



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA VMAT-2 VE DAT GEN İFADESİ İLE KLİNİK
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

MUALLA KESKİNSEZER
UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET BÜLENT YAZICI

2024 –SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA VMAT-2 VE DAT GEN İFADESİ İLE KLİNİK
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

MUALLA KESKİNSEZER
UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET BÜLENT YAZICI

2024 –SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Mualla Keskinsezer
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Metamfetamin Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda VMAT-2 ve DAT Gen İfadesi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı		
Üye	Prof. Dr. Atilla Erol		
Üye	Prof. Dr. Ali Savaş Çilli		

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, çalışmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik davrandığımı, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.01.2023 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. (Etik Kurul Onay No: E-16214662-050.01.04-208337)

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Başkanlığı tarafından 223S183 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

.../.../....

Mualla Keskinsezer

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Atila EROL başta olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ, Prof. Dr. Esra YAZICI' ya ve Prof. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Tez sürecim boyunca nezaket ve sabırla beni destekleyen, tez danışmanım olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Birlikte çalışırken hem keyif aldığım hem de mesleki tecrübe paylaşımı yaptığım sevgili asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma;

Çalışmama ve bilime destekleri için hastalarımıza ve sağlıklı gönüllülere;

Ekip olarak çalışmanın yanı sıra aile gibi hissettiren, psikiyatri kadın, erkek ve AMATEM servisleri ile kliniğimizde çalışan tüm hemşire, sekreter, psikolog, personel ve güvenliklerimize;

Bugünlere gelmem için çok emek harcayan hayatımda yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan ve mutluluklarımda benden daha çok seven aileme;

Varlığı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, sabrı ve desteği ile tüm zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olan biricik eşim Murat Oğuzhan KESKİNSEZER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mualla KESKİNSEZER

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Madde Kullanım Bozukluğu	4
2.1.1. Genel bakış ve temel kavramlar	4
2.1.2. Sınıflandırma.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.4.1. Nörobiyoloji	6
2.1.5. Komorbidite	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.2. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu.....	10
2.2.1. Metamfetaminin tanımı ve tarihçesi.....	10
2.2.2. Tanı.....	11
2.2.3. Epidemiyoloji.....	11
2.2.4. Etiyoloji.....	12
2.2.5. Komorbidite	12
2.2.6. Nörobiyoloji	13
2.2.7. Klinik bulgular	14
2.2.8. Tedavi.....	16
2.3. Psikoz ve Psikik Yaşantılar	17
2.3.1. Psikoz	17

2.3.2.	Psişik yaşantılar.....	18
2.3.3.	Madde ve metamfetamin kullanım bozukluğunda psikoz ve psişik yaşantılar	19
2.4.	Epigenetik ve Psikiyatri	21
2.5.	Dopamin.....	23
2.5.1.	Dopamin taşıyıcı (DAT).....	24
2.5.2.	Veziküler monoamin taşıyıcısı-2 (VMAT-2)	26
2.6.	Madde Kullanım Bozukluğu ve Sigara	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	30
3.2.	Araştırmanın Örneklemi.....	30
3.2.1.	Hasta grubu olarak çalışmaya kabul edilme kriterleri.....	32
3.2.2.	Hasta grubu olarak çalışmaya kabul edilmeme kriterleri.....	32
3.2.3.	Kontrol grupları olarak çalışmaya kabul edilme kriterleri	32
3.2.4.	Kontrol grupları olarak çalışmaya kabul edilmeme kriterleri	33
3.3.	Verilerin Toplanması	33
3.3.1.	Veri toplama araçları	33
3.3.1.1.	Sosyodemografik veri formu (SDVF).....	33
3.3.1.2.	Bağımlılık profil indeksi (BAPİ)	33
3.3.1.3.	Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği (TPYÖ)	34
3.3.1.4.	Tedavi motivasyon anketi (TMA).....	35
3.3.1.5.	Madde aşırma ölçeği (MAÖ).....	35
3.3.1.6.	Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS).....	36
3.4.	Araştırmanın Uygulanması	36
3.4.1.	Laboratuvar yöntemleri.....	37
3.4.1.1.	Kan örneklerinin toplanması ve analizi.....	37
3.4.1.2.	RT-PCR analizi.....	38
3.4.1.3.	ELİSA Analizi	38
3.4.2.	Verilerin istatistiksel analizi	39
4.	BULGULAR.....	40
4.1.	Hasta Grubunun Madde Kullanım Özellikleri	40

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	42
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikik Yaşantılar Ölçeklerinin Karşılaştırılması	47
4.4. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyi Verisi Elde Edilebilen Kişilerin Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	49
4.5. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyleri.....	53
4.6. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
4.7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyleri ile Sosyodemografik ve Klinik Verileri Arasındaki İlişki	56
4.7.1. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu	56
4.7.2. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile sosyodemografik verilerin korelasyonu	57
4.7.3. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psikik yaşantılar, bağımlılık profili, tedavi motivasyonu, madde aşırma, pozitif ve negatif sendrom ölçeklerinin korelasyonu	58
4.7.4. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu	60
4.7.5. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile sosyodemografik verilerin korelasyonu	61
4.7.6. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psikik yaşantılar ölçeği ile korelasyonu	62
4.7.7. Hasta ve kontrol gruplarının gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasındaki korelasyonların karşılaştırılması.....	63
4.8. Regresyon Analizi	63
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR.....	81
7. EKLER.....	107
Ek 1: Etik Kurul Kararı	107
Ek 2: Sosyodemografik veri formu	108
Ek 3: Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)	111

Ek 4: Toplumda Psişik Yaşantılar leği (TPY).....	116
Ek 5: Tedavi Motivasyon Anketi (TMA)	119
Ek 6: Madde Aşerme leği (MA)	120
Ek 7: Pozitif ve Negatif Sendrom leği (PANSS).....	121
ZGEMİş	129



KISALTMA VE SİMGELER

BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COMT: Katekol-O Metil Transferaz

DA: Dopamin

DAT: Dopamin Taşıyıcı

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DRD2: Dopamin D2 Gen

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı

GABA: Gama Aminobütirik Asit

HPA: Hipotalamus-Pituiter-Adrenal

MA: Metamfetamin

MAKB: Metamfetamin Kullanım Bozukluğu

MAKBP: Metamfetamin Kullanım Bozukluğu Psikoza

MAO: Monoamin Oksidaz

MAÖ: Madde Aşırme Ölçeği

MKB: Madde Kullanım Bozukluğu

NAC: Nükleus Akkumbens

NET: Noradrenalin Taşıyıcı

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

RNA: Ribonükleik Asit

SEAH: Sakarya Eēitim ve Araştırma Hastanesi

SERT: Serotonin Taşıyıcı

SDVF: Sosyodemografik Veri Formu

SN: Substantia Nigra

SSS: Santral Sinir Sistemi

TMA: Tedavi Motivasyon Anketi

TPY : Toplumda Psişik Yaşantılar  l ēēi

T B M: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Baēımlılıēı  zleme Merkezi

VMAT 2: Vezik ler Monoamin Taşıyıcısı 2

VTA: Ventral Tegmental Alan

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Örneklem seçimi.....	31
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının TPYÖ ölçek verilerinin ortalamalarının karşılaştırılması	48
Şekil 4.2. Grupların gen ekspresyon ve protein düzeyleri	55
Şekil 4.3. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi arasındaki korelasyonu	57
Şekil 4.4. Sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi arasındaki korelasyonu.....	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hasta grubunun madde kullanım özellikleri-1	40
Tablo 4.2. Hasta grubunun madde kullanım özellikleri-2	41
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri ile klinik sürekli verilerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarının psikik yaşantılar ölçek verilerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeyleri.....	53
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarının VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.9. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu	56
Tablo 4.10. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin sosyodemografik verilerle korelasyonu.....	57
Tablo 4.11. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psikik yaşantılar ölçeği ile korelasyonu	58
Tablo 4.12. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin pozitif ve negatif sendrom ölçeği ile korelasyonu.....	59

Tablo 4.13. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin bağımlılık profili, tedavi motivasyon ve aşırme ölçekleri ile korelasyonu.....	59
Tablo 4.14. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu	60
Tablo 4.15. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin sosyodemografik verilerle korelasyonu	61
Tablo 4.16. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psikişik yaşantılar ile korelasyonu.....	63
Tablo 4.17. Hasta ve kontrol gruplarının bağımlı değişken olarak alındığı çok kategorili lojistik regresyon modeli	65
Tablo 4.18. Grupların madde veya sigara kullanımını yordamaya yönelik yapılan çok kategorili lojistik regresyon modeli sınıflandırması	66

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Araştırmamızda Metamfetamin Kullanım Bozukluğu (MAKB) olan kişilerde DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psişik yaşantılar ve diğer klinik parametrelerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Araştırmaya, Tedavi ve Arındırma Kliniği'nde yatan MAKB tanısı alan 50 erkek hasta ve 100 sağlıklı (50 sigara kullanan, 50 sigara kullanmayan) kişi dahil edilmiştir. Gruplardaki hasta ve sağlıklı bireyler, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildikten sonra sosyodemografik veri formu her kişiye uygulanmıştır. Toplumda Psişik Yaşantılar Ölçeği (TPYÖ) hasta ve sağlıklı gönüllülere, Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ), Tedavi Motivasyon Anketi (TMA), Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) yalnızca hasta grubuna uygulanmıştır. Sağlıklı kontrol ve hasta grubundan alınan kanda dopamin taşıyıcısı (DAT) ve veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT-2) gen ekspresyon ve protein düzeyleri belirlenmiştir.

BULGULAR: Hasta grubunda TPYÖ pozitif, depresif, toplam, sıkıntı düzeyi puanları anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında DAT geni mRNA ve protein düzeyi ile VMAT-2 geni mRNA düzeylerinde anlamlı olarak farklılık saptanmıştır. Bağımlı değişken olarak grupların alındığı regresyon modelinde; DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyleri bir kişinin metamfetamin kullanıp kullanmadığı hususunda %87 öngördürücü olarak saptanmıştır.

SONUÇ: Hasta grubu kontrol gruplarına göre daha fazla psişik yaşantı deneyimleri göstermektedirler. Hasta grubunda DAT protein düzeyi, VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyi madde ve sigara kullanmayan kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Hasta grubunda DAT gen ekspresyon düzeyi madde ve sigara kullanmayan kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sigara gen ekspresyon ve protein düzeylerinde karıştırıcı bir faktör gibi gözükmektedir. DAT ve VMAT-2 ekspresyon düzeylerine bakmak MAKB açısından bilgi verici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dopamin taşıyıcısı, gen ekspresyonu, metamfetamin, psişik yaşantılar, veziküler monoamin taşıyıcısı

ABSTRACT

In patients with methamphetamine use disorder investigation of the relationship between VMAT-2 and DAT gene expression and clinical parameters

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: In our study, we aimed to examine the relationship between DAT and VMAT-2 gene expression and protein levels with psychic experiences and other clinical parameters in individuals with Methamphetamine Use Disorder (MUD).

METHODS: The study included, 50 male patients diagnosed with MUD and 100 healthy individuals (50 smokers, 50 non-smokers). After the patients and healthy individuals in the groups were evaluated according to the inclusion and exclusion criteria, the sociodemographic data form was applied to each person. Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) was administered to patients and healthy volunteers, Addiction Profile Index (API), Treatment Motivation Questionnaire (TMQ), Substance Craving Scale (SCS), and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) were administered only to the patient group. Dopamine transporter (DAT) and vesicular monoamine transporter (VMAT-2) gene expression and protein levels were determined in blood obtained from healthy control and patient groups.

RESULTS: CAPE positive, depressive, total and distress level scores were significantly higher in the patient group. DAT gene mRNA and protein levels and VMAT-2 gene mRNA levels were significantly different between the groups. In the regression model with groups as the dependent variable, DAT and VMAT-2 gene expression and protein levels were found to be %87 predictive of whether a person used methamphetamine or not.

CONCLUSION: The patient group showed more psychic experiences than the control group. DAT protein level, VMAT-2 gene expression and protein level were found to be lower in the patient group compared to the substance and non-smoking control group. DAT gene expression level was found to be higher in the patient group compared to the substance and non-smoking control group. Smoking seems to be a confounding factor in gene expression and protein levels. Expression levels may be informative in terms of MUD.

Keywords: Dopamine transporter, gene expression, methamphetamine, psychic experiences, vesicular monoamine transporter

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoaktif maddelerin kullanım bozukluğu ülkemizde de gittikçe artan önemli bir toplum, ekonomi ve sağlık sorunudur (Yazici ve ark., 2015). Psikoaktif madde; kötüye kullanımı özellikle santral sinir sisteminde (SSS) olmak üzere biyolojik ve psikolojik birçok belirtiyeye sebep olan, ilerleyen zamanlarda bağımlılık, yoksunluk gibi tablolara bağlı bulgu ve belirtilerle beraber duygularda, düşüncelerde ve davranışlarda değişimlerle seyredabilen, birey ve toplum için maddi ve sosyal sorunlara sebep olabilen toksik madde olarak tanımlanmaktadır (Güngör, 2018). On iki aylık dönemde önemli derecede sıkıntıya ve işlevsellikte azalmaya sebep olan; kontrol kaybı, aşırma, aşırı uğraş, arzu ve zorlanma, mesuliyetlerinin yerine getirilememesi, biyolojik, psikolojik, sosyal problemlere rağmen almayı yinlemek, kesilme ve tolerans oluşması gibi 11 maddeden en az ikisinin karşılanması DSM-5 ‘Madde Kullanım Bozukluğu’ ana başlığı altında tanımlamıştır ve belirtilerin miktarı değerlendirilerek hafif, orta ve ağır şeklinde derecelendirmiştir. DSM-5 bu bozuklukla ilişkili maddeleri tütün, alkol, kafein, opioid, kannabis, uyarıcılar, halüsinojenler, anksiyolitikler ve uçucular olarak 10 sınıfta tanımlamıştır (Köroğlu, 2014).

Metamfetamin (MA) feniletilamin ailesine ait olup, amfetaminin bulunmasından altı yıl sonra ilk kez 1893 senesinde Japon bilim insanı Nagai Nagayoshi tarafından efedrinden türetildi (Panenka ve ark., 2013). Toz, kristal ve hap formları bulunan MA, intravenöz, oral veya nazal yol ile alınabilen SSS’ni etkileyen uyarıcı bir maddedir (Anglin ve ark., 2000). Amfetamin tipi uyarıcı maddeler dünyada esrar ve opioidlerden sonra kullanımı en yaygın madde grubudur ve bu grupta dünya genelinde en fazla yakalanan MA’dır (TUBİM, 2022).

Psikotik bozuklukların belirtilerinden olan başkalarının kendisine baktığını, kendisi ile ilgili konuştuğunu, başkaları tarafından izlendiğini düşünme gibi hezeyanlar ve sadece kendisinin algıladığı görüntüler görme, sesler duyma gibi halüsinasyonlar genel toplumda da daha hafif seviyede de olsa görülebilmektedir (Alptekin ve ark., 2009; Binbay ve ark., 2012). Bu tür sanrı ve varsanılar, herhangi bir bozukluğa sebep olmadığı ve tedavi ihtiyacı doğurmadığı zaman psişik yaşantılar olarak

tanımlanmaktadır (Kelleher ve Cannon, 2011; van Os, 2012; van Os ve Linscott, 2012). Sigara, esrar ve alkol kullanımının pozitif psikişik yaşantıları artırdığı bildirilmiştir (Alptekin ve ark., 2009; Linscott ve van Os, 2013; van Gastel ve ark., 2013).

Psikişik yaşantılar ile madde kullanımı veya madde kullanım bozuklukları arasındaki ilişki genellikle çift yönlüdür ve doz bağımlıdır, ancak madde kullanımı veya madde kullanım bozukluklarının tümü psikişik yaşantılarla ilişkili değildir. Alkol kullanımı ve kullanım bozukluğu, endikasyon dışı reçeteli ilaçların zararlı kullanımı ve tütün kullanımı psikişik yaşantıların başlama ihtimalini artırır, bunun yanı sıra psikişik yaşantıları olanlarda daha sonra tütün kullanımı, alkol kullanımı veya esrar kullanımına başlama ihtimali de artmıştır (Degenhardt ve ark., 2018).

Epigenetik deoksiribonükleik asit (DNA) diziminde farklılık olmaksızın genin işlevinde meydana gelen değişimlerdir (Erol ve ark., 2010). Beynin ödöl yolaklarındaki epigenetik değişikliklerin madde kullanım bozukluğu gelişmesinde ve devam ettirilmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir ve son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu gen ifadelerinin bazılarının epigenetik düzeneklerle değiştirildiğini göstermektedir (Kumar ve ark., 2005; Levine ve ark., 2005; Renthall ve ark., 2007).

Dopaminerjik sistem insanlarda duygulanım, motor aktivite, kognitif işlevler, beyin ödöl sistemi ve ön hipofizin hormonal işlevlerin yürütölmesinde etkili rol oynar. Alkol, kokain, metamfetamin ve opioid gibi maddeler mezolimbik sistemde ve nükleus akkumbenste dopaminerjik uyarılmayı ve dopamin (DA) salınımını artırarak pozitif pekiştirici olarak etki eder (JG ve ark., 1996).

Nöronal dopamin taşıyıcısı (DAT) dopaminin nörotransmisyonunda önemli bir rolöl olan, dopaminin geri alınımından sorumlu yüksek afiniteye sahip ve presinaptik yerleşimli bir proteindir (Cragg ve Rice, 2004). DAT sinir uçlarında yer alır ve hücre dışı dopamini presinaptik terminale geri göndererek salınan dopaminin dinamiklerini ve seviyelerini modölle eder, böylece fonksiyonunu sonlandırır (J. Chmielowiec ve ark., 2022). DAT sinaptik ve ekstrasinaptik DA'yı kontrol eder ve ödöl sistemi, madde kullanım bozukluklarında önemli role sahiptir (Cragg ve Rice, 2004). Veziköler monoamin taşıyıcısı (VMAT-2) veziköl zarı boyunca yerleşmiş olup fonksiyonu

üretilen yada sinaptik aralıktan geri alınan hücre içinde bulunan monoaminleri vezikül lümenine geri alır, nörotoksik olan bu monoaminleri uzaklaştırarak nöroprotektif etki gösterir ve fonksiyon bozukluklarının nöronal hasarla sonuçlandığı bildirilmektedir (Nickell ve ark., 2014). VMAT-2 geni *SLC18A2* olarak 10. kromozomda yerleşmiş olup bu gendeki polimorfizmler şizofreni, bipolar bozukluk ve diğer nörolojik/psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilebilir (Fagerberg ve ark., 2014).

Dopaminin madde kullanım bozuklukları (MKB) dahil ruhsal hastalıklarının etiyolojisinde ve sürmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Madde ve metamfetamin bağımlılığının gelişmesinde dopamin ve taşıyıcılarının rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca az sayıda klinik ve preklinik çalışma DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerinin MKB’de değiştiğini göstermiştir. MKB olan hastalarda düşünce ve algı biçimlerinde sorunlar olduğu gözlenmektedir. Bildiğimiz kadarıyla metamfetamin kullanım bozukluğu (MAKB) hastalarında DAT ve VMAT-2 gen çalışması ile birlikte psişik yaşantıları ve diğer klinik parametreleri beraber değerlendiren başka bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmalar bağımlılık yapıcı maddelerin DAT ile VMAT-2 üstünde farklı etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle farklı maddelerin DAT ve VMAT-2 düzeyleri üzerine karıştırıcı etkilerini sınırlamak amacı ile çalışmaya sadece MAKB ve tütün kullanım bozukluğu tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamız MAKB tanısı alan hasta kişilerin sağlıklı bireylere göre daha fazla psişik yaşantı deneyimledikleri ve bunun önemli modülatör olan DAT ve VMAT-2 ile bağlantılı olduğu hipotezine dayanmaktadır. Araştırmamızın amacı MAKB olan kişilerde psişik yaşantıların DAT ve VMAT-2 ile etkileşimini araştırmak ve sağlıklı gruplarla olan farkını incelemektir. MAKB olan kişilerin psişik yaşantılar ölçeklerinde kontrollerden farklılık göstermesini ve MAKB olan kişilerden elde edilen DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein kan seviyelerinin sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak farklı olmasını bekliyoruz. Ayrıca hem sağlıklı kontrollerde hem de hasta grubunda psişik yaşantılar ile VMAT-2 ve DAT ekspresyonları arasında bir korelasyon olmasını bekliyoruz. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin bağımlılık ve bağımlılıkla ilişkili psikiyatrik sorunların tedavisinde alternatif yaklaşımlar için bilgi sağlayabileceğini öngörüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Kullanım Bozukluğu

2.1.1. Genel bakış ve temel kavramlar

Psikoaktif madde; kötüye kullanımı özellikle santral sinir sisteminde (SSS) olmak üzere biyolojik ve psikolojik birçok belirtiyeye sebep olan, ilerleyen zamanlarda bağımlılık, yoksunluk gibi tablolara bağlı bulgu ve belirtilerle beraber duygularda, düşüncelerde ve davranışlarda değişimlerle seyredebilen, birey ve toplum için maddi ve sosyal sorunlara sebep olabilen toksik madde olarak tanımlanmaktadır (Güngör, 2018).

Madde kullanımı; bağımlılık, kullanım bozukluğu, kötüye kullanım, yanlış kullanım, zehirlenme, yoksunluk, tolerans gibi terimlerle ilişkilidir (Kaya, 2014).

Bağımlılık bir ilaç veya maddeyi yineleyen biçimde arama ve kullanma isteği olması, kullanımı sınırlandırmada kontrolü yitirme, erişilemediği zaman yoksunluğa bağlı fiziksel ve ruhsal bozuklukların ortaya çıkması olarak tanımlanır (G. F. Koob, 2009). Bağımlılık terimi halen birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya devam etse de DSM-5 kullanım bozukluğu ifadesine yer vermiştir (Karamustafalıoğlu, 2018).

Kötüye kullanım, bir ilaç veya maddenin medikal ya da sosyal olarak tavsiye edilenin dışında kişinin kendi isteği ile kullanmasıdır. Zehirlenme zihinsel işlevlerle birlikte mesleki ve sosyal işlevselliğinde bozulmasına yol açabilen spesifik bir maddenin neden olduğu düzelebilir bir tablodur. Yoksunluk uzun süreli alınan bir ilacın, maddenin ani kesilmesi ya da azaltılması sonucu gelişen fizyolojik ve duygu, düşünce, davranış değişikliklerine sebep olan bir sendromdur (Kaya, 2014).

2.1.2. Sınıflandırma

Psikoaktif maddeler fizyolojik etkilerine, bileşenlerine ve yasal durumlarına göre sınıflandırılabilir. Fizyolojik etkilerine göre halüsinojenler, uyarıcılar, depresanlar

olarak; bileşenlerine göre doğal, yarı sentetik ve sentetikler olarak ayrılır (Dengiz ve ark.).

On iki aylık dönemde önemli derecede sıkıntıya ve işlevsellikte azalmaya sebep olan; kontrol kaybı, aşırma, aşırı uğraş, arzu ve zorlanma, mesuliyetlerinin yerine getirilememesi, biyolojik, psikolojik, sosyal problemlere rağmen almayı yinelemek, kesilme ve tolerans oluşması gibi 11 maddeden en az ikisinin karşılanması DSM-5'e göre 'Madde Kullanım Bozukluğu' olarak tanımlamıştır ve belirtilerin miktarı değerlendirilerek hafif, orta ve ağır şeklinde derecelendirmiştir. DSM-5 bu bozuklukla ilişkili maddeleri tütün, alkol, kafein, opioid, kannabis, uyarıcılar, halüsinojenler, anksiyolitikler ve uçucular olarak 10 sınıfta tanımlamıştır (Köroğlu, 2014).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psikoaktif madde kullanım bozukluğu ülkemizde de gittikçe artan önemli bir toplum, ekonomi ve sağlık sorunudur (Yazici ve ark., 2015).

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) yaptığı bir araştırmada, incelenen kişilerin %3,1'inin ömür boyunca en az bir defa madde kullanımının olduğunu ve oranın kadınlarda %0,3 ve erkeklerde %6,1 olduğunu raporlamıştır (TUBİM, 2018). Ömür boyu en az bir defa madde kullananların %35,4'ü, 15-24 yaş aralığında olarak bildirilmiştir (TUBİM, 2018).

2.1.4. Etiyoloji

Bir kişide psikoaktif madde kullanımının oluşması multifaktöriyeldir, tek bir sebeple açıklanamaz. Maddenin SSS üzerine etkileri kadar psikolojik faktörler, davranışsal düzenekler, sosyal risk faktörleri ve genetik yatkınlıkta göz önünde bulundurulmalıdır (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

Madde kullanmaya başlamada erişim, toplumsal onaylama, arkadaş baskıları, merak öne çıkan etkenlerken; sürdürmede kişinin biyolojik, psikolojik ve kalıtım özelliklerindeki farklar öne çıkar (Sadock, 2016).

Psikodinamik teorilerden bazıları bağımlılığı sıkıntılı uyaranlara karşı savunma ya da oral regresyonun belirtisi olarak uzamış haz amacıyla kendini tatmine eş tutarken; güncel teoriler bozulmuş ego fonksiyonlarının belirtisi olarak açıklar (Sadock, 2016).

Öne sürülen bir teori madde kullanımının kişilik özellikleri ile aile, okul, akran grupları arasındaki etkileşimlerden meydana geldiğini öne sürmektedir. Bu araştırma çökkünlük, anksiyete, düşük özgüven veya öfke, saldırganlık, heyecan arayışı gibi kişilik özelliklerinin okul, aile ve akran ilişkilerini de etkileyerek bağımlılık gelişme riskini artırdığını göstermiştir (Oetting ve ark., 1998).

Madde kullanım bozuklukları için kalıtımın önemli olduğu gösterilmiştir ve çoğu madde kullanım bozukluğunda kalıtsallığın yüksek olduğu öngörülmektedir. Alkol kullanım bozukluğu tanısı alanlarda yapılan bir çalışmada alkol kullanımı olan kişilerin biyolojik çocuklarında kullanmayanların çocuklarına göre alkol bağımlılığı riskinin 3-5 kat arttığı gösterilmiştir (Cotton, 1979).

Yapılan çalışmaların çoğunda dopamin D2 gen (DRD2) polimorfizmi madde bağımlılığı ile bağlantılı bulunmuştur (Dick ve Agrawal, 2008). Başka bir çalışma da opioid reseptörünü kodlayan OPRM1 geninin madde bağımlılığı ile alakalı olduğunu göstermiştir (Bart ve ark., 2005). Başka bir araştırma DNA metilasyonunda olan yükselmenin alkol kullanım bozukluğu, aşırma ve alkol dehidrogenaz gen ekspresyonunda değişime sebep olduğunu, bağımlılık meydana gelmesinde epigenetik mekanizmaların etkili olduğunu göstermiştir (Tsankova ve ark., 2007).

Geçmiş çalışmalar kalıtımın sadece bağımlılık üzerinde etkili olmakla kalmayıp, madde alma davranışlarının farklı boyutlarını da etkilediğini bildirmiştir (Schumann, 2007).

2.1.4.1. Nörobiyoloji

Bağımlılıkla alanında yapılan araştırmalar bağımlılık gelişiminde birçok nörokimyasal yolağın rolünün olduğunu göstermiştir (JG ve ark., 1996). Bu santral nörokimyasal yollar: dopamin, serotonin, glutamat, noradrenalin, endojen opioidler, gama aminobütirik asit (GABA), nitrik oksittir. Bu nörokimyasal yollardan en önemlilerinden olanı dopamin ve dopaminerjik yoldur (JG ve ark., 1996).

Dopaminerjik nöronlar ventral tegmental alanda (VTA) ve mezensefalik substantia nigra (SN) yer alırlar. Bu nöronlar, kimyasal yapıları ve etki ettikleri bölgelere göre, iki sıra halinde ventral (mezokortikolimbik) ve dorsal (nigrostriatal) yolları oluştururlar (Hurd, 2006).

Mezokortikolimbik dopaminerjik sistem amigdala, ventral tegmental alan, ventral pallidum, nükleus akkumbens (ventral striatum), medial prefrontal korteks ve mediodorsal talamustan oluşur. Dopaminerjik sistem pekiştirici, motivasyon, duygu kontrolü, dikkat, sosyal ilişkiler, amaca yönelik davranışlar ve algılamaya ile ilişkilidir (Hurd, 2006; George F Koob ve Le Moal, 2008; Zahm ve Brog, 1992).

Ventral tegmental bölgedeki nöronların uzantıları limbik sisteme, nükleus akkumbensin kabuk bölümüne ve prefrontal kortekse kadar uzanmaktadır (Vetulani, 2001; Wise ve Rompre, 1989).

Nükleus akkumbensinde sinaptik dopamin iletimi yemek yeme ve cinsel faaliyet gibi doğal ödüllendiricilerde olduğu gibi bağımlılık potansiyeli yüksek olan ilaçların ya da maddelerin kullanımında da artar (Di Chiara ve Imperato, 1988; Pontieri ve ark., 1995). Bu tip ilaç ya da maddelerin yineleyen kullanımı uzun süreli adaptasyona sebep olan değişiklikleri başlatır. Tüm bu değişiklikler ödül sisteminde bozulmaya ve sonucunda maddelere karşı duyarlılıkta azalmaya veya aşırı duyarlılığa neden olur (George F Koob ve Moal, 1997; Terry E Robinson ve Berridge, 1993). Yapılan araştırmalar ilaçların ya da maddelerin kesilmesinden sonra gelişen yoksunluk tablosunun nükleus akkumbensindeki dopamin salınımındaki azalma ve asetilkolin salınımında meydana gelen artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Rossetti ve ark., 1992).

Yoksunluk sonrası ortaya çıkan aşırı kaygının, ventral tegmental alandaki dopamin azalmasına bağlı amigdaladaki hipoaktivasyon nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (Clark ve ark., 2010). Yapılan çalışmalar amigdala ve hipokampustaki DA azalmasının kesilme sonrası gelişen aşırı kaygı ve şiddetli arzuya sebep olduğunu göstermiştir (Kenneth Blum ve ark., 2000; Ketal Blum ve ark., 1996).

Duygudurumu yükselten ilaçların etkisi ile nükleus akkumbensten DA salınımı doğrudan bağlantılıdır (Self ve Nestler, 1995). Bunun tam tersi şekilde, sıçanlarda DA reseptörlerini inhibe eden ilaçların alkol kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (Dyr ve ark., 1993).

Psikoaktif maddeler opioid, katekolamin (bilhassa dopamin), GABA gibi kimyasal araçlarla beyin ödül mekanizmaları üzerine etkilidir. Ventral tegmental alandaki dopaminerjik sinir sonlanmaları bilhassa ehemmiyetlidir (Sadock, 2016). Kullanıldıkları zaman keyif vermeleri doğal ödül mekanizmalarını aktive eder ve nucleus accumbensteki dopamini artırır (Volkow ve ark., 2011). Dopamindeki bu yükselme pekiştirici etki ile maddeyi yineleyici şekilde kullanma isteğinin ortaya çıkması ve kullanım bozukluğunun olması için lazım olarak sunulmuştur (George F. Koob ve Le Moal, 2001; T. E. Robinson ve Berridge, 2000). Prefrontal kabuk D1 ve D2 reseptörlerini barındırır. Dopamine çekim gücü 10-100 kat daha çok olan D2 daha düşük DA seviyelerinde etkinleşebilir. Olağan zamanlarda VTA'dan prefrontal kabuğa uzanan DA sinir sonlanmalarından yavaş, tonik salınım nedeni ile düşük miktarda ve kararlı DA akışı olur (Baik, 2013; Grace, 2000). Ancak ödül ve sıkıntı veren ani olaylarda bu yükselmedeki hız önemlidir D1 reseptörlerinin etkinleşip ödüllendirme mekanizmasının devreye girerek bağımlılık oluşabilmesi için ani ve geçici olan fazik ateşlenmenin olması gerekir (Baik, 2013). Uyarıcı maddeler, bu fazik ateşleme sayesinde üretilen yüksek DA seviyeleri ile D1 ve D2'yi etkinleştirir (Volkow ve Morales, 2015).

Zorlantılı madde kullanımı, uzun dönem değişiklikleri ile maddeye özgü bir bellek gelişmesine neden olur. Bu nedenle anımsatıcı uyaranlar ya da çok az madde kullanımı olsa dahi madde arayışı ve takip eden zorlantılı madde kullanıma sebep olur. Buna sebep olan en önemli mekanizmanın nöroplastisite olduğu iddia edilmektedir. Beyin çekirdeklerinde meydana gelen bu değişimlerin duyarlılaşma ve relapsların sorumlusu olduğu düşünülmüştür (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

2.1.5. Komorbidite

Psikoaktif madde zararlı kullanımı ya da kullanım bozukluğu olan kişilerde ek ruhsal hastalık görülme sıklığı zararlı kullanımı ya da kullanım bozukluğu olmayanların

ruhsal hastalık sıklığından 2,7 kat daha yüksektir. Psikoaktif madde kullanım bozukluğunda en az bir ruhsal hastalığın beraberinde görülme sıklığı %70-75 seviyelerindedir (Dankı ve ark., 2005). Ruhsal hastalık süresi ve tedavi seyrinin kötü yönde etkilenmesi madde kullanımının beraberliği ile yakından ilişkilidir (Dankı ve ark., 2005).

Bazı araştırmalar bağımlıların %50'sinden fazlasında eş tanı bir psikiyatrik hastalığın olduğunu bildirmiştir. Bazı hastalar mevcut olan ruhsal problemi kendileri tedavi etmeye çalışır ve panik atak kontrolü için alkolü, öfke problemleri için opioidleri ve çökkün duygudurumu azaltmak amacıyla amfetaminleri kullanırlar (Sadock, 2016).

Bildirilen birçok çalışma sonucuna göre madde kullanımı olan hastaların %35-60'ında eş tanı olarak antisosyal kişilik bozukluğu vardır ve erken dönemde belirtilerinin başlaması gerekliliği kriteri kaldırıldığında bu oranın çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yani madde kullanan hastalar antisosyal davranış örüntüleri taşınmaktadır (Sadock, 2016).

Depresyon ve suisid maddenin zararlı kullanımı ve kullanım bozukluğu olan hastalarda yaygındır. Madde zararlı kullanımı olan kişilerin normal popülasyona nazaran suisid ile ölümü neredeyse yirmi kat daha çoktur (Sadock, 2016).

2.1.6. Tedavi

Bağımlılığın tedavisi bireylerin biyopsikososyal durumları, maddenin cinsi, bağımlılık süreci gibi çeşitli hususlar sebebiyle bireye özgü olmalı, medikal tedavi ve psikoterapi beraber sürdürülmelidir (Ögel, 2010).

Psikoterapi ile amaçlanan motivasyonel görüşmelerle bireyin öz farkındalık kazanması, istek ve inancını keşfetmesi, bilişsel yaklaşımlarla haz veren maddenin yerine başka haz uğraşları bulmasını sağlamak, aile ve grup eğitimleri ile bireyin mücadelesini yüreklendirmek ve içgörü oluşmasını sağlamaktır (Ögel, 2010; Tosun, 2008).

Arındırma madde kullanılmadığında gelişen kesilme etkilerinin engellenmesi ya da mümkün olduğunca azaltılmasıdır, sürdürme ise bireye aldığı madde yerine

geçebilecek ilaçların başlanması ve komorbid durumlara eğilerek maddeden ayrılma isteğinin gelişmesinin sağlanmasıdır (Tosun, 2008).

Bağımlılık tedavisinde amaç; bireye ilaçlar ve terapilerle yardım edilerek işlevselliğinin yeniden kazandırılması ve topluma sıhhatli katılabilmesinin sağlanmasıdır böylece relaps riski epeyce azalır (Ögel, 2010; Tosun, 2008).

2.2. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu

2.2.1. Metamfetaminin tanımı ve tarihçesi

Ephedra vulgaristen sentezlenen efedrin, amfetamin gibi psikostimülan ilaçların kökenidir (Morelli ve Tognotti, 2021). Amfetamin 1887 senesinde ilk kez sentezlendi ancak o yıllarda henüz klinik kullanımı yoktu. Tıbbi kullanım endikasyonu ile yayıldıktan sonra hızlıca kötüye kullanım sorunu da ortaya çıktı (MacKenzie ve Heischouer, 1997).

