



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

SENTETİK KANNABİNOİD VE OPIOİD KULLANIM
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA FRONTAL İŞLEVLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Dr. Emine Yağmur Atay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2019



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

SENTETİK KANNABİNOİD VE OPIOİD KULLANIM
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA FRONTAL İŞLEVLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Dr. Emine Yağmur Atay

Tez Danışmanları: DoçDr. Merih Altıntaş

Doç Dr. Yusuf Özay Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde beraber çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum, danışmanlıklarını ve desteklerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Doç Dr. Merih Altıntaş ve Doç. Dr Yusuf Özay Özdemir'e,

Erenköy' de evimde gibi hissettiren; şefkatli tutumuyla asistanlık sürecimi kolaylaştıran, desteğini her koşulda hissettiğim çok sevgili hocam Tevfik Sağlam Servisi şefi Doç. Dr. Emrem Beştepe'ye,

Bağımlılık alanında bilgilerinden ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, çok değerli hocam, başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Rabia Bilici'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince, emekleri ile eğitimime ve hekimlik sürecime kıymetli katkılarda bulunan değerli hocalarım DoçDr.Medine Yazıcı Güleç DoçDr.Hüseyin Güleç Doç.Dr.Filiz İzci, DoçDr.Bülent Kadri Gültekin, Doç.Dr.Neslihan Akkişi Kumsar, Prof.Dr.Rüstem Aşkın'a;

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim başta Muhsin Koray Kılıç, Dicle Bilge Ögüt, Salime Gürsoy, Haluk Usta, İshak Saygılı , Gökçe Elif Sarıdoğan olmak üzere hastanemizin tüm değerli uzman doktorlarına,

Nöroloji rotasyonum sırasında mesleki eğitimime büyük katkıları olan, DoçDr Saime Fusun Domaç ve Prof. Dr. Gülay Kenangil' e,

Çocuk psikiyatrisi rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Özalp Ekinci'ye,

Dostluk, kardeşlik, yoldaşlık, gönül bağı gibi bir çok betimlemenin hayatımda beden bulmuş hali can dostlarım Dr. Yağmur Fidan ve Dr. Sümeye Yasemin Kurtuluş Çallı'ya

Tezimle ilgili her soruma özveriyle cevap veren Uzm.Dr.Şakir Gıca'ya ve “Erenköylü” olmayı birlikte tattığım Dr.Didem Beşikçi Keleş ve tüm asistan

arkadaşlarıma,

Birlikte her zaman huzurla çalıştığım tüm değerli hemşirelerimize ve personellerimize,

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca benden manevi desteğini esirgemeyen yol arkadaşlarım Dr. Onur Zorbozan ve Dr. Yağmur Akel' e,

Her koşulda desteğini esirgemeyen çok sevgili annem, babam ve kardeşime,

Kendilerinden her geçen gün yeni şeyler öğrenme fırsatı bulduğum hastalarım ve tüm Erenköy ailesine teşekkür ederim.

Dr. Emine Yağmur Atay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1 .GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Madde Kullanım Bozuklukları ve Sentetik Kannabinoidler.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Kannabinoid ve sentetik kannabinoidler.....	3
2.1.3. Sentetik kannabinoid bozukluğunun tarihçesi	4
2.1.4. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması	5
2.1.5. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunun tanımı	7
2.1.6. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunun etiyolojisi ve epidemiolojisi.....	9
2.1.7. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunda bilişsel işlevler.....	11
2.2. Opiyat Kullanım Bozukluğu.....	13
2.2.1. Opiyatlar ve eroin	13
2.2.2. Opiyat kullanım bozukluğunun tarihçesi	14
2.2.3. Opiyatların sınıflandırılması.....	15
2.2.4. Opiyat kullanım bozukluğunun tanımı	15
2.2.5. Opiyat kullanım bozukluğunun etiyolojisi ve epidemiolojisi.....	17
2.2.6. Opiyat kullanım bozukluğunda bilişsel işlevler.....	19
2.3. Nörokognisyon ve Frontal İşlevler	20
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	22

3.1. Uygulama	22
3.2. Veri Toplama Araçları.....	23
3.2.1. Onam ve Bilgilendirme.....	23
3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	23
3.2.3. Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ).....	23
3.2.4. CANTAB (The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)(109).....	24
3.2.4.1. CANTAB PAL: Eşleştirilmiş çağrışımsal öğrenme (yaklaşık 15-20 dakika) 25	
3.2.4.2. CANTAB SST: Sinyal Durdurma Testi (yaklaşık 15-20)	26
3.2.4.3. CANTAB CGT: Cambridge Kumar Ödevi (yaklaşık 20 dakika)	27
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1 Sosyodemografik Bulgular	30
4.2 Nörokognitif Testlere Ait Bulgular	33
5. TARTIŞMA	39
5.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	39
5.2 Frontal İşlevler ile İlgili Verilerin Değerlendirilmesi.....	41
5.2.1. Öğrenme ve madde kullanımının ilişkisi	41
5.2.2. Dürtüselliğin madde kullanımı ile ilişkisi.....	42
5.2.3 Frontal işlevlerin madde kullanım süresi ile ilişkisi	45
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	48
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	59
ARAŞTIRMAYA KATILACAK HASTALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ	
ONAM FORMU	59
SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU	60
BAPİ-K.....	64

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AMATEM: Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi

BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CGT: Cambridge Kumar Ödevi

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı **EMCDDA:**

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction **HIV:** İnsan

İmmün Yetmezlik Virüsü

MÖ: Milattan Önce

PAL: Eşleştirilmiş Çağrışımsal Öğrenme

SK: Sentetik Kannabinoid

SST: Dur Sinyal Testi

UNODC: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi

TABLÖLAR

Tablo 1. Çalışmaya katılan kişilerin çalışma gruplarına göre sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 2. Çalışmaya katılan madde kullanıcılarının madde kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Çalışmaya katılan madde kullanıcılarının Bağımlılık Profil İndeksinin (BAPİ) karşılaştırılması

Tablo 4. Çalışmaya gruplarının nörokognitif işlevlerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Çalışmaya katılan kişilerin yaş madde kullanım süresi ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyonun incelenmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1.CANTAB Eşleştirilmiş çağrışımsal öğrenme testi görseli

Şekil 2.CANTAB Dur sinyal testi görseli

Şekil 3: CANTAB Cambridge Kumar Ödevi'nin Görseli

ÖZET

SENTETİK KANNABİNOİD VE OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA FRONTAL İŞLEVLERİN KARŞILAŞTIRILMASI: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı opiyat kullanım bozukluğu tanılı hastalar ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin öğrenme ve dürtüsellik açısından karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmamıza DSM-5 kriterlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı konulan 40 hasta, sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan 40 hasta ve araştırmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hastaların, sosyodemografik ve klinik verileri araştırmacı tarafından toplanmıştır. Madde kullanıcısı olan gruba bağımlılık profillerinin değerlendirilmesi için BAPİ uygulanmıştır. Nörokognitif değerlendirme için tüm katılımcılara CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) uygulanmıştır.

Bulgular: Yapılan CANTAB ölçümlerinde opiyat kullanım bozukluğu tanılı grup ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu tanısı olan grubun, kontrol grubuna göre öğrenme; motor dürtüsellik ve bilişsel dürtüsellik testlerinin ise tüm alt testlerinde anlamlı derecede bozulma saptanmıştır. Opiyat kullanım bozukluğu tanılı grup ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu tanısı olan grup arasında ise CGT testinin karar alma kalitesi alt testi dışında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızın verileri, madde kullanım bozukluğu tanılı kişilerde nörokognitif hasar olduğunu ancak opioid ve sentetik kannabinoid grupları arasında belirgin farklar olmadığını saptamıştır. Opiyat ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastaların uzun vadeli tedavi planlamalarında nörokognitif hasarlarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Opiyat, sentetik kannabinoid, bağımlılık, öğrenme, dürtüsellik

ABSTRACT

A CONTROLLED STUDY: COMPARISON OF FRONTAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CANNABIS USE DISORDERS AND OPIOID USE DISORDERS

Introduction and Objective: The aim of our study was to compare the impulsivity, and learning patterns of those with healthy controls (HC), heroin users (HU) and cannabis users.(CU)

Method: Forty patients with the diagnosis of opiate use disorder according to DSM-5 criteria , forty patients with diagnosis of cannabis use disorder according to DSM-5 criteria and forty healthy volunteers who accepted to participate were included in the study. Sociodemographic and clinical data of the patients were collected by the researcher. The BAPI was applied to evaluate the dependency profiles for the group that were substance users. CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) was applied to all participants for neurocognitive evaluation.

Results: According to the HC, HU group and CU group in the CANTAB measurements, impulsivity and learning tests in all subtests were significantly impaired. There was no significant difference between the HU and CU group, except the quality of decision making.

Conclusion: The data of our study indicate that neurocognitive damage is present in people with both substance use disorders, but there was no significant difference between both two substance users. Neurocognitive damages should be considered in long-term treatment planning of patients with opiate use disorder.

Key Words: Opiates, cannabis, addiction, impulsivity, learning.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol ve madde kullanım bozuklukları (AMKB) hem birey hem de toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir sorundur. AMKB tanılı bireyler, aileyi, arkadaş çevresini, iş ortamını, toplumu ve genel sağlığı olumsuz etkiler, kişiye ve topluma verdiği zararlar nedeniyle bu gurubun tedavi edilmesi oldukça önemlidir (1).

Opiyat kullanımının kronik nörokognitif etkileri üzerine yapılan çalışma sayısı şaşırtıcı bir şekilde, diğer psikoaktif maddelerle yapılan çalışmalara oranla daha azdır, bu durumda opiyatın “last-stage drug” olmasının etkisi olduğu düşünülmektedir (2). Opiyat kullanıcıları ile ilgili yapılan çalışmalarda patolojik kumar bağımlıları, kronik alkol ve amfetamin kullanıcıları gibi gruplar ile nörokognitif açıdan karşılaştırmalar yapılmış; çoğu çalışmada opiyat kullanıcılarında dürtüselliğin arttığı, önemli kararlar verme konusunda normalden daha uzun süre düşündükleri ve daha dezavantajlı kararlar verdikleri sonuçlarına ulaşılmıştır (2-7).

Sentetik kannabinoid kullanımının ise, yasal olarak denetim ve yaptırımının yetersiz olması, standart madde tarama testlerinden kurtulma vaadi, kannabisten daha güçlü bir etkiye sahip olması, kolay ulaşılabilirlik ve daha ucuz olması gibi nedenlerle; kullanıcılar arasında popülerliği gittikçe artmıştır ve “last stage drug” olan opiyatlardan bile daha ciddi risklerinin olabileceği klinik olarak gözlemlenmekte olup bunun araştırma ile kanıtlanıp ortaya konmasının, koruyucu ruh sağlığı ve tedavi yaklaşımları açısından önemi büyüktür (8-13).

Madde kullanım bozukluğu olan kişilerde, tedavi kişiye özel planlanmalıdır ve kullanıcıların nörokognitif fonksiyon düzeyini belirlemek; planlanacak tedavi açısından yol göstericidir. Nörokognitif fonksiyonlarda bozulma madde kullanım bozukluğuna sahip bireylerin günlük hayatlarında sosyal, ailesel ve mesleki işlevselliklerinde bozulmalara yol açmakta; ve düşük motivasyon, tedavi direncine ve relapslara neden olmaktadır (14, 15). Nörokognitif fonksiyonlardaki bozulmanın, tedavi direnci ve relapslardaki etkisinin belirlenmesinin, bağımlılıkta uygulanan standart tedavi modalitelerinin gözden geçirilmesi, bağımlılıkta zorunlu tedavi endikasyonlarının ve yeni yaklaşımların değerlendirilmesi için bilimsel ve hukuki açıdan katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı sentetik kannabinoid ve opioid kullanım bozukluğu olan hastaların, öğrenme ve dürtüsellik davranışı açısından birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

Araştırma hipotezi:

Hipotez 1. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu ve opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda, kontrol grubuna göre öğrenme alanında daha fazla bozulma beklenir.

Hipotez 2. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu ve opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda, kontrol grubuna göre bilişsel ve motor dürtüsellik davranışında bozulma daha fazla beklenir.

Hipotez 3. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda, opioid kullanım bozukluğu olan hastalara göre öğrenme alanında daha fazla bozulma beklenir.

Hipotez 4. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda, opioid kullanım bozukluğu olan hastalara göre öğrenme ve dürtüsellik davranışında bozulma daha fazladır.

Hipotez 5. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu ve opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda, madde kullanım süresi arttıkça, öğrenme ve dürtüsellik davranışlarındaki bozulma artar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Kullanım Bozuklukları ve Sentetik Kannabinoidler

2.1.1. Tarihçe

Madde kullanımının binlerce yıllık tarihi olduğu bilinmektedir. Alkolün meyvelerin fermentasyonu yoluyla doğada oluşabilmesi nedeniyle, kullanımının neredeyse insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülmektedir. Tarih boyunca dini törenlerde kullanımı olduğu hatta bazı dinlerde kutsal sayıldığı da bilinmektedir. Opiyum maddesinin tıbbi gerekçelerle 3500 yıldır kullanıldığı, kannabis (esrar) ile ilgili kaynakların ise antik Çin (M.Ö 2737) dönemine dayandığı belirtilmektedir. 19. Yüzyılın ortalarına doğru madde kullanımının sorun haline gelmeye başladığı düşünülmüştür. Önceleri opium içiciliği sorun haline gelmiş daha sonra morfinin izole edilmesiyle başka sorunlar baş göstermiştir. Koka bitkisinden kokainin ayrıştırılması da bu dönemlere denk gelmektedir. Yine 19. Yüzyılın ortalarında cilt altı iğnelerin bulunması sonrası kötüye kullanım yollarına bir yenisi daha eklenmiş ve ilerleyen süreçte intravenöz kullanım da başlamıştır. Buna rağmen 20. Yüzyılın başlarına kadar ruhsal sorunların giderilmesinde hekimler tarafından opiyum reçete edildiği bilinmektedir. Tütün kullanımının tarihi de çok eski olmakla beraber sağlık sorunlarına daha yoğunlukla yol açması sigaranın keşfi ile ortaya çıkmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında sigara içmenin yoğun olarak artması sonucu akciğer kanseri görülme oranlarının belirgin şekilde arttığı görülmüştür (16).

Madde kullanım sıklığının artmasıyla beraber görülmeye başlayan sorunların önlenmesi amacıyla ondokuzuncu yüzyılın başlarından itibaren dernekler kurulmaya başlanmışsa da uluslararası madde trafiğinin kesilmesi ve alkol-madde kullanımına kısıtlamalar getirilmesi yirminci yüzyılın başlarını bulmuştur (17).

2.1.2. Kannabinoid ve sentetik kannabinoidler

Yüzyıllardır tedavide ve keyif verici amaçla kullanılan Hint keneviri veya

esrar adıyla bilinen “Cannabis sativa”, içeriğinde kannabinoidler denilen bileşenleri barındırmaktadır. Psikoaktif etkili tetrahidrokannabinol (THC), bu bitkinin temel bileşenidir. Sedasyon, kognitif disfonksiyon, kısa süreli hafızada bozulma, zaman değerlendirmesinde değişiklik gibi etkileri olan esrar bitkisi (marihuana) yıllardır uyuşturucu ve keyif verici olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (18). Laboratuvar ortamında sentezlenen ve THC’ye benzer psikoaktif özellikler gösteren bileşiklere “Sentetik Kannabinoidler” denilmektedir (19). Sentetik kannabinoidler, son on yılda özellikle; gençler, genç yetişkinler ve esrar kullanıcıları arasında öne çıkan psikoaktif kimyasalların yeni bir grubudur (20).

2.1.3. Sentetik kannabinoid bozukluğunun tarih çesi

Esrar benzeri bileşikler ilk olarak 1940’lı yıllarda laboratuvar çalışmalarında; THC’nin etkileri ve kannabinoid reseptörlerinin araştırılması esnasında sentezlenmiştir. JWH türü sentetik kannabinoidler 1990’lı yıllarda kimyacı John W. Huffman tarafından sentez edilmiştir ve bu sentetik kannabinoid ailesi onun isminin baş harfleriyle anılmaktadır. JWH grubu sentetik kannabinoidlerin sayısı oldukça fazladır ve 450’ye yakın çeşidi bulunmaktadır. Piyasada halk arasında “Bonzai” olarak bilinen JWH-18 ve JWH-73 en yaygın metabolitlerdir. Alexandras Makriyannis tarafından sentezlenenler AM grubu, Hebrew Üniversitesi tarafından sentezlenenler ise HU grubu olarak adlandırılmaktadırlar (23). 1990’lı yıllardan sonra bu bileşiklere bilimsel ilgi artmış ve CB1 reseptörüne yüksek veya orta afiniteli bir çok madde sentezlenmiştir. Bu maddelerden bazıları, etki şekilleri ve farmakolojik özellikleri hakkında fikir edinmek için çeşitli hücre ve hayvan modelleri üzerinde denenmiştir.

