



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPIYAT KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA SERUM LEPTİN VE GHRELİN
SEVİYELERİ İLE YOKSUNLUK VE AŞERME
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin KARA

Antalya, 2019



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPİYAT KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA SERUM LEPTİN VE GHRELİN
SEVİYELERİ İLE YOKSUNLUK VE AŞERME
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin KARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Murat KULOĞLU

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No: TTU-2018-4158)”

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Murat Kuloğlu'na, değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet Eryılmaz, Doç. Dr. Özge Baysal, Dr. Öğr. Üyesi Buket Cinemre, Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin, Dr. Öğr. Üyesi Burak Kulaksızoğlu, Dr. Öğr. Gör. Ali Erdoğan'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, bu çalışmayı tamamlamamda her türlü konuda yardımcı olan başta Şebnem Erenerçelik olmak üzere AMBAUM çalışanlarına, hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hertürlü fedakârlığı yapan aileme ve anlayışı, sevgisiyle bu süreçte beni yalnız bırakmayan ve destek olan sevgili eşim Pelin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Opiyat Kullanım Bozukluğu Tarihçesi	4
2.2. Opiyat Kullanım Bozukluğu Epidemiyolojisi	5
2.3 Opiyatların ve Eroinin Etkileri.....	6
2.4. Opiyat Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri.....	8
2.5. Opiyat Yoksunluğu.....	10
2.6. Aşerme (Craving).....	11
2.7. Dürtüsellik	12
2.8. Ghrelin	13
2.9. Leptin	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. ÖZET.....	40
8. ABSTRACT.....	41
9. KAYNAKLAR.....	42
10. EKLER.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

AMBAUM: Akdeniz Üniversitesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve
Uygulama Merkezi

BDÖ: Barrat Dürtüsellik Ölçeği

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

GHS-R1A: Ghrelin reseptörü

gr: Gram

HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

HPA: Hipotalamo-pituiter-adrenal

M.Ö.: Milattan Önce

MAÖ: Madde Aşırme Ölçeği

MDMA: 3,4 metilendioksi-methamfetamin

MKB: Madde Kullanım Bozukluğu

ng/L: nanogram/litre

ng/mL: nanogram/mililitre

SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SD: Standart Deviasyon

UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime

VKI: Vücut kitle indeksi

VTa: Ventral tegmental alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Hasta ve Kontrol Grubunun Leptin Değerleri

Şekil 4.2: Hasta ve Kontrol Grubunun Acyl Ghrelin Değerleri

Şekil 4.3: Hasta ve Kontrol Grubunun Unacylated Ghrelin Değerleri



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri

Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Grubunun Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3: Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4: Hastaların Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Plazma Seviyeleri

Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubunun HADÖ Skorları Karşılaştırılması

Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol Grubunun BDÖ Skorları

Tablo 4.7: Hastaların Penn Madde Aşerme Ölçeği Skorları

Tablo 4.8: Hastaların Yoksunluğun 1., 7. ve 21. Günlerde Ölçülen Plazma Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Seviyeleri ile Aşerme Skorları Arasındaki Korelasyonlar

1. GİRİŞ

Madde kullanım bozukluğu (MKB), maddeleri uzun süreli olarak, tıbbi bir neden olmadan, gereğinden çok daha yüksek ölçülerde, kendi kendine almadan duramamaktır (1). Nörobiyolojik değişikliklerle karakterize olup madde kullanım dürtüsüne neden olan, kronik tekrarlayan bir beyin bozukluğudur (2). MKB tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun, bir süreliğine temiz kaldıktan sonra relaps oranının yüksek olmasıdır (3). Bu sebeple bağımlılık için risk etkenleri, bağımlılığın etyolojisi ve bireyin madde alma dürtüsünün temelleri araştırılmalıdır (4).

Opiyatların bağımlılık geliştirme etkileri oldukça yüksek olup keyif verici etkileri ve opiyatlara ödül yanıtı, bu maddelerin mü (μ) reseptörleri üzerindeki agonist etkileri sonucu ortaya çıkar. Opiyatlara kronik maruz kalma, beyinde dürtü, ödül ve motivasyonu etkileyen bölgeleri etkileyerek buralarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olurlar (5). Opiyat kullanım bozukluğu olanlarda yapılan çalışmalar, opiyat çekilmesi sırasında nöroendokrin değişikliklerin klinik semptomlara ve relapsa katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (6, 7).

Leptin, büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur. Leptin hipotalamik reseptörleri üzerinden, gıda alımının en güçlü uyarıcısı olan Nöropeptid-Y'nin salınımını inhibe ederek etkisini gösterir ve ob geni tarafından kodlanan glikozile olmamış 16 kDa'luk polipeptit ürünüdür. Yağ dokusu dışında, plasenta, overler, meme epiteli, kemik iliği ve lenfoid dokudan sentez edilmektedir. Sabah yüksek seviyede, öğleden sonra ise düşük seviyede salgılanmaktadır (8). Psikiyatrik hastalıklarda leptinin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Öncelikle depresyon, sonraları antidepresanlar ve antipsikotiklerle leptin ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış, bunu intihar, bipolar bozukluk, kronik yorgunluk sendromu, panik bozukluk, yeme bozukluğu ve son yıllarda da alkol ve madde kullanım bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar izlemiştir (9-18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin alkol aşermesinde (craving) rolü olduğu öne sürülmektedir. Leptin seviyeleri, temiz kalma süresince artmaktadır ve bu da aşermenin daha yoğun olmasıyla sonuçlanabilir (19, 20). Sıçanlarda yapılan bir

Çalışma leptinin madde kullanım bozukluğunda aşerme üzerine etkileri olabileceğini düşündürmektedir (21). Opiyat bağımlılarında bir yıllık tedavi sonrası leptin seviyelerinde ve vücut kitle endekslerinde artış olduğu gösterilmiştir (22).

Ghrelın, başlıca mide (entero-endokrin hücreler) olmak üzere diğer birçok organ, doku ve inflamatuvar hücrelerden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indükleme özellikleri vardır (23). Ghrelın seviyelerinin alkol bağımlılarında arttığı ya da azaldığı, aşerme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (24-26). Ghrelın sinyali özellikle alkol, nikotin ve uyarıcılar için bağımlılığın gelişiminde esas olan ilaç kötüye kullanımının davranışsal ve biyokimyasal etkilerinin arabuluculuğunda rol oynamaktadır (27).

Tedavi cevabını etkilediği düşünülen bu hormonların opiyat kullanım bozukluğu olanlarda düzeylerinin değerlendirilmesi, relaps ve rekürens çalışmalarına kaynak teşkil edebilecek ve klinikte madde kullanım bozukluğu tedavi çalışmalarında rol alabilecektir. Bu alışma opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminde ve yirmibir günlük izlemlerinde serum leptin ve ghrelın düzeylerinin belirlenmesini ve yoksunluk dönemlerinde bir değişim olup olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Opiyum afyon bitkisinden (papaver somniferum) elde edilen sıvıdır ve bilinen en eski ilaçlardan biridir. Opiyumdan elde edilen doğal ilaçlara, işlenmesiyle elde edilen yarı sentetik ilaçlara ve tamamen kimyasal yöntemlerle elde edilen sentetik ilaçlara ‘opiooid’ denmektedir. Opiyumun üretildiği bitkinin yaygın kullanılan isimleri ‘haşhaş’, ‘afyon’ ve ‘opiyum gelinciği’dir. Bağımlılık yapan afyon, haşhaşın kapsülünden; yenilebilir haşhaş yağı ise tohumlarından çıkarılmaktadır. Haşhaş kapsülünden yaklaşık 20 kadar alkaloid elde edilir. Bunlar tıpta da kullanılan ve bağımlılık yapan; morfin, kodein, narkotin, papaverindir. Morfin bunların içinde öne çıkan alkaloiddir ve algolojide kullanımı sıktır. Eroin ise morfinin 3.6 diasetillenmiş yarı sentetik türevidir. Yağda çözünabilirliği morfinden 10 kat fazla olması nedeniyle kan beyin bariyerini hızla geçer ve etkisi çok çabuk başlar (5, 28-30).

Opiyatlar doğal veya sentetik olarak elde edilebilirler. Opiyatlar grubunda opium, morfin, kodein doğal opiyat; eroin, hidromorfin, oksikodon gibi küçük kimyasal değişikliklerle elde edilenler yarı sentetik opiyat; propoksifen, metadon ve fentanil ise sentetik opiyat olarak adlandırılır. Opiyumdan elde edilen en önemli alkaloid morfindir. Morfin, halen ağır ve süregelen ağrılarda en etkin ilaçlardan biridir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Opioidlerin en yaygın kullanılabildiği ve bağımlılık potansiyeli en yüksek olanı eroindir. Opiyatları kötüye kullananlar ani ve hızlı bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve buna bağlı güçlü öforizan etkiyi elde etmek için sıklıkla damar içi enjeksiyonu tercih ederler. Fakat son zamanlarda yaygınlaşan AIDS, eroinin inhale edilerek kullanılmasını daha popüler hale getirmiştir. Ayrıca tütün gibi pipo içinde veya sigara kağıdı içinde dumanı solunarak veya yağ ile karıştırılmış eroinin alüminyum bir folyoda ısıtılarak ortaya çıkan buharı solunarak kullanılabilmektedir (28, 31).

Dünyada kimyasal olarak birbirinden farklı 20’den fazla opiyat klinik kullanımdadır. Gelişmiş ülkelerde, kötüye kullanıma ve bağımlılığa en sık eşlik eden opiyat madde eroindir. Eroin dışındaki opiyatlara bağımlılık en sık olarak, tıbbi bir tedavinin seyri esnasında bağımlı hale gelen kişilerde bu tip ilaçlara kolaylıkla ulaşabilen sağlık profesyonellerinde ve kullandığı ilaçları tıbbi sağlayıcılardan ve

tedavi programlarından elde eden kimselerde görülmektedir. Klinik olarak karşılaşılan opiyat bağımlılığı ve kötüye kullanımının neredeyse tamamına prototipik mü reseptör agonist opiyatlar eşlik etmektedir. Bütün mü reseptör agonistlerin benzer öznel etkileri bulunmaktadır (32).

2.1.Opiyat Kullanım Bozukluğu Tarihçesi

Opium (opiyat, opioid), insanlık tarihinin bilinen en eski ilâçlarından biri olup, M.Ö. 3400’lü yıllarda Sümer tabletlerinde keyif verici olarak kullanıldığı belirtilmiştir ve bilinen en eski farmakoloji kitabı olan Ebers papirüsünde; huzursuz ve uyuyamayan çocukları sakinleştirmek için verilen ilâç tarifinde afyona rastlanmaktadır. M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat ve Bergama’da yaşayan eczacı Galenos, afyonu ilâç olarak kullanmışlardır. İbn-i Sina göz hastalıklarında ve diyarede opiyumu kullanmıştır (5, 33).

Zeus’un kızı Helen; Telemachus ve arkadaşlarına, Odysseus’un kaybının ardından yaşadıkları acıyı yatıştırması için “birşeyler” vermişti. M.Ö. 3. yüzyılda yaşamış olan doğabilimci ve filozof Theophrastus, Homeros’un eserinde bahsettiği bu uyuşturucunun hayali olduğunu söylemiş olsa da, kendisi afyon üretmeyi biliyordu. Haşhaş kapsüllerinin çizilmesiyle sızan bitkinin özsuyu afyon maddesini oluşturuyordu. Schmiedeberg ve Lewin’ in de içinde bulunduğu çoğu modern farmakolog ise Helen’in şaraba döktüğü uyuşturucunun afyon olduğunu söylemektedir (34).

Bugünün Irak sınırları içinde yaşamış olan Sümerlilerin, 3. yüzyılın sonlarında haşhaş kapsüllerinden afyon üretebildiği kabul edilmektedir. Sümerliler afyona “neşe” anlamına gelen “gil” ve haşhaş bitkisine “hul gil”; “neşe bitkisi” dedikleri Sümer’lere ait tabletlerden anlaşılmıştır. Eski dünyaya afyonun Sümerliler tarafından yayıldığı düşünülmektedir. 8. yüzyılda Arap tüccarlar tarafından Çin ve Hindistan’a ulaştırılana kadar afyon; dini ritüellerde, ötenazide, ağlayan çocukları susturmada ve cerrahi işlemlerde ağrıyı kesmek için pek çok alanda kullanılmıştır (34, 35). Pek çok mezar kabartmalarında haşhaşın toplanması anlatılmıştır. En önemli bilgileri Dios Curides tarafından verilmiş olup, kapsüllerin lateksinin (opos) ve tüm bitkinin

ekstresinin (meconion) birbirinden farklı olduğunu, haşhaş sütünün uyku verdiğini, nohut kadar afyonun yutulduğu zaman ağrıları dindirdiğini, hazmı kolaylaştırdığını, suda eridiğini, fazla alındığında insanı sersemleterek öldürdüğünü belirtmiştir (35). Tıp tarihinin en önemli eserlerinden biri olan *Materia Medica*'da haşhaşın yetiştirilmesi, hazırlanma şekilleri ve afyon elde edilışinden ayrıntılı bir şekilde bahsedilmektedir (31, 36). 1806'da Sertüner afyonun aktif bileşeni olan bir maddeyi keşfetmiş ve ona düşlerin tanrısı Morpheus'tan esinlenerek "morfin" adını vermiştir (31, 34, 35). Kodein 1832'de izole edilmiştir. İlk yarı sentetik opium türevi olan diasetilmorfin veya eroin tıbbi ilk olarak "morfinden güçlü" ve "bağımlılık yapmayan" etiketleri ile 1898'de Alman kimyacı Heinrich Dreser tarafından keşfedilmiştir ve Bayer firması tarafından Heroin ismi ile piyasaya sürülmüştür. İsim Almanca'da heroisch ve İngilizce'de heroic (güçlü kahraman) kelimelerinden çağrışım ile konulmuştur (5, 31, 32). 1939'da morfinden yapısal olarak tamamen farklı ilk opioid olan meperiden, 1946'da da metadon keşfedilmiştir. İlk opioid antagonisti olan nalorfin 1942'de keşfedilmiştir (37).

Morfin tıbbi amaçlar için afyona göre daha sık tercih edilmiştir ve 19. yüzyıl başlarına kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Bu dönemden itibaren morfinin de bağımlılık yapması ve bağımlıların sayısının gittikçe artması ile 20. yüzyılın sonlarında önemli bir tıbbi problem olarak görülmüştür (31). Bununla birlikte, tedavi tekniğindeki pek çok yeni gelişmeler opiyat bağımlılığının tedavi edilemeyen bir bozukluk olarak algılanmasını kesin bir şekilde değiştirmiştir. Bununla birlikte psikososyal tedavilerin geliştirilmesi, sürdürüm tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi ve uzun etkili opiyat antagonistlerinin geliştirilmesiyle beraber suçun ve eroin kullanımının azaldığı görülmüştür (32).