Metamfetamin, feniletilamin ailesine ait olup, amfetaminin bulunmasından altı yıl sonra ilk kez 1893 senesinde Japon bilim insanı Nagai Nagayoshi tarafından efedrinden türetildi (Panenka ve ark., 2013). Toz, kristal ve hap formları bulunan MA, intravenöz, oral veya nazal yol ile alınabilen SSS'yi etkileyen uyarıcı bir maddedir (Anglin ve ark., 2000). 1930'lerden sonra reçetesiz kullanılabilen ilaç formları toplumda enerji hapları olarak tanıtılmış, öğrencilerde başarıyı artırmak ve savaş askerlerinde uyanıklık sağlamak amacıyla çok yaygın olarak kullanılmıştır (Drugs ve Addiction, 2010). Daha sonraki dönemlerde narkolepsi, depresyon, alkol bağımlılığı, dikkat eksikliği ve obezite gibi birçok hastalığın tedavisi amacıyla da reçetelendirilmeye devam edilmiştir (Courtney ve Ray, 2014). Güçlü SSS uyarısı, kan beyin bariyerini lipid formu ile kolayca geçebilmesi sayesinde hızlı etkili öfori yapması, uzun saatler uyanıklık sağlama, haz sağlama amacı, enerji artışı ve bağımlılık yapması nedeniyle kötüye kullanımı gittikçe artmış ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Vearrier ve ark., 2012).

2.2.2. Tanı

Metamfetamin uyarıcı maddeler sınıfında yer alır ve metamfetamin kullanım bozukluğu meydana gelen olumsuz sonuçlara rağmen zorlayıcı MA kullanımı ve arama davranışı ile karakterize bir bozukluktur ve DSM-5 de ‘Uyarıcıyla İlişkili Bozukluklar’ kategorisinde yer alır (Köroğlu, 2014).

Metamfetamin yirmi dört saat süresince idrarda saptanabilir. Fazla doz ve uzun zamandır kullanımlarda 2-4 güne kadar pozitif saptanabilir. Bedenden ne kadar zamanda elimine edileceği idrarın asidite derecesine bağlıdır. Bazı idrarda atılma hızı azalır. Bazı bağımlı bireyler pozitif sonucu engellemek için sirke ve asitli meyve suları gibi şeyler tüketir. Fakat çok az miktarları dahi idrarda tespit edilebilir (Gahlinger, 2003; Keltner ve Folks, 2005).

Bazı ilaçlarla idrarda yanlış pozitiflik saptanabildiği için laboratuvar sonuçlarının klinikle beraber yorumlanması doğru tanı için kıymetlidir (Kraemer ve Maurer, 1998; Marin ve ark., 2016).

2.2.3. Epidemiyoloji

Amfetamin tipi uyarıcı maddeler dünyada esrar ve opioidlerden sonra kullanımı en yaygın madde grubudur ve bu grupta dünya genelinde en fazla yakalanan MA’dır (TUBİM, 2022). 2016-2020 yılları verilerinde dünya genelinde yakalanan uyarıcı maddelerin %72’si MA, %17’si amfetamin, %11’i ekstazi ve diğerleridir. 2010-2020 döneminde dünyada MA yakalama miktarı beş kat artmış ve 2020’de yakalanan MA miktarı bir önceki seneye göre %16 artmıştır (UNODC, 2022).

Ülkemizde MA kullanımı hakkında net bir epidemiyolojik veri bildirilmemektedir. TÜBİM 2022 raporuna göre, ülkemizde metamfetamine ilk kez 2009 yılında adli bir olayda karşılaşılmış ve 2019 da tüm şehirlerimizde rastlanır hale gelmiştir. 2016-2020 verilerine göre dünya genelindeki artışa paralel olarak MA ülkemizde her geçen yıl daha artmış ve 2020 yılında bir önceki yıla göre dört kat fazla MA yakalanmıştır. 2021’de bir önceki yıla göre MA yakalama miktarında %32,8; MA olay sayısında %70,3; MA şüpheli sayısında %61,5 ve meydana gelen suç oranlarında artış olmuştur (TUBİM, 2022).

Diğer ırklarda yapılan araştırmalarda kadın ve erkeklerin çoğunlukla aynı miktarlarda MA kullandıkları gösterilse de, kadınlarda kullanım bozukluğu ve relapsların daha sık geliştiği bildirilmiştir (Reichel ve ark., 2012).

Literatürde başka bir çalışmada da beyindeki yapısal değişikliklerde (nucleus accumbens ve frontal lob hacimleri) ve bilişsel bozuklukların şiddetinde de eşeyler arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Kogachi ve ark., 2017; Radfar ve Rawson, 2014).

2014-2016 döneminde ülkemizdeki bir araştırmada, MA dahil madde kullananlarda kadın cinsiyetin %10'dan daha az olduğu bildirilmiştir (Karakükcü ve ark., 2018).

2.2.4. Etiyoloji

Bağımlılıklar ailesel, psikososyal şartlar, çevre ve kalıtımın rol oynadığı birçok unsurdan oluşan bozukluklardır (Enoch ve Goldman, 1999).

Yapılan çalışmalar çocuklukta ihmal, istismar, şiddet gibi yaşantılar, ailede madde kullanma öyküsü, ailede akıl hastalığı gibi durumların erişkin dönemde MA kullanımı ve şiddete meyille ilişkili olduğunu bildirmiştir (Hughes ve ark., 2017; Poulton ve ark., 2002).

Çin'de yapılan bir çalışmada ise düşük sosyoekonomik düzey bir ailede büyüme, eğitim seviyesinin düşüklüğü, aile ve sosyal çevrede madde kullanımının olmasının MA kullanımına yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (L. Liu ve ark., 2018).

Metamfetamin kullanımlarının incelendiği bir meta analizde 39 gen incelenmiş ve üçünün zararlı kullanım ile, dokuzunun kullanım bozukluğu ile, ikisinin zararlı kullanım ve kullanım bozukluğu ile, dördünün metamfetamin kullanımına bağlı gelişen psikoz ile ilişkili olduğu sergilenmiştir (Guerin ve ark., 2021).

2.2.5. Komorbidite

Metamfetamin bağımlılığında komorbid tanı olarak %7 kaygı bozuklukları, %13 psikotik bozukluklar, %16 duygudurum bozuklukları görülmektedir (Paulus ve Stewart, 2020).

Çocukluktaki olumsuz yaşantılar, psikolojik, fiziksel veya cinsel travma geçmişi MKB olan bireylerde eş tanı gelişme ihtimalini yükseltebilir (Y. Chen ve ark., 2019; Simpson ve ark., 2016). Çocukluktaki olumsuz yaşantılar ve psikiyatrik eş tanılar, MA başlama yaşını düşürebilir ve tedavi başarısını azaltabilir (R. McKetin ve ark., 2018; Svingen ve ark., 2016).

Metamfetamin kullanım bozukluğu olanlarla yapılan araştırmalarda hayat süresince kaygı bozukluğu yaygınlığı %50, duygudurum bozukluğu yaygınlığı %64 bulunmuştur (Conway ve ark., 2006; Stinson ve ark., 2005).

Bazı çalışmalar, MA kullananlarda kesilme ve tekrarlama oranlarının, devam eden kaygı ve çökkünlük belirtilerinin olmasından, kişilik patolojilerinin, travma sonrası stres bozukluğunun veya kalıcı psikotik belirtilerinin varlığından da etkilendiğini göstermiştir (Härtel-Petri ve ark., 2017).

2.2.6. Nörobiyoloji

Metamfetaminin sigara şeklinde ya da intravenöz enjeksiyonu hızlı başlangıçlı öforiyi sağlar. Burundan veya ağızdan kullanım sonrası öforik etki 5-20 dakikada zirve yaptığı ve 8-12 saat sürdüğü tespit edilmiştir (Meredith ve ark., 2005). Metabolizasyonu karaciğerde olur, devamında böbrek yolu ile elimine edilir. Metamfetamin olarak büyük kısmı elimine edilirken, bir kısmı da 4-hidroksimetamfetamin ve amfetamin şeklinde elimine olur. Tek sefer ağız yolu ile alınan maddenin neredeyse %70'i yirmi dört saatte idrar yolu ile elimine edilir (I. Kim ve ark., 2004). Yeniden kullanımlarda MA yedi güne kadar tespit edilebileceğini de gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Meredith ve ark., 2005).

Metamfetamin SSS ve periferik sinir sisteminde adrenalin, noradrenalin, serotonin ve dopamin geri alımlarını kısmen engeller ve salınımlarını uyarır (Moszczynska ve Callan, 2017). Kimyasal olarak monoaminlere benzedikleri için dopamin taşıyıcı (DAT), veziküler monoamin taşıyıcı-2 (VMAT-2), serotonin taşıyıcı (SERT), noradrenalin taşıyıcı (NET) için substrat özelliğindedir ve bunların fonksiyonları bozarak monoaminlerin depo veziküllerden sitoplazmaya tekrar dağılmasına sebep olur (Cruickshank ve Dyer, 2009; Heal ve ark., 2013). Metamfetamin sinaptik

dopaminle birlikte nörotoksisiteye yol açan sitoplazmik dopamini de artırır (Seger, 2010). Bu artışı plazma membran iletimini aksine döndürerek; monoamin geri alımını ve monoamin oksidaz aktivitesini engelleyerek; DA sentezinde rolü olan tirozin hidroksilaz enziminin aktivitesini ve ekspresyonunu arttırarak sağladığı gösterilmiştir (Paulus ve Stewart, 2020). Ek olarak, asıl yolak, MA'nın DAT ve VMAT-2'yi etkileyerek sinaptik dopamini artırmasıdır (Seger, 2010).

Metamfetamin, alımını takiben bir saat içerisinde DAT fonksiyonunu azaltır, tek dozla dopamin iletimi yirmi dört saat içinde olağanlaşır, fakat çoklu yüksek doz MA kullanımı sonrası, dopamin iletimi kısmen olağanlaşır (Seger, 2010). Metamfetamin, dopamini sitoplazmaya ileten sinaptik veziküller gibi asidik organellerde oksidatif strese neden olarak dopamin, süperoksit ve reaktif oksijen ürünleri meydana getirir. Bu da nörodejenerasyona sebep olur (Seger, 2010). Metamfetaminin reaktif oksijen ürünleri sebebiyle deoksiribonükleik asitte (DNA) pirimidinin ve pürinin oksidasyonu ile uzun dönem kullanımının DNA harabiyetine yol açabileceği gösterilmiştir (Si ve ark., 2023).

Metamfetamin kullanımının GABA mekanizmasında da sorunlara yol açtığı bildirilmiştir (Jiao ve ark., 2015). Metamfetamin gibi uyarıcıların GABA-A inhibitör uyarımını bloke ettiği bazı araştırmalarla bildirilmiştir (Jiao ve ark., 2015). İlaveten uyarıcıların GABA üzerinde genetik ve epigenetik değişikliklere de sebep olduğu tahmin edilmektedir (Jiao ve ark., 2015).

2.2.7. Klinik bulgular

Monoaminlerin yineleyen salınımına bağlı nörolojik ve psikiyatrik bulgular ortaya çıkar. Artan dozlarda olumsuz sonuçlar artar, etkinin doz bağımlı olduğu düşünülmektedir (Wallace ve ark., 1999).

Akut etkiler enerji artışı, uyanıklık, uyku ihtiyacının azalması, öfori, cinsel istek artışı, aşırı konuşma, iştahsızlık, kilo kaybı, çene kaslarının gerilmesi, terleme, dişlerde gıcırdatma, ağrı ve çürüklerdir (Hart ve ark., 2008). Metamfetamin kullanımı sonrası pozitif (aşırı şüphe, olağan dışı düşünce içeriği, varsanılar), negatif (çökkünlük, suicide meyil, suçluluk, düşmanca davranışlar, bedensel endişe, kendine bakımda azalma) ve

psikomotor (gerginlik, huzursuzluk, heyecan, dikkat dağınıklığı, artmış motor aktivite) bazı belirtilerde artış görülebilir (R. McKetin ve ark., 2016).

Uzun süreli MA kullanımına bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ciddi ve ölümcül hastalıklar ortaya çıkabilir (Huang ve ark., 2016). Serebrovasküler hastalık riski genelde erkek eşeyde artmakta ve hemorajik tiptedir (Lappin ve ark., 2017). Kardiyovasküler problemler arasında vazokonstriksiyon, sklerotik plak oluşumu, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomiyopati sayılabilir (Kevil ve ark., 2019). Kardiyomiyopati, sol ventrikülde genişleme ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmanın yanı sıra doku inflamatuvar ve fibrozis belirteçlerinde yükselme görülebilir (Schürer ve ark., 2017).

Metamfetamin kullanan bireylerin yaklaşık %36,5'inin yaş ve eşeyden bağımsız olarak psikotik belirtiler yaşadığı, hayat boyu belirtiler dikkate alındığında bu oranın %42,7'ye yükseldiği bildirilmiştir (Lecomte ve ark., 2018). Metamfetaminle ilişkili psikozlar genelde, kısa zamanda düzelen ataklarla seyrederek ancak nadiren altı aydan uzun da sürebilir hatta madde kullanılmayan zamanlarda dahi atak tekrar alevlenebilir (Grant ve ark., 2012).

Zehirlenme; göz bebeklerinde küçülme, nabız artışı, ajitasyon, vücut sıcaklığında artış, akut böbrek yetmezliği, kas harabiyeti ve yıkımı, bayılmalar, kan basıncında artış, multiorgan yetmezliği, kalp ritim bozuklukları, hemorajik inme gibi serebrovasküler olaylar, kalpte iskemi ve ölümle sonuçlanabilir (Isoardi ve ark., 2019; Lan ve ark., 1998).

Kesilme sendromu madde kullanım bozukluğu olan bireyde, maddeyi kullanmadığında gelişen, birçok belirtilerle seyreden ve relaps ihtimali yüksek olan süreç olarak tanımlanır (Trevisan ve ark., 1998). Metamfetamin kesilme sendromu ölümcül değildir ancak birey için epey rahatsızlık vericidir, şiddeti maddenin kullanılma süresi, sıklığı ve miktarı ile alakalıdır (Davidson ve ark., 2001). MA yarılanma süresi 6-34 saattir ve çarpışma olarak tanımlanan son dozu takiben 36 saat içinde başlayan belirtiler, iki ile dört günde zirve yapar. Beş günden birkaç haftaya kadar sürebilen subakut dönemin bazen bir yıla kadar sürdüğü bildirilmiştir (Cantwell ve McBride, 1998; Hawks ve ark., 1969). Kesilme döneminde çökkünlük, halsizlik,

aşırı uyku isteği, iştahın artması, sinirlilik, agresiflik, aşırı kaygı, saldırganlık, aşırı madde arzusu, rahatsızlık veren canlı rüyalar, ağrı, kas krampları, uykusuzluk, psikomotor aktivitede azalma veya ajitasyon gibi belirtiler mevcut olabilir. Aşermenin beş haftadan uzun sürebildiği ve ilk iki haftada bireyin yeniden kullanım riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Meredith ve ark., 2005; Zorick ve ark., 2010).

2.2.8. Tedavi

Gideren yaygınlaşan MAKB'nin tedavisinde kabul görmüş bir ilaç bulunmamaktadır. Birçok farmakolojik molekül tedavi için araştırılmıştır. Tedavide kişiye yönelik farmakolojik tedaviler ve psikoterapiler düşünülmeli ve seçilmelidir. Zehirlenme, kesilme ya da eş tanılarda da kesin bir yaklaşım bulunmamaktadır ve kişide meydana gelen belirtilere yönelik farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır. İlaç tedavilerinin yanı sıra psikoeğitim, motivasyonel görüşmeler, bilişsel davranışçı terapi, kabul kararlılık terapileri, gereksinime göre aşamalı müdahaleler, aile ve toplum temelli yaklaşımların da MAKB için daha iyi tedavi deneyimleri sağladığı gösterilmiştir (Wodarz ve ark., 2017).

Zehirlenmede yaklaşımda başka maddelerin de kullanılmış olabileceği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır. İlaç tedavileri belirtilere göre seçilmelidir. Öncelikle kişi çevresel uyaranlardan uzaklaştırılmalı, tedavi sakin bir yerde sürdürülmelidir. Hastada tedavi gerektirecek düzeyde agresyon, ajitasyon ya da MA ilişkili psikoz olması durumunda birinci tercih olarak benzodiazepinler kullanılmalı, eğer yeterli gelmezse psikoz giderici ilaçlar tedaviye eklenmelidir. Yineleyen MA kullanımı olmadığında vücuttaki MA atıldıktan sonra uyku sorunları, psikotik belirtiler ve ajitasyon saatler ile birkaç gün içinde düzelecektir (Wodarz ve ark., 2017).

Kesilmede tedavi hedefleri; arınma, kesilme belirtileri ile baş etme ve komplikasyonların önüne geçmektir. Mümkün olan en kısa zamanda fiziksel ve psikiyatrik eş tanıların tedavisine de başlanmalı, ilaç tedavileri psikoterapötik yaklaşımlarla desteklenmelidir (Lee ve ark., 2007). Kesilme döneminde maddeye karşı kuvvetli istek, halsizlik, bilişsel problemler, uyku problemleri, agresyon, ajitasyon, çökkünlük, kaygı ve suisid düşünceleri görülebilir. Belirtiler bir haftadan sonra

hafiflese de en az üç hafta sürer bu nedenle tedaviler en az üç hafta sürmelidir (Zorick ve ark., 2010).

Yapılan bazı çalışmalar fiziksel egzersizin MAKB olan kişilerde madde kullanma isteğinin gerilemesini ve dürtü denetiminin artmasını sağladığı göstermiştir (Wang ve ark., 2016). Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmalı yapılan bir başka araştırmada iki ay devamlı yapılan fiziksel egzersizin, çökkünlük ve kaygı seviyelerinin azalmasını sağladığı gösterilmiştir (Rawson ve ark., 2015).

2.3. Psikoz ve Psişik Yaşantılar

2.3.1. Psikoz

Psikoz, sanrı, varsanı, dezorganize davranış ve konuşma, gerçeklik algısında bozulmalar, gibi belirtileri içeren birçok ruhsal bozuklukla ilişkili olabilen belirtiler kümesidir (SM, 2015). Bu belirtilerin tanı koymaya yardımcı olduğu psikotik bozuklukların(Şizofreni, kısa psikotik bozukluk, şizoafektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk, maddeye bağlı psikotik bozukluk, organik durumlara bağlı psikotik bozukluk) yanı sıra tanı için gerekli olmadığı ancak görüldüğü bozukluklar(Alzheimer hastalığı, mani, depresyon, bilişsel bozukluklar) da vardır (SM, 2015).

Psikozda hezeyanlar, halüsinasyonlar, dil-iletişimde çarpıtma ve aşırılıklar, konuşma ve davranışı organize edememe, katatonik davranış, ajitasyon gibi normalliğin aşırılaştığı ve bozulduğu pozitif belirtiler ya da duygusal ifadede küntleşme, duygusal içe çekilme, sosyal ilişkilerde zayıflama, konuşmada fakirleşme, anhedoni, avolüsyon, özbakımda azalma, soyut düşüncede zorlanma, spontanlığın ve dikkatin azalması gibi normalliğin azaldığı ve kaybolduğu negatif belirtiler görülebilir (SM, 2015; Starling ve Feijo, 2012).

Psikozda, nikotinin kaygı ve bilişsel işlevlere olumlu etkisi sebebiyle tütün ürünleri kullanımının fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Gage ve Munafò, 2015).

2.3.2. Psişik yaşantılar

Psikotik bozuklukların belirtilerinden olan başkalarının kendisine baktığını, kendisi ile ilgili konuştuğunu, başkaları tarafından izlendiğini düşünme gibi hezeyanlar ve sadece kendisinin algıladığı görüntüler görme, sesler duyma gibi halüsinasyonlar genel toplumda da daha hafif seviyede de olsa görülebilmektedir (Alptekin ve ark., 2009; Binbay ve ark., 2012). Bu tür sanrı ve varsanılar, herhangi bir bozukluğa sebep olmadığı ve tedavi ihtiyacı doğurmadığı zaman psişik yaşantılar olarak tanımlanmaktadır (Kelleher ve Cannon, 2011; van Os, 2012; van Os ve Linscott, 2012).

Toplumun %25'inde hayat boyu en az bir psişik yaşantı görüldüğü ve %3-8 oranında psişik yaşantıların tedavi ihtiyacına sebep olduğı düşünölmüştür (Alptekin ve ark., 2009; Binbay ve ark., 2012; Linscott ve van Os, 2013). Psişik yaşantılar kalıcı değildir, genelde ergenlik yaşlarında başlar, 15-25 yaşlarda zirve yapar ve yetişkinlikle beraber azalır (Linscott ve van Os, 2013; van Os, 2012). Ergenlik döneminde zirve yapması olgunlaşma, hormon ve sinir gelişim dönemleri ile bu süreçte oluşan yüksek dopaminerjik deşarj ile açıklanır (Gaul ve ark., 2017). Toplumda ve klinik örnek çalışmaları çocuklukta istismar ile psişik yaşantılar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Colins ve ark., 2009). Psişik yaşantılar askerlik, üniversite, kırsaldan kente göç gibi yeni ortamlarda, herhangi bir azınlık grubunda yer alma, bunlara bağılı dışlanma, tehdit, ayrımcılık gibi bazı psikososyal stres durumlarında ortaya çıkabilir ve maruziyete göre tekrarlayarak kalıcı hale gelebilir, tedavi ihtiyacı doğabilir (Binbay ve ark., 2017).

Psişik yaşantılar, tanı ölçütlerini karşılayan veya karşılamayan depresyon, anksiyete ve somatizasyon bozuklukları ile beraber de görülebilir (van Os ve Linscott, 2012). Tanı ölçütlerini karşılamasa da bu ruhsal bozukluklar psişik yaşantıların da habercisi olabilir (Saeedi ve ark., 2007).

Sigara, esrar ve alkol kullanımının pozitif psişik yaşantıları artırdığı bildirilmiştir (Alptekin ve ark., 2009; Linscott ve van Os, 2013; van Gastel ve ark., 2013). Psikososyal stres durumlarında kullanımının arttığı bilinen sigaranın psişik

yaşantılarla doğrudan ilişkisinin olduğunu bildiren araştırmalar da vardır (Lawless ve ark., 2015; Saha ve ark., 2011).

Psşik yaşantılarda belirtilerin sıklığı ve şiddeti, bireyin belirtilerle mücadele tarzı, kişide yarattığı sıkıntı hissi, eş tanılar, sosyal işlevselliği, toplumsal algılanma biçimi gibi bireysel ve toplumsal faktörlerle psikozdan ayrımı yapılabilir (Johns ve van Os, 2001).

2.3.3. Madde ve metamfetamin kullanım bozukluğunda psikoz ve psşik yaşantılar

Psikoaktif maddeler; SSS’de eksite ve inhıbe edici etkiler ile mental sağılık, algılama, duygu, davranış ve motor fonksiyonlarda anormalleşmeye yol açabilir (Dankı ve ark., 2005). Psikoaktif madde kullanımının birçok ruhsal hastalığa sebep olduğı bunlardan birinin de tanı konma ve tedavi edilme oranları gittikçe artan maddeyle ilgili psikotik bozukluk olduğı bilinmektedir (Dankı ve ark., 2005). Madde kullanım bozukluğuna DSM-5’te ‘Şizofreni spektrumu ve diğere psikotik bozukluklar’ ana başlığı altında ‘Madde/ilaç kullanımına bağılı psikotik bozukluk’ bölümünde yer verilmiş ve madde intoksikasyonu ya da yoksunluğı esnasında anında ya da sonrasında gelişen maddenin farmakolojik etkilerinden meydana geldiğı tahmin edilen ve başka bir psikotik bozukluk tablosu ile daha iyi açıklanamayan hezeyan ve halüsinasyonlarında eşlik ettiğı bozukluk olarak tanımlanmıştır (Koroglu, 2013).

Madde kullanımı ile ilişkili psikozun insidansı, 2009 senesinde bir çalışmada senede yüz binde beş olarak bildirilirken; 2013 senesinde başka bir çalışmada yüz binde altı olarak bildirilmiştir (Pauselli, 2017; Weibell ve ark., 2013). DSM-5 tanı kriterlerine göre ilk atak psikoz hastaları incelendiğinde neredeyse %25’inin madde ile ilişkili psikotik bozukluk olduğı düşünülmektedir (Martinotti ve ark., 2021). Psikoaktif madde kullananların yaklaşık yarısında psikotik belirtiler saptandığı bildirilmiştir (Smith ve ark., 2009). Geçmiş araştırmalar incelendiğinde sıklıkla esrar ve MA’in psikoza yol açtığı görülmüştür (Alharbi ve el-Guebaly, 2016; Eseroğlu ve ark., 2019).

Madde kullanımı ile ilişkili psikoz için kullanılan maddenin hangi grup olduğı, alınma dozu, yolu, kullanım süresi, yaş, cinsiyet, genetik farklılıklar, ailede psikoz öyküsü,

biyolojik yatkınlık, ruhsal eş tanılar ve çoklu madde kullanımı risk oluşturan etkenlerdir (Roncero ve ark., 2012). Sürekli ve yüksek doz madde kullanımının psikoz gelişme ihtimalini artırdığı bildirilmiştir (Parrott ve ark., 2000). Bu etkenlerden çoklu madde kullanımının psikoz gelişimi için daha güçlü bir risk oluşturduğu düşünülmektedir (Rognli ve Bramness, 2015).

Kokain ve MA öncelikli olarak beyindeki orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve amigdalada DAT'ı azaltarak daha az olarak da NET, SERT, VMAT'ı engelleyerek monoaminlerin sitoplazma ve sinaptik aralıkta düzeyini arttırmaktadır, buna bağlı dopaminin artan aktivitesi psikoz ortaya çıkmasına da sebep olmaktadır (Giros ve ark., 1996; Sekine ve ark., 2003).

Metamfetamin kullanımı ile ilişkili psikotik bozukluk zehirlenmeyle birlikte ya da birkaç günde başlayabilir, bir aya kadar devam edebilir ve hatta kalan belirtiler altı aya kadar sürebilmektedir ancak altı aydan uzun sürmesi durumunda kişi şizofreni tanısı alabilir (Wodarz ve ark., 2017). Metamfetamin kullanım bozukluğu psikozu (MAKBP) paranoid şizofreniyi klinik gözlemde andırır ve sıklıkla işitsel, dokunsal varsanılar ve referans, paranoid sanrılar görülür (Rebecca McKetin ve ark., 2006; Zweben ve ark., 2004).

Psişik yaşantılar ile madde kullanımı veya madde kullanım bozuklukları arasındaki ilişki genellikle çift yönlüdür ve doz bağımlıdır, ancak madde kullanımı veya madde kullanım bozukluklarının tümü psişik yaşantılarla ilişkili değildir. Alkol kullanımı ve kullanım bozukluğu, endikasyon dışı reçeteli ilaçların zararlı kullanımı ve tütün kullanımı psişik yaşantıların başlama ihtimalini artırır, bunun yanı sıra psişik yaşantıları olanlarda daha sonra tütün kullanımı, alkol kullanımı veya esrar kullanımına başlama ihtimali de artmıştır (Degenhardt ve ark., 2018).

Yapılan bir meta-analiz çalışması, madde kullanan yaklaşık beş gençten ikisinin psişik yaşantılar deneyimlediğini ve psişik yaşantıları olan beş gençten birinin madde kullandığını, madde kullananlarda psişik yaşantılar gelişme ihtimalinin, hiç madde kullanmayanlara kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Matheson ve ark., 2023).

Norveç'te psikiyatrik rahatsızlık ve bağımlılıklara bağlı suç işleyenlerin rehabilite edildiği bir cezaevlerinde 1499 kişi ile yapılan kesitsel bir çalışmada psişik yaşantılarla esrar, MA, eroin ve alkol kullanımı arasındaki ilişki gösterilmiş, esrar ve MA'in, eroine göre psişik yaşantılara daha çok sebep olduğu ve yüksek miktarda alkol kullanımının da psişik yaşantılara neden olabileceği bildirilmiştir (Rognli ve ark., 2017). Aynı çalışmada 1499 kişiden, 517 (%35,5) kişinin hiç psişik yaşantı deneyimlemediğini, 803 (%53,7) kişinin yaşam boyu psişik yaşantı deneyimi olduğunu ve psişik yaşantı deneyimleri olanlardan 448 (%55,8) kişinin yalnızca madde etkisi altındayken yaşamış, 263 (%32,8) kişinin hem maddenin etkisi altında iken hem de madde kullanmadığında yaşamış, 92 (%11,5) kişinin ise hiç madde almadığında da yaşadığı bildirilmiştir. Psişik yaşantılar arasında en sık görsel halüsinasyonlar, kötülük görme hezeyanları, işitsel halüsinasyonlar ve referans hezeyanları gibi pozitif psişik yaşantıların deneyimlendiği tespit edilmiştir (Rognli ve ark., 2017).

Bazı çalışmalar, psişik yaşantıları olan ergenlerde eş zamanlı madde kullanım bozukluğu gelişmesinin ve intihar düşüncesi veya girişimi olmasının risklerinin de arttığını bildirmiştir (Cederlöf ve ark., 2017).

2.4. Epigenetik ve Psikiyatri

Epigenetik DNA diziminde farklılık olmaksızın genin işlevinde meydana gelen değişimlerdir (Erol ve ark., 2010). Bir organizmanın bütün hücrelerinde DNA dizimi aynıdır ancak gen ekspresyonu sayesinde hücrelerel değişiklikler olur (Erol ve ark., 2010). Bu değişiklikler genelde nöronal uyumlanmayı sağlarken kimi zaman da hastalıklara sebep olabilir (Erol ve ark., 2010; Koçak ve Ertuğrul, 2012). Bu etkileri de gen ekspresyonunun aktive ya da inhibe olmasıyla gerçekleşir (Tsankova ve ark., 2007). Epigenetik düzenlemeler kalıcı (kalıtılabilir) ya da geri reversible olabilir (Kouzarides, 2007; Métivier ve ark., 2008). Bu sayede değişen çevre koşullarına uyumlanma sağlanabilir.

Epigenetik mekanizmalar beslenme, bakım koşulları, hormonlar, tedavi gibi dış etkenlerden etkilenir ve oluşan değişimler nesiller boyu iletilebilir (Kaminsky ve ark., 2009; Richards, 2006). Epigenetik düzenlemelerin erişkin hayatta da gen ekspresyonunu etkilediği belirtilmiştir (Erol ve ark., 2010; Koçak ve Ertuğrul, 2012).

Epigenetik değişiklikler içerisinde histon modifikasyonu, DNA onarımı, gen translokasyonunun düzenlenmesi, transkripsiyon, DNA metilasyonu, protein degradasyonu, ribonükleik asit (RNA) stabilitesi, alternatif, transposon aktivasyonu, gen kopya sayısı, RNA splicing sayılabilir (Edwards ve Myers, 2007).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar epigenetik düzenlemelerin beyin işlevlerinde irreversible değişikliklere de sebep olarak birçok nrogeleşişimsel ve nörodejeneratif rahatsızlığın meydana gelmesinde etkisi olduğunu göstermiştir (Tsankova ve ark., 2007). Depresyon, mental retardasyon, otizm, bilişsel işlev bozuklukları, bipolar bozukluk, şizofreni, psikoz, madde bağımlılığı gibi ruhsal hastalıklar ve nroadaptasyon, öğrenme ve bellekte de epigenetik değişikliklerin rol oynadığı bildirilmiştir (Erol ve ark., 2010). Kokain gibi uyarıcı maddeler, antipsikotik ve antidepresan ilaçlar gibi dış uyanırların da beyinde, histon yapısındaki değişiklikleri indükleyebildiği gösterilmiştir (Erol ve ark., 2010).

Epigenetikle ilgili araştırmalarda dopamin mekanizmaları da incelenmiştir fakat bu konuda mevcut çok araştırma bulunmamaktadır. Katekol-O metil transferaz (COMT), katekolamin metabolizmasında rolü olan bir enzimdir ve ekspresyonundaki artış dopaminin yıkımını arttırarak dopamin seviyesinde azalmaya sebep olabilir. şizofreni tanısı olan hastaların frontal loblarında COMT geni metilasyonunda azalma ve COMT ekspresyonunda artış gösterilmiştir (Abdolmaleky ve ark., 2006).

Beynin dl yollarındaki epigenetik değişikliklerin madde kullanım bozukluğu gelişmesinde ve devam ettirilmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir ve yakın zamanda yapılan çalışmalar, epigenetik düzeneklerle bu gen ifadelerinin bazılarının değiştirildiğini göstermektedir (Kumar ve ark., 2005; Levine ve ark., 2005; Renthall ve ark., 2007).

Histon asetillenmesi, madde kullanım bozukluğunda sıklıkla gösterilen değişikliklerden biridir ve gen ifadelerini aktive ederek artırır (Koçak ve Ertuğrul, 2012). Yapılan bir çalışmada kokainin önemli etkisinin gen ifadesi aktive etme olduğunu bildirilmiştir (McClung ve Nestler, 2003).

Epigenetik düzenlemelerin reversible özellikte olması onları şimdinin ve geleceğin tedavi hedefleri haline getirmektedir (Quina ve ark., 2006; Stuffrein-Roberts ve ark., 2008; Verma ve Srivastava, 2002). Epigenetik enzim işlevlerini düzenleyen farmakolojik ilaçlar, rahatsızlıklarla alakalı genlerin inhibe veya aktive olmasını sağlayarak kromatin yapısının normale dönmesine vesile olabilir (Stuffrein-Roberts ve ark., 2008).

2.5. Dopamin

Dopamin, çoğu ökaryotta bulunan evrimsel olarak eski ve SSS’de yüksek oranda rastlanan bir katekolamindir. Dopamin sentezi, amino asit tirozinin, tirozin hidroksilaz yoluyla L- DOPA'ya hidroksilasyonu ile başlar ve bir dizi enzimatik reaksiyon ile sentezlenir, aromatik amino asit dekarboksilaz ile dekarboksilatlanan L-DOPA’dan daha sonra dopamin üretilir (Sadock, 2016). Dopamin daha sonra VMAT-2 tarafından sinaptik veziküller halinde paketlenir ve uyarı üzerine sinir terminallerinden sinaptik aralığa salınır. Dopaminerjik nörotransmisyonu, sentezlenen ve salınan dopaminin miktarı, dopaminin sinaptik boşlukta geçirdiği süre, sinaptaki dopaminerjik reseptörlerin sayısı gibi çeşitli faktörler etkiler. Serbest bırakılan dopamin daha sonra postsinaptik hücrede bir yanıt meydana gelebilmesi için DA reseptörlerine bağlanır. Dopaminerjik nörotransmisyonun sona ermesi, ya sıklıkla monoamin oksidazın aracılık ettiği enzimatik yıkım ya da dopamin taşıyıcısı (DAT) yoluyla dopaminin hücre içine alınması yoluyla gerçekleşir. Dopamin, DAT tarafından hücre içine alındıktan sonra tekrar kullanılmak üzere VMAT-2 tarafından veziküller içine alınır (Sadock, 2016).

Dopaminerjik sistem insanlarda duygulanım, motor aktivite, kognitif işlevler, beyin ödül sistemi ve ön hipofizin hormonal işlevlerin yürütülmesinde etkili rol oynar. Alkol, kokain, metamfetamin ve opioid gibi maddeler mezolimbik sistemde ve nükleus akkumbensta dopaminerjik uyarılmayı ve dopamin salınımını artırarak pozitif pekiştirici olarak etki eder (JG ve ark., 1996). Nöroanatomik açıdan incelendiğinde nükleus akkumbensta yer alan dopamin nöronları pozitif pekiştiriye aracılık eder, amigdalanın da madde bağımlılığı ve ödül mekanizmasında etkin bir rolü vardır (Bechara ve ark., 1995). Dopaminerjik nöronların bir bölümü motor işlevleri düzenler ve hasarlanması halinde ciddi hareket bozukluklarına sebep olabilen Parkinson

hastalığı ve Şizofreni veya benzeri psikoz tablolarına sebep olur (Kandel ve ark., 2000).