Sentetik kannabinoidleri içeren sigara şeklinde tüketilebilen bitkisel karışımlar ise 2000’li yılların başında Avrupa’da ortaya çıkmış, ticari olarak üretilmeye ve istismar edilmeye başlanmış, 2008 yılı civarında da oldukça popüler hale gelmiştir (24).

THC benzeri psikoaktif etkilerinin olması, internet mağazaları aracılığıyla kolay erişilebilir olması, genellikle ulusal narkotik yasaların yeni üretilen sentetik kannabinoidleri kapsamaması, konvansiyonel ilaç tarama testleriyle tespit edilememe

ihtimallerinin yüksek olması gibi özellikler sentetik kannabinoidlerin tüketim motivasyonunda ve popülerlik kazanmasında etkili olmuştur (25). Bu nedenler, yeni saptanan bileşiklerin hızlı bir şekilde yasaklanmasına ve bunu müteakip piyasada birçok yeni analog ortaya çıkmasına neden olmuştur (24).

Sentetik kannabinoidler; katı veya yağ formunda ve saf halde bulunabilmektedir. Bu maddeler genellikle bir çözücüde çözüldükten sonra bitki yapraklarının üzerine püskürtülür. Çözücü buharlaştıktan ve yapraklar tekrar kuruduktan sonra küçük gümüş plastik torbalara yerleştirilir ve bu şekilde ‘Spice’, ‘Arctic Spice’, ‘Spice Gold’, ‘Spice Diamond’, ‘Gümüş’, ‘Genie’, ‘K2’, ‘Dream’, ‘Scene’, ‘Aroma’ gibi isimler altında pazarlanır (26). Paketlerin üzerine “insan tüketimi için değildir”, “aromaterapide kullanım için” veya “tütsü” gibi aldatıcı ifadeler yazılmaktadır. Sentetik kannabinoid bileşiklerini içeren karışımlar, ABD’de “K2”, Avrupa’da “spice”, Türkiye’de “Bonzai”, “Jamaika” veya “Skank” olarak isimlendirilmektedir. Bunlar birkaç farklı sentetik kannabinoid içeren bitkisel sigara karışımlarıdır (27). Sentetik kannabinoidler sigara, pipo veya çay şeklinde kullanılmaktadır (28). Bu maddelerin internet üzerinden farklı isimler altında kolayca pazarlanması; paketlerin üzerine yasal, zararsız bitkisel ürün algısı oluşturacak yazılar yazılması; gençlerin SK kullanımına başlama riskini arttırmaktadır (29).

2.1.4. Sentetik kannabinoidlerin sınıflandırılması

Howlet ve arkadaşları kannabinoid reseptör agonistlerini kimyasal yapılarına göre sınıflamışlardır (30).

1. Klasik Kannabinoidler: 1960'larda THC'nin izole edilmesi sonrası birçok eksojen kannabinoid sentez edilmiştir. THC'ye yapısal olarak benzer sentetik analoglar olmaları nedeniyle “klasik” olarak adlandırılmışlardır. Bu grup HU-210 (THC'den 100 kat daha potent olduğu bildirilmiştir), AM-906, AM-411, O-1184 ve Nabilon, Dronabinol gibi tıbbi kullanımı olan kannabinoidleri içerir. Kimyasal olarak “dibenzopirran halkası” taşırlar.

2. Klasik Olmayan Kannabinoidler: Sikloheksilfenoller (Pfizer tarafından sentez edilen ve CP olarak bilinen bileşikler) ve 3-arilsikloheksanolleri içeren gruptur. Örnek olarak CP-47,497-C8, CP-55,940, CP-55,244 verilebilir.

3. Hibrid Kannabinoidler: Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonu olanlar, örneğin AM-4030.

4. Aminoalkilindoller (AAI'ler): J.W. Huffman tarafından Clemson Üniversitesi'nde sentez edilmiş olan JWH bileşikler de bu gruba dâhildir. Kimyasal olarak naftoilindoller (ör. JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-9210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212); fenilasetilindoller (ör. JWH-250, JWH-251); naftilmetilindoller ve benzoilindoller (ör. pravadin, AM-694, RSC-4) i gerir.

5. Eikasanoidler: Anandamid gibi endojen kannabinoidler ve onların sentetik analogları, örneğin metanandamid.

6. Diğerleri: Diarilpirazoller (selektif CB1 antagonist Rimonabant®) naftoilpiroller (JWH-307), naftilmetilindenler.

Madde Kötüye Kullanım Danışma Konseyi (Advisory Council on the Misuse of Drugs) ise sentetik kannabinoidleri 7 grupta incelemektedir.

- (1) Naftoilindoller;
- (2) Naftilmetilindoller;
- (3) Naftoilpiroller;
- (4) Naftilmetilindenler;
- (5) Fenilasetilindoller (örnek: benzoilindoller);
- (6) Sikloheksilfenoller;
- (7) Klasik kannabinoidler (örnek: dibenzopiranlar)

Bu sınıflamadaki ilk 5 grup bileşik çoğunlukla Huffman ve ekibi tarafından Clemson Üniversitesi'nde 1990'da sentez edilmiş olan ve JWH bileşikler olarak bilinen bileşiklerdir (31).

JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250; HU-210; CP-47,497 homologları ve oleamid gibi Avrupa'da en sık karşılaşılan sentetik kannabinoid türevlerinin yağda çözünen, non-polar ve 20-26 arası karbon atomu içeren bileşikler olduğu ve uçucu da olabildikleri bildirilmiştir (32, 33).

“Spice” içinde saptanan ilk jenerasyon bileşikler arasında klasik olmayan kannabinoidlerin C8 homologları olan CP-47,497 ve güçlü kannabomimetik etkili aminoalkilindol olan JWH-018 (kimyasal adıyla: 1-Pentil-3-(1-naftoil)indol) bulunur

(26, 34). Bu maddelerin birçok ülkede yasal kontrol altına alınmasının akabinde, aminoalkilindol ailesinden çok sayıda benzer bileşik piyasada görülmeye başlanmıştır (35). Sonrasında “Spice” adıyla satılan ürünlerin çeşitliliğinde devamlı artış olduğu gözlenmiştir.

2.1.5. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunun tanımı

DSM 5 ve ICD 10 gibi sınıflama sistemlerinde sentetik kannabinoidler şu an için ayrı bir kategori olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu “diğer madde kullanım bozuklukları” başlığı altında incelenebilir.

DSM 5’te alkol, kafein, kenevir (kannabis), varsandırılar (halüsinojenler - fensiklidin ve diğer varsandırılar), uçucular (inhalanlar), opiyatlar, dinginleştirici, uyutucu ve kaygı gidericiler (sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler), uyarıcılar (amfetamin türü maddeler, kokain ve diğer uyarıcılar), tütün ve diğer (ya da bilinmeyen) maddeler olmak üzere 10 ayrı kategoriye yer verilmiştir. Madde ile ilişkili bozukluklar da iki ana başlık altında incelenmiştir:

- 1) Madde kullanım bozuklukları
- 2) Maddenin yol açtığı bozukluklar

DSM 5’te diğer maddeler başlığı altında “diğer ya da bilinmeyen madde kullanım bozukluğu” ölçütleri belirtilmiştir (36). Sentetik kannabinoidlerin oluşturduğu belirti ve bulgular bu kapsamda incelenebilir. Buna göre:

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendisi gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu, alkol, kafein, kenevir, varsandırılar (fensiklidin ve diğerleri) uçuucu, opiyat, dinginleştirici, uyutucu ve kaygı giderici, uyarıcı ya da tütün kategorilerine sokulamayan, esrliklik yapan (entoksikan) bir madde kullanım örüntüsüdür

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak diğer (ya da bilinmeyen) bir madde alınır.
2. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi elde etmek, diğer (ya da bilinmeyen)

bir madde kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmaya i çinin gitmesi ya da diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmak i çin çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlölüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımı.

6. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddenin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın, diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımını sürdürme.

7. Diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımından ötürü önemli bir takım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla diğer (ya da bilinmeyen) bir maddenin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımı sürdürülür.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:

a. Esriklığı ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanma gereksinimi.

b. Aynı ölçüde diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımının sürdürölmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeye özgü yoksunluk sendromu

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

Varsa belirtiniz:

Erken yatışma evresinde

Sürekli yatışma ile giden

Denetimli çevrede

O sıradaki ağırlığına göre:

305.90 (F19.10) Ağır olmayan

304.90 (F19.20) Orta derecede

304.90 (F19.20) Ağır

ICD 10'da ise “psikoaktif madde kullanımına bağlı zihin ve davranış bozuklukları” başlığı altında “zararlı kullanım” ve “bağımlılık sendromu” tanımlanmıştır (37).

Zararlı Kullanım: Psikoaktif maddenin sağlığa zarar verecek şekilde kullanılmasıdır. Hasar; fiziksel (psikoaktif maddelerin enjeksiyonla kullanımına bağlı hepatit vakaları gibi) veya zihinsel (alkol aşırı tüketimine sekonder depresif epizotlar gibi olabilir)

Bağımlılık Sendromu: Tekrar eden uyuşturucu kullanımından sonrası gelişen ve tipik olarak ilacı almaya aşırı istek, kullanımını kontrol da zorluk, zararlı sonuçlarına rağmen kullanmada ısrar ve diğer aktivite ve zorluklara rağmen ilacı kullanmaya öncelik verme, artmış tolerans ve bazen fiziksel yoksunluk durumu ile kendini gösteren davranış, biliş ve fizyolojik fenomenleri kümesidir.

2.1.6. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunun etiyolojisi ve epidemiyolojisi

Birleşmiş Milletler'e bağlı suç ve madde biriminin her yıl yenileyerek yayınladığı raporun 2014 yılı baskısında, sentetik kannabinoid kullanımının dünyanın birçok yerinde özellikle gençler arasında yaygınlaşmaya devam ettiği bildirilmiştir. Aynı rapora göre 2012 ortalarından 2013 sonlarına kadar rapor edilen yeni psikoaktif maddelerin %50'ye yakını sentetik kannabinoidler oluştururken, daha az bir payını yeni fenetilaminler ve sentetik katinonlar oluşturmaktadır.

EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) tarafından hazırlanan Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017 verilerine göre; en çok rapor edilen maddelerin %39'unu sentetik kannabinoidler, %18'ini feniletilaminler ve %15'ini sentetik katinonlar oluşturmaktadır (38).

Sentetik kannabinoidlerin kullanım yaygınlığı ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Ancak, birçok ülkede genel nüfustaki kullanım oranları ile ilgili yapılan

araştırma anketlerinde yeni psikoaktif bileşikler ile ilgili soruların bulunması olumlu bir gelişmedir. Birçok ülkede sentetik kannabinoidlerin yaygınlığı ile ilgili bir dizi çalışma başlatılmıştır. Fakat bu çalışmaların temsil oranı ve kapsamı oldukça sınırlı kalmaktadır. Avrupa ve Amerika’da yapılan çalışmalarda, sentetik kannabinoidlerin pazar yaygınlıkları arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (39).

Amerikan Zehir Kontrol Merkezi (AAPCC) verilerine göre, SK ürünlerine maruz kalma ile ilgili acil servislerden alınan çağrı sayısı 2009 yılında 53 iken, bu sayı 2011 yılında 7.000'e yaklaşmıştır. 2015 yılı 7.797 çağrı ile en yüksek sayıya ulaşılan yıl olmuş ve son 3 yılda bu sayı azalarak 2017’de 1.959 çağrıya düşmüştür (40).

Hu ve arkadaşlarının 2011 yılında ABD’de 852 üniversite öğrencisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada ankete katılan üniversite öğrencilerinin %8’inin sentetik kannabinoid kullandığı, bu grubun çoğunluğunu birinci veya ikinci sınıf erkek öğrencilerin oluşturduğu tespit edilmiştir (41).

Avrupa Birliği ülkelerinde yapılmış çalışmalarda sentetik kannabinoidlerin yaygınlığı ile ilgili bilgiler bulunmakla birlikte, bu araştırmalar yöntem farklılıkları ve örneklem çerçeveleri nedeniyle birbirleriyle karşılaştırılamamaktadır.(39).

Winstock ve arkadaşlarının 14.966 esrar kullanıcısı üzerinde yaptıkları bir araştırmada katılımcıların %17’sinin sentetik kannabinoid kullandığı, halen sentetik kannabinoid kullanmakta olanların %99,3’ünün ise daha önceden esrar kullanıcısı olduğu bildirilmiştir (19).

Genel popülasyon taramasına dayanarak yapılan iki çalışmada sentetik kannabinoid kullanan grubun çoğunlukla 20’li yaşlarda, erkek, çalışan ya da okuyan gençler olduğu ve çoğunluğunun yardım arayışı olmadığı bildirilmiştir (42, 43).

Sentetik kannabinoid kullanımının özelliklerini tanımlanmak için ABD’de yapılan bir çalışmada kişilerin öncelikle madde tarama teslerinde saptanmayan ve rahatlama hissi veren bir bileşiği merak ederek SK denedikleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada sentetik kannabinoidlerin genellikle sigara/nargile şeklinde inhale edilerek tüketildiği, oral ve rektal yolla da kullanımları olduğu bildirilmiştir (43).

Türkiye’de SK (JWH-018) ilk kez Mayıs 2010’da yakalanmıştır (44). Ülkemize genellikle Çin, ABD, KKTC, Almanya, İspanya, Hollanda, Portekiz, İngiltere ve Macaristan gibi ülkelerden yasa dışı yollarla ithal edilmektedir. Türkiye’

de bağımlılık tedavisi amacıyla yatarak tedavi gören kişilerin eroin kullanımından sonra en sık kullandıkları madde sentetik kannabinoidlerdir (45). Tanıdır ve arkadaşları tarafından yapılan, İstanbul'da bir çocuk ve ergen madde bağımlılığı tedavi merkezine Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında ardışık olarak kabul edilen 2718 çocuk ve ergenin dahil edildiği bir çalışmada; 3 yıl içinde sentetik kannabinoid yaygınlığında hızlı bir artış olduğu saptanmıştır (46).

2.1.7. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunda bilişsel işlevler

Biriken veriler, kemirgenlerde ve insanlarda çoğu yürütücü işlevin primer olarak frontostriatal beyin bölgeleri aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (47). Prefrontal korteks, yürütücü işlevler; anterior singulat korteks ve talamus seçici dikkat; serebellum motor inhibisyon; orbitofrontal korteks dürtü kontrolü; hipokampus bellek işlevleri ile ilgili görevlerde önemli bölgelerdir (48).

Substantia nigra ve ventral tegmental alan dahil olmak üzere frontal, striatal bölgelerde ve orta beyinde; özellikle; prefrontal korteks, anterior singulat, hipokampus ve serebellumda yüksek yoğunlukta kannabinoid CB1 reseptörleri bulunmaktadır (12, 49). Beyinde, kannabinoid CB1 reseptörleri presinaptik alanda bulunur ve bu reseptörlerin aktivasyonu sinaptik iletimi inhibe eder. Bu bağlamda, endokannabinoid sistem, dopaminerjik, GABAerjik (Gamma-aminobütirik asit) ve glutamaterjik sistem gibi diğer nörotransmitter sistemlerin nöronal aktivitesini modüle eder (50).

Kannabinoid reseptörlerinin yürütücü işlevlerden sorumlu bölgelerde yoğun olarak bulunuyor olması nedeniyle kannabinoidlerin yürütücü işlevler de dahil olmak üzere kognisyon üzerinde bozucu etkilerinin olabileceği ayrıca; kannabinoidlerin, hipokampus, korteks ve diğer beyin bölgeleri arasındaki nöral aktivitenin iletimini keserek, nöropsikolojik ağın parçalanmasına neden olarak duyuusal bilginin normal işlenmesini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (51). Bu savı destekleyen bulgular daha çok bitkisel kannabinoid olan esrar ile ilgili nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan insan çalışmaları ve sentetik kannabinoidlerin etkileri ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarından gelmektedir. Literatür tarandığında sentetik kannabinoidlerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini nöropsikolojik testler kullanarak

değerlendiren çalışmaların sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir.

Yapılan prelinik çalışmalarda kannabinoid reseptör agonistlerinin dikkat, davranışsal esneklik, karar verme, inhibisyon kontrolü ve zaman yönetimi gibi işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (50, 52)

Bitkisel kannabinoid olan esrar ile ilgili yapılan çalışmalarda esrar kullanımının dikkat, karar verme, motor koordinasyon, problem çözme, davranış kontrolü gibi alanlarda işlev bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (53). Pope ve Yurgelun-Todd tarafından ağır esrar kullanımı olan üniversite öğrencilerinde nöropsikolojik testler kullanarak yapılan bir çalışmada dikkat, bellek ve frontal lob fonksiyonlarında özgül bozukluklar saptanmıştır. Ayrıca, en belirgin etkilerin, prefrontal korteks ile ilişkili fonksiyonlar üzerinde olabileceği öne sürülmüştür (54). Lundqvist ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında ağır esrar kullanımının; zihinsel esnekliğin azalması, perseverasyonda artma, öğrenmede azalma, dikkati kaydırma ve/veya sürdürmede zorluklar ve yürütücü işlevlerde bozulmalar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51). Kannabis kullanımının akademik başarısızlık, okul hayatında erken sona ermelere özellikle aile öyküsünün bulunduğu bireylerde psikotik belirtilere dahi sebep olduğu bilinmektedir (9, 10).

