılmıştır. Hastalar temiz kalma sürelerine göre üç gruba ayrılmıştır. Hastalara nöropsikolojik test öncesinde sosyodemografik veri formu, Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği verilmiştir. Sonrasında yaklaşık 45 dakika süre ile hastalara Wisconsin Kart Eşleme Testi, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Stroop testi, Sözel Akıcılık testi, Saat Çizme testi uygulanmıştır. Çalışmaya kontrol grubu alınmamış, normal bireylerle karşılaştırma için BİL-NOT bataryasının norm değerleri kullanılmıştır.

Çalışma sonuçlarına bakıldığında, norm değerleri ile karşılaştırıldığında örneklem grubunun bilişsel işlevler açısından anlamlı bozukluk sergilemediği, 0-3 ay temiz olan hasta grubunun 1 yıldan uzun süredir temiz olanlara göre uzun süreli bellek ve odaklanmış dikkatinin daha iyi olduğu, eğitim düzeyi daha yüksek olan bireylerin bilişsel fonksiyonlarının daha iyi olduğu, çoklu madde kullanım süresi, maddeye başlama yaşı, tedaviye başvuru sayısının ise bilişsel işlevlerin bazılarını olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: opiyat bağımlılığı, bilişsel işlevler, bellek, yürütücü işlevler, dikkat

9. SUMMARY

Opiate dependence is characterized by a number of physiological, behavioral, and cognitive indications that are repeated and sustained in use, although they cause significant problems in relation to their use. The frequency is increasing in our country and all over the world. The first step in coping with addiction is to define the damage your brain has done. Defining this also gives information about the course. There are conflicting consequences for the damage that the opioids cause in their brains.

In this study, it was aimed to evaluate the cognitive functions according to the duration of abstinence and other factors affecting cognitive functions in male subjects with opiate dependency.

The study was carried out between February 2017 and April 2017 in Gazi University Medicine Faculty Psychiatry Department. A total of 96 adult males who were diagnosed as persons with opioid dependence, met the criteria for inclusions participated to study. All participants received detoxification treatment and undergoing maintenance treatment and volunteer for the study. Patients were divided into three groups according to duration of abstinence. Sociodemographic data form, Beck Anxiety Scale, Beck Depression Scale were given before the neuropsychological test. Afterward, Wisconsin Card Shorting Test, Rey Audio-Verbal Learning Test, Stroop Test, Verbal Fluency Test, Clock Drawing Test were applied for approximately 45 minutes. The study control group was not taken and the norm values of the BIL-NOT battery were used for comparison with normal individuals.

When the results were examined, it was found that the sample group showed no significant impairment in terms of cognitive functions when compared to the norm values, that the group of 0-3 months abstinent patients had a longer memory and focused attention than the ones who were longer than 1 year. We also found that duration of multiple substance use, age to begin substance and the number of treatments affect some of the cognitive functions negatively.

Key words: Opioid dependence, cognitive functions, memory, executive functions, attention.

10.EKLER

EK-1 Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER FORMU

1. Cinsiyetiniz: 1. Erkek 2. Kadın
2. Yaşınız:
3. İkamet: 1.Kent merkezi 2. Kırsal alan
4. Medeni durumunuz: 1. Evli 2. Bekar 3. Dul
5. Şu anda çalışıyor musunuz? 1. Evet 2. Hayır 3. Emekli 4.Öğrenci
6. Aylık geliriniz ne kadar? .....
7. Sosyal güvenceniz var mı?
8. 1. Yok 2. Sigortalı 3. Yeşil Kartlı 4. Kaymakamlık 5. Diğer
9. Ailenizin aylık geliri ne kadar? .....
10. Eğitim durumunuz? 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans
11. Annenizin eğitim durumu? 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans
12. Babanızın eğitim durumu? 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans
13. Kardeş sayınız?
14. 1. Derece akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1. Yok 2. Bir kişide 3. Birden fazla kişide
15. Yasaya aykırı davranış: 1. Yok 2. Bir kez 3. Birden çok
16. Niteliği: 1. Cinayet 2. Gasp ve hırsızlık 3. Dolandırıcılık 4.Ahlak Suçu 5.Kavga-yaralama 6. Siyasi 7. Diğer (.....)
17. Suçlar madde etkisi ile mi işlendi : 1. Evet 2. Hayır
18. İntihar girişimi: 1. Yok 2. Bir kez 3. İki kez 4. İkiden fazla
19. İlk kullandığınız madde: 1. Esrar 2. Uçucu madde 3. Eroin 4. Kokain 5. Hap 6. Diğer
20. Madde kullanmaya başladığınız yaş:
21. Neden ve nasıl başladınız? 1. Stres giderici olduğu için 2. Arkadaş ortamı nedeniyle 3. Merak 4. Kandırılarak 5. Keyif verici olduğu için
22. Şu anki tercih maddeniz nedir? 1. Esrar 2. Uçucu madde 3. Eroin 4.Kokain 5. Hap 6. Benzodiazepinler 7. Diğer (.....)
23. Kullanılan yöntem: 1. Folyo ile 2. Damardan 3. Diğer (.....)
24. Kullanım sıklığınız? 1. Her gün 2. Haftada birkaç kez 3. Ayda birkaç kez
25. Kullanım miktarı: 1. Günün tamamına yakını madde etkisinde 2. Günün büyük kısmı madde etkisinde 3. Madde etkisinde olan dönem ayık dönemden az 4. Günün az bir kısmı madde etkisinde 5. Maddeyi her gün kullanmıyorum.
26. Tercih ettiğiniz maddeyi ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?
27. Daha önce hiç tedavi gördünüz mü: 1. Evet 2. Hayır
28. Evet ise bu kaçıncı tedavi başvurunuz?
29. Tedavinizin kaçıncı günündesiniz? 1. 1-15 gün arası 2. 15-30 gün arası 3. 30 günden fazla 4. 3 aydan fazla 5. 6 ay ve daha fazla
30. Tedavide kullandığınız ilaçlar:

Yok Düzensiz Düzenli	Buprenorfin/ Naloksan	Naltrekson	Antiepileptikler	Antipsikotikler	Antidepresanlar
Detoksifikasyon sürecinde					
İdame sürecinde					

Diğer:...

EK-2 Beck Depresyon Envanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

1
(0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2
(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3
(0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4
(0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.

5
(0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6
(0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7
(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.

8
(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9
(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10
(0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

REVİZYON KAPSAMI:

11
(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

12
(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

EK-3 Beck Anksiyete Envanteri

Beck Anksiyete Olçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.
Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et-kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor-landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın-calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

EK-4 Etik Kurul Kabul

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/03/2017-E.39586

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu

Sayı : 77082166-302.08.01-
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

Sayın Prof. Dr. Zehra ARIKAN
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı **Araş.Gör.Dr.Buket KOPARAL'ın** uzmanlık tez çalışması olan ***"Opioid Bağımlılığı Olan Erkek Bireylerde Bilişsel İşlevlerin Temiz Kalma Sürelerine Göre Değerlendirilmesi"*** adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun **10.02.2017** tarih ve **02** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

İlgilinin çalışmasının Üniversitemiz Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılmasında, etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No: 2017-79

Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 18 07

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 10.02.2017	TOPLANTI SAYISI : 02
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Alper CEYLAN BAŞKAN	
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN BAŞKAN YRD.	
Prof.Dr.Mehmet KÜÇÜKKURT	
Prof.Dr.Fatma GÜMÜŞ	
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL	
Prof.Dr.Mehmet Sayım KARACAN	
Prof.Dr.Naciye YILDIZ	
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA	
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN	
Prof.Dr.C. Haluk BODUR	
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ	
Prof.Dr.Füsun DEMİREL	
Doç.Dr.Tuncay ÖNDER	

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Buket

Soyadı: KOPARAL

Doğum Yeri ve Tarihi: ORDU- 09/10/1987

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık)- Halen devam ediyor.
- Maastricht Üniversitesi, Psikiyatri ve Nörobilim Departmanı, Hollanda, Değişim Programı Öğrencisi- 2 ay süreyle (Eylül-Ekim 2015)
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (Lisans)- 2012
- Adana Seyhan ÇEAŞ Anadolu Lisesi- 2005

Yabancı Dili: İNGİLİZCE

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türkiye Psikiyatri Derneği
- European Psychiatric Assosiation

Bilimsel Etkinlikleri ve Yayınlar

Posterler

1. **Sevinç B**, Taner M.E. Klozapin Kullanımına Bağlı Miyokardit. 49. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İzmir, 24-28 Eylül 2013.
2. **Sevinç B**, Kuruoğlu A, Coşar B. Bir Olgu Nedeniyle Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Gelişen Duygudurum Bozukluğu. 12. Ulusal Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi ve Psikosomatik Tıp Kongresi, Konya, 26-28 Mart 2015.
3. **Sevinç B**, Küçükkarapınar M, Taner M.E. Klozapin Kullanımına Bağlı Miyokardit Gelişen Bir Olguda Yeniden Klozapin Kullanımı: Olgu Sunumu. Türkiye Psikiyatri Derneği 19. Yıllık Toplantı ve Klinik Eğitim Sempozyumu. Kuşadası, 6-9 Mayıs 2015.