Kokain, amfetamin, alkol, opioidler gibi bağımlılık gelişme ihtimali olan maddelerin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik mekanizma üstüne etki ederek ödül ve pekiştirme gibi doğal mekanizmaları taklit ettikleri bilinmektedir (Di Chiara ve Imperato, 1988; Wise ve Rompre, 1989). Amfetaminler ve kokain gibi maddelerle gelişen pozitif pekiştirici etki bu şekilde açıklanabilir (George F Koob, 1992; Sağlam ve ark., 2003). Nükleus akkumbens harabiyeti veya D1 ve D2 antagonistleri bağımlılığa sebep olan maddelerin pozitif pekiştiriciliğini yok eder (JG ve ark., 1996)

2.5.1. Dopamin taşıyıcı (DAT)

Nöronal dopamin taşıyıcısı dopaminin nörotransmisyonunda önemli bir role sahiptir ve DA geri alınımından sorumlu yüksek afiniteye sahip, presinaptik yerleşimli bir proteindir (Cragg ve Rice, 2004). DAT sinir uçlarında yer alır ve hücre dışı dopamini presinaptik terminale geri göndererek salınan dopaminin dinamiklerini ve seviyelerini modüle eder, böylece fonksiyonunu sonlandırır (J. Chmielewicz ve ark., 2022). DAT sinaptik ve ekstrasinaptik DA'yı kontrol eder ve ödül sistemi, madde kullanım bozukluklarında önemli rolü vardır (Cragg ve Rice, 2004). Psikomotor uyarıcı maddeler etkilerini iki şekilde gösterirler; DAT'ı inhibe ederek dopamin geri alınımı engeller (kokain ve metilfenidat) veya DAT'ı tersi yönde çalıştırarak dopamin salınımı yolu ile (amfetaminler) DA düzeyini artırır (Amara ve Sonders, 1998; Hitri ve ark., 1994).

DAT, 5. kromozomun distal ucunda yer alan *SLC6A3* (DAT1) gen lokusu tarafından kodlanır ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi, dopaminerjik sistemdeki homeostazın sürdürülmesi açısından önemlidir (Vandenbergh ve ark., 1992). Taşıyıcının uygun işlevinin ve düzenlenmesinin kaybı, depresyon ve şizofreni gibi DA ile ilişkili birkaç hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, DAT gen ekspresyonundaki farklılıklar, çeşitli nörolojik ve ruhsal bozukluklar için de risk etmenleri olarak tanımlanmıştır (McHugh ve Buckley, 2015). DAT ekspresyonu beyin, gastrointestinal sistem, adrenal dokular, tiroid, genital yapılar, adrenal, üriner sistem gibi bir çok insan dokusunda gösterilmiştir (Fagerberg ve ark., 2014). Ayrıca DAT ekspresyonu insan lenfositlerinde de

gösterilmiş olup, beyinde görülene benzer paternler gösterdiği bildirilmiştir (Amenta ve ark., 2001).

Periferik kanda ve sinir sisteminde DAT gen ekspresyon düzeyi şizofreni, Parkinson hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bağımlılık gibi bir çok nöropsikiyatrik hastalıkta araştırılmıştır (Liang Liu ve ark., 2013). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu bulunan ve ilaç kullanmayan hastalarda yapılan bir çalışmada kanda promoter DAT geni DNA metilasyonu ve striatal DAT düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmazken ve kan metilasyonu ile striatal gen ifadesi arasında korelasyon tespit edilmiştir (Wiers ve ark., 2018).

Periferik kanda ve SSS'de psikostimulanların ve diğer uyuşturucu maddelerin gen ekspresyonu üzerine etkilerini araştıran preklinik ve klinik çalışmalar mevcuttur (Grzywacz ve ark., 2020). Yapılan iki çalışmada alkol bağımlılığı bulunan kişilerde lökositlerde DAT geninde DNA metilasyonunun normal kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir (Jasiewicz ve ark., 2015; Muench ve ark., 2018). Yapılan diğer bir çalışmada alkol hastalarında periferik kanda ekspresyon düzeyinde normal popülasyondan farklılık olmamakla birlikte, DAT gen ekspresyonunun normal popülasyondan farklı olarak yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (Nieratschker ve ark., 2014). Alkol bağımlılığı bulunan hastalarda yapılan bir başka çalışmada kanda DAT DNA metilasyonu sağlıklı kontrolden yüksek bulunurken, metilasyon düzeyi ile aşırma arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (Hillemacher ve ark., 2009). Esrar kullananlarla yapılan çalışmada ise DAT DNA metilasyonu kontrollerden farklı bulunmamıştır (Grzywacz ve ark., 2020). Nikotin bağımlıları ile yapılan bir çalışmada DAT1 geni metilasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik gösterdiği bulunmuştur (Jolanta Chmielowiec ve ark., 2022).

Doğrudan mRNA ekspresyon düzeyini araştıran çalışmalar daha çok preklinik ve ölüm sonrası doku çalışmalarıdır. DAT1 gen ekspresyonunun, ilerleyen yaştaki kişilerde beyinde lokalize bölgelerde %75'e kadar önemli ölçüde azaldığı ve kemirgen çalışmalarında taşıyıcının yeniden dağıtılması da dahil olmak üzere telafi edici mekanizmaların devreye girdiği bildirilmiştir (Cruz-Muros ve ark., 2009). Kokain uygulaması yapılan farelerde ventral tegmental alanda DAT gen ekspresyonunu artırmıştır (Calpe-López ve ark., 2021). Postmortem bir çalışmada kokain

kullanıcılarında ventral orta beyin dokularında DAT gen ekspresyonunun kontrollere göre azaldığı bildirilirken başka bir çalışmada ise sadece ajite deliryum nedeniyle ölen kokain bağımlılarında benzer bir azalma bulunmuştur (L. Chen ve ark., 1999; Zhou ve ark., 2014). Yine postmortem bir çalışmada insanlarda kronik eroin kullanımında ventral tegmental alanın mezolimbik bölümü ve paranigral çekirdeğinde DAT gen ekspresyonunda azalma bulunmuştur (Horvath ve ark., 2007). Kokain uygulamasının hücre kültürlerinde DAT gen ekspresyonu ve dopamin seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Imam ve ark., 2005). Kokain kullanıcıları ile yapılan postmortem bir çalışmada DAT ve DA düzeylerinde azalma tespit edilirken VMAT düzeyleri değişmemiştir (Julie M Wilson ve ark., 1996). Alkol kullanan hastalarda striatal DAT gen ekspresyonu artışı çelişkili sonuçlara rağmen bir çok çalışmada gösterilmiştir (Heinz ve ark., 2004). İnsan hücre kültürlerinde yapılan çalışmada uyarıcılara (amfetaminler) kısa süreli maruz kalmanın, DAT ekspresyonunun geçici aşağı regülasyonuna veya yukarı regülasyonuna (kokain) neden olabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular fare çalışmalarında dolaylı olarak MA için de gösterilmiştir. Kokain ve amfetaminler arasındaki farklılık amfetaminlerin VMAT-2 üzerinden etkilerine bağlı oluşan hücre içi toksik etkilerini azaltmak için dengeleyici bir mekanizma olarak açıklanmıştır (Zahniser ve Sorkin, 2004). Yapılan bir başka çalışmada, madde bağımlılığı olan hastalarda brain derived neurotrophic factor ile DAT gen ekspresyonları incelenmiş olup bu genlerinin ekspresyonunda hastalarla kontroller karşılaştırıldığında dikkate değer farklılıklar olduğunu bildirmiştir (Dor Mohammad Kordi-Tamandani ve ark., 2015). Ergen farelerde yapılan bir çalışmada kafein tüketiminin nukleus accumbenste DAT ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Casey E O'Neill ve ark., 2015).

2.5.2. Veziküler monoamin taşıyıcısı-2 (VMAT-2)

Veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT-2) vezikül zarı boyunca yerleşmiş olup fonksiyonu üretilen yada sinaptik aralıktan geri alınan hücre içinde bulunan monoaminleri vezikül lümenine geri alır, nörotoksik olan bu monoaminleri uzaklaştırarak nöroprotektif etki gösterir ve fonksiyon bozukluklarının nöronal hasarla sonuçlandığı bildirilmektedir (Nickell ve ark., 2014). VMAT-2 geni *SLC18A2* olarak 10. kromozomda yerleşmiş olup bu gendeki polimorfizmler şizofreni, bipolar

bozukluk ve diğer nörolojik/psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilebilir (Fagerberg ve ark., 2014). VMAT-2 hem periferik (enterik sinir sistemi, adrenal kromafin hücreleri ve midenin endokrin hücreleri ve trombositler, histaminerjik mast hücreleri) hem de santral sinir sisteminde (beynin tüm monoaminerjik nöronları) gen ifadesine sahiptir (Fagerberg ve ark., 2014). Periferik kanda da VMAT-2 mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (Amenta ve ark., 2001).

VMAT-2 ile ilgili nöropsikiyatrik alanda yapılan çalışmalar sınırlıdır, bağımlılık alanı ise daha az araştırmanın konusu olmuştur. 156 denekte yapılan bir çalışma VMAT-2 lokusundaki alellik varyantların, şizofreni spektrum bozukluklarının etiyolojisine önemli genetik katkılar sağlamadığını bildirmiştir (Persico ve ark., 1995). Postmortem bir çalışma VMAT-2'yi şizofrenide bir gen-fonksiyon korelasyonu gösteren dokuz genden biri olarak tanımlamıştır (Chu ve Liu, 2010). Bir çalışmada erkek farelerde etanol tüketimi ile VMAT-2 ekspresyonu arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada genetik olarak VMAT-2 fonksiyonu azaltılmış erkek farelerin normal farelere göre daha fazla spontan etanol tüketimi olduğu (Scott Hall ve ark., 2003), VMAT-2 fonksiyonu azaltılmış farelerin düşük dereceli alkolü tercih ettiği başka bir çalışmada bulunmuştur (Savelieva ve ark., 2006). Yazında, alkolizm riskini azaltan bir VMAT-2 haplotipi tanımlanmıştır (Lin ve ark., 2005). Çalışmalar VMAT-2'nin amfetaminler ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri gibi ilaçlardan etkilendiğini ve ayrıca bu ilaçların etki mekanizmalarında rol aldığını göstermektedir (Yasumoto ve ark., 2009). Parkinson hastalığı, levodopa gibi kullanılan ilaçlar, Huntington hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda fonksiyonel görüntüleme çalışmaları VMAT-2 fonksiyon ve ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir (Eiden ve Weihe, 2011). Ayrıca pozitron emisyon tomografisinde striatal VMAT-2'nin, kronik MA uygulamasının erken yoksunluk döneminde artarken, uzun dönemde azaldığı bildirilmiştir (Boileau ve ark., 2008). Diğer bir görüntüleme çalışması kokain bağımlılarının striatumunda düşük VMAT-2 yoğunluğu bildirmiştir (Narendran ve ark., 2012). Bu sonuçla uyumlu bir şekilde dört rhesus maymunu ile yapılan bir çalışmada 16 aylık kendi kendine kokain uygulamasından sonra VMAT-2 seviyelerinde azalma bildirilmiştir (Narendran ve ark., 2015). Bununla birlikte fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının monoamin seviyelerinden etkilendiği ve VMAT-2 ekspresyonu ile ilgili yeterli bilgi vermediği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar eroin ve kokain

bağımlılığı ile ilişkili VMAT-2 geninde tek nükleotid polimorfizmleri tanımlamıştır (Levran ve ark., 2015; Randesi ve ark., 2019). Farelerde yapılan bir çalışmada amfetamin uygulamasının striatumda VMAT-2 protein ekspresyonunu doza bağlı olarak azalttığı bildirilmiştir (Yu ve ark., 2009). Benzer şekilde uzun süre MA'ya maruz kalan farelerde striatal VMAT-2 ve DAT protein seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Jayanthi ve ark., 2022). Preklinik bir araştırmada, salinle tedavi edilen sıçanlara kıyasla, amfetamin ile tedavi edilen sıçanlarda, yoksunluktan iki hafta sonra VMAT-2 ekspresyonunda bir azalma olduğu bildirilmiştir (Renard ve ark., 2014).

2.6. Madde Kullanım Bozukluğu ve Sigara

Madde kullanım bozukluğu bulunan kişilerde sigara kullanımı oldukça yaygındır ve kullanımı yıllar içinde azalma göstermemiştir (Guydish ve ark., 2022). Ülkemizde yapılan çalışmalarda madde kullanıcılarında sigara kullanımı için yüzde yüze yakın oranlar verilmektedir (Erdoğan Kaya ve ark., 2021). Dumanı 4000'den fazla madde içeren sigara, birçok sağlık sorunu ile doğrudan ilişkilendirilen bir maddedir (Karlıkaya ve ark., 2006).

Nikotin kullanımı ile psikoz ilişkisi karmaşıktır (Üneri ve ark., 2006). Nikotinin kaygıları ve bilişsel fonksiyonları düzeltici etkisi nedeniyle psikotik bozukluklarda sigara kullanımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Gage ve Munafò, 2015; Üneri ve ark., 2006). Psişik yaşantılar ile sigara kullanımı arasında doğrudan ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (Gage ve Munafò, 2015; Saha ve ark., 2011). Esrar kullanımından bağımsız olarak sigara kullanımının, pozitif psişik yaşantılarla ilişkisinin olduğu da gösterilmiştir (van Gastel ve ark., 2013). Sigara kullanımı psişik yaşantılar deneyimleyenlerde ve psikoz riski yüksek gruplarda da yüksektir (Gupta ve Mittal, 2014). Psikososyal stres durumlarında sigara kullanımının arttığı bildirilmiştir (Lawless ve ark., 2015).

Sigara içmenin bağımlılık yaptığı ve nükleus accumbenste dopamin seviyelerini artırdığı bilinmektedir (David ve Munafò, 2008; Ericson ve ark., 2009; Suyun Li ve ark., 2017). Nikotin, etanol, eroin ve morfin gibi kötüye kullanılan diğer ilaçlar, çoklu hücre içi ve dışı sinyal yolları ve çeşitli protein-protein etkileşimleri tarafından dinamik olarak düzenlenen DAT ile dolaylı yollarla etkileşime girer ve DAT

ekspresyonu, proteinin hücre yüzeyinden uzaklaştırılması ve geri dönüştürülmesi yoluyla düzenlenir (J Zhu ve Reith, 2008). Bir rat çalışmasında kronik nikotin uygulamasının orta beyinde DAT gen ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Shupeng Li ve ark., 2004). Tütün ekstratının ventral tegmental alanda DAT gen ekspresyonunda azalmaya yol açtığı başka bir çalışmada bildirilmiştir (Danielson ve ark., 2014). Nikotin reseptörlerinin uyarılmasının ratlarda prefrontal kortekste DAT protein ekspresyonunu azalttığı (Jun Zhu ve ark., 2009) ve nikotin bağımlılığının reseptörü veya dopamin taşıyıcı genlerindeki polimorfizmlerle de önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Dani, 2003; Herman ve ark., 2014). Bir fare çalışmasında nikotin çekilmesinden 12-24 saat sonra ventral tegmental alanda ve substantia nigrada DAT mRNA seviyesinde artma olduğu bulunmuştur (Hadjiconstantinou ve ark., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, 01.04.2023-31.12.2023 tarihleri arasında, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) yataklı kliniğinde yatarak tedavi gören, DSM-5'e göre Metamfetamin Kullanım Bozukluğu tanısı olan, en az son bir senedir MA kullanımı olan ve dahil edilme, dışlama kriterlerini karşılayan erkek hasta bireyler üzerinde gerçekleştirildi. Hasta bireyler ile yaş, cinsiyet bakımından uyumlu ve aynı bölgede hayatını sürdüren sağlıklı gönüllü bireyler, dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak klinik olarak değerlendirilip sigara içen ve içmeyen iki kontrol grubu olarak araştırmaya gönüllü olarak katıldı.

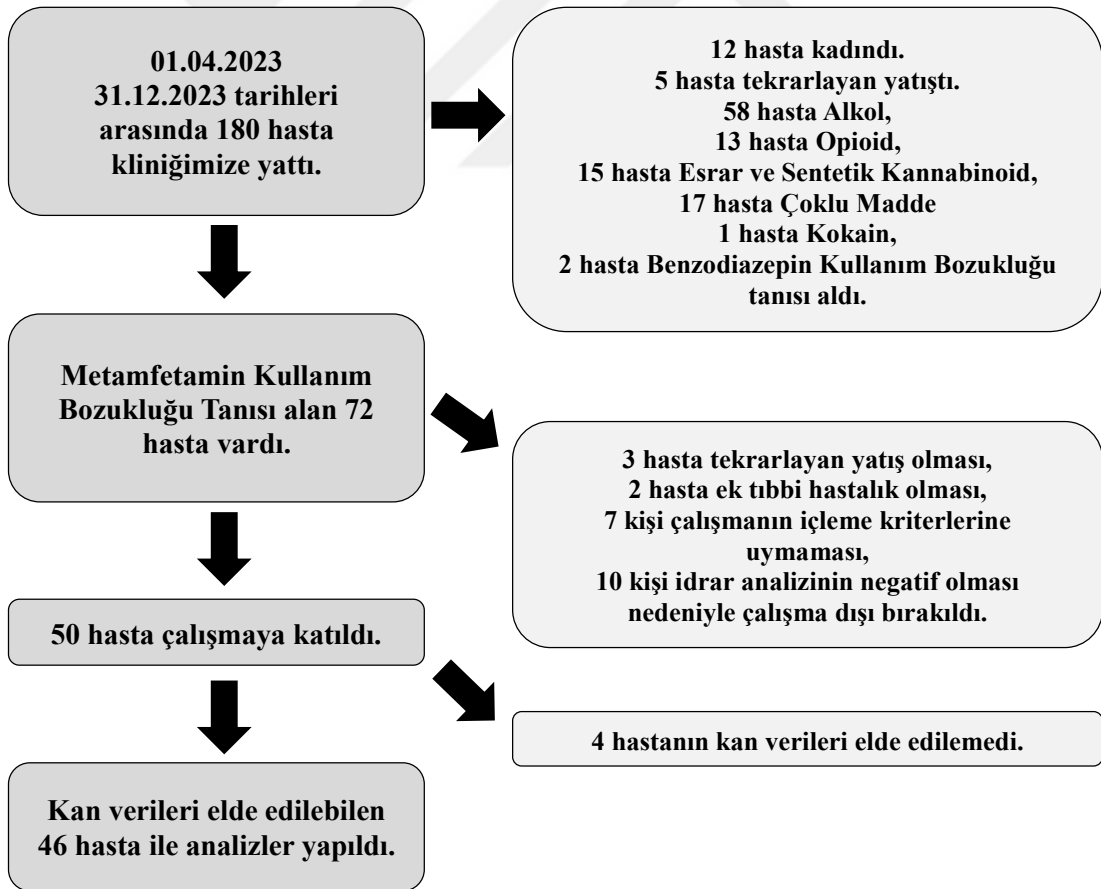
3.2. Araştırmanın Örneklemi

Bu araştırma kontrol grubu olan kesitsel araştırma şeklinde tasarlanmıştır.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için madde kullanım bozukluklarında DAT-1 gen ifadesini araştıran bir çalışmanın verileri dikkate alınarak G*Power 3.1.9.7 yazılımıyla gerçekleştirilen güç analizinde %95 güven aralığı ve %5 önem seviyesinde (EB=2.37) gerekli olan istatistiksel anlamlılığı elde etmek için hasta ve kontrol grupları için minimum 9'ar deneğin yeterli olduğu bulunmuştur (n=18) (Faul ve ark., 2007; D. M. Kordi-Tamandani ve ark., 2015). VMAT-2 gen ifadesi için çalışma bulunmadığından %5 önem seviyesi ve %95 güven aralığı ve 0.80 etki büyüklüğü dikkate alınarak hesaplandığında her grup için yeterli denek sayısı 37 olarak tespit edilmiştir (n=74). Bu nedenle ilgileşim (korelasyon) istatistikleri (%5 önem seviyesi %95 güven aralığı ve 0.5 etki büyüklüğü ile n=34) dikkate alınarak çalışma grupları her bir grup için 50 kişiden oluşacak şekilde, araştırmaya 50 erkek hasta ve yaş, cinsiyet (erkek) açısından eşleştirilmiş 100 kontrol (50 sigara içen, 50 sigara içmeyen) grubunun dâhil edilmesi planlanmıştır.

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) yataklı kliniğine 01.04.2023-31.12.2023 tarihleri arasında yatan 180 hastanın 12 tanesi kadındı, 5 tanesi araştırma sürecinde tekrar tedavi isteği ile kliniğe yattı. Hastaların 58'i Alkol Kullanım Bozukluğu, 13'ü Opioid Kullanım Bozukluğu, 15'i Esrar ve Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu, 17'si Çoklu Madde Kullanım Bozukluğu, 2'si Benzodiazepin Kullanım Bozukluğu, 1'i Kokain Kullanım Bozukluğu tanısı aldı.

72 hasta MAKB tanısı aldı ve bu hastalardan 3'ü tekrarlayan yatış olması nedeniyle, 2'si ek tıbbi hastalıklarının olması nedeniyle, 7'si son metamfetamin kullanımının 36 saati geçmiş olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 3.1). 10 hastada idrarda metamfetamin metaboliti pozitifliği saptanmaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 3.1). Çalışmaya katılmak için onam veren, dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerini karşılayan 50 hasta araştırmaya katıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Örneklem seçimi

Kontrol grupları için, hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyete (erkek) sahip ve aynı bölgede yaşayan 100 sağlıklı gönüllü (50 sigara içen, 50 sigara içmeyen) araştırmamıza katıldı.

3.2.1. Hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak
2. Erkek cinsiyetinde olmak
3. 18-50 yaş aralığında olmak
4. DSM-5'e göre MAKB ve Tütün kullanım bozukluğu tanısı almak ve son 36 saat içinde metamfetamin kullanmış olmak
5. Mental kapasitenin araştırmaya katılabilmek için yeterli düzeyde olması
6. Okur yazar olmak

3.2.2. Hasta grubu olarak çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

1. Maddeye bağlı ruhsal rahatsızlıklar dışında Psikotik bozukluk veya Bipolar bozukluk tanıları olması, otizm spektrum bozuklukları, yeme bozuklukları bulunması
2. Bilinen nörolojik (Epilepsi, Parkinson hastalığı, Demans, Huzursuz bacaklar sendromu, Tourette sendromu) metabolik, endokrinolojik (diabet ve tiroit fonksiyon bozuklukları, bilinen diğer hormonal bozukluklar), son iki ay içinde cerrahi operasyon, kafa travması geçirmiş olmak.
3. Mental retardasyon tanısının olması
4. Tütün ve MAKB dışında alkol ya da MKB tanısı olması
5. Beden Kitle İndeksi'nin (BKİ) 18-30 aralığının dışında olması
6. Yapılan idrarda toksikolojik analizde amfetamin negatifliği olması
7. Yapılan idrarda toksikolojik analizde esrar dışında madde metaboliti pozitifliği bulunması
8. Son bir ayda psikotrop ilaç kullanımı olması

3.2.3. Kontrol grupları olarak çalışmaya kabul edilme kriterleri

1. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak
2. Erkek cinsiyetinde olmak

3. 18-50 yaş aralığında olmak
4. Mental kapasitenin araştırmaya katılabilmek için yeterli düzeyde olması
5. Okur yazar olmak

3.2.4. Kontrol grupları olarak çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

1. Psikotik bozukluk veya Bipolar bozukluk tanıları olması, otizm spektrum bozuklukları, yeme bozuklukları bulunması
2. Bilinen nörolojik (Epilepsi, Parkinson hastalığı, Demans, Huzursuz bacaklar sendromu, Tourette sendromu), metabolik, endokrinolojik (diabet ve tiroit fonksiyon bozuklukları, bilinen diğer hormonal bozukluklar), son iki ay içinde cerrahi operasyon, kafa travması geçirmiş olmak
3. Mental retardasyon tanısının olması
4. Tütün kullanım bozukluğu dışında alkol ya da MKB tanısı olması (ikinci sağlıklı kontrol grubunda tütün kullanım bozukluğu dahil)
5. BKİ'nin 18-30 aralığı dışında olması
6. Son bir ayda psikotrop ilaç kullanımı olması

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Veri toplama araçları

3.3.1.1. Sosyodemografik veri formu (SDVF)

Araştırmaya dahil edilen hastalar ve kontrol grupları için oluşturduğumuz yapılandırılmış görüşme formudur. Yaş, medeni durum, meslek, eğitim düzeyi, aylık gelir durumu, yaşadığı bölge gibi sosyodemografik özellikleri, geçmişte göç hikayesi, hasta grubuna madde kullanımı ile ilgili; ilk kullandığı yasadışı madde, madde kullanmaya başladığı yaş, geçmiş tedavi hikayesi, madde kullanmaya ara verdiği en uzun dönem gibi klinik parametrelerin de değerlendirildiği araştırdığımız hususlar kapsamında ilişkili olabilecek verileri toplayabilmemiz için tasarlanmıştır.

3.3.1.2. Bağımlılık profil indeksi (BAPİ)

Bu ölçek, bağımlılığın çeşitli yönlerini değerlendirmeyi amaçlayan ve bağımlılığın şiddetini belirleyerek tedavi planlamasına yardımcı olan bir araç olarak tasarlanmıştır.

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ), bireylerin kendilerini değerlendirdikleri 37 sorudan oluşan ve 5 farklı alt ölçeği içeren bir öz değerlendirme ölçeğidir. Alt ölçekler, 12 soru ile madde kullanım özelliklerini (kullanılan maddelerin türlerini ve kullanım sıklıklarını sorgulayan), 8 soru ile bağımlılık tanı ölçütlerini, 10 soru ile madde kullanımının bireyin yaşamına olan etkisini, 4 soru ile madde kullanımı için güçlü bir arzu (craving) duygusunu ve 3 soru ile madde kullanımını bırakma motivasyonunu değerlendirmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2012 yılında Kültegin Ögel ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,89 olarak bulunmuş, alt ölçeklerin katsayıları ise 0,63 ile 0,86 arasında değişmiştir (Ögel ve ark., 2012). MAKB olan hastalarda bağımlılığı genel ve kategorik olarak var veya yok şeklinde sınıflandıran bir yaklaşım ile değil farklı boyutlarıyla da değerlendirebilmek, MA kullanan kişinin bağımlılık profilini çıkarabilmek, klinik uygulamada da kullanabilmek amacıyla ölçek çalışmaya dahil edildi.

3.3.1.3. Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği (TPYÖ)

Toplumda psişik yaşantılar ölçeği (TPYÖ), Van Os ve ekibi tarafından geliştirilmiştir, geçerlilik ve güvenirliği Stefanis ve diğer araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiştir (Stefanis ve ark., 2002). TPYÖ, 42 sorudan oluşan bir öz değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçek, 20 pozitif psişik yaşantı, 14 negatif belirti ve 8 depresif belirti sorusundan oluşan toplamda 3 alt ölçek içermektedir. Toplam puan, 42 ile 168 arasında değişmektedir. Her soru, ilgili yaşantıların sıklığını sorgulamak için 1'den 4'e kadar; hiçbir zaman, bazen, sıklıkla ve neredeyse sürekli şeklinde kodlanmaktadır. Saka ve arkadaşları tarafından ölçeğin Türkçe çevirisi 'Şizofrenide Gen-Çevre Etkileşimi Çalışması İçin Avrupa Şizofreni Ağı Dahilinde Türkiye Şizofreni Ağı Çalışması' kapsamında yapılmış (Saka ve ark., 2015), geçerlilik güvenirlik çalışması ise Sevi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Sevi ve ark., 2019). Toplumda Psişik Yaşantılar Ölçeği'nin pozitif boyutu, hezeyan ya da halüsinasyon benzeri deneyimleri değerlendirir ve toplam puan minimum 20, maximum 80 aralığında değişmektedir. Yüksek puanlar, psikotik deneyimlerin daha sık yaşandığını göstermektedir (Sevi ve ark., 2019). Psikoz benzeri psişik yaşantılar normal toplumda da görülebilmektedir. TPYÖ ölçeği, psişik deneyimleri pozitif, negatif ve depresyon alt boyutlarında ayrı

ayrı değerlendirme imkanı sunar, benzer ölçeklere göre daha fazla alt maddeden oluşması ve alt boyutlarını ayrı ayrı değerlendirme olanağı bulunması, klinik ve klinik olmayan örneklemede de uygulanabilir ve karşılaştırılabilir olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1.4. Tedavi motivasyon anketi (TMA)

Bu anket, hastalık tanısı olan bireylerin tedaviyi kabul etme ve tedaviye katılım düzeylerini ölçmek için tasarlanmış bir ölçektir. Bireylerin kendilerini ifade etmelerine dayanan beşli likert tipinde yapılandırılmış olan ölçek kesinlikle katılmıyorum, katılmıyorum, bilmiyorum, katılıyorum ve kesinlikle katılıyorum şeklinde kodlanmaktadır. Ölçek, 1995 yılında Ryan ve diğerleri tarafından geliştirilmiş olup, Türkiye'de 2006'da geçerlilik ve güvenirlik çalışması Evren ve diğerleri tarafından yapılmıştır (Evren ve ark., 2006; Ryan ve ark., 1995). Ölçeğin güvenirlik katsayısı 0,84 olarak bulunmuştur. Ölçeğin 22 maddesi olumlu ifadeleri içerirken, 4 maddesi olumsuz ifadeleri içermektedir. Olumlu maddelerde puanlama 1'den 5'e doğru, olumsuz maddelerde puanlama ise 5'ten 1'e doğrudur. Ölçeğin içsel motivasyonu, dışsal motivasyonu, kişiler arası yardım arayışını ve tedaviye güveni değerlendiren dört alt grubu vardır. Puanların yükselmesi, hasta bireylerde tedavi motivasyonunun arttığını göstermektedir. MAKB olan kişilerde yatış ve erken yoksunluk dönemindeki tedavi motivasyonlarındaki değişimleri değerlendirebilmek ve tedavi motivasyonu ile gen ekspresyon ve protein düzey değişiklikleri ile karşılaştırabilmek amacıyla TMA çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1.5. Madde aşırma ölçeği (MAÖ)

Penn Alkol Aşırma Ölçeği, alkol dışı MKB olan kişiler için uyarlanmış bir ölçektir. Bu ölçek, son bir hafta içerisindeki madde kullanma isteğini; süre, sıklık, yoğunluk, aşırma, direnme açısından değerlendirmektedir. Toplamda 5 maddeden oluşan bu öz bildirim ölçeği, her bir maddeyi 0 ile 6 puan arasında değerlendirmektedir (Flannery ve ark., 1999). Ölçeğin Türkçe versiyonu Evren ve arkadaşları tarafından, erkek alkol bağımlıların yatarak tedavi görenleri üzerinde geçerli ve güvenilir bulunmuştur (Evren ve ark., 2008). Maksimum toplam aşırma puanı 30'dur. Madde Aşırma Ölçeği'nin Cronbach alfa değeri tüm ölçek için 0,84 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, her bir madde

için düzeltilmiş madde toplam korelasyon değerleri 0,75 ile 0,82 arasında değişmektedir (Evren ve ark., 2011). Madde kullanma isteği ve arzusu (aşırme), alkol ve madde kullananlarda tedaviye uyumu zorlaştıran bir etmendir. Madde kullanma isteği, bağımlılık şiddeti dahil birçok klinik değişkenle ilişkilendirilmiştir (Erdoğan Kaya ve ark., 2021). MAKB olan kişilerde aşırme şiddetinin değerlendirilmesi ve aşırme şiddetinin gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla bu ölçek çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1.6. Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS)

Pozitif ve negatif sendrom ölçeği, Kay ve ekibi tarafından 1987'de oluşturulmuş, otuz maddeli ve yedi puanlı yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (Kay ve ark., 1987). Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması, Kostakoğlu ve diğer araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiştir (Kostakoglu ve ark., 1999). Bu ölçek şizofreni hastalarının takibinde kullanılır. Şizofreni hastalığında görülen pozitif semptomları (hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma/davranış gibi) ve negatif semptomları (duygulanımda küntleşme, duygusal içe çekilmeler, ilişki kurmada güçlük gibi) ve genel psikopatolojik özellikleri ölçer. Metamfetaminin ve MAKB'nin bilişsel işlev üzerindeki en belirgin etkilerinden biri, madde kullanımına bağlı psikozun gelişmesiyle ilgilidir. Yüksek doz MA'in ani psikoza neden olan etkilerinin yanı sıra, MA'e önceden maruz kalma, ilacın metabolizmasını ve atılımını takiben de kalıcı bir psikoza yol açabilir. PANSS, MAKB hastalarında meydana gelen bu psikotik tabloda pozitif, negatif semptomların ve genel psikopatolojinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Uygulanması

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH), Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) yataklı servisine tedavi için yatışı yapılan hastalardan dahil edilme ve dahil edilmeme şartlarına uyan hasta bireyler ilk olarak çalışma konusunda bilgilendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hasta kişilerden yazılı onam alındı. Pozitif ve negatif sendrom ölçeği psikiyatri hekimi tarafından dolduruldu.

Hastalara ait sosyodemografik bilgiler ve klinik parametreler ile ilgili bilgi edinmek amacıyla sosyodemografik veri formu uygulandı. Hastaların beyanlarına göre son metamfetamin kullanımı 36 saat içinde olanlar dahil edilerek, yatışlarının birinci günü sabah aç karna, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce, gen ekspresyon ile protein seviyelerinin belirlenmesi için kan alındı ve kan alımı sonrasında öz bildirim ölçekleri olan Toplumda Psikik Yaşantılar Ölçeği, Bağımlılık Profil İndeksi, Madde Aşırma Ölçeği ve Tedavi Motivasyon Anketi hastalar tarafından dolduruldu. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği psikiyatri hekimi tarafından dolduruldu.

Çalışmaya kontrol grubu olarak katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllü kişiler öncelikle çalışma hakkında bilgilendirildi. Dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uyan sağlıklı gönüllü kişilerden yazılı onam alındı. Sosyodemografik veri formu uygulandıktan sonra nikotin bağımlılığı olan ve olmayan iki kontrol grubundan sabah aç karna gen ekspresyon ve protein seviyelerinin belirlenmesi için kan alındı ve kan alımı sonrasında öz bildirim ölçeği olan Toplumda Psikik Yaşantılar Ölçeği sağlıklı gönüllüler tarafından dolduruldu.

3.4.1. Laboratuvar yöntemleri

3.4.1.1. Kan örneklerinin toplanması ve analizi

Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi yataklı kliniğine (AMATEM) tedavi için yatışı uygun bulunan hastalar içerisinde 'Metamfetamin Kullanım Bozukluğu' tanısı alan, beyanlarına göre metamfetamin kullanımı son 36 saat içinde olan ve çalışmaya katılmak için yazılı onam veren hastalardan yatışlarının birinci günü sabah aç karna, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce kan alındı ve idrarda metamfetamin pozitifliği görüldükten sonra araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya katılmak için onay veren kişilerden, sabah 09.00-09.30 saatleri aralığında on iki saatlik gece açlığı sonrası her biri 5 ml olarak bir EDTA'lı tüp (RNA izolasyonu için) ve bir vakum jelli tüp (serum eldesi için) venöz kan örneği alındı. RNA izolasyonu gerçekleştirilene kadar EDTA'lı tüplere kan alındıktan sonra nazıkçe alt üst edilecek ve -80°C'de muhafaza edildi. Serum eldesi için biyokimya tüplerine kan örnekleri alındıktan hemen sonra 1500 g'de 10 dk santrifüj edildi, ayrılan serum kısmı eppendorf tüplerine konularak numarasına göre kodlandı ve ELİSA

analizler gerçekleştirilene kadar -80°C’de saklandı. Örneklerin hepsi tamamlandığında, numuneler -80°C’den çıkarılarak oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi.