Sentetik ve bitkisel kannabinoidler aynı CB reseptörlerine bağlanmalarına rağmen, sentetik kannabinoidlerin psikotropik etkileri bitkisel kannabinoidlerin indüklediklerinden daha şiddetli, daha katı ve daha belirsizdir (55). Çünkü SK'ler, THC'nin bağlandığı kannabinoid reseptörler dışında TRPV1 (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1), D2 dopamin, μ opioid veya orexin-1 gibi başka birçok reseptörü de etkilemektedir (56-58). Ayrıca THC parsiyel agonist etki gösterirken SK'ler tam agonist etki gösterir ve THC'de bulunan nöroprotektif özellikleri olduğu bilinen (59) kannabidiol SK'lerde bulunmamaktadır (60). SK bileşiklerinin heterojen bir grup olması da bu duruma katkı sağlamaktadır.

Sentetik kannabinoidlerin insanlardaki klinik etkileri ile ilgili bilgiler genellikle vaka raporlarından gelmektedir. 2011 yılında Castellanos ve arkadaşları tarafından, bağımlılık tedavi merkezinde yatarak tedavi gören 11 SK kullanıcısının kayıtları gözden geçirilmiş ve tüm hastalarda bellek problemleri tespit edilmiştir (61). 2009 yılında Zimmermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 8 aydır günlük SK tüketen bireylerde, ciddi bilişsel bozukluklarının olduğu

bildirilmiştir (Vandrey ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir anket çalışmasında kronik SK kullanıcılarının % 64'ünün farklı düzeylerde bellek problemleri yaşadıkları belirtilmiştir (62). SK tüketiminden sonra motor hareket becerileri, hafıza, dikkat ve odaklanma becerilerinde bozukluklar bildirilmiştir (63).

SK içeren ilaçların etkisi altındayken araba süren vakalar ile ilgili yayınlarda; olguların baş dönmesi, anstabilite, hareketlerde gecikme belirtilerinin olduğu ve bazılarının trafik kazalarına karıştığı bildirilmiştir. Bu nedenle, THC kullanımı gibi SK'lerin tüketiminin de araba kullanım becerilerini tehlike oluşturabilecek şekilde bozabileceği varsayılmaktadır (60).

Literatür tarandığında sentetik kannabinoidlerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini nöropsikolojik testler kullanarak değerlendiren iki çalışmaya rastlanmıştır. Cohen ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan bir çalışmada SK, esrar kullanıcıları ve kontrol grubu; Stroop testi, n-geri testi ve uzun süreli bellek testi kullanılarak birbiriyle karşılaştırılmış; dikkat, yanıt inhibisyonu, çalışma belleği ve uzun süreli bellek yeteneklerinin SK grubunda, esrar ve kontrol grubuna oranla daha fazla bozulduğu saptanmıştır (52).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı yine SK, esrar kullanıcıları ve kontrol grubunun geniş bir nöropsikolojik batarya ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; sentetik kannabinoid kullanıcılarında diğer gruplara oranla dikkat fonksiyonları da dahil olmak üzere yürütücü fonksiyonların daha fazla bozulduğu; ayrıca; öğrenme, geri çağırma, tanıma gibi bellek işlevlerinde daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (64).

2.2. Opiyat Kullanım Bozukluğu

2.2.1. Opiyatlar ve eroïn

Opiyat ve opioid terimleri "opium" kelimesinden köken almaktadır. Opioid terimi papaver somniferum olarak bilinen afyon (haşhaş) bitkisinden elde edilen 20 alkaloidi tanımlamak için kullanılmaktadır. Peptidler, doğal heterosiklik bileşikler ve

spesifik opioid reseptörüne bağlanan sentetik kimyasalların tümü opioid olarak adlandırılır. Opiyat terimi ise; haşhaş bitkisinden direkt olarak elde edilenleri veya yarı sentetik türevleri ifade etmek için kullanılır.

2.2.2. Opiyat kullanım bozukluğunun tarih çesi

Geleneksel olarak, afyon haşhaşının (Papaver somniferum) suyundan ayrılan kimyasal bileşikler opiatlar olarak bilinir. Bu suyun içinde 20'den fazla alkaloid vardır. Bunların en önemlileri morfin, kodein ve tebaindir. Opiyalara benzer etkiler gösteren sentetik kimyasal bileşiklere ise opioid ismi verilmiştir. Eroin şu anda tüm dünyada en yaygın kullanılan ve en tehlikeli yarı-sentetik opioiddir (65).

İlk afyon kullanımının ne zaman olduğu net olmasa da, M.Ö. 3.yüzyılda yazılan Odyssea'da acıları dindiren, kederi sonlandıran bir maddeden bahsedilmektedir ve bu maddenin afyon olduğu düşünülmektedir. (100). Erken Mısır döneminin kayıtlarında da alkol, afyon ve diğer psikoaktif maddelerin kullanımının olduğu anlaşılmaktadır. Türkiye'nin kuzeyinde tarih öncesi dönemden kalma haşhaş tohumlarına rastlanırken Girit'li rahibelerin başlıklarında da yarılmış haşhaş kapsüllerinin bulunması bu dönemlerde bile afyonun hasat yöntemlerinin bilindiğini göstermektedir (101). Milattan önceki dönemlerde Mısırlılar, Sümerler, Hint ve eski Çin uygarlıklarının kalıntı ve yazılarında afyon üretimi, afyon içeren ilaçlar ve haşhaş ekimi ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Morfin ve türevleri ise 19.yüzyılda ortaya çıkmaktadır.

19. Yüzyılın sonlarında pek çok hekim “morfinizmin” bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini fark etmişlerdir. Bu tarihten sonra opiyat içeren maddeler (eroin, morfin, petidin, baz morfin gibi sentetik ve yarı sentetik maddeler) ve ilaçların üzerindeki denetimler artmaya, opiyat bağımlıları için tedavi programları oluşturulmaya başlanmıştır. Eroin, İngiltere’de 1800’lü yılların sonunda St. Mary Hastanesi Tıp Okulu’nda, C.R.A. Wright isimli bir kimyacı tarafından ağrı kesici bir madde olarak sentezlenmiş, morfinin yerine kullanılabilecek güvenilir, bağımlılık yapmayan bir madde olarak lanse edilmiş ve ilk olarak Bayer ilaç firması tarafından Almanya’da piyasaya sunulmuştur (95).Ancak, kısa sürede eroinin ciddi bağımlılık yapıcı etkisi farkedilmiş ve kullanımı önce A.B.D.’de sonra diğer ülkelerde hızlı bir

şekilde yasaklanmıştır. Tıbbi kullanımı sonlandırılrsa da eroin kötüye kullanımı o dönemden itibaren her geçen yıl artmış ve şuan dünyada epidemik seviyelere ulaşmıştır (96).

İlk zamanlar tablet veya toz halinde ağızdan alınan opioidler zamanla burundan çekilmeye başlanmıştır. Halen damar yoluyla kullanımı giderek artmaktadır. At, peynir, beyaz nesne, saçlı, keyif pudrası, tuz, şeker, lezzet, beyaz, kuru, maden, toz, mal, kuru kafa, cennet, quru, boy, beyaz zehir bugün eroinin sokakta kullanılan isimlerinden bazılarıdır (102)

2.2.3. Opiyatların sınıflandırılması

Doğal opiyatlar; fenantren grubu ve benzilizokinolin grubu olarak ikiye ayrılır. Morfin, kodein ve tebain fenantren grubu olarak; papaverin, noskapin ve nardein ise benzilizokinolin grubu olarak adlandırılır. Morfin, opioidlerin prototipidir. Morfinin moleküler yapısının değiştirilmesiyle sentetik ve yarı sentetik opioidler elde edilir (103). Morfinin 3, 6-diasetil türevi olan eroin (diasetilmorfin), yarı sentetik olup gelişmiş ülkelerde kötüye kullanıma ve bağımlılığa en sık neden olan opiyat maddedir (92).

Metadon, meperidin, pentazosin ve pronoksifen başlıca sentetik opiyatlardandır. Nalokson, naltrekson, nalorfin pür opiyat antagonistleridir. Pentazosin, buprenorfin ise kısmi agonist sınıfındandır (104). Buprenorfin, opiyat bağımlılığı tedavisinde etkin bulunmuştur ve halen kullanılmaktadır (17)

2.2.4. Opiyat kullanım bozukluğunun tanımı

DSM-IV-TR'de “madde kötüye kullanımı” ve “madde bağımlılığı” olarak iki ayrı tanı olarak ele alınan madde kullanım bozuklukları, DSM-5' te "madde kullanım bozuklukları" adı altında tek bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (105).

Opioid Kullanım Bozukluğu Tanısı:

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

1. Opioidler, çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alınır.
 2. Opioid kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da sonu çermeyen çabalar vardır.
 3. Opioid elde etmek, opioid kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
 4. Opioid kullanmaya i çinin gitmesi ya da opioid kullanmak i çin çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.
 5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici opioid kullanımı.
 6. Opioidin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın opioid kullanımı.
 7. Opioid kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
 8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda opioid kullanma.
 9. Büyük olasılıkla opioidin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın opioid kullanımı sürdürülür.
 10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
 - a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde opioid kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde opioid kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.
- Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatları alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.
11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:
 - a. Opiode özgü yoksunluk sendromu
 - b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için opioid (ya da yakından ilişkili bir madde) alınır.
- Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatları alanlarda bu tanı

ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.

Varsa belirtiniz:

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

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

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

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: iki-üç belirtinin olması.

Orta derecede: dört-beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması

2.2.5. Opiyat kullanım bozukluğunun etiyolojisi ve epidemiyolojisi

Opiyat kullanım bozukluğu ABD'de ve dünyada epidemik seviyelere ulaşmış durumdadır. Dünyada 16 milyon, ABD 'de 3 milyon kişinin opiyat kullanım bozukluğu tanısına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık 500 binden fazlası eroin bağımlısıdır (91).

Dünya genelinde en az bir kez opiyat kullanan kişi sayısının 15-21 milyon olduğu bildirilmektedir. 15-64 yaş arası nüfusta yaşam boyu opiyat kullanım yaygınlığı Afrika'da %0.2, Amerika'da % 0.4, Asya'da % 0.3-0.5, Avrupa'da % 0.6-0.7, Okyanusya'da %0.4, Dünya genelinde ise %0.3-0.5'dir. Türkiye beş bölge içinde

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Avrupa bölgesi içinde değerlendirilmektedir (106)

Türkiye’de opiyat kullanım yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı çok kısıtlıdır bunların bir kısmı öğrencilerle yapılan anket çalışmalarıdır. Ülkemizde madde kullanım yaygınlığının gittikçe arttığı bilinmektedir fakat ABD ve Avrupa’ya göre daha düşük oranlardadır (92). Ögel ve arkadaşlarının 1998’de 15 il, 2001’de 9 il ve 2004’de İstanbul’da 15-17 yaş grubundaki öğrencilerle yaptıkları araştırmalarında, yaşam boyu en az bir kez eroin kullanımını sırasıyla %1,6, %2,1, %1,6 olarak saptamışlardır. (92). 2013 yılında ayaktan ve yatarak tedavi başvurusu olanların; %76,3’ünün opioid kullanımı nedeniyle başvurduğu, %94,4’ün erkek, %5,6’sının kadın olduğu; yaş ortalamalarının 20-29 yaş arasında yoğunlaştığı, %50,1’inin 19 yaşından önce maddeye başladığını bildirdiği, %70,5’inin 8 yıl ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu ve %66,1’inin işsiz olduğu bildirilmiştir. Tedaviye başvuranların, %30,3’ünün başvuru anında damar içi madde kullanımı olduğu, yaşam boyu damar içi kullanım öyküsü oranının ise %37,26 olduğu saptanmıştır (39).

Opiyat kullanım bozukluğu kronik, tekrarlayıcı ve biyopsikososyal etmenlere dayanan bir bozukluktur. Kişide bağımlılığın gelişmesinde rol oynayan en önemli etmenler; bağımlılık yapıcı maddenin biyolojik etkileri, bireyin psikolojik gelişim süreçleri, kişinin biyolojik yapısı, genetik yatkınlığı ve sosyokültürel düzeyidir. Düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim düzeyi, çocuklukta ebeveyn yokluğu, aktif eroin kullanıcıları ile yakın sosyal temas, eroin kullanan ebeveyn varlığı, çocukluk çağı istismarı, depresyon, anksiyete bozuklukları ve dikkateksikliği vehiperaktivite bozukluğu eroin bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (93)

Monozigot ikizlerde madde kullanım bozukluğu riskinin dizigot ikizlere oranla daha yüksek olması, genetik etkenlerin de eroin bağımlılığı üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir (94).

Biyolojik yatkınlık, noradrenerjik veya dopaminerjik sistemlerde işlev bozukluklarının opiyat bağımlılığı ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Kişinin endojen opiyat sisteminde genetik nedenli bir hipoaktivasyon olabileceği ortaya atılan diğer bir teoridir (93).

2.2.6. Opiyat kullanım bozukluğunda bilişsel işlevler

Literatürde opioidlerin akut, subakut ve kronik etkileriyle birlikte dikkat, bellek, öğrenme, yönetici işlevleri içeren ve kognisyon üzerindeki etkilerini nöropsikolojik testler kullanarak inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Tekrarlanan eroin kullanımının beyin fiziksel yapısını ve fizyolojisini değiştirdiği, geri dönüşümü kolay olmayan nöronal ve hormonal değişiklikler oluşturduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda beyin beyaz cevherinin etkilenmesi sonucu karar verme, stresli durumlara yanıt ve davranış düzenleyebilme yetilerinde bir miktar bozulma olduğu gösterilmiştir (107). Opiyat kullanımının nörotoksisite nedenli nöropsikolojik performansı bozduğu bilinmektedir. (4)

Opiyat bağımlılarında da nörokognitif fonksiyonlarda disinhibisyon (5), kognitif esneklik (5), yürütücü işlevler (6), karar verme ve planlamada bozulma görülmektedir. Ersche-Sahakian (2007) ve Verdejo Garcia-Perez Garcia (2007) tarafından yapılan ilgili literatürün özetlendiği iki metaanalizde; opioid maruziyetin bir dizi farklı nöropsikolojik alandaki defisitlerle ilişkili olduğu; özellikle; sözel çalışma belleği, bilişsel dürtüsellik (risk alma) ve bilişsel esneklik (sözel akıcılık) fonksiyonlarını bozduğu belirtilmiştir (97,108). Ancak; bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve diğer bilişsel yetenek alanlarındaki bozulmanın derecesi hala belirsizliğini korumaktadır (51).

Pau ve arkadaşlarının 2002 yılında eroinin yürütücü işlevler üzerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmada; eroin kullanımının dürtü kontrolünü olumsuz yönde etkilediği; dikkat, bilişsel esneklik ve soyut akıl yürütme yeteneğini ise etkilemediği bildirilmiştir.söylenmiştir (75)

Fishbein ve arkadaşlarının yaptıkları eroin bağımlısı, alkol bağımlısı ve hem eroin hem alkol bağımlısı hastaları bilişsel işlevleri açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmada; hasta gruplarının bellek, problem çözme, öğrenme ve planlama alanında sağlıklı kontrollerden daha kötü performans sergiledikleri görülmüştür. Çalışma, arındırma sonrasındaki 3.haftalarında olan hastalarla yapıldığı için eroinin uzun dönemdeki bilişsel alana etkisi değerlendirilememiştir (2).

2.3. Nörokognisyon ve Frontal İşlevler

Kognisyon, bir çok zihinsel süreç ve işlevin birlikte çalışmasıyla işleyen bir sistemdir. Yürütücü işlevler, özellikle prefrontal korteksi içine alan birçok nöroanatomik bölgenin etkili olduğu entegrasyon ve organizasyon kabiliyetleri kümesidir (51). Kognitif yapının işlevleri; uyarıcıların algılanıp, öğrenilip belleğe yerleştirilmesi ve ihtiyaç duyulduğunda hatırlanması ile sınırlı değildir. İyi çalışan bir bilişsel yapı; kurulum (set) ve şemaları koruyabilmeli, gerektiği zaman değiştirip tekrar düzenleyebilmeli, yeni bir durumda tekrar oluşturabilmeli, bozucu etkiler karşısında direnip öncekini koruyabilmeli, mekan ve zaman üzerinde olayları bütünleştirebilmeli, bellek üstünde çalışabilmeli, belleği tarayabilmeli, stratejiler kurup, planlar yapabilmelidir. Tüm bu işlemler kümesi "yürütücü işlevler" (executive functions) kapsamında yer almaktadır (98).