2.2. Opiyat Kullanım Bozuklukluğu Epidemiyolojisi

Kaplan ve Sadock'a göre dünya genelinde hayatının herhangi bir zamanında eroin kullananların sayısı yaklaşık olarak 3 milyon olarak tahmin edilmektedir ve 2010 yılında eroin kullanımına yeni başlayanlar arasında ilk kullanım yaşı 21.3'dir (29). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA-Avrupa

Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) 2017 raporunda Avrupa ülkelerinde 15-64 yaş arasında yüksek riskli opiyat kullanımının ortalama yaygınlığının nüfusun %0.4'ü olduğu tahmin edilmektedir (38). 2003 yılında United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC- Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi) koordinesinde gerçekleştirilen çalışmaya göre Türkiye'deki afyon türevi madde kullanıcılarının 15-64 yaş genel nüfus içerisindeki oranı ortalama %0,05, uçucu madde kullanıcılarının oranı ise ortalama %0.06 olarak tahmin edilmektedir (39).

Türkiye'de 15-64 yaş grubu nüfusta herhangi bir yasa dışı bağımlılık yapıcı maddenin en az bir kere deneme oranı %2,7'dir. Madde kullanım yaygınlığının genç yetişkinlerde (15-34 yaş grubu), genel nüfusa (15-64 yaş grubu) göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Genç yetişkinlerde herhangi bir maddenin yaşam boyu kullanım oranı %3,0 iken, genel nüfusta bu oranın %2,7 olduğu bildirilmiştir. Genç yetişkinlerde yaşam boyu eroin ve kokain kullanma yaygınlığı ise her biri için %0,05 olarak bulunmuştur (40).

2.3. Opiyatların ve Eroinin Etkileri

Merkezi sinir sisteminde ekzojen opiyatların etki ettiği mü (μ), delta (δ), kappa (κ) ve sigma (Σ) şeklinde 4 opioid reseptörü bulunmaktadır (5, 28). Bu reseptörlerin dağılımı ve opiyatlara olan afiniteleri birbirinden farklıdır. Mü reseptörleri hipokampus, amigdala, talamus ve lokus sereleus gibi limbik sistem bölgelerinde yaygın bir dağılım sergiler. Delta reseptörleri hipokampus ve amigdala başta olmak üzere tüm limbik sistemde yaygın olarak ve korteks, hipotalamus, nükleus akkumbens ve medullanın bazı bölgelerinde bulunur. Kappa reseptörleri nükleus akkumbens, ventral tegmental alan (VTA), hipotalamus ve talamusun bazı bölgelerinde lokalizedir. Sigma reseptörleri disforiden sorumludur (5, 30, 31). Mü reseptörleri opioidlerin beyindeki ödüllendirici, analjezi, solunum depresyonu, haz verici ve konstipasyon etkilerinden sorumludur. Delta reseptörleri kardiyovasküler

sistem üzerine etkilidir. Kappa reseptörleri ise analjezi, diürez, sedasyon ve miyozis etkilerinden sorumludur (5, 32, 41).

Opioidlerin dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemleri üzerine de belirgin etkileri bulunmaktadır. Opioidlerin bağımlılık yapıcı, ödüllendirici etkileri serebral korteks ve limbik sisteme projekte olan VTA'daki dopaminerjik nöronların aktive edilmesi ile gerçekleşmektedir (29).

Opiyum ve türevleri, epigenetik ve muhtemelen RNA modifikasyonları yoluyla gen ekspresyonunu modüle edebilir, sonuçta hücre içi sinyal kaskadlarını etkiler ve metabolizmada uzun süreli değişiklikler yaratır. Ayrıca opiyat, periferik ve merkezi sinir sistemi ve böbrekler içindeki birçok entegre sinir ve hormonal mekanizma yoluyla idrar metabolitlerinin çıktısını değiştirebilir (42).

Opiyat kullanım bozukluğuna eşlik eden çoğu opiyat (eroïn, kodein, morfin) madde tipik mü agonistidir ve farmakolojik profilleri morfine oldukça benzemekle beraber temel olarak metabolizma ve farmokokinetik açısından ayrılmaktadırlar. Bu etkiler arasında analjezi, solunumun baskılanması, duygudurum değişiklikleri (bazı kişilerde öfori), beklenen acıya karşı duyarsız olma, sersemlik, konsantrasyonda azalma, hipotalamusun düzenlediği endokrin ve diğer işlevlerde değişiklikler ve gastrointestinal traktus düz kas tonusunda artış yer almaktadır (32).

Opiyatlar, özellikle eroïn ve morfin ilk kez alındıklarında öforik ve anksiyeteyi azaltıcı bir etkiye sahip olmakla birlikte, izleyen kullanımlarda bu etkiye süratle tolerans gelişir ve kronik kullanıcılarda öforik ve anksiyeteyi giderici etkileri görülmediği gibi duygu durumu üzerine olumsuz etkiler oluşturlar (5, 31).

Opiyatlar ağız yoluyla, burun yoluyla, damar içine ya da deri altına enjeksiyon yoluyla alınabilirler. Gastrointestinal sistemden, nazal mukozadan ve akciğerden hızla emilirler (5, 28). Parenteral uygulamada kan düzeyi hızla yükselir, en yüksek plazma düzeyine 30 dakikada ulaşır. Eroïnin etkileri alındıktan kısa bir süre sonra görülmeye başlar. Etkisi 4-6 saat sürer. Kullanımın ilk başlarında 24 saatlik dozu 0.02-0.5 gr'dır, ancak etkisine hızlı tolerans gelişir ve eroïn bağımlısı bunu 50 katına kadar çıkarabilir. Böylece günde 2 gr veya daha fazla eroïn kullanabilir. Bağımlılar ortalama 1-1.5 gr/gün kullanmaktadır (29, 43, 44).

Opiyatlar karaciğerde metabolize edilmektedir ve metabolitleri idrar ve safra ile atılmaktadır. 24 saatte %90'ı atılır, ancak metabolitleri 48 saate kadar idrarda saptanabilir. Çoğunlukla son opiyat alımından 12-36 saat sonrasına kadar idrar tetkikinde pozitif olarak saptanabilirler. Metadon gibi daha uzun etkili opiyatlar günlerce idrarda tespit edilebilirler (1). Eroin plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde morfine metabolize edilir, %90'ı böbreklerden glukuronidleri olarak, kalanı feçesle atılır (28).

Kullanıcılar eroini intravenöz olarak kullandıklarında aşırı derecede keyif verici olduğunu, rush veya flush adını verdikleri bir duygudan söz ederler. Rush karında hissedilen orgazmik bir algı olarak tarif edilse de, daha güncel derlemelerde bağımlılar bunu daha değişken terimlerle ifade etmişlerdir ancak halen oldukça arzulanan bir deneyimdir. Genel bir öfori algısından oldukça kısa bir fenomen olan rush sadece 1 ile 2 dakika sürer ve intravenöz veya intrapulmoner yollarla uygulamada olduğu gibi, sadece hızlı ilaç alımında hissedilir (45).

Eroin başlangıçta endişe ve huzursuzluğu azaltır, öfori yapar, sakinlik ve ferahlık verir, sedatif olarak etki eder. Gerçekte bu yalancı enerji, zindelik ve neşe hali geçicidir. Daha sonra kişide uyuşukluk başlar. Zihinsel bulanıklık, çevreye karşı ilgisizlik, etrafa boş gözlerle bakma meydana gelir. Her çeşit sosyal beceri ve ilişki zarar görür (35).

2.4. Opiyat Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırması olan DSM-IV-TR'de bağımlılık ve kötüye kullanım tanı ölçütleri tüm maddeler için ortak olarak tanımlanmıştır. Opiyatlarla ilişkili bozukluklar, opiyat kullanım bozuklukları ve opiyatların yol açtığı bozukluklar olmak üzere iki ana başlıkta toplanmıştır (1).

DSM-IV-TR'de "madde kötüye kullanımı" ve "madde bağımlılığı" olarak iki ayrı tanı olarak ele alınan madde kullanım bozuklukları, DSM-5'te "madde kullanım bozuklukları" adı altında tek bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (46).

Opiyat Kullanım Bozukluğu Tanısı:

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

1. Opiyatların çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alınması.
2. Opiyat kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da sonuç vermeyen çabaların varlığı.
3. Opiyat elde etmek, opiyat kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayırması.
4. Opiyat kullanmaya içinin gitmesi ya da opiyat kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetmesi.
5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici opiyat kullanımı.
6. Opiyatın etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın opiyat kullanımı.
7. Opiyat kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda opiyat kullanılması.
9. Büyük olasılıkla opiyatın neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın opiyat kullanımının sürdürülmesi.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
 - a. Entoksikasyonu ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde opiyat kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde opiyat kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması. Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatları alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması: a. Opiyata özgü yoksunluk sendromu b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için opiyat (ya da yakından ilişkili bir madde) alınması.

Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatları alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.

Belirleyiciler:

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

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

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

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

Şiddet belirleyicileri:

Ağır olmayan: İki-üç belirtinin olması.

Orta derecede: Dört-beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması (46).

2.5. Opiyat Yoksunluğu

A. Aşağıdakilerden biri vardır:

(1) Çok fazla ve uzun süreli (birkaç hafta ya da daha uzun bir süre) opioid kullanımının sonlandırılması (ya da azaltılması).

(2) Bir opioid kullanım döneminden sonra bir opioid antagonistinin uygulanması.

B. A tanı ölçütünden sonra, birkaç dakikadan birkaç güne dek değişen bir zaman aralığında aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Disforik duygudurum.
2. Bulantı ve kusma.
3. Kas sızıları.
4. Gözyaşı akması ya da burun akıntısı.
5. Gözbebeklerde büyüme, piloereksiyon (tüylerin dikleşmesi) ya da terleme.
6. İshal.
7. Esneme.
8. Ateş.
9. Uykusuzluk

C. B tanı ölçütündeki belirtiler ve bulgular klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

D. Bu belirtiler ve bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde esrikliği ya da yoksunluğu da içinde olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (46).

Opiyat yoksunluk belirtileri yaklaşık 6-8 saat sonra başlar, 72 saatte en şiddetli halini alır, genellikle 7-10 günde sonlanır. Fakat uykusuzluk gibi bazı belirtiler 6 ay gibi daha uzun süre devam edebilir (1).

2.6. Aşerme (Craving)

Aşerme; istenilen etkilere ulaşabilmek için bireyi hedefe güçlü bir şekilde yönelten subjektif deneyimler olarak tanımlanabilir. Aşerme otomatik (koşullu) ya da iradi davranışların bir sonucudur (47).

Dürtüler; organizmadan köken alan gerçekleşmek için sürekli baskı uygulayarak derhal tatmin isteyen gereksinimlerdir. Bağımlılık yapan maddeyi kullanmak için duyulan şiddetli arzu da bu tanıma eşdeğer özellikler taşır; dürtüler gibi hemen doyum sağlamak için sürekli baskı uygular. Parsiyel dopamin agonistlerinin dopaminerjik aktivasyonu suboptimal seviyede tutarak madde

yoksunluğu sırasında bağımlılık yapan maddeye duyulan arzuyu azaltabileceği ve nukleus akkumbenste yeterince dopamin salınımını sağlayarak öforiyi sağladığı öne sürölmektedir (48).

Eroin bağımlılığı yıkıcı, kronik bir psikiyatrik hastalıktır. Bir yoksunluk sendromu ve yoğun bir aşerme ile ilişkili durumdur. Eroin bağımlıları, uyuşturucu kullanımını bıraktıktan sonra uzun bir süre aşırı bir stres yaşarlar. Uyuşturucu bağımlılığında tedavi stratejileri genellikle yoksunluk sendromlarının kontrolünü sağlamayı ve nüks ve aşermeyi azaltmayı amaçlar (49). Ayrıca, aşerme Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) madde kullanım bozuklukları tanı kriterleri biri olarak eklenmiştir (46). Bu değişiklik, aşermenin bağımlılık yapıcı madde kullanımı için latent bir özellik olduğunu, teşhis için ve klinik bir sonuç olarak oldukça faydalı olduğunu ortaya koymaktadır (50, 51). Diğer yandan detoksifikasyon tamamlandıktan sonra aşerme devam eder ve nüks oranını arttırabilir (52, 53).

2.7. Dürtüsellik

Dürtüsellik, kişinin kendisine veya başkalarına karşı olumsuz sonuçlarına bakmaksızın iç ve dış uyaranlara hızlı ve plansız tepki vermeye yatkınlık olarak tanımlanmıştır. Genel olarak dürtüsellik; motor dürtüsellik, dikkat dürtüselliliği (dikkatle ilişkili dürtüsellik) ve plan yapmama (refleks dürtüsellik) olarak 3'e ayrılır. Dikkat dürtüselliliği, daha sonradan elde edilebilecek daha büyük bir ödöl için, o an elde edilebilecek küçük ödölde vazgeçememeyi veya eldeki göreve odaklanma konusunda bozuk yeteneği tanımlar ve sabırsız aceleci kararlara yol açar (54, 55). Dürtüselliliğin motor bileşeni, duygusal, bilişsel ve davranışsal tepkileri bastıramamak (davranışsal disinhibisyonu), yani sonuçları dikkate almadan iç veya dış uyaranlara acele tepkileri ifade eder (56, 57). Plan yapmama dürtüselliliği, uzun vadede eylemleri planlamadaki başarısızlığı ve olası sonuçları dikkate almayı açıklar (54, 58-60).

MKB'de sağlıklı kontrollere göre dürtüsellik oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (61, 62). Opiyat kullanımı dürtüselliliği arttırmakta ve maddenin bırakıldığı dönemlerde madde kullanımı öncesi düzeyine dönmektedir. Bu durum

opiyat bağımlılarında dürtüsellğe yatkın olmakla birlikte dürtüsellğin kronik madde kullanımına bağılı olarak arttığına işaret etmektedir (63). Dürtüsellği fazla olan kişiler madde deneme ve maddeyi sürdürme açısından daha fazla risk altındadır. Maddeler de etkileri sonucu dürtüsellğe sebep olmakta ya da dürtüsellği arttırmaktadır. Ancak bu fark madde kullanımı ile dürtüsellik arasındaki neden sonuç ilişkisini tam olarak açıklamamaktadır (64). Madde kullanımı ile dürtüsellik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar farklı hipotezler sunmaktadır. Bu hipotezler, dürtüsellğin madde kullanımına sebep olabileceğini veya madde kullanımının dürtüsellğe sebep olabileceğidir. Yoksunluk, nüks ve tedavi bu iki hipotezden de etkilenebilir. Ayrıca cinsiyet, hormonal durum ve bağımlılığın tüm aşamalarında uyğşturucu alımını etkileyebilecek erken çevresel deneyimler gibi madde kullanımı açısından güvenlik açığı faktörleri ile dürtüsellik arasında bir ilişki olduğu diğeri bir hipotezdir (59). Madde bağımlılığı olan bireyler arasında da birden fazla maddeye bağımlı olanların, tek maddeye bağımlı olanlardan daha dürtüsel olduğu gösterilmiştir (57).

Madde kullanım bozukluğu nedeniyle tedavi görenlerde dürtüsellik ile nüks (relaps) arasında ilişki saptanmıştır. Bundan dolayı dürtüsellik üzerindeki kontrolü sağlamanın nüksü azaltabileceği ve maddenin bırakıldığı dönemin daha uzun sürmesine destek sağlayabileceği öne sürülmüştür (65).

2.8.Ghrelın

Ghrelın, esas olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir (66-69). Ghrelın ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra appetite hormone (ıştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (70). Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelın vücutta iki formda bulunur (71). Oktanil grubu içeren aktif ghrelın ve bünyesinde yağ asidi içermeyen inaktif ghrelın olarakta bilinen desaçile ghrelındır (72, 73). Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile ghrelın fizyolojik olarak aktif şekline dönüşür. Ghrelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi için ve ghrelın

reseptörlerine bağlanması için gereklidir ve açılasyon sonucunda ghrelin kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir (66). Ghrelinin ana sentez yeri tüm omurgalılarda midedir (74). Özellikle midenin fundus bölgesinde; piloris bölgesine oranla daha fazla ghrelin sentezlenmektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur. Dolaşımdaki ghrelin büyük bir kısmı mideden, %30 u ise ince bağırsak, meme ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (71, 75-77).

2.9.Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (78, 79). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (80, 81). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (82-87).

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (88). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (89).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Örnekleme

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (AMBAUM) yürütülmüştür. Araştırmaya yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı almış 51 erkek hasta dahil edilmiş, ancak 51 hastadan 15'i 7.günden önce, 8 hasta ise 7.gün ile 21.gün arasında çalışmayı tamamlamadan kendi istekleriyle klinikten ayrılmıştır. Toplam 28 hasta ise çalışmayı tamamlamıştır. Kontrol grubuna ise yaşamının herhangi bir döneminde madde kullanım ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan hasta grubuyla benzer özelliklere sahip 28 sağlıklı gönüllü erkek birey alınmıştır. Sigara kullanımının dolaşımdaki leptin seviyeleri ile negatif ilişki gösteren bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir (90). Bu nedenle çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller sigara kullananlar arasından seçilmiştir.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- a) 18 yaş üstünde ve 65 yaş altında olma,
- b) DSM-5 opiyat kullanım bozukluğu ölçütlerinin karşılanmasıdır.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- a) 18 yaş altı ya da 65 yaş üstünde olması,
- b) Kronik bir rahatsızlığının bulunması (kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi)
- c) DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme sonuçlarına göre opiyat kullanım bozukluğuna eşlik eden herhangi bir major bir psikiyatrik bozukluk tanısının olması (şizofreni, bipolar duygulanım bozukluğu, major depresyon vb.)
- d) Geçirilmiş mide operasyonu öyküsü
- e) Vagotomi uygulanım öyküsü
- f) Endokrin bir hastalığının olması
- g) Kanama bozukluğunun olması (karaciğer hastalığına bağlı ya da birincil olanlar)
- h) Metabolizmayı etkileyen bir ilacın kullanılması,

i) Mevcut durumda psikiyatrik hastalık sebebi ile ilaç kullanıyor olması

Uygulama

Çalışma için 08.08.2018 tarihinde 555 karar no ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Bireyler araştırma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş olup çalışma içeriğinde isminin kullanılmayacağı, her türlü kişisel bilginin gizli kalacağı, çalışmaya katılmaktan çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçebileceği, çalışmaya katılmama ya da çalışmaya katılmaktan vazgeçme sebebiyle tedavi programında herhangi bir etkilene olmayacağı bireylere anlatıldı ve gönüllü katılım belgesi imzalatıldı.

Hasta Grubuna;

- Sosyodemografik Veri Formu,
- Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID-I),
- Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11)
- Madde Aşırma Ölçeği (MAÖ)
- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) uygulandı.

Kontrol grubu ile de bir defa görüşme yapıldı ve;

- Sosyodemografik Veri Formu,
- Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID I)
- Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11)
- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) uygulandı.

Leptin ve ghrelin (açıl ve unaçıl formu) düzeyleri birinci gün, detoks tedavisinin sonlandığı yedinci gün ve 21. günde olmak üzere toplam üç kez kan örneği alınarak ölçüldü. Kontrol grubundan ise leptin ve ghrelin (açıl ve unaçıl formu) düzeyleri için bir kez kan alındı. Kan numuneleri en az 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08.00-08.30 saatleri arasında alındı. Kan alımından en az 2 saat öncesine kadar sigara içmemeleri sağlandı. Leptin ve ghrelin (açıl ve unaçıl formu) için alınan kan örnekleri 30 dakika içinde 4000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra kapaklı tüplere konularak analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Serum leptin

düzeyleri ELISA yöntemi (Human Leptin LEP ELİSA Kit, YL BIONT, Shanghai) ile ölçüldü. Acyl ghrelin düzeyleri ELISA yöntemi (Human Acylated ghrelin(AG) ELISA kit, YL BIONT, Shanghai) ile ölçüldü. Unacylated ghrelin düzeyleri ELISA yöntemi (Human unacylated ELİSA kit, YL BIONT, Shanghai) ile ölçüldü. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda leptin ve acyl ghrelin için ng/ml ve unacylated ghrelin için ng/L olarak hesaplandı.

Veri toplama araçları

Sosyodemografik veri formu: Sosyodemografik ve klinik verileri toplamaya yönelik araştırmanın amacına uygun olarak araştırmacılar tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bilgi toplama aracıdır. Bu form yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, iş durumu, askerlik durumu, sigara ve alkol kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı ve kullanım yöntemi, bu maddeleri kullanım dozu ve süresi, adli ceza alıp almadığı, cezaevine girip girmediği, intihar girişimi, self mutilatif davranış öyküsü, damar yolu ile bulaşan hastalık, bilinen bedensel hastalık öyküsü olup olmadığı sorularını içermektedir.

DSM-IV ölçütlerine göre Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): SCID-I, DSM-IV e göre major eksen I patolojilerini saptamak için geliştirilmiş bir yarı yapılandırılmış görüşmedir (91).

Barratt Dürtüsellik Ölçeği (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11, BDÖ): Barratt Dürtüsellik Ölçeğinin ilk versiyonu Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir (92). Günümüzde kullanılan Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BİS-11) ise; 1995 yılında Patton ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (55). Ölçek; dürtüsellliği değerlendirmede kullanılan hasta tarafından doldurulan bir öz bildirim ölçeğidir. Otuz maddeden oluşur ve kendi içinde üç alt ölçeği vardır: dikkatsizlik, motor dürtüsellik ve plan yapmama. Değerlendirilirken plan yapmama, dikkat, motor dürtüsellik ve toplam puan olmak üzere 4 farklı alt puan elde edilir. Toplam BDÖ-11 skoru ne kadar yüksekse kişinin dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (93).

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ): Bu ölçek Zigmonda ve Snaith tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (94). Anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içeren bir öz bildirim ölçeğidir. 7'si depresyon, 7'si de anksiyete belirtilerini içeren toplam 14 sorudan oluşmaktadır. Yanıtlar 4'lü Likert biçimde değerlendirilmektedir ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Yatarak tedavi gören hastalarda emosyonel durumdaki değişiklikleri saptama amacı ile kullanılmaktadır. Her iki alt ölçek için '7 ve aşağısı' hasta olmayan, '8-10' normal sınırdaki hasta ve '11 ve yukarısı' için belirgin hasta değerlendirmeleri yapılmaktadır. Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik çalışması 1997 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95).

Penn Madde Aşırme Ölçeği (MAÖ): Aşırmenin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan 5 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Madde almak ile ilgili düşüncelerin sıklığı, yoğunluğu ve süresinin yanısıra içmeye direnebilme yeteneği de bu ölçekle değerlendirilir. Son maddede yanıtlayan kişiden son hafta için bir ortalama vermesi istenir. Her bir madde 0 ile 6 arasında puanlanır (96). Ölçeğin Türkçe versiyonu yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlılarında geçerli ve güvenilir bulunmuştur (97). Ölçek daha sonra da madde aşırmesini değerlendirme amacı ile revize edilmiştir (98).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS Statistics 22 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-smirnov ve Shapiro-wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki kıyaslamalarda Independent Samples Test, normal dağılıma uymayan gruplar arasındaki kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi kıyaslamalarda Friedman ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama ve standart sapmaları verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

4. BULGULAR

DSM-5 tanı ölçütlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı konulan 51 hasta çalışmaya dahil edildi. 51 hastadan 15'i 7. günden önce, 8 hasta ise 7. gün ile 21. gün arasında çalışmayı tamamlamadan kendi istekleriyle klinikten ayrıldılar. Toplam 28 hasta çalışmayı tamamladı. 28 hastanın ve eşleştirilmiş 28 kişilik sağlıklı kontrol grubunun verileri değerlendirildi.

Araştırmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller erkekti. Araştırmaya katılan opioid kullanım bozukluğu olan hastaların ortalama yaşı $26,04 \pm 3,95$ 'ti. Araştırma grubunun %85,7'si (n:24) bekar, %10,7'si (n:3) evli, % 3,6'sı (n:1) boşanmış veya dul idi. Araştırmaya katılanlardan % 3,6'sı (n:1) ilkokul, % 46,4'ü (n:13) ortaokul, % 46,4'ü (n:13) lise, % 3,6'u (n:1) üniversite mezunuydu. Araştırma grubunu oluşturan kişilerden %21,4'ü (n:6) çalışıyordu ve ortalama 571 tl aylık gelirleri vardı. Kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması $26,07 \pm 4,64$ 'tü. %71,4'ü bekar (n:20), %25,0'i evli (n:7) ve %3,6'sı (n:1) boşanmıştı. %17,9'u (n:5) ortaokul, % 35,7'si (n:10) lise, % 46,4'ü (n:13) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunu oluşturan kişilerden %85,7'si (n:24) çalışıyordu ve ortalama 2846 tl aylık gelirleri mevcuttu (Tablo 4.1).

Hasta grubunda 24 kişi askerlik yapmış olup bunlardan 2 kişi askerde disiplin cezası aldığını bildirdi. Kontrol grubunda ise 15 kişi askerlik yapmış olup hiçbiri disiplin cezası almadığını bildirdi.

TABLO 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri

	Hasta	%	Kontrol	%
<u>Medeni durum</u>				
Bekar	24	85,7	20	71,4
Evli	3	10,7	7	25,0
Boşanmış,dul	1	3,6	1	3,6
<u>Çocuk</u>				
Yok	25	89,3	24	85,7
Var	3	10,7	4	14,3
<u>Eğitim durumu</u>				
İlkokul	1	3,6	0	0
Ortaokul	13	46,4	5	17,9
Lise	13	46,4	10	35,7
Üniversite	1	3,6	13	46,4
<u>İş durumu</u>				
Çalışmıyor	22	78,6	4	14,3
Çalışıyor	6	21,4	24	85,7
<u>Askerlik durumu</u>				
Yapmamış	4	14,3	13	46,4
Yapmış	24	85,7	15	53,6
<u>Kendine zarar verme davranışı</u>				
Yok	22	78,6	27	96,4
Var	6	21,4	1	3,6
<u>Dövme</u>				
Yok	20	71,4	22	78,6
Var	8	28,6	6	21,4

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKI) özellikleri Independent Samples Test ile karşılaştırıldı. Yaş, ağırlık, boy ve VKI özellikleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.2).

TABLO 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta N:28 Ort±S.D.	Kontrol N:28 Ort±S.D.	p*
Yaş (yıl)	26,04±3,95	26,07±4,64	0,975
Ağırlık (kg)	69,38±10,77	70,36±9,18	0,715
Boy (cm)	175,89±5,71	178,11±6,31	0,174
VKI (kg/m²)	22,36±2,78	22,15±2,47	0,765

* **Independent Samples Test. VKI: Vücut kitle indeksi.**

Hastaların VKI ortalaması yoksunluğun 1. gününde 22,36±2,78 kg/m², 7. gününde 23,03±2,99 kg/m², 21. gününde 23,17±2,88 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun VKI ise 22,15±2,47 kg/m² hesaplanmıştır. Hastaların opiyat kullanımını bıraktıktan sonra 1.günde hesaplanan VKI ile 7.günde hesaplanan VKI ve 1.günde hesaplanan VKI ile 21.günde hesaplanan VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Yoksunluğun 1. gününde hesaplanan VKI değeri diğerlerinden daha düşük tespit edildi (p:0,000). Ayrıca, hastaların yoksunluğun 21. gününde hesaplanan VKI ile 21.günde ölçülen unacylated ghrelin plazma seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu (r= -0,400).

Hasta grubunun eroine başlama yaşı ortalama 19,43±3,02 yıl, eroin kullanım dozu ortalama 1,07±0,56 gr/gün idi. % 75,00'i (n:21) folyo, %17,9'u (n:5) damar içi ve %7,1 (n:2)'i hem folyo hem damar içi yöntemiyle madde kullanıyordu. Eroin kullanım süreleri ortalama 6,61±4,52 yıl, aylık madde masrafı 2171 tl idi.

Eroin kullanımı olan grupta sigaraya başlangıç yaş ortalaması 15,93±2,07 yıl, sigara kullanım miktarı 20,36±5,76 adet/gündü; kontrol grubunda ise sigaraya başlangıç yaş ortalaması 18,39±4,04 yıl, sigara kullanım miktarı 17,86±6,73 adet/gündü. Hasta grubunda sadece 5 hasta alkol kullanımı olduğunu, kontrol grubunda ise 6 hasta alkol kullanımı olduğunu bildirdi, ancak hiçbirine DSM-5 tanı kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı konmadı. Hasta grubundan 20 kişi

geçmişinde esrar kullanım öyküsü olduğunu, 12 kişi kokain kullanım öyküsü olduğunu, 14 kişi uyarıcı madde (ekstazi, bonzai, LSD vb) kullanım öyküsü olduğunu bildirdi. Kontrol grubunda madde kullanım öyküsü bulunan kimse yoktu. Ayrıca, hasta grubundan üç kişinin ailesinde madde kullanım bozukluğu olan birey bulunmaktaydı.

İki hastada intihar girişim öyküsü, altı hastada self mutilatif davranış öyküsü, sekiz hastada dövme, 14 hastada adli olay öyküsü, altı hastada cezaevine girme öyküsü mevcuttu. Ayrıca, altı hastada Hepatit C virüsü enfeksiyonu vardı. Kontrol grubunda bir kişide self mutilatif davranış öyküsü, altı kişide dövme bulunmaktaydı.

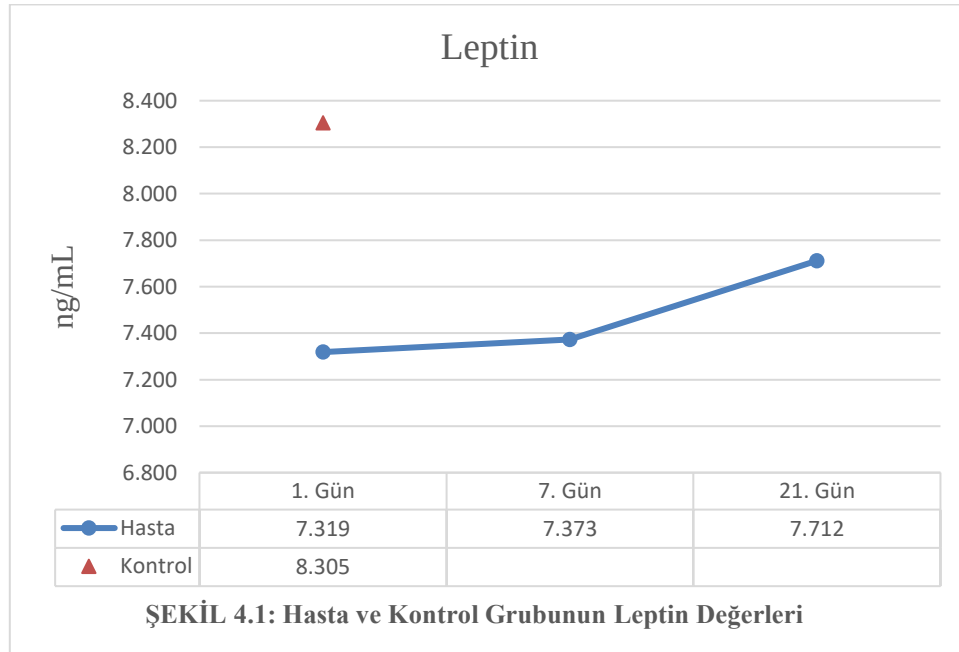
Tablo 4.3'te görüldüğü gibi hasta grubunun plazma leptin seviyesi yoksunluğun 1. gününde ortalama $7,319 \pm 3,585$ ng/mL, 7. gününde ortalama $7,373 \pm 3,670$ ng/mL, 21. gününde ortalama $7,712 \pm 5,361$ ng/ml olarak ölçüldü. Plazma acyl ghrelin seviyeleri yoksunluğun 1. gününde ortalama $2,236 \pm 1,233$ ng/ml, 7. gününde ortalama $2,195 \pm 1,125$ ng/mL, 21. gününde ortalama $2,261 \pm 1,580$ ng/mL olarak ölçüldü. Plazma unacylated ghrelin seviyeleri yoksunluğun 1. gününde ortalama $361,023 \pm 239,737$ ng/L, 7. gününde ortalama $318,285 \pm 177,241$ ng/L, 21. gününde ortalama $329,639 \pm 131,470$ ng/L olarak ölçüldü. Kontrol grubunun plazma leptin seviyeleri ortalama $8,305 \pm 4,744$ ng/ml, plazma acyl ghrelin seviyeleri ortalama $2,437 \pm 1,031$ ng/ml, plazma unacylated ghrelin seviyeleri ortalama $346,490 \pm 155,442$ ng/L ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin herbiri ayrı ayrı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastaların ve kontrol grubunun leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin kan plazma seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

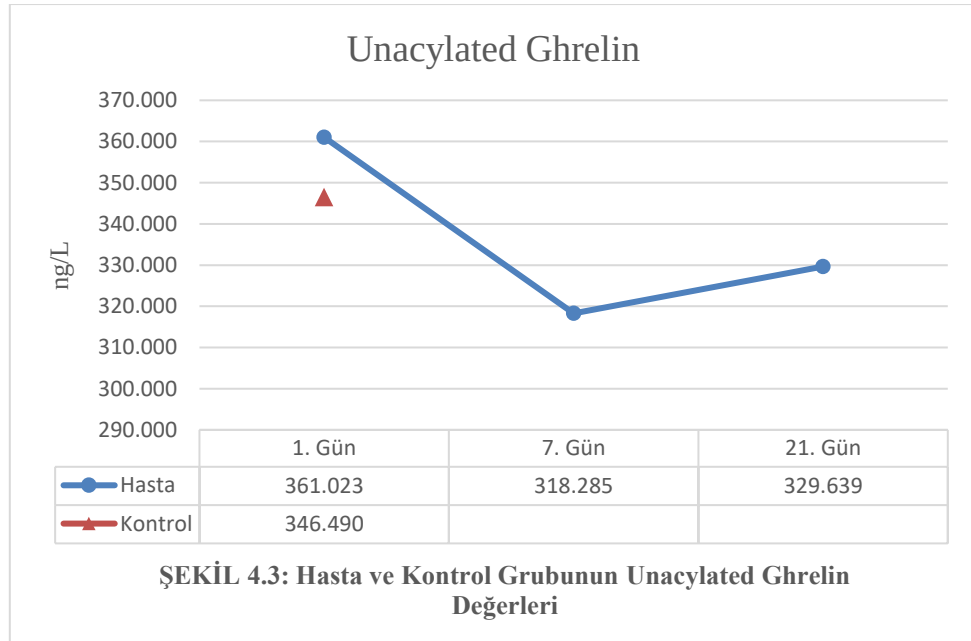
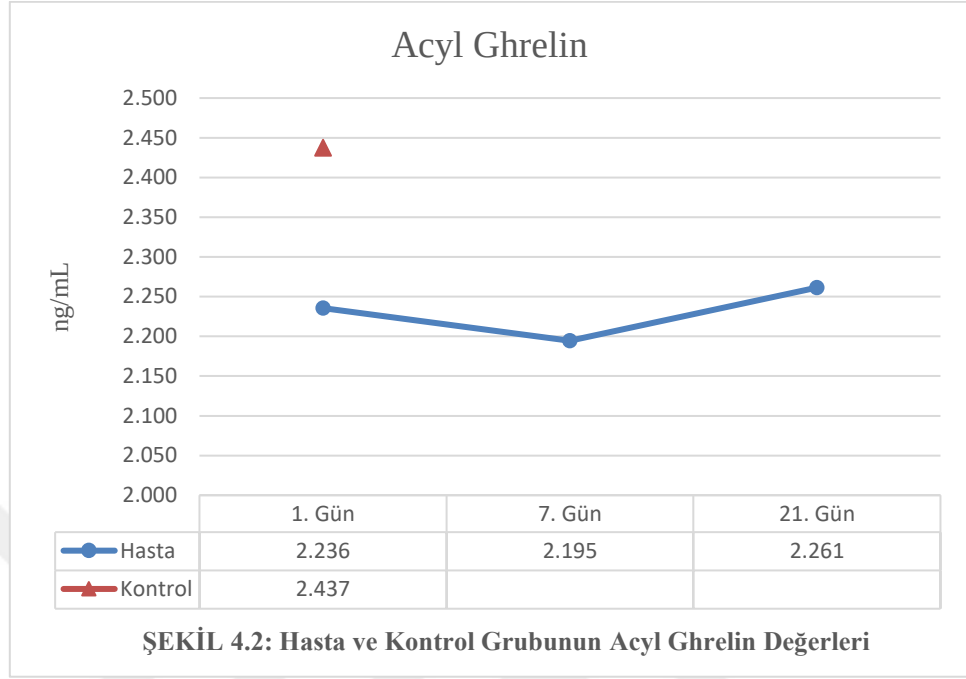
TABLO 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Hasta Ort±S.D.	Kontrol Ort±S.D.	p*
Leptin 1 (ng/ml)	7,319±3,585	8,305±4,744	,287
Leptin 7 (ng/ml)	7,373±3,670	8,305±4,744	,544
Leptin 21 (ng/ml)	7,712±5,361	8,305±4,744	,342
Acyl ghrelin 1 (ng/ml)	2,236±1,233	2,437±1,031	,225
Acyl ghrelin 7 (ng/ml)	2,195±1,125	2,437±1,031	,245
Acyl ghrelin 21 (ng/ml)	2,261±1,580	2,437±1,031	,179
Unacylated ghrelin 1 (ng/L)	361,023±239,737	346,490±155,442	,694
Unacylated ghrelin 7 (ng/L)	318,285±177,241	346,490±155,442	,310
Unacylated ghrelin 21 (ng/L)	329,639±131,470	346,490±155,442	,909

* Mann-Whitney U testi.

Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te hasta ve kontrol grubunun leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin plazma seviyelerinin günlere göre değişimleri grafik olarak verilmiştir.





TABLO 4.4. Hastaların Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Plazma Seviyeleri

Yoksunluk	Leptin (ng/ml) Ort±S.D.	Acyl ghrelin (ng/ml) Ort±S.D.	Unacylated ghrelin (ng/L) Ort±S.D.
1. Gün	7,319±3,585	2,236±1,233	361,023±239,737
7. gün	7,373±3,670	2,195±1,125	318,285±177,241
21.gün	7,712±5,361	2,261±1,580	329,639±131,470
p*	,965	,898	,991

*Friedman Test

Tablo 4.4'te görüldüğü gibi hastalarda plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin üç farklı zamandaki ölçümü Friedman Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,005$).

Kontrol grubunun ve hastaların yoksunluğun 1. gününde HADÖ skorları Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Hastaların anksiyete ve depresyon skorları yoksunluğun birinci gününde yüksek bulunmuştur, ancak hiçbir hastaya DSM-5 tanı kriterlerine göre anksiyete bozukluğu veya depresif bozukluk tanısı konmamıştır. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği değerlendirildiğinde hasta grubunda yoksunluğun 1. gününde uygulanan HADÖ depresyon ve anksiyete skorları arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulundu. İkisinin de hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

TABLO 4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun HADÖ Skorları Karşılaştırılması

	Hasta Ort. ±S.D. N: 28	Kontrol Ort. ±S.D. N: 28	p*
HAÖ	8,82±3,76	4,71±2,97	0,000
HDÖ	9,86±3,10	4,50±3,91	0,000

* Mann-Whitney Test. HAÖ: Hastane anksiyete ölçeği. HDÖ: Hastane depresyon ölçeği

Hasta ve kontrol grubunun BDÖ skorları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Hastaların yoksunluğun 1. gününde BDÖ toplam skoru 66,75±7,91, 7. gününde 63,75±10,97, 21. gününde 61,25±11,31 hesaplandı. Hastaların BDÖ skorları

değerlendirildiğinde kontrol grubu ile hasta grubunda yoksunluğun 1. gününde uygulanan BDÖ bütün alt ölçek (dikkat dürtüsellliği, motor dürtüsellik, plan yapmama) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Hasta grubunda yoksunluğun 1. gününde uygulanan BDÖ toplam puanları ve bütün alt ölçek puanları kontrol grubundan daha yüksekti. Ek olarak, hastaların BDÖ skorları Friedman Test ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Buna göre, yoksunluğun 1. gününde BDÖ skorları ve yoksunluğun 21. gününde BDÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve yoksunluğun 1. gününde BDÖ skorları daha yüksekti.

TABLO 4.6. Hasta ve Kontrol Grubunun BDÖ Skorları

	HASTA	KONTROL	p*
	Ort. ±S.D.	Ort. ±S.D.	
Barrat Dikkat Dürtüsellliği	30,43±4,98	26,54±7,42	,002
Barrat Motor Dürtüsellliği	14,68±2,07	12,68±2,75	,003
Barrat Plan Yapmama	21,64±2,96	20,07±2,91	,017
BDÖ TOPLAM (1.GÜN)	66,75±7,91	59,29±11,67	,001

* Mann-Whitney U Test. BDÖ: Barrat Dürtüsellik Ölçeği.

Hastaların Penn MAÖ skorları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Penn MAÖ toplam puanları ortalaması yoksunluğun 1. gününde 17,21±6,66, 7. gününde 8,82±7,87, 21.gününde 4,32±4,16 hesaplanmış olup 3 dönemdeki aşerme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Buna göre, yoksunluk dönemi boyunca 3 farklı zaman diliminde ölçülen aşerme skorları giderek azalmıştı. Leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin plazma seviyeleri ile aşerme skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.8).

TABLO 4.7. Hastaların Penn Madde Aşerme Ölçeği Skorları

	1.gün	7.gün	21.gün
	Ort. ±S.D.		
Sıklık	2,93±1,654	1,57±1,794	0,86±1,044
Yoğunluk	4,21±1,475	2,07±1,844	0,89±0,875
Süre	2,46±1,815	1,36±1,789	0,61±0,875
Direnme	4,07±1,824	2,18±1,982	1,29±1,243
Genel aşerme	3,54±1,666	1,64±1,638	0,68±0,723
Toplam	17,21±6,658	8.82±7.874	4.32±4.164

TABLO 4.8. Hastaların Yoksunluğun 1., 7. ve 21. Günlerde Ölçülen Plazma Leptin, Acyl Ghrelin ve Unacylated Ghrelin Seviyeleri ile Aşerme Skorları Arasındaki Korelasyonlar

Penn Madde Aşerme	1. Gün	7. Gün	21. Gün
	r	r	r
Leptin (ng/ml)	,018	,096	,127
Acyl ghrelin (ng/ml)	,072	,118	,130
Unacylated ghrelin (ng/L)	,028	,061	,033

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin değerlerinin günler içindeki değişimi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda opiyat kullanım bozukluğu olanlarda yoksunluk döneminde durum belirleyici biyolojik bir belirteç olarak düşünülen leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin kan plazma seviyeleri arasında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yine, leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin kan plazma seviyeleri ile aşerme arasında korelasyon bulunmamıştır.

Vücut ağırlığı ile aktif madde kullanımı arasındaki ilişki zayıf olmakla birlikte, madde kullanım bozukluğu tanısı sonrası iyileşen hastaların kilo alma riski taşıdığına dair kanıtlar vardır. Madde bağımlılığı tanısı konan yoksunluk dönemindeki hasta örneklerinde %65'inin aşırı kilolu olduğu bildirilmiştir. Yüzde altmışında madde kullanımını bıraktıktan sonra 9 kg ya da daha fazla ağırlık değişikliği bildirilmiştir (99). Eroin detoksifikasyon ve opiat replasman tedavileri sıklıkla kilo alımı ile ilişkilidir. Altı aylık bir süre boyunca metadon ve naltrekson tedavilerinde kilo değişiminde 4,5 kg'lık artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kilo alımı tedaviler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (100). VKI artış paternleri de uzun vadeli çalışmalarda incelenmiştir. Metadon tedavisi alan eroin kullanım bozukluğu olan hastalar için bir yıl boyunca VKI'nde yalnızca küçük artışlar bildirilmiştir (101). Metadonla tedavi edilen 42 hastada 4 yıllık bir süre boyunca yıllık ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk (7.5 kg) ve ikinci (2.5 kg) yılda kilo alımında önemli artışlar olduğu ve geri kalan yıllarda ağırlıkların sabit kaldıkları saptanmıştır (102). Bizim çalışmamızda da 21 günlük yoksunluk döneminde hastalarda VKI'nde artış olduğu saptanmıştır. Hastaların opiyat kullanımını bıraktıktan sonra 1.günde hesaplanan VKI ile 7.günde hesaplanan VKI ve 1.günde hesaplanan VKI ile 21.günde hesaplanan VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup yoksunluğun 1.gününde hesaplanan VKI değeri diğerlerinden daha düşük hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada, opiyat kullanım bozukluğu ile tedavi görenler sağlıklı beslenme davranışlarını

göstermektedir. Çok büyük miktarda tatlı ve çok düşük miktarda karmaşık karbonhidrat, balık ve bitkisel yağ alımı olduğu görülmüştür. Bu, özellikle tedavinin başlangıcında görülmüş, daha sonra bu olumsuz beslenme alışkanlıkları değişmiş ancak istenen seviyeye gelmemiştir (103).

Yiyecek tüketimi ile uyuşturucu madde kullanımı arasında önemli bağlantılar bulunmaktadır. Aslında beyinde, yeniden yeme ve madde kullanımının güçlendirilmesinden sorumlu olan ortak mekanizmalar vardır. Bir davranışa olan bağımlılığın başka bir bağımlılığı etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Aktif madde kullanımı, normal (hatta düşük) vücut ağırlığı ile ilişkilidir, ancak madde kullanımı bırakıldıktan sonra, yiyecek tüketimi artması ve kilo alımı olabilir (104). Beyin görüntüleme çalışmalarında, obez ve opiyat kullanım bozukluğu olan kişilerde striatal dopamin işlevinde, yiyecek ve uyuşturucu maddelere karşı benzer işlev bozukluğu olduğunu gösterilmiştir (105). Bu veriler iştah ve yeme ile ilişkili olan hormonların plazma seviyelerinde kilo alımı ve iştah artışı sonrası değişebileceğini göstermektedir. Eroin kullanım bozukluğu ile tedavi edilen hastalarda artan iştah, kilo artışı ve VKI ile bu hormonların seviyesinde değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan, madde kullanım bozukluğu nörobiyolojik temeline ilişkin bilgilerimiz sınırlıdır. Madde kullanım alışkanlıkları; stres, iştah, uyku, kaygı ve cinsellik ile kesişmektedir. Bu fizyolojik güdüler ağırlıklı olarak endokrin yollarla düzenlenir. Bu nedenle, hormonal sistemlerin madde kullanım bozukluklarının başlamasında veya sürdürülmesinde rol oynayıp oynamadığının incelenmesi anlamlı olacaktır. Hormonlar, nesnel olarak ölçülebilen ve izlenebilen dolaşımdaki bileşiklerdir. Bu nedenle, bağımlılıktaki rolleri hakkında artan bir bilgi birikimiyle hormonlar, madde kullanım bozukluğu yatkınlığını veya prognozunu ölçmek için potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Benzer şekilde, bu yollar madde kullanım bozukluğu için güvenli ve yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesi için araştırılabilir (106). Detoksifikasyondan sonra ortaya çıkan nörobiyolojik değişiklikler, uyuşturucu kullanımına neden olan nüks mekanizmalarından biri olabilir (107, 108). Eroin bağımlılığının tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun, bir süreliğine temiz kaldıktan

sonra uyuşturucu kullanımına nüksetme oranının yüksek olmasıdır. Opiyat çekilmesinin ardından, aşırma ve ruh hali değişiklikleri gibi uzun süren belirtiler, somatik çekilme belirtileri kaybolduktan sonra bile devam edebilir (3, 109). Bu nedenle, nüksün ve onun önlenmesinin nörobiyolojik temeli, bağımlılık araştırmalarında büyük ilgi görmektedir.

Leptin, öncelikle yağ dokusunda adipositler tarafından üretilir (8). Plazma leptin konsantrasyonu, vücut yağ yüzdesiyle ilişkilidir ve genellikle obez kişilerde artar. İnsanlarda diyetle bağlı kilo kaybı, plazma leptin konsantrasyonunda bir azalmaya neden olur (110, 111). Ağır malnütrisyonlu anoreksiya nervoza hastaları da oldukça düşük leptin seviyelerine sahiptir. Bu hastaların kısmi kilo alımından sonra leptin seviyeleri önemli bir artış göstermektedir (112). Çalışmamızda da opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminde günler içinde kilo artışı olmuştur, ancak hastaların plazma leptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Buna göre, opiyat kullanım bozukluğu olanlarda yoksunluk döneminde plazma leptin seviyelerinin ağırlık dışındaki faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir.

Leptinin nükleus akkümbeşte dopamin transmisyonuna etkisi ve yeme davranışı boyunca ortaya çıkan ödül süreci üzerine olan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, VTA'nın ödül yolağında oynadığı önemli rol göz önüne alındığında; VTA'da leptin aracılıklı dopamin aktivitesinin, bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici etkisini arttırdığı ve hem yeme hem de bağımlılık ile ilişkili davranışları ortaya çıkarmada etkili olduğu tahmin edilmektedir (113-115). Bunlara ek olarak, leptinin stres yanıtlarını, bağımlılık davranışlarındaki rolünü açıklayan bir mekanizma olarak önerilen hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen aracılığıyla düzenlediği bulunmuştur (116).

Ghrelinin ise, başlıca mideden salınır, iştahı ve lipogenezi indükler (23). Ödül işleminde dopamin geçişini modüle ettiği öngörülmektedir. Ayrıca, ghrelin stres yanıtlarını ve kaygılarını düzenleyen HPA eksenle etkileşime girmektedir. Ghrelinin

hem ödöl süreci hem de stres yollarıyla etkileşiminin, bağımlılık davranışlarındaki rolünü açıkladığı düşünülmektedir (117).

Leptinin ve opiyat aşerme ilişkisinin araştırıldığı insan çalışması sınırlı sayıdadır. Ancak, leptinin alkol bağımlılarındaki rolü ve aşerme ile ilişkisi çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır. Geisel ve ark. tarafından yapılan çalışmada, alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla leptin plazma düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır ve aşerme ile leptin plazma düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (118). Wurst ve ark. yaptığı çalışmada, alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde ve remisyonda olan leptin seviyeleri açısından anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (119). 70 alkol kullanım bozukluğu olan hastada ise leptin düzeyleri ile alkol aşermesi negatif ilişkili bulunmuştur (120). Buna benzer şekilde çift kör, plasebo kontrollü bir insan laboratuvar çalışmasında, ağır içici olan alkol bağımlılarında eksojen intravenöz ghrelin uygulamasının serum leptin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve leptin seviyelerinde ghrelin kaynaklı değişikliklerin alkol aşermesi ile negatif şekilde korele olduğu tespit edilmiştir (121). Detoksifikasyon tedavisi için başvuran 156 erkek ve 33 kadın alkol bağımlılığı olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada, leptinin her iki cinsiyette de alkol aşermesiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (122). Alkol bağımlılığı kriterlerini karşılayan 25 hastanın, alkolü bıraktıktan sonraki yoksunluk ve aşerme açısından değerlendirilmesinin sonucunda, leptinin ve ghrelinin alkol bağımlı hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hormon düzeyleri alkol yoksunluk skorları ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir, ancak yoksunluktan sonra aşerme skorları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, stres hormonlarından bağımsız bir şekilde madde bağımlılığı ve aşerme yollarında leptin ve ghrelin rol oynuyor gibi görünmektedir (123). Alkol bağımlılığı olan ve yatarak tedavi gören 164 hastada yapılan çalışmada, LEP gen promoter bölgede DNA metilasyonunun daha yüksek olması ile yoksunluk sırasında leptin serum seviyelerinin ve aşermenin azalması arasında ilişki bulunmuştur (124). Leptin ile

yapılmış olan alkol bağımlılarındaki çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir.

104 crack kokain bağımlılığı olan kadın hastalarda yapılan çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında leptin plazma seviyeleri daha düşük kalmasına rağmen, yoksunluk dönemi boyunca leptin plazma seviyeleri artış göstermiştir (125). Nukleus akumbens çekirdeğine bilateral leptin enjeksiyonu sonrası sıçanlardaki akut kokaine bağlı lokomotor aktivitesi araştırılmıştır. Nukleus akumbens çekirdeğine eksojen olarak enjekte edilen leptinin, akut kokainin neden olduğu lokomotor aktiviteyi bozduğu bulunmuştur (126). Antropometrik veriler, uyuşturucu kullanım profilleri ve leptin serum seviyeleri, 40 crack-kokain kullanıcısının kesitsel bir çalışmasında değerlendirilmiştir. Leptin, crack kokain kullanım şiddeti ile ters bir korelasyon göstermektedir (127). Kokain bağımlılığı tanısı olan 43 hastada detoksifikasyona başlamadan önce ve temiz kalındıktan 14 gün sonra leptin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bazal leptin seviyeleri ile karşılaştırıldığında, plazma leptin konsantrasyonları 14 günlük kokain yoksunluğundan sonra önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışma, plazma leptin konsantrasyonları ile kokain aşermesi ve kullanımı arasında potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Kokain bağımlılığı için tedavi görmek isteyen hastalarda periferik leptin konsantrasyonları ile kokain için kendi kendine bildirilen aşerme arasında pozitif bir ilişki olduğu yönündedir. Ancak Bu bulgular sadece başlangıçta hastalar detoksifikasyon programına başlamadan önce gözlenmiştir, 14 gün yoksunluktan sonra takipte gözlenmemiştir (17).

Eroin kullanımı ile leptin seviyelerinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Ratlarda, yapılan çalışmalarda ayaktan şok verilmesinin eroin arama davranışını artırdığı gösterilmiştir. Akut bir günlük yemek kısıtlamasının eroin arama davranışını güçlü bir şekilde yeniden başlattığı görülmüştür. Ratlar 8-10 gün boyunca günde 3'er saat 3 seans ile eroin kullanımında eğitilmiş ve sonraki 10-13 gün boyunca bu davranış aktif kola basıldığında eroin verilmemesiyle söndürülmüştür. Son olarak ratlar deney 1'de 1 günlük yemek kısıtlanması veya deney 2'de aralıklı ayaktan elektroşok veya eroin enjeksiyonuna maruz bırakılmıştır. Deney 1'de 1 günlük yemek

kısıtlaması sonrası leptin verilmeyen ratlarda, leptin verilen ratlara göre eroïn arama davranışında artış olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deney 2’de ise eroïn enjeksiyonu veya aralıklı ayaktan elektroşok verilmesine baēlı eroïn arama davranışındaki artışta leptin verilmesinin herhangi bir baskılayıcı etkisi bulunmamıştır. Bu veriler akut yemek kısıtlamasının leptin aracılı bir mekanizmayla eroïn arama davranışını başlattığını gösterirken, eroïn verilmesinin veya elektroşok sonrası streste leptinden baēımsız bir mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir (21).

Bizim çalışmamızda plazma leptin seviyeleri açısından, opiyat kullanım bozukluğu olanlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük plazma leptin değerleri tespit edilmiştir. Eroïn baēımlılığı olan 12 hastada bir yıllık metadon tedavisi öncesi ve sonrasında, yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 20 sağlıklı birey grubuyla yağ dokusu türevi hormon leptinin dolaşımdaki konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Leptin ve çözünür leptin reseptörü düzeyleri, sağlıklı bireylere göre baēımlı grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bir yıl metadon bakımı tedavisi sonrası serum leptin seviyeleri artış göstermiş ve normalize olmuştur (128). Yaş ortalaması 27.1 olan 14 eroïn baēımlısı birey ve 17 sağlıklı kontrol ile yapılan başka bir çalışmada ise eroïn kullanım bozukluğu olanlar ve kontrol grubu arasında serum leptin düzeylerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bir yıl metadon bakımı tedavisi sonrası, serum leptin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükselmiştir (22). Eroïn baēımlılarında leptin seviyelerinin araştırıldığı bu iki çalışmada da, leptin düzeylerinin metadon bakım tedavisi sonrası artış gösterdiği ortaya konmuştur, ancak leptin seviyeleri ile aşırme arasında ilişki olup olmadığına bakılmamıştır. Bu çalışmalarda leptin seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Baēımlılarda hipoleptinemiye yol açabilecek olası bir faktör kortizol seviyelerinin düşmesidir (129). Çünkü, glukokortikoidler insan adipoz dokusunda leptin ekspresyonunun güçlü uyarıcılarıdır ve eksiklikleri sonucunda leptin seviyeleri düşebilir (130, 131). Ayrıca, çalışmamızda da yoksunluk döneminde

kilo değişimi olmasına rağmen leptin seviyelerinde değişiklik olmaması leptin üretiminin eroin veya metabolitlerinden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda opiyat kullanım bozukluğu olanlarda opiyat kullanımını bırakmanın 21 günü boyunca aşerme, anksiyete ve depresyon skorları azalmıştır. Leptin seviyeleri ile aşerme, anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. On iki eroin bağımlısı ve sekiz sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, eroin bağımlılarında görülen nöroendokrin değişiklikler ve self-report eroin aşermesi, anksiyete ve depresyon, madde kullanımını bırakmanın ilk ayında bizim çalışmamıza benzer şekilde farklı günlerde (3., 10. ve 30. günlerde) değerlendirilmiştir. İlaçların endokrin seviyeler üzerindeki etkilerini en aza indirmek için katılımcılar, ilaç almadan eroin detoksifikasyonuna başlamışlar ve iyileştirme süresince 8-36 saat boyunca ilaçsız kalmışlardır. Kişisel olarak bildirilen eroin aşermesi, anksiyete ve depresyon skorları madde kullanımını bırakmanın ilk ayı boyunca yavaş yavaş azalmıştır. Bağımlılarda leptin düzeyleri, erken yoksunluk dönemi boyunca (3. ve 10. günlerde) kontrol grubunun düzeylerine göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır, ancak 30. günde normalleşmiştir. Leptin plazma seviyeleri ile aşerme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, depresyon ve anksiyete skorları arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir (6). 16 eroin kullanım bozukluğu olan hasta ve 8 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada ise, 30 gün boyunca hastalar ilaçsız olarak takip edilmiş ve 3., 10. ve 30. günde 3 er saat arayla 8 kez kan alınmış ve leptinin sirkadiyen ritmine bakılmıştır. Leptin seviyelerinde kortizolden bağımsız olarak 3. ve 10. günde kontrol grubuna göre düşük bulunurken 30. günde leptin seviyelerinin normalleştiği gözlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubunda leptinin sirkadiyen ritmi olduğu tespit edilmiştir. Ancak, hasta grubunda 3. ve 10. günlerdeki leptinin sirkadiyen ritminde kontrol grubuna göre bozulmalar tespit edilmiş, 30. günde sirkadiyen ritim normalleşmiştir (132). Bizim çalışmamızda 21 günlük yoksunluk döneminde ölçülen plazma leptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmalarda, opiyat yoksunluk döneminde plazma leptin seviyelerinde farklı sonuçlar tespit edilmiştir.

Ghrelin reseptörü (GHS-R1A) antagonisti JMV2959'un, mezolimbik dopamin sisteminin morfine bağıli aktivasyonu üzerindeki etkisi farelerde incelenmiştir. Ayrıca, JMV2959 uygulamasının ödül ile ilgili alanlarda opioid peptid seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Mevcut deney dizisinde, periferik JMV2959 uygulamasının, opiyat kullanımına bağıli dopamin aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (133). Ghrelin reseptör antagonisti verilen ratlarda nukleus akumbensta dopamin ve dopamin metabolitlerinin azaldığı ve morfinle indüklenen davranışlarda ve dopaminerjik duyarlılıkta azalma olduğu gösterilmiştir (134). Ratlarda nukleus akumbensteki morfin kaynaklı etkilerde ghrelin ve endokanabinoidlerin etkiye katkıları araştırılmıştır. JMV2959 verilen ratlarda, morfinle indüklenen endokanabinoid düzeyleri azalmıştır ve davranış değişikliklerinde azalma görülmüştür. Sonrasında ghrelin verildiğinde bu etkilerin ortadan kaybolduğu görülmüştür (135). Bu çalışmalar GHS-R1A antagonistlerinin, opioid bağımlılığı için yeni bir tedavi stratejisi olarak araştırılması gerektiği önerilmektedir.

Opioid kullanım bozukluklarında plazma ghrelin seviyelerinin ve aşırme ile ilişkisinin araştırıldığı mevcut literatür şu anda sınırlıdır ve yetersizdir. Ancak, leptinde olduğu gibi ghrelinde de alkol kullanım bozukluğu ile yapılmış çalışmalar daha fazladır. 15 erkek alkol bağımlısı ve 15 sağlıklı kontrolde plazma ghrelin seviyeleri değerlendirildiğinde, alkol bağımlı hastalarda sağlıklı deneklere göre anlamlı olarak daha düşük ghrelin seviyeleri tespit edilmiştir. Ghrelin ve alkol aşırme skorları arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur (26). 61 alkol bağımlı erkek hasta grubundan oluşan çalışmada, yoksunluğun başlangıcında başvurudan 12-24 saat sonra ve 14 günlük kontrollü yoksunluktan sonra olmak üzere iki kez alınan kan örnekleri ile hem açıl ghrelin hem de total ghrelin plazma konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Açıl ghrelinin plazma konsantrasyonu, 1 ve 14 günler arasında önemli ölçüde artmıştır, buna karşın bu iki nokta arasındaki toplam ghrelinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki kan örneğinde de açıl ghrelin plazma konsantrasyonu ile alkol aşırmesi arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur. Total ghrelin plazma konsantrasyonu ile hastaların alkol aşırmeleri

arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, hastalara uygulanan depresyon ve anksiyete ölçeklerinin skorları 1. günden 14. güne önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak bu çalışmada ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan hastalar arasında bazal aktif veya total ghrelin seviyelerinde bir farklılık bulunmamıştır (136). Buna benzer şekilde 70 alkol bağımlısında acyl ghrelin ile alkol aşermesi arasında pozitif ilişki tespit edilmiş, ancak total ghrelin ve aşerme veya nüks riskiyle bir ilişki gösterilmemiştir (120). 107 erkek alkol kullanım bozukluğu olan hastadan 0. ve 7 günde, kontrol grubunda ise 83 sağlıklı erkekte total ghrelin düzeyleri de test edilmiştir. Aşerme ile 0. günde ölçülen total ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiş olsa da, 7. günde total ghrelin düzeyleriyle pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (137). Bu çalışmaların aksine; kronik alkolizm tanısı alan, detoksifikasyon programına giren ve en az 30 gün süren yoksunluğun ardından çalışmaya dahil edilmiş 47 hastanın yoksunluk dönemindeki açlık plazma ghrelin seviyeleri 50 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır ve hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler saptanmıştır. Ayrıca, alkol bağımlılığı grubunda açlık açyl ghrelin, yoksunluk süresi ile pozitif ve yoksunluktan önce günlük alkol alımı ile negatif olarak ilişkili bulunmuştur (24). Alkol bağımlılığı olan 21 hastada yirmi sekiz günlük izlem süresince serum unacylated ghrelin düzeylerindeki değişiklikler ile eşlik eden yoksunluk belirtilerinin belirlenmesi ve bu değerlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubu unacylated ghrelin düzeylerinin tekrarlı ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, hastaların 28. gündeki serum unacylated ghrelin düzeyleri 0. ve 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (138). Alkol bağımlılığı tanısı ile Gölbaşı Alkol Biriminde 2008-2009 tarihleri arasında yatarak tedavi gören toplam 54 hastanın leptin, ghrelin seviyeleri belirlenmiş, kullanılan ölçeklerle yoksunluk şiddeti, bağımlılık şiddeti ve aşerme düzeyleri değerlendirilmiştir. Ghrelin ölçümlerinin 1. ve 10. günü t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme, 1. ay ile karşılaştırıldığında ise hem 1. gün hem de 10. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir. Ancak, unacylated ghrelin seviyeleri ile aşerme düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (139).

Yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarda, 3,4 metilendioksi-methamphetamin (MDMA) (ecstasy) ve metamfetamin ilaç uygulamasından 6, 12, 24 ve 48 saat sonra leptin ve ghrelin hormonların serum konsantrasyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Doza bağlı bir şekilde, MDMA'nın serum leptinde belirgin düşüşlere neden olduğu gösterilmiştir. Tersine, metamfetamin veya MDMA'ya maruz kalmanın daha yüksek plazma ghrelin seviyeleri ile korele olduğu bulunmuş ve 24 saat sonra ghrelin normal seviyesine gelmiştir (140).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, ratlara 7 gün boyunca ghrelin reseptör antagonisti verildikten 20 dakika sonra kokain verilmiştir. Ghrelin reseptör antagonisti verilen ratlarda kokainle indüklenen lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Ayrıca, aynı çalışmada ghrelin reseptörü çıkarılan ratlarda da kokainle indüklenen lokomotor aktivitede azalma görülmüştür (141).

Ghrelinin opiyat kullanımında ve açlıkla indüklenen eroin arama davranışındaki etkisi ratlarda araştırılmıştır. Ratlara ghrelin verilmesinin eroin arama davranışını artırdığı bulunmuştur. Buna karşılık ghrelin reseptör antagonisti verilmesinin mevcut eroin arama davranışı üzerinde ya da açlıkla indüklenen eroin arama davranışı üzerinde anlamlı etkililiği bulunmamıştır. Bu sonuçlar, ratlarda ghrelin reseptörleri açlıkla indüklenen eroin arama davranışında ve eroine yeniden başlamada artış olmasında ghrelinin kısıtlı bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (142).

Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda acyl ve unacylated ghrelin plazma seviyelerinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalar opiyat kullanım bozukluğunda ghrelinin rolü olabileceğini gösterse de, bizim çalışmamızda opiyat kullanım bozukluğu olan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun acyl ghrelin ve unacylated ghrelin kan plazma seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, opiyat aşırma ile acyl ve unacylated ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak, bu konu ile çalışmaların sınırlı olması sebebiyle daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda opiyat kullanımı olan grupta Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam ve bütün alt ölçek skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Madde kullanıcılarında dürtüsellik yüksek olduğunu gösteren literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (62, 63, 143). Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda opiyat kullanımı dürtüsellik artırılmaktadır. Opiyat kullanımı bırakıldıktan sonraki dönemlerde dürtüsellik skorları opiyat kullanımı öncesi düzeyine dönmektedir (63). Bizim hastalarımızda da 21 günlük yoksunluk dönemindeki BDÖ skorlarında azalma bu veriyi desteklemektedir.

Çalışmamızda HADÖ ile değerlendirdiğimiz anksiyete ve depresyon skorları, eroin kullanıcısı olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Literatürde de madde kullanımının depresyon ve anksiyete ile birlikteliği gösterilmiştir (144). Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminin 1. gününde HADÖ skorları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak hiçbir hastaya SCID-I'e göre anksiyete bozukluğu yada depresif bozukluk tanısı konmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları örneklem grubunun sayısının az olması, örneklem grubundaki katılımcıların tamamının erkek olması, kullanılan aşerme ölçeğinin öz-bildirime dayalı olmasının aşermenin objektif değerlendirilmesini engellemiş olabileceği ve çalışmaya alınan hastaların tedaviyi yarım bırakmalarıdır. Çalışmamız, kontrol grubu kullanılmış olması ve bu alanda opiyat bağımlılarında plazma acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin araştırıldığı ilk çalışma olması ile öne çıkmaktadır. Bu çalışma, opiyat kullanım bozukluğu olanlarda leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin bir belirleyici olduğu hipotezini desteklemektedir. Diğer yandan, aşerme ve yoksunluk belirtilerinin azaltılmasına yönelik tedaviler ile bu hormonlar arasındaki ilişkinin değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yatarak tedavi gören opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda eroini bıraktıktan sonra plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin değerlerinin günler içindeki değişimi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalardaki yoksunluk döneminin 1., 7. ve 21. günlerindeki plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyeleri ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma ile opiyat kullanım bozukluğu olanlarda leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin bir belirleyici olduğu hipotezi desteklenmemektedir.
2. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda, yoksunlukla birlikte leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin değerleri, günler içinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin plazma seviyeleri ile aşerme skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kan plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda bir belirteç olabileceğini desteklememektedir.

ÖZET

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yatarak tedavi gören opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda eroini bıraktıktan sonra plazma leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin plazma seviyelerinin aşerme ile ilişkisi, günler içindeki değişimi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmaya yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı almış 28 erkek hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise yaşamının herhangi bir döneminde madde kullanım ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan hasta grubuyla benzer özelliklere sahip 28 sağlıklı gönüllü erkek birey alınmıştır. Leptin, acyl ghrelin ve unacyled ghrelin plazma seviyeleri birinci gün, detoks tedavisinin sonlandığı yedinci gün ve 21. günde olmak üzere toplam üç kez kan örneği alınarak ölçüldü. Kontrol grubundan ise leptin, acyl ghrelin ve unacyled ghrelin plazma seviyeleri için bir kez kan alınmıştır.

Çalışmamızda, opiyat kullanım bozukluğu olan hastalardaki yoksunluk döneminin 1., 7. ve 21. günlerindeki leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin plazma seviyeleri ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Leptin, acyl ghrelin ve unacyleted ghrelin plazma seviyeleri ile aşerme skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışma, opiyat kullanım bozukluğu olanlarda leptin, acyl ghrelin ve unacylated ghrelin seviyelerinin bir belirleyici olduğu hipotezini desteklememektedir. Ancak, bu konu ile çalışmaların sınırlı olması sebebiyle daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Leptin, ghrelin, aşerme, yoksunluk

ABSTRACT

This study aims to investigate plasma levels of leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin during heroin withdrawal in patients with opioid use disorder hospitalized in the Akdeniz University Alcohol and Drug Addiction Research and Application Center with regard to the relationship of these levels with craving and their changes over time, and to compare these levels to those of a healthy control group.

This study included 28 male patients diagnosed with opioid use disorder according to DSM-5 diagnostic criteria who were receiving inpatient rehabilitation. The control group included 28 healthy male volunteers with characteristics similar to the patient group, who had no history of substance abuse and psychiatric disorders in any period of their lives. Plasma leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin levels of the patients were measured three times throughout the study, by collecting blood on the first day, seventh day at the end of the detox, and the 21st day. Blood was collected only once from the control group to determine their plasma leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin levels.

Our study did not determine any statistically significant differences between patients with opioid use disorder and healthy controls with regard to plasma leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin levels on the 1st, 7th, 21st days of withdrawal. Plasma levels of leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin did not have a statistically significant relationship with craving scores.

This study does not support the hypothesis that plasma leptin, acyl ghrelin, and unacylated ghrelin levels are markers in those with opioid use disorder. However, further studies are warranted as studies on this topic are scarce.

Keywords: Leptin, ghrelin, craving, withdrawal

KAYNAKLAR

1. Köroğlu E. Klinik uygulamada psikiyatri: tanı ve tedavi kılavuzları: HYB Basım Yayın; 2009: 483-95.
2. Koob GF. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. Ann N Y Acad Sci. 2000; 909: 170-185.
3. Shi J, Zhao LY, Epstein DH, Zhang XL, Lu L. Long-term methadone maintenance reduces protracted symptoms of heroin abstinence and cue-induced craving in Chinese heroin abusers. Pharmacol Biochem Behav. 2007 May; 87: 141-145.
4. Çakmak D, Evren C. Alkol ve madde kullanım bozuklukları. İstanbul: Özgül Matbaacılık; 2006:p.33-62.
5. Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R. Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme. Yeşilay Yayınları, Nisan 2019, 251-269.
6. Shi J, Li SX, Zhang XL, Wang X, Le Foll B, Zhang XY et al. Time-dependent neuroendocrine alterations and drug craving during the first month of abstinence in heroin addicts. Am J Drug Alcohol Abuse. 2009; 35: 267-72.
7. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Curr Opin Pharmacol. 2005 Feb; 5: 9-19.
8. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. Clinical Physiology 1998; 18: 399-419.
9. Şengül BC, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve Psikiyatrik Bozukluklar. Anadolu Psikiyatr Derg 2004; 5: 37-44.
10. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019 Jan; 24: 18-33.
11. Ubani CC, Zhang J. The role of adiposity in the relationship between serum leptin and severe major depressive episode. Psychiatry Res. 2015 Aug 30; 228: 866-70. .
12. Balōtšev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. Early Interv Psychiatry. 2019 Feb;13:101-109.

13. Papadopoulou A, Douzenis A, Christodoulou C, Gournellis R, Papageorgiou C, Markianos M. Body mass index and plasma leptin in psychiatric suicide attempters. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Oct; 38: 375-380.
14. Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgici B, Pazvantoğlu O, Çetin E, Tunçel EK. Adipocytokines and ghrelin level of bipolar patients from manic episode to euthymic episode. *Nord J Psychiatry*. 2018 Feb; 72: 150-156.
15. Masdrakis VG, Papageorgiou C, Markianos M. Associations of plasma leptin to clinical manifestations in reproductive aged female patients with panic disorder. *Psychiatry Res*. 2017 Sep; 255: 161-166.
16. Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, Ricca V, Lelli L, Monteleone P et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3; 80: 132-142.
17. Martinotti G, Montemitto C, Baroni G, Andreoli S, Alimonti F, Di Nicola M et al. Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Nov; 85: 35-41.
18. Girard M, Malauzat D, Nubukpo P. Serum inflammatory molecules and markers of neuronal damage in alcohol-dependent subjects after withdrawal. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Jul 31:1-15.
19. Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D et al. Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*. 2001 May; 49: 782-787.
20. Aguiar-Nemer AS, Toffolo MC, Silva CJ, Laranjeira R, Silva-Fonseca VA. Leptin influence in craving and relapse of alcoholics and smokers. *J Clin Med Res* 2013; 5: 164-167.
21. Shalev U, Yap J, Shaham Y. Leptin attenuates acute food deprivation-induced relapse to heroin seeking. *J Neurosci*. 2001 Feb 15; 21: 129.
22. Wilczek H, Haluzík M, Svobodová J, Parízková J. Serum leptin levels in patients with heroin addiction, the effect of one year of methadone substitution. *Vnitr Lek*. 2004 Apr; 50: 282-5.
23. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5993.
24. Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, Kim TS, Woo YS, Kim W et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 76-79.

25. Kraus T, Schanze A, Groschl M, Bayerlein K, Hilemler T, Reulbach U et al. Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 2154-7.
26. Addalorata G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1933-7.
27. Panagopoulos VN, Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology*. 2014 Jul; 231: 2725-40.
28. Karamustafalıoğlu O. Temel Ve Klinik Psikiyatri. Opioidler. Güneş Tıp Kitabevi, 2018; S623-630.
29. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry. Güneş Kitabevi Ltd.Sti, Lippincott Williams & Wilkins, 11. Baskı, 2015; 616-694.
30. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Ed. 2005; 164–180, 666-7.
31. Uzday IT. Madde Bağımlılığı – Tüm Boyutları ile Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2015. .
32. Jaffe, JH. ve Strain, E.C. Opiyalara bağılı bozukluklar. İçinde: Comprehensive Textbook of Psychiatry. (Ed): Kaplan ve Sadocks'. Ankara, Öncü Basımevi, 2007. 1265-90.
33. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Compton-Toth B, Morris E, Donovan B et al. Attention and regional cerebral blood flow in posttraumatic stress disorder patients with substance abuse histories. *Psychiatry Res*. 1996; 67: 17–28.
34. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90: 5391-5393.
35. Özden SY. Uyuşturucu Madde Bağımlılığı, Nobel Tıp Kitapevleri, istanbul, 2004.
36. Mat A. Bitkiden ilaca – Hepsinin bir öyküsü var. Pharma Vision Kültür yayınları, İstanbul. 2010; 21-34 ve 47-54.
37. Milhorn JR HT. Opioids. In: Chemical Dependence. New York, Springer Verlag, 1990, 167-183.

38. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA). Avrupa Uyuşturucu Raporu, Eğilimler ve Gelişmeler. 2018. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001TRN_PDF.pdf.
39. Birleřmiř Milletler Uyuřturucu ve Suę Ofisi (UNODC). Madde kullanımı üzerine ulusal deęerlendirme ęalıřması: 6 bųyųk řehirde elde edilen sonuęlar. Ankara: Tųrkiye Proje Ofisi 2004. https://www.unodc.org/pdf/trends2003_www_E.pdf.
40. 2011 Tųrkiye’de Genel Nųfusta Tųtın, Alkol ve Madde Kullanımına Yınelik Tutum ve Davranıř Arařtırması (TUBİM GPS Arařtırması). <http://www.sck.gov.tr/oecd/2012%20T%C3%BCrkiye%20Uyu%C5%9Fturucu%20Raporu.pdf>.
41. Stein C. Opioid Receptors. Annu Rev Med 2016; 67: 433-51.
42. Ghanbari R, Pathmasiri W, McRitchie S, Stewart D, Etemadi A, Abnet C et al. Metabolomics Analysis of Opiate Abusers from Golestan Cohort Study. The FASEB Journal. 2019; 33.
43. gel K. Madde Baęımlılıęına Yaklařım ve Tedavi, IQ Kųltųr Sanat Yayıncılık, İstanbul, 2002.
44. Stahl MS. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi. Çeviri editrų: Prof. Dr. Tunę Alkın. İstanbul Tıp Kitabevi, 2015, 559-561.
45. Dilbaz N. Opioid Bağımlılığı, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı. Dųzenleme Tarihi: 2012 Bakanlık Yayın Numarası: 879. 62-101.
46. Amerikan Psikiyatri Birlięi. Madde ile İlişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları. In Krglu E (eviri ed.) DSM-5 Tanı ltųleri Bařvuru El Kitabı. 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birlięi Yayıncılık, 2013, 231–290.
47. Kavanagh DJ, Andrade J, May J. Imaginary Relish and Exquisite Torture: The Elaborated Intrusion Theory of Desire. Psychol Rev. 2005; 112: 446-467.
48. Gųrpınar D, Tokuęoęlu L, Baęımlılık yapan maddeleri kullanmak için duyulan arzu ve bu maddeler ile ilgili rųyalar. Baęımlılık Dergisi, 2006; 7: 38-43.
49. Yen CF, Lin HC, Wang PW, Ko CH, Lee KH. Heroin craving and its correlations with clinical outcome indicators in people with heroin dependence receiving methadone maintenance treatment. Compr Psychiatry 2016; 65: 50–56.

50. Hasin DS, Fenton MC, Beseler C, Park JY, Wall MM. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122: 28-37. : yazarı bilinmiyor.
51. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1248: 1-17.
52. Ahmadi J, Razeghian Jahromi L. Comparing the effect of buprenorphine and methadone in the reduction of methamphetamine craving: A randomized clinical trial. *Trials* 2017;18:259.
53. Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F et al. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 17.
54. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005 Nov; 8: 1450–7.
55. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995 Nov; 51: 768–74.
56. Nielsen DA, Ho A, Bahl A, Varma P, Kellogg S, Borg L et al. Former heroin addicts with or without a history of cocaine dependence are more impulsive than controls. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jul; 124: 113–20.
57. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov; 158: 1783–93.
58. Baldacchino A, Balfour DJK, Matthews K. Impulsivity and opioid drugs: Differential effects of of heroin, methadone and prescribed analgesic medication. *Psychol Med.* 2015;45:1167–1179.
59. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology.* 2008 Sep; 200: 1–26.
60. Robles E, Huang BE, Simpson PM, McMillan DE. Delay discounting, impulsiveness, and addiction severity in opioid-dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 2011 Dec; 41: 354–62.

61. Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 988-994.
62. Peters L, Soyka M. Interrelationship of Opioid Dependence, Impaired Impulse Control and Depressive Symptoms: An Open-Label Cross-Sectional Study of Patients in Maintenance Therapy. *Neuropsychobiology*. 2019; 77: 73-82.
63. Schippers MC, Binnekade R, Schoffeleers AN, Pattij T, De Vries TJ. Unidirectional relationship between heroin self-administration and impulsive decision-making in rats. *Psychopharmacology* 2012; 219: 443-452.
64. De Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of processes. *Addict Biol* 2009; 14: 22-31.
65. Economidou D, Dalley JW, Everitt BJ. Selective norepinephrine reuptake inhibition by atomoxetine prevents cue-induced heroin and cocaine seeking. *Biol Psychiatry* 2011;69:266-74.
66. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
67. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 690-9.
68. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, A New Iron Regulatory Peptide. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 29: 327–335.
69. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed),4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858.
70. Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Koda A, Yamamoto K, Kitajima Y et al. Bullfrog Ghrelin is Modified by N-Octanoic Acid at its Third Threonine Residue. *Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276, 40441- 40448.
71. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci* 2006; 26, 272-283.
72. Korbonsits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 2004; 25: 27-68.

73. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495-522.
74. Nakahara N, Kangawa K. Ghrelin, a Novel Growth Hormonereleasing Peptide, in the Treatment of Chronic Heart Failure. *Regul Pept.* 2003; 114: 71- 77.
75. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86:4753-8.
76. Aydın S., Halifeoğlu I., Özeran IH., Erman F., Kılıç N., İlhan N et al. A comparison of leptin and grelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26, 647-652.
77. Groschl M., Topf HG., Bohlender J., 2005. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 2005 Jun; 51: 997-1006.
78. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
79. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
80. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: *Leptin-the voice of adipose tissue.* Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22.
81. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546 –9.
82. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461–4.
83. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2904-10.

84. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999; 140: 5995- 8.
85. Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
86. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-8.
87. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11073- 8.
88. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419- 23.
89. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909– 13.
90. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Fatjó F, Casamitjana R, Bataller R, Sacanella E et al. Increased Circulating Leptin Levels in Chronic Alcoholism *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 83–88.
91. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBV. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington D.C. American Psychiatric Press. 1997.
92. Barratt ES. Anxiety and Impulsiveness Related to Psychomotor Efficiency. *Percept Mot Skills*. 1959;9:191-198.
93. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G ZM. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11)'in Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Klin Psikofarmakol Bülteni*. 2008; 251-258.
94. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-370.
95. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L KS. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 1997;280-287.
96. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23: 1289-1295.

97. C Evren, B Flannery, R Çelik, M Durkaya ED. Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ) Türkçe Şeklinin Yatarak Tedavi Gören Erkek Alkol Bağımlısı Hastalarda Geçerliliği ve Güvenirliği. *Bağımlılık Derg.* 2008;128-134.
98. Evren C, Gürol DT ÖK. Reliability and validity of the Penn Alcohol Craving Scale (PACS) Revised Version for substance craving in male substance dependent inpatients. *Türk Psikiyatı Derg.* 2011; 70.
99. Jackson TD, Grilo CM. Weight and eating concerns in outpatient men and women being treated for substance abuse. *Eat Weight Disord.* 2002; 7: 276–83.
100. Mysels DJ, Vosburg S, Benga I, et al. Course of weight change during naltrexone vs. methadone maintenance for opioid-dependent patients. *J Opioid Manag.* 2011; 7: 47–53.
101. Reimer J, Verthein U, Karow A, et al. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. *Addiction.* 2011; 106: 1647–55.
102. Okruhkica L', Slezáková S. Weight changes of patients in methadone maintenance treatment during four years period. *Cas Lek Cesk.* 2012; 151: 389–91.
103. Kolarzyk E, Jenner B, Szpanowska-Wohn A, Pach D, Szurkowska M. The changes in taste preferences during 4 years period of methadone maintenance treatment. *Przegl Lek.* 2005; 62: 378-81.
104. Nolan, L.J. Shared urges? The links between drugs of abuse, eating and body weight. *Current Obesity Reports*, 2013; 150-156. .
105. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Topics Behav Neurosci.* 2012; 11: 1–24. .
106. Danovitch I, Mooney L. The Assessment and Treatment of Addiction. The Neuropsychoneuroendocrinology of Substance Use Disorders. 1st Edition, 2018, 57-73.
107. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med* 2000; 133: 40–54.
108. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58–63.

109. Cohen LJ, Gertmenian-King E, Kunik L, Weaver C, London ED, Galynker L. Personality measures informer heroin users receiving methadone or inprotracted abstinence from opiates. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:149– 158.
110. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 324–325.
111. Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Iki M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: The Hamamatsu School-based health study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar; 98: 14934.
112. Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Peino R, Considine RV, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem. Mol. Med.* 1997; 60: 116–120.
113. Krügel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P. Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol.* 2003 Dec 15; 482: 185-7.
114. Grosshans M, Vollmert C, Vollstädt-Klein S. Association of Leptin With Food Cue–Induced Activation in Human Reward Pathways. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 529-537.
115. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006; 51: 801–810.
116. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci.* 1999; 2: 62-67.
117. Aoun EG, Schmidt K. The Neuropsychocrinology of Substance Use Disorders. *The Assessment and Treatment of Addiction*. 2019: Chapter 4: 57-73.
118. Geisel O, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder. *Psychiatry Res.* 2018 Oct; 268: 193-197.
119. Wurst FM, Bechtel G, Forster S, Wolferdorf M, Huber P, Scholer A et al. Leptin levels of alcohol abstainers and detoxification patients are not different. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 364-8.

120. Bach P, Bumb JM, Schuster R, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, Rietschel Met al. Effects of leptin and ghrelin on neural cue-reactivity in alcohol addiction: Two streams merge to one river? *Psychoneuroendocrinology* 2019 Feb;100:1-9.
121. Haass-Koffler CL, Aoun EG, Swift RM, Monte SM, Kenna GA, Leggio L. Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl Psychiatry*. 2015 Sep 29; 5: 646.
122. Hillemacher T, Bleich S, Frieling H, Schanze A, Wilhelm J, Sperling W et al. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32, 87–90.
123. Mehta S, Baruah A, Chetia D, Das S, Avinash P. Leptin and ghrelin levels in alcohol-dependent patients and their relationship with withdrawal and craving. *European Psychiatry*. 2017; 365–404.
124. Hillemacher T, Weinland C, Lenz B, Kraus T, Heberlein A, Glahn A et al. DNA methylation of the LEP gene is associated with craving during alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 371-7.
125. Levandowski ML, Viola TW, Tractenberg SG, Teixeira AL, Brietzke E, Bauer ME, Grassi-Oliveira R. Adipokines during early abstinence of crack cocaine in dependent women reporting childhood maltreatment. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 15; 210: 536-40.
126. Lee JW, Kim WY, Cho BR, Vezina P, Kim JH. Leptin in the nucleus accumbens core disrupts acute cocaine effects: Implications for GSK3 β connections. *Behav Brain Res*. 2018 Jan 30; 337: 46-52.
127. Escobar M, Scherer JN, Ornell F, Bristot G, Soares CM, Guimarães LSP et al. Leptin levels and its correlation with crack-cocaine use severity: A preliminary study. *Neurosci Lett*. 2018 Apr 3;671:56-59.
128. Housová J, Wilczek H, Haluzík MM, Křemen J, Křížová J, Haluzík M. Adipocyte-Derived Hormones in Heroin Addicts: The Influence of Methadone Maintenance Treatment. *Physiol. Res*. 2005; 54: 73-78.
129. Housová J, Wilczek H, Haluzík MM, Kremen J, Krízová J, Haluzík M. Adipocyte-derived hormones in heroin addicts: the influence of methadone maintenance treatment. *Physiol Res*. 2005; 54: 73-8.

130. Dagogo-jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G. Leptin response to glucocorticoid occurs at physiological doses and is abolished by fasting. *Obes Res* 2003; 11: 232-237.
131. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435-1438.
132. Li SX, Shi J, Epstein DH, Wang X, Zhang XL, Bao YP et al. Circadian alteration in neurobiology during 30 days of abstinence in heroin users. *Biol Psychiatry*. 2009 May 15; 65: 905-12.
133. Engel JA, Nylander I, Jerlhag E. A ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonist attenuates the rewarding properties of morphine and increases opioid peptide levels in reward areas in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Dec; 25: 2364-71.
134. Jerabek P, Havlickova T, Puskina N, Charalambous C, Lapka M, Kacer P et al. Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced conditioned place preference and behavioral and accumbens dopaminergic sensitization in rats. *Neurochem Int*. 2017 Nov; 110: 101-113.
135. Sustkova-Fiserova M, Jerabek P, Havlickova T, Syslova K, Kacer P. Ghrelin and endocannabinoids participation in morphine-induced effects in the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology*. 2016 Feb; 233: 469-84.
136. Koopmann A, Goltz C, Grosshans M, Dinter C, Vitale M, Wiedemann K et al. The association of the appetitive peptide acetylated ghrelin with alcohol craving in early abstinent alcohol dependent individuals. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jul; 37: 980-6.
137. Akkişi Kumsar N, Dilbaz N. Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Apr; 39:702-9.
138. Zeren U, Sönmez MB, Vardar E. Alkol bağımlılığı olan hastalarda leptin, grelin, prolaktin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011; 21: 122-30.
139. Aslan AA. Erkek Alkol Bağımlılarında Serum Leptin Ve Greltin Seviyeleri İle Yoksunluk Ve Aşırme (Craving) Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2009.

140. Kobeissy FH, Jeung JA, Warren MW, Geier JE, Gold MS. Changes in leptin, ghrelin, growth hormone and neuropeptide-Y after an acute model of MDMA and methamphetamine exposure in rats. *Addict Biol.* 2008 Mar; 13: 15-25.
141. Clifford PS, Rodriguez J, Schul D, Hughes S, Kniffin T, Hart N et al. Attenuation of cocaine-induced locomotor sensitization in rats sustaining genetic or pharmacologic antagonism of ghrelin receptors. *Addict Biol.* 2012 Nov;17:956-63.
142. Maric T, Sedki F, Ronfard B, Chafetz D, Shalev U. A limited role for ghrelin in heroin self-administration and food deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Addict Biol.* 2012 May; 17: 613-22.
143. Baykara S, Atmaca M. Erkek opiyat kullanım bozukluğu hastalarında kendine zarar verici davranış ve intihar girişimi öyküsünün dürtüsellik ve bazı klinik verilerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2019; 20:29-37.
144. Quello SB, Brady KT, Sonne SC. Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. *Sci Pract Perspect.* 2005; 3: 13-21.

EKLER

HASTA BİLGİ FORMU

1. Adı-soyadı:
2. Dosya No:
3. Cinsiyeti: 0-()Kadın / 1-() Erkek
4. Yaşı:
5. Medeni durumu: 0-()Bekâr / 1-()Evli / 2-()Boşanmış, dul
6. Çocuk : 0-()Yok / 1-()Var
- Eğitim durumu: 0-()Okuryazar değil / 1-()Okuryazar / 2-()İlkokul /3-() Ortaokul /4-()Lise / 5-()Üniversite
7. İş durumu: 0-()Çalışmıyor / 1-()Çalışıyor
8. Askerlik durumu (erkek hastalar için): 0-() yapmadı / 1-() yaptı
9. Askerde disiplin cezası: 0-()Yok / 1-()Var
10. Aylık geliri:
11. Aylık madde masrafı:
12. Boyu (cm):
13. Kilosu (kg):
14. Sigara kullanımı: 0-()Kullanmıyor / 1-()Kullanıyor
15. sigara başlangıç yaşı:
16. Sigara kullanım miktarı:adet/gün
17. Alkol kullanımı 0-()Kullanmıyor / 1-()Kullanıyor
18. Günlük ne kadar içiyor?
19. Alkole başlangıç yaşı:
- Eroin Kullanım Öyküsü**
20. Kullanım yolu: 0-()Folyo / 1-()IV / 2- () her ikisi
21. Dozu:gr/gün
22. Başlangıç yaşı:
23. Kaç yıldır kullanıyor:

Başka Madde Kullanım öyküsü

24. **Esrar** 0-()Yok / 1-()Var
25. **Kokain** 0-()Yok / 1-()Var
26. **Uyarıcılar** 0-()Yok / 1-()Var
27. **Ailede başka bağımlı var mı?:** 0-()Hayır / 1-()Evet
28. **Varsa kim ve ne kullanıyor?**
29. **İntihar girişimi var mı?:** 0-()Hayır / 1-()Evet
30. **Kendine zarar verme davranışı var mı?:** 0-() Yok / 1-() Var
31. **Dövmesi var mı?:** 0-()Hayır / 1-()Evet
32. **Adli olay geçmişi var mı?:** 0-()Hayır / 1-()Evet
33. **Cezaevine girmiş mi?** 0-()Hayır / 1-()Evet
34. **Damar yolu ile bulaşan bir enfeksiyon hastalığı (HBV, HCV, HIV):**
0-()Yok / 1-()Var
35. **Varsa HBV (), HCV (), HIV ()**

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Adı: Opiyat Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Leptin ve Ghrelin Seviyeleri ile Yoksunluk ve Aşerme (Craving) Arasındaki İlişki

a. Araştırmanın İçeriği ve Amacı:

Çalışmaya AMBAUM'a tedavi amaçlı başvurmuş opiyat madde kullanım bozukluğu olanlar davet edilecektir. Tedavi cevabını etkilediği düşünülen leptin ve ghrelin düzeylerinin belirlenmesini ve yoksunluk dönemlerinde bir değişim olup olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır.

b. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

c. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 Ay

d. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 60

Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: AMBAUM'a başvuran ve DSM-5'e göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı alan ve gönüllü onam formu veren hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmada hastalara sosyodemografik veri formu, dürtüsellik düzeyinin saptanması için BDÖ, opiyata olan aşerme düzeyinin saptanması için PMAÖ uygulanacaktır. Aynı zamanda yoksunluk döneminden sonra hastaya Beck Depresyon ve Anksiyete ölçeği, Hamilton Depresyon ve Anksiyete Ölçeği uygulanacaktır. Leptin ve ghrelin düzeyleri birinci gün, detoks tedavisinin sonlandığı 7-10.gün ve 21.günde olmak üzere toplam 3 kez kan örneği alınarak ölçülecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Çalışma sırasında rutin tahliller için kan alımı sonrasında kızarıklık, morluk ve lokal enfeksiyon gelişebilir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Tedavi cevabını etkilediği düşünülen bu hormonların opiyat kullanım bozukluğu olanlarda düzeylerinin değerlendirilmesi, relaps ve rekürrens çalışmalarına kaynak teşkil edebilecek ve klinikte madde kullanım bozukluğu tedavi çalışmalarında rol alabilecektir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: M.Murat KULOĞLU Telefon:0 507 210 42 89

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Prof. Dr. M. Murat Kuloğlu tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı :

İmzası :

Tarih :

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası :

Görevi :

Tarih :



HAD ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı

Tarih

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman, bazen
- ☐ Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐ Aynı eskisi kadar
- ☐ Pek eskisi kadar değil
- ☐ Yalnızca biraz eskisi kadar
- ☐ Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- ☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- ☐ Evet, ama çok da şiddetli değil
- ☐ Biraz, ama beni endişelendiriyor
- ☐ Hayır, hiç de öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Şimdi pek o kadar değil
- ☐ Şimdi kesinlikle o kadar değil
- ☐ Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐ Çoğu zaman
- ☐ Birçok zaman
- ☐ Zaman zaman, ama çok sık değil
- ☐ Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Sık değil
- ☐ Bazen
- ☐ Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Genellikle
- ☐ Sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çok sık
- ☐ Bazen
- ☐ Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Bazen
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- ☐ Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐ Gerçekten de çok fazla
- ☐ Oldukça fazla
- ☐ Çok fazla değil
- ☐ Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Her zamankinden biraz daha az
- ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐ Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ☐ Sıklıkla
- ☐ Bazen
- ☐ Pek sık değil
- ☐ Çok seyrek

Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım	-	-	-	-
2. Düşünmeden iş yaparım	-	-	-	-
3. Hızla karar veririm	-	-	-	-
4. Hiç bir şeyi dert etmem	-	-	-	-
5. Dikkat etmem	-	-	-	-
6. Uçuşan düşüncelerim var	-	-	-	-
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım	-	-	-	-
8. Kendimi kontrol edebilirim.	-	-	-	-
9. Kolayca konsantre olurum	-	-	-	-
10. Düzenli para biriktirim	-	-	-	-
11. Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam	-	-	-	-
12. Dikkatli düşünen birisiyim	-	-	-	-
13. İş güvenliğine dikkat ederim	-	-	-	-
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim	-	-	-	-
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim.	-	-	-	-
16. Sık sık iş değiştiririm	-	-	-	-
17. Düşünmeden hareket ederim	-	-	-	-
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.	-	-	-	-
19. Aklıma estigi gibi hareket ederim	-	-	-	-
20. Düşünerek hareket ederim	-	-	-	-
21. Sıklıkla evimi değiştiririm	-	-	-	-
22. Düşünmeden alışveriş yaparım	-	-	-	-
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim.	-	-	-	-
24. Hobilerimi değiştiririm	-	-	-	-
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım.	-	-	-	-
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur.	-	-	-	-
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim.	-	-	-	-
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam.	-	-	-	-
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim	-	-	-	-
30. Geleceğini düşünen birisiyim	-	-	-	-

MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ

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 kezden fazla veya günde 6 kezden 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 kullanma ile ilgili düşündüm ve nadiren madde kullanma isteğim oldu 2.....Ara sıra madde kullanma ile ilgili düşündüm ve ara sıra madde kullanma isteğim oldu 3.....Bazen madde kullanma ile ilgili düşündüm ve bazen madde kullanma isteğim oldu 4.....Sıklıkla madde kullanma ile ilgili düşündüm ve sıklıkla madde kullanma isteğim oldu 5.....Çoğu zaman madde kullanma ile ilgili düşündüm ve çoğu zaman madde kullanma isteğim oldu 6.....Neredeyse her zaman madde kullanma ile ilgili düşündüm ve neredeyse her zaman madde kullanma isteğim oldu

DSM-IV EKSEN I BOZUKLUKLARI İÇİN
YAPILANDIRILMIŞ KLİNİK GÖRÜŞME

PUANLAMA CETVELİ

SCID-I

KLİNİK VERSİYON

Michael B. First, M.D.
Robert L. Spitzer, M.D.
Miriam Gibbon, M.S.W.
Janet B. W. Williams, D.S.W.

Biometrics Research Department
New York State Psychiatric Institute
Department of Psychiatry
Columbia University
New York, New York

Hastanın adı: _____

Kayıt Numarası: _____ Değerlendirme Tarihi: _____

Doktor: _____

Bilgi kaynakları (tüm başvuruları kontrol ediniz): ☐ Hasta
☐ Aile/kadavresizlik edenler
☐ Sağlık personeli
☐ Tıbbi kayıtlar

SCID-CV TANI ÖLÇÜTLERİ

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Şu anda	Yaşam Boyu	
☐	☐	Bipolar I Bozukluğu (D4, s. 36)
☐	☐	296.40 Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Hipomanik
☐	☐	296.0x Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Epizod
☐	☐	296.5x Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Manik
☐	☐	296.6x Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Mikat
		296.5x Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Depresif
		<i>belirleyici/teyidi beyanına dayanarak gösteriniz</i>
		___ 1 — Hafif
		___ 2 — Orta Derecede
		___ 3 — Psikotik Özellikler Olmayan, Ağır
		___ 4 — Psikotik Özellikler Olan, Ağır
		___ 5 — Kesmi Remisyonunda
		___ 6 — Tam Remisyonunda
		___ 0 — Belirlenmemiş
		296.7 Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Belirlenmemiş
☐	☐	Diğer Bipolar Bozukluklar
		296.89 Bipolar II Bozukluğu (s. 37, D9)
		<i>belirleyicileri gösteriniz</i>
		___ hipomanik
		___ depresif
☐	☐	301.13 Siklotimik Bozukluk (s. 37, D12)
☐	☐	296.80 BTA Bipolar Bozukluk (s. 37, D12)
☐	☐	Majör Depresif Bozukluk (s. 38, D16)
☐	☐	296.2x Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod
☐	☐	296.3x Majör Depresif Bozukluk, Rekürvan
		<i>belirleyicileri beyanına dayanarak gösteriniz</i>
		___ 1 — Hafif
		___ 2 — Orta Derecede
		___ 3 — Psikotik Özellikler Olmayan, Ağır
		___ 4 — Psikotik Özellikler Olan, Ağır
		___ 5 — Kesmi Remisyonunda
		___ 6 — Tam Remisyonunda
		___ 0 — Belirlenmemiş
☐	☐	Diğer Depresif Bozukluklar
☐	☐	300.4 Distimik Bozukluk (s. 23, A11)
☐	☐	311 BTA Depresif Bozukluk (s. 39, D19)

Şu anda Yaşam Boyu

☐
☐

Diğer Duygudurum Bozuklukları

293.82 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu (s. 24, A64)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

belirleyicileri gösteriniz:

— Majör Depresif - benzeri Epizod

— Diğer Depresif Semptomlar

— Manik

— Mikst

☐
☐

291.8 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu (s. 25, A69)

belirleyicileri gösteriniz:

— Depresif

— Manik

— Mikst

☐
☐

292.84 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu (s. 25, A69)

Maddeyi Belirtiniz: _____

belirleyicileri gösteriniz:

— Depresif

— Manik

— Mikst

ŞİZOFRENİ VE DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

☐
☐

Şizofreni (s. 29, C7)

belirleyicileri gösteriniz:

— 295.30 Paranoid Tip (s. 30, C8)

— 295.20 Katatonik Tip (s. 30, C9)

— 295.10 Dezorganize Tip (s. 30, C10)

— 295.90 Belirlenmemiş Tip (s. 30, C11)

— 295.60 Rezidüel Tip (s. 30, C12)

☐
☐

295.40 Şizofreniform Bozukluk (s. 30, C15)

☐
☐

295.70 Şizoafektif Bozukluk (s. 31, C20)

☐
☐

297.1 Sanrısız Bozukluk (s. 32, C26)

☐
☐

298.8 Kısa Psikotik Bozukluk (s. 33, C31)

☐
☐

293.81 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 34, C34)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

☐
☐

293.82 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 34, C34)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

☐
☐

291.5 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 35, C38)

☐
☐

291.3 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 35, C38)

☐
☐

292.11 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 35, C38)

Maddeyi Belirtiniz: _____

☐
☐

292.12 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 35, C38)

Maddeyi Belirtiniz: _____

298.9 BTA Psikotik Bozukluk (s. 35, C39)

MADDE KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Şu anda	Yaşam Boyu	Alkol Kullanım Bozuklukları
☐	☐	303.90 Alkol Bağımlılığı (s. 42, E15)
☐	☐	305.00 Alkol Kötüye Kullanımı (s. 42, E16)
		Diğer Maddelerin Kullanım Bozuklukları
☐	☐	304.90 Amfetamin Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.30 Kannabis Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.20 Kokain Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.50 Hallüsinasyon Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.60 İnhalan Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.00 Opiyat Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.60 Fensiklidin Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.10 Sedatif, Hipnotik ve Anksiyolitik Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.90 Diğer (ya da Bilinmeyen) Maddelerin Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	305.70 Amfetamin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.20 Kannabis Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.60 Kokain Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.30 Hallüsinojen Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 İnhalan Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.50 Opiyat Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 Fensiklidin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.40 Sedatif, Hipnotik ya da Anksiyolitik Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 Diğer (ya da Bilinmeyen) Maddelerin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

☐	☐	300.21 Agorafobi ile Birlikte Panik Bozukluğu (s. 49, F23)
☐	☐	300.01 Agorafobi Olmadan Panik Bozukluğu (s. 49, F24)
☐	☐	300.03 Obsesif Kompulsif Bozukluk (s. 52, F38)
☐	☐	309.81 Posttravmatik Stres Bozukluğu (s. 56, F64)
☐	☐	300.0 BTA Anksiyete Bozukluğu (s. 57, F71)
☐	☐	293.84 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu (s. 60, F86)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz:

belirleyiciyi gösteriniz:

___ Yaygın Anksiyete ile Birlikte

* ___ Panik Ataklarıyla Birlikte

___ Obsesif Kompulsif Semptomlarla Birlikte

Şu anda Yaşam Boyu

☐ ☐

291.8 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Anksiyete Bozukluğu (s. 62, F91)

belirleyiciyi gösteriniz:

- ___ Yaygın Anksiyete Gösteren
 ___ Panik Atakları Gösteren
 ___ Obsesif Kompulsif Semptomlar Gösteren
 ___ Fobik Semptomlar Gösteren

☐ ☐

292.89 Diğer Maddelerin Yol Açtığı Anksiyete Bozukluğu (s. 62, F91)

*Maddeyi Belirtiniz:**belirleyiciyi gösteriniz:*

- ___ Yaygın Anksiyete Gösteren
 ___ Panik Atakları Gösteren
 ___ Obsesif Kompulsif Semptomlar Gösteren
 ___ Fobik Semptomlar Gösteren

Diğer Anksiyete Bozuklukları
☐ ☐

300.22 Panik Bozukluğu Öyküsü Olmadan Agorafobi (s. 56, F65)

☐ ☐

300.23 Sosyal Fobi (s. 56, F66)

☐ ☐

300.29 Özgül Fobi (s. 56, F67)

☐ ☐

300.02 Yaygın Anksiyete Bozukluğu (s. 56, F68)

SOMATOFORM BOZUKLUKLAR
☐ ☐

300.81 Somatizasyon Bozukluğu (s. 58, F72)

☐ ☐

300.82 Parklaşılmamış Somatoform Bozukluk (s. 58, F72)

☐ ☐

300.7 Hipokondriasis (s. 58, F73)

☐ ☐

300.7 Vücut Dismorfik Bozukluğu (s. 58, F74)

YEME BOZUKLUKLARI
☐ ☐

307.1 Anoreksiya Nervoza (s. 58, F75)

☐ ☐

307.51 Bulimia Nervoza (s. 58, F76)

UYUM BOZUKLUKLARI
☐ ☐

309.0 Depresif Duygudurum ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.24 Anksiyete ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.28 Karışık Anksiyete ve Depresif Duygudurum ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.3 Davranım Bozukluğu ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

* 309.4 Karışık Duygu ve Davranım Bozukluğu ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.9 Belirlenmemiş Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

DİĞER DSM-IV EKSEN I BOZUKLUKLARI

Şu anda Yaşam Boyu

☐	☐
☐	☐
☐	☐

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

DSM-IV Eksen IV Psikososyal ve Çevresel Sorunlar Listesi

Kontrol:☐ Birinci destek grubuyla olan sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Toplumsal çevre ile ilişkili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Eğitim ile ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Mesleki sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Evle ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Ekonomik sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Sağlık birimlerine ulaşmak ile ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Yasal sistemle etkileşimle ilgili sorunlar/suçlar. *Belirtiniz:* _____☐ Psikososyal ve çevresel diğer sorunlar. *Belirtiniz:* _____