3.4.1.2. RT-PCR analizi

Toplanan tam kan örneklerinden TRIzol reaktifi (Thermo Scientific, ABD)) kullanılarak uygun kit protokolüne total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole edilen total RNA’ların konsantrasyonları Qubit 4.0 Fluorometer (Invitrogen, ABD) cihazı kullanılarak ölçüldü. İzole total RNA’lar, High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak kit protokolüne uygun olarak cDNA’ya çevrildi. Elde edilen cDNA’lar Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi SÜDETAM merkezinde Nanotıp Araştırma Laboratuvarında -20 °C’de saklandı. RT-PCR analizi için sentezlenen cDNA’ları kullanılarak *SLC18A2* (VMAT-2) ve *SLC6A3* (DAT) mRNA düzeylerinde değişimler, StepOnePlus Real Time- PCR (Applied Biosystems, ABD) ile belirlendi. İlgili genlerin ve referans geni olan ACTB (β -Aktin) için TaqMan® Gene Expression Assays (Thermo Fisher Scientific, ABD) primerleri (Hs00997374-*SLC6A3*, Hs00996835-*SLC18A2*) ve buna uygun TaqMan® Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanıldı ve sonrasında PCR koşulları ve siklus sayısı ayarlanarak reaksiyon gerçekleştirildi. Elde edilen bulgular veri analiz programları kullanılarak (REST (2009 V2.0.13) değerlendirildi ve genlerin ekspresyon düzeylerinde değişiklikler kat değişimi olarak belirlendi.

3.4.1.3. ELİSA Analizi

Human Vesicular Monoamine Transporter-2 (VMAT-2) ELISA Kit (E7707Hu, BT-LAB, Çin) ve Human Dopamine Transporter (DAT1) ELISA Kit (E4541Hu, BT-LAB, Çin) kullanılarak firmanın önerdiği kit protokolüne uygun olarak serum örneklerindeki VMAT-2 ve DAT proteininin seviyelerinde değişimler analiz edildi ve ELISA Plaka Okuyucu (Hangzhou Allsheng, Çin) ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen veriler CurveExpert programı kullanılarak analiz edildi. Öncesinde standartlara ait absorbans değerleri girilerek, her bir absorbans değerine ait $y=ax+b$ formülünden ilgili proteinin miktarı hesaplandı. VMAT-2 ve DAT protein düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi.

3.4.2. Verilerin istatistiksel analizi

Araştırmanın verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılarak, Windows 10 yazılım paketi ile çalışan bir bilgisayarda yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığı çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri (-2 ile +2 aralığının normallik varsayımlarını karşıladığı) kullanılarak değerlendirilmiştir (George ve Mallery, 2019). İlk olarak tanımlayıcı istatistiksel analizler ile frekans analizleri yapılmıştır. Üçlü grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan ve sürekli değişken olan verilerde bağımsız değişkenleri karşılaştırmak amacıyla One Way Anova testi, normal dağılıma uymayan bağımsız değişkenleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve gruplar arasındaki anlamlılık farkını ayırt etme ihtiyacında (anlamli p değeri olduğunda) post-hoc analizler (örneğin Tukey ya da Dunnet) yapılmıştır. Kategorik olan değişkenler arasında anlamlılık için ki-kare ya da 'Fisher exact' testi ve gruplar arasındaki anlamlılık farkını ayırt etme ihtiyacında (anlamli p değeri olduğunda) post-hoc analizler kullanılmıştır. Gen ekspresyon ve protein düzeylerinde normal dağılıma uygunluk için uç değerler çıkarılmıştır (Pallant, 2017). Gen ekspresyon düzeyleri ve protein düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizleri (normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman) ile değerlendirilmiştir. Grupların korelasyonlarının istatistiksel karşılaştırılmasında cocor analizi kullanılmıştır (Diedenhofen ve Musch, 2015). Çalışmada karıştırıcı değişkenlerin ve korelasyon istatistiklerinde anlamlı çıkan verilerin ileri analizler ile değerlendirilebilmesi için regresyon analizleri yapılmıştır. Kategorik değişkenler için ise multinomial lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Güven seviyesi ikili karşılaştırmalarda %95 ve $p < 0.05$, üçlü karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak %95 ve $p < 0.017$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Madde Kullanım Özellikleri

Araştırmaya katılan hastaların tümü aktif olarak tütün ürünü kullanmaktadır ve nikotin kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamaktadır. Hastaların %58'inin (n=29) günde bir paket sigara içtiği, %26'sının bir paketten fazla sigara içtiği tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Hastaların maddeye başlama yaşının %76'sında (n=38) 10-20 yaş aralığı olduğu, %14'ünde (n=7) 20-30 yaş aralığı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1). Hastaların ilk kez yasadışı madde kullanmaya başlama yaşlarının ise ortalama $19,16 \pm 7,003$ (min:10-max:40) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hasta grubunun madde kullanım özellikleri-1

		n	%
Sigara paket sayısı (günlük)	<1 paket	8	16
	1 paket	29	58
	1-2 paket	11	22
	>2 paket	2	4
Alkol kullanımı	Aktif kullanım yok	27	54
	Haftada 1 kez	14	28
	Haftada 2 kez	9	18
Maddeye başlama yaşı	yaş≤10	1	2
	10<yaş≤20	38	76
	20<yaş≤30	7	14
	>30 yaş	4	8
Maddeye başladığı ortam	Aile	0	0
	Arkadaş	45	90
	Gizlice	5	10
Maddeye başlama nedeni	Stres giderici	5	10
	Keyif verici	7	14
	Arkadaş ortamı	23	46
	Aldatılarak	3	6
	Merak	12	24
İlk kullanılan yasadışı madde	Esrar	41	82
	Bonzai	0	0
	Ekstazi	3	6
	Metamfetamin	6	12
	Kokain	0	0

n: Örnek sayısı

Hastaların %90'ında (n=45) madde kullanmaya başlama ortamının arkadaş ortamı olduğu görülmüştür (Tablo 4.1). Hastaların %46'sının (n=23) başlama nedeninin arkadaş etkisi, %24'ünün (n=12) merak olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1). Hastaların ilk kullandıkları yasadışı maddenin %82'sinde (n=41) esrar, %12'sinde metamfetamin, %6'sında ekstazi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Hastaların %94'ünün (n=47) hayatı boyunca en az bir kez alkol kullandığı, %46'sının (n=23) aktif alkol kullanımı olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.2. Hasta grubunun madde kullanım özellikleri-2

		n	%
Metamfetamin kullanma sıklığı	Hemen her gün	38	76
	>haftada 2 defa	12	24
Tedavi başvuru	Evet, yatış var	17	34
	Evet, yatış yok	10	20
	Hayır	23	46
Yatış sayısı	1 defa	13	26
	≥ 2 defa	4	8
Tedavi motivasyonu	Kendisi	29	58
	Ailesi	15	30
	Adli vaka	6	12
Madde kullanılmayan en uzun dönem	Yok	2	4
	< 1 ay	23	46
	1-6 ay	10	20
	6-12 ay	8	16
	1-2 yıl	3	6
	>2 yıl	4	8

n: Örnek sayısı

Hastaların %76'sının (n=38) hemen her gün metamfetamin kullandığı, %24'ünün (n=12) haftada iki gün ve üstünde (2-6 gün) MA kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.2.).

Hastaların %54'ünün (n=27) tedavi amacıyla daha önce poliklinik başvurusunun olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2). Hastaların %34'ünün (n=17) ise daha önce bir kliniğe yatarak tedavi öyküsünün olduğu, %46'sının (n=23) ise tedavi başvurusunun bulunmadığı saptanmıştır. Hastaların yatış miktarı ve daha önce yatarak tedavisinin olup olmadığı incelendiğinde %26'sının (n=13) bir defa, %8'inin (n=4) iki veya daha fazla kez tedavi amacı ile yatarak tedavisinin olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2).

Hastaların şu anki tedaviye başvurma sebepleri incelendiğinde; %58'inin (n=29) kendi isteği ile, %30'unun (n=15) ailesinin çabası ile, %12'sinin (n=6) zorunlu tedavi kararı ile olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2).

Hastaların madde kullanmadığı en uzun dönemler incelendiğinde; hastaların %46'sının (n=23) 1 aydan az, %20'sinin (n=10) ise bir ile altı ay arasında madde kullanmama dönemi olduğu, hastaların %14'ünün (n=7) bir yıldan daha uzun süreli madde kullanmama dönemi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2). Bu dönem öncesinde hastaların %24'ünün ayaktan veya yatarak tedavi başvurusunun olduğu görülmüştür.

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri ile klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı veriler Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Araştırmamıza dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyeti erkektir.

Hastaların %46'sının (n=23) çalıştığı, %54'ünün (n=27) çalışmadığı; hastaların %36'sının (n=18) bir meslek sahibi olmadığı, %18'inin (n=9) işçi, %46'sının (n=23) ise serbest mesleğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışma durumları ve meslek dağılımlarına göre karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3). Hastalarla sigara içen kontrol grubu arasında ve sigara içen kontrol grubu ile sigara içmeyen grup arasında çalışma durumu açısından anlamlı farklılık olduğu ancak hastalar ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Hastaların öğrenim durumları incelendiğinde %62'sinin (n=31) ilkokul ve ortaokul mezunu olduğu, %38'inin (n=19) eğitiminin lise ve üstü olduğu tespit edilmiştir. Üç grup öğrenim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hasta grubunun büyük kısmını ortaokul ve lise mezunlarının oluşturduğu, kontrol gruplarının ise daha çok lise mezunları olduğu saptanmıştır. Üniversite eğitimi açısından karşılaştırıldıkları zaman üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Sigara+ Hasta (n=50)		Sigara+ Kontrol (n=50)		Sigara- Kontrol (n=50)		$\chi^2=$ 17,74	P 0,000
		n	%	n	%	n	%		
Çalışma durumu	Çalışıyor	23	46	43	86	31	62		
	Çalışmıyor	27	54	7	14	19	38		
Mesleği	Mesleği yok	18	36	7	14	18	36	63,88	0,000
	Memur	0	0	11	22	15	30		
	İşçi	9	18	29	58	16	32		
	Serbest	23	46	3	6	1	2		
Öğrenim durumu*	İlkokul	5	10	0	0	2	4	56,08	0,000
	Ortaokul	26	52	3	6	1	2		
	Lise	15	30	37	74	39	78		
	Üniversite	4	8	10	20	8	16		
Medeni Hali*	Evli	19	38	24	48	16	32	23,30	0,000
	Bekar	19	38	24	48	34	68		
	Boşanmış	11	22	1	2	0	0		
	Ayrı Yaşıyor	1	2	1	2	0	0		
Yaşadığı yer*	Kırsal	17	34	1	2	3	6	25,51	0,000
	Kentsel	33	66	49	98	47	94		
Yaşadığı kişiler*	Aile	47	94	35	70	34	68	18,26	0,001
	Arkadaş	0	0	3	6	9	18		
	Yalnız	3	6	12	24	7	14		
Aile Yapısı	Çekirdek	33	66	35	70	41	82	3,491	0,175
	Geniş aile	17	34	15	30	9	18		
Aylık Gelir	<1 asgari ücret	27	54	2	4	9	18	36,91	0,000
	1-2 asgari ücret	14	28	36	72	32	64		
	>2 asgari ücret	9	18	12	24	9	18		

n: Örnek sayısı χ^2 : Ki-kare değeri P: Anlamlılık katsayısı (p<0,05) * Fisher's Exact Test kullanılmıştır.
 Çalışmanın yapıldığı tarihte 1 asgari ücret:11 400 TL;387,62 \$

Hastaların %38'inin (n=19) evli olduğu, %22'sinin (n=11) boşandığı, %40'ının (n=20) bekar olduğu veya ayrı olarak yaşadığı tespit edilmiştir. Üç grubun birbiri ile karşılaştırılmasında; evli olma açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı, bekar olma durumu açısından sigara içmeyen kontrol grubunun hasta ve sigara içen gruba göre anlamlı farklı olduğu, boşanma açısından hastaların kontrollere göre anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır. Hastaların %66'sının (n=33) kentlerde

yaşadığı, %94'ünün (n=47) ailesi ile beraber yaşadığı tespit edilmiştir. Hasta grubu ile her iki kontrol grubu arasında yaşadığı yer, yaşadığı kişiler açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında medeni hal açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Grupların aile yapıları incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının aile yapısını yüksek oranda çekirdek aile oluşturmaktadır (Tablo 4.3).

Hasta ve kontrol gruplarının birlikte yaşadığı kişilere incelendiğinde, hasta grubunun genel olarak ailesi ile birlikte yaşadığı, kontrol gruplarında yalnız veya arkadaşlarla yaşama oranının daha yüksek olduğu saptanmış olup anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Hasta grubunun aylık gelir düzeyi incelendiğinde; %54'ünün (n=27) aylık gelirinin bir asgari ücretten düşük olduğu, %28'inin (n=14) aylık gelirinin 1-2 asgari ücret arasında olduğu, %18'inin (n=9) aylık gelirinin iki asgari ücret ve üstü olduğu saptanmıştır. Üç grup aylık gelir düzeyi açısından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir, hasta grubunun aylık gelir seviyesinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Hasta ve kontrol grupları fiziksel aktivite açısından kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$), hasta grubunun fiziksel aktivite seviyesinin her iki kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Hastaların %32'sinin (n=16) çocuklukta göç öyküsünün olduğu, %98'inin (n=49) bebeklik ve çocukluk döneminde bakım vereninin anne/babasının olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Üç grup arasında çocuklukta göç hikayesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Hasta ve kontrol gruplarında, 0-3 yaş ve 3-6 yaş arasındaki dönem bakım vereni açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Hastaların %18'inde (n=9) intihar girişimi öyküsünün olduğu, %22'sinde (n=11) kendine zarar verme davranışı (intihar amaçlı olmayan) mevcut olduğu saptanmıştır

(Tablo 4.4). Gruplar kendine zarar verme davranışı ve suisid (intihar) girişimi öyküsü açısından incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) ve hasta grubundaki kişilerin her iki kontrol grubu ile kıyaslandığında oran olarak daha fazla kendine zarar verme davranışı ve intihar girişimi öyküsüne sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması

				Sigara+		Sigara+		Sigara-			
				Hasta (n=50)		Kontrol (n=50)		Kontrol (n=50)			
				n	%	n	%	n	%	İstatistik	
0-3 yaş vereni*	bakım	Anne/Baba		49	98	50	100	49	98	P:1,000	
		Aileden başka biri		1	2	0	0	1	2	$\chi^2=1,255$	
		Kurum		0	0	0	0	0	0		
3-6 yaş vereni*	bakım	Anne/Baba		49	98	50	100	49	98	P:1,000	
		Aileden başka biri		1	2	0	0	0	0	$\chi^2=3,648$	
		Kurum		0	0	0	0	1	2		
Çocuklukta öyküsü	göç	Var		16	32	10	20	9	18	P:0,201	
		Yok		34	68	40	80	41	82	$\chi^2=3,205$	
Kendine zarar verme davranışı*	zarar	Var		11	22	1	2	1	2	P:0,000	
		Yok		39	78	49	98	49	98		$\chi^2=14,43$
İntihar girişimi*		Var		9	18	2	4	1	2	P:0,028	
		Yok		41	82	48	96	49	98		$\chi^2=7,047$
Fiziksel ya da sözel kavga geçmişi*		Fiziksel		8	16	3	6	3	6	P:0,092	
		Sözel		8	16	10	20	7	14		$\chi^2=10,72$
		Fiziksel/Sözel		25	50	24	48	18	36		
		Yok		9	18	13	26	22	44		
Fiziksel aktivite		Var		11	22	22	44	23	46	P:0,031	
		Yok		39	78	28	56	27	54		$\chi^2=6,947$
Kafein tüketimi		Var		29	58	35	70	36	72	P:0,343	
		Yok		21	42	15	30	14	28		$\chi^2=2,139$

n: Örnek sayısı χ^2 : Ki-kare değeri P: Anlamlılık katsayısı ($p<0,05$) * Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Gruplar kafein tüketimi açısından kıyaslandığında; istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4). Kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek oranda kafein tüketiminin olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri ile klinik sürekli verilerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Ort.	SS	Median (IQR 25/75)	P
Yaş	Hasta/S+	50	30,68	7,30		0,947
	Kontrol/S+	50	30,66	7,28		
	Kontrol/S-	50	30,24	7,90		
Boy	Hasta/S+	50	175,70	7,34		0,434
	Kontrol/S+	50	176,50	5,63		
	Kontrol/S-	50	177,40	6,59		
Kilo*	Hasta/S+	50	75,38	14,15	73 (65/84,2)	0,017
	Kontrol/S+	50	81,06	12,92	78,5 (72/86,2)	
	Kontrol/S-	50	82,02	12,70	80 (74,7/90,5)	
BKİ*	Hasta/S+	50	24,43	4,53	24,0 (21,5/26,2)	0,026
	Kontrol/S+	50	25,99	3,73	25,3 (23,1/28,7)	
	Kontrol/S-	50	26,07	3,95	25,1 (23,5/28,1)	
Sigara başlama yaşı*	Hasta/S+	50	14,70	3,88	15 (13/16)	0,000
	Kontrol/S+	50	18,22	5,47	17 (15/20)	
	Kontrol/S-	50	19,06(N=18)	6,05	17,5 (15/20,2)	
Alkol başlama yaşı*	Hasta/S+	50	16,23(N=47)	4,04	16 (15/18)	0,002
	Kontrol/S+	50	18,06(N=33)	3,42	18 (15,5/20)	
	Kontrol/S-	50	19,85(N=20)	5,43	19,5 (17/20,7)	
Anne Sütü Alma	Hasta/S+	50	10,66	8,25		0,285
	Kontrol/S+	50	12,08	7,17		
	Kontrol/S-	50	13,14	7,98		

n: Örnek sayısı S: Sigara kullanımı SS: Standart Sapma Ort.: Ortalama değer P: Anlamlılık Katsayısı ($p < 0,017$) IQR 25/75: Çeyrekler arası aralık Median: Ortanca değer *Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Hastaların yaş ortalamasının $30,68 \pm 7,30$ (min-max:20-46) olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5). Hasta ve kontrol grupları yaş açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,017$) (Tablo 4.5).

Hastaların boy ortalamasının $175,70 \pm 7,34$ cm (min:160 cm – max:191 cm) olduğu, vücut ağırlığı ortalamasının $75,38 \pm 14,15$ kg (min:50 kg- max:128 kg) olduğu ve BKİ ortalamasının $24,43 \pm 4,53$ (min:17,34- max:42,77) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo ve BKİ açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,017$) (Tablo 4.5). Hasta grubundaki kişilerin BKİ ortalaması

24,43 olup normal değerler arasındadır, kontrol gruplarının BKİ ortalaması 25,99 ve 26,07 olup normal değerlerin hafif üstünde kilolu olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunun sigaraya başlama yaşı ortalaması 14,70, kontrol gruplarının sigaraya başlama yaşı ortalaması 18,22 ve 19,06 olup, üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,017$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunun alkole başlama yaşı ortalamasının $16,23\pm4,04$ (min:8- max:28) olduğu, kontrol gruplarının alkole başlama yaşı ortalamasının 18,06 ve 19,85 olduğu ve üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,017$) (Tablo 4.5).

Hastaların anne sütü aldıkları sürelerin ortalamasının $10,66\pm8,25$ (min:0- max:36) olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5). Grupların anne sütü aldıkları ay sürelerine bakıldığında, üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,017$) (Tablo 4.5).

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikik Yaşantılar Ölçeklerinin Karşılaştırılması

TPYÖ testleri negatif, toplam sıklık, sıkıntı puan dağılımlarında normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi kullanıldı. Pozitif ve depresif alt ölçekler normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarında TPYÖ ölçek ve alt ölçek puanlarının karşılaştırıldığı veriler Tablo 4.6'da sunulmuştur.

TPYÖ puanları karşılaştırıldığında; hasta grubunun pozitif ve depresif psikik yaşantılar alt ölçeklerinde ve toplam sıklık, sıkıntı puanlarında her iki sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek puan aldığı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,017$) (Tablo 4.6). Negatif psikik yaşantılar alt ölçeğinde hastalar ile her iki sağlıklı kontrol grubu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,017$) (Tablo 4.6).

Kontrol gruplarının TPYÖ ölçek ve pozitif, negatif, depresif alt ölçek puanları birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir ($p>0,017$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarının psikik yaşantılar ölçek verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=50) Ort±SS Sigara+	Kontrol (n=50) Ort±SS Sigara+	Kontrol (n=50) Ort±SS Sigara-	P
TPYÖ				
Pozitif psikik yaşantılar**	30,16±7,56 28,5 (24/34,25)	24,98±3,78 25 (21,75/28)	25,66±5,08 26 (21,75/28)	<0,001
Negatif psikik yaşantılar	24,16±5,86	22,20±4,96	24,10±5,69	0,134
Depresif psikik yaşantılar**	15,16±4,15 15 (11,75/18)	12,04±2,97 12 (10/13)	12,88±3,06 12,5 (10,75/14)	<0,001
Toplam psikik yaşantı sıklığı*	69,48±15,78	59,22±10,17	62,64±11,39	≤0,001
Sıkıntı düzeyi*	65,42±14,74	55,02±9,88	55,84±10,33	<0,001

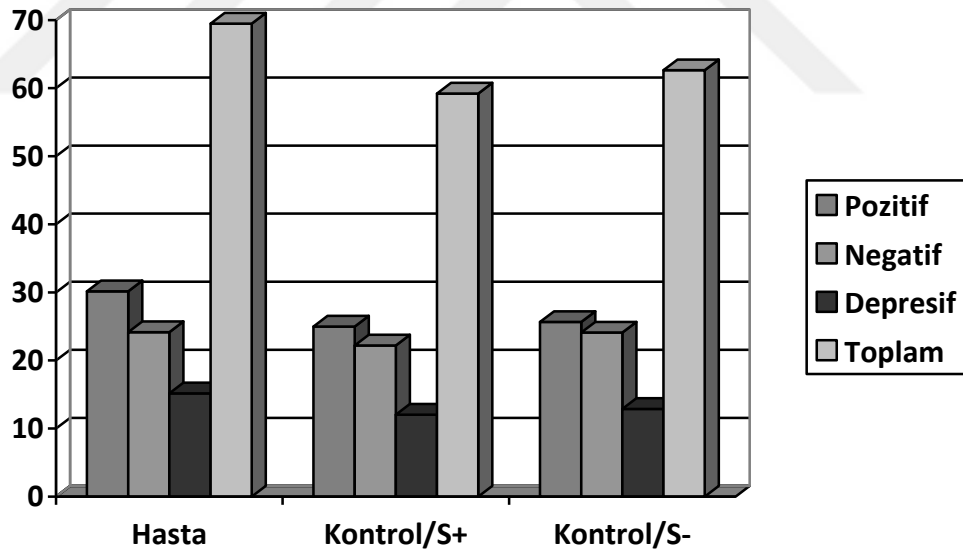
n: Örnek sayısı Ort: Ortalama P: Anlamlılık katsayısı (p<0,017) SS: Standart Sapma TPYÖ: Toplumda Psikik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği

*Welch ANOVA testi kullanılmıştır.

**Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır (Ortanca ve 25/75: Çeyrekler arası aralık değerleri eklenmiştir).

Hasta ve kontrol gruplarının TPYÖ ölçek verilerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının TPYÖ ölçek verilerinin ortalamalarının karşılaştırılması

4.4. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyi Verisi Elde Edilebilen Kişilerin Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların tamamı aktif olarak sigara/tütün kullanmaktadır ve nikotin kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamaktadır. Hastaların %58,7'sinin (n=29) günde bir paket sigara içtiği, %23,9'unun (n=11) bir paketten daha fazla sigara kullanımının olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların maddeye başlama yaşının %76'sında (n=35) 10-20 yaş aralığı olduğu, %15,2'sinde (n=7) 20-30 yaş aralığı olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların %91,3'ünde (n=42) madde kullanmaya başladıkları ortamın arkadaş ortamı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %50'sinin (n=23) başlama nedeninin arkadaş etkisi, %21,7'sinin (n=10) merak olduğu görülmüştür. Hastaların ilk kullandıkları yasadışı maddenin %80,4'ünde (n=41) esrar, %13'ünde (n=6) metamfetamin, %6,5'inde (n=3) ekstazi olduğu saptanmıştır.

Hastaların %93,5'inin (n=43) hayat boyu en az bir kez alkol kullanımının olduğu, %47,8'inin (n=22) aktif alkol kullanımı olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların %76,1'inin (n=35) hemen her gün metamfetamin kullandığı, %23,9'unun (n=11) haftada iki gün ve üzerinde (2-6 gün) MA kullandığı saptanmıştır.

Hastaların %50'sinin (n=23) geçmişte poliklinik tedavi başvurusunun mevcut olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %30,4'ünün (n=14) ise geçmişte bir kliniğe yatışının olduğu, %50'sinin (n=23) ise tedavi başvurusunun bulunmadığı saptanmıştır. Hastaların yatarak tedavi görme sayısı ve daha önce yatış öyküsünün olup olmadığı incelendiğinde %23,9'unun (n=11) bir defa, %6,5'inin (n=3) iki ya da daha fazla kez tedavi amacıyla yatışının olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların şu anki tedaviye başvurma sebepleri incelendiğinde; %58,7'sinin (n=27) kendi isteği ile, %28,3'ünün (n=13) ailesinin çabası ile, %13'ünün (n=6) zorunlu tedavi kararı ile olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların madde kullanmadıkları en uzun dönemler incelendiğinde; hastaların %47,8'inin (n=22) 1 aydan az, %19,6'sının (n=9) ise bir ile altı ay arasında madde

kullanmama dönemi olduğu, hastaların %15,2'sinin (n=7) bir yıldan daha uzun süreli madde kullanmama dönemi olduğu bulunmuştur. Bu dönem öncesinde hastaların %23,9'unun (n=11) ayaktan veya yatarak tedavi başvurusunun olduğu, %73,9'unun (n=34) kendi çabası ve aile desteği ile olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının tamamının cinsiyeti erkektir.

Hastaların %45,7'sinin (n=21) çalıştığı, %54,3'ünün (n=25) çalışmadığı; hastaların %37'sinin (n=17) bir meslek sahibi olmadığı, %15,6'sının (n=9) işçi, %43,5'inin (n=20) serbest meslek sahibi olduğu tespit edilmiştir. Gruplar çalışma durumu ve meslek dağılımları açısından kıyaslandığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların öğrenim durumları incelendiğinde %58,7'sinin (n=27) ilkokul ve ortaokul mezunu olduğu, %41,3'ünün (n=19) eğitiminin lise ve üstü olduğu tespit edilmiştir. Üç grup öğrenim durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hasta grubunun büyük kısmını ortaokul ve lise mezunlarının oluşturduğu, kontrol gruplarının ise daha çok lise mezunları olduğu saptanmıştır.

Hastaların %37'sinin (n=17) evli olduğu, %23,9'unun (n=11) boşandığı, %39,2'sinin (n=18) bekar olduğu ya da ayrı olarak yaşadığı tespit edilmiştir. Hastaların %65,2'sinin (n=30) kentlerde yaşadığı, %93,5'inin (n=43) ailesi ile beraber yaşadığı saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları yaşadıkları yer, yaşadıkları kişiler ve medeni hal açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Grupların aile yapıları incelendiğinde hasta ve kontrol gruplarının arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının aile yapısını yüksek oranda çekirdek aile yapısı oluşturmaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarının birlikte yaşadıkları kişiler değerlendirildiğinde, hasta grubunun genel olarak ailesiyle yaşadığı, kontrol gruplarında yalnız veya arkadaşlarla yaşama oranının daha yüksek olduğu saptanmış olup anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların aylık gelir düzeyi incelendiğinde; %54,3'ünün (n=25) aylık gelirinin bir asgari ücretten düşük olduğu, %28,3'ünün (n=13) aylık gelirinin 1-2 asgari ücret arasında olduğu, %17,4'ünün (n=8) aylık gelirinin iki asgari ücret ve üstü olduğu saptanmıştır. Üç grup arasında aylık gelir seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır, hasta grubunun aylık gelir seviyesinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Gruplar fiziksel aktiviteleri açısından kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ancak hasta grubunun fiziksel aktivite oranlarının daha az olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Hastaların %32,6'sının (n=15) çocuklukta göç öyküsünün olduğu, %97,8'inin (n=45) bebeklik ve çocukluk döneminde bakım vereninin anne/babasının olduğu tespit edilmiştir. Üç grup kıyaslandığında çocuklukta göç öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarında, 0-3 yaş ve 3-6 yaş döneminde bakım vereni açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hastaların %15,2'sinde (n=7) intihar girişimi öyküsünün olduğu, %17,4'ünde (n=8) kendine zarar verme davranışı (intihar amaçlı olmayan) bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Kendine zarar verme davranışları açısından incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$), intihar girişimleri açısından incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) ancak hasta grubunun kendine zarar verme davranışı ve intihar girişimi oranlarının daha fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Gruplar kafein tüketimi açısından kıyaslandığında; istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kontrol gruplarında daha yüksek oranda kafein tüketiminin olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların yaş ortalamasının $30,87 \pm 7,26$ (min-max:20-46) olduğu, hasta ve kontrol grupları yaşlarına göre incelendiğinde, anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,017$).

Hastaların boy ortalamasının $175,59 \pm 7,55$ cm (min:160 cm– max:191 cm) olduğu, vücut ağırlığı ortalamasının $75,85 \pm 14,21$ kg (min:50 kg- max:128 kg) olduğu ve beden kitle indeksi (BKI) ortalamasının $24,60 \pm 4,50$ (min:17,34- max:42,77) olduğu saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo ve BKİ açısından üç grup arasında açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,017$). Hasta grubunun BKİ ortalaması $24,60 \pm 4,50$ olup normal değerler arasındadır, kontrol gruplarının BKİ ortalaması $26,40 \pm 3,82$ ve $25,15 \pm 3,65$ olup normal değerlerin hafif üstünde kilolu olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunun sigara kullanmaya başlama yaşı ortalaması $14,76 \pm 4,03$ (ortanca=15), kontrol gruplarının sigaraya başlama yaşı ortalaması $17,2 \pm 4,83$ (ortanca=17) ve $17,58 \pm 3,65$ (ortanca=16,5), üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,017$).

Hasta grubunun alkole başlama yaşı ortalamasının $16,37 \pm 4,19$ (min:8- max:28) olduğu, kontrol gruplarının alkole başlama yaşı ortalamasının $17,09$ ve $18,80$ olduğu ve üç grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,017$).

Hastaların yasadışı madde kullanmaya başladıkları yaşlarının ise ortalama $19,48 \pm 7,20$ (min:10- max:40) olduğu saptanmıştır.

Hastaların anne sütü aldıkları ayların ortalamasının $10,93 \pm 8,52$ (min:0- max:36) olduğu, grupların anne sütü aldıkları ay kıyaslandığında, üç grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,017$).

TPYÖ testleri negatif, toplam sıklık, sıkıntı puan dağılımlarında normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi kullanıldı. Negatif alt ölçeği homojen dağılırken, toplam sıklık ve sıkıntı homojen dağılmamakta olduğu için Welch ANOVA değeri kullanıldı. Pozitif ve depresif alt ölçekler normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. TPYÖ puanları karşılaştırıldığında; hasta grubunun depresif psişik yaşantılar alt ölçeklerinde ve toplam sıklık, sıkıntı puanlarında her iki sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek puan aldığı ve anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,017$). Negatif ve pozitif psişik yaşantılar alt ölçeğinde hastalarla her iki sağlıklı kontrol grubu puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,017$).

4.5. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyleri

Hastaların *SLC6A3* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $2,74 \pm 1,30$ (min:0,54- max:5,76) olduğu, *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $0,46 \pm 0,29$ (min:0,06- max:1,27) olduğu, DAT protein düzeyi ortalamasının $27,84 \pm 15,16$ (min:6,89- max:70,22) olduğu ve VMAT protein düzeyi ortalamasının $14,79 \pm 10,19$ (min:2,17- max:46,67) olduğu saptanmıştır.

Sigara içen kontrol grubunun *SLC6A3* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $3,65 \pm 1,92$ (min:1,09- max:7,84) olduğu, *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $1,18 \pm 0,78$ (min:0,22- max:3,52) olduğu, DAT protein düzeyi ortalamasının $34,38 \pm 18,78$ (min:12,43- max:77,18) olduğu ve VMAT protein düzeyi ortalamasının $13,23 \pm 8,51$ (min:4,91- max:39,40) olduğu saptanmıştır.

Sigara içmeyen kontrol grubunun *SLC6A3* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $0,44 \pm 0,27$ (min:0,07- max:1,29) olduğu, *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyi ortalamasının $1,02 \pm 0,79$ (min:0,33- max:3,30) olduğu, DAT protein düzeyi ortalamasının $47,83 \pm 38,25$ (min:14,08- max:135,79) olduğu ve VMAT protein düzeyi ortalamasının $21,71 \pm 16,18$ (min:5,65- max:66,49) olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeyleri

		Grup	n	Ort.	SS
DAT	Gen ekspresyon düzeyi (<i>SLC6A3</i>)	Hasta	46	2,74	1,30
		Kontrol/S+	33	3,65	1,92
		Kontrol/S-	31	0,44	0,27
	Protein düzeyi	Hasta	44	27,84	15,16
		Kontrol/S+	33	34,38	18,78
		Kontrol/S-	32	47,83	38,25
VMAT-2	Gen ekspresyon düzeyi (<i>SLC18A2</i>)	Hasta	42	0,46	0,29
		Kontrol/S+	32	1,18	0,78
		Kontrol/S-	31	1,02	0,79
	Protein düzeyi	Hasta	44	14,79	10,19
		Kontrol/S+	30	13,23	8,51
		Kontrol/S-	31	21,71	16,18

n: Örnek sayısı S: Sigara kullanımı SS: Standart Sapma Ort.: Ortalama değer

4.6. Grupların Gen Ekspresyon ve Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması

VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerinin ortalamalarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılabilmesi için normal dağılıp dağılmadığı basıklık-çarpıklık değerleri kullanılarak kontrol edilmiş ve DAT protein düzeyinin normal dağıldığı, DAT gen ekspresyon düzeyleri ve VMAT-2 protein ve gen ekspresyon düzeylerinin normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Verilerin normallik varsayımını karşılayabilmesi için dağılımı bozan uç değerler analizlerden çıkarılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları *SLC6A3* ve *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,017$) (Tablo 4.8). *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyi hasta grubunda her iki kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur ancak sigara içen kontrol grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. *SLC6A3* gen ekspresyon düzeyi hasta grubunda her iki kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur ve sigara içen kontrol grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edilmiştir.

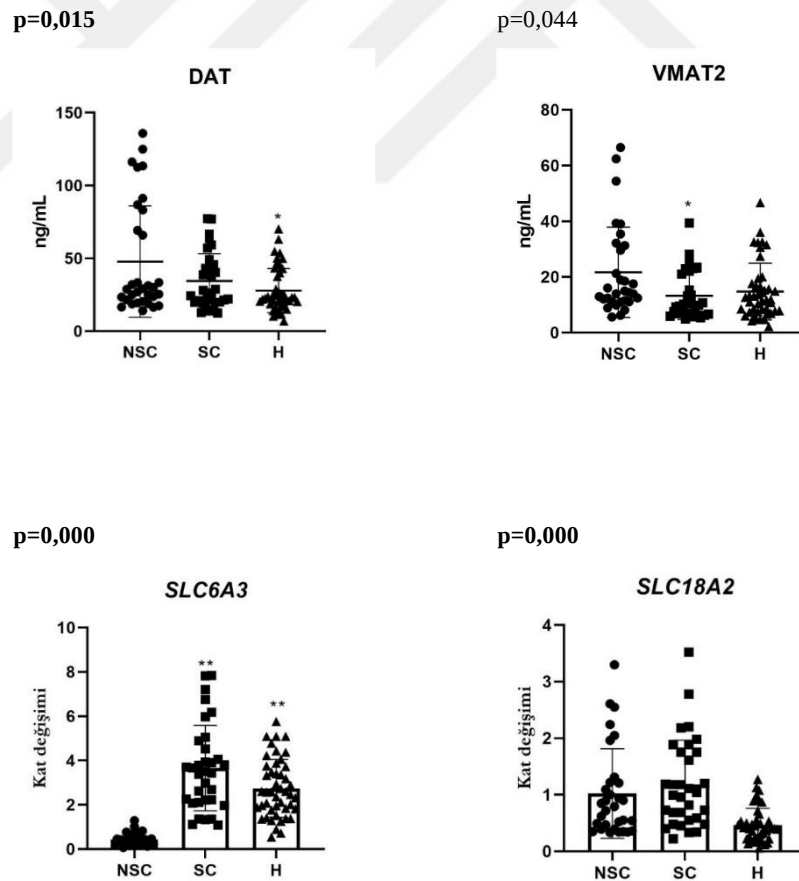
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarının VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerinin karşılaştırılması

		Grup	n	Ort.	SS	F	p
DAT	Gen ekspresyon düzeyi (<i>SLC6A3</i>)	Hasta	46	2,74	1,30	107,003	0,000
		Kontrol/S+	33	3,65	1,92		
		Kontrol/S-	31	0,44	0,27		
	Protein düzeyi	Hasta	44	27,84	15,16	4,525	0,015
		Kontrol/S+	33	34,38	18,78		
		Kontrol/S-	32	47,83	38,25		
VMAT-2	Gen ekspresyon düzeyi (<i>SLC18A2</i>)	Hasta	42	0,46	0,29	17,345	0,000
		Kontrol/S+	32	1,18	0,78		
		Kontrol/S-	31	1,02	0,79		
	Protein düzeyi	Hasta	44	14,79	10,19	3,283	0,044
		Kontrol/S+	30	13,23	8,51		
		Kontrol/S-	31	21,71	16,18		

n: Örnek sayısı S: Sigara kullanımı P: Anlamlılık katsayısı ($p<0,017$) SS: Standart Sapma Ort.: Ortalama değer F: İstatistik değeri

Hasta ve kontrol grupları DAT ve VMAT-2 protein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında DAT protein düzeylerinde aralarında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,017$) ancak VMAT-2 protein düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,017$) (Tablo 4.8). DAT protein düzeyi açısından hasta grubuyla sigara içen kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ancak hasta grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur, sigara içen kontrol grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. VMAT-2 protein düzeyi açısından hasta grubuyla sigara içen kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ancak hasta grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur, sigara içen kontrol grubu ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edilmiştir.