Dürtüsellik, ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlara yol açan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik çok sayıda psikiyatrik bozukluğun çekirdek belirtilerinden biridir. (82)

Dürtüsel davranışların farklı yönlerine odaklanarak, hem insanda hem de Çalışmalar, dürtüsellik farklı boyutlarını anlayabilmek için, bu yapıyı bazı bileşenlere ayırmışlardır. Bu bileşenler; motor dürtüsellik, bilişsel dürtüsellik ve plansız dürtüsellik (refleks dürtüsellik) olarak 3'e ayrılır. Bilişsel dürtüsellik, daha sonradan elde edilebilecek daha büyük bir ödül için, o an elde edilebilecek küçük ödülünden vazgeçememek; motor dürtüsellik, duygusal, bilişsel ve davranışsal tepkileri bastıramamak; refleks dürtüsellik ise, ileriye düşünebilme ve aktif olarak uygun bir çözüm bulma yeteneğinde bozulma olarak tanımlanır. Davranış bilimlari açısından, dürtü kontrolü yiyecek, cinsellik ya da yüksek derecede arzulanan diğer kazançlar için içsel veya dışsal olarak harekete geçirilen güçlü bir isteği modüle eden aktif bir inhibitör mekanizma şeklinde tarif edilir. Bu inhibitör kontrol mekanizması sayesinde hızlı koşullanmış yanıtlar ve refleksler geçici olarak baskılanır ve böylelikle daha yavaş bilişsel mekanizmalar davranışı yönlendirebilir. Bu süreç "yanıt engellenmesi" adı verilir. İnhibitör süreçleri incelemekte en yaygın kullanılan iki test go/no-go (yap/yapma) ve stop-signal reaction time (SSRT, dur işareti tepki

süresi) testleridir. Dürtüsellik, dürtüsel eylemlerin yanısıra, dürtüsel kararlar veya seçimlerde de kendini belli eder. Burada ortaya çıkan ve inhibe edilen motor bir yanıt değil, bir karar verme süreci sözkonusudur. Dürtüsel karar verme ya da dürtüsel seçim yapma eylemlerin diğer muhtemel seçenekleri veya sonuçları yeterince düşünmeden başlatılması olarak tanımlanır. Dürtüsel seçim yapmanın ölçülmesinde kullanılan testlerden biri “gecikme kaçınanlığı”dır. Burada bir ödülün verilmesi geciktiğinde subjektif olarak değerini kaybetmesi sözkonusudur. Bu tür testlerde hemen verilen daha küçük bir ödülün mü yoksa daha sonra verilen daha büyük bir ödülün mü tercih edileceği belirlenmeye çalışılır. Dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödülün seçimi olarak tanımlanır. Dürtüsellik farklı bileşenleri olan bir davranıştır. Nöroanatomik ve nörokimyasal olarak birbirinden farklı süreçlere bölünerek incelenebilir. Nöroanatomik veriler yanıt engellenmesi (dürtüsel eylem/motor dürtüsellik) ve ödül gecikmesinin tolere edilememesi (dürtüsel seçim/karar verme) süreçlerinin farklı frontostriatal döngüler tarafından düzenlendiği düşüncesini desteklemektedir (83). Karar verme ve yapma davranışının belirlenmesinde; gelişmiş muhakeme beceriler, etkin baş etme beceriler, bellek şlev ve farkındalık beceriler, duygu düzenlenmesi, dikkat, psikomotor hız, plan yapma, problem çözme gibi bilişsel şlevler önemli etkenlerdir. (84). Motor dürtüsellik ise, anında davranış sergileme eğilimindedir, dur-sürekli görev performansıyla ilişkilidir. Plansız dürtüsellik ise, gelecekle ilgili bir algısı olmamayı gösterir, karmaşık reaksiyon zamanı ile ilişkilidir, cevabı düzenleme yeteneğinde bozulma olarak yorumlanmıştır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Uygulama

Araştırmamıza Ağustos 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında SBU Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi AMATEM Kliniğinde yatarak tedavi gören 80 erkek hasta ve araştırmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hastalar öncelikle bu çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onam formunu imzalamayı kabul eden hastaların sosyodemografik ve klinik veri formunu doldurmaları istenmiştir. Opiyat veya sentetik kannabinoid kullanan ve DSM-5'e göre madde kullanım bozukluğu tanısı alan ve detoksifikasyon sürecini tamamlanmış ve stabil olan hastalara [yatışının en erken 14. Gününde (66) CANTAB Bataryası (PAL, CGT, SST) uygulanmıştır.

Çalışmanın kontrol grubunu, madde kullanımı olmayan; yaş, ve eğitim düzeyi ve diğer sosyodemografik özellikleri hasta grubuna benzer; herhangi bir nedenle aynı hastaneye başvuran, 40 erkek hasta yakını oluşturmuştur. Kontrol grubuna da sosyodemografik veri formu ve CANTAB Bataryası (PAL, CGT, SST) uygulanmıştır.

Araştırmaya Alınma Ölçütleri

- 18-60 yaş arasında erkek olmak
- DSM- 5 e göre; opioid kullanım bozukluğu tanısı almış olmak, opioid harici başka bir madde kullanmıyor olmak (nikotin dışında) ve yatarak tedavi görmek
- DSM- 5 e göre; kannabinoid kullanım bozukluğu tanısı almış olmak ve son 1 yıldır sentetik kannabinoid harici başka bir madde kullanmıyor olmak ve yatarak tedavi görmek (nikotin dışında)
- En az 14 gün önce madde kullanmış olmak
- En az 5 yıllık ilköğretim hayatını tamamlamış olmak
- Mini mental test puanı 25 ve üzerinde olmak
- Ölçek uygulamaları konusunda yeterliliğe sahip çalışmacı tarafından verilecek bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Dışlama ölçütleri:

- Çoklu madde kullanımı
- Madde kullanımına bağlı yoksunluk ya da intoksikasyon belirtilerinin bulunması
- Opioid yerine koyma tedavisi alıyor olmak (buprenorfin+naloksan, naltrekson implant)
- Psikotik bozukluk, bipolar bozukluk öyküsü
- Geçirilmiş kafa travması, kognisyonu ve motor fonksiyonları bozabilecek genel duruma bağlı tıbbi hastalıklar (MS, romatolojik rahatsızlıklar, Aids vd.)
- Nörobilişsel bozukluk ve zihinsel gelişim geriliği

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Onam ve Bilgilendirme

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, klinik görüşme ve uygulamalardan önce etik kurul tarafınca uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir. Kişilere çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alınmıştır.

3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form araştırmacılar tarafından bu çalışma için hazırlanmıştır ve 51 sorudan oluşmaktadır.

3.2.3. Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)

Bağımlılığın farklı boyutlarını değerlendirmek ve bağımlılık şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ) 37 sorudan ve 5 alt ölçekten oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Alt ölçekler, madde kullanım özelliklerini, bağımlılık tanı ölçütlerini, madde kullanımının kişinin yaşamına etkisini, madde kullanımı için şiddetli isteği (craving) ve madde kullanımını bırakma

motivasyonunu ölçmektedir. Geçerlilik ve güvenilirliği Ögel ve arkadaşlarına aittir (92).

3.2.4. CANTAB (The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)(109)

CANTAB Bataryası kognitif fonksiyonların ölçümünü sağlayan bir testtir.

Görsel hafıza testleri, yürütücü fonksiyon, çalışan bellek, planlama testleri, dikkat testleri, sözel hafıza testleri, karar verme ve cevap kontrol testleri, sosyal kognisyon testleri gibi alt başlıklarda bilişsel fonksiyonları değerlendirir.

CANTAB testleri ilk olarak hayvan çalışmaları üzerinden geliştirilmiş, 30 yıllık nöropsikiyatrik araştırmalar sonucunda oluşturulmuş bir bataryadır. İlk olarak genellikle demans hastalarının nörokognisyonu üzerinden çalışmalar yapılmıştır. CANTAB, MATRICS (Şizofrenide Kognisyonu İyileştirmek için Ölçme ve Tedavi Araştırması) konsensüs kognitif bataryası ile eş zamanlı geçerliliği onaylanmıştır ve ek olarak daha hızlı ve kolay uygulama yapma imkanı sağlamaktadır. Dünya çapında 2000 üzerinde yayınlanan araştırmada kullanılmış ve 100.000'den fazla atıf almıştır.

CANTAB testleri; dil bağımsız testler ve dokunmatik ekran teknolojisi hızlı ve invaziv olmayan kognitif değerlendirme sağlamakta ve uzunlamasına olan çalışmalarda kognisyonun zaman süresince izlemi için tekrarlayan testlere imkan tanımaktadır. Uygulamasının kolay olması ve psikiyatrik hastalıklardaki bilişsel bozukluklarının saptanmasında hassas olması sebebiyle seçilmiştir. Testler kişilere sessiz bir odada uygulanmıştır. Her test için bataryada bulunan İngilizce uygulama talimatları Türkçe'ye çevrilmiş ve kişilere her testten önce bu talimatlar doğrultusunda bilgi verilmiştir. Tüm katılımcılara aynı talimatlar iletilmiştir. Kişilere tüm testler boyunca uygulayıcı hekim eşlik etmiş olup tüm testlerin uygulanması aynı hekim tarafından yapılmıştır. Bazı testlerin alıştırma evreleri bulunmamaktadır. Katılımcılara CANTAB bataryasında bulunan 3 test uygulanmıştır. Uygulanan testlerin tamamlanma süresi yaklaşık 1 saat kadardır.

Uygulanan testler;

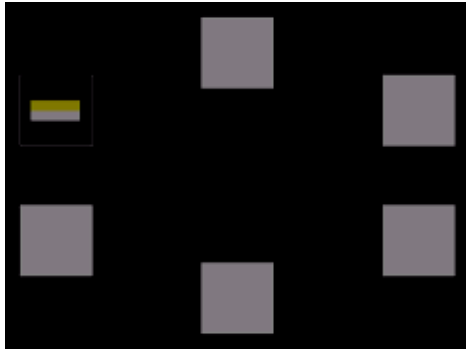
CANTAB Cambridge Kumar Testi (CGT): Öğrenme durumu dışlanarak karar verme -yapma davranışını ölçen bir testtir.

CANTAB Sinyal Durdurma Testi (SST): Yanıt inhibisyon yeteneğini ölçen klasik stop sinyal reaksiyon zamanı testidir.

CANTAB Eşleştirilmiş Çağrışımsal Öğrenme (PAL): Hipokampal fonksiyona duyarlı görsel öğrenme ve bellek testidir

3.2.4.1. CANTAB PAL: Eşleştirilmiş çağrışımsal öğrenme (yaklaşık 15-20 dakika)

Görsel bellek ve öğrenmeyi değerlendiren bu test beş aşamadan oluşmakta olup ilk iki aşaması alıştırma evresidir. Bu test esnasında ekranda öncelikle altı kutucuk görünmekte olup kutucuklar rastlantısal bir şekilde teker teker açılarak içlerindeki şekilleri kısa süreliğine göstermekte ve sonrasında tekrar kapanmaktadır. Bütün kutucuklar açıldıktan sonra olgulardan ekranın ortasında daha önce gördüğü şekillerin hangi kutucukta olduğunu, o kutucuğun üzerine dokunarak belirtmesi istenir. Test kolaydan başlayarak zorlaşmaktadır. Testin ilk aşamasında altı kutucuktan sadece iki tanesi doluyken sonrasında bu sayı üç, altı ve sekize çıkmaktadır. Eğer olgular kutucuklardan herhangi birisini yanlış işaretlerse kutucuklar yeniden rastlantısal bir şekilde teker teker açılarak içlerindeki cisimleri olgulara hatırlatır. Program her aşamada en fazla on defa olacak şekilde olgular tamamını doğru yapıncaya kadar tekrarlar. On tekrar sonunda olgular testteki tüm kutucukları doğru şekilde işaretleyemez ise test sonlandırılır.



Şekil 1. CANTAB Eşleştirilmiş Çağrışımsal Öğrenme testi görseli

CANTAB PAL: Eşleştirilmiş Çağrışımsal Öğrenme Testinde ölçülen parametreler:

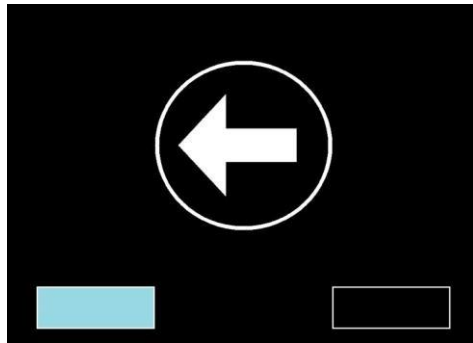
PAL Toplam Hata Sayısı (Total Erros): Tüm aşamalarda yapılan toplam hata sayısını gösterir. Düşük olması daha iyidir.

PAL İlk Hamle başarı Skoru (First Trial Memeory Score): İlk denemede doğru yanıtın bulunma sayısının toplamıdır. Yüksek olması iyidir.

3.2.4.2. CANTAB SST: Sinyal Durdurma Testi (yaklaşık 15-20)

Katılımcının yanıt inhibisyon yeteneğini ölçen klasik stop sinyal reaksiyon zamanı testidir.

Bu testte motor yanıt inhibisyon değerlendirilir. Kişi basma butonunu kullanır. 16 adet alıştırma denemesinden sonra 5 aşamalı teste geçilir. Kişiye, bilgisayar ekranında beyaz bir halka içinde sağ ve solu gösteren oklar göreceği, ok hangi tarafı gösteriyorsa basma butonunda o taraftaki tuşa basması gerektiği açıklanır. Katılımcı, ok sağ gösterdiğinde sağ eliyle, solu gösterdiğinde sol eliyle ok yönündeki butona basar. Ancak deneme aşaması bitip, 5 aşamalı test evresine geçildiğinde ok yönünde butona basmaya devam etmesi istenirken, işitme sinyali (bip sesi) duyduğunda butona basmaması gerektiği belirtilir. Her aşamadan sonra geribildirim veren bir grafik ortaya çıkar ve ekranın altında daha hızlı olması gerektiği ve “bip” sesi duyduğunda dikkat etmesi gerektiği yazar. Bu yazı kişiye okunur.



Şekil 2. CANTAB Dur Sinyal testi görseli

CANTAB SST: Sinyal Durdurma testinde ölçülen parametreler:

SST Başarılı Durmaların Oranı (Proportion of Successful Stops): Kişinin başarılı bir şekilde durma sayısının toplam durma sayısına oranıdır. Daha yüksek puan daha iyidir.

SST Yap Denemelerinin Reaksiyon Zamanı (RT on GO trials): Yap denemeleri için reaksiyon zamanıdır.

SST Dur Sinyal Gecikmesi [SSD (%50)]: Kişinin zamanının %50'sinde durabildiği dur sinyali gecikmesini ölçer. Ölçülen sinyal gecikmesinin veya tamamlanmış dur denemelerinden ölçülebilmisse yanlış dur reaksiyon zamanının aritmetik ortalaması ile hesaplanır. Sonuç analizi karışıktır ve yap denemelerinin reaksiyon zamanına bağlı bir değişkendir. Git işaretinden sonra dur işareti gelinceye kadar arada geçen zamandır. Yüksek değerler başarılı tepki ketlemenin göstergesidir.

SST Dur Sinyali Reaksiyon Zamanı (SSRT): Yap sinyali ile dur sinyali arasında, kişinin denemelerde cevaplarının %50'sini başarı ile durdurabildiği tahmini ortalama zamanı ölçer. Uzun dur sinyali reaksiyon zamanı tepki ketlemede güçlük ile, kısa olması ise başarılı tepki kontrolü ile ilişkilendirilmektedir. İnhibitör süreçleri incelemekte en yaygın kullanılan testlerdendir.

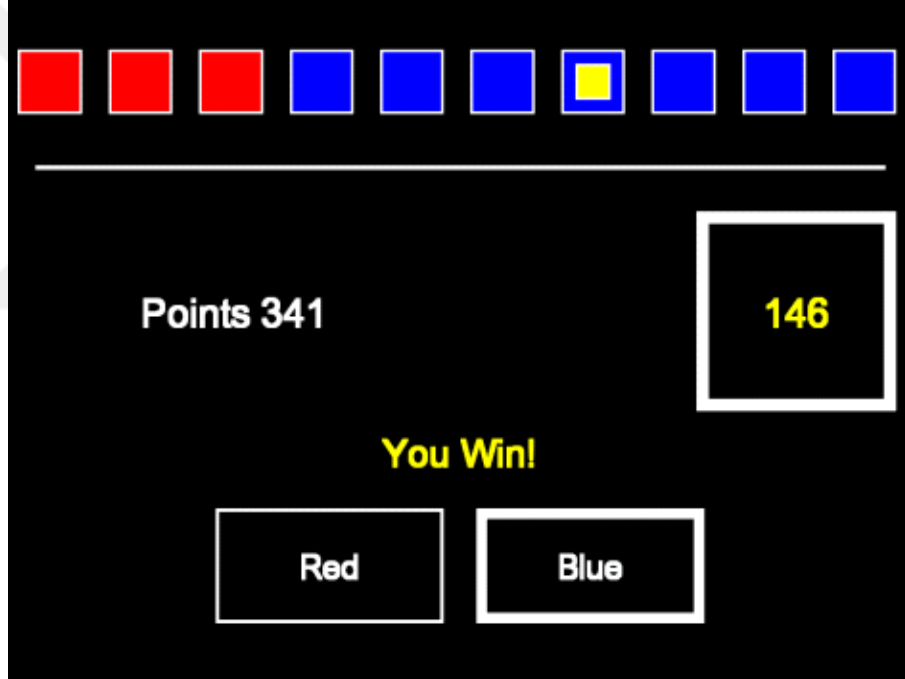
SST Toplam Doğru (Total Correction Stop and Go): Yap denemelerindeki doğru yanıtlar ile dur denemelerinde inhibe edilmiş cevapları gösterir. Yüksek olması iyidir.