Grupların gen ekspresyon ve protein düzeyleri Şekil 4.2’ de verilmiştir.



Şekil 4.2. Grupların gen ekspresyon ve protein düzeyleri

4.7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Gen Ekspresyon ve Protein Düzeyleri ile Sosyodemografik ve Klinik Verileri Arasındaki İlişki

4.7.1. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu

VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerinde normal dağılıma uygunluk için uç değerler çıkarılmıştır ve korelasyon analizleri Pearson korelasyon testiyle yapılmıştır.

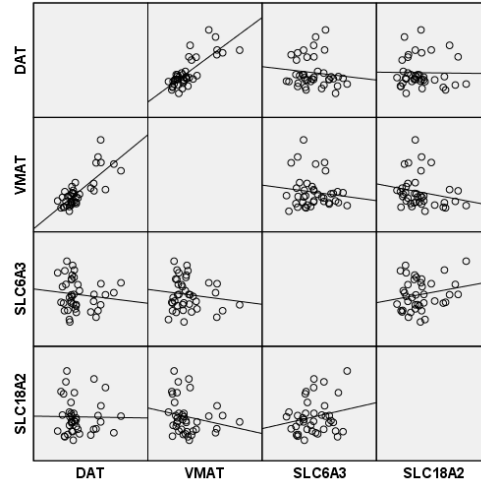
Hasta grubunda, DAT ve VMAT-2 protein düzeyleri kendi aralarında anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,01$) (Tablo 4.9). Gen ekspresyon düzeyleriyle protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu

Pearson Korelasyon		SLC6A3 (DAT) (n=46)	SLC18A2 (VMAT-2) (n=42)	DAT (ELİSA) (n=44)	VMAT-2 (ELİSA) (n=44)
SLC6A3 (DAT)	r	1,000			
	p				
SLC18A2 (VMAT-2)	r	0,208	1,000		
	p	0,186			
DAT (ELİSA)	r	-0,004	-0,014	1,000	
	p	0,981	0,931		
VMAT (ELİSA)	r	-0,034	-0,205	0,721*	1,000
	p	0,825	0,204	0,000	

n: Örnek sayısı Pearson Korelasyon Testi (* $p<0.01$) p: Anlamlılık katsayısı r: Pearson istatistik değeri

Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyon Şekil 4.3'te verilmiştir.



SLC6A3: DAT gen ekspresyon SLC18A2: VMAT-2 gen ekspresyon DAT ve VMAT-2: ELİSA düzeyi

Şekil 4.3. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi arasındaki korelasyonu

4.7.2. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile sosyodemografik verilerin korelasyonu

Tablo 4.10. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin sosyodemografik verilerle korelasyonu

		SLC6A3 (DAT) n=46	SLC18A2 (VMAT-2) n=42	DAT (ELİSA) n=44	VMAT-2 (ELİSA) n=44
Pearson Korelasyon					
Yaş	r	-0,030	-0,079	-0,105	-0,116
	p	0,845	0,621	0,496	0,455
BKİ	r	-0,061	-0,027	0,055	0,000
	p	0,686	0,866	0,723	0,998
Sigara başlama yaşı	r	-0,088	0,144	-0,297	-0,297
	p	0,560	0,362	0,050	0,051
Madde başlama yaşı	r	0,039	0,015	-0,270	-0,285
	p	0,795	0,927	0,076	0,060
Spearman Korelasyon					
Eğitim düzeyi	r _s	0,122	-0,138	0,178	0,255
	p	0,419	0,382	0,248	0,095
Aylık gelir	r _s	0,096	-0,003	0,203	-0,175
	p	0,527	0,985	0,187	0,256
Kafein tüketimi	r _s	-0,165	-0,193	-0,132	0,103
	p	0,273	0,220	0,393	0,506
Fiziksel aktivite	r _s	0,134	-0,145	-0,035	0,172
	p	0,373	0,359	0,821	0,266

Pearson Korelasyon Testi (*p<0.01) n: Örnek sayısı p: Anlamlılık katsayısı r: Pearson istatistik değeri r_s: Spearman istatistik değeri

Hasta grubu gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile yaş, BKİ, sigara başlama yaşı ve süresi, maddeye başlama yaşı ve süresi, aylık gelir, fiziksel aktivite, eğitim seviyesi, kafein tüketimi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Hasta grubunda yaş, BKİ, sigara başlama yaşı ve süresi, maddeye başlama yaşı ve süresi, aylık gelir, fiziksel aktivite, eğitim seviyesi ve kafein tüketimi ile gen ekspresyon ve protein seviyeleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

4.7.3. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psişik yaşantılar, bağımlılık profili, tedavi motivasyonu, madde aşırma, pozitif ve negatif sendrom ölçeklerinin korelasyonu

Hasta grubu gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psişik yaşantılar puanları arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psişik yaşantılar ölçeği ile korelasyonu

Pearson Korelasyon		SLC6A3 (DAT) (n=46)	SLC18A2 (VMAT-2) (n=42)	DAT (ELİSA) (n=44)	VMAT-2 (ELİSA) (n=44)
TPYÖ					
Toplam	r	-0,155	0,065	0,090	-0,007
	p	0,303	0,684	0,561	0,963
Pozitif	r	-0,105	0,008	0,111	0,046
	p	0,488	0,961	0,472	0,766
Negatif	r	-0,184	0,154	0,098	-0,022
	p	0,220	0,329	0,529	0,888
Depresif	r	-0,137	0,012	0,001	-0,082
	p	0,365	0,941	0,994	0,598
Sıkıntı düzeyi	r	-0,134	0,116	0,094	-0,069
	p	0,375	0,463	0,544	0,656

Pearson Korelasyon Testi (**, $p<0.01$, *, $p<0.05$) p: Anlamlılık katsayısı n: Örnek sayısı r: Pearson istatistik değeri

Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psişik yaşantılar (Tablo 4.11) ve pozitif ve negatif sendrom ölçeği (Tablo 4.12) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Hasta grubu gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile pozitif ve negatif sendrom ölçeği puanları arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.12’ de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin pozitif ve negatif sendrom ölçeği ile korelasyonu

Spearman Korelasyon		<i>SLC6A3</i> (DAT) (n=46)	<i>SLC18A2</i> (VMAT-2) (n=42)	DAT (ELİSA) (n=44)	VMAT-2 (ELİSA) (n=44)
PANSS					
Toplam	r_s	-0,119	-0,263	-0,097	0,102
	p	0,430	0,093	0,530	0,511
Pozitif	r_s	-0,087	-0,292	0,028	0,192
	p	0,566	0,060	0,858	0,212
Negatif	r_s	-0,185	-0,242	-0,021	0,143
	p	0,218	0,123	0,893	0,354
Genel	r_s	-0,147	-0,215	-0,238	-0,045
	p	0,331	0,171	0,120	0,773

Spearman Korelasyon Testi (*. p<0.01, **. p<0.05) p: Anlamlılık katsayısı n: Örnek sayısı r_s: Spearman istatistik değeri

Hastalarda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile bağımlılık profili, tedavi motivasyon ve aşerme puanları arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.13’te sunulmuştur.

Tablo 4.13. Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeylerinin bağımlılık profili, tedavi motivasyon ve aşerme ölçekleri ile korelasyonu

Pearson Korelasyon		<i>SLC6A3</i> (DAT) (n=46)	<i>SLC18A2</i> (VMAT-2) (n=42)	DAT (ELİSA) (n=44)	VMAT-2 (ELİSA) (n=44)
BAPİ	r	-0,024	0,023	-0,056	-0,141
	p	0,872	0,887	0,718	0,362
TMA	r	-0,091	-0,034	-0,054	-0,232
	p	0,548	0,830	0,727	0,130
MAÖ	r	-0,192	-0,145	-0,080	-0,201
	p	0,201	0,358	0,605	0,191

Pearson Korelasyon Testi (**. p<0.01, *. p<0.05) n: Örnek sayısı r: Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı MAÖ: Madde Aşerme Ölçeği BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi TMA: Tedavi Motivasyon Anketi

Hasta grubunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile bağımlılık profili, tedavi motivasyon ve aşerme puanları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.13).

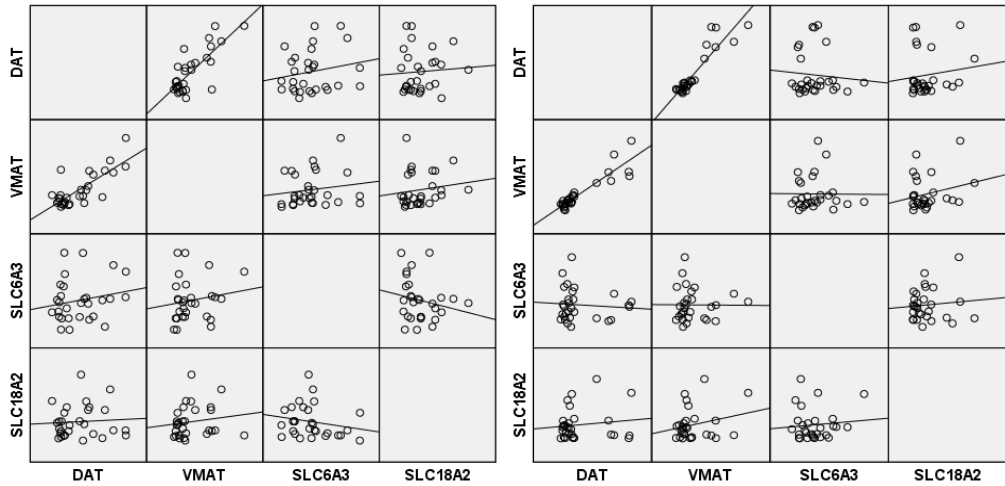
4.7.4. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu

VMAT-2 ve DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerinde normal dağılıma uygunluk için uç değerler çıkarılmıştır ve korelasyon analizi Pearson korelasyon testiyle yapılmıştır.

Tablo 4.14. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu

Pearson Korelasyon		<i>SLC6A3</i> (DAT)		<i>SLC18A2</i> (VMAT-2)		DAT (ELİSA)		VMAT-2 (ELİSA)	
		S+ n=33	S- n=31	S+ n=32	S- n=31	S+ n=33	S- n=32	S+ n=30	S- n=31
<i>SLC6A3</i> (DAT)	r	1,000	1,000						
	p								
<i>SLC18A2</i> (VMAT)	r	-0,183	0,114	1,000	1,000				
	p	0,315	0,550						
DAT (ELİSA)	r	0,166	-0,174	0,042	0,078	1,000	1,000		
	p	0,357	0,350	0,819	0,676				
VMAT-2 (ELİSA)	r	0,191	-0,070	0,147	0,266	0,786*	0,936*	1,000	1,000
	p	0,313	0,711	0,447	0,155	0,000	0,000		

Pearson Korelasyon Testi (*p<0.01) S+: Sigara içen S-: Sigara içmeyen p: Anlamlılık katsayısı r: Pearson istatistik değeri n: Örnek sayısı



SLC6A3: DAT gen ekspresyon *SLC18A2*: VMAT-2 gen ekspresyon DAT ve VMAT-2: ELİSA düzeyi

Şekil 4.4. Sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi arasındaki korelasyonu

Kontrol gruplarının her ikisinde de hasta grubuna benzer şekilde DAT ve VMAT-2 protein seviyelerinde kendi aralarında yüksek anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 4.14). Gen ekspresyon düzeyleri ile protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonu Şekil 4.4'te verilmiştir.

4.7.5. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile sosyodemografik verilerin korelasyonu

Kontrol gruplarının gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile sosyodemografik verileri arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.15'te sunulmuştur.

Tablo 4.15. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin sosyodemografik verilerle korelasyonu

		SLC6A3 (DAT)		SLC18A2 (VMAT-2)		DAT (ELİSA)		VMAT-2 (ELİSA)	
		S+ n=33	S- n=31	S+ n=32	S- n=31	S+ n=33	S- n=32	S+ n=30	S- n=31
Pearson Korelasyon									
Yaş	r	-0,109	-0,165	-0,071	-0,218	-0,248	0,092	-0,051	0,033
	p	0,545	0,375	0,701	0,238	0,163	0,616	0,789	0,860
BKİ	r	0,046	-0,074	-0,323	-0,040	0,020	-0,018	0,019	-0,041
	p	0,798	0,691	0,072	0,829	0,910	0,922	0,923	0,825
Sigara başlama yaşı	r	0,166	0,234	0,038	-0,341	0,143	-0,098	0,107	-0,161
	p	0,355	0,489	0,835	0,278	0,428	0,761	0,573	0,636
Spearman Korelasyon									
Eğitim düzeyi	r _s	0,101	0,180	-0,122	0,150	-0,058	0,091	0,110	0,222
	p	0,574	0,332	0,504	0,420	0,749	0,620	0,562	0,231
Aylık gelir	r _s	0,237	-0,195	0,159	0,005	-0,038	0,372	0,130	0,355
	p	0,185	0,292	0,385	0,978	0,833	0,036*	0,495	0,050*
Kafein tüketimi	r _s	-0,045	-0,380	-0,164	-0,585	0,126	0,156	0,023	0,223
	p	0,806	0,035*	0,369	0,001**	0,484	0,393	0,905	0,229
Fiziksel aktivite	r _s	0,019	-0,007	0,100	-0,134	-0,290	0,064	-0,354	0,231
	p	0,915	0,969	0,586	0,474	0,102	0,726	0,055	0,211

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0,01$, *. $p<0,05$) p: Anlamlılık katsayısı r: Pearson istatistik değeri r_s: Spearman istatistik değeri n: Örnek sayısı

Sigara içen kontrol grubunda yaş, BKİ, sigara başlama yaşı ve süresi, maddeye başlama yaşı ve süresi, aylık gelir, fiziksel aktivite, eğitim seviyesi ve kafein tüketimi ile gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Sigara içmeyen kontrol grubunda yaş, BKİ, sigara başlama yaşı ve süresi, maddeye başlama yaşı ve süresi, fiziksel aktivite ve eğitim seviyesi ile gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Kafein tüketimi ile *SLC6A3* ve *SLC18A2* gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Aylık gelir ile DAT ve VMAT-2 protein düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

4.7.6. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psişik yaşantılar ölçeği ile korelasyonu

Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psişik yaşantı puanları arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.16'da verilmiştir.

Kontrol gruplarında psişik yaşantılar toplam, puanları ile gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Kontrol gruplarında pozitif, negatif ve depresif alt ölçek puanları ile gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Kontrol gruplarında psişik yaşantılarda sıkıntı düzey puanları ile gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeylerinin psişik yaşantılar ile korelasyonu

Pearson Korelasyon		SLC6A3 (DAT)		SLC18A2 (VMAT-2)		DAT (ELİSA)		VMAT-2 (ELİSA)	
		S+ n=33	S- n=31	S+ n=32	S- n=31	S+ n=33	S- n=32	S+ n=30	S- n=31
TPYÖ									
Toplam	r	-0,047	-0,207	-0,004	0,177	0,125	-0,076	-0,027	-0,187
	p	0,796	0,264	0,985	0,342	0,489	0,681	0,888	0,314
Pozitif	r	0,039	-0,255	0,028	0,163	0,072	-0,135	-0,091	-0,131
	p	0,828	0,166	0,877	0,382	0,691	0,461	0,633	0,482
Negatif	r	-0,091	-0,137	0,035	0,125	0,114	-0,032	0,040	-0,132
	p	0,614	0,462	0,851	0,502	0,527	0,863	0,834	0,478
Depresif	r	-0,055	-0,112	-0,093	0,169	0,149	-0,004	-0,046	-0,268
	p	0,761	0,550	0,611	0,362	0,408	0,981	0,811	0,145
Sıkıntı düzeyi	r	0,046	-0,120	-0,162	0,066	0,074	0,076	-0,189	-0,118
	p	0,800	0,521	0,376	0,725	0,684	0,681	0,316	0,526

Pearson Korelasyon Testi (**. p<0.01, *. p<0.05) S-: Sigara içmeyen S+: Sigara içen r: Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı n: Örnek sayısı TPYÖ: Psişik Yaşantılar Ölçeği

4.7.7. Hasta ve kontrol gruplarının gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasındaki korelasyonların karşılaştırılması

Hasta ve her iki kontrol grubunun gen ekspresyon ve protein düzeyi korelasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması analizi yapılmıştır.

Hasta ve sigara içmeyen kontrol grubunun DAT protein düzeyi ile VMAT-2 protein düzeyi korelasyonlarının karşılaştırılmasından bu iki grubun korelasyonları arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($z=-3,276$ $p=0,001$) ancak diğer karşılaştırmalar arasından farkın anlamlı olduğu başka bir korelasyon verisi tespit edilmemiştir.

4.8. Regresyon Analizi

Kanda gen ekspresyon ve protein düzeylerine bakarak bir kişinin metamfetamin veya sigara kullanımını yordayıcı olup olmadığını analiz edebilmek için multinomial lojistik regresyon modeli kullanıldı.

Oluşturmak istediğimiz model multinomial lojistik regresyonun en az üç kategorili nominal bir bağımlı değişkene sahip olma (hasta, sigara içen ve içmeyen sağlıklı grup), veri setinde önemli uç değerler olmaması, bağımsız değişkenler arasında güçlü çoklu doğrusallık olmaması varsayımlarını karşılıyordu.

Hasta ile sigara içen ve içmeyen kontroller arasında DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerinin etkisini değerlendirmek için çok kategorili (multinomial) lojistik regresyon modeli oluşturduk.

Hasta ile sigara içen ve içmeyen kontrollerden oluşan bağımlı değişkenler için multinomial lojistik analizlerde kontrol grupları referans olarak kullanıldı. Bağımlı değişkenlerden sigara içmeyen ve sigara içen kontrol grupları sırayla referans alınarak; DAT gen ekspresyon ve protein düzeylerini, VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerini içeren 4 bağımsız değişkenin dahil edildiği multinomial lojistik regresyon modeli kuruldu.

Bireylerin madde ve sigara kullanım özellikleri (hasta grubu- kontrol grupları) üzerine DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerinin etkilerini belirlemek için uygulanan çok kategorili lojistik regresyon analizinde ortaya çıkan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Likelihood Ratio Test $X^2=145,524$, $Sd=8$, $p<0,001$) (Goodness-of-Fit Pearson $X^2=74,526$, $p=1,000$).

Araştırmanın bağımsız değişkenleri olan gen ekspresyon ve protein düzeyleri, kişinin hastalık durumundaki varyansın %87'sini yorduyor (Pseudo R²-Nagelkerke=0,873).

Çalışmaya dahil ettiğimiz örneklem grupları için yapılan analizde, sigara içmeyen sağlıklı bireylerin referans alındığı hasta grubunun Exp(B) değerlerine göre, *SLC6A3* (DAT) ekspresyon düzeyi yüksek olan bir kişinin %99 ihtimalle metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı olabilir; *SLC18A2* (VMAT-2) ekspresyon düzeyi yüksek olan bir kişinin metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alması ihtimali sigara içmeyen sağlıklı birey olması ihtimalinden %99 daha düşüktür. Sigara içmeyen sağlıklı bireylerin referans alındığı sigara içen kontrol grubunun Exp(B) değerlerine göre, *SLC6A3* (DAT) ekspresyon düzeyi yüksek olan bir kişi %99 ihtimalle sigara içen sağlıklı birey olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarının bağımlı değişken olarak alındığı çok kategorili lojistik regresyon modeli Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Hasta ve kontrol gruplarının bağımlı değişken olarak alındığı çok kategorili lojistik regresyon modeli

Gruplar		B	SS	Wald	Sd.	p	Exp(B)	Exp(B) için	
								95% güven	aralığı
								Lower	Upper
Hasta grup	İntercept	-4,272	2,719	2,469	1	0,116			
	DAT	0,041	0,066	0,394	1	0,530	1,042	0,916	1,186
	VMAT-2	-0,169	0,160	1,109	1	0,292	0,845	0,617	1,156
	SLC6A3	12,110	5,092	5,656	1	0,017	181761	8,413	392672
	SLC18A2	-7,156	3,231	4,907	1	0,027	0,001	0,000	0,439
Sigara içen sağlıklı grup	İntercept	-9,042	2,858	10,011	1	0,002			
	DAT	0,111	0,068	2,710	1	0,100	1,118	0,979	1,276
	VMAT-2	-0,281	0,170	2,750	1	0,097	0,755	0,542	1,052
	SLC6A3	12,645	5,099	6,149	1	0,013	310352	14,165	679987
	SLC18A2	-4,261	3,168	1,809	1	0,179	0,014	0,000	7,017
Referans kategori: Sigara içmeyen sağlıklı grup									
Hasta grup	İntercept	4,769	1,235	14,925	1	0,000			
	DAT	-0,070	0,032	4,806	1	0,028	0,933	0,876	0,993
	VMAT-2	0,112	0,067	2,789	1	0,095	1,119	0,981	1,277
	SLC6A3	-0,535	0,244	4,802	1	0,028	0,586	0,363	0,945
	SLC18A2	-2,895	0,901	10,329	1	0,001	0,055	0,009	0,323
Referans kategori: Sigara içen sağlıklı grup									
Nagelkerke R ² =.873 Likelihood Ratio Test X ² =145,524 Sd.=8 p=0,000									

Sigara içen sağlıklı bireylerin referans alındığı hasta grubunun Exp(B) değerlerine göre, DAT protein düzeyi yüksek olan bir kişinin %48 ihtimalle metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı olabilir, metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alma ihtimali sigara içen sağlıklı birey olması ihtimalinden %6 (1,07 kat) daha düşüktür.

Sigara içen sağlıklı bireylerin referans alındığı hasta grubunun Exp(B) değerlerine göre, *SLC6A3* (DAT) ekspresyon düzeyi yüksek olan bir kişinin %36 ihtimalle metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı olabilir, metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alma ihtimali sigara içen sağlıklı birey olması ihtimalinden %41 (1,7 kat) daha düşüktür. Sigara içen sağlıklı bireylerin referans alındığı hasta grubunun Exp(B) değerlerine göre, *SLC18A2* (VMAT-2) ekspresyon düzeyi yüksek olan bir kişinin %5 ihtimalle metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı olabilir, metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alma ihtimali sigara içen sağlıklı birey olması ihtimalinden %94 (18 kat) daha düşüktür.

Grupların madde veya sigara kullanımını yordamaya yönelik yapılan çok kategorili lojistik regresyon modeli sınıflandırması Tablo 4.18’de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Grupların madde veya sigara kullanımını yordamaya yönelik yapılan çok kategorili lojistik regresyon modeli sınıflandırması

Gözlenen	Tahmin Edilen			Doğru Yüzde
	Hasta (Sigara+)	Kontrol (Sigara+)	Kontrol (Sigara-)	
Hasta (Sigara+)	33	6	1	82,5
Kontrol (Sigara+)	8	21	0	72,4
Kontrol (Sigara-)	1	0	28	96,6
Genel Yüzde	42,9	27,6	29,6	83,7

Sınıflandırma tablosu incelendiğinde, oluşturulan regresyon modeli, metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı grubu %82,5 oranında, sigara içen sağlıklı grubu %72,4 oranında, sigara içmeyen sağlıklı grubu %96,6 oranında doğru sınıflandırmıştır. Genel doğruluk oranı sınıflandırma için %83,7’dir (Tablo 4.18).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın temel bulguları;

1. MAKB olan kişiler sağlıklı kişilere göre daha fazla psikik yaşantı deneyimine sahiptir.
2. Periferik kandan ölçülen DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamda fark göstermiştir.
3. Hastalarda gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile klinik parametreler arasında ilişki mevcut değildir.
4. Yapılan ileri analizde DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon düzeyleri bireylerde metamfetamin kullanıp kullanmadığı hakkında öngördürücü olarak DAT ve VMAT-2 protein seviyelerinin önüne geçmiştir.

Araştırmamıza katılan tüm hasta ve sağlıklı grupların cinsiyeti erkektir. Türkiye’de metamfetamin kullananların %92,9’unun erkek cinsiyet olduğu TUBİM 2021 raporunda bildirilmiştir (TUBİM, 2022). AMATEM yataklı servisinde yatarak tedavi gören kişilerin ağırlıklı erkek cinsiyette olması ve gen ekspresyon ve protein düzeylerinin cinsiyete bağlı değişim gösterebilmesi sebebiyle hasta ve kontrol grupları erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir (Ji ve ark., 2009).

Çalışmaya katılan hasta grubunda yaş, cinsiyet ve aile yapısı gibi sosyodemografik özelliklerinin sağlıklı gönüllü kişilerle benzer olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çalışma durumu, meslek, eğitim durumu, medeni hali, yaşadığı yer, yaşadığı kişiler ve aylık gelir düzeyi bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 2022 senesinde kliniğimizde yapılan bir araştırmada hasta ve sağlıklı kontroller arasında yaş, medeni durum, aile yapısı, kentsel veya kırsal yerleşim açısından anlamlı fark bulunmazken; eğitim durumu, meslek, aylık gelir düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (Yazıcı ve ark., 2022).

Hasta grubunun yaşlarının ortalaması 30,6 yıl olarak bulunmuştur. Çin’de yataklı bir merkezde yapılan bir çalışmada MA kullanan 1464 hastanın yaşlarının ortalaması 31,6 yıl olarak saptanmıştır ve bu bulgu araştırmamızla uyumludur (He ve ark., 2013).

Türkiye’de yapılan bir araştırma 2019’da denetimli serbestliğe başvuran 1024 bireyin yaşlarının ortalamasını 28,6 yıl olarak bildirmiştir (Demir ve ark., 2021). Daha yakın bir tarihte Türkiye’de yapılan bir başka araştırma MA kullananlarda ortalama yaşı 29,3 yıl olarak bildirmiştir (Yılmaz, 2022).

Hasta grubunda madde kullanmaya başlama yaşını ortalama 19,1 yıl, sigaraya başlama yaşını ortalama 14,7 yıl, alkole başlama yaşını ortalama 16,2 yıl olarak saptadık. Daha önce kliniğimizde yapılan bir araştırmada da madde kullanmaya başlama yaşı ortalama 19,07 yıl olarak bulunmuştur (Yazici ve ark., 2022). Maddeye başlama yaşının ağırlıklı olarak adolesan-genç erişkin dönemde olduğu, erken yaşlarda sigara ve madde kullanmaya başlamanın bağımlılığa prediktör olduğu saptanmıştır (Garofoli, 2020). TUBİM, MA kullananların maddeye başlama yaşları ortalamasını 2021 raporunda 21,6 olarak bildirmiştir (TUBİM, 2022). Türkiye’de yapılan bir araştırma maddeye başlama yaşı ortalamasını 17,4 yıl olarak tespit etmiştir (Filiz, 2021).

Hasta grubunun öğrenim durumlarına bakıldığında %52’sinin ortaokul mezunu olduğu tespit edildi. Erken yaşta madde kullanmaya başlayan kişilerin genelde eğitimlerini bırakması ile bu durum açıklanabilir. Amerika’da genç erişkinlerde yapılan bir araştırma lise eğitimi bırakanlarda yasadışı madde ve sigara kullanımının daha yüksek oranlarda olduğunu saptamıştır (Gfroerer ve ark., 1997). TUBİM, MA kullanan kişilerin %39,6’sının eğitim seviyesinin ortaokul düzeyinde olduğunu 2021 yılı raporunda bildirmiştir (TUBİM, 2022).

Yaptığımız araştırmada hasta grubunun %54’ünün çalışmadığını, düzenli bir işlerinin bulunmadığını ve %36’sının herhangi bir mesleği olmadığını saptadık. TUBİM, MA kullanan kişilerin %45,1’inin düzenli işinin olmadığını madde kullananlarda yaptığı profil analizi raporunda 2021 yılında bildirmiştir (TUBİM, 2022). Yaptığımız araştırmada hasta grubunda çalışmama oranının yüksek olması çalışmaya dahil edilen bireylerin yatarak tedavi gören hastalardan oluşması ve bağımlılık şiddetlerinin yüksek olması ile açıklayabiliriz. Ayrıca düzenli bir işe sahip olmama oranının Türkiye’de denetimli serbestliğe başvuranlarda yapılan bir araştırmada %82,6 olduğu bildirilmiştir (Demir ve ark., 2021).

Yaptığımız araştırmada hasta grubunun aylık gelir seviyesinin kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu tespit literatürde bulunan

madde bağımlılıklarının düşük sosyoekonomik düzey ile bağlantılı olduğu bilgisiyle uyumludur (Henkel, 2011).

Çalışmaya katılan hastaların %82'sinin ilk kullandığı yasadışı maddenin esrar olduğu bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumludur, diğer maddelerin kullanımında esrar geçiş maddesi olarak bildirilmiştir (Hasin, 2018; Vanyukov ve ark., 2012).

Çalışmaya katılan hastaların %46'sı maddeye başlama nedenini arkadaş ortamı olarak, %24'ü merak olarak bildirmiştir. Madde kullanmaya başlamada arkadaş ortamının tesirinin yüksek olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Lundborg, 2006; Titus ve ark., 2007) .

Çalışmaya katılan hastaların kilo ve BKİ ortalama değerlerini sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olarak tespit ettik. Bu bulguyu MA kullanımının bireylerde iştah ve kilo kaybına sebep olması ile açıklayabiliriz (Jaafari-Sheybani ve ark., 2021; Neale ve ark., 2009).

Çalışmaya katılan hastalarda kendine zarar verme davranışının ve intihar girişiminin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. İntihar girişimi riskinin madde bağımlılığı ile olan ilişkisini gösteren literatür bilgisiyle çalışmamızın verileri benzer niteliktedir (Chang ve ark., 2019; Darke ve ark., 2019; Darvishi ve ark., 2015; Kurt Tunagur ve ark., 2022; Lynch ve ark., 2020; Marshall ve ark., 2011; Poorolajal ve ark., 2016; Schneider, 2009; Youssef ve ark., 2016). Kişilerde kendine zarar verme davranışına sebep olabilen durumlara bakıldığında; duygudurum ve kişilik patolojilerinin arkasından en önemli ilişkinin alkol ve madde kullanım bozukluklarıyla olduğu bildirilmiştir (Haw ve ark., 2018). Yaptığımız araştırma madde kullanmanın intihar düşüncesi ve intihar girişimindeki artışla ilişkili olduğunu literatürle uyumlu olarak saptamıştır.

Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerde fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz yapma hasta grubuna göre daha yüksek oranda ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu veri, literatürde bulunan fiziksel aktivitenin, kişilerin madde kullanımına başlama olasılığını azaltabilecek girişimlerden olduğu ve düzenli fiziksel aktivite yapan gençlerin madde ve alkol kullanma ihtimallerinin daha düşük olduğu bilgisi ile uyumlu

olarak tespit edilmiştir (Field ve ark., 2001; Iannotti ve ark., 2009; Kirkcaldy ve ark., 2002; Ströhle ve ark., 2007).

Hasta grubu Toplumda Psişik Yaşantılar ölçeğinde de kontrol gruplarına göre pozitif yaşantılar, depresif yaşantılar, ölçek toplam puanı ve psişik yaşantıların sıkıntı düzeyi puanlarında da istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek puan aldı. Bu veri literatürde yer alan madde kullananlarda psişik yaşantıların madde kullanmayanlara göre daha fazla geliştiği bilgisi ile uyumludur (Matheson ve ark., 2023). Çalışmamız MA kullanımının daha fazla psişik yaşantı ile ilişkili olduğunu ve MA kullananlarda pozitif psişik yaşantıların daha fazla görüldüğünü literatürle uyumlu olarak tespit etmiştir (Rognli ve ark., 2017). Bu, çalışmaya katılan hasta grubunun madde olarak psikoz gelişme riski yüksek olan MAKB tanılı kişilerden seçilmesi, metamfetamin kullanımının doğrudan psikoz ya da psikoz benzeri yaşantılara neden olması ile açıklanabilir (Glasner-Edwards ve Mooney, 2014; National Collaborating Centre for Mental, 2011). Diğer bir açıklamada madde kullanan bireylerin psikotik bozukluklara benzer şekilde düşük sosyoekonomik düzey, izole sosyal ortamlarda yüksek dışlanma algısı gibi sosyal stres kaynaklarına sahip olmalarıdır (Selten ve Cantor-Graae, 2005).

Araştırmamıza katılan tüm hastalar sigara kullanmaktadır. Madde kullanım bozukluğu bulunan kişilerde sigara kullanımı oldukça yaygındır (Guydish ve ark., 2022). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kliniğimiz ve çalışmaya katılan hasta grubumuzla uyumlu olarak madde kullanıcılarında sigara kullanımı için yüzde yüze yakın oranlar verilmektedir (Erdoğan Kaya ve ark., 2021). Sigara kullanımının psikososyal stres durumlarında ve psişik yaşantılar deneyimleyenlerde arttığı bilinmektedir, sigara kullanımı yüksek psişik yaşantılar deneyimleyen hasta grubunda hem sosyal stresin yol açtığı hem de psişik yaşantılara eşlik eden kaygıları ve sıkıntıları azaltıcı etkisi nedeniyle daha fazla kullanılıyor olabilir (Gupta ve Mittal, 2014; Lawless ve ark., 2015).

Sigaranın içinde bulunan tütünün gen ekspresyon ve protein düzeylerini etkilediğini gösteren birçok preklinik çalışma vardır (Danielson ve ark., 2014). Sigara kullanımının bu nedenlerle karıştırıcı bir faktör olacağı düşünülerek kontrol grupları sigara içen ve içmeyen kişilerden seçilerek iki grup şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir.

Sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında psişik yaşantılar ve alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sigara kullanımı ile psişik yaşantılar arasında doğrudan ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (Gage ve Munafö, 2015; Saha ve ark., 2011). Sigara kullanımının, esrar kullanımından bağımsız olarak ve ona eşit şiddette pozitif psişik yaşantılarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (van Gastel ve ark., 2013). Çalışmamızda psişik yaşantıları etkileyebilecek olan yaş, düşük sosyoekonomik düzey, yüksek sosyal stres, sosyal dışlanma gibi risk faktörleri açısından iki kontrol grubuyla (sigara içen ve içmeyen) hasta grubu arasında anlamlı fark bulunurken, kontrol gruplarının kendi arasındaki karşılaştırmada bu faktörler açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (Binbay ve ark., 2017). Bu veriler örneklem yanlılığının (selection bias) literatürle uyumlu olmayan farkın oluşmasında (ve oluşmamasında) etkili olabileceğini düşündürmektedir.

DAT kokain, amfetamin, metamfetamin gibi kötüye kullanılan uyarıcı ilaçların ana hedefidir (J Zhu ve Reith, 2008). Kokain, monoamin taşıyıcıları engeller, davranışsal ve güçlendirici etkilerinin DAT'ın blokajına bağlı olduğu bildirilmiştir (Kuhar ve ark., 1991). Metamfetaminin ana dopaminerjik hedefi de DAT'dır, dopamin taşınımını tersine çevirerek hücre dışı dopamini artırır (Riddle ve ark., 2005). Metamfetamin kullanıcılarında dopamin sisteminin aşırı uyarılmasına bağlı, DAT ve VMAT aktivitesinde değişiklikler, DAT düzeylerinde ve tiroin hidroksilaz (TH) aktivitesinde azalmalar gibi çoklu değişiklikler saptanmıştır (Volz ve ark., 2007). Postmortem yapılan bir çalışma, MA kullanıcılarında DAT, DA ve TH seviyelerinde de azalma olduğunu göstermiştir (J. M. Wilson ve ark., 1996). Görüntüleme çalışmaları, DAT, VMAT ve DA D2 reseptör seviyelerinde de belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (Linda Chang ve ark., 2007; McCann ve ark., 2008). Metamfetamin kullanıcıları ile doğum öncesi MA maruziyeti olan çocuklarda yapılan bir görüntüleme çalışması, MA kullananların striatumunda DAT yoğunluğunun azaldığını saptamıştır (L. Chang ve ark., 2007). Araştırmamızda gruplar arasında DAT protein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. DAT protein düzeyleri sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunda en yüksek seviyede, sigara içen kontrol grubunda orta seviyede, hasta grubunda yazınla uyumlu olarak en düşük seviyede saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada (post hoc test) ise DAT protein düzeyleri sadece hastalarda sigara içmeyen sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sigara kullanımının DAT üstüne etkisini inceleyen bir çalışmada kronik olarak nikotin ve dumana maruz kalmanın DAT üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamıştır (Staley ve ark., 2001). Sağlıklı kontrol grubu bulunan, sigara bağımlılarını, esrar ve sigara kullanımı olanlarla karşılaştıran bir fonksiyonel görüntüleme araştırmasında; esrar ve sigara kullanımı olanlarda kaudat nukleusta ve sağ putamende sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük DAT tutulumu görülmüştür. Esrar ve sigara kullanımı olan katılımcıların, sigara bağımlıları ile yapılan karşılaştırmasında ise tüm bölgelerde DAT seviyesinin biraz daha düşük olduğunu ancak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada sigara içen grupla sağlıklı kontroller arasında sadece sağ kaudat nukleusta anlamlı fark bulunmuştur (Leroy ve ark., 2012). Başka bir görüntüleme çalışmasında sigara içenlerde DAT bağlanmasında bilateral kaudat çekirdeklerde, sağ anterior putamende ve sol posterior putamende sigara içmeyenlere göre anlamlı azalmalar olduğu bulunmuştur (Newberg ve ark., 2007). Çalışmamızda yazına benzer olarak sigara içen sağlıklı grubun DAT seviyesi diğer iki grubun arasında bir seviyede, hasta gruba göre biraz daha yüksek ve sigara içmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte sigara içen kontrol grubu ile diğer iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Bu sonuçlar, sigara kullanımının MA kullanımına benzer şekilde DAT miktarını azalttığı ancak MA kullanımının ek bir azaltıcı etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu durum MA kullanımının etkisinin istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamasının doza bağımlı(MA ve/veya nikotin) bir durum olup olmadığı sorusunu akla getirecektir. Bu sorunun klinik yanıtının üstesinden gelmek için sigara içmeyen MAKB olan gönüllüler ile yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır. Pratikte daha önce belirttiğimiz gibi nikotin kullanmayan sağlıklı MA kullanıcısı bulmak oldukça zor görünmektedir. Bununla birlikte sigaranın DAT üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için daha kapsamlı prelinik çalışmalar yol gösterici olabilir.

Literatürde yapılan bir çalışmada MA kullanıcıları uzun bir süre yoksun kaldıktan sonra da DAT seviyelerindeki düşüşler devam etmiştir (McCann ve ark., 2008), bu da DA sisteminde MA kaynaklı değişiklikler kalıcı mı olduğu sorusunu akla getirmiştir (Jones ve Miller, 2008). Dopaminerjik proteinlerdeki bu farklılıkların, MA'ya bağlı olmak yerine, MA kullanımına ara verildikten sonra da devam ettiği için, madde kullanımından önce de var olduğu ve kişiyi bu ilaçlara karşı savunmasız kılmış,

yatkınlaştırmış olabileceği de düşünülmüştür (Jones ve Miller, 2008). Hastalarımızın serum protein düzeyleri metamfetaminin alımını takiben 36 saat içinde ölçülmüştür. Çalışmamız daha uzun süreli yoksunluk dönemi için protein seviyelerini ölçmememiz nedeni ile bu sorunun yanıtına dair bir sonuç verememiştir.

Periferik kanda ve sinir sisteminde DAT gen ekspresyon düzeyi Şizofreni, Parkinson hastalığı, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bağımlılık gibi birçok nöropsikiyatrik rahatsızlıkta araştırılmıştır (Liang Liu ve ark., 2013). Periferik kanda ve SSS'de psikostimulanların ve diğer uyuşturucu maddelerin gen ekspresyonu üzerine etkilerini araştıran prelinik ve klinik çalışmalar mevcuttur (Grzywacz ve ark., 2020). Prelinik çalışmalar, artan DAT gen metilasyonunun, kemirgen striatumunda azalan DAT ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (P. Kim ve ark., 2014). Metilasyon ve ekspresyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada, madde bağımlısı hastalarda kontrollere göre anlamlı daha düşük bir DAT1 gen ekspresyonu olduğunu ancak DAT1 metilasyonunda önemli değişiklikler olmadığını göstermiştir (Barros ve ark., 2013; D. M. Kordi-Tamandani ve ark., 2015). Madde kullanımı ile ilişkili olarak doğrudan gen ekspresyon düzeyini araştıran çalışmalar daha çok prelinik ve ölüm sonrası doku çalışmalarıdır. Tek doz kokain uygulaması (10 mg/kg) yapılan farelerde ventral tegmental alanda DAT gen ekspresyonu artmıştır (Calpe-López ve ark., 2021). Postmortem bir çalışmada kokain bağımlılarında ventral orta beyin dokularında DAT gen ekspresyonunun kontrollere göre azaldığı bildirilirken başka bir çalışmada ise sadece ajite deliryum nedeniyle ölen kokain bağımlılarında benzer bir azalma bulunmuştur (Y. Chen ve ark., 2019; Zhou ve ark., 2014). Yine postmortem bir çalışma insanlarda kronik eroin kullanımında ventral tegmental alanın mezolimbik bölümü ve paranigral çekirdeğinde DAT gen ekspresyonunda azalma bulmuştur (Horvath ve ark., 2007). Kokain uygulamasının hücre kültürlerinde DAT gen ekspresyonu ve dopamin seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Imam ve ark., 2005). Alkol kullanan hastalarda striatal DAT gen ekspresyonu artışı çelişkili sonuçlara rağmen bir çok çalışmada gösterilmiştir (Heinz ve ark., 2004). İnsan hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda uyarıcılara kısa süreli maruz kalmanın, DAT ifadesinin geçici aşağı regülasyonuna (amfetaminler) veya yukarı regülasyonuna (kokain) neden olabildiği bildirilmiştir. Kokain ve amfetaminler arasındaki farklılık amfetaminlerin VMAT-2 üzerinden etkilerine bağlı oluşan hücre içi toksik etkilerini azaltmak için dengeleyici bir

mekanizma olarak açıklanmıştır (Zahniser ve Sorkin, 2004). Metamfetamin, dorsal striatum ve nükleus accumbens içindeki DAT fonksiyonu ve ekspresyonunda değişiklikleri indükleyebilir (A. E. Fleckenstein ve ark., 1997; German ve ark., 2012) ve madde alma davranışını etkileyebilir (Bosch ve ark., 2015). DAT gen ekspresyonu ile ilgili literatür akut, kronik uygulamaları ve farklı maddeleri kapsamakta, çelişkili bilgiler içermektedir. Metamfetamin kullanımındaki çalışmalar ise sınırlıdır.

Artan DAT ekspresyonunun etkilerini inceleyen bir fare çalışmasında, DAT ekspresyonu üç kat artırılan farelerin amfetamin tarafından salınan DA miktarında da üç kat daha fazla artış bulunmuştur ve kontrollerle kıyaslandığında DAT'ın aşırı ekspresyonunun amfetamin kaynaklı psikomotor hareketlilik, uyarıcı ve ödüllendirici özelliklerine karşı duyarlılıkta belirgin bir artışa ve doğal ödül için çalışma motivasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmektedir, bu sonuç farelerde amfetaminin uyarıcı ve ödüllendirici etkilerine duyarlılığının, DAT düzeyleriyle doğru orantılı olduğunu göstermektedir (Salahpour ve ark., 2008). Araştırmamızda literatürdeki bu veri ile uyumlu olarak metamfetamin kullanan hasta grubumuzda DAT gen ekspresyon düzeyleri sigara içmeyen sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bu yüksekliğin MA'nın sebep olduğu DAT azalması ve hücre dışı dopamin artışına sekonder gelişen bir kompanzasyon mu yoksa kişileri MA kullanmaya yatkınlaştırıcı bir faktör mü olduğu daha kapsamlı çalışmaları gerektirmektedir.

Araştırmamızda gruplar arasında DAT gen ekspresyon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda üç grup arasında da anlamlı fark bulunmuştur. Sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunda en düşük, sigara içen kontrol grubunda en yüksek, MA grubu ise sigara içen kontrollerden düşük, sigara kullanmayanlardan yüksek seviyede saptanmıştır.

Nikotin DA alımını doğrudan değiştirmediğinden (Carr ve ark., 1989) ve nikotinin kendisi DAT proteini üzerindeki bir bölgeye bağlanmadığından DAT için bir rakip veya substrat değildir (Yamashita ve ark., 1995). Akut sistemik nikotin uygulanması, DA alımında artışa, DAT hücre yüzeyi ekspresyonundaki artışa ve hücre içi DAT proteinindeki azalmaya neden olmuştur (Jun Zhu ve ark., 2006). Nikotin bağımlıları ile yapılan bir çalışmada DAT1 geni metilasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Chmielowiec vd, 2022). Sigara kullanımının DAT

gen ekspresyonu üstüne etkisini inceleyen bir çalışmanın sonucunda kronik olarak nikotin ve dumana maruz kalmanın, substantia nigra pars kompakta'nın dorsal kısmı da dahil olmak üzere VTA ve substantia nigra alanlarında DAT mRNA'sını oldukça düzensiz hale getirdiğini, 30 dakika boyunca sigara içmenin en yüksek artırıcı etkiyi gösterdiğini, 10 dakika boyunca sigara içmenin yalnızca biraz artırıcı etki gösterdiğini ancak 1 saat boyunca sigara içmenin, 30 dakikadan daha az oranda artırıcı etki gösterdiğini saptamıştır (Shupeng Li ve ark., 2004). Çalışmamızda DAT mRNA ekspresyonu sırasıyla en yüksek sadece sigara kullananlarda, daha sonra MA grubunda (hem sigara hem de MA kullananlar), en düşük ise sağlıklı kontrollerde saptanmıştır ve bu farklar her üç grup arasında anlamlı düzeydedir. Bu farklılığın nedeni çalışmanın tasarımından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda MA grubu sigara kullanımının daha kontrol edilebilir olduğu klinik şartlarında yürütülürken (örneğin günlük sigara sayısı kısıtlaması), kontrol grubu için benzer kısıtlamaların olmaması nikotinin zamansal etkisini dışlamamıza engel olmuş olabilir. İkincisi MAKB grubunda MA kesilmesi (maksimum 36 saatlik yoksunluk) DAT gen ekspresyon seviyelerini değiştirmiş olabilir. Diğer cevaplanması gereken soru ise MA ve nikotinin birlikte DAT gen ekspresyon üzerine etkileridir. Diğer yandan kronik MA kullanımının DAT üzerine etkileri çalışma sonuçlarının farklılaşması ile ilişkilendirilebilir. Ne yazık ki bu soruları cevaplamak için yazında yeterli bilgi yoktur. Bu konuda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Bir fare çalışmasında, kafeinin hücre dışı DA seviyesini önemli ölçüde etkilemediği, ekstazinin hücre dışı DA seviyesini önemli ölçüde artırdığı, kafein ve ekstazi birlikte uygulandığında, hücre dışı DA seviyesi üzerinde, ayrı ayrı verildikleri zamanlara göre daha güçlü bir etki yarattığı bulunmuştur (Górska ve ark., 2018). Ergen farelerde yapılan bir çalışmada kafein tüketiminin nukleus accumbenste DAT gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (C. E. O'Neill ve ark., 2015). Gruplar arasında kafein tüketimi açısından anlamlı fark bulunamamakla birlikte kontrol gruplarında kafein tüketim oranı hasta grubuna göre (MA grubu) yüksek olarak tespit edilmiştir.

Literatürde MA kullananlarda bir otopsi çalışmasında VMAT-2 seviyelerinde anlamlı farklılık olmasa da, bazı MA kullanıcılarında striatal dopaminerjik terminal bütünlüğünün belirteci olan VMAT-2 seviyeleri önemli ölçüde azalmış olarak

bildirildi (Kitamura, 2009). Yazında farelerle yapılan bir çalışmada, dopamin nöronlarındaki VMAT-2 fonksiyonunun, MA maruziyeti sonrası 24 saat boyunca %75'e kadar baskılandığını ve fonksiyonun yaklaşık bir haftaya kadar bozulduğunu göstermektedir (Brown ve ark., 2002; Ugarte ve ark., 2003). Araştırmamızda gruplar arasında VMAT-2 protein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunda, sigara içen gruba ve MA grubuna göre daha yüksek seviyede VMAT-2 protein düzeyi bulunmuştur. MA grubu ile sigara içen grup benzer VMAT-2 protein düzeyleri göstermiştir.

Nikotin ve kafeinin toksik maddelere duyarlı genlerin ekspresyonu ve aktivitesi ile VMAT-2 üzerindeki etkileri hala bilinmemektedir (Singh ve ark., 2008). Literatürde, nikotin ve kafeinin, VMAT-2 ekspresyonu ve aktivitesinde parkinsonizmi tetikleyen bir madde kaynaklı değişiklikleri modüle ettiği ve iyileştirdiği bildirilmiştir (Singh ve ark., 2008). Değişmiş bir VMAT-2 işlevi veya azalmış VMAT-2 ekspresyonu, dopaminin oksidatif strese duyarlı alanlarda kalmasına izin verdiğinden ve hücrel hasarı artırdığından, nikotin ve kafeinin VMAT-2 ekspresyonunu modüle ettiği varsayılmaktadır (Y. Liu ve ark., 1992; Xu ve ark., 2002). Epidemiyolojik çalışmalar, sigara ve kahve içmenin VMAT-2 ile ilişkili olduğunu göstermiş ve ayrıca nikotin ve kafeinin nöroprotektif ajanlar olduğunu bildirmiştir (Quik, 2004).

Yazında bir çalışmada farelere 14 gün boyunca günde dört kez deri altı olarak nikotin enjekte edildi ve kesilmesinden 12-72 saat sonra öldürüldü, VMAT-2 proteininin, zamana bağlı bir şekilde nikotin verilen farelerin striatumunda arttığı ve VMAT-2 mRNA'nın substantia nigra pars kompakta ve ventral tegmental alanda yükseldiği tespit edildi. Bu, gelişmiş gen ekspresyonunu ve ardından protein sentezini gösterir. VMAT-2 artışı, nikotin yoksunluğu sırasında dopaminerjik orta beyin nöronlarında sinaptik iletimi yeniden sağlamak ve sürdürmek için telafi edici bir mekanizma olabilir (Duchemin ve ark., 2009).

Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında VMAT-2 gen ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark olmasa da sigara içen sağlıklı grupta daha yüksek olarak yazınla uyumlu şekilde bulunmuştur, ancak VMAT-2 protein düzeylerine bakıldığında sigara içen grupta en düşük seviyede saptanmıştır, literatürle

çelişmektedir ve çalışmamızda kullandığımız periferik monoamin taşıyıcı düzeylerinin SSS'ndeki düzeyleri ne kadar yansıttığı önemlidir.

Sıçanlarla yapılan bir araştırmada MA maruziyeti sonrası striatal-sinaptik VMAT-2 ekspresyon seviyelerindeki azalmanın MA kaynaklı nöroinflamasyon ve nörotoksisiteye sebep olduğu bulunmuştur (Eyerman ve Yamamoto, 2007; Annette E Fleckenstein ve ark., 2009). Dizinde başka bir çalışmada MA'in, veziküler fraksiyonda VMAT-2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Miner ve ark., 2019). Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, VMAT-2 ekspresyonundaki artışın dopamin nöronlarında nöroprotektif bir mekanizma olarak hareket ettiğini bildirmiştir (Lohr ve ark., 2015). VMAT-2 ekspresyonu artırılan farelerin MA maruziyeti sonrası orta beyindeki dopaminerjik yolun ve nöronların korunduğunu ve hasarın azaldığı bildirilmiştir (Lohr ve ark., 2015). Araştırmamızda gruplar arasında VMAT-2 gen ekspresyon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir, gruplar arası karşılaştırmalarda hasta ile her iki kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken kontrol grupları arasında anlamlılık bulunmamıştır. Çalışmamızda VMAT-2 gen ekspresyon düzeyi yazınla uyumlu olarak hasta grubunda en düşük seviyede, sigara kullanan grupta en yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmalar, dopamin nöronlarında fonksiyonel VMAT-2 ekspresyonunun arttırılmasının MA'in nörotoksisitesini ve potansiyel olarak bağımlılık yapıcı özelliklerini etkileyebildiğini göstermiştir (Guillot ve ark., 2008). Yeni nöroprotektif ajanların keşfi ve klinik uygulamalar MAKB tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açabilir bu da daha kapsamlı çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Genel olarak baktığımızda literatürde DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile metamfetamin kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çoğunlukla prelinik ve postmortem çalışmalardır ve sınırlı sayıdadır ve çalışmamız hem bu yönden hem de DAT ve VMAT-2'yi metamfetamin kullanıcılarında birlikte ve klinik parametrelerle karşılaştırarak inceleyen ilk çalışmadır ve bu konuda yazına yeni bilgiler sunmaktadır. Metamfetamin kullanıcıları ve kontrollerde DAT ve VMAT-2 inceleyen önceki çalışmalar ile çalışmamız arasındaki temel farklar, çalışmamızda tütün kullanımının ve psişik yaşantı deneyimlerinin de incelenmesidir.

Hasta ve kontrol gruplarında gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile yapılan ölçekler arasında anlamlı bir korelasyon verisi saptanmamıştır. Bunun nedeni psikişik yaşantılar ölçeğinin öz bildirim ölçeğ i olması ya da periferik kanda ölçülen epigenetik değişiklikleri yansıtan bir ölçek olmaması olabilir. Hasta grubunda yapılan diğ er ölçeklerle gen ekspresyon ve protein düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Çalışmalar madde kullanımı ile meydana gelen epigenetik değişikliklerin zamansal ilişkiye duyarlı olduğunu göstermektedir (Diez ve ark., 2023). Doğ al koşullarda klinik örneklemele yapılan deneylerde epigenetik değişikliklerle uzun süreli klinik parametreler arasındaki ilişkileri tespit etmek birçok zorluğu beraberinde getirmektedir. Bu sonuçlar bize çalışma tasarımının epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilebilecek elektrofizyolojik parametrelerle birlikte yapılandırılması gerekliliğini göstermektedir. İlişkilendirme çalışmaları için daha geniş örneklem sayısına ihtiyaç duyulması diğ er bir açıklama olarak sunulabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında yapılan çok kategorili lojistik regresyon analizinde gen ekspresyon ve protein düzeylerinin bireyin metamfetamin veya sigara kullanıp kullanmadığı konusunda %87 öngördürücü olduğu, özellikle gen ekspresyon düzeylerinin metamfetamin kullanımı konusunda yönlendirici olabileceğ i bulunmuştur. Çalışma yaptığımız örneklem dahilinde DAT gen ekspresyonu düzeyine bakılarak, yüksekse kişinin metamfetamin kullanıyor olduğu yüksek bir doğruluk oranı ile tahmin edilebilir ancak sigaranın da yükseltici etkisi karıştıracı bir faktördür. Çalışma yaptığımız örneklem dahilinde VMAT-2 gen ekspresyonu düzeyine bakılarak, düşükse kişinin metamfetamin kullanıyor olduğu yüksek bir doğruluk oranı ile tahmin edilebilir, sigaranın metamfetamin benzeri anlamlı bir veriye neden olmaması VMAT-2'nin bir kişinin metamfetamin kullanımının daha güçlü bir yordayıcısı olduğunu düşündürmektedir. Araştırmamızda seçilen hasta ve kontrol grupları tüm evreni temsil etmemeleri hem de az sayıda örneklemele yapılması nedeniyle sonuçlar topluma genellenemezler ve araştırdığımız konu hakkında genel bir çerçeve sunmaktadır. Topluma dayalı veya çok merkezli örneklem sayısı yüksek çalışmaların yapılması ve gelecekteki araştırmalarda benzer bulguların tekrarlanması gerekmektedir, böylece elde edilen sonuçların genel geçerliliğ i sağlanabilir. Hasta grubunun örneklem sayısının az olması, sadece erkekleri kapsamaması, idrarda metamfetamin pozitifliğ i ile seçilmesi, metamfetamin dışındaki maddelerin kullanımının dışlanması, sigaranın

karıştırıcı etkisinin daha kapsamlı dışlanamaması, günümüzde madde analizlerinin idrar, kan, saç, tırnak gibi dokularla analizlerinin kullanılabilir olması bu verinin yaygın etkisi ve hangi durumlarda kullanılabilirliği sorusunu akla getirmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermektedir ki epigenetik ve genetik faktörler psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar gibi birçok hastalık üzerinde oldukça etkilidir, hastalık etiyolojilerinin aydınlatılabilmesi ve yeni tedavi hedefleri açısından çalışmaların sayısı giderek artmaktadır büyük önem taşımaktadır. Literatürde bu konuda yapılan klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır bu nedenle çalışmamızın birçok açıdan ilk olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sunacağını düşünüyoruz. Bu sonuçlar DAT ve VMAT-2 düzeylerinin MKB'de etkili olabileceğini genel bir çerçevede göstermektedir. Serum DAT ve VMAT-2 ekspresyon düzeylerinin bağımlılık mekanizmalarının aydınlatılmasında ve hastaların takibinde güvenilir bir biyolojik gösterge olarak geliştirilmesi için ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Giderek artan ve mevcut tedavilerin sınırlı olduğu bir sağlık sorunu olan MKB'de farklı popülasyonları içeren ve daha geniş hasta grupları üzerinde gerçekleştirilecek ileri klinik çalışmalar ve bu çalışmaların sonucunda elde edilecek yeni tedavi seçenekleri, hastaların prognozlarını iyileştirmeye, relaps oranlarını azaltmaya, yaşam kalitesini artırmaya ve ölüm oranlarını düşürmeye olanak tanıyacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları, MAKB olan kişilerin sağlıklı kişilere göre daha fazla pozitif, depresif, genel psişik yaşantılar deneyimlediğini bildiren daha önceki literatürü desteklemektedir. MAKB olan bireylerin sağlıklı bireylere göre DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyleri anlamlı farklılık göstermiştir. Sigara içmeyen sağlıklı grup ile sigara içen sağlıklı grup arasında gen ekspresyon ve protein düzeyleri açısından bakıldığında görülen farklar sigaranın karıştırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, değişkenlerin tamamı işin içine katıldığında DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon düzeylerinin klinik değişkenlerden daha fazla önemli olduğu gözükmemektedir. Gen ekspresyon düzeyleri öngördürücü olarak ön plana çıkmıştır. DAT ve VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeylerindeki değişimler, psişik yaşantıların puanları ile ilişkili değildir ve tüm değişkenler dikkate alındığında da herhangi bir klinik parametre ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Araştırmanın dikkate değer sonuçlarına ek olarak bildiğimiz kadarıyla bu çalışma MAKB olan bireylerde DAT ve

VMAT-2 gen ekspresyon ve protein düzeyleri ile psikişik yaşantılar ve diğer klinik parametreler arasındaki ilişkiyi birlikte araştıran ilk çalışmadır.

Bu araştırmanın sınırlılıkları vardır. Öncelikle DAT ve VMAT-2 düzeylerinin ölçümünün BOS'ta değil periferik kan örneğinde yapılması, elde ettiğimiz verilerin SSS düzeylerini ne ölçüde gösterip göstermediğinin bilinmemesine sebep olmaktadır ve BOS düzeylerinin çalışılması bu konunun aydınlatılamayan yönlerinin tespit edilmesini sağlayabilir. Çalışmada 1.gün tek ölçüm yapılması ve idrar analizi pozitifliğinin dahil edilme kriteri olması metamfetaminin yoksunluk etkilerini ve zaman içindeki değişimin etkisini ölçemeyerek değerlendirme de bulunamamıza neden olmuştur. Bunun dışında sigara kullanımının etkilerini dışlamamız için oluşturulan sağlıklı kontrol gruplarının az sayıda olması, kadın cinsiyetinin dahil edilmemesi ve sadece metamfetamin kullananların çalışmaya katılarak diğer maddelerin etkisinin değerlendirilememesi verilerin genellenebilirliği ve evreni temsil için bir problem oluşturabilir. Hastalarda kullanılan metamfetamin dozlarının tam olarak bilinmemesi sonuçları değerlendirmemiz açısından kısıtlılıklara yol açmıştır. Araştırmadan ayrılan ve kriterler nedeni ile çalışma dışında bırakılan hasta ve sağlıklı bireyler verilerin genellenebilirliği için bir sorun oluşturabilir.

Bu çalışmanın dikkate değer güçlü yanları vardır. Hasta ve kontrol gruplarının tamamı psikişik yaşantı deneyimleri açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca araştırmamızda birçok klinik parametrenin birlikte değerlendirilmesi, gen ekspresyon ve protein düzeylerinin etkisini anlamak için kıymetlidir. Araştırmamızın yataklı hasta kliniğinde yürütölmesi ve tamamının erkek ve sigara içen deneklerden oluşması kontrol gruplarının da sigara etkisini dışlayabilmek adına iki grup olarak oluşturulması homojen dağılım oluşturulması açısından kıymetlidir. Tüm hastalarda idrarda madde pozitifliği saptanması, maddelerin akut etkilerinin görülüyor olması açısından önemlidir. Araştırmamızın, birçok konuda ilk olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sunacağına inanıyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Abdolmaleky, H. M., Cheng, K. H., Faraone, S. V., Wilcox, M., Glatt, S. J., Gao, F., Smith, C. L., Shafa, R., Aeali, B., Carnevale, J., Pan, H., Papageorgis, P., Ponte, J. F., Sivaraman, V., Tsuang, M. T., ve Thiagalingam, S. (2006). Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 15(21), 3132-3145. doi:10.1093/hmg/ddl253
- Alharbi, F., ve el-Guebaly, N. (2016). Cannabis and Amphetamine-type Stimulant-induced Psychoses: A Systematic Overview. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 15, 190-200. doi:10.1097/ADT.0000000000000086
- Alptekin, K., Ulas, H., Akdede, B. B., Tümüklü, M., ve Akvardar, Y. (2009). Prevalence and risk factors of psychotic symptoms: in the city of Izmir, Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44(11), 905-910. doi:10.1007/s00127-009-0012-x
- Amara, S. G., ve Sonders, M. S. (1998). Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and alcohol dependence*, 51(1-2), 87-96.
- Amenta, F., Bronzetti, E., Cantalamessa, F., El-Assouad, D., Felici, L., Ricci, A., ve Tayebati, S. K. (2001). Identification of dopamine plasma membrane and vesicular transporters in human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 117(1-2), 133-142.
- Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E., ve Dawud-Noursi, S. (2000). History of the methamphetamine problem. *J Psychoactive Drugs*, 32(2), 137-141. doi:10.1080/02791072.2000.10400221
- Baik, J. H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*, 7, 152. doi:10.3389/fncir.2013.00152
- Barros, M., Dempster, E. L., Illott, N., Chabrawi, S., Maior, R. S., Tomaz, C., De Souza Silva, M. A., Huston, J. P., Mill, J., ve Müller, C. P. (2013). Decreased methylation of the NK3 receptor coding gene (TACR3) after cocaine-induced place preference in marmoset monkeys. *Addiction biology*, 18(3), 452-454.
- Bart, G., Kreek, M. J., Ott, J., LaForge, K. S., Proudnikov, D., Pollak, L., ve Heilig, M. (2005). Increased attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 417-422. doi:10.1038/sj.npp.1300598
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., ve Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115-1118.

Binbay, T., Drukker, M., Elbi, H., Tanık, F. A., Özkinay, F., Onay, H., Zağlı, N., van Os, J., ve Alptekin, K. (2012). Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull*, 38(5), 992-1002. doi:10.1093/schbul/sbr003

Binbay, T., Mısıır, E., Onrat Özsoydan, E., Artuk, M., Fidan, S., Karakiraz, A., Önder, E., Öztürk, A., Sayın, M. B., Ulaş, H., Akdede, B., ve Alptekin, K. (2017). [Psychotic Experiences in the Adaptation Process to a New Social Environment]. *Türk Psikiyatri Derg*, 28(1), 1-10.

Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., ve Comings, D. E. (2000). The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *Journal of psychoactive drugs*, 32(sup1), 1-112.

Blum, K., Sheridan, P., Wood, R., Braverman, E., Chen, T., phd, J. C., ve Comings, D. (1996). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89(7), 396-400.

Boileau, I., Rusjan, P., Houle, S., Wilkins, D., Tong, J., Selby, P., Guttman, M., Saint-Cyr, J. A., Wilson, A. A., ve Kish, S. J. (2008). Increased vesicular monoamine transporter binding during early abstinence in human methamphetamine users: Is VMAT2 a stable dopamine neuron biomarker? *Journal of Neuroscience*, 28(39), 9850-9856.

Bosch, P. J., Benton, M. C., Macartney-Coxson, D., ve Kivell, B. M. (2015). mRNA and microRNA analysis reveals modulation of biochemical pathways related to addiction in the ventral tegmental area of methamphetamine self-administering rats. *BMC Neurosci*, 16, 43. doi:10.1186/s12868-015-0186-y

Brown, J. M., Riddle, E. L., Sandoval, V., Weston, R. K., Hanson, J. E., Crosby, M. J., Ugarte, Y. V., Gibb, J. W., Hanson, G. R., ve Fleckenstein, A. E. (2002). A single methamphetamine administration rapidly decreases vesicular dopamine uptake. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), 497-501.

Calpe-López, C., Gasparyan, A., Navarrete, F., Manzanares, J., Miñarro, J., ve Aguilar, M. A. (2021). Cannabidiol prevents priming-and stress-induced reinstatement of the conditioned place preference induced by cocaine in mice. *Journal of psychopharmacology*, 35(7), 864-874.

Cantwell, B., ve McBride, A. J. (1998). Self detoxication by amphetamine dependent patients: a pilot study. *Drug Alcohol Depend*, 49(2), 157-163. doi:10.1016/s0376-8716(97)00160-9

Carr, L. A., Rowell, P. P., ve Pierce, W. M. (1989). Effects of subchronic nicotine administration on central dopaminergic mechanisms in the rat. *Neurochemical research*, 14, 511-515.

- Cederlöf, M., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Sjölander, A., Östberg, P., Lundström, S., Kelleher, I., ve Lichtenstein, P. (2017). A longitudinal study of adolescent psychotic experiences and later development of substance use disorder and suicidal behavior. *Schizophrenia Research*, 181, 13-16. doi:<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.029>
- Chang, H. B., Munroe, S., Gray, K., Porta, G., Douaihy, A., Marsland, A., Brent, D., ve Melhem, N. M. (2019). The role of substance use, smoking, and inflammation in risk for suicidal behavior. *J Affect Disord*, 243, 33-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.005>
- Chang, L., Alicata, D., Ernst, T., ve Volkow, N. (2007). Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction*, 102 Suppl 1, 16-32. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01782.x
- Chang, L., Alicata, D., Ernst, T., ve Volkow, N. (2007). Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction*, 102, 16-32.
- Chen, L., Segal, D. M., Moraes, C. T., ve Mash, D. C. (1999). Dopamine transporter mRNA in autopsy studies of chronic cocaine users. *Molecular brain research*, 73(1-2), 181-185.
- Chen, Y., Zhang, J., ve Sun, Y. (2019). The relationship between childhood abuse and depression in a sample of Chinese people who use methamphetamine. *Int J Clin Health Psychol*, 19(3), 181-188. doi:10.1016/j.ijchp.2019.06.003
- Chmielowiec, J., Chmielowiec, K., Strońska-Pluta, A., Suchanecka, A., Humińska-Lisowska, K., Lachowicz, M., Niewczas, M., Białecka, M., Śmiarowska, M., ve Grzywacz, A. (2022). Methylation in the Promoter Region of the Dopamine Transporter DAT1 Gene in People Addicted to Nicotine. *Int J Environ Res Public Health*, 19(14). doi:10.3390/ijerph19148602
- Chmielowiec, J., Chmielowiec, K., Strońska-Pluta, A., Suchanecka, A., Humińska-Lisowska, K., Lachowicz, M., Niewczas, M., Białecka, M., Śmiarowska, M., ve Grzywacz, A. (2022). Methylation in the Promoter Region of the Dopamine Transporter DAT1 Gene in People Addicted to Nicotine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8602.
- Chu, T. T., ve Liu, Y. (2010). An integrated genomic analysis of gene-function correlation on schizophrenia susceptibility genes. *Journal of human genetics*, 55(5), 285-292.
- Clark, D. L., Boutros, N. N., ve Mendez, M. F. (2010). *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*: Cambridge university press.
- Colins, O., Vermeiren, R., Vreugdenhil, C., Schuyten, G., Broekaert, E., ve Krabbendam, A. (2009). Are psychotic experiences among detained juvenile offenders explained by trauma and substance use? *Drug and alcohol dependence*, 100(1), 39-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.08.013>

Conway, K. P., Compton, W., Stinson, F. S., ve Grant, B. F. (2006). Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 67(2), 247-257. doi:10.4088/jcp.v67n0211

Cotton, N. S. (1979). The familial incidence of alcoholism: a review. *J Stud Alcohol*, 40(1), 89-116. doi:10.15288/jsa.1979.40.89

Courtney, K. E., ve Ray, L. A. (2014). Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*, 143, 11-21. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.08.003

Cragg, S. J., ve Rice, M. E. (2004). DANCING past the DAT at a DA synapse. *Trends in neurosciences*, 27(5), 270-277.

Cruickshank, C. C., ve Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104(7), 1085-1099.

Cruz-Muros, I., Afonso-Oramas, D., Abreu, P., Pérez-Delgado, M. M., Rodríguez, M., ve González-Hernández, T. (2009). Aging effects on the dopamine transporter expression and compensatory mechanisms. *Neurobiology of Aging*, 30(6), 973-986.

Dani, J. (2003). Roles of dopamine signaling in nicotine addiction. *Molecular psychiatry*, 8(3).

Danielson, K., Putt, F., Truman, P., ve Kivell, B. M. (2014). The effects of nicotine and tobacco particulate matter on dopamine uptake in the rat brain. *Synapse*, 68(2), 45-60.

Dankı, D., Dilbaz, N., Okay, T., Açıkgöz, Ç., Erdinç, I. B., ve Telci, Ş. (2005). Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Psikotik Bozuklukta Atipik Antipsikotik Tedavisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Dependence*, 6, 136-141.

Darke, S., Kaye, S., Duflou, J., ve Lappin, J. (2019). Completed Suicide Among Methamphetamine Users: A National Study. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 49(1), 328-337. doi:https://doi.org/10.1111/sltb.12442

Darvishi, N., Farhadi, M., Haghtalab, T., ve Poorolajal, J. (2015). Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(5), e0126870. doi:10.1371/journal.pone.0126870

David, S. P., ve Munafò, M. R. (2008). Genetic variation in the dopamine pathway and smoking cessation.

Davidson, C., Gow, A. J., Lee, T. H., ve Ellinwood, E. H. (2001). Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res Rev*, 36(1), 1-22. doi:10.1016/s0165-0173(01)00054-6

Degenhardt, L., Saha, S., Lim, C. C., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., ve Caldas-de-Almeida, J. M. (2018). The

associations between psychotic experiences and substance use and substance use disorders: findings from the World Health Organization World Mental Health surveys. *Addiction*, 113(5), 924-934.

Demir, B., Kocamer Sahin, S., Altındağ, A., Elboga, G., ve Unal, A. (2021). Substance use profile, treatment compliance, treatment outcomes and related factors in probation: a retrospective file review. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 20(3), 490-505.

Dengiz, H., Kacargil, Ç. U., ve Dağlıoğlu, N. YASA DIŞI MADDELER VE YASAL DÜZENLEMELER.

Di Chiara, G., ve Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5274-5278.

Dick, D. M., ve Agrawal, A. (2008). The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Res Health*, 31(2), 111-118.

Diedenhofen, B., ve Musch, J. (2015). cocor: A comprehensive solution for the statistical comparison of correlations. *PloS one*, 10(4), e0121945.

Diez, G. G., Martin-Subero, I., Zangri, R. M., Kulis, M., Andreu, C., Blanco, I., Roca, P., Cuesta, P., García, C., Garzón, J., Herradón, C., Riutort, M., Baliyan, S., Venero, C., ve Vázquez, C. (2023). Epigenetic, psychological, and EEG changes after a 1-week retreat based on mindfulness and compassion for stress reduction in healthy adults: Study protocol of a cross-over randomized controlled trial. *PloS one*, 18(11), e0283169. doi:10.1371/journal.pone.0283169

Drugs, E. M. C. f., ve Addiction, D. (2010). Problem amphetamine and methamphetamine use in Europe: Office of the European Union.

Duchemin, A.-M., Zhang, H., Neff, N. H., ve Hadjiconstantinou, M. (2009). Increased expression of VMAT2 in dopaminergic neurons during nicotine withdrawal. *Neuroscience letters*, 467(2), 182-186. doi:https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.038

Dyr, W., McBride, W., Lumeng, L., Li, T.-K., ve Murphy, J. (1993). Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats. *Alcohol*, 10(3), 207-212.

Edwards, T. M., ve Myers, J. P. (2007). Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect*, 115(9), 1264-1270. doi:10.1289/ehp.9951

Eiden, L. E., ve Weihe, E. (2011). VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216(1), 86-98.

Enoch, M.-A., ve Goldman, D. (1999). GENETICS OF ALCOHOLISM AND SUBSTANCE ABUSE. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(2), 289-299. doi:[https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70077-0](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70077-0)

Erdoğan Kaya, A., Yazici, A. B., Kaya, M., ve Yazici, E. (2021). The relationship between expressed emotion, personality traits and prognosis of alcohol and substance addiction: 6-month follow-up study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 75(8), 596-606.

Ericson, M., Löf, E., Stomberg, R., ve Söderpalm, B. (2009). The smoking cessation medication varenicline attenuates alcohol and nicotine interactions in the rat mesolimbic dopamine system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(1), 225-230.

Erol, D., Elyas, Z., ve Ünal, S. (2010). Psikiyatrik hastalıkların gelişiminde epigenetik mekanizmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20(1), 109-114.

Eseroğlu, T., Yalçın, O., Kiliçoğlu, A. G., ve Karaçetin, G. (2019). İlk atak psikoz tanısıyla yatarak tedavi gören ergen hastalarda madde kullanım bozukluğu eş tanısının tedavi yanıtı üzerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20, 385-394.

Evren, C., Dalbudak, E., ve Çakmak, D. (2008). Değişime Hazır Olma ve Tedavi İsteği Ölçeği (SOCRATES) Türkçe Versiyonu'nun Yatarak Tedavi Gören Erkek Alkol Bağımlısı Hastalarda Faktör Yapısı, Geçerliliği ve Güvenirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18, 84-91.

Evren, C., Gürol, D., Ögel, K., ve Karadağ, F. (2011). Reliability and validity of the Penn Alcohol Craving Scale (PACS) Revised Version for substance craving in male substance dependent inpatients. *Türk Psikiyatri Derg.*, 22(Suppl 1), 70.

Evren, C., Saatçioğlu, Ö., Dalbudak, E., Danışmant, B. S., Çakmak, D., ve Ryan, R. M. (2006). Tedavi motivasyonu anketi (TMA) Türkçe versiyonunun alkol bağımlısı hastalarda faktör yapısı, geçerliği ve güvenirliği. *Bağımlılık Dergisi*, 7(3), 117-122.

Eyerman, D. J., ve Yamamoto, B. K. (2007). A rapid oxidation and persistent decrease in the vesicular monoamine transporter 2 after methamphetamine. *Journal of neurochemistry*, 103(3), 1219-1227.

Fagerberg, L., Hallström, B. M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpour, S., Danielsson, A., ve Edlund, K. (2014). Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Molecular & cellular proteomics*, 13(2), 397-406.

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., ve Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.

Field, T., Diego, M., ve Sanders, C. E. (2001). EXERCISE IS POSITIVELY RELATED TO ADOLESCENTS' RELATIONSHIPS AND ACADEMICS. *Adolescence*, 36(141), 105-105.

Filiz, N. (2021). Madde kullanım bozukluğu tedavisi gören hastaların bağımlılık profili ve genel özyeterlilikleri arasındaki ilişki.

Flannery, B., Volpicelli, J., ve Pettinati, H. (1999). Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(8), 1289-1295.

Fleckenstein, A. E., Metzger, R. R., Wilkins, D. G., Gibb, J. W., ve Hanson, G. R. (1997). Rapid and reversible effects of methamphetamine on dopamine transporters. *J Pharmacol Exp Ther*, 282(2), 834-838.

Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., ve Hanson, G. R. (2009). Psychostimulant-induced alterations in vesicular monoamine transporter-2 function: neurotoxic and therapeutic implications. *Neuropharmacology*, 56, 133-138.

Gage, S. H., ve Munafò, M. R. (2015). Rethinking the association between smoking and schizophrenia. *Lancet Psychiatry*, 2(2), 118-119. doi:10.1016/s2215-0366(14)00057-1

Gahlinger, P. (2003). *Illegal drugs: A complete guide to their history, chemistry, use, and abuse*: Penguin.

Garofoli, M. (2020). Adolescent Substance Abuse. *Prim Care*, 47(2), 383-394. doi:10.1016/j.pop.2020.02.013

Gaul, K., De Loore, E., ve Van West, D. (2017). The occurrence of positive psychotic experiences in an outpatient clinic in Flanders. *Journal of child and adolescent behavior*, 5(2), 338.

George, D., ve Mallery, P. (2019). *IBM SPSS statistics 26 step by step: A simple guide and reference*: Routledge.

German, C. L., Hanson, G. R., ve Fleckenstein, A. E. (2012). Amphetamine and methamphetamine reduce striatal dopamine transporter function without concurrent dopamine transporter relocation. *J Neurochem*, 123(2), 288-297. doi:10.1111/j.1471-4159.2012.07875.x

Gfroerer, J. C., Greenblatt, J. C., ve Wright, D. A. (1997). Substance use in the US college-age population: differences according to educational status and living arrangement. *American journal of public health*, 87(1), 62-65.

Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., ve Caron, M. G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379(6566), 606-612. doi:10.1038/379606a0

Glasner-Edwards, S., ve Mooney, L. J. (2014). Methamphetamine psychosis: epidemiology and management. *CNS Drugs*, 28(12), 1115-1126. doi:10.1007/s40263-014-0209-8

Górska, A. M., Kamińska, K., Wawrzczak-Bargieła, A., Costa, G., Morelli, M., Przewłocki, R., Kreiner, G., ve Gołembowska, K. (2018). Neurochemical and Neurotoxic Effects of MDMA (Ecstasy) and Caffeine After Chronic Combined Administration in Mice. *Neurotox Res*, 33(3), 532-548. doi:10.1007/s12640-017-9831-9

Grace, A. A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, 95 Suppl 2, S119-128. doi:10.1080/09652140050111690

Grant, K. M., LeVan, T. D., Wells, S. M., Li, M., Stoltenberg, S. F., Gendelman, H. E., Carlo, G., ve Bevins, R. A. (2012). Methamphetamine-associated psychosis. *J Neuroimmune Pharmacol*, 7(1), 113-139. doi:10.1007/s11481-011-9288-1

Grzywacz, A., Barczak, W., Chmielowiec, J., Chmielowiec, K., Suchanecka, A., Trybek, G., Masiak, J., Jagielski, P., Grocholewicz, K., ve Rubiś, B. (2020). Contribution of dopamine transporter gene methylation status to cannabis dependency. *Brain sciences*, 10(6), 400.

Guerin, A. A., Nestler, E. J., Berk, M., Lawrence, A. J., Rossell, S. L., ve Kim, J. H. (2021). Genetics of methamphetamine use disorder: A systematic review and meta-analyses of gene association studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 120, 48-74. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.11.001

Guillot, T. S., Richardson, J. R., Wang, M. Z., Li, Y. J., Taylor, T. N., Ciliax, B. J., Zachrisson, O., Mercer, A., ve Miller, G. W. (2008). PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression and attenuates methamphetamine toxicity. *Neuropeptides*, 42(4), 423-434. doi:10.1016/j.npep.2008.04.003

Gupta, T., ve Mittal, V. A. (2014). Nicotine usage is associated with elevated processing speed, spatial working memory, and visual learning performance in youth at ultrahigh-risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 220(1-2), 687-690.

Guydish, J., Le, T., Hosakote, S., Straus, E., Wong, J., Martínez, C., ve Delucchi, K. (2022). Tobacco use among substance use disorder (SUD) treatment staff is associated with tobacco-related services received by clients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 132, 108496.

Güngör, D. (2018). Sentetik uyuşturucular: Amfetamin örneği. *Güvenlik Çalışmaları Dergisi*, 20(1), 105-112.

Hadjiconstantinou, M., Duchemin, A. M., Zhang, H., ve Neff, N. H. (2011). Enhanced dopamine transporter function in striatum during nicotine withdrawal. *Synapse*, 65(2), 91-98.

Hart, C. L., Gunderson, E. W., Perez, A., Kirkpatrick, M. G., Thurmond, A., Comer, S. D., ve Foltin, R. W. (2008). Acute physiological and behavioral effects of intranasal methamphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1847-1855. doi:10.1038/sj.npp.1301578

Härtel-Petri, R., Krampe-Scheidler, A., Braunwarth, W. D., Havemann-Reinecke, U., Jeschke, P., Looser, W., Mühlig, S., Schäfer, I., Scherbaum, N., Bothe, L., Schaefer, C., ve Hamdorf, W. (2017). Evidence-Based Guidelines for the Pharmacologic Management of Methamphetamine Dependence, Relapse Prevention, Chronic Methamphetamine-Related, and Comorbid Psychiatric Disorders in Post-Acute Settings. *Pharmacopsychiatry*, 50(3), 96-104. doi:10.1055/s-0043-105500

Hasin, D. S. (2018). US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 195-212.

Haw, C., Hawton, K., Houston, K., ve Townsend, E. (2018). Psychiatric and personality disorders in deliberate self-harm patients. *British Journal of Psychiatry*, 178(1), 48-54. doi:10.1192/bjp.178.1.48

Hawks, D., Mitcheson, M., Ogborne, A., ve Edwards, G. (1969). Abuse of methylamphetamine. *Br Med J*, 2(5659), 715-721. doi:10.1136/bmj.2.5659.715

He, J., Xie, Y., Tao, J., Su, H., Wu, W., Zou, S., Zhang, J., Zhang, J., Zhang, H., ve Yang, X. (2013). Gender differences in socio-demographic and clinical characteristics of methamphetamine inpatients in a Chinese population. *Drug Alcohol Depend*, 130(1-3), 94-100.

Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., ve Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *Journal of psychopharmacology*, 27(6), 479-496.

Heinz, A., Goldman, D., Gallinat, J., Schumann, G., ve Puls, I. (2004). Pharmacogenetic insights to monoaminergic dysfunction in alcohol dependence. *Psychopharmacology*, 174, 561-570.

Henkel, D. (2011). Unemployment and substance use: a review of the literature (1990-2010). *Current drug abuse reviews*, 4(1), 4-27.

Herman, A. I., DeVito, E. E., Jensen, K. P., ve Sofuoglu, M. (2014). Pharmacogenetics of nicotine addiction: role of dopamine. *Pharmacogenomics*, 15(2), 221-234.

Hillemacher, T., Frieling, H., Hartl, T., Wilhelm, J., Kornhuber, J., ve Bleich, S. (2009). Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 388-392.

Hitri, A., Hurd, Y. L., Wyatt, R. J., ve Deutsch, S. I. (1994). Molecular, functional and biochemical characteristics of the dopamine transporter: regional differences and clinical relevance. *Clinical neuropharmacology*, 17(1), 1-22.

Horvath, M. C., Kovacs, G. G., Kovari, V., Majtenyi, K., Hurd, Y. L., ve Keller, E. (2007). Heroin abuse is characterized by discrete mesolimbic dopamine and opioid abnormalities and exaggerated nuclear receptor-related 1 transcriptional decline with age. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13371-13375.

Huang, M. C., Yang, S. Y., Lin, S. K., Chen, K. Y., Chen, Y. Y., Kuo, C. J., ve Hung, Y. N. (2016). Risk of Cardiovascular Diseases and Stroke Events in Methamphetamine Users: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry*, 77(10), 1396-1403. doi:10.4088/JCP.15m09872

Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., ve Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 2(8), e356-e366. doi:10.1016/S2468-2667(17)30118-4

Hurd, Y. L. (2006). Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors. *CNS spectrums*, 11(11), 855-862.

Iannotti, R. J., Kogan, M. D., Janssen, I., ve Boyce, W. F. (2009). Patterns of adolescent physical activity, screen-based media use, and positive and negative health indicators in the US and Canada. *Journal of Adolescent Health*, 44(5), 493-499.

Imam, S. Z., Duhart, H. M., Skinner, J. T., ve Ali, S. F. (2005). Cocaine induces a differential dose-dependent alteration in the expression profile of immediate early genes, transcription factors, and caspases in PC12 cells: A possible mechanism of neurotoxic damage in cocaine addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053(1), 482-490.

Isoardi, K. Z., Ayles, S. F., Harris, K., Finch, C. J., ve Page, C. B. (2019). Methamphetamine presentations to an emergency department: management and complications. *Emergency Medicine Australasia*, 31(4), 593-599.

Jaafari-Sheybani, F., Hoseini, S. E., Mehrabani, D., Derakhshanfar, A., ve Karimi-Busheri, F. (2021). Histological Changes in Adipose Tissue: An Alarm When Methamphetamine Is Targeted for Weight Loss Purposes. *World J Plast Surg*, 10(1), 53-59. doi:10.29252/wjps.10.1.53

Jasiewicz, A., Rubiś, B., Samochowiec, J., Małecka, I., Suchanecka, A., Jabłoński, M., ve Grzywacz, A. (2015). DAT1 methylation changes in alcohol-dependent individuals vs. controls. *Journal of Psychiatric Research*, 64, 130-133.

Jayanthi, S., Ladenheim, B., Sullivan, P., McCoy, M. T., Krasnova, I. N., Goldstein, D. S., ve Cadet, J. L. (2022). Biochemical neuroadaptations in the rat striatal dopaminergic system after prolonged exposure to methamphetamine self-administration. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10092.

JG, H., LE, L., PB, M., RW, R., AG, G., Benet, L., Kroetz, D., Sheiner, L., Ross, E., ve Nies, A. (1996). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.

Ji, J., Bourque, M., Di Paolo, T., ve Dluzen, D. E. (2009). Genetic alteration in the dopamine transporter differentially affects male and female nigrostriatal transporter systems. *Biochemical Pharmacology*, 78(11), 1401-1411. doi:https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.07.004

Jiao, D., Liu, Y., Li, X., Liu, J., ve Zhao, M. (2015). The role of the GABA system in amphetamine-type stimulant use disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 162.

Johns, L. C., ve van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev*, 21(8), 1125-1141. doi:10.1016/s0272-7358(01)00103-9

Jones, D. C., ve Miller, G. W. (2008). The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*, 76(5), 569-581. doi:https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.010

Kaminsky, Z. A., Tang, T., Wang, S. C., Ptak, C., Oh, G. H., Wong, A. H., Feldcamp, L. A., Virtanen, C., Halfvarson, J., Tysk, C., McRae, A. F., Visscher, P. M., Montgomery, G. W., Gottesman, II, Martin, N. G., ve Petronis, A. (2009). DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 41(2), 240-245. doi:10.1038/ng.286

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., ve Mack, S. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4): McGraw-hill New York.

Karakükcü, Ç., Çıracı, M., Koçer, D., Zararsız, G. E., ve Reyhancan, M. (2018). Laboratuvar verilerine dayalı idrarda yasa dışı madde analiz sonuçlarına göre bölgesel madde kullanım yaygınlığının belirlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 19(2), 169-176.

Karamustafalıoğlu, O. (2018). *Temel ve klinik psikiyatri*. Güneş Tıp Kitapevleri.

Karlıkaya, C., Öztuna, F., Solak, Z. A., Özkan, M., ve Örsel, O. (2006). Tütün kontrolü. *Toraks dergisi*, 7(1), 51-64.

Kay, S. R., Fiszbein, A., ve Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.

Kaya, E. (2014). Substance Use Disorders. *Eur Arch Med Res*, 30(60), 79-83. doi:10.5222/otd.supp2.2014.079

Kelleher, I., ve Cannon, M. (2011). Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychol Med*, 41(1), 1-6. doi:10.1017/s0033291710001005

Keltner, N., ve Folks, D. (2005). *Psychotropic Drugs*. St. Louis, MO: Elsevier. Kessler, RC (2004). The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry*, 56, 730-737.

Kevil, C. G., Goeders, N. E., Woolard, M. D., Bhuiyan, M. S., Dominic, P., Kolluru, G. K., Arnold, C. L., Traylor, J. G., ve Orr, A. W. (2019). Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(9), 1739-1746. doi:10.1161/atvbaha.119.312461

Kim, I., Oyler, J. M., Moolchan, E. T., Cone, E. J., ve Huestis, M. A. (2004). Urinary pharmacokinetics of methamphetamine and its metabolite, amphetamine following

controlled oral administration to humans. *Therapeutic drug monitoring*, 26(6), 664-672.

Kim, P., Choi, C. S., Park, J. H., Joo, S. H., Kim, S. Y., Ko, H. M., Kim, K. C., Jeon, S. J., Park, S. H., ve Han, S. H. (2014). Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *Journal of neuroscience research*, 92(5), 658-670.

Kirkcaldy, B. D., Shephard, R. J., ve Siefen, R. G. (2002). The relationship between physical activity and self-image and problem behaviour among adolescents. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 37, 544-550.

Kitamura, O. (2009). Detection of methamphetamine neurotoxicity in forensic autopsy cases. *Leg Med (Tokyo)*, 11 Suppl 1, S63-65. doi:10.1016/j.legalmed.2009.01.003

Koçak, E. E., ve Ertuğrul, A. (2012). Psikiyatrik bozukluklar ve epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(2), 130-140.

Kogachi, S., Chang, L., Alicata, D., Cunningham, E., ve Ernst, T. (2017). Sex differences in impulsivity and brain morphometry in methamphetamine users. *Brain Structure and Function*, 222, 215-227.

Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in pharmacological sciences*, 13, 177-184.

Koob, G. F. (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1(Suppl 1), 18-31. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.043

Koob, G. F., ve Le Moal, M. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129. doi:10.1016/S0893-133X(00)00195-0

Koob, G. F., ve Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu. Rev. Psychol.*, 59, 29-53.

Koob, G. F., ve Moal, M. L. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.

Kordi-Tamandani, D. M., Tajoddini, S., ve Salimi, F. (2015). Promoter methylation and BDNF and DAT1 gene expression profiles in patients with drug addiction. *Pathobiology*, 82(2), 94-99.

Kordi-Tamandani, D. M., Tajoddini, S., ve Salimi, F. (2015). Promoter Methylation and BDNF and DAT1 Gene Expression Profiles in Patients with Drug Addiction. *Pathobiology*, 82(2), 94-99. doi:10.1159/000430465

Koroglu, E. (2013). DSM-5 Tani olcutleri basvuru el kitabi. Besinci baski, Ankara: HYB.

Kostakoglu, A., Batur, S., Tiryaki, A., ve Gogus, A. (1999). Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Turk Psikoloji Dergisi*, 14(44).

Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128(4), 693-705. doi:10.1016/j.cell.2007.02.005

Köroğlu, E. (2014). Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Hekimler Yayın Birliği, 4, 419-447.

Kraemer, T., ve Maurer, H. H. (1998). Determination of amphetamine, methamphetamine and amphetamine-derived designer drugs or medicaments in blood and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 713(1), 163-187.

Kuhar, M. J., Ritz, M. C., ve Boja, J. W. (1991). The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends in neurosciences*, 14(7), 299-302. doi:https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90141-G

Kumar, A., Choi, K. H., Renthal, W., Tsankova, N. M., Theobald, D. E., Truong, H. T., Russo, S. J., Laplant, Q., Sasaki, T. S., Whistler, K. N., Neve, R. L., Self, D. W., ve Nestler, E. J. (2005). Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 48(2), 303-314. doi:10.1016/j.neuron.2005.09.023

Kurt Tunagur, E. M., Yazici, A. B., Guzel, D., Tunagur, M. T., Ermis, C., Suda, M. A., ve Yazici, E. (2022). Investigating associations between appetite-regulating hormones, aggression and craving in males with cannabis use disorder. *Drug and alcohol dependence*, 238, 109577. doi:https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109577

Lan, K.-C., Lin, Y.-F., Yu, F.-C., Lin, C.-S., ve Chu, P. (1998). Clinical manifestations and prognostic features of acute methamphetamine intoxication. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 97(8), 528-533.

Lappin, J. M., Darke, S., ve Farrell, M. (2017). Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(12), 1079-1091. doi:10.1136/jnnp-2017-316071

Lawless, M. H., Harrison, K. A., Grandits, G. A., Eberly, L. E., ve Allen, S. S. (2015). Perceived stress and smoking-related behaviors and symptomatology in male and female smokers. *Addict Behav*, 51, 80-83. doi:10.1016/j.addbeh.2015.07.011

Lecomte, T., Dumais, A., Dugre, J. R., ve Potvin, S. (2018). The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 268, 189-192.

Lee, N., Johns, L., Jenkinson, R., Johnston, J., Connolly, K., Hall, K., ve Cash, R. (2007). Clinical treatment guidelines for alcohol and drug clinicians. No 14:

methamphetamine dependence and treatment. Fitzroy, Victoria: Turning Point Alcohol and Drug Centre Inc.

Leroy, C., Karila, L., Martinot, J. L., Lukasiewicz, M., Duchesnay, E., Comtat, C., Dollé, F., Benyamina, A., Artiges, E., Ribeiro, M. J., Reynaud, M., ve Trichard, C. (2012). Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol*, 17(6), 981-990. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00356.x

Levine, A. A., Guan, Z., Barco, A., Xu, S., Kandel, E. R., ve Schwartz, J. H. (2005). CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(52), 19186-19191. doi:10.1073/pnas.0509735102

Levrán, O., Peles, E., Randesi, M., Correa da Rosa, J., Ott, J., Rotrosen, J., Adelson, M., ve Kreek, M. J. (2015). Susceptibility loci for heroin and cocaine addiction in the serotonergic and adrenergic pathways in populations of different ancestry. *Pharmacogenomics*, 16(12), 1329-1342.

Li, S., Kim, K. Y., Kim, J. H., Kim, J. H., Park, M. S., Bahk, J. Y., ve Kim, M. O. (2004). Chronic nicotine and smoking treatment increases dopamine transporter mRNA expression in the rat midbrain. *Neuroscience letters*, 363(1), 29-32.

Li, S., Wang, Q., Pan, L., Yang, X., Li, H., Jiang, F., Zhang, N., Han, M., ve Jia, C. (2017). The association of environmental, individual factors, and dopamine pathway gene variation with smoking cessation. *Psychology, Health & Medicine*, 22(8), 955-960.

Lin, Z., Walther, D., Yu, X.-Y., Li, S., Drgon, T., ve Uhl, G. R. (2005). SLC18A2 promoter haplotypes and identification of a novel protective factor against alcoholism. *Human molecular genetics*, 14(10), 1393-1404.

Linscott, R. J., ve van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*, 43(6), 1133-1149. doi:10.1017/s0033291712001626

Liu, L., Chui, W. H., ve Chai, X. (2018). A qualitative study of methamphetamine initiation among Chinese male users: Patterns and policy implications. *Int J Drug Policy*, 62, 37-42. doi:10.1016/j.drugpo.2018.08.017

Liu, L., Yuan, G., Cheng, Z., Zhang, G., Liu, X., ve Zhang, H. (2013). Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *PloS one*, 8(9), e75259.

Liu, Y., Peter, D., Roghani, A., Schuldiner, S., Prive, G. G., Eisenberg, D., Brecha, N., ve Edwards, R. H. (1992). A cDNA that suppresses MPP⁺ toxicity encodes a vesicular

amine transporter. *Cell*, 70(4), 539-551. doi:[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90425-C](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90425-C)

Lohr, K. M., Stout, K. A., Dunn, A. R., Wang, M., Salahpour, A., Guillot, T. S., ve Miller, G. W. (2015). Increased Vesicular Monoamine Transporter 2 (VMAT2; Slc18a2) Protects against Methamphetamine Toxicity. *ACS Chem Neurosci*, 6(5), 790-799. doi:10.1021/acchemneuro.5b00010

Lundborg, P. (2006). Having the wrong friends? Peer effects in adolescent substance use. *Journal of health economics*, 25(2), 214-233.

Lynch, F. L., Peterson, E. L., Lu, C. Y., Hu, Y., Rossom, R. C., Waitzfelder, B. E., Owen-Smith, A. A., Hubley, S., Prabhakar, D., Keoki Williams, L., Beck, A., Simon, G. E., ve Ahmedani, B. K. (2020). Substance use disorders and risk of suicide in a general US population: a case control study. *Addiction Science & Clinical Practice*, 15(1), 14. doi:10.1186/s13722-020-0181-1

MacKenzie, R. G., ve Heischouer, B. (1997). Methamphetamine. *Pediatr Rev*, 18(9), 305-309. doi:10.1542/pir.18-9-305

Marin, S. J., Doyle, K., Chang, A., Concheiro-Guisan, M., Huestis, M. A., ve Johnson-Davis, K. L. (2016). One hundred false-positive amphetamine specimens characterized by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(1), 37-42.

Marshall, B. D. L., Galea, S., Wood, E., ve Kerr, T. (2011). Injection methamphetamine use is associated with an increased risk of attempted suicide: A prospective cohort study. *Drug Alcohol Depend*, 119(1), 134-137. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.012>

Martinotti, G., De Risio, L., Vannini, C., Schifano, F., Pettorruso, M., ve Di Giannantonio, M. (2021). Substance-related exogenous psychosis: a postmodern syndrome. *CNS Spectr*, 26(1), 84-91. doi:10.1017/s1092852920001479

Matheson, S. L., Laurie, M., ve Laurens, K. R. (2023). Substance use and psychotic-like experiences in young people: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 53(2), 305-319. doi:10.1017/S0033291722003440

McCann, U. D., Kuwabara, H., Kumar, A., Palermo, M., Abbey, R., Brasic, J., Ye, W., Alexander, M., Dannals, R. F., ve Wong, D. F. (2008). Persistent cognitive and dopamine transporter deficits in abstinent methamphetamine users. *Synapse*, 62(2), 91-100.

McClung, C. A., ve Nestler, E. J. (2003). Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci*, 6(11), 1208-1215. doi:10.1038/nn1143

McHugh, P. C., ve Buckley, D. A. (2015). The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. *Vitamins & Hormones*, 98, 339-369.

McKetin, R., Dawe, S., Burns, R. A., Hides, L., Kavanagh, D. J., Teesson, M., Mc, D. Y. R., Voce, A., ve Saunders, J. B. (2016). The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug Alcohol Depend*, 161, 104-109. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.01.018

McKetin, R., Kothe, A., Baker, A. L., Lee, N. K., Ross, J., ve Lubman, D. I. (2018). Predicting abstinence from methamphetamine use after residential rehabilitation: Findings from the Methamphetamine Treatment Evaluation Study. *Drug Alcohol Rev*, 37(1), 70-78. doi:10.1111/dar.12528

McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., ve Hides, L. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 101(10), 1473-1478.

Meredith, C. W., Jaffe, C., Ang-Lee, K., ve Saxon, A. J. (2005). Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harvard review of psychiatry*, 13(3), 141-154.

Métivier, R., Gallais, R., Tiffoche, C., Le Péron, C., Jurkowska, R. Z., Carmouche, R. P., Ibberson, D., Barath, P., Demay, F., Reid, G., Benes, V., Jeltsch, A., Gannon, F., ve Salbert, G. (2008). Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, 452(7183), 45-50. doi:10.1038/nature06544

Miner, N. B., Phillips, T. J., ve Janowsky, A. (2019). The Role of Biogenic Amine Transporters in Trace Amine-Associated Receptor 1 Regulation of Methamphetamine-Induced Neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 371(1), 36-44. doi:10.1124/jpet.119.258970

Morelli, M., ve Tognotti, E. (2021). Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Experimental Neurology*, 342, 113754. doi:https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113754

Moszczynska, A., ve Callan, S. P. (2017). Molecular, Behavioral, and Physiological Consequences of Methamphetamine Neurotoxicity: Implications for Treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, 362(3), 474-488. doi:10.1124/jpet.116.238501

Muench, C., Wiers, C. E., Cortes, C. R., Momenan, R., ve Lohoff, F. W. (2018). Dopamine transporter gene methylation is associated with nucleus accumbens activation during reward processing in healthy but not alcohol-dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(1), 21-31.

Narendran, R., Jedema, H. P., Lopresti, B. J., Mason, N. S., Himes, M. L., ve Bradberry, C. W. (2015). Decreased vesicular monoamine transporter type 2 availability in the striatum following chronic cocaine self-administration in nonhuman primates. *Biological psychiatry*, 77(5), 488-492.

Narendran, R., Lopresti, B. J., Martinez, D., Mason, N. S., Himes, M., May, M. A., Daley, D. C., Price, J. C., Mathis, C. A., ve Frankle, W. G. (2012). In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 55-63.

National Collaborating Centre for Mental, H. (2011). National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. In *Psychosis with Coexisting Substance Misuse: Assessment and Management in Adults and Young People*. Leicester (UK): British Psychological Society (UK)

Copyright © 2011, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.

Neale, A., Abraham, S., ve Russell, J. (2009). "Ice" use and eating disorders: A report of three cases. *International Journal of Eating Disorders*, 42(2), 188-191.

Newberg, A., Lerman, C., Wintering, N., Ploessl, K., ve Mozley, P. D. (2007). Dopamine transporter binding in smokers and nonsmokers. *Clin Nucl Med*, 32(6), 452-455. doi:10.1097/01.rlu.0000262980.98342.dd

Nickell, J. R., Siripurapu, K. B., Vartak, A., Crooks, P. A., ve Dwoskin, L. P. (2014). The vesicular monoamine transporter-2: an important pharmacological target for the discovery of novel therapeutics to treat methamphetamine abuse. *Advances in pharmacology*, 69, 71-106.

Nieratschker, V., Grosshans, M., Frank, J., Strohmaier, J., von der Goltz, C., El-Maarri, O., Witt, S. H., Cichon, S., Nöthen, M. M., ve Kiefer, F. (2014). Epigenetic alteration of the dopamine transporter gene in alcohol-dependent patients is associated with age. *Addiction biology*, 19(2), 305-311.

O'Neill, C. E., Levis, S. C., Schreiner, D. C., Amat, J., Maier, S. F., ve Bachtell, R. K. (2015). Effects of adolescent caffeine consumption on cocaine sensitivity. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 813-821.

O'Neill, C. E., Levis, S. C., Schreiner, D. C., Amat, J., Maier, S. F., ve Bachtell, R. K. (2015). Effects of adolescent caffeine consumption on cocaine sensitivity. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 813-821. doi:10.1038/npp.2014.278

Oetting, E. R., Deffenbacher, J. L., ve Donnermeyer, J. F. (1998). Primary socialization theory. The role played by personal traits in the etiology of drug use and deviance. II. *Subst Use Misuse*, 33(6), 1337-1366. doi:10.3109/10826089809062220

Ögel, K. (2010). Sigara, alkol ve madde kullanım bozuklukları: Tanı, tedavi ve önleme. İstanbul: Yeniden Yayınları, 3-4.

Ögel, K., Evren, C., Karadağ, F., ve Gürol, T. (2012). Bağımlılık Profil İndeksi'nin (BAPİ) geliştirilmesi, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(4), 264-273.

Öztürk, M. O., ve Uluşahin, A. (2014). Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri.

Pallant, J. (2017). SPSS kullanma kılavuzu. BA Sibel Balcı, Çev.) Ankara: Anı Yayıncılık.

- Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Lecomte, T., MacEwan, G. W., Flynn, S. W., Honer, W. G., ve Barr, A. M. (2013). Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend*, 129(3), 167-179. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016
- Parrott, A. C., Sisk, E., ve Turner, J. J. (2000). Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend*, 60(1), 105-110. doi:10.1016/s0376-8716(99)00146-5
- Paulus, M. P., ve Stewart, J. L. (2020). Neurobiology, Clinical Presentation, and Treatment of Methamphetamine Use Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, 77(9), 959-966. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0246
- Pauselli, L. (2017). Cannabis-Induced Psychotic Disorders. In (pp. 183-193).
- Persico, A. M., Wang, Z. W., Black, D. W., Andreasen, N. C., Uhl, G. R., ve Crowe, R. R. (1995). Exclusion of close linkage between the synaptic vesicular monoamine transporter locus and schizophrenia spectrum disorders. *Am J Med Genet*, 60(6), 563-565. doi:10.1002/ajmg.1320600616
- Pontieri, F. E., Tanda, G., ve Di Chiara, G. (1995). Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(26), 12304-12308.
- Poorolajal, J., Haghtalab, T., Farhadi, M., ve Darvishi, N. (2016). Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *Journal of Public Health*, 38(3), e282-e291. doi:10.1093/pubmed/fdv148
- Poulton, R., Caspi, A., Milne, B. J., Thomson, W. M., Taylor, A., Sears, M. R., ve Moffitt, T. E. (2002). Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: a life-course study. *Lancet*, 360(9346), 1640-1645. doi:10.1016/s0140-6736(02)11602-3
- Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 27(9), 561-568. doi:https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.008
- Quina, A. S., Buschbeck, M., ve Di Croce, L. (2006). Chromatin structure and epigenetics. *Biochem Pharmacol*, 72(11), 1563-1569. doi:10.1016/j.bcp.2006.06.016
- Radfar, S. R., ve Rawson, R. A. (2014). Current research on methamphetamine: epidemiology, medical and psychiatric effects, treatment, and harm reduction efforts. *Addiction & health*, 6(3-4), 146.
- Randesi, M., van den Brink, W., Levrán, O., Blanken, P., van Ree, J. M., Ott, J., ve Kreek, M. J. (2019). VMAT2 gene (SLC18A2) variants associated with a greater risk for developing opioid dependence. *Pharmacogenomics*, 20(05), 331-341.
- Rawson, R. A., Chudzynski, J., Gonzales, R., Mooney, L., Dickerson, D., Ang, A., Dolezal, B., ve Cooper, C. B. (2015). The Impact of Exercise On Depression and

Anxiety Symptoms Among Abstinent Methamphetamine-Dependent Individuals in A Residential Treatment Setting. *J Subst Abuse Treat*, 57, 36-40. doi:10.1016/j.jsat.2015.04.007

Reichel, C. M., Chan, C. H., Ghee, S. M., ve See, R. E. (2012). Sex differences in escalation of methamphetamine self-administration: cognitive and motivational consequences in rats. *Psychopharmacology*, 223, 371-380.

Renard, G. M., Sotomayor-Zarate, R., Blanco, E. H., ve Gysling, K. (2014). Withdrawal from chronic amphetamine reduces dopamine transmission in the rat lateral septum. *Journal of neuroscience research*, 92(7), 937-943.

Renthal, W., Maze, I., Krishnan, V., Covington, H. E., 3rd, Xiao, G., Kumar, A., Russo, S. J., Graham, A., Tsankova, N., Kippin, T. E., Kerstetter, K. A., Neve, R. L., Haggarty, S. J., McKinsey, T. A., Bassel-Duby, R., Olson, E. N., ve Nestler, E. J. (2007). Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56(3), 517-529. doi:10.1016/j.neuron.2007.09.032

Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation--revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, 7(5), 395-401. doi:10.1038/nrg1834

Riddle, E. L., Fleckenstein, A. E., ve Hanson, G. R. (2005). Role of monoamine transporters in mediating psychostimulant effects. *The AAPS Journal*, 7(4), 81. doi:10.1208/aapsj070481

Robinson, T. E., ve Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research reviews*, 18(3), 247-291.

Robinson, T. E., ve Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95 Suppl 2, S91-117. doi:10.1080/09652140050111681

Rognli, E. B., ve Bramness, J. G. (2015). Understanding the relationship between amphetamines and psychosis. *Current Addiction Reports*, 2, 285-292.

Rognli, E. B., Bramness, J. G., Skurtveit, S., ve Bukten, A. (2017). Substance use and sociodemographic background as risk factors for lifetime psychotic experiences in a non-clinical sample. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 74, 42-47. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsat.2016.12.007

Roncero, C., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., ve Casas, M. (2012). Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Actas Esp Psiquiatr*, 40(4), 187-197.

Rossetti, Z. L., Hmaidan, Y., ve Gessa, G. L. (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *European journal of pharmacology*, 221(2-3), 227-234.

Ryan, R. M., Plant, R. W., ve O'Malley, S. (1995). Initial motivations for alcohol treatment: Relations with patient characteristics, treatment involvement, and dropout. *Addictive behaviors*, 20(3), 279-297.

Sadock, B. (2016). Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Çeviri editörü Prof. Dr. Ali Bozkurt, 1169.

Saeedi, H., Addington, J., ve Addington, D. (2007). The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: a 3-year follow-up. *Schizophr Res*, 89(1-3), 123-128. doi:10.1016/j.schres.2006.09.018

Sağlam, E., Uzbay, T. İ., ve Beyazyürek, M. (2003). Madde bağımlılığının psikofarmakolojik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 4(2), 81-87.

Saha, S., Scott, J. G., Varghese, D., Degenhardt, L., Slade, T., ve McGrath, J. J. (2011). The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry*, 11, 202. doi:10.1186/1471-244x-11-202

Saka, M., Atbaşoğlu, E., ve Alptekin, K. (2015). Şizofrenide Gen-Çevre Etkileşimi Çalışması İçin Avrupa Şizofreni Ağı Dahilinde Türkiye Şizofreni Ağı Aile Temelinde Gen Çevre Etkileşimi Çalışması: Çok Merkezli, Uluslararası, Müdahalesiz Laboratuvar Çalışması. *Uluslararası, Müdahalesiz Laboratuvar Çalışması*.

Salahpour, A., Ramsey, A. J., Medvedev, I. O., Kile, B., Sotnikova, T. D., Holmstrand, E., Ghisi, V., Nicholls, P. J., Wong, L., Murphy, K., Sesack, S. R., Wightman, R. M., Gainetdinov, R. R., ve Caron, M. G. (2008). Increased amphetamine-induced hyperactivity and reward in mice overexpressing the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(11), 4405-4410. doi:10.1073/pnas.0707646105

Savelieva, K. V., Caudle, W. M., ve Miller, G. W. (2006). Altered ethanol-associated behaviors in vesicular monoamine transporter heterozygote knockout mice. *Alcohol*, 40(2), 87-94.

Schneider, B. (2009). Substance Use Disorders and Risk for Completed Suicide. *Archives of Suicide Research*, 13(4), 303-316. doi:10.1080/13811110903263191

Schumann, G. (2007). Okey Lecture 2006: identifying the neurobiological mechanisms of addictive behaviour. *Addiction*, 102(11), 1689-1695. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01942.x

Schürer, S., Klingel, K., Sandri, M., Majunke, N., Besler, C., Kandolf, R., Lurz, P., Luck, M., Hertel, P., Schuler, G., Linke, A., ve Mangner, N. (2017). Clinical Characteristics, Histopathological Features, and Clinical Outcome of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*, 5(6), 435-445. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.017

Scott Hall, F., Sora, I., ve Uhl, G. (2003). Sex-dependent modulation of ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 620-628.

Seeger, D. (2010). Cocaine, metamfetamine, and MDMA abuse: the role and clinical importance of neuroadaptation. *Clinical Toxicology*, 48(7), 695-708. doi:10.3109/15563650.2010.516263

Sekine, Y., Minabe, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Iyo, M., Nakamura, K., Suzuki, K., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., ve Mori, N. (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1699-1701. doi:10.1176/appi.ajp.160.9.1699

Self, D. W., ve Nestler, E. J. (1995). Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annual review of neuroscience*, 18(1), 463-495.

Selten, J. P., ve Cantor-Graae, E. (2005). Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry*, 187, 101-102. doi:10.1192/bjp.187.2.101

Sevi, O. M., Ustamehmetoğlu, F., Gülen, M., ve Zeybek, Z. (2019). Toplumda Psikişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. Paper presented at the Yeni Symposium.

Si, Z., Yang, G., Wang, X., Yu, Z., Pang, Q., Zhang, S., Qian, L., Ruan, Y., Huang, J., ve Yu, L. (2023). An unconventional cancer-promoting function of methamphetamine in hepatocellular carcinoma. *Life Sci Alliance*, 6(3). doi:10.26508/lsa.202201660

Simpson, J. L., Grant, K. M., Daly, P. M., Kelley, S. G., Carlo, G., ve Bevins, R. A. (2016). Psychological Burden and Gender Differences in Methamphetamine-Dependent Individuals in Treatment. *J Psychoactive Drugs*, 48(4), 261-269. doi:10.1080/02791072.2016.1213470

Singh, S., Singh, K., Patel, S., Patel, D. K., Singh, C., Nath, C., ve Singh, M. P. (2008). Nicotine and caffeine-mediated modulation in the expression of toxicant responsive genes and vesicular monoamine transporter-2 in 1-methyl 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease phenotype in mouse. *Brain Research*, 1207, 193-206. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.023

SM, S. (2015). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. T Alkın (Çev. Ed.), İstanbul: Tıp Kitabevi, 79.

Smith, M. J., Thirthalli, J., Abdallah, A. B., Murray, R. M., ve Cottler, L. B. (2009). Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry*, 50(3), 245-250. doi:10.1016/j.comppsy.2008.07.009

Staley, J. K., Krishnan-Sarin, S., Zoghbi, S., Tamagnan, G., Fujita, M., Seibyl, J. P., Maciejewski, P. K., O'Malley, S., ve Innis, R. B. (2001). Sex differences in [123I] β-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers. *Synapse*, 41(4), 275-284.

Starling, J., ve Feijo, I. (2012). Schizophrenia and other psychotic disorders of early onset. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*.

Stefanis, N., Hanssen, M., Smirnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Stefanis, C., Verdoux, H., ve van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological medicine*, 32(2), 347-358.

Stinson, F. S., Grant, B. F., Dawson, D. A., Ruan, W. J., Huang, B., ve Saha, T. (2005). Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*, 80(1), 105-116. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.03.009

Ströhle, A., Höfler, M., Pfister, H., Müller, A.-G., Hoyer, J., Wittchen, H.-U., ve Lieb, R. (2007). Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults. *Psychological medicine*, 37(11), 1657-1666.

Stuffrein-Roberts, S., Joyce, P. R., ve Kennedy, M. A. (2008). Role of epigenetics in mental disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 42(2), 97-107. doi:10.1080/00048670701787495

Svingen, L., Dykstra, R. E., Simpson, J. L., Jaffe, A. E., Bevins, R. A., Carlo, G., DiLillo, D., ve Grant, K. M. (2016). Associations Between Family History of Substance Use, Childhood Trauma, and Age of First Drug Use in Persons With Methamphetamine Dependence. *J Addict Med*, 10(4), 269-273. doi:10.1097/adm.0000000000000233

Titus, J. C., Godley, S. H., ve White, M. K. (2007). A post-treatment examination of adolescents' reasons for starting, quitting, and continuing the use of drugs and alcohol. *Journal of child & adolescent substance abuse*, 16(2), 31-49.

Tosun, M. (2008). Madde bağımlılığına genel bakış. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, 62, 201-220.

Trevisan, L. A., Boutros, N., Petrakis, I. L., ve Krystal, J. H. (1998). Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. *Alcohol Health Res World*, 22(1), 61-66.

Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., ve Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8(5), 355-367. doi:10.1038/nrn2132

TUBİM. (2018). Türkiye’de genel nüfusta tütün, alkol ve madde kullanımına yönelik tutum ve

davranış araştırması.

TUBİM. (2022). MADDE KULLANICILARI PROFİL ANALİZİ 2021 YILI NARKOLOG RAPORU.

Ugarte, Y. V., Rau, K. S., Riddle, E. L., Hanson, G. R., ve Fleckenstein, A. E. (2003). Methamphetamine rapidly decreases mouse vesicular dopamine uptake: role of hyperthermia and dopamine D2 receptors. *European journal of pharmacology*, 472(3), 165-171.

UNODC. (2022). World Drug Report UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME.

Üneri, Ö., Tural, Ü., ve Çakın Memik, N. (2006). Şizofreni ve sigara içimi: Biyolojik bağlantı nerede. *Türk Psikiyatri Derg*, 17, 55-64.

van Gastel, W. A., MacCabe, J. H., Schubart, C. D., Vreeker, A., Tempelaar, W., Kahn, R. S., ve Boks, M. P. (2013). Cigarette smoking and cannabis use are equally strongly associated with psychotic-like experiences: a cross-sectional study in 1929 young adults. *Psychol Med*, 43(11), 2393-2401. doi:10.1017/s0033291713000202

van Os, J. (2012). Psychotic experiences: disadvantaged and different from the norm. *Br J Psychiatry*, 201(4), 258-259. doi:10.1192/bjp.bp.112.110262

van Os, J., ve Linscott, R. J. (2012). Introduction: The extended psychosis phenotype-relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophr Bull*, 38(2), 227-230. doi:10.1093/schbul/sbr188

Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., ve Uhl, G. R. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14(4), 1104-1106.

Vanyukov, M. M., Tarter, R. E., Kirillova, G. P., Kirisci, L., Reynolds, M. D., Kreek, M. J., Conway, K. P., Maher, B. S., Iacono, W. G., Bierut, L., Neale, M. C., Clark, D. B., ve Ridenour, T. A. (2012). Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend*, 123 Suppl 1, S3-17. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.018

Vearrier, D., Greenberg, M. I., Miller, S. N., Okaneku, J. T., ve Haggerty, D. A. (2012). Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Disease-a-Month*, 58(2), 38-89.

Verma, M., ve Srivastava, S. (2002). Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol*, 3(12), 755-763. doi:10.1016/s1470-2045(02)00932-4

Vetulani, J. (2001). Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Polish journal of pharmacology*, 53(4), 303-318.

Volkow, N. D., ve Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725. doi:10.1016/j.cell.2015.07.046

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., ve Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(37), 15037-15042. doi:10.1073/pnas.1010654108

Volz, T. J., Fleckenstein, A. E., ve Hanson, G. R. (2007). Methamphetamine-induced alterations in monoamine transport: implications for neurotoxicity, neuroprotection and treatment. *Addiction*, 102, 44-48.

Wallace, T. L., Gudelsky, G. A., ve Vorhees, C. V. (1999). Methamphetamine-induced neurotoxicity alters locomotor activity, stereotypic behavior, and stimulated dopamine release in the rat. *Journal of Neuroscience*, 19(20), 9141-9148.

Wang, D., Zhou, C., Zhao, M., Wu, X., ve Chang, Y. K. (2016). Dose-response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. *Drug Alcohol Depend*, 161, 331-339. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.02.023

Weibell, M. A., Joa, I., Bramness, J., Johannessen, J. O., McGorry, P. D., Ten Velden Hegelstad, W., ve Larsen, T. K. (2013). Treated incidence and baseline characteristics of substance induced psychosis in a Norwegian catchment area. *BMC Psychiatry*, 13, 319. doi:10.1186/1471-244x-13-319

Wiers, C. E., Lohoff, F. W., Lee, J., Muench, C., Freeman, C., Zehra, A., Marengo, S., Lipska, B. K., Auluck, P. K., ve Feng, N. (2018). Methylation of the dopamine transporter gene in blood is associated with striatal dopamine transporter availability in ADHD: a preliminary study. *European Journal of Neuroscience*, 48(3), 1884-1895.

Wilson, J. M., Kalasinsky, K. S., Levey, A. I., Bergeron, C., Reiber, G., Anthony, R. M., Schmunk, G. A., Shannak, K., Haycock, J. W., ve Kish, S. J. (1996). Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med*, 2(6), 699-703. doi:10.1038/nm0696-699

Wilson, J. M., Shannak, K., Kish, S. J., Levey, A. I., Bergeron, C., Deck, J., Kalasinsky, K., Ang, L., Peretti, F., ve Adams, V. I. (1996). Striatal dopamine, dopamine transporter, and vesicular monoamine transporter in chronic cocaine users. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 40(3), 428-439.

Wise, R. A., ve Rompre, P.-P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual review of psychology*, 40(1), 191-225.

Wodarz, N., Krampe-Scheidler, A., Christ, M., Fleischmann, H., Looser, W., Schoett, K., Vilsmeier, F., Bothe, L., Schaefer, C., ve Gouzoulis-Mayfrank, E. (2017). Evidence-Based Guidelines for the Pharmacological Management of Acute Methamphetamine-Related Disorders and Toxicity. *Pharmacopsychiatry*, 50(3), 87-95. doi:10.1055/s-0042-123752

Xu, K., Xu, Y.-H., Chen, J.-F., ve Schwarzschild, M. A. (2002). Caffeine's neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity shows no tolerance to chronic caffeine administration in mice. *Neuroscience letters*, 322(1), 13-16. doi:https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00069-1

Yamashita, H., Kitayama, S., Zhang, Y.-X., Takahashi, T., Dohi, T., ve Nakamura, S. (1995). Effect of nicotine on dopamine uptake in COS cells possessing the rat dopamine transporter and in PC12 cells. *Biochemical Pharmacology*, 49(5), 742-745.

Yasumoto, S., Tamura, K., Karasawa, J., Hasegawa, R., Ikeda, K., Yamamoto, T., ve Yamamoto, H. (2009). Inhibitory effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the vesicular monoamine transporter 2. *Neuroscience letters*, 454(3), 229-232.

Yazici, A. B., Guzel, D., Kurt, E. M., Turkmen, B., ve Yazici, E. (2022). Klotho, BDNF, NGF, GDNF Levels and Related Factors in Withdrawal Period in Chronic Cannabinoid Users. *Indian J Clin Biochem*, 37(2), 139-148. doi:10.1007/s12291-021-00959-0

Yazici, A. B., Yazici, E., Akkisi Kumsar, N., ve Erol, A. (2015). Addiction profile in probation practices in Turkey: 5-year data analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2259-2263. doi:10.2147/NDT.S89417

Yilmaz, S. (2022). Impaired biological rhythm in men with methamphetamine use disorder: the relationship with sleep quality and depression. *Journal of Substance Use*, 1-7.

Youssef, I. M., Fahmy, M. T., Haggag, W. L., Mohamed, K. A., ve Baalash, A. A. (2016). Dual diagnosis and suicide probability in poly-drug users. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26(2), 130-133.

Yu, P. L., Wu, C. I., Lee, T. S., Pan, W. H., Wang, P. S., ve Wang, S. W. (2009). Attenuation of estradiol on the reduction of striatal dopamine by amphetamine in ovariectomized rats. *Journal of cellular biochemistry*, 108(6), 1318-1324.

Zahm, D., ve Brog, J. (1992). On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50(4), 751-767.

Zahniser, N. R., ve Sorkin, A. (2004). Rapid regulation of the dopamine transporter: role in stimulant addiction? *Neuropharmacology*, 47, 80-91.

Zhou, Y., Michelhaugh, S. K., Schmidt, C. J., Liu, J. S., Bannon, M. J., ve Lin, Z. (2014). Ventral midbrain correlation between genetic variation and expression of the dopamine transporter gene in cocaine-abusing versus non-abusing subjects. *Addiction biology*, 19(1), 122-131.

Zhu, J., Apparsundaram, S., ve Dwoskin, L. P. (2009). Nicotinic receptor activation increases [3H] dopamine uptake and cell surface expression of dopamine transporters in rat prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 328(3), 931-939.

Zhu, J., Bruntz, R. C., Apparsundaram, S., ve Dwoskin, L. P. (2006). Nicotinic receptor activation increases [H-3] dopamine uptake and cell surface expression of dopamine transporters in rat prefrontal cortex. Paper presented at the ACTA PHARMACOLOGICA SINICA.

Zhu, J., ve Reith, M. (2008). Role of the dopamine transporter in the action of psychostimulants, nicotine, and other drugs of abuse. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 7(5), 393-409.

Zorick, T., Nestor, L., Miotto, K., Sugar, C., Hellemann, G., Scanlon, G., Rawson, R., ve London, E. D. (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*, 105(10), 1809-1818.

Zweben, J. E., Cohen, J. B., Christian, D., Galloway, G. P., Salinardi, M., Parent, D., ve Iguchi, M. (2004). Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *American Journal on Addictions*, 13(2), 181-190.



7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



Ek 2: Sosyodemografik veri formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

1. Adı Soyadı:

2. Yaş:

3. Cinsiyet: 1. K 2. E

4. Çalışma Durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor

5. Mesleği: 1. Çalışmıyor 2. Memur 3. İşçi 4. Serbest

6. Öğrenim Durumu: 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite

7. Medeni Hali: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Ayrı yaşıyor 5. Dul

8. Çocuk Sayısı:.....

9. Yaşadığı Yer: 1. Kırsal 2. Kentsel

10. Yaşadığı Kişiler: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Yalnız

11. İlk 3 yaşa kadar bakımını kim yaptı : 1. Anne -Baba 2. Aileden başka biri
3.Kurum 4. Diğer

12. 3-6 yaş arası kimlerle yaşadı: 1. Anne -Baba 2. Aileden başka biri 3.Kurum 4. Diğer

13. Kaç ay anne sütü aldı:.....

14. Konuşmasında gecikme olmuş mu? 1. Evet 2. Hayır

15. Yürümesinde gecikme olmuş mu? 1. Evet 2. Hayır

16. Çocukluk dönemi göç öyküsü var mı: 1. Var 2. Yok

17. Aile yapısı: 1. Çekirdek 2. Geniş aile

18. Aylık gelir düzeyi: 1.Sbir asgari ücret 2.bir-iki asgari ücret 3.≥iki asgari ücret

19. Fiziksel aktivite: 1. Yok 2. Var: haftada.....gün süre

20. Kafein tüketimi: 1. Yok 2. Var: günde.....bardak

21. Boy:..... cm Kilo:..... kg

22. Kronik Hastalık: 1. Yok 2. Var:

23. Hayatınızda hiç sigara kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır

24. Sigara ilk kullanım yaşı:....

25. Nasıl bir ortamda başladı:1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

26. Şuan sigara kullanıyor musunuz ? 1. Evet Kaç paket yıl..... 2. Hayır

27. Hayatınızda hiç alkol kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır

28. Alkol ilk kullanma yaşı :

29. Nasıl bir ortamda başladı:1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

30. Alkol: 1. Yok 2. Var a. Haftada.....kere

31. Madde ilk kullanma yaşı.....

32. İlk kullanılan madde:.....

33. Nasıl bir ortamda başladı:1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

34. Madde kullanmaya başlama nedeni: 1. Stres giderici 2. Ağrı giderici 3. Kokusundan Hoşlanma
4.Keyif verici 5. Arkadaş Ortamında 6. Aldatılarak 7. Merak

35. Bir yıl üzerinde hemen hergün kullandığınız alkol ve ya madde oldu mu? 1. Evet 2. Hayır

36. Bu madde(ya da alkol) hangisi/hangileridir?.....

37. Son 1 yıldır kullandığınız maddeler hangileridir ve ne sıklıkla kullandınız?

1) Haftada 1 den az 2) Haftada 1 defa 3) Haftada 2 ve üzeri 4) Hemen hergün
(aşağıdaki tabloda rakam olarak işaretlenecek)

Esrar	SK	Kokain	Ekstazi
Uçucu	Opiyat	11. LSD	Crack (taş)
BZD	10. Amfetam	Sihirli mantar	Diğer

38. Son 1 hafta içinde madde kullanımı var mı?

39. Madde kullanım yolu:

40. Daha önce tedavi için başvurdu mu: 1. Evet a. Kaç defa:..... 2. Hayır

41. Daha önce alkol ya da madde bağımlılığı nedeniyle yatarak tedavi gördü mü ?

1.Evet (.....Kere) 2. Hayır

42. Tedaviye başvurma motivasyonu: 1. Aile 2. Kendi 3.Zorunlu tedavi

1. Sinirlilik	2. Saldırganlık	3. Kolay kızma	4. Gerginlik , bunaltı	43. Dsm 5 yoksunluk belirtilerinden kaç tanisini karşılıyor
5. Uyku sorunları	6. Huzursuzluk	7. Çökkün duygudurum	8. Titreme	
9. Baş ağrısı	10. Karın Ağrısı			

44. En uzun madde almadığı dönem:...

45. Bu dönem öncesi tedavi aldı mı? 1) Evet 2) hayır

46. Evet ise nasıl bir tedavi aldı:

1. Psikiyatri Polikliniği 2. Amatem polikliniği 3. Amatem yatış 4. Psikiyatri yatış 5. Danışmanlık 6. Kendi çabası ve aile desteği ile

47. Daha önce hiç fiziksel ya da sözel kavgaya karıştınız mı? A.Fiziksel B.Sözel C. Her ikisi de D. Hiçbiri

48. Fiziksel kavgaya karıştıysanız adli sürece neden oldu mu? 1. Evet 2.Hayır

49. Adli süreç sonucu ceza aldınız mı? A.Evet 1.Para cezası 2. Hapis cezası yıl B.Hayır

50. Denetim serbestlik tedbiri: 1. Yok 2. Var Kaç defa:.....

51. 1. Derece Akrobada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok

52. 2. Derece Akrobada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok

53. İntihar girişimi: 1. Yok 2. Var

54. Daha önce kendinize fiziksel bir zarar verdiniz mi ? (intihar düşüncesi olmadan)

1. Evet 2. Hayır

Ek 3: Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)



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 Bir yıl içinde aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

Son bir yıl içinde...

	Hiç	Sadece 1-2 kez	Ayda 1-3 kez	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1 . Alkol	☐	☐	☐	☐	☐
2 . Esrar (marihuana, joint, gubar vb)	☐	☐	☐	☐	☐
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?

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

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz**13 . Kullandığınız [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 kullandığınız [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 . Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığınızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı?

(örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)

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

16 . Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde 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 sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi?

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

24 . [Madde] kullanmak ruhsal sağlığınızı 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

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Ek 4: Toplumda Psikik Yaşantılar Ölçeği (TPYÖ)

Hayatınız boyunca bu duygu, düşünce ve deneyimleri hangi sıklıkta yaşadınız?	SÜTUN A				SÜTUN B			
	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Nerdeyse her zaman	Sıkıntı yok	Biraz sıkıntı	Belirgin sıkıntı	Çok sıkıntı
1. Kendinizi üzgün hissettiğiniz olur mu?								
2. İnsanların sizin hakkınızda imalarda bulunduğunu veya farklı anlamlara çekilebilecek sözler söylediklerini hissettiğiniz olur mu?								
3. Hayat dolu bir insan olmadığınızı hissettiğiniz olur mu?								
4. Başkalarıyla konuşurken pek konuşkan birisi olmadığınızı hissettiğiniz olur mu?								
5. Dergilerde ya da televizyonda gördüğünüz şeylerin özel olarak sizin için yazıldığını hissettiğiniz olur mu?								
6. Bazı insanların göründükleri gibi olmadıklarını hissettiğiniz olur mu?								
7. Herhangi bir şekilde size kötülük ediliyormuş gibi hissettiğiniz olur mu?								
8. Önemli olaylar karşısında hiç duygulanmadığınızı ya da çok az duygulandığınızı hissettiğiniz olur mu?								
9. Her konuda kötümser olduğunuzu hissettiğiniz olur mu?								
10. Size karşı bir komplo kurulduğunu hissettiğiniz olur mu?								
11. Çok önemli birisi olacağınızın alın yazınızda olduğunu hissettiğiniz olur mu?								
12. Hiçbir geleceğiniz yokmuş gibi hissettiğiniz olur mu?								
13. Çok özel ya da sıra dışı bir kişi olduğunuzu hissettiğiniz olur mu?								
14. Artık yaşamak istemiyormuş gibi hissettiğiniz olur mu?								

Hayatınız boyunca bu duygu, düşünce ve deneyimleri hangi sıklıkta yaşadınız?	SÜTUN A				SÜTUN B			
	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Nerdeyse her zaman	Sıkıntı yok	Biraz sıkıntı	Belirgin sıkıntı	Çok sıkıntı
15. İnsanların zihinden zihine iletişim kurabildiğini düşündüğünüz olur mu?								
16. İnsanlarla birlikte olmaya ilgi duymadığınızı hissettiğiniz olur mu?								
17. Bilgisayar gibi elektrikli aletlerin düşüncelerinizi etkileyebileceğini hissettiğiniz olur mu?								
18. Bir şeyler yapma konusunda hevesli olmadığınızı hissettiğiniz olur mu?								
19. Sebepsiz yere ağladığınız olur mu?								
20. Büyüye, cincilere veya medyumların gücüne inanır mısınız?								
21. Enerjinizin kalmadığını hissettiğiniz olur mu?								
22. İnsanların size görünümünüz nedeniyle tuhaf tuhaf baktığını hissettiğiniz olur mu?								
23. Zihninizin bomboş olduğunu hissettiğiniz olur mu?								
24. Sanki size ait düşünceler zihninizden çekilip alınıyormuş gibi hissettiğiniz olur mu?								
25. Günlerinizi hiçbir şey yapmadan boşa geçirdiğinizi hissettiğiniz olur mu?								
26. Kafanızdaki düşünceler size ait değilmiş gibi hissettiğiniz olur mu?								
27. Duygularınızın yeterince yoğun olmadığını hissettiğiniz olur mu?								
28. Hiç düşünceleriniz başkaları tarafından işitilecek diye endişe edeceğiniz kadar canlı olur mu?								

Hayatınız boyunca bu duygu, düşünce ve deneyimleri hangi sıklıkta yaşadınız?	SÜTUN A				SÜTUN B			
	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Nerdeyse her zaman	Sıkıntı yok	Biraz sıkıntı	Belirgin sıkıntı	Çok sıkıntı
29. İçten, doğal olmadığınızı hissettiğiniz olur mu?								
30. Kendi düşüncelerinizi yankı yapar gibi işittiğiniz olur mu?								
31. Kontrolünüzün sizin değil de başka bir gücün elinde olduğunu hissettiğiniz olur mu?								
32. Duygularınızın körelmiş olduğunu hissettiğiniz olur mu?								
33. Yalnızken sesler duyduğunuz olur mu?								
34. Yalnız kaldığınızda birbiriyle konuşan sesler işittiğiniz olur mu?								
35. Dış görünümünüzü ya da kişisel temizliğinizi ihmal ettiğinizi hissettiğiniz olur mu?								
36. İşleri hiçbir zaman yoluna koyamayacağınızı hissettiğiniz olur mu?								
37. Hobilerinizin az ya da ilgi alanlarınızın kısıtlı olduğunu hissettiğiniz olur mu?								
38. Kendinizi suçlu hissettiğiniz olur mu?								
39. Başarısız biri olduğunuzu hissettiğiniz olur mu?								
40. Gergin hissettiğiniz olur mu?								
41. Bir başkası, bir yakınınızın kılıfına girmiş gibi hissettiğiniz olur mu? (ailenizden birinin, bir arkadaşınızın ya da bir tanıdığınızın)								
42. Hiç diğer insanların göremediği nesneleri, kişileri ya da hayvanları gördüğünüz olur mu?								

Ek 5: Tedavi Motivasyon Anketi (TMA)

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Bilmiyorum	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
1.Tedavi için geldim, değişmek istiyorum.					
2.Yardım almazsam kendimi iyi hissetmeyeceğim.					
3.Yasal sistem tarafından tedaviye gönderildim.					
4.Tedavi için geldim çünkü kendimi suçlu hissediyorum.					
5.Tedavi için geldim çünkü bu benim için kişisel olarak önemli.					
6.Tedaviyi sürdürmezsem başım belaya girer.					
7.Eğer tedaviyi sürdürmezsem kendimi kötü hissederim.					
8.En iyi kazancım tedaviyi tamamlamaktır.					
9.Tedaviyi sürdürmezsem başarısız hissederim.					
10.Tedaviyi sürdürme konusunda seçeneğim olduğunu sanmıyorum.					
11.Tedaviyi sürdürmek kendime yardım etmenin en iyi yoludur.					
12.Tedaviye geldim çünkü gelmem için baskı gördüm.					
13.Bu programın benim için işe yarayacağından emin değilim.					
14.Bu programın isime yarayacağından eminim.					
15.Tedaviye geldim çünkü yardım almak istiyorum.					
16.İçmeyi bırakmamda programın bana yardımcı olacağından şüphe ediyorum.					
17.Programda başkalarıyla birlikte kalmak istiyorum.					
18.Başkalarıyla endişelerimi ve hislerimi paylaşmak istiyorum.					
19.Tedavide başkaları ile yakın çalışmak önemli olacaktır.					
20.Bu tedaviyi seçmekten ben sorumluyum.					
21.Programın sorunlarımı çözmeye yardımcı olacağını düşünmüyorum.					
22.Sorunlarımla ilgilenilmesi için sabırsızlanıyorum.					
23.Tedaviyi seçtim çünkü tedavi değişmem için bir fırsat.					
24.Bu sefer tedaviden sonuç alacağımdan emin değilim.					
25.Tedavide diğerleri ile endişelerimi paylaşmak rahatlatır.					
26.Yardım ve desteğe ihtiyacım olduğu gerçeğini kabul ediyorum.					

Ek 6: Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ)

MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ (MAÖ)

Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun ve geçtiğimiz hafta süresince madde aşermenizi (madde kullanma isteğinizi) en iyi tanımlayan sayıyı daire içine alın.

1. Geçtiğimiz hafta içinde, madde kullanmak ile ilgili ya da madde kullanmanın sizi ne kadar iyi hissettireceği ile ilgili ne sıklıkta düşündünüz?

- 0...Hiç (geçtiğimiz hafta içinde 0 kez)
- 1... Nadiren (geçtiğimiz hafta içinde 1 ila 2 kez)
- 2... Ara sıra (geçtiğimiz hafta içinde 3 ila 4 kez)
- 3... Bazen (geçtiğimiz hafta içinde 5 ila 10 kez veya günde 1 ila 2 kez)
- 4... Sıklıkla (geçtiğimiz hafta içinde 11 ila 20 kez veya günde 2 ila 3 kez)
- 5... Çoğu zaman (geçtiğimiz hafta içinde 20 ila 40 kez veya günde 3 ila 6 kez)
- 6... Neredeyse her zaman (geçtiğimiz hafta içinde 40 kez den fazla veya günde 6 kez den fazla)

2. Geçtiğimiz hafta içinde, en şiddetli noktasında, madde aşermeniz ne kadar güçlüydü?

- 0...Hiç değildi
- 1... Önemsenmeyecek düzeyde, yani çok hafif istek
- 2... Hafif istek
- 3... Orta düzeyde istek
- 4... Güçlü istek, fakat kolaylıkla kontrol edildi
- 5... Güçlü istek ve kontrol edilmesi zor
- 6... Güçlü istek ve eğer elde edilebilir olsaydı madde kullanmış olurum

3. Geçtiğimiz hafta içinde, madde kullanmak ile ilgili ya da madde kullanmanın sizi ne kadar iyi hissettireceği ile ilgili düşünmeye ne kadar zaman harcadınız?

- 0 Hiç
- 1... 20 dakikadan az
- 2... 21-45 dakika
- 3... 46-90 dakika
- 4... 90 dakika -3 saat
- 5... 3 ila 6 saat arası
- 6... 6 saatten daha fazla

4. Geçtiğimiz hafta içinde, eğer evinizde madde olduğunu bilseydiniz madde kullanmaya karşı direnmek ne kadar zor olurdu?

- 0....Hiç zor olmazdı
- 1....Çok hafif zor
- 2....Hafif zor
- 3....Orta zorlukta
- 4....Çok zor
- 5....Aşırı zor
- 6....Karşı koyamazdım

5. Önceki sorulara cevaplarınızı aklınızda tutarak, lütfen geçen hafta için genel ortalama madde aşermenizi değerlendirin.

- 0....Hiç madde kullanma düşüncem olmadı ve hiç madde kullanma isteğim olmadı.
- 1...Nadiren madde kullanmayla ilgili düşündüm ve nadiren madde kullanma isteğim oldu
- 2....Ara sıra madde kullanmayla ilgili düşündüm ve ara sıra madde kullanma isteğim oldu
- 3....Bazen madde kullanmayla ilgili düşündüm ve bazen madde kullanma isteğim oldu
- 4....Sıklıkla madde kullanmayla ilgili düşündüm ve sıklıkla madde kullanma isteğim oldu
- 5....Çoğu zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve çoğu zaman madde kullanma isteği oldu
- 6...Neredeyse her zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve neredeyse her zaman madde kullanma isteğim oldu

Ek 7: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranış etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır veya birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranış arasında etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasında düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranış etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranış açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş veya çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorunsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör: çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuçla bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılabilir olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör: kelime salatası veya mutizm).

P3. VARSANILAR:

Dış uyarılarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır veya düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı söz konusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar sık ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranış etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrı yorumları eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oyunaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir veya seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Hastada her an birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik veya sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçek dışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranış etkilememektedir.

6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçek dışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranış etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur, veya tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişiler arası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişiler arası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir veya kişiler arası ilişkiler ve davranış sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

6 AĞIR: İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişiler arası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgütlü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişiler arası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir veya sınırlıdır.

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

6 AĞIR: İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması veya sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte veya diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıttaki azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde "künttür".

6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya "heykel gibi" bir ifade içindedir.

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve araya çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmemektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Aşırı ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entellektüel bir tarzda sürdürmeye meyilli olabilir.

4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciyeye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sosyal aktivitelere arasıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır söz konusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, arasıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendibasına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçtür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesneleri en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözler etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyreder. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: "bilmiyorum", "söylemeye izinli değilim"). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim tektük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sıkı düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Tavrılar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sınırlara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir, normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta olmadığının ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır veya hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanım tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanırlar veya birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekte ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir, normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan veya gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir, normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hak etme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çoklu duyudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılmaz.

6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sınırlarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

G4. GERGİNLİK:

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir, normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sınırlı bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görüntümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik veya vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir veya kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

5 ORTA/AGIR: Arasına acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir veya uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı veya uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler veya doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çöktün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavrı ve davranışlardaki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çöktün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

5 ORTA/AGIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çöktün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

6 AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çöktün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamaya ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çöktün duygudurum bir çok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyarılara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabileceği üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

5 ORTA/AGIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyarılara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alabilir.

5 ORTA/AGIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.

6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir.

7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıksız ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır veya herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.

5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) veya tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgu su aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler veya belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgili alanlarda, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulunduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

G 11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Arasına dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

6 AĞIR: İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini veya hastalığın tekrarlamaması için önlem alınması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlamada bozukluk vardır.

4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir veya varolan sanılar, düşünce dağınıklığı, şüphelilik ve kendini toplamadan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanırsal düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunu farkında değildir.

6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin varlığını kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

4 ORTA: Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

5 ORTA/AĞIR: Irade güçlüğü hem düşünce hem davranış etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

7 ÇOK AĞIR: Iradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizmeye yol açar.

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanamamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

4 ORTA: Çok hafif kısırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredabilmektedir. Arasına tehditkar, tahripkar olabilir veya dövüşle karşılıklı kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürle konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen var olan niteliğindeki ışıttığı seslere uymaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

G 15. ZİHNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezci konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla içindedir. Boş bakışlar, kendikendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendikendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içindedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla var olanlara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gerekliğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.

4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir veya anksiyete, şüphelilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendikendine geçirmeye meyillidir.

6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olduğunca uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

ÖZGEÇMİŞ