3.2.4.3. CANTAB CGT: Cambridge Kumar Ödevi (yaklaşık 20 dakika)

Cambridge Kumar Ödevleri, öğrenme bağlamı dışındaki karar alma ve risk alma davranışını değerlendirir. Diğer kumar görevlerinden farklı olarak, CGT risk almayı dürtüsellikten ayırır, çünkü yükselen bahis durumunda riskli bahis yapmak isteyen katılımcı bahisin görünmesi için sabırla beklemek zorundadır.

Test, kısa süreli bir alıştırma evresiyle başlar. Alıştırma evresinde, test uygulayıcısı kişiye yönergeleri bildirir. Kişiden bilgisayar ekranının üst kısmında görünen ve her aşamada farklı oranlarda beliren kırmızı ve mavi kutulardan birinin altına saklanan sarı kutuyu bulmaya yönelik bir tahminde bulunması istenir.

Tahminde bulunduğunda ekranın alt tarafında görünen kırmızı veya mavi yazısına tıklaması istenir. Testin başında kişiye bilgisayar tarafından 100 puan verilir ve kişiden doğru tahminlerde bulunarak bu puanı arttırması istenir. Kişi sarı kutuyu bulmaya yönelik seçimini yaptıktan sonra, ekranın sağ tarafında bahis çıkmaya başlar. Testin ilk bölümünde bahisler artan sırayla, ikinci bölümünde azalan sırayla görünür. Artan bölümde kişinin toplam puanının %5'i ile başlar, bekledikçe % 25, % 50, % 75, % 95 oranında artar. Azalan bölümdeyse % 95, % 75, % 50, % 25, % 5 şeklinde görünür. Kişi bu değişen bahis oranlarında, ne kadar risk almak istiyorsa, o noktada bahis kutusunun üstüne tıklar ve bahsi o puanda durdurur. Sarı kutunun yeriyle ilgili tahmini doğruysa, durdurduğu bahis miktarı kendi puanına eklenir, tahmini yanlışsa bahis miktarı kendi toplam puanından düşer.



Şekil 3: CANTAB Cambridge Kumar ödevinin görseli

Cambridge Kumar Testi'nde Ölçülen Parametreler;

CGT Gecikme Kaçınanlığı (Delay Aversion): Bekleyemeyen ve beklemek istemeyen kişilerin; azalan sıralamada, artan sıralamaya göre daha yüksek puanlarda oynama eğilimi gösterir. Artan kumar denemeleri için hesaplanan risk alma ölçümünün, azalan denemeler için hesaplanan risk alma ölçümünden çıkarılmasıyla hesaplanır. Daha yüksek puan, daha fazla gecikmeden kaçınmayı gösterir. Yüksek

skorlar daha fazla gecikme kaçınanlığını gösterir.

CGT Muhakeme zamanı (Deliberation Time): Renkli kutucukların gösterilmesinden, kişinin hangi kutucuğa bahis oynadığına kadar geçen süredir. CGT'te gecikmenin kişi için bilgi edinmesini sağlayan bir test olmamasına rağmen, hızlı kararlar refleks dürtüsellüğün bir göstergesidir. Düşük puanlar daha iyidir.

CGT Risk Alma (Risk Taking): Bu ölçüm, kişinin kaybetme şansından daha fazla kazanma şansı elde ettiği kumar testi denemeleri için risk oluşturmayı seçtiği toplam puanın ortalama oranını rapor eder. Düşük puan daha iyi self kontrolü gösterir.

CGT Karar vermenin kalitesi (Quality of Decision Making): Kişinin olma olasılığı yüksek olan olası sonuçlar üzerinde yaptığı bahislerin yani muhtemel sonuç üzerinde kumar oynamayı seçtiği ellerin oranıdır. Yüksek skor daha iyidir.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ Standart sapma ve medyan interquartile range (25-75 persantil) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. İki ölçümsel verinin korelasyonun incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı versiyon20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamıza SBU Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi AMATEM Kliniğinde yatarak tedavi gören 40 opiyat bağımlısı, 40 sentetik kannabinoid bağımlısı hasta ve araştırmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Gruplar dikkat, dürtüsellik ve öğrenme açısından CANTAB bataryasıyla değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Katılımcıların tamamı erkek birey olarak seçilmiştir.

4.1 Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik özellikleri incelenmiştir. Çalışma gruplarına göre katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde opiyat grubunun ortalama yaşı 28, 0, SK grubunun 29.0, kontrol grubunun 29.0 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; opiyat grubunun ortalama yaşı 28, 0, SK grubunun 29.0, kontrol grubunun 29.0 olarak saptanmıştır.

Medeni hali bekâr olanların oranı %61, 3, evli olanların oranı %32, 8, boşanmış olanların oranı %5, 9'dur. Çalışanların oranı %56, 3, ilkokul mezunu olanların oranı %43, 7'dir. Opiyat grubunun %57'si, SK grubunun %40'ı beşinci sınıftan sonra okula devam etmemiştir. Çalışmamızda opiyat kullanıcılarında yasal sorun yaşama oranı %38, 2 iken, SK grubunda bu oran %59, 6'dır. SK kullanıcılarının %57, 5'inin, opiyat kullanıcılarının %70'inin 2000 TL ve altında düşük gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Düşük gelir düzeyine sahip olduğu görülmüştür (2000 tl ve altı). Katılımcıların ailelerindeki psikiyatrik hastalık ve bağımlılık öykülerinin benzer olduğu dikkat çekmektedir. Daha detaylı bilgi Tablo:1 de sunulmaktadır. Her iki grubun sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. ($p>0, 05$)(Tablo 1)

Tablo 1.Çalışmaya katılan kişilerin çalışma gruplarına göre sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi

		Grup						P
		Opiyat		SK		Kontrol		
		n	%	n	(%)	n	(%)	
Yaş*		28,0	24,0-32,5	29,0	26,0-34,0	29,0	26,0-34,0	0,696 ^a
Eğitim Durumu	İlk-orta	28	70,0	30	(75)	23	(58,9	0,118 ^a
	Lise	11	27,5	7	(17,5)	13	(33,3)	
	Üniversite ve üst ü	1	2,5	3	(7,5)	3	(7,7)	
Medeni Durum	Bekar	25	62,5	21	(52,5)	27	(69,2)	0,462 ^a
	Evli	13	32,5	17	(42,5)	9	(23,1)	
	Dul-boşanmış-ayrı yaşıyor	2	5,0	2	(5,0)	3	(7,7)	
Kiminle Yaşıyor	Yalnız	1	2,5	1	(2,5)	1	(2,6)	0,295 ^a
	Ailesi ile	34	85	38	(95)	38	(95)	
	Akraba-arkadaş ile	5	12,5	1	(2,5)	1	(2,6)	
Çalışma Durumu	Evet	20	50,0	24	(60,0)	23	(59,0)	0,612 ^b
	Hayır	20	50,0	16	(40,0)	16	(41,0)	
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	33	86,8	34	(89,5)	36	92,3	0,737
	Var	5	13,2	4	(10,5)	3	7,7	
Yasal sorun	Yok	21	61,8	15	(40,5)	38	95	0,074
	Var	13	(38,2)	22	(59,5)	2	5	

^aFisher testi, ^b Kikare testi

Çalışmaya katılan madde kullanıcılarında ilk kullanım maddesi esrar olanların oranı %78,8, esrar dışı madde olanların oranı %21,3'tür. Madde kullanım sıklığı hergün olanların oranı %95,0, opiyat gurubunda her gün madde kullanım sıklığı %100 iken, SK grubunda %90 olup gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$)(Tablo 2)

Tablo 2. Çalışmaya katılan madde kullanıcılarının madde kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup				p
		Opیات		SK		
		n	(%)	n	(%)	
İlk kullanım maddesi	Esrar	29	(72,5)	34	(85,0)	0,172 ^a
	Esrar dışı madde	11	(27,5)	6	(15,0)	
Madde kullanım sıklığı	Her gün	40	(100,0)	36	(90,0)	0,116 ^b
	Diğer	0	(,0)	4	(10,0)	

^aFisher testi, ^b Kikare testi

Çalışmaya katılan madde kullanıcılarının bağımlılık profil indeksi (BAPİ) karşılaştırılmıştır. Opiyat kullananlarda motivasyon ortanca değerinin, Sentetik Kannabinoid kullananlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p: 0,028$). Diğer değişkenlerle madde kullanıcıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışmaya katılan madde kullanıcılarının Bağımlılık Profil İndeksinin (BAPİ) karşılaştırılması

	Grup						p*
	Opiyat			SK			
	Ortanca	IQR		Ortanca	IQR		
Madde kullanım özellikleri	2,73	(2,27 -3,73)		2,45	(2,27 -3,64)		0,359
Tanı	16,00	(12,50 -20,00)		15,50	(10,75 -19,75)		0,654
Yaşam üstüne etkileri	29,00	(23,50 -35,50)		29,00	(21,50 -36,00)		0,680
Şiddetli istek	12,00	(8,00 -14,00)		11,50	(8,00 -13,50)		0,304
Motivasyon	11,00	(9,00 -12,00)		10,00	(9,00 -11,00)		0,028
BAPİ toplam puanı	14,01	(11,28 -16,03)		13,58	(9,80 -15,57)		0,308

Mann Whitney u testi, IQR Interquartilerange

4.2 Nörokognitif Testlere Ait Bulgular

Katılımcıların nörokognitif işlevleri post hoc analizlere göre karşılaştırılmıştır (Tablo 4). Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında PAL toplam hata sayısı ortanca değerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, SK ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). ($p<0,001$). Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında PAL ilk hamle başarı skoru ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST SSRT (son yarı) dur sinyali reaksiyon zamanı ortanca değerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST yap denemelerinin reaksiyon zamanı ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST Toplam Doğru sayısı ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid

gruplarında SST başarılı durmaların oranı (son yarı) ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST Dur Sinyal Gecikmesi ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında CGT Gecikme Kaçınanlığı ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında CGT karar verme kalitesi ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük, opiyat grubunda sentetik kannabinoid grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Diğer değişkenlerle anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) Detaylı bilgi Tablo 4'te sunulmaktadır.

Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında PAL toplam hata sayısı ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, SK ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında PAL ilk hamle başarı skoru ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST SSRT (son yarı) dur sinyali reaksiyon zamanı ortalanca değerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST yap denemelerinin reaksiyon zamanı ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST SST Toplam Doğru sayısı ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST başarılı durmaların oranı (son yarı) ortalanca değeri, kontrol grubuna göre daha

düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında SST SST Dur Sinyal Gecikmesi ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında CGT Gecikme Kaçınanlığı ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, sentetik kannabinoid ile opiyat grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan kişilerde opiyat ve sentetik kannabinoid gruplarında CGT karar verme kalitesi ortanca değeri, kontrol grubuna göre daha düşük, opiyat grubunda sentetik kannabinoid grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Diğer değişkenlerle anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) Detaylı bilgi Tablo 4’te sunulmaktadır.

Tablo 4. Çalışmaya alınan grupların nörokognitif işlevlerinin karşılaştırılması

	Grup									p*
	Opiyat			SK			Kontrol			
	Ortanca	IQR		Ortanca	IQR		Ortanca	IQR		
PAL toplam hata sayısı	15,5	(10,50	-27,50)	31,00	(21,00	-41,00)	3,50	(2,00	-9,00)	<0,001
PAL ortalama başarı skoru	1,78	(1,50	-2,50)	2,25	(1,94	-2,44)	1,25	(1,13	-1,60)	<0,001
PAL ilk hamle başarı skoru	15,0	(11,50	-18,00)	13,50	(9,50	-17,00)	23,00	(18,00	-24,00)	<0,001
SST SSRT (son yarı) dur sinyali reaksiyon zamanı	202,28	(164,63	-250,35)	259,59	(202,34	-518,79)	150,30	(128,08	-171,76)	<0,001
SST git denemelerinin reaksiyon zamanı	439,0	(373,50	-519,00)	352,75	(333,00	-518,00)	511,00	(421,75	-658,25)	<0,001
SSTdur-git denemelerinde toplam doğru sayısı	275,00	(268,00	-279,00)	265,50	(232,50	-278,00)	284,00	(279,50	-293,00)	<0,001
SST Başarılı durmaların oranı (son yarı)	,46	(0,40	-,53)	,35	(0,10	-,46)	,58	(0,55	-,68)	<0,001
SST SSD (50%) (son yarı) dur sinyal gecikmesi	244,8*	(170,75	-314,98)	120,65	(-190,00	-306,19)	348,54	(283,79	-499,01)	<0,001
CGT müzakere süresi	2549,35	(1967,61	-3514,9)	2662,42	(2319,63	3095,44)	2191,71	(1798,02	3022,25)	0,320
CGT hazzı erteleme (6:4)	,47	(0,28	-,68)	,36	(0,26	-,67)	,13	(0,04	-,26)	<0,001
CGT Risk alma	,58	(0,49	-,69)	,59	(0,48	-,74)	,58	(0,49	-,67)	0,620
CGT Karar verme kalitesi	,87	(0,77	-,96)	,67	(0,44	-,85)	,97	(0,91	-1,00)	<0,001

*Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile range

Çalışmaya katılan kişilerin madde kullanım süresi ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyon incelenmiştir. Madde kullanım süresi ile PAL toplam hata sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho: 0,413 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile PAL ortalama başarı skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho: 0,275 $p<0,013$). Madde kullanım süresi ile PAL ilk hamle başarı skoru arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,234 $p<0,037$). Madde kullanım süresi ile SST SSRT (son yarı) dur sinyali reaksiyon zamanı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho: 0,417 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile SST git denemelerinin reaksiyon zamanı arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,417 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile SST dur-git denemelerinde toplam doğru sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,491 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile SST Başarılı durmaların oranı (son yarı) arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,442 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile SST SSD (50%) (son yarı) dur sinyal gecikmesi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,434 $p<0,001$). Madde kullanım süresi ile CGT Karar verme kalitesi arasında negatif yönde çok güçlü düzeyde anlamlı korelasyon vardır (rho:-0,852 $p<0,001$).

Tablo 5.Çalışmaya katılan kişilerin madde kullanım süresi ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyonun incelenmesi

	Madde kullanım süresi (yıl)	
	rho	p*
PAL toplam hata sayısı	0,413	<0,001
PAL ortalama başarı skoru	0,275	0,013
PAL ilk hamle başarı skoru	-0,234	0,037
SST SSRT (son yarı) dur sinyali reaksiyon zamanı	0,417	<0,001
SST git denemelerinin reaksiyon zamanı	-0,417	<0,001
SST dur-git denemelerinde toplam doğru sayısı	-0,491	<0,001
SST Başarılı durmaların oranı (son yarı)	-0,442	<0,001
SST SSD (50%) (son yarı) dur sinyal gecikmesi	-0,434	<0,001
CGT müzakere süresi	0,178	0,114
CGT hazzı erteleme (6:4)	0,115	0,309
CGT Risk alma	-0,053	0,644
CGT Karar verme kalitesi	-0,852	<0,001

*Spearman korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda SK kullanım bozukluğu olanlar, opiyat kullanım bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kontroller olmak üzere üç grup oluşturulmuş; CANTAB nöropsikoloji bataryası kullanılarak yürütücü fonksiyonlar ve dürtüsellik açılarından gruplar karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda, toplam madde kullanım süreleri ile frontal işlevler arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Ek olarak; SK ve opiyat grupları hasta bağımlılık profilleri, aile özellikleri, eşlik eden psikopatolojileri ve diğer maddeleri kullanım özellikleri açılarından karşılaştırılmıştır.

5.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda madde kullanan olguların eğitim düzeyi ve çalışma durumları birbirleriyle benzer özellikler göstermektedir. Opiyat grubunun %57'si, SK grubunun %40'ı; 5. Sınıftan sonra okula devam etmemiştir. Üniversite eğitimine devam eden olguların oranı yalnızca %3, 6'dır. Bu sonuç, olguların çok büyük bir kısmının eğitimlerinin yarıda kaldığını göstermektedir. Okuldan kaçma, davranım bozukluğu gibi okula devam problemleri oluşturan durumlar, madde kullanım riskini artırabildiği gibi bazen de madde kullanımına başlama, okul devamlılığını sekteye uğratmakta ve eğitim hayatının sonlanmasına neden olabilmektedir. Castellanos ve arkadaşlarının, kannabinoid kullanıcıları ile (ilgili bir derlemesinde), kannabinoid kullanımının bilişsel bozulmalar ile ilişkisi bulunması nedeniyle, olguların değerlendirilmesinde ders başarısı ve lise mezuniyeti ölçütlerinin önemli olduğu belirtilmiştir. (61). Bu sonuçlar eğitim düzeyinin düşük olmasının bağımlılık için zemin oluşturduğu düşüncesini desteklemektedir (110). Yapılan birçok çalışmada madde bağımlıları arasında işsizlik oranının %12-38 arasında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm olgular içerisinde işsizlik oranı %43, 7 olarak saptanmıştır. (110)

Araştırmamızda ilk kullanılan maddenin %78, 8 oranla esrar olduğu tespit edilmiştir. Genellikle eroin, kokain gibi maddelerin yüksek bağımlılık potansiyeli taşıyor olması nedeniyle kişiler, öncelikle daha az bağımlılık potansiyeli olduğu düşünülen maddeler ile madde kullanımına başlamaktadır. Sentetik kannabinoidlerin; eroine benzer şekilde; kullanıcıların ilk kullandığı madde olmaması; aynı zaman da

her iki grupta da her gün madde kullanım oranlarının çok yüksek olması, sentetik kannabinoidlerin de tıpkı eroin gibi yüksek bağımlılık potansiyeli taşıdığını düşündürtebilir. Bu nedenle sentetik kannabinoidlerin yoksunluk bulguları ve bağımlılık potansiyelleri ile ilgili yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda aile gelir düzeyleri açısından çalışma gruplarının benzer özellikler taşıdığı saptanmıştır. Sentetik Kannabinoid kullanıcılarının %57, 5'inin, opiyat kullanıcılarının %70'inin düşük gelir düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız, Türkiye'de düşük gelir düzeyine sahip kişilerde daha yüksek oranda madde kullanımının görüldüğünü belirten çalışmalarla uyumludur (106).

Psikoaktif madde kullanımı ve suç işleme arasındaki yakın ilişki öteden beri bilinmektedir. Amerika ve Avrupa'da yapılan birçok araştırma, madde bağımlılığı ile suç işleme arasındaki bu ilişkiyi incelemiştir (96, 111, 112, 113). Ne var ki ülkemizde söz konusu ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır (114). Bütün bu araştırmalarda madde kullanımı ile suç arasında bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızda opiyat kullanıcılarında yasal sorun yaşama oranı 38,2 iken, sentetik kannabinoid grubunda bu oran 59,6 'dır. SK kullanıcılarında bu oranın daha yüksek olduğu dikkat çekmekte ancak iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Madde kullanan grupların bağımlılık profil indeksi karşılaştırıldığında, opiyat kullananlarda motivasyon ortanca değerinin, sentetik kannabinoid kullananlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonucun elde edilmesinde, beklenen durumlardan biri veri topladığımız hasta grubunun özellikleri olabilir. Hasta grubunun çoğu yatan hasta grubudur. Hastanede yatan madde bağımlılığı olan hastaların ise özellikle arınma dönemlerini atlattıktan sonra yatış dönemleri esnasında madde kullanma isteklerinin daha az olduğu bilinmektedir. Hem madde isteklerinin azalmış olması hem de uygulanan tedavi ile bağlantılı olarak motivasyonlarında geçici de olsa artışlar olabilir (92). Diğer değişkenlerle madde kullanıcıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) Çalışmaya katılan kişilerin çalışma gruplarına göre ailede psikiyatrik hastalık varlığı karşılaştırılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)

Nörokognitif işlevler bireylerin yaş ve eğitim düzeyi ile değişkenlik

gösterebildiğinden, çalışmamızda her üç ayrı grubun da yaş ve eğitim düzeyi açısından birbirine benzer olmasına dikkat edildi. Araştırmamız; çalışmaya katılan bireylerin; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, eşlik eden psikopatolojiler açısından birbiriyle benzer olduğunu göstermektedir. Araştırmamızda; olguların medeni hali, kim ile yaşadığı özellikleri açılarından da üç grubun da birbiriyle benzer özellikler taşımakta olduğu saptanmıştır. Grupların; sosyodemografik özellikleri, psikiyatrik komorbiditeleri açısından birbirine benzer olması grupların frontal işlevleri ile ilgili yaptığımız karşılaştırmaların güvenilirliğini artırmaktadır.

5.2 Frontal İşlevler ile İlgili Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1. Öğrenme ve madde kullanımının ilişkisi

Araştırmamızda öğrenme ve vizospasyal işlevleri değerlendirmek için CANTAB Eşleştirilmiş Çağrışımsal Öğrenme (PAL) testleri kullanılmıştır.

Literatürde madde kullanıcılarında hafıza ve öğrenmedeki farklılıkları inceleyen çeşitli çalışmalarda kannabinoid kullanıcıları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kronik kannabis kullanımının bilgi kodlama, depolama ve öğrenmeyi bozduğuna dair kanıtlar vardır.

Medina ve arkadaşları 2007’ de yaptıkları bir çalışmada (67) kannabinoid kullanıcılarında bilgi depolamada bozulma saptamıştır.

Jacobsen ve arkadaşları 2007 de yaptıkları bir çalışmada (115) çalışma belleği ve sözel öğrenmede kannabis kullanıcılarında bozulma saptamışlardır.

Hanson ve ark. (2010) kannabis kullanıcılarının çalışma belleğindeki bozulmanın sağlıklı kontrollerden daha çok olduğu saptanmıştır.

Literatürde kannabis kullanıcılarının vizo-sipasyal bellek işlevleri hakkında yapılmış az çalışma vardır ve bunlar çelişkili sonuçlar içermektedir (66).

Opiyat bağımlıları ile yapılan çalışmalarda da, opiyat kullanıcılarının çalışma belleği, bilgi kodlama ve öğrenmede olan bozulmalarının sağlıklı kontrollerden daha çok olduğu bildirilmektedir; (2, 68) ancak eroinin “last-stage drug” olması nedeni ile sadece eroine spesifik kognitif yan etkilerin saptanması zordur, bu nedenle genellikle başka madde kullanıcıları ile kıyaslama çalışmaları yapılmaktadır. Opiyat

kullanıcıları literatürde amfetamin kullanıcıları, alkol bağımlıları, patolojik kumarbazlar ve metadon kullanıcıları ile sık karşılaştırılmıştır. (2, 4, 69)

Ornstein ve arkadaşlarının 2000'de yaptıkları tercih maddesi amfetamin ve eroin olan hasta gruplarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, kronik amfetamin ve eroin kullanıcılarının sözel akıcılık ve temporal lob fonksiyonlarına duyarlı bellek testlerinde kontrol grubuna oranla daha kötü bir performans gösterdikleri saptanmıştır (74).

Fishbein ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada; alkol bağımlıları, opiyat bağımlıları ve sağlıklı kontrol gruplarının öğrenme ve vizosapsyal bellek işlevlerinin karşılaştırılmasında CANTAB PAL testi uygulanmıştır. CANTAB PAL toplam hata sayısı, opiyat grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (69).

Araştırmamızda her iki madde kullanan grupta PAL toplam hata sayısı ortanca değerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve madde kullanan grupta PAL ilk hamle başarı skoru ortanca değerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Bu fonksiyonların yönetildikleri nöroanatomik alanlar göz önünde bulundurulduğunda; bu işlevlerdeki bozulma DLPFK, ve hippokampal alanda bir takım defisitler olabileceğine işaret eder (70, 71, 72, 73).

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında farklı maddelerin kronik kullanımlarının, reseptörlerin kortikal ve subkortikal yapılardaki dağılımları ile ilişkili olabilecek farklı bilişsel bozukluk paternlerine yol açabileceği vurgulanmıştır (74, 77). Bu nedenle, farklı ilaçların kötüye kullanımının, hem ayrı ayrı hem de birbiriyle ilişkili olan bu frontal işlev bileşenlerini seçici ve yaygın olarak bozabileceği belirtilmektedir (77).

Araştırmamızda PAL toplam hata sayısı ve PAL ilk hamle başarı skoru parametrelerine bakıldığında sentetik kannabinoid ile opiyat gruplarının sonuçlar istatistiksel olarak benzerdir.

5.2.2. Dürtüsellik madde kullanımı ile ilişkisi

Çalışmamızda, dürtüsellik davranışını ölçmek amaçlı CGT (bilişsel

dürtüsellik) ve SST (motor dürtüsellik) testi kullanılmıştır.

Literatürde kannabisin de opiyatın da bilişsel dürtüsellığı bozduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Verdejo–Garcia'nın 2007'de yaptığı kannabis kullanıcıları, kokain kullanıcıları ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada, kannabis kullanıcıları ile kokain kullanıcılarının karar alma ve risk alma davranışı benzer olarak saptanmışken; kannabis kullanıcılarının bilişsel dürtüsellğinde kontrol grubuna göre belirgin bozulma vardır (78).

Clark ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı bir çalışmada kannabis kullanıcılarının karar alma ve skorlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptanmıştır. Çalışmada kannabis kullanıcılarının karar alma kalitesinin de daha düşük olduğu saptanmıştır (66).

Fishbein ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı bir çalışmada opiyat kullanıcılarının karar alma ve bilişsel dürtüsellik skorlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptanmıştır (2).

Madden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da opiyat bağımlılarının şimdiki küçük ödülü sonraki büyük ödüle anlamlı şekilde daha fazla tercih ettikleri bulunmuştur. Bu bulgu da bağımlılığın doğasına ilişkin var olan dürtüsellığın bilişsel testlerde de kendini gösterdiğine ilişkin olarak yorumlanabilir. (86).

Araştırmamızda her iki madde kullanıcısı grupta; CGT gecikme kaçınanlığı ortanca değerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. CGT'de gecikme zamanının uzaması, kişinin doğru karar verebilmek için bilgi edinmesi boyunca geçen süredir. Gecikme kaçınanlığı da bekleyemeyen ve beklemek istemeyen kişiler; azalan sıralamada, artan sıralamaya göre daha yüksek puanlarda oynayacaklardır. Artan ve azalan bahis denemelerinden, her biri için ayrı risk alma ölçütünün çıkarılmasıyla elde edilen değerdir.

Hızlı kararlar dürtüsellığın yansımalarının göstergesidir.

Rogers ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmalarında, opiyat bağımlılarının sağlıklı kontrollere göre daha dezavantajlı kararlar aldıklarını ve karar alma sürelerinin de daha uzun olduğunu tespit etmiştir (69). Karar almanın süresi uzadığında alınan riskin düşük olması beklenirken; opiyat grubunun daha uzun sürelerde daha dezavantajlı kararlar almış olması karar verme kalitesinin

düşüklüğünün bir göstergesi olabilir. Bizim araştırmamızda madde kullanıcıları ile sağlıklı grup arasında karar alma süresi açısından istatistiksel bir fark saptanmamış olsa bile, CGT karar verme kalitesi ortanca değerinin, kontrol opiyat grubunda sentetik kannabinoid grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. SK kullanıcılarının daha düşük performans sergilemesi ve diğer bilişsel dürtüsellik açısından opiyat kullanıcıları ile benzer performans sergilemeleri nedeniyle; sentetik kannabinoidin de en az opiyatlar kadar karar verme kalitesini bozduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmamızda kontrol grubunun sağlıklı karar verme kalitesi ortanca değeri anlamlı olarak madde kullanıcılarından daha yüksek tespit edilmiştir.

Literatürde kannabis kullanımının motor reaksiyonları bozduğu ve motor dürtüsellliği arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu durumun reaksiyon süresi ile mi yoksa karar verme kalitesi ile mi ilgili olduğu netleştirilememiştir (66).

Pillay ve arkadaşlarının 2008’ de yaptıkları bir çalışmada, kannabis kullanımının üzerinden 28 gün süre geçmesine rağmen motor reaksiyonlardan sorumlu kortikal aktivitede azalmanın devam ettiğini saptamışlardır (116).

Medina ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları bir çalışmada, kannabis kullanıcılarının psikomotor fonksiyonlarının kontrol grubuna göre daha bozuk olduğu saptanmıştır (67).

Baldacchino ve arkadaşlarının nöropsikolojik işlevleri araştırdığı bir çalışmada karışık opiyat kullanıcılarında (eroin, metadon ve diğer opiyat); bilişsel dürtüsellik (risk alma), bilişsel esneklik ve sözel işlem belleğinde, sağlıklı kontrol grubuna oranla orta derecede bozulmalar olduğunu vurgulamıştır. Motor dürtüsellik ölçümlerinde, eroin grubu sağlıklı kontrollere göre daha çok görev hatası yapmıştır. Eroin grubu ve metadon grubu, sağlıklı kontrollere göre bilişsel, motor ve refleks dürtüsellik ölçümlerinde anlamlı derecede bozulmuş sonuçlar göstermişlerdir (80).

Fishbein ve arkadaşlarının 2006’da yaptığı bir çalışmada opiyat kullanıcılarının motor dürtüsellik skorlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bozulma olduğu saptanmıştır (2).

Araştırmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak yanıt inhibisyonu ve motor dürtüsellüğün değerlendirildiği CANTAB-SST ölçümünde de hasta grupları, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede başarısız saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Araştırmamızda her iki maddenin bağımlılığının dürtü kontrolü üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca sonuçlarımız SK ya da eroin bağımlısı bir kişinin daha iyi planlanmış ve uygun sosyal davranışlar için dürtüyü engelleme yeteneğinin olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Literatürde iki farklı maddenin frontal işlevler üzerindeki etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, farklı maddelerin farklı bölgelerde işlevsiz aktivasyona neden olabileceği gösterilmekle birlikte nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı maddelerin klinik görünümde benzer işlev bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir. Bu durumun nedeninin nöropsikolojik testlerin; dikkatin farklı yönlerini, bellek süreçlerini ve yürütme işlevlerini değerlendirerek, daha fazla parçanın birbirine uymasını sağlaması; ek olarak; beyin görüntüleme çalışmalarının, nöropsikolojik testlerle gösterilen minimal defisitleri saptamaya yetecek kadar duyarlı olmaması ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (51). Araştırmamızda sentetik kannabinoid ve eroin kullanıcılarının çoğu frontal işlev açısından benzer performans sergilemiş olması bu nedenle gerçekleşmiş olabilir.

Tüm bu bilgilerin ışığında hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre bilişsel ve motor dürtüsellik alanlarında daha başarısız olmaları, bu kişilerin tedavi planlamalarında dikkat edilmesi gereken bir konudur. Bu kişilerin davranış kontrollerinin kötü olması nedeniyle yaşantılarıyla ilgili karar verirken olası riskleri doğru değerlendiremeyecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Rehabilitasyon süreçlerinde daha somut ve yapılandırılmış yaklaşımların seçilmesi ve uzun vadeli planlama yapılırken destekleyici yaklaşılması bu kişilerin tedavide daha uzun kalmalarına yardımcı olabilir.

5.2.3 Frontal işlevlerin madde kullanım süresi ile ilişkisi

Bolla ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı bir çalışmada, kannabis kullanım süresi uzadığında karar almanın bozulduğu ve beyin aktivitesinde değişimler olduğunu gözlenmiştir. Araştırmamızda da bu sonucu destekler nitelikte SK kullanım süresi ile CGT Karar verme kalitesi arasında negatif yönlüve çok güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon vardır.

Araştırmamızda SK total kullanım süresi arttıkça bilişsel dürtüsellik ve karar verme kalitesinin kötüleştiği bulunmuştur. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde kannabinoidlerin neden olduğu yürütücü fonksiyon defisitlerinin maruz kalınan doz, kronik kullanım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (87).Castaneto ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan bir derleme çalışmasında; SK'lerin uzun dönemli etkilerinin yaş, doz ve maruz kalma süresinden etkilendiği belirtilmiştir (55).

Zhang ve arkadaşları, opiyat bağımlıları ile yaptıkları bir çalışmada, arındırma tedavisini takiben sürdürüm tedavisi almaksızın takip edilen hastaları remisyon sürelerine göre gruplara ayırmış ve karar verme, dürtüsellik, çalışma belleği, dikkat ve psikomotor hız alanlarında karşılaştırmıştır (81). Sonuçta 24 ay ve daha uzun süredir madde kullanmayan/ remisyonunda olan dışındaki bireylerin sağlıklı kontrollere göre karar verme yetisinin bozuk olduğu saptanmıştır. Yirmi dört ay ve daha uzun süredir remisyonunda olan grubun ise karar verme yetisinin kontrol grubu ile benzer olduğu, ancak stres altında bu yetinin bozulduğunu saptamışlardır. Tüm hasta grupları sağlıklı kontrollere göre, Barrat Dürtüsellik Ölçeği'nde, stres etkisiz olsa bile daha yüksek puan almıştır. Bu çalışma, bilişsel dürtüsellikte temiz kalma süresi arttıkça düzelme olabileceğini göstermektedir (81).

Verdejo-Garcia ve arkadaşlarının kokain, eroin ve ekstazi kullanıcısı gibi çoklu madde kullanımı olan olgularla ilgili yaptıkları bir çalışmada; bu maddelerin neden olduğu dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkili yürütücü işlev bozukluğunun derecesinin kullanım süresi ile arttığı ve bozulmaların zamanla nispeten devam ettiği belirtilmiştir (3).

Her iki madde kullanıcısı grupta da madde kullanım süresi uzadıkça; öğrenme, bilişsel dürtüsellik ve motor dürtüsellikte (tüm testler ve subtestlerinde) bozulmanın arttığı görülmektedir. Bu bozulmaların geri dönüşlü olup olmadığına dair net bilgiler yoktur. Bununla birlikte remisyon süresi ile bilişsel fonksiyonların arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, remisyon süresi uzasa dahi bilişsel işlevlerin düzelmediğini belirten çalışmalar da vardır. Yapılan bir çalışmada 0-3 ay, 3 ay-1 yıl ve 1 yıldan uzun süredir tedavi altında olan opiyat kullanım bozukluğu tanımlı hastalar, bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında uzun süreli bellek ve odaklanmış dikkat dışında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (85).

Yine esrarla ilgili yapılan çalışmalarda; esrar kullanımını bıraktıktan 1 ay sonra, olguların yürütücü fonksiyonları tekrar değerlendirildiğinde; sözel öğrenme, sözel çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, motor hız ve el becerisi ile ilgili defisitlerinin devam ettiği gösterilmiştir (54,88).

Madde bağımlılığı tedavisi için yürütülen girişimsel programların başarısı kişinin yürütücü işlevleriyle doğrudan ilintilidir. Bağımlılıkla ilişkili bozuklukların tedavisi, çalışma belleği, problem çözme ve soyut akıl yürütme gibi bilişsel gereksinimlere ihtiyaç duyan bir çok müdahale türünü barındırır. Kognitif defisitler; daha kötü klinik progresyon seviyeleri, tedaviye daha düşük bir katılım düzeyi ve daha yüksek tedavi bırakma oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalar; arzu edilen hedeflere yönelme, kendilerini motive etme, anında bir ödül içermeyen hedeflere dayalı davranışları planlama ve uygunsuz dürtüsel tepkileri engelleme gibi beceriler konusunda desteklenmelidir. Bu bulgular, iyileşme sürecini etkileyebileceği için bireylerin yönetici işlev fonksiyonlarındaki bozulmaların tespitinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Sentetik kannabinoid ve opiyatların beyin işlevleri üzerindeki etkileri ve özellikle yürütücü işlevler üzerindeki etkileriyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Yine ergenlerde bu iki maddenin bırakılmasından sonra bilişsel fonksiyonların düzelip düzelmediği ya da ne kadarının geri döndüğü bilinmemektedir. Bu alanla ilgili nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmaların sayısı yeterli değildir, mevcut çalışmalar arasında da metodolojik farklılıklar mevcuttur. Bu çalışmaların sayısının ve kapsamının artırılması gelecekteki çalışmalar için bir hedef olacaktır. Sentetik kannabinoid ve opiyat kullanım miktarının artmasıyla bilişsel işlev bozulmaları arasındaki ilişkinin saptanması için konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hangi maddenin hangi alanlar üzerinde etki gösterdiği ile ilgili bilgilerimizin genişletilmesi amacıyla bu çalışmaların eş zamanlı olarak beyin görüntüleme çalışmalarıyla da desteklenmesi gerekmektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Araştırmamızın kesitsel olarak ve kısıtlı sayıda, yalnızca erkek hastalarla yapılabilmiş olması önemli kısıtlılıklarıdır. Diğer bir kısıtlılık, olgulardan madde kullanımı geçmişleri ile ilgili bilgilerin sözel olarak alınmış olmasıdır, ve SK kullanan hastaların hangi çeşit sentetik kannabinoid kullandığının tespit edilememiş olmasıdır. Araştırmamızdaki opiyat kullanım bozukluğu hastalarının çoğunun geçmişte eroin dışı madde kullanımlarının olması, hasta grubunun ilk ve tek madde olarak eroin kullanan hastalardan oluşturulamaması çalışmamızın diğer kısıtlı noktalarıdır. Örneklemimizin sadece büyük bir dal hastanesinin AMATEM kliniğine başvuran hastalar arasından seçilmesinin bölgesel bazı farklılıkların saptanamamasına sebep olacağı düşünülebilir. Bu faktörler göz önünde bulundurularak gelecekte tasarımlanacak yeni çalışmalar, elde edilecek verilerin geçerlilik ve çeşitliliğini artıracaktır.

6. SONUÇLAR

1. Opiyat kullanım bozukluğu ve Sentetik Kannabinoid kullanım bozukluğu tanıli hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında öğrenme ve dürtüsellik davranışında anlamlı derecede bozulma saptanmıştır.

2. Opiyat kullanım bozukluğu ve Sentetik Kannabinoid kullanım bozukluğu tanıli hastalar arasında öğrenme ve dürtüsellik davranışı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3. Madde kullanıcısı olan her iki grupta da madde kullanım süresi uzadığında; öğrenme ve dürtüsellik davranışındaki bozulmanın arttığı saptanmıştır.

4. Opiyat kullanım bozukluğu tanıli hastalarda SK kullanım bozukluğu olan hastalara oranla karar verme kalitesi daha yüksek saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Petry, N. M., Bckel, W. K. (1999). Therapeut c all ance and psych atr c sever ty as pred ctors of complet on of treatment for op o d dependence. *Psych atr c Serv ces*, 50(2), 219-227
2. Fishbein, D. H., Krupitsky, E., Flannery, B. A., Langevin, D. J., Bobashev, G., Verbitskaya, E., ... Tsoy, M. (2007). *Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 25–38.doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.02.015
3. Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90(1):2–11.
4. Zinkernagel, C., Naef, M.R., Bucher, H.C., Ladewig, D., Gyr, N., Battegay, M.,2001. Onset and pattern of substance use in intravenous drug users of an opiate maintenance program. *Drug Alcohol Depend.* 64, 105–109. ,
5. Brand, M., Roth-Bauer, M., Driessen, M., Markowitsch, H.J., 2008. Executive functions and risky decision- making in patients with opiate dependence. *Drug Alcohol Depend.* 97, 64-72. ,
6. Cheng, J., Lu, Y., Han, X., Gonz ález-Vallejo, C., Sui, N., 2012. Temporal discounting in heroin-dependent patients: no sign effect, weaker magnitude effect, and the relationship with inhibitory control. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 20, 400-409,
7. Barry, D., Petry, N.M., 2008. Predictors of decision-making on the Iowa Gambling Task: Independent effects of lifetime history of substance use disorders and performance on the Trail Making Test. *Brain Cogn.* 66, 243-252
8. Brook JS, Stimmel MA, Zhang C, et al. The association between earlier marijuana use and subsequent academic achievement and health problems: A longitudinal study. *Am J Addict* 2008;17:155–160. ,
9. Di Forti, M., Morrison, P. D., Butt, A., &Murray, R. M. (2007). , Cannabis use and psychiatric and cogitive disorders: the chicken or the egg? *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 228–234.
10. Moore, D. R., Florsheim, P., &Butner, J. (2007), Interpersonal behavior, psychopathology, and relationship outcomes among adolescent mothers and their partners. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 36(4), 541–556,

11. Devane, W. A., Dysarz, F. A., 3rd, Johnson, M. R., Melvin, L. S., &Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605–613. 11
12. Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., &Rice, K. C. (1990)., Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America*, 87(5),
13. Solowij, N., &Battisti, R. (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1),81–98 13)Wrege, J., Schmidt, A., Walter, A., Smieskova, R., Bendfeldt, K., Radue, E. W., et al. (2014). Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings. *Current Pharmaceutical Design*.
14. Teichner, G., Horner, M.D., Roitzsch, J.C., Herron, J., Thevos, A., 2002. Substance abuse treatment outcomes for cognitively impaired and intact outpatients. *Addict. Behav.* 27, 751-763,
15. Schreiner, A.M., &Dunn, M.E. (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a metaanalysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 420–429. doi:10.1037/a0029117
16. Uzbay T. Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. *Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*. 2009 December; 21-22.).
17. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Güneş Kitapevi Ltd. Şti Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
18. Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013;45(3):199-210.
19. Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1–3):106–111.
20. Freund SA, Bann ng AS. Synthetic cannabis: A review of the clinical implications of a new drug of choice. *J Am Acad Phys c an Ass st.* 2017;30(11):1-4.
21. Abel EL. *Marjuana - The First Twelve Thousand Years*; 1980.
22. Tell oğlu T, Tell oğlu Z. Tıbbi Esrar Psikyatride Bozuklukların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar mı? *Klinik Psikiyatri ve Psikiyatrik Farmakoloji Bülteni*. 2012..
23. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the Substance Phenomenon. Themat Pap. 2009..
24. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabis-derived Designer Drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011;5(September):1–12..

25. Loeffler G, Delaney E, Hann M. International trends in spice use: Prevalence, motivation for use, relationship to other substances, and perception of use and safety for synthetic cannabis. *British Res Bull.* 2016;126:8–28.
26. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferrelós N. ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabis derivatives? *J Mass Spectrom.* 2009;44(5):832–837.)
27. Karadeniz H, Özer E, Aydoğdu Hİ, Askay M. Sentetik Kannabinoid : Sokak Dilinde “Bonzai”. *Karadeniz Chem Sci Tech.* 2017;01:1–8..
28. İbiloğlu AO, Atıl A, Güneş M. Sentetik Kannabinoidler. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar- Current Approaches Psychiatry.* 2017;9(3):317-328..
29. Pakış I, Polat O. Sentetik cannabis dler. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2016;1(6):13..
30. AC H, FB, TIB, GC, PC, WAD, et al. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabis receptors. *Pharmacological Reviews.* 2002; 54(2): p. 161-202.
31. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) report on the major cannabis agonist : Consideration of the major cannabis agonists. ; 2009..
32. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabis intoxication: a case series and review. *The Journal of emergency medicine.* 2013; 44(2): p. 360-366.,
33. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology letters.* 2010; 197(3): p. 157-162.
34. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Kawahara N, Haishima Y, Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2009; 57(4): p. 439-441.
35. Dresen S, Ferreir, P, Westphal F, Zimmermann R, Auw. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *Journal of Mass Spectrometry.* 2010; 45(10): p. 1186-1194.
36. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5). 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
37. ICD
38. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017;43.)
39. TUBİM, Emniyet Genel Müdürlüğü, Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı. Sentetik Kannabinoidler. 2016. <http://www.narkotik.pol.tr/TUBIM/Documents/SentetikKannabinoidler.pdf>

40. AAPCC. American Association of Poison Control Centers. 2018;1–6. <https://www.aapcc.org/track/synthetic-cannabinoids..>
41. Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and use of K2: An emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abus Treat Prev Policy*. 2011;6(1):2-5.
42. Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug and alcohol review*. 2013; 32(2): p. 141-146.,
43. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*. 2012; 120(1): p. 238-241.
44. Akgül A, Aşıcıoğlu F. Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trendler ve Erken Uyarı Sistemi. İçinde: Demir OÖ, Sever M, editörler. *Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler*. Ankara: Polis Akademisi Yayınları; 2011.p. 29-56.
45. Kalyoncu A, Ünlü B. Sentetik Marihuana (Bonzai). 2004. <http://www.drayhankalyoncu.com/userfiles/files/makale/BONZAI.pdf>.
46. Tandır C, Çiftçi AD, Doksat NG, Gunes H, Toz HI, Erdogan A. Trends and gender differences in substance use among children and youths admitted to an add ct on treatment center in Turkey: Years 2011-2013. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2015;25(2):109–117..
47. (Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: Neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(7):771–784.
48. Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. A Specific Role for the Thalamus in Mediating the Interaction of Attention and Arousal in Humans. *J Neurosci* . 1998;18(21):8979–8989.
49. Freund TF, Katona I, Piomella D. Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiol Rev*. 2003;83(3):1017–1066.
50. Pattij T, Wiskerke J, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid modulation of executive functions. *European Journal of Pharmacology*. 2008;585:458–463.).
51. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):319–330.).
52. Cohen K, Weinstein A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids-A Systematic Review. *Brain Sci*. 2018;8(3):40.
53. Ranganathan M, D’Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):425–444.

54. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *J Am Med Assoc.* 1996;275(7):521–527.
55. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:12–41.
56. Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2002;66(2–3):377–391.,
57. Hudson BD, He TE, Kelly MEM. Ligand- and Heterodimer-Directed Signaling of the CB₁ Cannabinoid Receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;77(1):1–9. ,
58. Milligan G, Smith NJ. Allosteric modulation of heterodimeric G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(12):615–20.
59. Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G, et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114(2–3):242–245.
60. Zawilska JB. “Legal Highs” - An emerging epidemic of novel psychoactive substances. *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc. 2015;120(1): 273-300.
61. Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: A case series of adolescents. *J Adolesc Heal.* 2011;49(4):347–349.
62. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch rzteblatt Int.* 2009;106(27):464–467.
63. Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): A case series. *Int J Legal Med.* 2014;128(1):59–64.
64. Yılmaz H, Bozkurt M, Evren C, Umut G, Keskinlik C. Evaluation of cognitive functions and duals with synthetic cannabinoid use disorder and comparison.
65. Babaoğlu AN. *Uyuşturucu ve Tarih Bağımlılık Yapan Maddeler.* İstanbul: Kaynak Yayınları. 1997
66. Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults Florian Ganzer¹ & Sonja Bröning¹ & Stefanie Kraft¹ & Peter-Michael Sack¹ & Rainer Thomasius
67. Medina, K. L., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007a). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits

detectable after a month of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 807–820. doi:10.1017/s1355617707071032.

68. Brown, R.R., Partington, J.E., 1942. A psychometric comparison of narcotic addicts with hospital attendants. *J. Gen. Psychol.* 27, 71–92.

69. Rogers, R.D., Robbins, T.W., 2001. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 250–257

70. Lamar, M., Yousem, D.M., Resnick, S.M., 2004. Age differences in orbitofrontal activation: an fMRI investigation of delayed match and nonmatch to sample. *Neuroimage* 4, 1368–1376.

71. Monk, C.S., Zhuang, J., Curtis, W.J., Ofenloch, I.T., Tottenham, N., Nelson, C.A., Hu, X., 2002. Human hippocampal activation in the delayed matching and nonmatching-to-sample memory tasks: an event-related functional MRI approach. *Behav. Neurosci.* 116, 716–721

72. Schon, K., Hasselmo, M.E., Lopresti, M.L., Tricarico, M.D., Stern, C.E., 2004. Persistence of parahippocampal representation in the absence of stimulus input enhances long-term encoding: a functional magnetic resonance imaging study of subsequent memory after a delayed match-to-sample task. *J. Neurosci.* 24, 11088–11097.

73. Tanabe, H.C., Honda, M., Sadato, N., 2005. Functionally segregated neural substrates for arbitrary audiovisual paired-association learning. *J. Neurosci.* 25, 6409–6418

74. Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(2):113–126.

75. Pau CWH, Lee TMC, Chan SFF. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol.* 2002;17(7):663–670.

76. Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(1):105–108.

77. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Ró-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol.* 2010;24(9):1317–1332.

78. Verdejo-García AJ, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, et al. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005;30:89–101.

79. Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 1999b. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 20, 9029–9038
80. Baldacchino A, Balfour DJK, Matthews K. Impulsivity and opioid drugs: Differential effects of heroin, methadone and prescribed analgesic medication. *Psychol Med.* 2015;45(6):1167–1179.
81. Zhang X, Shi J, Zhao L, Sun L, Wang J, Wang G, 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):610–616.
82. Hollander E, Evers M. New developments in impulsivity. *Lancet* 2001; 358:949-950
83. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:255-261.
84. Boyer TW. The development of risk-taking: A multi-perspective review. *Developmental Review*, 2006; 26:291-345
85. Koparal B. Opiyat Bağımlılığı Olan Erkek Bireylerde Bilişsel İşlevlerin Temiz Kalma Sürelerine Göre Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
86. Madden G, Petry N, Badger G, Bickel W. Impulsive and selfcontrol choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1997;5:256–262.
87. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav.* 2010;35(11):970–976.
88. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Memory Impairment in Cannabis-Dependent Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2015;143(10):1214. ,
89. Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive Measures in Long-Term Cannabis Users. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:4–47.).
90. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Bonsai> [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
91. Huecker M, Marraffa J. Heroin. StatPearls Publ. 2017.
92. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg Psikiyatr.* 2005;1(47):61–64.
93. Brown R. Heroin dependence. *Wisconsin Medikal Journal.* 2004;103(4):20–26.

94. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins. *J Am Psychiatry*. 2003;160(4):687-695
95. Karch SB. The pathology of drug abuse. New York: CRC Press. 1996;281-312.
96. Goldstein A. Heroin addiction: Neurobiology, pharmacology, and policy. *J Psychoactive Drugs*. 1991;23(2):123-133.
97. Ersche KD, Sahakian BJ. The neuropsychology of amphetamine and opiate dependence: Implications for treatment. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):317-336.
98. Welsh M, Pennington B, Groissier D. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Dev Neuropsychol*. 1991;7: 131-149.
99. Pennington B. The working memory function of the prefrontal cortices: implications for developmental and individual differences in cognition. In: *The Development of Future Oriented Processes*, MM Haith, J Benson, R Roberts ve ark (Ed), Chicago, Univ Chicago. 1994.
100. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(12):539:1-3.
101. Westermayer J. Historical and Social Context of Psychoactive Substance Use Disorders. In: *Clinical Textbook of Addictive Disorders Third Ed*. 2005. p. 16-32.
102. Nijmeijer JS1, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning.
103. Yaluğ İ, Özdemir S, Aker A. Travma sonrası stres bozukluğu ve kronik ağrı birlikteliği zemininde opioid bağımlılığı. *Yeni Symp*. 2008;46(4):200-205.
104. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012.s.256-264.
105. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Çeviri Hekimler yayın birliği; 2013. s.262-264
106. Evren C, Ogel K, Demirci A, Evren B, Yavuz B, Bozkurt M. Prevalence of lifetime tobacco, alcohol and drug use among 10th grade students in Istanbul. *Klin Psikofarmakol Bul Clin Psychopharmacol*. 2014;24(3):201.
107. Li W, Li Q, Zhu J, Qin Y, Zheng Y, Chang H, et al. White matter impairment in chronic heroin dependence: A quantitative DTI study. *Brain Res*. 2013;1531:58-64.

108. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on s

109. cantab.com

110. Ersül Ç, Ceylan ME. Kronik alkolizmde Türk toplumuna ilişkin demografik veriler.. Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları Kitabı 1986: 292-294. ,Tuncer C, Ersül Ç, Beyazyürek M, Beşikçi N. Alkol bağımlısı hastalarda bir demografik çalışma. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları Kitabı 1987: 184-187. , Beyazyürek M, Alpkan L, Karamustafalıoğlu KO ve ark. Uyuşturucu madde bağımlılarında sosyodemografik özellikler. Düşünen Adam 1990;3: 59-61. , Alpay N, Maner F, Kalyoncu A. AMATEM’de 1990 yılında yatırılan madde bağımlılarının demografik özellikleri ve geçmiş yıllarla kıyaslanması. 27. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı 1991: 177

111. White HR, Gorman DM. Dynamics of the drugs-crime relationship. J Crim Justice 2000; 1: 151-218. 28- Nurco DN, Shaffer JC, Ball JC, Kinlock TW. Trends in the commission of crime among narcotic addicts over successive periods of addiction. Am J Drug Alcohol Ab 1984; 10: 481–489

112. Watters JK, Reinerman C, Fagan J. Causality, context, and contingency relationships between drug abuse and delinquency. Contemporary Drug Problems 1985; 12: 351–373.

113. Bennett T, Holloway K, Farrington D. The statistical association between drug misuse and crime: a meta-analysis. Aggression and Violent Behaviour 2008; 13: 107-118.

114. Dönmezer S: Kriminoloji. 5. Baskı, 1985. 33- Altuner D, Engin N, Gürer C, Akyay İ, Akgül A. Madde kullanımı ve suç ilişkisi: kesitsel bir araştırma. Tıp Araştırmaları Dergisi: 2009; 7 (2) : 87-94. 34- Dudular T: Psikoaktif madde kullanan hastalarda temel esaslar ve suç 1991.)

115. Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2004). Impact of cannabis use on brain function in adolescents. Annals of the New York Academy of Sciences, 1021, 384–390. doi:10.1196/ annals.1308.053.

116. Pillay, S. S., Rogowska, J., Kanayama, G., Gruber, S., Simpson, N., Pope, H. G., & Yurgelun-Todd, D. A. (2008). Cannabis and motor function:fMRI changes following 28 days of discontinuation. Experimental and Clinical Psychopharmacology, 16(1), 22–32.

EKLER

ARAŞTIRMAYA KATILACAK HASTALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

“Sentetik Kannabinoid Ve Opioid Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda Frontal İşlevlerin Karşılaştırılması: Kontrollü Bir Çalışma” isimli araştırma, Dr. Emine Yağmur ATAY tarafından açıklandı. Araştırmanın, çeşitli psikiyatrik testler uygulanmak üzere kendisi tarafından yürütüleceği; araştırmaya katılmam halinde uygulanan testlerin gizlilik içerisinde sürdürüleceği; testlere başladıktan sonra araştırmadan ayrılmak istediğim takdirde araştırmadan ayrılabilceğim tarafıma açıklandı.

Bu araştırma hakkında sözel olarak bilgilendirildim ve araştırmanın amacı tarafıma açıklandı. Kendi isteğim ve arzumu bu araştırmaya gönüllü olarak katılıyorum.

Tarih:

Araştırmaya katılan gönüllü hastanın;

Adı soyadı :

İmzası :

Araştırmayı yürüten ve bilgilendirmeyi yapan doktorun;

Adı soyadı :

Bölümü :

İmzası :

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

1. Hasta No:
2. Adı Soyadı:
3. Doğum Tarihi (Yaşı):
4. Telefon:
5. Cinsiyeti:
 - ☐ Kadın
 - ☐ Erkek
6. Oturduğu Yer (İl / İlçe / Mahalle / Köy):
7. Eğitim Düzeyiniz:
 - ☐ Yok
 - ☐ İlkokul
 - ☐ Ortaokul
 - ☐ Lise
 - ☐ Üniversite
 - ☐ Yüksek lisans
8. Medeni Durumunuz:
 - ☐ Evli
 - ☐ Bekar
 - ☐ Boşanmış
 - ☐ Eşinden ayrı yaşıyor
 - ☐ Dul
9. Varsa sahip olduğunuz çocuk sayısı:
10. Kaç kardeşsiniz, siz kaçınıcı çocuksunuz?
11. Kiminle yaşıyorsunuz :
 - ☐ Evsiz
 - ☐ Yalnız
 - ☐ Anne ve babası, ailesi ile
 - ☐ Eşi ve çocukları ile, ailesi ile
 - ☐ Akrabaları ile
 - ☐ Arkadaşları ile
 - ☐ Diğer (Belirtiniz) :
12. Çalışıyor musunuz?
 - ☐ Hayır
 - ☐ Düzensiz
 - ☐ Evet (mesleğinizi belirtiniz):
13. Meslekte çalıştığınız süre nedir?
 - ☐ 1 yıldan az
 - ☐ 1-5 yıl arası
 - ☐ 5-10 yıl arası
 - ☐ 11 yıl ve üzeri
14. Sosyoekonomik Düzey (Aylık geliriniz):
 - ☐ Yok
 - ☐ 2000 TL ve altı
 - ☐ 2000 - 5000 TL
 - ☐ 5000TL ve üstü
15. Tanısı konmuş tıbbi hastalığınız var mı?
 - ☐ Hayır
 - ☐ Evet (ise belirtiniz):
16. Askerlik Durumu:
 - ☐ Yaşı gelmemiş

- ☐ Tecilli
 - ☐ Tamamlamış
 - ☐ Normalden uzun sürede yapmış (Psikiyatrik nedenli)
 - ☐ Askerliğe elverişsiz (Psikiyatrik nedenli)
 - ☐ Tam olarak yapabilmiş
17. Askerlik görevi sırasında disiplin cezası aldınız mı?
- ☐ Evet
 - ☐ Hayır
18. İlk Madde kullanım yaşınız nedir?
19. Daha önce eroin haricinde düzenli kullandığınız başka madde olmuş muydu?
- ☐ Evet
 - ☐ Hayır
- (19. soruya cevabınız evet ise 20, 21 ve 22.soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)
20. Eroin haricinde en uzun süre düzenli kullandığınız madde neydi?
- ☐ Esrar
 - ☐ Bonzai (sentetik kannabinoid)
 - ☐ Bally-tiner vb. u qıcu maddeler
 - ☐ Kokain-taş
 - ☐ Extacy
 - ☐ Metamfetamin ve t ürevleri
 - ☐ LSD
 - ☐ Rivotril-roş
21. Yukarıda işaretlediğiniz maddeyi an son ne zaman kullandınız?
22. Yukarıda işaretlediğiniz maddeyi ne kadar süreyle düzenli kullandınız?
23. Geçmişte hiç düzenli olarak, haftada 3-4 gün veya daha fazla, içtiğinizde 2 double rakı/4 büyük kutu bira/4 kadeh şarap düzeyinde alkol tükettiğiniz bir dönem oldu mu?
- ☐ Evet
 - ☐ Hayır
- (23. soruya cevabınız evet ise 24, 25 ve 26.soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)
24. Alkol tüketiminiz nedeniyle adli (ehliyet el konması, alkol etkisinde suça karışma vb.), aile ilişkileri veya sosyal çevreyle ilişkileriniz açısından hiç sorun yaşadınız mı?
- ☐ Evet
 - ☐ Hayır
25. Bu düzeydeki alkol kullanımınız ne kadar sürdü? (ay olarak)
26. Ne kadar süredir bu düzeyde alkol tüketmiyorsunuz?(ay olarak)
27. İlk Eroin kullanım yaşınız?
28. Toplam eroin kullanım süresi (ay) ?
29. En son ne zaman eroin kullandınız?
30. Eroin miktarı (günlük gram) ?
31. Eroin bırakmak amacıyla hastaneye ilk defa ne zaman başvurdunuz?
32. AMATEM'e poliklinik kontrollerine geldiniz mi?
- ☐ Hi ç gelmedim
 - ☐ Düzenli gelmedim
 - ☐ Düzenli geldim
33. Eroin kullanım şekliniz ?
- ☐ Burun yoluyla (nazal)
 - ☐ Damar yolu ile (intravenöz)
 - ☐ Folyo ile (inhalasyon)
 - ☐ Diğer
34. Daha önce hi ç damar yolu ile eroin kullanımınız oldu mu?
- ☐ Evet
 - ☐ Hayır

(34. soruya cevabınız evet ise 35.soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)
35. Damar yolu ile eroin kullanımınız olduysa hiç enjektör paylaşımınız oldu mu?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

(35. soruya cevabınız evet ise 36.soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)

36. En son ne zaman enjektör paylaşımınızda bulundunuz?

- ☐ Son 1 ay içerisinde
- ☐ Son 1 yıl içerisinde
- ☐ 1 yıldan daha uzun zaman önce

37. Daha önce hiç aşırı dozda eroin kullanımınız oldu mu?

- ☐ Evet (kaç kez?).....
- ☐ Hayır

(37. soruya cevabınız evet ise 38 ve 39. soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)

38. Aşırı dozda eroin kullandığınızda;

- ☐ Ek bir müdahale gerekmedi.
- ☐ Hastaneye başvurmam gerekti ancak kısa müdahale ile düzeldim.
- ☐ Hastanede yatarak tedavi görmem gerekti.

39. Aşırı dozda eroin kullandığınızda şuur bulanıklığı/ şuur kapanması yaşadınız mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

40. Şu an kullanmakta olduğunuz tedavi ve süresi:

- ☐ Buprenorfin/Nalokson (Suboxone)
Kaç mg kullanıyorsunuz ?.....
Süre.....
- ☐ Naltrekson implant (Çip)
Süre.....
- ☐ Naltrekson tablet (Nalorex, Ethylex)
Kaç mg kullanıyorsunuz?.....
Süre.....

41. Daha önce eroini bırakma girişiminiz oldu mu?

- ☐ Evet ise kaç kere ?.....
- ☐ Hayır

42. Bırakma girişimimiz olduysa kaç defa hastane yatışınız oldu ?

43. Denetimli serbestlik dosyanız oldu mu ?

- ☐ Hayır
- ☐ Evet (Sayısı ?)

44. Daha önce suç işlediniz mi ?

- ☐ Hayır
- ☐ Evet (Suç sayısı ?)

(44. soruya cevabınız evet ise 45 ve 46.soruyu cevaplayınız; hayır ise atlayınız)

45. Evet ise ilk kez suç işleme yaşı ?

46. Daha önce işlediğiniz suçla ilişkili olarak lütfen işaretleyiniz.

- ☐ Suç madde ile ilişkiliydi.
- ☐ Suç madde ile ilişkili değildi.

47. Geçmişte cezaevi yaşantınız oldu mu ?

- ☐ Hayır
- ☐ Evet (Kaç kere ?).....

48. Sigara kullanıyor musunuz?

- ☐ Hayır
- ☐ 1-10 adet/gün
- ☐ 11-20 adet/gün
- ☐ >20 adet/gün

49. Tedavisini gördüğünüz psikiyatrik bir hastalığınız var mı?

- ☐ Depresyon
- ☐ Anksiyete Bozukluğu
- ☐ Bipolar (Manik depresif) Bozukluk
- ☐ Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
- ☐ Obsesif Kompulsif Bozukluk
- ☐ Kişilik Bozukluğu (Belirtiniz)
- ☐ Diğer (Belirtiniz)
- ☐ Yok

50. Ailede başkasında alkol ya da madde kullanımı var mı?

- ☐ Yok
- ☐ Alkol
- ☐ Madde

51. Ailede psikiyatrik hastalığı olan var mı? (OKB, Depresyon, Bipolar Duygudurum Bozukluğu, Şizofreni, Anksiyete Bozukluğu, Tik Bozukluğu vb.):

- ☐ Yok
- ☐ Var (Kim ya da kimlerde hangi hastalık belirtiniz)
 - ☐ Anne ☐ Baba ☐ Kardeş
 - ☐ Diğer akrabalar (hala, dayı, dede vs.)

BAPİ-K



Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun.
Soruları boş bırakmayın, kendinizi en yakın hissettiğiniz tek bir şıkkı işaretleyin.

I Adınız soyadınız [.....]

II Doğum tarihiniz [.....]

III Cinsiyetiniz?

☐ Kadın ☐ Erkek

IV Eğitiminiz?

☐ Okur yazar ☐ İlkokulu bitirmiş ☐ Ortaokulu bitirmiş ☐ Liseyi bitirmiş ☐ Üniversiteyi bitirmiş

V Medeni durumunuz?

☐ Evli ☐ Bekar ☐ Ayrı ☐ Boşanmış ☐ Dul ☐ Diğer

VI Çocuğunuz var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

VII Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?

☐ Evet ☐ Hayır

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

Son bir yıl içinde...

		Hiç	Sadece bir iki kez	Ayda 1-3 kere	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1	Alkol	☐	☐	☐	☐	☐
2	Esrar (marihuana, joint, gubar vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
2b	Bonzai, jamaikan (sentetik kannabinoid)	☐	☐	☐	☐	☐
3	Ecstasy (Ekstazi)	☐	☐	☐	☐	☐
4	Eroin	☐	☐	☐	☐	☐
5	Kokain	☐	☐	☐	☐	☐
6	Taş (krak kokain).....	☐	☐	☐	☐	☐
7	Rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar.....	☐	☐	☐	☐	☐
8	Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
9	Çeşitli haplar (akineton, tantum, xanax vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
10	Amfetamin türevleri (metamfetamin, ice vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
11	Diğer (LSD, GHB vb).....	☐	☐	☐	☐	☐

Dikkat!

Aşağıdaki sorularda yer alan [madde] sözcüğü son dönem içinde kullanmayı daha çok tercih ettiğiniz maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak kullandığınız madde neyse, sorularda onu [madde] sözcüğü yerine koyunuz.

Örneğin...

“[Madde] kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” yerine alkol içiyorsanız “Alkol kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” veya esrar içiyorsanız “Esrar kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” biçiminde okuyun.

- 12 [Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta problem yaşıyorsunuz? (örneğin film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- VIII [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz, eğer düşünüyorsanız, ne kadar zamandır?

☐ Benim için sorun değil ☐ 1 yıldan az ☐ 1-2 yıldır ☐ 3-4 yıldır ☐ 5 yıl ve daha fazla

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

- 13 Kullandığımız [maddenin] miktarı zaman içinde giderek arttı mı? (örneğin giderek daha fazla miktarda [madde] kullanmak)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 14 Her zamanki dozda kullanmanıza rağmen kullandığımız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu? (örneğin her zamanki kadar [madde] kullandığınız halde sarhoş olmama veya kafanızın güzel olmaması)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 15 Kullandığımız [maddeyi] kestiginizde veya azalttığınızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı? (örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 16 Kullandığımız [maddeyi] kestiginizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığınız oldu mu?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 17 [Madde] kullanmaya başladıktan sonra, kullanmayı durdurmakta zorlanıyor musunuz? (örneğin az içmeyi düşünüp fazla içmek veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullanmak)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

18 **Kullandığınız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığınız oldu mu?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

19 **[Maddeyi] aramak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu?** (örneğin [madde] bulmak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak zamanınızın büyük bir kısmını kaplıyor mu?)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

20 **[Madde] kullandığınız için hayatınızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu?** (örneğin aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

21 **[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

22 **[Madde] kullanmak eğitim/ iş hayatınızı olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

23 **[Madde] kullanmak beden sağlığını olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

24 **[Madde] kullanmak ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

25 **[Madde] kullanmak sizi ekonomik açıdan olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

26 **[Madde] kullanmak arkadaş veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

27 **[Madde] kullanmak başınızı derde soktu mu?** (örneğin kavga, kaza, istenmeyen cinsel ilişki-gebelik, cinsel yolla bulaşan hastalık vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

28 **[Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamanıza neden oldu mu?** (örneğin maddeyle yakalanmak, ehliyeti kaptırmak, karakola düşmek vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

29 Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığınız oldu mu?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

30 [Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığınız oldu mu?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

31 Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor mu?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR HAFTA İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

32 Ne sıklıkta aklınıza [madde] kullanmak ya da [maddenin] keyif verici/rahatlatıcı etkisi geliyor?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

33 Ne sıklıkta [madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyorsunuz?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

34 [Madde] ile karşılaştığınızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

35 [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

36 [Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

37 [Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?
☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman