



T.C.
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

**SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE OPIYAT KULLANIM
BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rümeysa ALACA

Tez Danışmanları:

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YÜKSEL

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN

Diyarbakır 2018

T.C.
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

**SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE OPIYAT KULLANIM
BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rümeysa ALACA

Tez Danışmanları:

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YÜKSEL

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN

Diyarbakır 2018

ÖNSÖZ

Çalışmanın planlanma aşamasından bitim aşamasına kadar olan tüm süreçlerde yardım ve desteklerini esirgemeyen; özverileri, iş azimleri ve kişilikleriyle kendime örnek aldığım; bilgi ve deneyimlerini paylaşma konusunda daima cömert davranan değerli tez danışmanlarım Dr. Öğretim Üyesi Tuğba YÜKSEL ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN' e,

Tezin hazırlanma sürecindeki tüm katkıları ve ilgisinden dolayı değerli Uzm. Dr. Arzu ÇİFTÇİ'ye;

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serhat NASIROĞLU'na; kendileriyle tanışıp deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Caner MUTLU, Uzm. Dr. Nurdan ÜNALDI, Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU, Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a;

Kendisinden psikolojiye dair çok şey öğrendiğim ve tez sürecinde bana önemli katkılar sağlayan Uzm. Psikolog Cahit KESKİNKILIÇ'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimize, çocuk psikiyatri servisinde birlikte çalıştığım tüm hemşire, psikolog ve sekreterlere, asistanlık sürecim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım;

Son olarak, her zaman olduğu gibi eğitim hayatım süresince de desteklerini esirgemeyen anne ve babama, tez hazırlama süresince zorlandığım tüm zamanlarda beni yüreklendiren eşime ve birlikte geçireceğimiz değerli zamandan ödün veren kızım Zeynep Hafsa'ya teşekkür ederim.

Rümeysa ALACA

Diyarbakır-2018

ÖZET

Amaç: Türkiye’de ergen yaş grubunda madde bağımlılığı tedavisi için başvuran madde kullanıcıları arasında sentetik kannabinoid (SK) ve yarı-sentetik opiyat (YSO) kullanan olguların sayısının yüksekliği dikkat çekmektedir. Sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyatların yürütücü işlevler üzerindeki etkileriyle ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bu alanla ilgili nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmaların sayısı yeterli değildir. Ayrıca bu iki maddeyi kullanan ergenleri sosyodemografik özellikleri ve madde kullanım özellikleri açısından birbiriyle karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler göz önüne alınarak, amacımız bu iki gruba ilgili klinik bilgilerimizi genişletmek ve bu iki grubun yürütücü işlevlerini nöropsikolojik test bataryası kullanarak birbiriyle kıyaslamaktır.

Yöntem: İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi’nde ayaktan veya yatarak tedavi edilmekte olan, sentetik kannabinoid kullanıcısı 30 ergen hasta ile yarı-sentetik opiyat kullanıcısı 32 ergen hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra Okul Çağı Çocukları için Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) ölçeği kullanılarak hastaların psikiyatrik eş tanıları değerlendirilmiştir. Ardından sırasıyla Stroop Renk Kelime Testi ve Wiskonsin Kart Eşleme Testi (WKET) uygulanarak olguların yürütücü fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat kullanıcıları arasında; olguların sosyodemografik özellikleri, tercih maddesine başlama yaşları, kullanım süreleri, kullanım sıklıkları ve son kullanımdan sonra geçen süreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar arasında; hayat boyu sigara, alkol, uçuşu madde, esrar, kokain ve metamfetamin kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, sentetik kannabinoid grubu olgularda hayat boyu ekstazi kullanım miktarı, yarı-sentetik opiyat grubundan daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Eşlik eden psikopatolojiler açısından çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmamıştır. En sık eşlik eden tanı her iki grupta da Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olarak tespit edilmiştir.

İki grubun yürütücü fonksiyonları karşılaştırıldığında; Stroop testinde yarı-sentetik opiyat kullanıcılarının seçici dikkat fonksiyonlarının daha kötü olduğu saptandı. Diğer Stroop fonksiyonları ve WKET performansları açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. SK total kullanım miktarı ile Stroop testi 3. Kart hata sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. YSO total kullanım miktarı ile Stroop testinin 5. bölüm puanları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. YSO total kullanım miktarları ile WKET puanları arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. SK son kullanımının üzerinden geçen süre ile Stroop ve WKET performansları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. YSO son kullanımdan sonra geçen süre ile Stroop testi 1., 2. ve 4. Kart bitirme süreleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. YSO son kullanımdan sonra geçen süre ile WKET puanları arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız; SK ve YSO kullanıcısı ergenlerin; sosyodemografik özellikler, eşlik eden psikopatolojiler ve tercih maddeleri ile ilgili özellikler açısından birbirleriyle benzer özellikler taşıdığını göstermektedir. Ekstazi dışındaki diğer maddelerin yaşam boyu kullanımı iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Ekstazi kullanımının YSO grubundan daha çok SK grubuna eşlik etmekte olduğu görülmüştür. YSO kullanıcılarının seçici dikkat fonksiyonlarının SK grubuna göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir, onun dışındaki yürütücü işlev performansları iki grupta da benzer olarak saptanmıştır. SK kullanım miktarı arttıkça seçici dikkat fonksiyonunun kötüleştiği, YSO kullanım miktarı arttıkça ise dikkat, bilişsel esneklik ve tepki kitleme yeteneklerinin kötüleştiği bulunmuştur. Ayrıca YSO daha yakın zamanlı kullananların okuma hızlarının daha yavaş, dikkat fonksiyonlarının daha kötü olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sentetik kannabinoid, yarı-sentetik opiyat, yürütücü fonksiyon

ABSTRACT

Objective: Synthetic cannabinoids and semi-synthetic opiate uses high number of noteworthy cases among drug users seeking treatment for substance abuse in adolescent age group in Turkey. Our knowledge of the effects of synthetic cannabinoids and semi-synthetic opiates on executive functions is limited. The number of studies using neuropsychological tests related to this field is not sufficient. In addition, there were no studies comparing sociodemographic characteristics and substance use characteristics of adolescents using these two substances. Taking this information into consideration, our aim is to expand our clinical knowledge about these two groups and to compare the executive functions of these two groups with neuropsychological test battery.

Methods: 30 adolescent patients with synthetic cannabinoid use and 32 adolescent patients with semi-synthetic opiate use whom treated in Istanbul Bakırköy Dr. Mazhar Osman Mental Health and Nerve Diseases Training at the Research Hospital were included in the study. After the sociodemographic data form was completed, psychiatric comorbidities of the patients were evaluated by using the The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (KSADS-PL). Then, Stroop Color Vocabulary Test and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were applied to evaluate the executive functions of the cases.

Results: In our study, no statistically significant difference was found between the sociodemographic characteristics of the patients, the age of use of the substance, the duration of use, the frequency of use and the periods after the end of use. No statistically significant difference was found between the lifetime use of cigarette, alcohol, volatile substance, cannabis, cocaine and methamphetamine. In cases of synthetic cannabinoid group, life-long ecstasy use was higher than semi-synthetic opioid group. No statistically significant difference was found between the study groups in terms of accompanying psychopathologies. The most common comorbid diagnosis was Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) in both groups.

Comparing the executive functions of the two groups; selective attention functions of semi-synthetic opiate users were found to be more impaired in Stroop Test. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of other Stroop functions and WCST performances.

When the relationship between total substance use and executive impairment is evaluated; A positive correlation was found between the total usage amount of synthetic cannabinoids and the 3. card wrong number of the Stroop test. A positive correlation was found between the total usage amount of semi-synthetic opiate and the 5th section scores of the Stroop test. There was no correlation between the total usage amounts of semi-synthetic opioids and WCST scores.

A negative correlation was found between the time elapsed after semi-synthetic opiate end use and Stroop test 1., 2. and 4. card completion time. No relationship was found between WCST scores after the last use of semi-synthetic opioids. No correlation was found between the elapsed time of synthetic cannabinoid and WKET and Stroop test scores.

Conclusion: The sociodemographic characteristics, comorbid psychopathology and substance use characteristics of adolescents using synthetic cannabinoids and semi-synthetic opiates are similar in our study. It was observed that the use of ecstasy was accompanied with more synthetic cannabinoid group than the semi-synthetic opioid group. Lifetime use of other substances was found to be similar in two groups. It was found that the selective attention functions of the semi synthetic opioid users were worse than the synthetic cannabinoid group and It was found that other executive function performances were similar in both groups. As the amount of synthetic cannabinoid usage increased, further deterioration of attention abilities. As the amount of semi synthetic opiate use increased, further deterioration of attention and cognitive flexibility abilities. Our study is another result; more recent use of semi-synthetic opiates read speed is slower, attention functions are worse.

Keywords: Synthetic cannabinoid, semi-synthetic opiate, executive functions

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. SENTETİK KANNABİNOİDLER	6
2.1.1. Giriş ve Tarihçe	6
2.1.2. Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu ile ilgili Epidemiyolojik Veriler	8
2.1.3. Türkiye’de Sentetik Kannabinoid Yaygınlığı	10
2.1.4. Sentetik Kannabinoid Kullanım Özellikleri	10
2.1.5. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojik Özellikleri	11
2.1.6. Sentetik Kannabinoidlerin Yapısal Sınıflandırılması	12
2.1.7. Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri	13
2.1.8. Sentetik Kannabinoidlerin Bağımlılık Potansiyeli	15
2.1.9. Sentetik Kannabinoidlerin Nörokognitif etkileri	16
2.1.10. Sentetik Kannabinoidlerin İdrar ve Kanda Tespiti	18
2.1.11. Sentetik Kannabinoid İntoksikasyonunda Tedavi	19
2.1.12. Sentetik Kannabinoid Bağımlılığında Tedavi	20
2.2. OPİATLAR VE EROİN	21
2.2.1. Tarihçe	21
2.2.2. Opiyatla ilişkili Bozukluklar DSM-5 Tanı Kriterleri	21
2.2.2.1. Opiyat Kullanım Bozukluğu	21
2.2.2.2. Opiyat Esrikliği (İntoksikasyonu)	23
2.2.2.3. Opiyat Yoksunluğu	24
2.2.2.4. Opiyatın Yol Açtığı Diğer Bozukluklar	26

2.2.3. Opiyat Kullanım Bozukluğu ile ilgili Epidemiyolojik veriler:	26
2.2.3.1. Dünya verileri:	26
2.2.3.2. Türkiye verileri:	27
2.2.4. Opiyat Kullanım Bozukluğu Etiyolojisi:.....	27
2.2.5. Eroin Kullanım Özellikleri.....	28
2.2.6. Eroinin Bağımlılık Potansiyeli.....	29
2.2.7. Eroinin Klinik Etkileri	29
2.2.8. Eroinin Nörokognitif Etkileri.....	30
2.2.9. Eroin İntoksikasyonu ve Yoksunluğunda Tedavi	31
2.2.9.1. Opioid antagonistleri.....	31
2.2.10. Opiyat Kullanım Bozukluğu'nda Tedavi	31
2.2.10.1. Buprenorfin	32
2.2.11.2. Metadon	32
2.2.11.3. Psikoterapiler	32
2.3. YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLAR.....	33
2.3.1. Planlama.....	33
2.3.2. Bilişsel Esneklik.....	34
2.3.3. Üretebilirlik.....	34
2.3.4. Ketleme	34
2.3.5. Çalışma Belleği	34
2.3.6. Stroop Testi.....	34
2.3.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ:	36
3.2.ARAŞTIRMANIN ETİK İZNİ.....	36
3.3.ARAŞTIRMANIN DESENİ.....	36
3.4. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ:	36
3.5. ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	37
3.6. ARAŞTIRMADA UYGULANAN İŞLEM:	37
3.7. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER	37
3.7.1. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	37
3.7.2. Sosyodemografik Veri Formu:.....	38
3.7.3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY)	38
3.7.4. Stroop Renk Kelime Testi:.....	38

3.7.5. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):.....	39
3.8. İSTATİKSEL ANALİZ:	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	41
4.2. AİLELERE AİT SOSYODEMOGRAFİK BULGULAR	43
4.3. OLGULARIN MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİ.....	46
4.4. OLGULARIN EŞ TANILARI	49
4.5. YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLAR	50
4.5.1 Grupların Test Puanlarının Karşılaştırılması	50
4.5.2.Total Madde Kullanım Miktarı ile Nöropsikolojik Test Puanlarının İlişkisi	53
4.5.3. Son Madde Kullanımından Sonra Geçen Süre ile Nöropsikolojik Test Puanlarının İlişkisi.....	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	86
EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU	86
EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	87
EK-3: STROOP DEĞERLENDİRME FORMU	89
EK-4: STROOP TEST KARTLARI	90
EK-5: WİSCONSİN KART EŞLEME TESTİ DEĞERLENDİRME FORMU	92
EK-6: WİSCONSİN KART EŞLEME TESTİ ANAHTAR KARTLARI.....	93

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Opiyat intoksikasyon bulguları.....	23
Tablo 2: Opiyat yoksunluk bulguları.....	24
Tablo 3: Stroop Testi TBAG Formunun içeriği.....	38
Tablo 4: Olguların Sosyodemografik Özellikleri.....	43
Tablo 5: Olguların Ailelerinin Sosyodemografik Özellikleri.....	45-46
Tablo 6: Olguların Madde Kullanım Özellikleri.....	47
Tablo 7: Olguların Sigara, Alkol ve Ek Madde Kullanım Özellikleri.....	48
Tablo 8: Çalışma Gruplarının komorbid psikiyatrik hastalık bakımından karşılaştırılması.....	49-50
Tablo 9: Çalışma gruplarının Stroop test puanlarının karşılaştırılması.....	51-52
Tablo 10: Çalışma Gruplarının WKET Puanlarının Karşılaştırılması.....	52-53
Tablo 11: SK ve YSO total kullanım miktarları ile Stroop Test puanları arasında korelasyon analizi.....	54
Tablo 12: SK ve YSO total kullanım miktarları ile WKET puanları arasında korelasyon analizi.....	55
Tablo 13: Son kullanımdan sonra geçen süre ile Stroop Test puanları arasında korelasyon analizi.....	56-57
Tablo 14: Son kullanımdan sonra geçen süre ile WKET puanları arasında korelasyon analizi.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sentetik kannabinoidleri içeren bitkisel ürünler.....	7
Şekil 2: Yıllara göre Avrupa’da yakalanan sentetik kannabinoid miktarları.....	8
Şekil 3: UNODC tarafından yıllar içinde saptanan opioidler ve miktarları.....	26
Şekil 4: SK Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	40
Şekil 5: YSO Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	40
Şekil 6: Olguların yaş grafiği.....	41
Şekil 7: Olguların En Son Okuduğu Sınıf Dağılımı.....	41
Şekil 8: SK ve YSO grubu olguların maddeye başlamadan önceki ders başarıları....	42

KISALTMALAR

AAPCC: Amerikan Zehir Kontrol Merkezi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CANTAB: Cambridge Kognisyon Testi

CB1-2: Kannabinoid reseptör tip 1-2

CDC: ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

ÇDŞG-ŞY: Okul Çağı Çocukları için Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

ÇEMATEM: Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

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

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMCDDA: Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

GABA: Gamma-aminobütirik asit

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MAT: İlaç destekli tedavi

MKB: Madde Kullanım Bozukluğu

MOR: Mü opiat reseptörü

NPS: Yeni psikoaktif maddeler

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFC: Prefrontal korteks

SAMBA: Sigara, Alkol, Madde Bağımlılığı Programı

SK: Sentetik kannabinoid

TBAG: Temel Bilimler Araştırma Grubu

THC: Tetrahidrokannabinol

TRPV 1: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

UGT: UDP-glukuronosiltransferaz

UNODC: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

YSO: Yarı-sentetik opiyat

1.GİRİŞ

Madde Kullanım Bozukluğu (MKB), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 10 - 19 yaş arasındaki dönem olarak tanımladığı ergenlik döneminde veya daha geç yaşlarda başlayabilen, yaşamı tehdit eden, bireylerin bedensel ve ruhsal sağlığını bozan, önlenabilir sorunlardan biridir (1).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) Madde Kullanım Bozukluğu'nu; kontrolsüzce madde kullanımı, madde kullanımı nedeniyle başkalarıyla sosyal etkileşimlerin bozulması, kompulsif şekilde madde arayışı (örn. tehlikeli ortamlarda madde kullanımı) ve farmakolojik değişiklikler (örn. geri çekilme belirtileri yaşama) kümesi olarak tanımlar. Ayrıca DSM-5'e göre bağımlılık; Madde Kullanım Bozukluğu tanısının önemli derecede kontrol kaybı ile karakterize olan, kişinin kullanımı bırakma arzusuna rağmen kompulsif şekilde uyuşturucu arama davranışına devam ettiği en ciddi ve kronik evresidir (2).

DSM-5; madde bağımlılığına neden olan ilaç gruplarını; alkol, kafein, esrar, halüsinojenler, inhalanlar, opioidler, sedatifler, hipnotikler ve anksiyolitikler, uyarıcılar, tütün ve diğer maddeler olmak üzere 10 sınıfta toplamıştır (2).

Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı verilerine göre; 52,3 milyon alkol ve uyuşturucu bağımlılığı/sorunlu kullanım vakası bildirilmiş ve 2010 yılındaki tespitlere göre bu sayı 147,5 milyona ulaşmıştır (3,4). 2017 Avrupa Uyuşturucu Raporu'nda; Avrupa Birliği genelinde yaklaşık 93 milyon yetişkinin yasa dışı uyuşturucu maddeleri hayatlarının herhangi bir döneminde en az bir kez denemiş olduğunun tahmin edildiği belirtilmiştir. Uyuşturucu kullanım deneyimi erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Özellikle ergenler arasında çoklu madde kullanımı yaygındır ve maddeyi birkaç defa deneme ile bağımlı kullanım arasında değişen bir yelpazededir (5).

Son 10 yılda sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar ve sentetik opioidler olarak isimlendirilen çeşitli psikoaktif bileşikler içeren yeni psikoaktif maddeler (NPS) sentezlenmeye başlanmış ve bunların dünya çapındaki kullanımları giderek artmıştır. Bu psikoaktif maddelerden bazıları; farklı marka isimleri altında, doğal bitki

karışımları olarak pazarlanan sentetik kannabinoid (SK) bileşiklerini içerir. SK'ler, 2008 yılından itibaren, web sitelerinde bitkisel sigara karışımı olarak satılan Spice Gold, Yucatan Fire, Aroma ve bunun gibi markalar altında tespit edilmiş (6) ve hızlı bir şekilde dünya çapında yeni psikoaktif maddeler (NPS) içeren bileşiklerin baskın grubu haline gelmiştir (7).

SK'ler, delta 9-tetrahidrokannabinol'e (THC) (esrar) benzer şekilde beyin ve periferik organlarda kannabinoid reseptörlere bağlanır. Bu ürünler tütün veya esrar içermezler fakat tütünlendiklerinde THC'ye benzer etkiler yaratırlar (7).

Bitkisel kannabinoid olan esrar ve sentetik kannabinoidlerin her ikisi de kannabinoid reseptör tip 1 (CB1) ve kannabinoid reseptör tip 2 (CB2) üzerinde etki gösterir fakat aralarında farmakolojik ve kimyasal açıdan bir takım farklılıklar bulunmaktadır (8). THC kannabinoid reseptörlerinin kısmi agonistidir ve kullanılan miktar arttıkça etkileri önce artar, sonra plato çizer. Bu platodan sonra daha yüksek miktarda alınması etki açısından bir fark oluşturmaz. Sentetik kannabinoidler ise reseptörler üzerinde tam agonist etki göstererek reseptörlere yüksek bir afinite ile bağlanırlar ve yüksek potenslidirler. Bu yüzden kullanılan miktar arttıkça ortaya çıkan etki de giderek artar, plato etkisi görülmez (9). Literatürde, sentetik kannabinoidlerin psikoaktif etkilerinin THC'ye benzediği, fakat çok daha güçlü, daha yoğun ve daha uzun süreli olduğu belirtilmektedir (10).

Yeni psikoaktif maddeler özellikle gençler ve genç yetişkinler arasında hızla yayılmaktadır (11). Ergenlik, özellikle beyindeki kortikal ve frontal bölgelerde sinaptik budanma ve myelinizasyonda artmanın görüldüğü nörogelişimin kritik bir dönemidir. Bu nedenle ergen beyninin, maddelerin nörotoksik etkilerine karşı daha savunmasız olabileceği öne sürülmektedir (12,13).

Endokannabinoid sistem, sinaptik budanma ve miyelinizasyon gibi nörogelişimsel süreçlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (14,15,16). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda; ergenlik döneminde THC etkisine maruz kalma ile kannabinoid reseptörlerin yoğun olduğu beyin yapılarında (örneğin, prefrontal korteks [PFC], hipokampus ve serebellum) oluşan morfolojik ve bağlantısal değişikliklerin birbiriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12,17,18). Bu bulgular,

ergenlik döneminde ekzojen kannabinoidlerin kullanımının normal beyin gelişimini bozabileceği ve bunun da bilişsel işlevler üzerinde etkisinin olabileceği savını desteklemektedir (14,19). Düzenli olarak esrar kullanan ergenlerle yapılan çalışmalarda; bu kişilerin kontrol grubuna kıyasla işlem hızlarının daha yavaş olduğu; dikkat, sözel bellek, zeka ve yürütücü işlevleri değerlendiren görevlerde daha kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir (20,21,22). Yazında ekzojen kannabinoid olan esrarın yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte sentetik kannabinoidlerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Ergenler ve genç yetişkinler arasında yaygın olarak istismar edilen diğer bir madde eroindir (23). Yarı-sentetik bir morfin türevi olan eroïn, opiyat grubu içerisinde en fazla istismar edilen ilaç grubunu oluşturmakta, farmakolojik yapısı nedeniyle çok hızlı bağımlılık geliştirmekte ve madde grupları arasında en şiddetli yoksunluk belirtileri oluşturan madde olma özelliği taşımaktadır (24).

Eroïn ilk olarak İngiltere’de 1800’lü yılların sonunda ağır kesici bir madde olarak sentezlenmiş ve morfinin yerine kullanılabilecek güvenilir, bağımlılık yapmayan bir madde olarak sunulmuştur, fakat kısa sürede eroïnin ciddi bağımlılık yapıcı etkisi farkedilmiş ve kullanımı hızlı bir şekilde yasaklanmıştır. Tıbbi kullanımı sonlandırılrsa da eroïn kötüye kullanımı o dönemden itibaren her geçen yıl gittikçe artmış ve şuan dünyada epidemik seviyelere ulaşmıştır (25,26).

Yarı sentetik opiyatlar, ödöl yolağını mü opiat reseptörüne (MOR) bağlanarak harekete geçirir. Bağımlılık, agonistin yer değıştirme hızıyla birlikte reseptörün doluluk oranı ve kapsamı ile ilgilidir (27). Opiyatların kronik kullanımı, reseptörlerin sayısını ve duyarlılığını değıştirir. Bu durum yoksunluk ve tolerans gelişiminde rol alır. Opiyat agonistlerine tolerans çok hızlı gelişir. Bu da kullanılan miktarın her geçen gün artırılmasına neden olur, hatta bazen ölümcül dozlarda kullanıma yol açar (24).

Literatürde THC veya uyarıcı maddelerle ilgili yapılan araştırmalara kıyasla opiyat bağımlılığının yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan araştırmaların da daha az sayıda olduğu görölmektedir. Kronik opiyat kullanıcılarında yürütücü işlev bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalarda birbiriyle tutarsız bulgular

mevcuttur. Yapılan bazı araştırmalarda; stratejik planlama, karar verme, tepki ketleme ve bilişsel esneklik işlevlerinde bozukluklar tespit edilmiş (28,29,20,31,32), diğer bazı çalışmalarda ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında net bir defisit saptanmamıştır (33,34). Özellikle; bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve diğer bilişsel yetenek alanlarındaki bozulmanın büyüklüğü hala belirsizliğini korumaktadır (35). Ornstein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada eroin kullanıcılarında; dikkat, set değiştirme ve sekans oluşturma görevleri üzerinde bir takım değişiklikler gösterilmiştir (36). Fakat Pau ve arkadaşlarının 2002 yılında eroinin yürütücü işlevler üzerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmada eroin kullanımının dürtü kontrolünü olumsuz yönde etkilediği; dikkat, zihinsel esneklik ve soyut akıl yürütme gibi yetenekler üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (37). Aynı şekilde 2002 yılında Davis ve arkadaşları tarafından bir dizi nöropsikolojik test kullanarak yapılan çalışmada 5 yıllık eroin kullanımı sonucunda dürtü kontrolünün etkilendiği; fakat dikkat, zihinsel esneklik, soyut akıl yürütme gibi incelenen diğer bilişsel becerilerin etkilenmediği sonucuna varılmıştır (38). Yine de biriken literatürde, kronik opioid kullanımının nöropsikolojik fonksiyonları sıklıkla bozduğu yaygın olarak kabul edilen bir görüştür (35).

Literatürde iki farklı maddenin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı maddelerin kronik kullanımlarının, reseptörlerin kortikal ve subkortikal yapılarıdaki dağılımları ile ilişkili olabilecek farklı bilişsel bozukluk paternlerine yol açabileceği vurgulanmıştır (36,39). Çalışma belleği işlevlerinde dorsolateral prefrontal korteks, yanıt inhibisyonunda inferior frontal girus ve ek motor alan, bilişsel esneklikte lateral orbitofrontal korteks, karar vermede medial orbitofrontal korteks önemli rollere sahiptir ve bu işlev kümesinin karmaşık görev taleplerine cevap olarak esnek bir şekilde bir araya getirildiği bilinmektedir (40,41,42,43,44,45). Bu nedenle, farklı ilaçların kötüye kullanımının, hem ayrı ayrı hem de birbiriyle ilişkili olan bu yürütücü işlev bileşenlerini seçici ve yaygın olarak bozabileceği belirtilmektedir (39).

Uyuşturucu maddelerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini anlamak klinik ortamda önemli pratik faydalara sahiptir. Yürütücü işlevler, bireyin günlük yaşamındaki çoklu yetenekleri için çok önemlidir. Yürütücü işlevler; planlama,

organize etme, bilişsel ve davranışsal esneklik, kurulumu ve dikkati sürdürme, hedefe yönelme, duygu ve dürtü kontrolü, çalışma belleği gibi birçok bilişsel işlev kümesini içermektedir (46). Bozulmuş yürütücü fonksiyonlar nedeniyle hastaların yeni başa çıkma davranışlarını öğrenmede güçlükler yaşayabileceği ve bu güçlüklerin tedaviden çıkma olasılığını artırdığı öne sürülmüştür (47). Ayrıca; uzun süreli madde kullanımı, yürütücü işlevlerde bozulmaya yol açabileceği gibi yürütücü işlev bozuklukları da (DEHB’li bireylerde olduğu gibi) madde kullanım riskini artırabilmektedir. Aytaçlar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, madde bağımlılığı riski yüksek prepubertal gençlerin yürütücü fonksiyonlarının kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (48).

Türkiye’de ergen yaş grubunda madde bağımlılığı tedavisi için başvuran madde kullanıcıları arasında sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat (eroin) kullanıcılarının sayıca çokluğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle; bu iki kullanıcı grubu ile ilgili klinik bilgilerimizi genişletmek ve hasta profillerini daha yakından tanımak büyük önem taşımaktadır. Literatürde uzun süreli sentetik kannabinoid ve erooin kullanıcısı olan ergenleri, yürütücü işlevler açısından birbiriyle karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler göz önüne alınarak bizim amacımız bu iki grupta ilgili klinik bilgilerimizi genişletmek ve bu iki grubu yürütücü işlevleri değerlendiren nöropsikolojik test bataryası kullanarak birbiriyle karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SENTETİK KANNABİNOİDLER

2.1.1. Giriş ve Tarihçe

Laboratuvar ortamında sentezlenen ve THC'ye benzer psikoaktif özellikler gösteren bileşiklere “Sentetik Kannabinoidler” denilmektedir (49). Sentetik kannabinoidler, son on yılda özellikle; gençler, genç yetişkinler ve esrar kullanıcıları arasında öne çıkan psikoaktif kimyasalların yeni bir grubudur (50).

Esrar benzeri bileşikler ilk olarak 1940'lı yıllarda laboratuvar çalışmalarında; THC'nin etkileri ve kannabinoid reseptörlerinin araştırılması esnasında sentezlenmiştir. JWH türü sentetik kannabinoidler 1990'lı yıllarda kimyacı John W. Huffman tarafından sentez edilmiştir ve bu sentetik kannabinoid ailesi onun isminin baş harfleriyle anılmaktadır. JWH grubu sentetik kannabinoidlerin sayısı oldukça fazladır ve 450'ye yakın çeşidi bulunmaktadır. Piyasada halk arasında “Bonzai” olarak bilinen JWH-18 ve JWH-73 en yaygın metabolitlerdir. Alexandras Makriyannis tarafından sentezlenenler AM grubu, Hebrew Üniversitesi tarafından sentezlenenler ise HU grubu olarak adlandırılmaktadırlar (51). 1990'lı yıllardan sonra bu bileşiklere bilimsel ilgi artmış ve CB1 reseptörüne yüksek veya orta afiniteli birçok madde sentezlenmiştir. Bu maddelerden bazıları, etki şekilleri ve farmakolojik özellikleri hakkında fikir edinmek için çeşitli hücre ve hayvan modelleri üzerinde denenmiştir.

Sentetik kannabinoidleri içeren sigara şeklinde tüketilebilen bitkisel karışımlar ise 2000'li yılların başında Avrupa'da ortaya çıkmış, ticari olarak üretilmeye ve istismar edilmeye başlanmış, 2008 yılı civarında da oldukça popüler hale gelmiştir (7).

THC benzeri psikoaktif etkilerinin olması, internet mağazaları aracılığıyla kolay erişilebilir olması, genellikle ulusal narkotik yasaların yeni üretilen sentetik kannabinoidleri kapsamaması, konvansiyonel ilaç tarama testleriyle tespit edilememe ihtimallerinin yüksek olması gibi özellikler sentetik kannabinoidlerin tüketim motivasyonunda ve popülerlik kazanmasında etkili olmuştur (52). Bu nedenler, yeni

saptanan bileşiklerin hızlı bir şekilde yasaklanmasına ve bunu müteakip piyasada birçok yeni analog ortaya çıkmasına neden olmuştur (7).

Sentetik kannabinoidler; katı veya yağ formunda ve saf halde bulunabilmektedir. Bu maddeler genellikle bir çözücüde çözüldükten sonra bitki yapraklarının üzerine püskürtülür. Çözücü buharlaştıktan ve yapraklar tekrar kuruduktan sonra küçük gümüş plastik torbalara yerleştirilir ve bu şekilde ‘Spice’, ‘Arctic Spice’, ‘Spice Gold’, ‘Spice Diamond’, ‘Gümüş’, ‘Genie’, ‘K2’, ‘Dream’, ‘Scene’, ‘Aroma’ gibi isimler altında pazarlanır (6). Paketlerin üzerine “insan tüketimi için değildir”, “aromaterapide kullanım için” veya “tütsü” gibi aldatıcı ifadeler yazılmaktadır (53). Sentetik kannabinoid bileşiklerini içeren karışımlar, ABD’de “K2”, Avrupa’da “spice”, Türkiye’de “Bonzai”, “Jamaika” veya “Skank” olarak isimlendirilmektedir. Bunlar birkaç farklı sentetik kannabinoid içeren bitkisel sigara karışımlarıdır (54). Sentetik kannabinoidler sigara, pipo veya çay şeklinde kullanılmaktadır (55).

Bu maddelerin internet üzerinden farklı isimler altında kolayca pazarlanması; paketlerin üzerine yasal, zararsız bitkisel ürün algısı oluşturacak yazılar yazılması; bu maddeleri sevk eden kişilerin yeterince eğitilmiş olmaması gençlerin SK kullanımına başlama riskini arttırmaktadır (8).

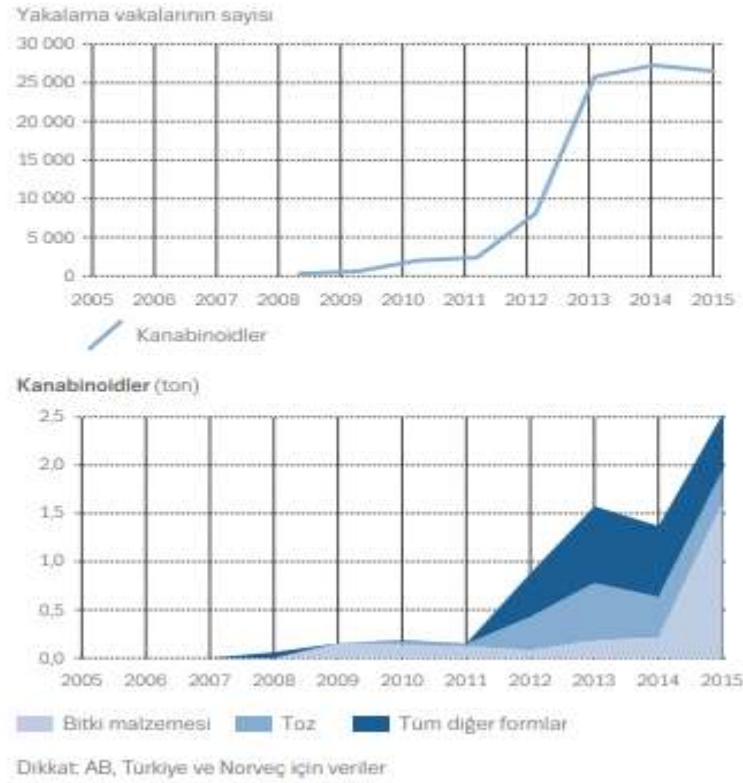


Şekil 1: Sentetik Kannabinoidleri içeren bitkisel ürünler (56)

2.1.2. Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu ile ilgili Epidemiyolojik Veriler

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) verilerine göre; rapor edilen yeni psikoaktif bileşik sayısı 2009 yılında 166 iken, bu sayı 2012 yılında 234'e, 2013 yılında 348'e, 2014 yılı sonunda ise 541'e ulaşmıştır. Aralık 2014'e kadar ortaya çıkan NPS'ler, sırasıyla en fazla Avrupa, Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avustralya'da rapor edilmiştir (57).

EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) tarafından hazırlanan Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017 verilerine göre; en çok rapor edilen NPS'lerin %39'unu sentetik kannabinoidler, %18'ini feniletilaminler ve %15'ini sentetik katinonlar oluşturmaktadır (5).



Şekil 2: Yıllara göre Avrupa'da yakalanan sentetik kannabinoid miktarları (Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017)(5)

Sentetik kannabinoidlerin kullanım yaygınlığı ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Ancak, birçok ülkede genel nüfustaki kullanım oranları ile ilgili yapılan araştırma anketlerinde yeni psikoaktif bileşikler ile ilgili soruların bulunması olumlu bir gelişmedir (58). Birçok ülkede sentetik kannabinoidlerin yaygınlığı ile ilgili bir dizi çalışma başlatılmıştır. Fakat bu çalışmaların temsil oranı ve kapsamı oldukça sınırlı kalmaktadır (58).

Avrupa ve Amerika’da yapılan çalışmalarda, sentetik kannabinoidlerin pazar yaygınlıkları arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (58). Michigan Üniversitesi tarafından Amerikan gençler arasında uyuşturucu kullanımının yaygınlığını tespit etmek amacıyla yapılan, üç sınıf kademesinde (8, 10 ve 12) 45.000 öğrencinin katıldığı “Geleceği İzleme” çalışmasında SK yaygınlığı değerlendirilmiştir. SK kullanımının yıllık yaygınlığı; 8. sınıflar arasında % 4,4, 10. sınıflar arasında % 8,8, 12. sınıflar arasında % 11,3 olarak tespit edilmiştir. Devlet tarafından alınan önlemlere rağmen yaygınlık oranının bu kadar yüksek olduğu vurgulanmıştır. SK’ler; alkol ve tütünün yanı sıra, 10. ve 12. sınıflar arasında esrardan sonra en çok kullanılan ikinci madde, 8. sınıflar arasında ise esrar ve inhalelerden sonra en çok kullanılan üçüncü madde olarak saptanmıştır (59).

Amerikan Zehir Kontrol Merkezi (AAPCC) verilerine göre, SK ürünlerine maruz kalma ile ilgili acil servislerden alınan çağrı sayısı 2009 yılında 53 iken, bu sayı 2011 yılında 7.000’e yaklaşmıştır. 2015 yılı 7.797 çağrı ile en yüksek sayıya ulaşılan yıl olmuş ve son 3 yılda bu sayı azalarak 2017’de 1.959 çağrıya düşmüştür (60).

Hu ve arkadaşlarının 2011 yılında ABD’de 852 üniversite öğrencisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada ankete katılan üniversite öğrencilerinin %8’inin sentetik kannabinoid kullandığı, bu grubun çoğunluğunu birinci veya ikinci sınıf erkek öğrencilerin oluşturduğu tespit edilmiştir (61).

Avrupa Birliği ülkelerinde yapılmış çalışmalarda sentetik kannabinoidlerin yaygınlığı ile bilgiler bulunmakla birlikte, bu araştırmalar yöntem farklılıkları ve örneklem çerçeveleri nedeniyle birbirleriyle karşılaştırılabilir değildir (58).

Winstock ve arkadaşlarının 14.966 esrar kullanıcısı üzerinde yaptıkları bir araştırmada katılımcıların %17'sinin sentetik kannabinoid kullandığı, halen sentetik kannabinoid kullanmakta olanların %99,3'ünün ise daha önceden esrar kullanıcısı olduğu bildirilmiştir (49).

Frankfurt'ta yapılan geniş bir okul anketi araştırmasının bulgularına göre; 2008 yılında 15-18 yaş grubundaki öğrencilerin yaklaşık %6'sının hayatlarında en az bir kez, %3'ünün de son 30 günde sentetik kannabinoid içeren maddeler kullandıkları tespit edilmiş, bu öğrencilerin genellikle daha önceden esrar kullanan kişiler olduğu görülmüştür (62).

2012 yılında İspanya'da 14-18 yaşlarında 27.503 öğrencinin dahil edildiği, madde kullanımı ile ilgili yapılan ulusal araştırmada yaşam boyu sentetik kannabinoid kullanım oranı %1,4 olarak saptanmıştır (63).

2.1.3. Türkiye’de Sentetik Kannabinoid Yaygınlığı

Türkiye’de, genel nüfusta sentetik kannabinoid kullanımına ilişkin yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bağımlılık tedavisi amacıyla yatarak tedavi gören kişilerin eroin kullanımından sonra en sık kullandıkları madde sentetik kannabinoidlerdir (64). Tanıdır ve arkadaşları tarafından yapılan, İstanbul'da bir çocuk ve ergen madde bağımlılığı tedavi merkezine Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında ardışık olarak kabul edilen 2718 çocuk ve ergenin dahil edildiği bir çalışmada; 3 yıl içinde sentetik kannabinoid yaygınlığında hızlı bir artış olduğu saptanmıştır (65).

2.1.4. Sentetik Kannabinoid Kullanım Özellikleri

Sentetik kannabinoidler genellikle sigara şeklinde kullanılmaktadır. Werse ve arkadaşları tarafından Frankfurt'ta yapılan bir araştırmada en yaygın kullanım yöntemleri, ortak sigara içme ve halk arasında “kova” olarak bilinen dumanını soluma olarak bildirilmiştir (66). Bu maddelerin çoğu oldukça lipofiliktir ve sigara şeklinde içildiğinde ayrışmadan buharlaşır. Farmakolojik etkilerinin nispeten hızlı başlaması ve istenen farmakolojik etki için titrasyona izin vermesi nedeniyle bu kullanım tarzı, kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir (6). Psikoaktif olmayan THC asit A'nın

psikoaktif THC'ye dönüştürülmesi için sigara içmek suretiyle ısıtmak şarttır. Sentetik kannabinoidler ise bundan farklı olarak stabil psikoaktif formlarda bulunurlar (56).

İnternet forumlarında oral tüketimle ilgili bazı bilgiler bulunmakla birlikte sentetik kannabinoidlerin bitkisel çay olarak hazırlanılıp kullanılması, lipofilik özellikleri ve suda çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle pek olası değildir. Oral tüketimi takiben, birinci geçiş etkisi (sistemik dolaşıma ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilmesi) nedeniyle, etki başlangıcı ertelenebilir. Bu nedenle, kullanıcının istenen etkiye ulaşamama olasılığı vardır. Parenteral yolla kullanım bugüne kadar bildirilmemiştir (56).

SK'lerin çoğunlukla gizli bir yerde, yalnız veya küçük gruplar halinde kullanıldığı belirtilmektedir (6). Zimmerman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada olguların bir seferde ortalama 1 gram veya 4,5 "fişek" içeren ürün tükettiği ve tek bir seferde tüketilen maksimum miktarın 1.5 g veya 7.6 "fişek" olduğu saptanmıştır (67).

2.1.5. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojik Özellikleri

Sentetik kannabinoidler ve THC, kannabinoid reseptör 1 (CB1) ve kannabinoid reseptör 2'yi (CB2) bağlar, CB1'i CB2'den daha fazla uyarır. Bu reseptörler primer olarak merkezi sinir sisteminde bulunur fakat aynı zamanda akciğer, karaciğer ve böbrek gibi periferik organlarda da bulunmaktadır. Beyindeki CB1 reseptörleri daha çok serebral korteks, hipokampus, bazal gangliyon ve serebellumda bulunur. CB2 reseptörleri bağışıklık ve hematopoietik hücrelerde bulunur, bu reseptörün stimülasyonu immün modülatör etkilere sahiptir (68).

CB1 reseptörleri G-protein bağlıdır ve stimülasyonu siklik adenosin monofosfat seviyelerini azaltır. Bu reseptörler kannabinoidlerin psikotropik etkileriyle ilişkilidir. SK'ler tam CB1 reseptör agonistleri iken, THC kısmi CB1 reseptör agonistidir. Bu nedenle, SK'ler THC'den daha yüksek afinite ile kannabinoid reseptörlerine bağlanır (10). Laboratuvar hayvanları üzerinde test edildiğinde CB1 reseptör stimülasyonu; kannabinoid tetradı olarak bilinen; hipotermi, analjezi, katelepsi ve lokomotor supresyon şeklinde dört temel belirti ortaya çıkarmaktadır (69).

Kannabinoidler ayrıca hücrel membranlara nonspesifik olarak bağlanır, opioid ve benzodiazepin reseptörleri, prostaglandin sentezleyici yollar ve protein metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Bu etkileşimler, karmaşık etkilere ve muhtemelen toksisiteye katkıda bulunur (70). Bu bileşiklerin metabolize edilmesi, sitokrom P450 ile oksidasyon ve ardından UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) ile konjugasyon şeklinde olur (69,71).

Sentetik kannabinoidlerin çoğu yapısal aktivite ilişkilerini araştıran reseptör bağlanma çalışmaları ve bu ilaçların etki mekanizmalarının ayrıntılarını araştıran farmakolojik araştırmalarda kullanılır. Bu açıdan en yaygın kullanılan kannabinoidler arasında CP-55.940 (klasik olmayan bir kannabinoid), WIN-55.212-2 (aminoalkilindol) ve anandamid (bir eikozanoid) bulunur (56).

Genel olarak, CB1 reseptörüne agonist etki ve yeterli afiniteye sahip olan bileşikler (KI, nM olarak ifade edilir; değer ne kadar küçükse, reseptöre afinite o kadar yüksektir) esrar yerine geçebileceği için istismar potansiyeline sahiptir. Nispeten basit deneyler yapılarak elde edilen bu bileşiklerin çoğunun KI değerleri literatürde mevcuttur (72).

2.1.6. Sentetik Kannabinoidlerin Yapısal Sınıflandırılması

Sentetik kanabinoidlerin kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (56):

1. Klasik kannabinoidler (THC)
2. Klasik olmayan kannabinoidler (CP-47,497-C8)
3. Hibrit kanabinoidler (AM-4030)
- 4.Aminoalkilindoller (JWH-018, JWH-015, JWH-073), fenilasetilindoller, naftoilindoller
5. Eikosanoidler (anandamid)
6. Diğerleri

2.1.7. Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri

Sentetik kannabinoidler solunum yoluyla alındığında akciğerlerden çok hızlı bir şekilde emilir, dakikalar içinde beyine ve diğer organlara yayılır. Bu nedenle etkileri dakikalar içinde başlamaktadır. Ağızdan alındığında birinci geçiş etkisinden dolayı etki yavaş başlar, saatler sürebilir (57). Kullanıcıların doldurduğu self report ölçeklere göre; SK'lerin pik seviyeye ulaşma ve etki süresi esrara göre daha kısadır. SK intoksikasyonunda çoğunlukla klinik etki 8 saatten kısadır, bazı vakalarda 24 saati aşan etkiler bildirilmiştir (30).

Sentetik kannabinoidlerin kullanıcılar üzerindeki etkileri yüksek doz esrar kullanımının neden olduğu belirtilere benzese de, bu ürünlerin esrardan potansiyel olarak daha zararlı olduğu düşünülmektedir (58). SK harmanları, hayvanlarda ve insanlarda anksiyolitik özelliklere sahip olduğu bilinen, esrarda da bulunan bir fitokannabinoid olan kannabidiol molekülünü içermez. Kannabidiol, CB1 ve CB2 reseptör antagonisti olarak yüksek potens gösterir ve sıçanlarda THC'nin yaptığı sosyal geri çekilme semptomlarını geri çevirirken, normal gönüllülerde de THC'nin indüklediği anksiyeteyi azaltmaktadır (73).

SK'lerin kullanımından sonra görülen klinik belirtiler çok değişkendir. Bu durumun kullanılan maddenin çeşidi, kişisel yatkınlık ve kullanım miktarı gibi birçok şeyle ilişkili olabileceği söylenmektedir. Bazı bileşiklerin toksik etkileri daha güçlüdür. SK'lerin bazıları esrar benzeri kronik toksisiteye neden olurken bazıları uyarıcılara benzer akut etkiler oluşturabilmektedir (30). Bazı vakalarda ajitasyon, taşikardi, midriyazis, ağız kuruluğu görülebilirken, bazı vakalarda da sedasyon görülür. Akut etkiler; bulantı, kusma, terleme, nabız ve tansiyon değişiklikleri, göğüs ağrısı, solunum depresyonu, psikomotor ajitasyon, bilinç değişiklikleri şeklinde özetlenebilir (30,74). Bu belirtiler genellikle sentetik kannabinoid kullanımından 24-48 saat sonra ortaya çıkar, bazı hastalarda daha uzun da sürebilir (50). Psikoaktif etkiler ise öfori, irritabilite, ajitasyon, anksiyete, psikoz, bilişsel işlevlerde bozulma şeklindedir (6,30,75).

Sentetik kannabinoidlerin klinik etki potansiyelleri üretilme biçimleriyle de ilişkilidir. Yapraklar üzerine püskürtüldüklerinde bazı yapraklara düşen sentetik

kannabinoid miktarı daha fazla olabilmektedir. Bu durum bazı ürünlerin beklenenden daha yüksek doz içermesine neden olmaktadır (76).

SK'ler ile akut zehirlenme yaşayan olguların klinik özellikleri hakkında yayınlanmış az sayıda vaka raporu bulunmaktadır. SK'lerin kullanımı ile ilişkili toksisite hakkındaki bilgiler daha çok internet tabanlı anonim anketlerden, toksikoloji merkezlerinden toplanan kayıtlardan ve hastane acil servislerinden gelmektedir (41).

Forrester tarafından yürütülen, Teksas Zehir Kontrol Merkezi'ne bildirilen SK ve esrar maruziyetlerini karşılaştıran bir araştırmada, sentetik kannabinoid toksisitesi bildirilen vakaların sayısı, THC toksisitesinin 4 katından fazladır. Bildirilen 418 SK toksisitesi vakasında görülen belirtiler; taşikardi (% 36.6), ajitasyon ve irritabilite (%19.1), uyuşukluk (% 17.5), halüsinasyon veya sanrılar (% 11.2), hipertansiyon (%9.6), bulantı (% 9.3), konfüzyon (% 8.9), baş dönmesi ve göğüs ağrısı (% 6.9) şeklindedir (77).

2012 yılında Forrester tarafından yapılan başka bir çalışmada; Ocak 2010'dan Haziran 2011'e kadar Texas Zehir Kontrol Merkezi'ne bildirilen 749 SK maruziyeti olan ergen ve erişkin kullanıcılarda en sık rastlanan 10 yan etki sırasıyla yetişkinlerde ve ergenlerde taşikardi (% 38 ve % 41,6), ajitasyon / irritabilite (% 24.9 ve % 16.4), kusma (% 16.0 ve % 13.1), sanrı / sanrılar (% 11.3 ve % 11.5), bulantı % 11.3 ve % 8.2), hipertansiyon (% 11.3 ve % 7.5), göğüs ağrısı (% 5.6 ve % 6.9) ve baş dönmesi (% 8.2 ve % 5.2) şeklindedir (78).

Akut SK zehirlenmesinin belirtileri beş kategoriye ayrılabilir (73):

- **Psikoaktif:** halüsinasyonlar, sanrılı psikozlar, ajitasyon, agresif davranışlar, anksiyete, panik ataklar, kısa süreli hafıza defisitleri, bilişsel bozukluklar, konfüzyon, dezorganize düşünceler.
- **Nörolojik:** uyuşukluk, kserostomi, baş ağrısı, motor inkoordinasyon, gecikmiş hareket dizileri, nöbetler, konuşma bozukluğu
- **Kardiyovasküler:** hipertansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, akut miyokard enfarktüsü, serebral iskemi.

- **Oküler:** kızamık konjunktiva, midriyazis, bulanık görme
- **Diğer:** bulantı, kusma, diyaforez, akut böbrek hasarı, ağız kuruluğu, solunum depresyonu, hipokalemi, asidoz, kas ağrıları.

2012'de ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından, sentetik kannabinoidleri yakın zamanda kullanmış ve böbrek bulguları için başka hiçbir belirlenebilir neden bulunmayan hastalarda sentetik kannabinoidlerin akut böbrek hasarına neden olduğunu belirten bir rapor yayınlanmıştır. Böbrek biyopsisi ile teşhis edilen akut böbrek hasarı vakalarının, özellikle de akut tübüler nekrozun, erkeklerde sentetik kannabinoid kullanımıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (50).

Sentetik kannabinoid kullanımının diğer ciddi komplikasyonları arasında pnömoni, rabdomiyoliz, intrakraniyal hemoraji, disritmiler ve miyokard infarktüsü bulunmaktadır (50). Her geçen gün yeni sentetik kannabinoid bileşikler üretildiği göz önüne alındığında klinisyenler diğer beklenmeyen olumsuz etkilere karşı hazırlıklı olmalıdır.

2.1.8. Sentetik Kannabinoidlerin Bağımlılık Potansiyeli

Sentetik kannabinoidlerin içerdiği bileşikler çok değişkendir. Bu maddelerin yaklaşık 15910 değişik çeşidi bulunmasına ve Türkiye’de kanun kapsamında bulunan 142 madde olmasına rağmen hepsi ‘Bonzai’ ismi altında piyasaya sürülmektedir (58). Bu durum bu maddelerin neden olabilecekleri toksisitenin tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.

Bu maddelerden bazılarının bağımlılık potansiyelinin daha yüksek olabileceği belirtilmektedir. Zimmerman tarafından 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada; olgularda sentetik kannabinoidler ile ilişkili bağımlılık ve yoksunluk belirtileri yüksek dozda (yaklaşık 3 gr/gün) ve tekrarlayan kullanımlarda ortaya çıkmıştır (67). Yapılan çalışmalarda JWH-018’in ani ve güçlü bir şekilde CB1 reseptörünü uyardığı, bu nedenle bağımlılık ve tolerans geliştirme potansiyelinin yüksek olduğu söylenmektedir (67). Yoksunluk bulguları; aşırma, terleme, huzursuzluk, irritabilite, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, kabuslar, odaklanma güçlüğü, depresyon şeklinde tarif edilmektedir (30).

2.1.9. Sentetik Kannabinoidlerin Nörokognitif etkileri

Biriken veriler, kemirgenlerde ve insanlarda çoğu yürütücü işlevin primer olarak frontostriatal beyin bölgeleri aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (79,80). Prefrontal korteks, yürütücü işlevler; anterior singulat korteks ve talamus seçici dikkat; serebellum motor inhibisyon; orbitofrontal korteks dürtü kontrolü; hipokampus bellek işlevleri ile ilgili görevlerde önemli bölgelerdir (81–85). Substantia nigra ve ventral tegmental alan dahil olmak üzere frontal, striatal bölgelerde ve orta beyinde; özellikle; prefrontal korteks, anterior singulat, hipokampus ve serebellumda yüksek yoğunlukta kannabinoid CB1 reseptörleri bulunmaktadır (86,87). Beyinde, kannabinoid CB1 reseptörleri presinaptik alanda bulunur ve bu reseptörlerin aktivasyonu sinaptik iletimi inhibe eder. Bu bağlamda, endokannabinoid sistem, dopaminerjik, GABAerjik (Gamma-aminobütirik asit) ve glutamaterjik sistem gibi diğer nörotransmitter sistemlerin nöronal aktivitesini modüle eder (88).

Kannabinoid reseptörlerinin yürütücü işlevlerden sorumlu bölgelerde yoğun olarak bulunuyor olması nedeniyle kannabinoidlerin yürütücü işlevler de dahil olmak üzere kognisyon üzerinde bozucu etkilerinin olabileceği ayrıca; kannabinoidlerin, hipokampus, korteks ve diğer beyin bölgeleri arasındaki nöral aktivitenin iletimini keserek nöropsikolojik ağın parçalanmasına neden olarak duyuşsal bilginin normal işlenmesini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (89). Bu savı destekleyen bulgular daha çok bitkisel kannabinoid olan esrar ile ilgili nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan insan çalışmaları ve sentetik kannabinoidlerin etkileri ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarından gelmektedir. Literatür tarandığında sentetik kannabinoidlerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini nöropsikolojik testler kullanarak değerlendiren çalışmaların sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir.

Yapılan prelinik çalışmalarda kannabinoid reseptör agonistlerinin dikkat, davranışsal esneklik, karar verme, inhibisyon kontrolü ve zaman yönetimi gibi işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (88,90).

Bitkisel kannabinoid olan esrar ile ilgili yapılan çalışmalarda esrar kullanımının dikkat, karar verme, motor koordinasyon, problem çözme, davranış kontrolü gibi alanlarda işlev bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (91). Papa ve

Yurgelun-Todd tarafından ağır esrar kullanımı olan üniversite öğrencilerinde nöropsikolojik testler kullanarak yapılan bir çalışmada dikkat, bellek ve frontal lob fonksiyonlarında özgül bozukluklar saptanmıştır. Ayrıca, en belirgin etkilerin, prefrontal korteks ile ilişkili fonksiyonlar üzerinde olabileceği öne sürülmüştür (92). Lundqvist ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında ağır esrar kullanımının; zihinsel esnekliğin azalması, perseverasyonda artma, öğrenmede azalma, dikkati kaydırma ve/veya sürdürmede zorluklar ve yürütücü işlevlerde bozulmalar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (89).

Sentetik ve bitkisel kannabinoidler aynı CB reseptörlerine bağlanmalarına rağmen, sentetik kannabinoidlerin psikotropik etkileri bitkisel kannabinoidlerin indüklediklerinden daha şiddetli, daha katı ve daha belirsizdir (10). Çünkü SK'ler, THC'nin bağlandığı kannabinoid reseptörler dışında TRPV1 (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1), D2 dopamin, μ opioid veya orexin-1 gibi başka birçok reseptörü de etkilemektedir (93,94,95). Ayrıca THC parsiyel agonist etki gösterirken SK'ler tam agonist etki gösterir ve THC'de bulunan nöroprotektif özellikleri olduğu bilinen (96) kannabidiol SK'lerde bulunmamaktadır (73). SK bileşiklerinin heterojen bir grup olması da bu duruma katkı sağlamaktadır.

Sentetik kannabinoidlerin insanlardaki klinik etkileri ile ilgili bilgiler genellikle vaka raporlarından gelmektedir. 2011 yılında Castellanos ve arkadaşları tarafından, bağımlılık tedavi merkezinde yatarak tedavi gören 11 SK kullanıcısının kayıtları gözden geçirilmiş ve tüm hastalarda bellek problemleri tespit edilmiştir (74). 2009 yılında Zimmermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 8 aydır günlük SK tüketen bireylerde, ciddi bilişsel bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (67). Vandrey ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir anket çalışmasında kronik SK kullanıcılarının % 64'ünün farklı düzeylerde bellek problemleri yaşadıkları belirtilmiştir (97). SK tüketiminden sonra motor hareket becerileri, hafıza, dikkat ve odaklanma becerilerinde bozukluklar bildirilmiştir (98).

SK içeren ilaçların etkisi altındayken araba süren vakalar ile ilgili yayınlarda; olguların baş dönmesi, anstabilite, hareketlerde gecikme belirtilerinin olduğu ve bazılarının trafik kazalarına karıştığı bildirilmiştir. Bu nedenle, THC kullanımı gibi SK'lerin tüketiminin de araba kullanım becerilerini tehlike oluşturabilecek şekilde bozabileceği varsayılmaktadır (73).

Literatür tarandığında sentetik kannabinoidlerin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini nöropsikolojik testler kullanarak değerlendiren 2 çalışmaya rastlanmıştır. Cohen ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan bir çalışmada SK, esrar kullanıcıları ve kontrol grubu; Stroop testi, n-geri testi ve uzun süreli bellek testi ile birbiriyle karşılaştırılmış; dikkat, yanıt inhibisyonu, çalışma belleği ve uzun süreli bellek yeteneklerinin SK grubunda, esrar ve kontrol grubuna oranla daha fazla bozulduğu saptanmıştır (99). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı yine SK, esrar kullanıcıları ve kontrol grubunun geniş bir nöropsikolojik batarya ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; sentetik kannabinoid kullanıcılarında diğer gruplara oranla dikkat fonksiyonları da dahil olmak üzere yürütücü fonksiyonların daha fazla bozulduğu; ayrıca; öğrenme, geri çağırma, tanıma gibi bellek işlevlerinde daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (100).

2.1.10. Sentetik Kannabinoidlerin İdrar ve Kanda Tespiti

Sentetik kannabinoidleri tespit eden rutin testlere yaygın olarak erişilememektedir (101). İdrar ve kan numunelerinde sentetik kannabinoidlerin metabolitlerini saptamak için halen araştırmalar devam etmektedir (6,102). Metabolitlerin çoğu böbreklerden atılır, bu nedenle üriner tarama yöntemleri geliştirilmekle birlikte henüz yaygın şekilde bu testlere erişilememektedir (102). Bu testler zaman alıcı, pahalı ve uygun teknoloji ile donatılmış laboratuvarlarla sınırlıdır. Kan ve idrardaki sentetik kannabinoidler için hedefsiz tarama yöntemlerinin kullanımı konusunda araştırmalar devam etmekte olup bir idrar madde taramasında geniş bir dizi farklı sentetik kannabinoid bileşik tespit etme amaçlanmaktadır (103,104)

Sentetik kanabinoidleri veya bunların metabolitlerini kan veya idrarda tespit etmek için kullanılan yöntemler sıvı kromatografi - tandem kütle spektrometrisi ve gaz kromatografisi / kütle spektrometrisidir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin klinik

uygulamada kısıtlılıkları vardır: tespit için standartlaştırılmış bir yöntem yoktur ve sentetik kannabinoidlerin birçok çeşidi nedeniyle standart referans numuneleri bulunmamaktadır (103,104).

2.1.11. Sentetik Kannabinoid İntoksikasyonunda Tedavi

Akut sentetik kannabinoid zehirlenmesi veya uzamış etkileri olan hastalar için tedavi rejimi belirten herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu belirtileri geri döndürecek spesifik bir ajan yoktur. Çalışmalar, sentetik kannabinoidlerin yarılanma ömrünün çok değişken olduğunu göstermektedir. Tahminler 2-48 saat veya daha uzun bir aralıkta değiştiği şeklindedir; ancak bu, bazı hastaların yaşadığı uzun süreli toksikolojik etkileri açıklamamaktadır (11,97,105). Yarılanma ömrü ve artık etkilerdeki bu tutarsızlıklar, kullanıcılara sunulan çok sayıda farklı ürünle açıklanabilir.

Çoğu semptomun 24-48 saat içinde çözülmesi nedeniyle gözlem, destekleyici bakım ve semptomatik tedavinin bir kombinasyonu bu hastalar için en iyi yaklaşım gibi görünmektedir (50). Benzodiazepinler, çoğunlukla lorazepam 2 mg (intravenöz veya intramusküler), bir veya birden fazla doz; ajitasyon, huzursuzluk, sinirlilik, anksiyete, panik atak ve nöbetler gibi yaygın akut belirtileri hafifletmek için kullanılan en yaygın ve etkili tedavi olmuştur. Antipsikotik ilaçlar, haloperidol, risperidon, olanzapin ve ketiapin; psikotik belirtiler, ajitasyon, paranoya ve yoksunluk semptomlarını tedavi etmede başarıyla kullanılmıştır (106). Bununla birlikte, haloperidol; hipertermi ve kardiyak aritmilere katkıda bulunabileceğinden kullanımı sınırlıdır ve kullanıldığında dikkatle takip edilmelidir. Hipertermi hastalarında seri vücut ısısı takipleri yapılmalıdır, antipiretik ajanların ve dantrolenin etkisiz olduğu söylenmektedir. Nörolojik semptomları olan hastalarda hiponatremiyi tedavi etmek için sıvı kısıtlaması gerekebilirken, hipertonic salin ile sodyum düzeltilmesi önerilir (73). Diğer hastalarda, difenhidramin; tek başına ve diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde agresyon, ajitasyon ve katatoni için etkili olabilir (107)

Sentetik kannabinoid kullanımı ve geri çekilmesiyle ilişkili mide bulantısı ve kusma için de antiemetik ajanlar düşünülebilir. Destekleyici önlemler, vaka bazında değerlendirilmeli ve rutin gözlem, vital ve kardiyak monitörizasyon, akut böbrek

yetmezliği ve dehidrasyonu önlemek için IV sıvı replasmanı, ajite veya kötü hastaların çevresel yönetimi ve nörolojik değerlendirmeler önemlidir (108).

Çalışmalarda bazı hastaların uzun süreli hospitalizasyon ihtiyacı olabileceği belirtilmiştir. Bu vakalar arasında akut etkilerin uzun sürdüğu hastalar ve sentetik kannabinoid kullanımından sonra kalıcı olarak psikoz gelişen hastalar bulunmaktadır (50). Psikoz gelişen hastalarda kalıcı semptomlar için elektrokonvülsif tedavi de dahil olmak üzere daha radikal müdahaleler uygulanmasına rağmen, hastaların başlangıçtaki psikiyatrik fonksiyonuna geri dönmesi beklenmemektedir. Son olarak, tedavide çoklu uyuşturucu kullanımını göz önünde bulundurmak gerekir; bu durum hastalarda karıştıcı bir faktör olabilir ve zehir danışma merkezi ile konsültasyon gerekebilir (11,106).

2.1.12. Sentetik Kannabinoid Bağımlılığında Tedavi

Hastanın tıbbi stabilizasyonu sağlandıktan sonra hastaya yatarak veya ayakta detoksifikasyon tedavisi önerilir. Detoksifikasyon döneminde; sentetik kannabinoidler için kullanılabilecek spesifik bir ajan olmadığı için daha çok semptomlara yönelik farmakolojik tedavi uygulanmaktadır.

Türkiye’de bağımlılık alanında yapılandırılmış bir tedavi programı olan özellikle Bilişsel Davranışçı Terapi, Farkındalık ve Kabullenme Terapisi, Diyalektik Davranış Tedavisi ve Motivasyonel görüşme tekniklerini içeren Sigara, Alkol, Madde Bağımlılığı Programı (SAMBA) psikoterapide yapılandırılmış bir program olarak kullanılmaktadır. SAMBA tedavisinde amaç; kişiyi alkol-madde hakkında bilgilendirmek, değişim için motivasyon sağlamak, risk ve zararlardan korunmayı öğretmek, yeniden başlamayı önleyecek beceriler kazandırmak, stres ve öfkeyle başa çıkma yollarını öğretmek, duygu ve düşüncelerle ilgili farkındalık oluşturmaktır (109).

2.2. OPİATLAR VE EROİN

Geleneksel olarak, afyon haşhaşının (Papaver somniferum) suyundan ayrılan kimyasal bileşikler opiatlar olarak bilinir. Bu suyun içinde 20’den fazla alkaloid vardır. Bunların en önemlileri morfin, kodein ve tebaindir. Opiyalara benzer etkiler gösteren sentetik kimyasal bileşiklere ise opioid ismi verilmiştir. Eroin şu anda tüm dünyada en yaygın kullanılan ve en tehlikeli yarı-sentetik opioiddir (110).

2.2.1. Tarihçe

Milattan önceki dönemlerde Mısırlılar, Sümerler, Hint ve eski Çin uygarlıklarının kalıntı ve yazılarında afyon üretimi, afyon içeren ilaçlar ve haşhaş ekimi ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Morfin ve türevleri ise 19.yy.da ortaya çıkmaktadır. Şuan klinik kullanımda olan 20’den fazla opioid madde bulunmaktadır. Eroin en çok kötüye kullanılan ve bağımlılık oluşturan opioiddir. Diğer opioidlere bağımlılık genellikle tıbbi tedavi sonrasında bağımlı hale gelen kişilerde ve sağlık personellerinde görülür (23).

Eroin, İngiltere’de 1800’lü yılların sonunda St. Mary Hastanesi Tıp Okulu’nda, C.R.A. Wright isimli bir kimyacı tarafından ağır kesici bir madde olarak sentezlenmiş, morfinin yerine kullanılabilecek güvenilir, bağımlılık yapmayan bir madde olarak lanse edilmiş ve ilk olarak Bayer ilaç firması tarafından Almanya’da piyasaya sunulmuştur (25). Ancak, kısa sürede eroinin ciddi bağımlılık yapıcı etkisi farkedilmiş ve kullanımı önce A.B.D.’de sonra diğer ülkelerde hızlı bir şekilde yasaklanmıştır. Tıbbi kullanımı sonlandırılrsa da eroin kötüye kullanımı o dönemden itibaren her geçen yıl artmış ve şuan dünyada epidemik seviyelere ulaşmıştır (26).

2.2.2. Opiyatla İlişkili Bozukluklar DSM-5 Tam Kriterleri

2.2.2.1. Opiyat Kullanım Bozukluğu

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. Opiyatlar, çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alınır.

2. Opiyat kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Opiyat elde etmek, opiyat kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Opiyat kullanmaya içinin gitmesi ya da opiyat kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici opiyat kullanımı.

6. Opiyatın etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın opiyat kullanımını sürdürme.

7. Opiyat kullanımından dolayı önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda opiyat kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla opiyatın neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın opiyat kullanımı sürdürülür.

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

a. Esrikliği 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) alınır.

Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyat alan kişilerde bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez (2).

2.2.2.2. Opiyat Esrikliği (Entoksikasyonu)

A. Yakın bir geçmişte opiyat kullanmış olma.

B. Opiyat kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, klinik açıdan önemli, sorunlu davranışsal ya da ruhsal değişiklikler (örn. başlangıçta öfori, ardından duygusuzluk (apati), disfori, ruhsal-devinsel kışkırtma ya da yavaşlama, yargılama bozukluğu).

C. Opiyat kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, gözbebeklerinde daralma (ya da aşırı dozdan kaynaklanan anoksiye bağlı gözbebeklerinde büyüme) ve aşağıdaki belirti ya da bulgulardan biri (ya da daha çoğu):

1. Uyuşukluk ya da koma.

2. Sözü ağızda geveleyerek konuşma.

3. Dikkat ya da bellek bozukluğu.

D. Bu belirtiler ya da bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde esrikliği de içinde olmak üzere başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (2).

Tablo 1: Opiyat intoksikasyon bulguları

Sendrom	Fiziksel Bulgular
Opioid İntoksikasyonu	• Bilinç yerinde • Uyku hali ve sersemlik • Konuşma bozukluğu • Bellek bozukluğu • İstem dışı öne doğru eğilme hareketi (oturur vaziyette uykuya dalarken görüldüğü gibi) • ötimik-öforik • pupiller konstrüksiyon
Opioid aşırıdoz	• Bilinç kaybı • Toplu iğne başı pupilla • Solunumun yavaşlaması ve sığlaşması • Solunum <10/dakika • Kalp atımı <40/dakika • Overdoz triad: apne, koma, pinpoint pupilla

(T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı-Opiyat Kullanım Bozukluğu-Prof. Dr.Nesrin DİLBAZ)(23)

2.2.2.3. 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 (2).

Tablo 2: Opiyat yoksunluk bulguları

Bölüm	Grade	Fiziksel bulgular
Erken yoksunluk Son kullanımdan 8-24 saat sonra	Grade-1	• Lakrimasyon ve/veya rinore • Diaforez • Esneme • Huzursuzluk • Uykusuzluk
	Grade-2	• Dilate pupil • Piloereksiyon • Kas seğirmesi • Myalji/artralji • Karın ağrısı
Tam gelişmiş yoksunluk Son kullanımdan 1-3 gün sonra	Grade-3	• Taşikardi/takipne • Hipertansiyon • Ateş • Bulantı-iştahsızlık • Ekstremitelerde huzursuzluk
	Grade-4	• Diare-kusma • Dehidratasyon • Hipotansiyon • Hiperglisemi • Kıvrılma pozisyonu

(T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı-Opiyat Kullanım Bozukluğu-Prof. Dr. Nesrin DİLBAZ)(23)

Opiyat yoksunluk belirtileri yaklaşık 6-8 saat sonra başlar, 72 saatte en şiddetli halini alır, genellikle 7-10 günde sonlanır. Fakat uykusuzluk gibi bazı belirtilerin 6 ay gibi daha uzun süre devam edebileceği söylenmektedir (24).

2.2.2.4. Opiyatın Yol Açtığı Diğer Bozukluklar

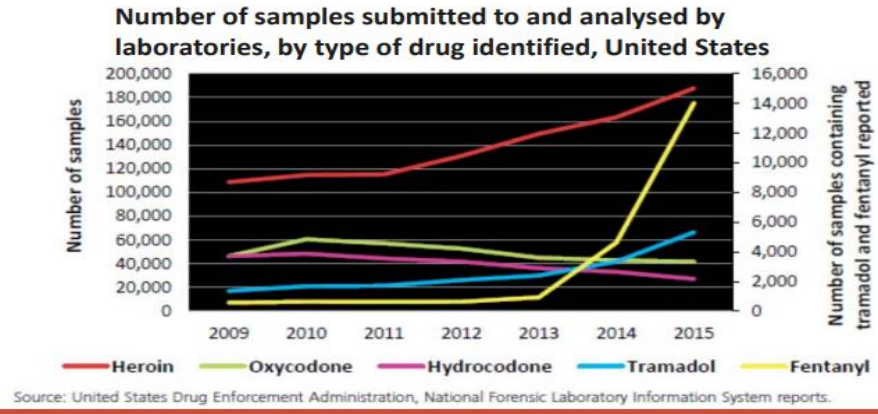
Opiyatın yol açtığı depresyon bozukluğu; opiyatın yol açtığı kaygı bozukluğu; opiyatın yol açtığı uyku bozukluğu ve opiyatın yol açtığı cinsel işlev bozukluğu. Opiyat esrikliği ya da opiyat yoksunluğu tanısı yerine opiyatın yol açtığı bu bozuklukların tanısının konabilmesi için belirtilerin ayrıca klinik değerlendirmeyi gerektirecek denli ağır olması gerekir (2).

2.2.3. Opiyat Kullanım Bozukluğu ile ilgili Epidemiyolojik veriler:

2.2.3.1. Dünya verileri:

Opiyat kullanım bozukluğu ABD'de ve dünyada epidemik seviyelere ulaşmış durumdadır. Dünyada 16 milyon, ABD 'de 3 milyon kişinin opiyat kullanım bozukluğu tanısına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık 500 binden fazlası eroin bağımlısıdır (111).

Avrupa uyuşturucu pazarındaki en yaygın opioid eroindir. Opioidler, Avrupa'da 1999'dan 2014'e kadar, toplamda 165.000 ölümcül doz aşımı sonucu ölüme neden olmuş ve bir ilaç sınıfı olarak, en yüksek sayıda ölümden sorumlu olmuştur (5). ABD'de Zehir Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 2015 tarihli verilerine göre, aşırı doz ilaç kullanılması sonucu görülen 52.404 ölümün % 63,1'inin opioid kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Opioid aşırı dozuna bağlı ölümlerin sayısı 2014'te 28.647 iken 2015'te % 11,4'lük bir artış 52.404'e ulaşmıştır. Bu artış daha çok yasadışı olarak üretilen fentanil ve eroinden kaynaklanmaktadır (112).



Şekil 3: Yıllar içinde UNODC tarafından analiz edilen opioidler (113)

2.2.3.2. Türkiye verileri:

Türkiye’de opiyat kullanım yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı çok kısıtlıdır bunların bir kısmı öğrencilerle yapılan anket çalışmalarıdır. Ülkemizde madde kullanım yaygınlığının giddikçe arttığı bilinmektedir fakat ABD ve Avrupa’ya göre daha düşük oranlardadır (114).

Ögel ve arkadaşlarının 1998 (15 ilde), 2001 (9 ilde) ve 2004 (İstanbul’da) yıllarında 15-17 yaş grubundaki öğrencilerle yaptıkları araştırmalarda yaşam boyu en az bir kez eroin kullanımı sırasıyla %1,6, %2,1, %1,6 olarak saptanmıştır (114).

2.2.4. Opiyat Kullanım Bozukluğu Etiyolojisi:

Birçok sosyal, davranışsal ve psikolojik faktör, eroin bağımlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim düzeyi, çocuklukta ebeveyn yokluğu, aktif eroin kullanıcıları ile yakın sosyal temas, eroin kullanan ebeveyn varlığı, çocukluk çağı istismarı, depresyon, anksiyete bozuklukları ve DEHB eroin bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (115).

Opiyat bağımlısı ergenlerde eroin davranış sendromu adı verilen bir davranış paterni gözlenir. Bu patern; genellikle anksiyete belirtili depresyon semptomları, umutsuzluk, özgüven azalması, pasif agresif şekilde gösterilen dürtüsellik, saldırganlık, başarısızlık korkusu, sınırlı problem çözme becerisi, engellenme eşiğinde azalma, eroini anksiyolitik ilaç olarak kullanma, madde sebebiyle bozulan davranış kontrolü, akran ilişkilerinde ve işlevsellikte bozulmayla kendini gösterir (23).

Monozigot ikizlerde madde kullanım bozukluğu riskinin dizigot ikizlere oranla daha yüksek olması genetik etkenlerin de eroin bağımlılığı üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir (116).

Biyolojik yatkınlık, noradrenerjik veya dopaminerjik sistemlerde işlev bozukluklarının opiyat bağımlılığı ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Kişinin endojen opiyat sisteminde genetik nedenli bir hipoaktivasyon olabileceği ortaya atılan diğer bir teoridir (115).

Farmakolojik etkiler de opioidlerin bağımlılık yapıcı etkisini artıran diğer bir nedendir. Eroine tolerans günler içinde gelişir ve çekilme sendromu şiddetlidir (111).

2.2.5. Eroin Kullanım Özellikleri

Eroin ağız yoluyla, buruna çekilerek veya damar yoluyla alınabilir. Sigara şeklinde veya alüminyum folyo üzerinde ısıtılıp buharı içe çekilerek kullanımı sık kullanılan yöntemlerdendir. Eroinin sigara şeklinde içilmesi ‘koreks’, buharın içine çekilmesi amacıyla ısıtılarak kullanılması ‘kaydırma’ ya da ‘ejderhayı kovalama’ olarak adlandırılır. Eroin, buruna çekilerek kullanıldığında zamanla burun mukozasında hasara neden olur. Bu nedenle bir süre sonra başka kullanım yöntemlerine geçilir. Enjektör yolu ile kullanımda eroin, limon ve laktoz ile karıştırılır. Enjektör yoluyla kullanıma “shot” ismi verilir (24). Tipik olarak eroini kötüye kullanan bir kimse günde dört defaya kadar enjeksiyon yapabilir. Diğer kullanım yolları damar yoluyla enjeksiyon kadar hızlı veya güçlü “rush” üretmese de bağımlılık oluşturmalar (117).

Eroinin kötüye kullanım tarzlarındaki değişimle beraber kullanıcı profili de değişmektedir. Önceki yıllarda tedaviye başvuran bağımlıların çoğunluğunu enjeksiyon tercih edenler oluşturmakta iken son yıllarda sigara şeklinde içme ve kaydırma yöntemi daha yaygın olarak görülmektedir. Enjeksiyonu tercih edenler daha ziyade 30 yaş üzeri kullanıcılardır. Batı ülkelerine nazaran ülkemizde satılan eroin daha ucuzdur ve saflık oranı daha yüksektir. Bu nedenle kullanıcılar giderek enjeksiyon yerine, kaydırma veya sigara şeklinde içmeye yönelmektedirler. Bu değişimin eroin kullanımına özendirilen genç kullanıcıların sayısında bir artışa neden olabileceği düşünülmektedir (117).

2.2.6. Eroinin Bağımlılık Potansiyeli

Eroin, ödül yolağını daha çok mü opiat reseptörünün (MOR) agonizmiyle harekete geçirir. Bağımlılık, agonistin hızlı yer değiştirmesiyle birlikte reseptörün doluluk hızı ve kapsamı ile ilgilidir (27).

Reseptörlerin duyarlılığı ve sayısının değişmesiyle birlikte tolerans ve yoksunluk ortaya çıkar. Tolerans çok hızlı geliştiği için doz artırma ihtiyacı çok ileri seviyelere ulaşabilir ve bazen öldürücü seviyelere gelebilir. İlk kullanımlarda görülen keyif ve tatlı uyuşukluk hali (balayı dönemi) zamanla kaybolur. Bu dönemde kullanıcı keyif almadan, yoksunluk belirtilerinden çekindiği için kullanıma devam eder. Kullanıcılar, bu döneme “tedavi” adını verirler (24,118).

Eroinin yaklaşık 1-2 hafta düzenli kullanılması bağımlılığın oluşması için çoğu zaman yeterlidir. Hatta duyarlı kişilerde daha da hızlı gelişebilmektedir. Özellikle saf eroinin ruhsal bağımlılık geliştirme hızı daha fazladır. İlk dozdan sonra ruhsal sıkıntılar başlar ve tekrar alım ihtiyacı duyulur (24,118).

2.2.7. Eroinin Klinik Etkileri

Eroinin etkisi yaklaşık 4-6 saat kadar sürer. Bu yüzden günde 2-3 defa kullanımı gerekebilir. Eroin alınmasının ardından ekstremitelerde ağırlık hissi, vücutta sıcaklık hissi, yüzde kızarma ilk etkilerdendir. Kısa süren zevk verici “rush” dönemin ardından, sedasyon dönemi ortaya çıkar. “Rush” döneminin yoğunluğu ilacın ne kadar alındığı, beyne ne kadar hızlı girdiği ve opioid reseptörlerine ne kadar hızlı bağlandığı ile ilgilidir. Konuşmada ve hareketlerde yavaşlama, bellekte ve dikkatte bozulmalar bu dönemin belirtileridir. Ağrı hissini kaybı, göz bebeklerinin küçülmesi, düz kasların kasılması, solunumun yavaşlaması, beden ısısında değişiklikler, kan basıncı ve kalp hızında azalma oluşur. Solunumda yavaşlama komaya kadar ilerleyebilir (119). Karında kramplar olur. Bazen duyarlı insanlarda madde alımını takiben bulantı, kusma, mutsuzluk oluşabilir. Eroin bağımlılarında yüzde solukluk, isteksizlik, durgunluk, hareketlerde yavaşlama, yürümede dengesizlik, zayıflık gözlenebilir. Özbakım azalmıştır. Konstipasyon oluşabilir. Kollarda yara ve enjeksiyon izleri saptanabilir (24).

Uzun süre madde kullanımından sonra kişilerde; çevreden kopma, ilgisizlik, durgunluk gözlenebilir. Depresyon sık eşlik eden psikiyatrik problemlerden biridir. Umutsuzluk ve çaresizlik nedeniyle intihar girişimi oranları yüksektir. İntihar girişimleri genellikle yüksek doz eroin alınması (altın vuruş) şeklinde olur (24).

Eroinin uzun dönemli etkileri; bağımlılık, bulaşıcı hastalıklar (örneğin HIV/AIDS, hepatit B ve C), enjeksiyon yerlerinde damar tıkanması ve abseler, bakteri enfeksiyonları (özellikle kalp ve büyük damarlarda), artrit ve diğer romatolojik problemler olarak sıralanabilir (117).

2.2.8. Opiyatların Nörokognitif Etkileri

Literatürde nöropsikolojik testler kullanarak opioidlerin akut, subakut ve kronik etkilerini ayrıca; dikkat, bellek, öğrenme, yönetici işlevler de dahil kognisyon üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (120). Tekrarlanan eroin kullanımının beynin fiziksel yapısını ve fizyolojisini değiştirdiği, geri dönüşümü kolay olmayan nöronal ve hormonal değişiklikler oluşturduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda; karar verme, davranışı düzenleyebilme ve stresli durumlara yanıt yeteneklerini etkileyebileceği söylenen beynin beyaz cevherinde bir miktar bozulma olduğu gösterilmiştir (120).

Opiyat kullanımının yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkileriyle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında sayılarının çok yeterli olmadığı görülmektedir. Metodolojik nedenlerden dolayı opioid ile ilişkili bilişsel bozuklukların doğasını ve kapsamını tanımlamak henüz mümkün değildir. Kronik opioid kullanıcılarında yapılan nöropsikolojik çalışmalar, yürütücü işlevler açısından birbiriyle tutarsız bulgular tanımlamıştır. Bazı çalışmalarda; stratejik planlama, karar verme, tepki ketleme ve bilişsel esneklikte bozulmalar tespit edilmişken, diğer bazı çalışmalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, net bir defisit saptanmamıştır (35). Ersche-Sahakian (2007) ve Verdejo Garcia-Perez Garcia (2007) tarafından yapılan ilgili literatürün özetlendiği iki metaanalizde; opioid maruziyetin bir dizi farklı nöropsikolojik alandaki defisitlerle ilişkili olduğu; özellikle; sözel çalışma belleği, bilişsel dürtüsellik (risk alma) ve bilişsel esneklik (sözel akıcılık) fonksiyonlarını bozduğu belirtilmiştir (121,122). Ancak; bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve diğer bilişsel yetenek

alanlarındaki bozulmanın büyüklüğü hala belirsizliğini korumaktadır (89). Ornstein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada eroin kullanıcılarında; dikkat, set değiştirme ve sekans oluşturma görevleri üzerinde bir takım değişiklikler gösterilmiştir (36). Fakat Pau ve arkadaşlarının 2002 yılında eroinin yürütücü işlevler üzerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmada; eroin kullanımının dürtü kontrolünü olumsuz yönde etkilediği; dikkat, bilişsel esneklik ve soyut akıl yürütme yeteneğini etkilemediği söylenmiştir (37). Aynı şekilde 2002 yılında Davis ve arkadaşlarının bir dizi nöropsikolojik test kullanarak yaptıkları çalışmada; 5 yıllık eroin kullanımı sonucunda dürtü kontrolünün etkilendiği; dikkat, bilişsel esneklik, soyut akıl yürütme de dahil olmak üzere incelenen diğer bilişsel becerilerin etkilenmediği, kullandıkları Kategori Test performansın, frontal loblara verilen hasarla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, bu beyin bölgesinin opiat istismarından daha az etkilenebileceği sonucuna varılmıştır (38).

2.2.9. Eroin İntoksikasyonu ve Yoksunluğunda Tedavi

Opioid yoksunluğu ile başvuran hastalar genellikle IV hidrasyona ve antiemetik-antidiyareik tedaviye ihtiyaç duyarlar. Opioid doz aşımında, özellikle de solunum depresyonunun etkilerini tersine çevirmek amacıyla nalokson zaman kaybetmeden kullanılmalıdır. Bazı yazarlar, doz aşımı riski taşıyan tüm hastaların evde kullanım için nalokson kitlerine sahip olmaları gerektiğini belirtmektedir (123).

2.2.9.1. Opioid antagonistleri

Nalokson: Kısa etkili (etki başlangıcı 1 dk, etki süresi 20-60 dk), saf opiyat antagonistidir. Yarı ömrü 20 dakikadır. Güvenli bir ilaçtır. Solunum depresyonunu, miyozis, kardiovasküler etkiler ve komayı tersine döndürür (124).

Nalmefen: Etki süresi uzundur. IV uygulamadan sonra 48 saat sürebilir. Etki elde edilene kadar 0.1mg IV 2-3 dakika aralıklarla toplamda 1,5 mg'a ulaşılan kadar kullanılabilir (124).

2.2.10. Opiyat Kullanım Bozukluğu'nda Tedavi

İlaç destekli tedavi (MAT), opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde ümit verici sonuçlar vermiştir. Nal bumeton, metadon ve naltrekson, hem oral opioidlerin

hem de eroinin kötüye kullanımını azaltmak için çeşitli kombinasyonlarda ve stratejilerde kullanılır (123).

Sağlıklı yetişkinler için eroin yoksunluğu ölüme neden olmaz. Fakat yeniden eroin alma isteği ve kendini kötü hissetme hali nedeniyle tedavi motivasyonu açısından öncelikle yoksunluk belirtilerine müdahale etmek önemlidir. Yoksunluk belirtileri ortalama 48-72 saatte en şiddetli hale gelir ve genellikle 7-10 gün içinde azalarak kaybolur (125). Opiyat yoksunluğu tedavisi için kullanılan ajanlar buprenorfin, metadon, LAAM, klonidin ve lofeksidindir (23).

2.2.10.1. Buprenorfin

Bir parsiyel opiyat agonisti olan buprenorfin, opiyat bağımlılığının detoksifikasyonu için kullanılan bir ilaçtır. Buprenorfinin opiyat kullanımını ve aşermeyi azalttığı, hastaların tedaviye devam etme oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (115). Etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Monoterapi ve buprenorfin/naloksan kombinasyonu şeklinde iki formu mevcuttur. Buprenorfin ile hastalar minimal belirti ile ve belirgin sıkıntı tariflemeyen yoksunluk dönemini geçirebilirler (126).

2.2.11.2. Metadon

Metadon, opioid bağımlılığı için en yaygın ve kapsamlı olarak araştırılmış olan tedavidir. Metadonun; işlevselliği arttırdığı, opiyat kullanım sıklığı, mortalite, suç oranı, HIV ve viral hepatit bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir (115).

2.2.11.3. Psikoterapiler

Eroin kullanım bozukluğunda kullanılabilecek birçok davranış terapisi mevcuttur. Kişinin içinde bulunduğu duruma ve ihtiyaçlarına uygun tedavi yöntemini belirleme tedavide en önemli noktadır. Bilişsel Davranışçı Terapi, İhtimal İdame Terapisi, Nüksetmeyi Önleme (Relaps Prevention) Modeli, Zararı Azaltma (harm reduction) Modeli gibi birçok davranışçı terapi yöntemi opiyat bağımlılığı tedavisinde farmakoterapilerle birlikte kullanılmaktadır (117).

2.3. YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLAR

Kognisyon, birçok zihinsel süreç ve işlevin birlikte çalışmasıyla işleyen bir sistemdir. Yürütücü işlevler, özellikle prefrontal korteksi içine alan birçok nöroanatomik bölgenin etkili olduğu entegrasyon ve organizasyon kabiliyetleri kümesidir (89). Kognitif yapının işlevleri; uyarıcıların algılanıp, öğrenilip belleğe yerleştirilmesi ve ihtiyaç duyulduğunda hatırlanması ile sınırlı değildir. İyi çalışan bir bilişsel yapı; kurulum (set) ve şemaları koruyabilmeli, gerektiği zaman değiştirip tekrar düzenleyebilmeli, yeni bir durumda tekrar oluşturabilmeli, bozucu etkiler karşısında direnip öncekini koruyabilmeli, mekan ve zaman üzerinde olayları bütünleştirebilmeli, bellek üstünde çalışabilmeli, belleği tarayabilmeli, stratejiler kurup, planlar yapabilmelidir. Tüm bu işlemler kümesi "yürütücü işlevler" (executive functions) kapsamında yer almaktadır (127,128).

Yürütücü işlevler; karar verme, problem çözme, akıl yürütme, zihinsel esneklik, planlama, kavramsallaştırma, kurulumu sürdürme, yaratıcılık, bozucu etkiye direnebilme ve tepki ketleme gibi ileri düzey yetenekleri içerir. Yürütücü işlevlerin, algılamadan sonra ve davranıştan önce mutlaka gerçekleşiyor olduğu kabul edilmektedir (129).

Miyake ve arkadaşları, yürütücü işlevler için üç faktörlü bir yapı tanımlamışlardır; "kaydırma (shifting)", "güncelleme (uptading)" ve "ketleme (inhibition)". Kaydırma, bilişsel esneklik ve yeni yanıtlar üretebilmeyi içerir. Güncelleme, potansiyel olarak ilişkili bilgileri sürekli olarak izlemeyi ve eğer ilişkili olduğu varsayılır ise çalışma belleğini güncellemeyi; ketleme ise otomatik yanıtlar üzerindeki kontrolü içermektedir (130).

2.3.1. Planlama

Bir hedefe ulaşma amacıyla doğru eylemleri seçebilme, bir eylem planı oluşturabilme becerisidir. Cambridge Kognisyon Testi'nin (CANTAB) Cambridge Çorapları alt testi, Hanoi kulesi Testi, Londra kulesi Testi gibi testler planlama becerisi hakkında fikir verebilen testlerdir. Bu testler aynı zamanda strateji oluşturma, esneklik ve problem çözme becerilerini de değerlendirir (131).

2.3.2. Bilişsel Esneklik

Durumsal değişimler karşısında farklı bir düşünce veya eyleme geçebilme becerisi olarak tanımlanmaktadır. Cambridge Kognisyon Test bataryasının (CANTAB) kurulum değiştirme alt testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) bu beceriyi değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir (131).

2.3.3. Üretebilirlik

Kendiliğinden yeni bir fikir ve davranış oluşturabilme becerisidir. Sözel akıcılık, fikir akıcılığı ve desen akıcılığı gibi akıcılık testleri ile değerlendirilmektedir (132).

2.3.4. Kitleme

Dürtüsel veya otomatik olarak gelen, ortama uygun olmayan uyarıyı kontrol etme, durdurabilme ya da erteleyebilme becerisidir. Çocuklar İçin Günlük Dikkat Testi, Go-No-Go testi, Stroop testi gibi testler bu beceriyi değerlendiren testlerdir (131).

2.3.5. Çalışma Belleği

Davranışın devamlılığı için, bellekteki bilgileri geçici olarak hazır tutabilme ve fikirleri içsel olarak manipule edebilme becerisini içermektedir. Anlık, bilinçli algısal ve dilbilimsel işlemlerle ilgilenen kısa süreli hafızanın bir parçasıdır. Dikkatin kontrolü altında olan geçici bir depolama sistemidir ve kompleks düşünme becerimizin temelini oluşturur (133,134).

Çalışma belleğinde üçlü bir sürecin yer aldığı düşünülmektedir. Bunlar; bilginin kısa zaman süreci içinde aktif korunması, bilginin bağlamla ilgili olarak güncellenmesi ve görev ile ilişkili biliş ve davranışların yönünün hızlı bir şekilde belirlenmesidir (135).

2.3.6. Stroop Testi

Literatürde özellikle dikkat testlerinin altın standardı olarak kabul edilen Stroop Testi'nde işleyen bilişsel süreçlerin en önemlileri: okuma, renk söyleme, seçici dikkat ve kurulumu (set) değiştirme fonksiyonudur. Kurulumu değiştirme; daha

önceden alışlagelen bir komutun, algının veya yönergenin belli bir uyaran, tepki veya durum karşısında değişmesi gerektiğinde bunu kolaylıkla yapabilme ve davranışı buna göre ayarlayabilme becerisidir. Stroop testinde bu bir “bozucu etki” altında yapılır. Bu bozucu etki; kişi, mürekkebin rengini söylemeye odaklanmasına rağmen otomatik gelen yazıyı okuma dürtüsüdür (136). Stroop görevini başarıyla bitirebilme; bilişsel esneklik, dikkat, algısal kurulum ve davranış kaydırabilme yeteneklerini gerektirir. Bu yeteneklerin olmadığı durumda uyumsuz olmayan perseveratif, stereotipik davranışlar gözlenir. Stroop performansının, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıttığı söylenebilir (137).

2.3.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):

WKET yazında yürütücü işlevler olarak adlandırılan bilişsel yeteneklerin birçoğunu ölçebilen bir test olarak yer almaktadır (129,130,138,139). Problem çözme, irdeleme, özellik belirleme, esneklik, soyut düşünme, kavramsallaştırma, karmaşık dikkat, çalışma belleği, özellik belirleme, amaca yönelik davranım oluşturabilme, davranış akılda tutabilme ve devam ettirebilme, kurulumu değiştirebilme, yanıt inhibisyonu (response inhibition) gibi birçok işlev kümesini değerlendirmektedir (138,140,141). WKET’inde tamamlanan kategori sayısı; hastanın aklında tuttuğu kategoriye dolaylı bir komutla değiştirebilmesi ve verilen görevi tamamlayabilmesi ilgili bir parametredir, hastanın bir sonraki kategoriye geçme kolaylığı ve esnekliğinin ne kadar fazla olduğunu, ayrıca soyutlayabilme ve problem çözme becerisini gösterir. Toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi; kişinin dikkati, problem çözme yeteneği, eski kurulumu tutabilme veya değiştirebilme, çeldirici uyaranlara rağmen doğru eşleştirme yapabilme yeteneği ile ilgilidir. Yine perseverasyonla ilgili puanlar; kişinin kurulumu değiştirmesiyle ilgili aldığı dolaylı komuta rağmen bunu değiştirmekte ve soyutlama yapmakta zorlanması, stereotipik davranması ile ilişkilidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi:

Ocak - Haziran 2018 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (ÇEMATEM) biriminde ayaktan veya yatarak takip ve tedavi edilmekte olan, araştırmanın dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, Madde Kullanım Bozukluğu tanılı tercih maddesi sentetik kannabinoid (SK) veya yarı-sentetik opiyat (YSO) olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Etik İzni

Çalışmanın etik kurul onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 10.01.2018 tarihinde 114 protokol numarası ile alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Deseni

Araştırmamız uzun süreli (en az 6 ay) sentetik kannabinoid ya da yarı-sentetik opiyat kullanıcısı olan ergenlerde; yürütücü işlevlerdeki olası fonksiyon kayıplarını hazırlanan nöropsikolojik test bataryası ile incelemek amacıyla kesitsel, tanımlayıcı, karşılaştırmalı ve ilişki arayıcı olarak düzenlenmiştir.

3.4. Araştırmaya Alınma Kriterleri:

- 15-18 yaş aralığında olmak,
- Klinik olarak normal zeka düzeyinde olmak
- DSM-5 tanı kriterlerine göre madde kullanım bozukluğu tanısı almak
- Tercih maddesi olarak sentetik kannabinoid veya yarı-sentetik opiyat kullanıyor olmak
- En az 6 ay süreyle en az haftada bir kez sentetik kannabinoid veya opiyat kullanımının olması

- Son 6 ay içinde tercih maddesi dışındaki maddeleri haftada 1’den fazla sıklıkta kullanmış olmak
- Katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Zeka geriliği tanısı almış olmak
- Psikotik bozukluk, bipolar bozukluk ya da otizm spektrum bozukluğu tanısı almak
- Genel Tıbbi Duruma Bağlı başka bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmak
- Psikoaktif madde entoksikasyonunda olmak
- Klinik olarak yoksunluk bulgularının var olması

3.6. Araştırmada Uygulanan İşlem:

Uygulamada deneklere çalışma hakkında bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istenmiştir. Hastalarla görüşme esnasında sosyodemografik bilgiler ve klinik verileri içeren soruların olduğu form doldurulmuştur. DSM-IV tanı ölçütlerine göre oluşturulmuş Okul Çağı Çocukları için Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) kullanılarak komorbid psikopatolojileri değerlendirmek amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme yapılmıştır. Ardından çalışmacı tarafından sırasıyla Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi uygulanmıştır. Nörokognitif test bataryasının oluşturulması, testlerin uygulanması ve değerlendirilmesi ile ilgili eğitim ve süpervizyon Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöropsikoloji Laboratuvarı psikoloğu Cahit Keskinkılıç’tan alınmıştır.

3.7. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.7.1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Araştırmacı tarafından tez çalışması hakkında detaylı açıklama yapıldıktan sonra kişinin gönüllülük esasına dayalı uygulamayı kabul ettiğine dair imzalanan formdur.

3.7.2. Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışmanın araştırmacıları tarafından katılımcıların sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla oluşturulan; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aile ile ilgili bilgiler ve madde kullanımına ilişkin ayrıntılı sorular içeren görüşme formudur.

3.7.3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY)

DSM-IV tanı ölçütlerine göre 1997 yılında Kaufman ve arkadaşları tarafından yarı yapılandırılmış bir görüşme formu olarak düzenlenmiş olan bu form çocuk ve ergenlerde görülen psikopatolojileri saptamak için kullanılır (35). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Çocuk ve ebeveyninden alınan bilgiler klinisyenin gözlemleriyle birleştirilerek klinik tanı konulmaktadır. İlk bölümde; psikiyatrik bozuklukların temel belirtileri sorgulanarak tarama yapılmakta ve bu belirtiler 0-3 puan aralığında değerlendirilmektedir. Kişi herhangi bir belirtiden 3 puan alırsa o belirtiye ilişkin psikopatolojiyle ilgili ikinci kısma geçilip daha detaylı sorgulama yapılmakta ve bu şekilde duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, tik bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yeme bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozukluklar değerlendirilebilmektedir. Çocuğun genel işlevselliği ise ölçeğin son bölümünde belirlenmektedir (36).

3.7.4. Stroop Renk Kelime Testi: 1886 yılında McKeen Cattell tarafından, birşeyin ismini söyleme işlevinin kelimeleri okuma işlevinden daha uzun sürdüğü keşfedilmiş, John Ridley Stroop ise 1935'te 'renk-kelime bozucu etkisi' olarak bu durumu tanımlamıştır (137). Kişilerin, mürekkebin rengi ile yazılışı birbirinden farklı olan renk isimlerini (sarı renkte yazılmış 'yeşil' kelimesini) okurken zorlanmaları, hatta bazen yanlışlıkla mürekkebin rengini söylemeleri ya da doğru bir şekilde okuyabilmek için normal okuma hızlarından daha uzun bir süre harcamaları Stroop etkisi olarak adlandırılmaktadır. Burada sembolik-semantik algı ile görsel algı arasında bir çatışma olduğunda görsel algının daha ağır basmakta olduğu görülmektedir. Çünkü görsel algı semantik süreçlerden daha hızlı işler, daha ilkel ve

daha temel bir algıdır. Stroop Renk Kelime Testi'nin Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışması 1999 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (38).

Tablo 3: Stroop Testi TBAG Formunun içeriği

Bölümler	Uyarıcılar	Uyarıcı kartın kapsamı	Görev
1. Bölüm	1. Kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
2. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
3. Bölüm	3. Kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4. Bölüm	4. Kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Karakaş ve ark. Stroop Testi Türkiye için Standardizasyon Çalışması

3.7.5. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Test, ikiye bölünmüş 128 tepki kartı ve 4 anahtar kart ile uygulanmaktadır. Bu kartların üzerinde birbirinden farklı kombinasyonlarda; bir, iki, üç veya dört tane; kırmızı, yeşil, sarı veya mavi renkte; üçgen, yıldız, daire veya artı şeklinde oluşturulmuş şekiller bulunur. Kişiden her bir tepki kartını 4 anahtar karttan biriyle eşleştirmesi önerilir. Testi oluşturanlar tarafından sırasıyla; renk, şekil, miktar; doğru kategori olarak belirlenmiştir. Her eşleştirmeden sonra kişiye yaptığı eşleştirmenin doğru veya yanlış olduğu söylenir, fakat doğru eşleme kategorisinin ne olduğu gizli tutulur. Arka arkaya 10 defa doğru eşleştirme yapıldığında bir sonraki kategori doğru kategori olarak belirlenir. 6 kategorinin hepsini tamamlandığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullanıldığında test sonlandırılır (39). 1998 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlama çalışması yapılmıştır (38). Wisconsin Kart Eşleme Testi 13 alt puandan oluşmaktadır.

1. Toplam tepki sayısı: Test sonlandırıldığında eşleştirilmiş olan toplam kart sayısıdır.

2. Toplam yanlış sayısı: Yanlış eşleştirme yapılan kartların sayısıdır.

3. Toplam doğru sayısı: Doğru eşleştirme yapılan kartların sayısıdır.

4. Tamamlanan kategori sayısı: Arka arkaya 10 doğru tepkinin verilerek tamamlanmış kategori sayısıdır.

5. Perseveratif tepki sayısı: Sonraki kategoriye geçilmiş olmasına rağmen bir önceki kategoriye veya kişinin kendi geliştirdiği bir ilkeye göre eşleştirilen kart sayısıdır.

6. Perseveratif hata sayısı: Perseveratif tepkilerden hatalı olanların sayısıdır.

7. Perseveratif olmayan hata sayısı: Perseveratif olmayan yanlış eşleştirmelerin sayısıdır.

8. Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının toplam tepki sayısına oranı bulunarak hesaplanır.

9. İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: Birinci kategoriye tamamlayana kadar eşleştirilmiş kartların sayısıdır

10. Kavramsal düzey tepki sayısı: Arka arkaya aralıksız verilen en az 3 doğru eşleştirmelerin sayısıdır.

11. Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına oranı hesaplanarak bulunur.

12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Arka arkaya eşleştirilmiş 5-9 doğru tepkiden oluşan, 10 doğru tepkiye ulaşamadığı için kategorinin tamamlanamadığı blokların sayısıdır.

13. Öğrenmeyi Öğrenme puanı: Her bir kategorideki yanlış sayısı kategorideki tepki sayısına bölünür ve bu oranlar toplanır. Kişinin bir önceki kategoriye oranla testi öğrenme durumunu yansıtır.

3.8. İstatiksel Analiz:

Çalışma gruplarından elde edilen veriler “SPSS for Windows 18,0” istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren iki niceliksel değişkenin karşılaştırılmasında Student-t testi, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans, medyan, minimum, maksimum, oran) ve normal dağılım göstermeyen niceliksel değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Spearman’s Korelasyon testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher’s Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde, anlamlılık eğilimi $0,05 < p < 0,10$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmamıza en az 6 ay düzenli (en az haftada 1) madde kullanımı olan, tercih maddesi yarı-sentetik opiyat (YSO) olan 32 hasta ve tercih maddesi sentetik kannabinoid (SK) olan 30 hasta olmak üzere 62 hasta dahil edilmiştir.

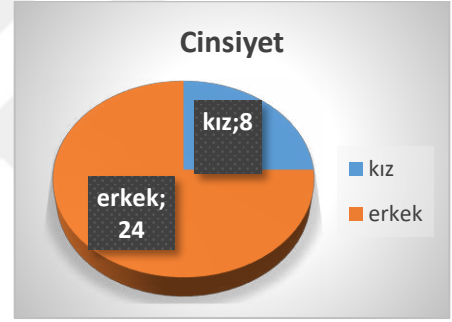
4.1. Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Tercih maddesi SK olan olguların %20'si (n=6) kız, %80,0' i (n=24) erkek, tercih maddesi YSO olan olguların %25,0' i (n=8) kız, %75,0'i (n=24) erkek olarak saptanmıştır. Olguların cinsiyet dağılımları Şekil 4 ve Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4: SK Grubunun Cinsiyet

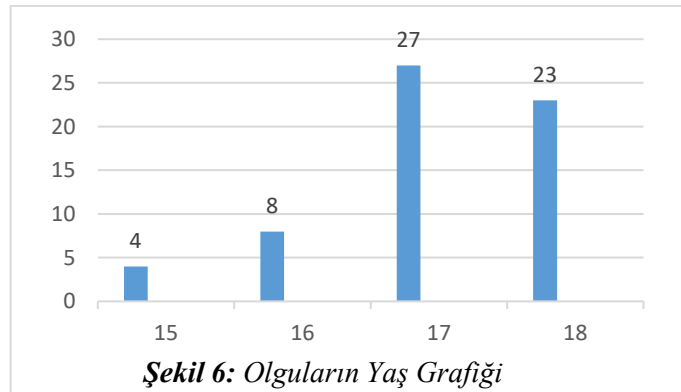
Dağılımı



Şekil 5: YSO Grubunun Cinsiyet

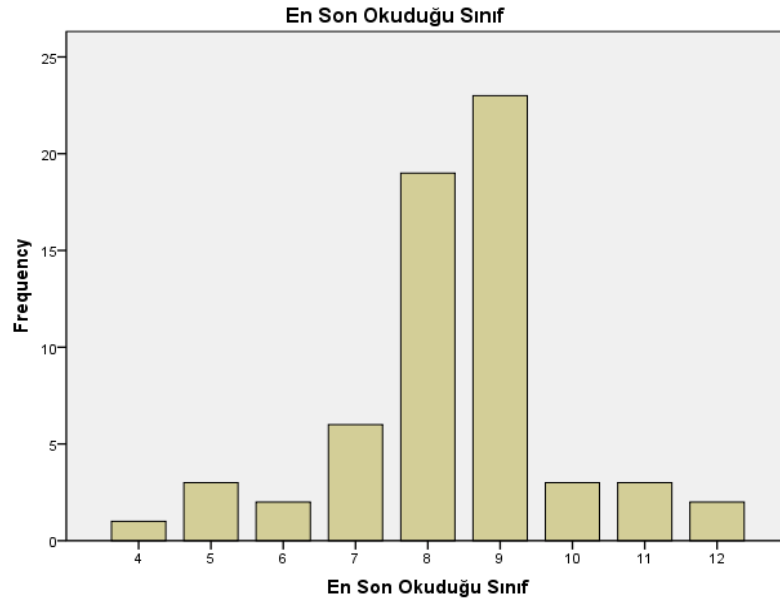
Dağılımı

Olguların yaşları 15 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama $17,1 \pm 0,8$ yıl olarak saptandı. Olguların yaş dağılımı Şekil 6' da gösterilmiştir.

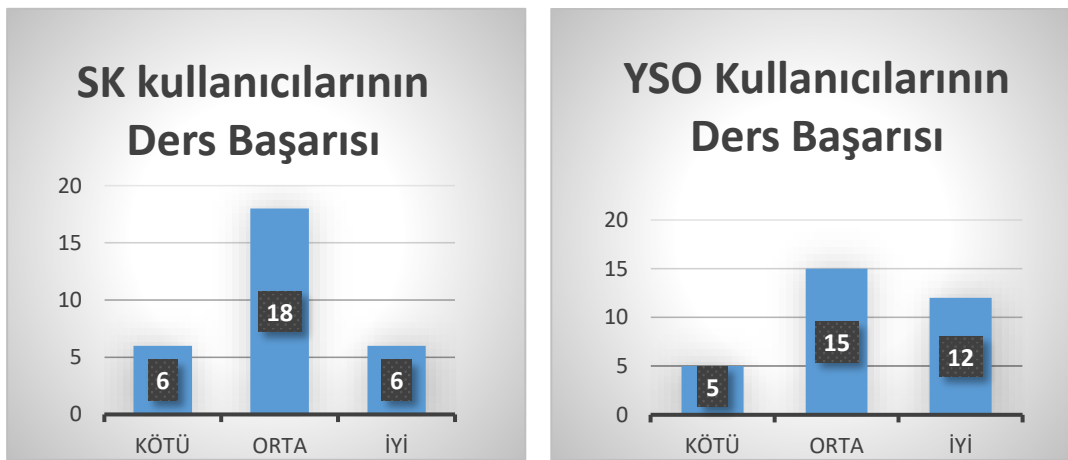


Şekil 6: Olguların Yaş Grafiği

Olguların %87,2'si (n=54) 9. sınıf ve daha öncesinde okulu bırakmıştı, %12,8'si (n=8) 10.sınıf ve üstü eğitime devam etmekteydi (Şekil-6).Olguların %67,7'si (n=42) okulu 8. ve 9. sınıfta yarıda bırakmıştı. SK grubu olguların %76'sının (n=22), YSO grubu olguların %72'sinin (n=23) okulu bıraktıktan sonra en az 6 ay bir işte çalışma öyküsü mevcuttu. Olguların en son okuduğu sınıf ve maddeye başlamadan önceki ders başarıları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



Şekil 7: Olguların En Son Okuduğu Sınıf Dağılımı



Şekil 8: SK ve YSO grubu olguların maddeye başlamadan önceki ders başarıları

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, okuldayken ders başarıları, Açık Öğretim Lisesi'ne devam etme durumu, çalışma durumu, kaçınıcı kardeş oldukları ve kardeş sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Olguların Sosyodemografik Özellikleri

		SK Grubu (n=30)	YSO Grubu (n=32)	P
Yaş, yıl	<i>Ort±Ss</i>	17,0±0,9	17,3±0,8	0,20 ^a
Erkek cinsiyet; n (%)		24 (80)	24 (75)	0,87 [#]
Aldığı Eğitim Süresi, yıl	<i>Ort±Ss</i>	8,4±0,4	8,3±1,7	0,87 ^a
Okuldayken Ders Başarısı, n (%)	Kötü	6 (20)	5 (16)	0,31 [#]
	Orta	18 (60)	15 (47)	
	İyi	6 (20)	12 (38)	
Açık Öğretim Lisesine Devam Edenler, n (%)		10 (33)	6 (19)	0,32 [#]
Çalışma Durumu, n (%)		22 (76)	23 (72)	0,95 [#]
Kardeş Sayısı Medyan (Min-Maks)		3 (1-10)	4 (2-12)	0,55 [*]
Kaçınıcı Çocuk Olduğu		2 (1-9)	3 (1-7)	0,80 [*]

[#]Ki-kare testi ^{*}Mann Whitney U testi ^aStudent-t Independent Test

4.2. Ailelere Ait Sosyodemografik Bulgular

Aile tiplerine bakıldığında SK grubunun %60'ı (n=18) çekirdek aile, %7' si (n=2) geniş aile ve %33' ü (n=10) tek ebeveynle yaşamaktadır. YSO grubunun %75' i (n=24) çekirdek aile, %3' ü (n=1) geniş aile ve %22'si (n=7) tek ebeveyn ile yaşamaktadır. Aile tiplerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Aile gelir düzeyleri incelendiğinde; SK grubundaki olguların %27'sinin (n=8) ailesi düşük düzeyde gelire, %53'ünün (n=16) ailesi orta düzeyde gelire, %20'sinin (n=6) ailesi yüksek düzeyde gelire sahiptir. YSO grubu olguların %39'unun (n=12) ailesi düşük düzeyde, %58'inin (n=18) ailesi orta düzeyde ve %3'ünün (n=1) ailesi yüksek düzeyde gelire sahiptir. Aile gelir düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.11).

Anne eğitim durumları incelendiğinde; SK grubu olguların annelerinin %16'sı (n=5) okur yazar değildi, %7'si (n=2) okur yazarlık seviyesinde eğitim almıştı, %36'sı (n=11) ilkokul, %20'si (n=6) ortaokul, %10'u (n=3) lise, %10'u (n=3) üniversite mezunuydu. YSO grubu olguların annelerinin %16'sı (n=5) okur yazar değildi, %3'ü (n=1) okur yazarlık seviyesinde eğitim almıştı, %61'i (n=19) ilkokul, %13'ü (n=4) ortaokul, %6'sı (n=2) lise mezunuydu.

Annelerin meslekleri incelendiğinde; SK grubu olguların annelerinin %70'i (n=21) ev hanımıydı, %27'si (n=8) işçi olarak çalışmaktaydı, %3'ü (n=1) emekliydı. YSO grubu olguların annelerinin %75'i (n=24) ev hanımıydı, %16'sı (n=5) işçi olarak, %3'ü (n=1) özel sektörde işçi dışı olarak çalışmaktaydı, %6'sı (n=2) serbest meslek ile uğraşmaktaydı.

Baba eğitim durumları incelendiğinde; SK grubu olguların babalarının %7'si (n=2) okur yazar değildi, %3'ü (n=1) okur yazarlık seviyesinde eğitim almıştı, %52'si (n=15) ilkokul, %21'i (n=6) ortaokul, %14'ü (n=4) lise, %3'ü (n=1) üniversite mezunuydu. YSO grubu olguların babalarının %3'ü (n=1) okur yazarlık seviyesinde eğitim almıştı, %60'ı (n=19) ilkokul, %31'i (n=10) ortaokul, %6'sı (n=2) lise mezunuydu.

Babaların meslekleri incelendiğinde; SK grubu olguların babalarının %10'u (n=3) işsizdi, %33'ü (n=10) işçi olarak çalışmaktaydı, %10'u (n=3) serbest meslek ile uğraşmaktaydı, %7'si (n=2) emekliydı. YSO grubu olguların babalarının %12'si (n=4) işsizdi, %3'ü (n=1) memur olarak, %37'si (n=12) işçi olarak, %9'u (n=3) özel sektörde işçi dışı olarak çalışmaktaydı, %3'ü (n=1) serbest meslek ile uğraşmaktaydı, %3'ü (n=1) emekliydı.

Tablo 5. Olguların Ailelerinin Sosyodemografik Özellikleri

		SK Grubu (n=30)	YSO rubu (n=32)	P*
Aile tipi, n(%)	Çekirdek	18(60)	24(75)	0,53
	Geniş	2(7)	1(3)	
	Boşanmış	10(33)	7(22)	
Ailenin gelir durumu n(%)	Düşük	8(27)	12(39)	0,11
	Orta	16(53)	18(58)	
	Yüksek	6(20)	1(3)	
Annenin eğitim durumu n(%)	Okur-yazar değil	5(16)	5(16)	0,34
	Okur-yazar	2(7)	1(3)	
	İlkokul	11(36)	19(61)	
	Ortaokul	6(20)	4(13)	
	Lise	3(10)	2(7)	
	Üniversite	3(10)	0(0)	
Babanın eğitim durumu n(%)	Okur-yazar değil	2(7)	0(0)	0,47
	Okur-yazar	1(3)	1(3)	
	İlkokul	15(52)	19(60)	
	Ortaokul	6(21)	10(31)	
	Lise	4(14)	2(6)	
	Üniversite	1(3)	0(0)	
Annenin mesleği n(%)	Ev Hanımı	21(70)	24(75)	0,27
	Memur	0(0)	0(0)	
	İşçi	8(27)	5(16)	
	Özel Sektör	0(0)	1(3)	
	Serbest	0(0)	2(6)	
	Emekli	1(3)	0(0)	
Babanın mesleği	İşsiz	3(10)	4(12)	0,50
	Memur	0(0)	1(3)	
	İşçi	10(33)	12(37)	
	Özel Sektör	0(0)	3(9)	
	Serbest	3(10)	1(3)	
	Emekli	2(7)	1(3)	

*Fisher's Exact Test

4.3. Olguların Madde Kullanım Özellikleri

Olguların tercih maddelerini kullanım özelliklerine bakıldığında; başlama yaşı, kullanım süresi, kullanım sıklığı, günlük kullanım miktarı, yaşam boyu toplam kullanım miktarı ve son madde kullanımından itibaren geçen süre açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tercih maddelerine başlama yaşları SK grubunda ortalama $14\pm1,4$, YSO grubunda $14\pm1,6$ olarak tespit edilmiştir. SK grubu olguların %83'ü, eroin grubu olguların %94'ü hergün madde kullanmaktaydı. Yaşam boyu total kullanılan doz SK grubunda ortalama 2190 gr/g, YSO grubunda ortalama 1998 gr/g olarak saptandı. Olguların tercih maddelerini son kullandıkları günden sonra geçen süre SK grubunda minimum 2 gün, maksimum 913 gün, ortalama 60 gün, YSO grubunda minimum 2 gün maksimum 548 gün, ortalama 14 gün olarak saptandı. Grupların madde kullanım özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

SK kullanan olguların kullandıkları maddeyi sigara ucu veya kova şeklinde kullanmakta olduğu görüldü, eroin kullanan olguların tamamı ise inhalasyon yoluyla madde kullanmaktaydı, IV kullanımı olan olgu yoktu.

Olguların tamamı (%100) tütün kullanmaktaydı, YSO grubunun tamamı buprenorfin-nalokson tedavisi almaktaydı. Diğer psikotrop ilaç kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Olguların alkol dışında herhangi bir maddeye başlama yaşları; SK grubunda 13 ± 2 , YSO grubunda $13\pm1,4$ olarak saptandı. Olguların sigara, alkol ve diğer madde kullanım durumları karşılaştırıldığında; SK grubu olguların %80'i ($n=24$), YSO grubu olguların ise %69'u ($n=22$) hayatlarının herhangi bir döneminde tercih maddeleri dışında başka bir madde kullanmıştı. Gruplar arasında hayat boyu sigara, uçucu madde, kokain, metamfetamin, alkol ve esrar kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, hayat boyu ekstazi kullanımı sentetik kannabinoid grubunda daha yüksek olarak saptandı. ($p<0,001$).

Tablo 6. Olguların Tercih Maddelerini Kullanım Özellikleri

		SK Grubu	YSO Grubu	P
Maddeye başlama yaşı, yıl	<i>Ort±Ss</i>	14±1,4	14±1,6	^a 0,80
Kullanım süresi, yıl	<i>Ort ± Ss</i>	2,9±1,3	3,0±1,4	^a 0,69
Kullanım sıklığı, n(%)	Hergün	25(83)	30(94)	^b 0,66
	Haftada 3	4(13)	1(3)	
	Haftada 1	1(3)	1(3)	
Kullanım miktarı, gr/gün	<i>Ort ± Ss</i>	3,0±2,1	2,3±1,5	^a 0,17
Yaşam boyu total kullanılan doz, gr*	<i>Median(min-max)</i>	2190(146-10950)	1998(24-10950)	^c 0,97
Son kullanımdan sonra geçen süre, n(%)	>gün	8(27)	3(9)	^b 0,13
	>hafta	7(23)	16(50)	
	>ay	4(13)	6(19)	
	>3 ay	6(20)	3(9)	
	>6 ay	5(17)	4(13)	

^aStudent's T-test ^bFisher's Exact Ki-kare Test ^cMann Whitney-U Testi

*Toplamda Maddeyi Kullandığı Gün Sayısı x Günlük Kullanım Miktarı (gr)

Tablo 7: Olguların Sigara, Alkol ve Ek Madde Kullanım Özellikleri

		SK ubu (n=30)	YSO Grubu (n=32)	P
Sigara Kullanım Miktarı, paket x yıl	<i>Ort±Ss</i>	7±5	7±5	^a 0,90
Herhangi bir maddeye başlama yaşı	<i>Ort±Ss</i>	13±2	13±1,4	^a 0,90
Alkol Kullanımı*, n(%)	Var	18(60)	11(34)	^b 0,077
	Yok	12(40)	21(66)	
Başka Madde Kullanımı*, n(%)	Var	24(80)	22(69)	^b 0,47
	Yok	6(20)	10(31)	
Esrar Kullanımı*, n(%)	Var	12(40)	8(25)	^b 0,32
	Yok	18(60)	24(75)	
Ekstazi Kullanımı, n(%)	Var	19(63)	6(19)	^b 0,001
	Yok	11(37)	26(81)	
Uçucu Madde Kullanımı, n(%)	Var	9(30)	9(28)	^b 1,00
	Yok	21(70)	23(72)	
Kokain Kullanımı, n(%)	Var	2(7)	7(22)	^c 0,15
	Yok	28(93)	25(78)	
Metamfetamin Kullanımı, n(%)	Var	2(7)	2(6)	^c 1,00
	Yok	28(93)	30(94)	

^aStudent's T-test ^bPearson ki-kare testi ^cFisher's Exact Test

*Hayatlarının herhangi bir döneminde

4.4. Olguların Eş Tanıları

Çalışmaya katılan olgular yarı yapılandırılmış bir ölçek olan ÇDŞG-ŞY ile değerlendirilerek psikiyatrik eş tanılar sorgulandı. En az bir olguda mevcut olan tanılar değerlendirmeye dahil edildi, gruplar arasında kıyaslama yapıldı (Tablo 8).

SK kullanan hastaların %70'inde (n=21), YSO kullanan hastaların %76'sında (n=21) Madde Kullanım Bozukluğu 'na eşlik eden en az bir psikiyatrik komorbidite mevcuttu. En sık eşlik eden bozukluk her iki grupta da DEHB olarak saptandı. DEHB'den sonra ise en sık Davranım Bozukluğu eş tanı olarak mevcuttu. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. Çalışma gruplarının komorbid psikiyatrik hastalık bakımından karşılaştırılması

		Gruplar		<i>P</i>
		SK grubu (n=30)	YSO grubu (n=32)	
Eşlik Eden Psikiyatrik Hastalık, n(%)	Var	21(70)	21(76)	0,92*
	Yok	9(30)	11(34)	
DEHB, n(%)	Var	13(43)	12(38)	0,83*
	Yok	17(57)	20(63)	
Davranım Bozukluğu, n(%)	Var	7(23)	10(31)	0,70^a
	Yok	23(77)	22(69)	
Depresyon, n(%)	Var	5(17),	4(13)	0,47^a
	Yok	25(83),	28(96)	
Yaygın anksiyete bozukluğu, n(%)	Var	0(0)	3(9)	0,23^a
	Yok	30(100)	29(91)	
Özgül fobi, n(%)	Var	4(13)	3(9)	0,70^a
	Yok	26(87)	29(91)	

Obsesif Kompulsif Bozukluk, n(%)	Var	1(3)	1(3)	1,00^a
	Yok	29(97)	31(97)	
Sosyal fobi, n(%)	Var	3(10)	0(0)	1,00^a
	Yok	27(90)	32(100)	
Karşıt olma karşı gelme bozukluğu, n(%)	Var	4(13)	1(3)	0,19^a
	Yok	28(97)	31(97)	
Tik bozukluğu, n(%)	Var	2(7)	2(6)	1,00^a
	Yok	28(93)	30(94)	
Travma sonrası stres bozukluğu, n(%)	Var	3(10)	1(3)	0,35^a
	Yok	27(90)	31(97)	
Trikotillomani, n(%)	Var	1(3)	0(0)	0,49^a
	Yok	29(97)	32(100)	

*Ki-kare testi ^aFisher 's Exact Test

4.5. Yürütücü Fonksiyonlar

4.5.1 Grupların Test Puanlarının Karşılaştırılması

Stroop testinde grupların; her bir bölümü bitirme süreleri, her bir kart için yaptıkları hata sayıları ve yapılan hataları düzeltme sayıları değerlendirildi. Grupların Stroop Test puanları karşılaştırıldığında YSO grubunun **1. Kart bitirme süresi (p=0,001)**, **2. Kart bitirme süresi (p<0,001)** ve **4. Kart bitirme süresi (p=0,03)** puanları SK grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. **3. Kart hata sayısı (p=0,03)** puanı ise SK grubunda eroin grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. Diğer puanlar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: Çalışma gruplarının stroop test puanlarının karşılaştırılması

STROOP TESTİ		SK grubu (n=30)	YSO grubu (n=32)	P
1.KART	Süre(sn)	8,8±1,4	10,0±1,4	0,001^a
	Hata Sayısı	0(0-2)	0(0-1)	0,53 ^b
	Düzeltilme Sayısı	0(0-2)	0(0-1)	0,25 ^b
2.KART	Süre(sn)	8,8(6-21)	10,1±1,8	<0,001^a
	Hata Sayısı	0(0-1)	0(0-2)	0,97 ^b
	Düzeltilme Sayısı	0(0-1)	0(0-2)	0,54 ^b
3.KART	Süre(sn)	13,9±2,5	14,9±3,0	0,16 ^a
	Hata Sayısı	1(0-4)	0(0-3)	0,032^b
	Düzeltilme Sayısı	0(0-2)	0(0-2)	0,10 ^b
4.KART	Süre(sn)	19,6±5,0	22,2±4,4	0,03^a
	Hata Sayısı	1(0-3)	1(0-5)	0,85 ^b
	Düzeltilme Sayısı	0(0-3)	1(0-5)	0,37 ^b
5.KART	Süre(sn)	27,4±7,0	27,9±7,7	0,96 ^a
	Hata Sayısı	2(0-10)	2(0-10)	0,97 ^b
	Düzeltilme Sayısı	1(0-8)	1(0-6)	0,61 ^b

^aStudent's T-test^bMann Whitney U test

Çalışma gruplarının Wisconsin kart eşleme test puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında hiçbir alt test puanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat Perseveratif Tepki Sayısı (p=0,070), Perseveratif Hata Sayısı (p=0,098) ve Perseveratif Hata Yüzdesi (p=0,080) Puanları SK grubunda eroin grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olma eğilimindeydi.

Tablo 10: Çalışma Gruplarının WKET Puanlarının Karşılaştırılması

Wisconsin Kart Eşleme Testi		SK grubu (n=30)	YSO grubu (n=32)	P
1	Toplam Doğru Sayısı* (Ort. $\pm$ SS)	64 $\pm$ 13	69 $\pm$ 15	0,40
2	Toplam Hata Sayısı* (Ort. $\pm$ SS)	59 $\pm$ 20	55 $\pm$ 20	0,17
3	Perseveratif Tepki Sayısı <i>Medyan(min-max)^a</i>	36(4-121)	27(7-124)	0,07
4	Perseveratif Hata Sayısı <i>Medyan(min-max)^a</i>	32(4-95)	25(7-94)	0,09
5	Perseveratif Olmayan Hata* (Ort. $\pm$ SS)	24 $\pm$ 12	25 $\pm$ 14	0,88
6	Perseveratif Hata Yüzdesi <i>Medyan(min-max)^a</i>	25(5-74)	20(8-73)	0,08
7	Tamamlanan Kategori <i>Medyan(min-max)^a</i>	3(0-6)	3,5(0-6)	0,45
8	İlk Kategorideki Tepki Sayısı <i>Medyan(min-max)^a</i>	16(10-128)	17(10-128)	0,90
9	Kavram Düzeyde Tepki Sayısı* (Ort. $\pm$ SS)	48 $\pm$ 19	53 $\pm$ 20	0,31
10	Kavram Düzeyde Tepki Yüzdesi* (Ort. $\pm$ SS)	40 $\pm$ 18	44 $\pm$ 19	0,41
11	Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık <i>Medyan(min-max)^a</i>	1(0-5)	1(0-7)	0,91
12	Öğrenmeyi Öğrenme* (Ort. $\pm$ SS)	-0,27 $\pm$ 0,30	-0,32 $\pm$ 0,24	0,45

*Student's T testi, ^aMann Whitney-U Testi

4.5.2.Total Madde Kullanım Miktarı ile Nöropsikolojik Test Puanlarının İlişkisi

SK total kullanım miktarı ile Stroop test puanlarının ilişkisi değerlendirildiğinde; 3. Kart hata sayısı ($p=0,03$) ile total kullanım miktarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. 1. Kart hata ($p=0,09$) ve düzeltme sayısı ($p=0,09$) ile total kullanım miktarı arasında ise pozitif korelasyon eğilimi saptanmıştır. YSO total kullanım miktarı ile Stroop test puanlarının ilişkisi değerlendirildiğinde; 5. Kart hata sayısı ($p=0,04$) ile total kullanım miktarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. 5. Kart düzeltme sayısı ($p=0,09$) ile total kullanım miktarı arasında ise pozitif korelasyon eğilimi saptanmıştır.

Tablo 11: SK ve YSO total kullanım miktarları ile Stroop puanları arasında korelasyon analizi

STROOP TESTİ		SK Total Kullanım Miktarı	YSO Total Kullanım Miktarı
1.KART	Süre(sn) *	$r=-0,15$ $p=0,41$	$r=0,09$ $p=0,59$
	Hata Sayısı #	$r=0,30$ $p=0,09$	$r=0,10$ $p=0,60$
	Düzeltilme Sayısı #	$r=0,30$ $p=0,09$	$r=0,17$ $p=0,37$
2.KART	Süre(sn) #	$r=-0,21$ $p=0,25$	$r=0,06$ $p=0,71$
	Hata Sayısı #	$r=0,27$ $p=0,15$	$r=-0,01$ $p=0,93$
	Düzeltilme Sayısı #	$r=0,27$ $p=0,15$	$r=0,27$ $p=0,15$
3.KART	Süre(sn) *	$r=0,06$ $p=0,75$	$r=0,14$ $p=0,44$
	Hata Sayısı #	$r=0,38$ $p=0,03$	$r=-0,08$ $p=0,66$
	Düzeltilme Sayısı #	$r=0,28$ $p=0,12$	$r=-0,06$ $p=0,72$
4.KART	Süre(sn) #	$r=0,20$ $p=0,26$	$r=0,11$ $p=0,52$
	Hata Sayısı #	$r=0,08$ $p=0,64$	$r=0,27$ $p=0,14$
	Düzeltilme Sayısı #	$r=0,09$ $p=0,62$	$r=0,27$ $p=0,14$
5.KART	Süre(sn) *	$r=-0,08$ $p=0,65$	$r=0,07$ $p=0,71$
	Hata Sayısı #	$r=0,17$ $p=0,38$	$r=0,36$ $p=0,04$
	Düzeltilme Sayısı #	$r=0,19$ $p=0,30$	$r=0,30$ $p=0,09$

*Pearson Korelasyon Analizi #Spearman Korelasyon Analizi

SK ve YSO total kullanım miktarları ile WKET puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; SK total kullanım miktarı ile ilk kategori tepki sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmaya eğilimli bir korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,08$), onun dışındaki test puanları ile total kullanım miktarı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. YSO total kullanım miktarı ile WKET puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 12: SK ve YSO Total Kullanım Miktarları ile WKET puanları arasında korelasyon analizi

Wisconsin Kart Eşleme Testi		SK Total Kullanım Miktarı	YSO Total Kullanım Miktarı
1	Toplam Doğru Sayısı *	$r=-0,09$ $p=0,62$	$r=-0,16$ $p=0,37$
2	Toplam Hata Sayısı *	$r=0,17$ $p=0,34$	$r=0,20$ $p=0,26$
3	Perseveratif Tepki Sayısı #	$r=0,17$ $p=0,33$	$r=0,15$ $p=0,42$
4	Perseveratif Hata Sayısı #	$r=0,14$ $p=0,44$	$r=0,13$ $p=0,48$
5	Perseveratif Olmayan Hata *	$r=-0,06$ $p=0,75$	$r=0,20$ $p=0,29$
6	Perseveratif Hata Yüzdesi #	$r=0,14$ $p=0,47$	$r=0,13$ $p=0,48$
7	Tamamlanan Kategori #	$r=-0,22$ $p=0,22$	$r=-0,24$ $p=0,18$
8	İlk Kategorideki Tepki Sayısı #	$r=0,32$ $p=0,08$	$r=0,24$ $p=0,20$
9	Kavram Düzeyde Tepki Sayısı *	$r=-0,11$ $p=0,54$	$r=-0,16$ $p=0,38$
10	Kavram Düzeyde Tepki Yüzdesi *	$r=-0,17$ $p=0,35$	$r=-0,18$ $p=0,31$
11	Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	$r=0,10$ $p=0,58$	$r=-0,20$ $p=0,29$
12	Öğrenmeyi Öğrenme *	$r=-0,20$ $p=0,29$	$r=-0,26$ $p=0,15$

*Pearson Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizi

4.5.3. Son Madde Kullanımından Sonra Geçen Süre ile Nöropsikolojik Test Puanlarının İlişkisi

SK son kullanımdan sonra geçen süre ile 1. Kart bitirme süresi ($p=0,05$) arasında negatif korelasyon eğilimi tespit edilmiştir. SK son kullanımdan sonra geçen süre ile 2. Kart bitirme süresi ($p=0,03$) ve 4. Kart bitirme süresi ($p=0,03$) arasında ise pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. YSO son kullanımdan sonra geçen süre ile Stroop test puanlarının ilişkisi değerlendirildiğinde; 1. Kart hata sayısı ($p=0,02$), 2. Kart hata sayısı ($p=0,01$) ve 4. Kart bitirme süresi ($p=0,03$) ile son kullanımdan sonra geçen süre arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. 3. Kart hata sayısı ile son kullanımdan sonra geçen süre arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmaya eğilimli düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 13: Son Kullanımdan sonra geçen süre ile Stroop puanları arasında korelasyon analizi

STROOP TESTİ		SK son kullanımdan sonra geçen süre	YSO son kullanımdan sonra geçen süre
1.KART	Süre(sn) *	r=-0,25 p=0,05	r=-0,30 p=0,02
	Hata Sayısı #	r=-0,10 p=0,42	r=-0,03 p=0,82
	Düzeltilme Sayısı #	r=-0,17 p=0,18	r=0,04 p=0,77
2.KART	Süre(sn) #	r=0,27 p=0,03	r=-0,31 p=0,01
	Hata Sayısı #	r=-0,004 p=0,58	r=-0,08 p=0,54
	Düzeltilme Sayısı #	r=-0,08 p=0,85	r=-0,002 p=0,99
3.KART	Süre(sn) *	r=0,14 p=0,27	r=-0,20 p=0,11
	Hata Sayısı #	r=-0,20 p=0,12	r=0,23 p=0,08
	Düzeltilme Sayısı #	r=-0,21 p=0,11	r=0,07 p=0,59
4.KART	Süre(sn) #	r=0,28 p=0,03	r=-0,27 p=0,03
	Hata Sayısı #	r=0,01 p=0,93	r=-0,02 p=0,89
	Düzeltilme Sayısı #	r=0,09 p=0,49	r=-0,16 p=0,21
5.KART	Süre(sn) *	r=0,06 p=0,63	r=-0,006 p=0,96
	Hata Sayısı #	r=-0,002 p=0,99	r=0,09 p=0,49
	Düzeltilme Sayısı #	r=-0,10 p=0,44	r=0,10 p=0,42

*Pearson Korelasyon Analizi # Spearman Korelasyon Analizi

SK ve YSO total kullanım miktarları ile WKET puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; SK ve YSO total kullanım miktarı ile WKET puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 14: Son Kullanımdan Sonra Geçen süre ile WKET puanları arasında korelasyon analizi

Wisconsin Kart Eşleme Testi		SK son kullanımdan sonra geçen süre	YSO son kullanımdan sonra geçen süre
1	Toplam Doğru Sayısı *	r=0,07 p=0,59	r=-0,09 p=0,49
2	Toplam Hata Sayısı *	r=0,06 p=0,65	r=0,09 p=0,51
3	Perseveratif Tepki Sayısı #	r=-0,06 p=0,65	r=0,19 p=0,14
4	Perseveratif Hata Sayısı #	r=-0,03 p=0,81	r=0,17 p=0,18
5	Perseveratif Olmayan Hata #	r=0,012 p=0,93	r=-0,006 p=0,96
6	Perseveratif Hata Yüzdesi #	r=-0,04 p=0,74	r=0,17 p=0,18
7	Tamamlanan Kategori #	r=0,05 p=0,71	r=-0,06 p=0,65
8	İlk Kategorideki Tepki Sayısı #	r= 0,07 p=0,61	r=-0,09 p=0,49
9	Kavram Düzeyde Tepki Sayısı #	r=0,07 p=0,61	r=-0,10 p=0,43
10	Kavram Düzeyde Tepki Yüzdesi *	r=-0,06 p=0,62	r=-0,10 p=0,44
11	Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık #	r=-0,02 p=0,89	r=-0,01 p=0,99
12	Öğrenmeyi Öğrenme *	r=-0,14 p=0,29	r=-0,03 p=0,84

*Pearson Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sentetik kannabinoid (SK) kullanıcısı 30 ergen hasta ile yarı-sentetik opiyat (YSO) (eroin) kullanıcısı 32 ergen hastanın yürütücü fonksiyonları nöropsikolojik test bataryası kullanılarak birbiriyle karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda, totalde kullandıkları madde miktarı ve son madde kullanımından sonra geçen süreler ile yürütücü fonksiyonlar arasındaki bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Buna ek olarak; SK ve YSO kullanan hastaların hasta profilleri, aile özellikleri, eşlik eden psikopatolojileri ve diğer maddeleri kullanım özellikleri de birbiriyle kıyaslanmıştır.

Çalışmamız; SK ve YSO kullanıcısı ergenlerin; sosyodemografik özellikler, eşlik eden psikopatolojiler ve tercih maddeleri ile ilgili özellikler açısından birbiriyle benzer olduğunu göstermektedir. Olguların tercih maddeleri dışındaki maddeleri yaşam boyu kullanım durumları değerlendirildiğinde; ekstazi dışındaki diğer maddelerin kullanımı iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Ekstazi kullanımının YSO grubundan daha çok SK grubuna eşlik etmekte olduğu görülmüştür. Stroop testinde YSO kullanıcılarının seçici dikkat yeteneklerinin SK kullanıcılarından daha kötü olduğu tespit edilmiştir, Her iki grup WKET testinde benzer yürütücü işlev performansları sergilemekle birlikte perseveratif puanların SK grubunda daha yüksek olmaya meyilli olduğu görülmüştür. Bütün olarak değerlendirildiğinde; seçici dikkat dışındaki yürütücü fonksiyon yetenekleri açısından iki grup birbirine benzer performanlar göstermiştir. Sentetik kannabinoid kullanım miktarı arttıkça seçici dikkat yeteneğinin kötüleştiği bulunmuştur. YSO kullanım miktarı arttıkça ise dikkat, bilişsel esneklik ve tepki kitleme yeteneklerinin kötüleştiği görülmüştür. Ayrıca yarı-sentetik opiyatları daha yakın zamanlı kullananların okuma hızlarının daha yavaş, seçici dikkat fonksiyonlarının daha kötü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların yaşları 15 ile 18 yaş arasında değişmekte olup SK grubunun ortalama yaşı 17,0, YSO grubunun ortalama yaşı 17,3 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, SK ve YSO kullanım bozukluğu olgularının tedaviye başvuru yaşlarının birbirine benzer olduğunu göstermektedir. Her iki grupta da madde kullanımının başlangıcı ile tedaviye katılım arasında ortalama 3 ± 1.3 yıl fark saptanmıştır. 2015

yılında Çiftçi ve arkadaşları tarafından bir çocuk ve ergen madde bağımlılığı tedavi merkezine başvuran olguların sosyodemografik verilerinin incelendiği bir çalışmada, kullandığı madde ayırdedilmeksizin, çalışmaya dahil edilen hastaların madde kullanımına başlamaları ile tedaviye katılımları arasında, çalışmamıza benzer şekilde, ortalama 2.28 ± 1.91 yıl fark olduğu saptanmıştır (142).

Çalışmaya alınan ergenlerin erkek/kız oranı 3.4 olarak hesaplanmıştır. Her iki grup için de erkek/kız oranı benzer olarak saptanmıştır. Bu sonuç Türkiye’ de madde kullanım bozukluğunun erkeklerde daha fazla görüldüğü ile ilgili çalışmalarla uyumludur. Bozbey ve arkadaşları tarafından 2015 yılında MKB olan olgularla yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 2.6 olarak saptanmıştır. Tanıdır ve arkadaşları tarafından bir madde bağımlılığı merkezinde tedaviye başvuran hastalar ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada erkek/kız oranı 4,3 olarak tespit edilmiştir (143). Bu çalışmalardaki erkek/kız oranının çalışmamıza benzer şekilde yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda; toplam eğitim yılı, okula devam durumu ve bir işte çalışma özellikleri açısından iki grubun da birbiriyle benzer özellikler taşımakta olduğu saptanmıştır. Olguların büyük bir çoğunluğunun 8. ve 9. sınıfta okulu yarıda bıraktıkları görülmüştür. 9. sınıftan sonra lise eğitimine devam eden olguların oranı yalnızca %12,8’dir. Bu sonuç, olguların çok büyük bir kısmının eğitimlerinin yarıda kaldığını göstermektedir. SK grubu olguların %76’sının, YSO grubu olguların %72’sinin okulu bıraktıktan sonra en az 6 ay, bir veya birden fazla işte çalıştığı saptanmıştır. Okuldan kaçma, davranım bozukluğu gibi okula devam problemleri oluşturan durumlar, madde kullanım riskini artırabildiği gibi bazen de madde kullanımına başlama, okul devamlılığını sekteye uğratmakta ve eğitim hayatının sonlanmasına neden olabilmektedir. Castellanos ve arkadaşlarının kannabinoid kullanıcıları ile ilgili yaptığı bir derleme çalışmasında kannabinoid kullanımının bilişsel bozulmalar ile ilişkisi nedeniyle olguların değerlendirilmesinde ders başarısı ve lise mezuniyeti ölçütlerinin önemli olduğu belirtilmiştir (144). Bozbey ve arkadaşlarının MKB tanılı ergenlerle yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer oranlarda; ortalama eğitim süresi 8.6 yıl olarak saptanmıştır; olguların %22.2’sinin düzenli bir işte çalıştığı, %37.5’inin kısa süreli düzensiz işlerde çalıştığı, %40.3’ünün hiç çalışmadığı belirtilmiştir (143).

Çalışmamızda aile gelir düzeyleri açısından çalışma gruplarının benzer özellikler taşıdığı saptanmıştır. SK grubundaki olguların %80'inin, YSO grubu olguların %96'sının düşük ve orta (5000tl ve altı) gelir düzeyine sahip ailelerin çocukları olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız, Türkiye'de düşük gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarında daha yüksek oranda madde kullanımının görüldüğünü belirten çalışmalarla uyumludur. 2014 yılında Evren, Ögel ve arkadaşları tarafından Türkiye'de 5000 10. Sınıf öğrencisi üzerinde yapılan kesitsel çalışmada özellikle düşük gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarında madde deneme oranının daha sık görüldüğü saptanmıştır (145).

Çalışmamızda SK ve YSO kullanıcısı ergenlerin, anne ve baba eğitim durumları açısından benzer özellikler taşımakta olduğu görülmüştür ve özellikle ilkokul mezunu ebeveynlere sahip olan olguların çoğunlukta olduğu dikkat çekmektedir. SK grubu olguların annelerinin %60'ı, babalarının %60'ı; YSO grubu olguların ise annelerinin %78'i, babalarının %63'ü ilkokul ve altı seviyede eğitim almıştır. Bozbey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada madde kullanım bozukluğu olan ergenlerin anne-baba eğitim durumları değerlendirildiğinde bizim bulgularımızla benzer olarak annelerin %12.5'inin okur-yazar, %75'inin ilköğretim, %8.3'ünün lise, %4.2'sinin yüksek okul mezunu olduğu, babaların ise %5.5'inin okur-yazar, %69.4'ünün ilköğretim, %19.4'ünün lise, %5.5'inin yüksek okul mezunu olduğu saptanmıştır (143).

Anne ve baba meslek durumları açısından her iki gruptaki ailelerin de birbirine benzer özellikler taşıdığı tespit edilmiştir. Annelerin büyük çoğunluğunun ev hanımı veya işçi olarak çalışan kişiler olduğu görülmüştür. Babaların çoğunluğunun da işçi olarak çalışan veya serbest meslek ile uğraşan kişiler olduğu saptanmıştır. Öngel Atar ve arkadaşlarının 2013 yılında, madde kullanım bozukluğu tanılı 50 hastayı aile işlevleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırdıkları bir çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde; olguların annelerinin % 70'inin çalışmadığı, %18'nin işçi olarak çalıştığı, babaların % 50'sinin işçi olarak çalıştığı, %22'sinin serbest meslekle uğraştıkları bulunmuştur (146).

Her iki çalışma grubun tamamının tütün kullanmakta olduğu görülmüştür. Hem SK grubu olgularda hem de YSO grubu olgularda ilk maddeye başlama yaşı (herhangi bir madde) 13 olarak saptanmıştır, bu açıdan iki grubun birbirine benzer olduğu görülmektedir. Çiftçi ve arkadaşlarının 2014 yılında bir madde bağımlılığı tedavi

merkezinde 1969 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada da ortalama maddeye başlama yaşı 13 olarak tespit edilmiştir (142). Olguların herhangi bir maddeye başlama yaşı açısından çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla uyumludur.

Olguların tercih maddelerini kullanım özelliklerine bakıldığında; her iki grubun da tercih maddelerine başlama yaşları 14 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda herhangi bir madde kullanımına başlama yaşının ortalama 13 olduğu göz önüne alındığında, olguların genellikle başka bir maddeyle madde kullanımına başlayıp ortalama 1 yıl sonra tercih maddelerine geçtikleri görülmektedir. Genellikle eroin, kokain, metamfetamin gibi maddelerin diğerlerine kıyasla daha yüksek bağımlılık potansiyeli taşıyor olması nedeniyle, ergenler, öncelikle daha az bağımlılık potansiyeli olduğu düşünülen maddeler ile madde kullanımına başlamaktadır. Sentetik kannabinoidlerin; eroine benzer şekilde; kullanıcıların ilk kullandığı madde olmaması, ortalama 1 yıl sonra kullanıma başlanması ve kişinin tercih maddesi haline gelmesi, sentetik kannabinoidlerin de eroin gibi yüksek bağımlılık potansiyeli taşıdığını düşündürtebilir.

SK grubu olguların %83'ünün, YSO grubu olguların %94'ünün hergün madde kullanmakta olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda olguların tercih maddeleri ile ilgili olarak; başlama yaşları, kullanım süreleri, kullanım sıklıkları, günlük kullanım miktarları, yaşam boyu toplam kullanım miktarları ve son madde kullanımından itibaren geçen süreler açısından her iki grubun da birbirine benzer özellikler taşıdığı saptanmıştır. Eroinin sıklıkla hergün kullanılan, yoksunluk bulguları şiddetli olan bir madde olması göz önüne alındığında; sentetik kannabinoidlerin kullanım özellikleri bakımından eroin ile benzerlik göstermesi dikkat çekici bir sonuçtur. Opiyalara kıyasla haklarında daha az şey bilinen sentetik kannabinoidlerin kullanım özellikleri, etkileri, yoksunluk bulguları ve bağımlılık potansiyelleri ile ilgili yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

SK grubu olguların %80'inin, YSO grubu olguların ise %69'unun yaşamlarının bir döneminde tercih maddeleri dışında başka maddeleri de kullandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda SK ve YSO grubu olgular arasında hayat boyu sigara, alkol, uçucu madde, esrar, kokain ve metamfetamin kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, SK grubu olguların hayatlarının herhangi bir

döneminde ekstazi kullanımı, YSO gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre; ekstazi, ergenler arasında diğer maddelere oranla nispeten düşük riskli bir madde olarak algılanmaktadır (65). Ekstazi kullanmaya başlamanın diğer maddelere geçiş ve çoklu madde kullanımı riskini artırdığı belirtilmektedir (147). Çalışmamıza göre ekstazi, eroinden daha çok sentetik kannabinoid kullanımına eşlik etmektedir. Eroinin fiziksel yoksunluk bulgularının şiddetli ve daha az tolere edilebilir olması eroin bağımlısı ergenlerin ek madde kullanımlarınının SK bağımlılarına oranla daha az olmasında bir etken olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; tüm olguların % 68'inin, SK kullanan hastaların %70'inin, YSO kullanan hastaların %76'sının Madde Kullanım Bozukluğu'na eşlik eden en az bir psikiyatrik eş tanı aldığı görülmüştür. Çalışma gruplarının eşlik eden psikopatolojiler açısından birbiriyle benzer özellikler taşıdığı görülmektedir. En sık eşlik eden tanı her iki grupta da DEHB olarak saptanmıştır. DEHB'yi ise Davranım Bozukluğu ve Karşıt Olma - Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) izlemiştir. Sonuçlarımız DEHB ve davranım bozukluğunun madde kullanım bozukluğuna en sık eşlik eden psikiyatrik tanıları olduğunu belirten çalışmalarla uyumludur (143,148,149). Bozbey ve arkadaşları tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada; MKB tanısı alan olgulara yaşam boyu en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluk gruplarının; yıkıcı davranış bozuklukları (%87.5), depresif bozukluklar (%52.8) ve anksiyete bozuklukları (%36.1) olduğu, en sık görülen tanıların ise davranım bozukluğu (%79.2), DEHB (%59.7), KOKGB (%56.9) olduğu belirtilmiştir (143).

Çalışmamızda, sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat kullanan ergenlerin yürütücü fonksiyonları Stroop Testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) kullanılarak değerlendirilmiş ve birbiriyle karşılaştırılmıştır.

İki grubun; sosyodemografik özellikleri, psikiyatrik komorbiditeleri ve tercih maddelerini kullanım özellikleri açısından birbirine benzer olması grupların yürütücü fonksiyonları ile ilgili yaptığımız kıyaslamaların güvenilirliğini artırmaktadır.

Stroop Testi TBAG Formunun ölçtüğü okuma hızı ve renk söyleme özelliklerinin, temelde seçici dikkati ölçtüğü kabul edilmektedir (137). Çalışmamızda

YSO grubundaki olguların 1. ,2. , 3. ve 4. karttaki okuma ve renk söyleme hızlarının SK grubuna göre daha yavaş olması nedeniyle YSO grubundaki olguların seçici dikkat ile ilgili işlevlerde daha düşük bir performans sergiledikleri söylenebilir. Stroop testinde bozucu etkinin değerlendirildiği kritik bölüm olan (137) 5. Kartı okuma süreleri ve hata sayıları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu; kurulumu değiştirme, tepki ketleme de dahil diğer Stroop test fonksiyonları açısından her iki grubun benzer performans sergilediği şeklinde yorumlanabilir.

YSO grubunda seçici dikkat fonksiyonunun SK grubuna oranla daha bozuk saptanması, Stroop testi uygulanırken YSO grubu olgularının buprenorfin-nalokson tedavisi altında olması ile ilişkili olabilir. Günümüzde opiyat bağımlılığının ikame tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve güvenilir bir ilaç olduğu kabul edilen (23) buprenorfin-nalokson tedavisinin süresi ile ilgili literatürde net bir görüş yoktur. Hastaların kognitif fonksiyonlarının iyileştirilmesi, şimdiki ve ömür boyu işlevsellikleri açısından önemlidir, bu nedenle buprenorfin-nalokson tedavisinin yürütücü fonksiyonlar üzerinde olası olumsuz etkileri de göz önüne alınarak kullanım süresini sınırlandırmak gerekebilir. Buprenorfin-Nalokson tedavisinin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışma gruplarının Wisconsin kart eşleme test puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında hiçbir alt test puanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat Perseveratif Tepki Sayısı, Perseveratif Hata Sayısı ve Perseveratif Hata Yüzdesi puanlarının; SK grubunda, YSO grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür ($0,05 < p < 0,10$). WKET’inde perseverasyon ile ilgili test puanlarının SK grubunda daha yüksek olma eğiliminde olması sentetik kannabinoid kullanıcılarının daha fazla stereotipik davranışlar sergileme, kurulumu değiştirme konusunda daha az esnek olma, problem çözme konusunda daha fazla zorlanma eğiliminde oldukları şeklinde yorumlanabilir. Daha yüksek sayıda bir örneklem üzerinde çalışılması halinde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine çıkabilir. Ayrıca; ekstazinin yürütücü fonksiyonları bozduğunu ileri süren yayınlar olması nedeniyle sentetik kannabinoid kullanan ergenlerin ekstazi kullanım oranlarının daha yüksek olması bu sonucu doğuran diğer bir faktör olabilir.

Her iki çalışma grubunun tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanları istatistiksel açıdan birbirine benzer olduğu görülmüştür. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde; WKET performansları açısından her iki grubun da birbirine benzer skorlar elde ettikleri söylenebilir. Stroop test sonuçlarının da seçici dikkat fonksiyonları dışında WKET sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda her ne kadar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamışsa da Karakaş ve arkadaşlarının yaptığı WKET'in Türk toplumu için standardizasyon çalışmasında ilkökul çağındaki çocukların ortalama norm değerleri belirtilmiştir (151). Ergen yaş grubu için norm değerleri bulunmasa da yürütücü fonksiyonların yaş büyüdükçe arttığı bilinmektedir (127,129,152). İlkökul çocuklarının ortalama norm değerlerine bakıldığında çalışma gruplarımızdaki hastaların test performansları sağlıklı çocukların ortalama performanslarına göre daha kötüdür ve bu da uzun süreli SK ve YSO kullanan hastaların yürütücü fonksiyonlarının sağlıklı ergenlere oranla daha bozuk olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde kannabinoidlerin ergenlerde yürütücü işlevleri bozduğu genel kabul edilmiş bir görüştür ve bu konuda opiyatlardan daha fazla çalışma bulunmaktadır (88,153,154). Opiyatların ergenlerde yürütücü fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili ise birbiriyle tutarsız veriler mevcuttur. Bazı çalışmalar yürütücü fonksiyonları bozduğunu söylemekle birlikte bazıları da yürütücü fonksiyonlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını veya minimal bir etkisinin olduğunu söylemektedir (35). Uyguladığımız nöropsikolojik test sonuçlarına göre; YSO kullanıcılarının seçici dikkat fonksiyonlarının SK kullanıcılarına oranla daha bozuk olması ve diğer yürütücü işlevler açısından benzer performans sergilemeleri nedeniyle eroinin de en az kannabinoidler kadar yürütücü fonksiyonları bozduğunu söylemek mümkündür.

Literatürde iki farklı maddenin yürütücü fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında farklı maddelerin kronik kullanımlarının, reseptörlerin kortikal ve subkortikal yapılarıdaki dağılımları ile ilişkili olabilecek farklı bilişsel bozukluk paternlerine yol açabileceği vurgulanmıştır (36,39). Bu nedenle, farklı ilaçların kötüye

kullanımının, hem ayrı ayrı hem de birbiriyle ilişkili olan bu yürütücü işlev bileşenlerini seçici ve yaygın olarak bozabileceği belirtilmektedir (39). Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, farklı maddelerin farklı bölgelerde işlevsiz aktivasyona neden olabileceği belirtilmekle birlikte nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı maddelerin klinik görünümde benzer işlev bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir. Bu durumun nedeninin nöropsikolojik testlerin; dikkatin farklı yönlerini, bellek süreçlerini ve yürütme işlevlerini değerlendirerek, daha fazla parçanın birbirine uymasını sağlaması; ek olarak; beyin görüntüleme çalışmalarının, nöropsikolojik testlerle gösterilen minimal defisitleri saptamaya yetecek kadar duyarlı olmaması ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (89). Çalışmamızda sentetik kannabinoid ve eroin kullanıcılarının çoğu yürütücü işlev açısından benzer performans sergilemiş olması bu savı desteklemektedir.

Literatüre bakıldığında sentetik kannabinoidlerin yürütücü işlevler üzerindeki etkilerini başka bir madde grubuyla karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte eroin kullanan olguları kokain ve amfetamin kullanan olgularla karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Verdejo-Garcia ve arkadaşları tarafından (2007) eroin ve kokain kullanan çoklu madde kullanıcılarında yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada; kokain kullanıcılarında eroin kullanıcılarına göre, tepki ketleme (Stroop, go / no go) ve esneklik (kategori testi) süreçlerinde daha büyük değişikliklerin gözlemlendiği belirtilmiştir (122). Ornstein ve arkadaşlarının (2000) tercih maddesi amfetamin ve eroin olan hasta gruplarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, iki grup arasındaki kognitif bozukluk profilinde bazı ortak özelliklerin yanında niteliksel farklılıklar bulunmuştur. Kronik amfetamin ve eroin kullanıcılarının sözel akıcılık ve temporal lob fonksiyonlarına duyarlı bellek testlerinde kontrol grubuna oranla daha kötü bir performans gösterdikleri, amfetamin grubu olguların çeldirici uyaranlar karşısında belli bir kurulumu sürdürme ile ilgili dikkat fonksiyonlarının daha bozuk olduğu, eroin grubu olguların ise kurulumu (set) değiştirme fonksiyonunun daha bozuk olduğu saptanmıştır. Eroin grubu, dizi oluşturma görevinde daha az başarılı olmuş ve daha fazla perseveratif davranış sergilemiştir (36). Farklı maddelerin yürütücü işlevler üzerindeki etkilerinin aydınlanması için nöropsikolojik test bataryaları ve nörogörüntüleme teknikleri ile yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

YSO kullanım miktarı ile stroop testinin en önemli bileşeni olan 5. bölüm puanları arasındaki ilişki, YSO kullanım miktarı arttıkça dikkat, bilişsel esneklik ve tepki ketleme yeteneklerinin daha fazla bozulduğu şeklinde yorumlanabilir. Lywers ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde opioid tüketiminin şiddeti ile bilişsel esneklikte azalma arasında tutarlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (155). Yine Verdejo-Garcia ve arkadaşlarının kokain, eroin ve ekstazi kullanıcısı çoklu madde kullanımı olan olgularla ilgili yaptıkları bir çalışmada; bu maddelerin neden olduğu dorsolateral prefrontal kotreks ile ilişkili yürütücü işlev bozukluğunun derecesinin kullanım şiddeti ile arttığı ve bozulmaların zamanla nispeten devam ettiği belirtilmiştir (156).

YSO kullanım miktarı ile Stroop test puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken YSO kullanım miktarı ile WKET alt puanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesi, Stroop Testi'nin bir 'bozucu etki' varlığından dolayı özellikle tepki ketleme işlevini WKET'ten daha hassas bir şekilde ölçüyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda SK total kullanım miktarı arttıkça seçici dikkat fonksiyonunun kötüleştiği bulunmuştur. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde kannabinoidlerin neden olduğu yürütücü fonksiyon defisitlerinin maruz kalınan doz, kronik kullanım ve ergenlik döneminde başlangıç ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (157). Madde kullanım bozukluğu olan ergenleri 8 yıl boyunca takip eden bir çalışmada, daha yüksek kümülatif bitkisel kannabinoid kullanımının daha kötü bir dikkat işleviyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (158). Castaneto ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan bir derleme çalışmasında; SK'lerin kronik etkilerinin yaş, doz ve maruz kalma süresinden etkilendiği belirtilmiştir (10). Sentetik kannabinoid ve opiyat kullanım miktarının artmasıyla yürütücü işlev bozulmaları arasındaki ilişkinin saptanması için bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Eroini daha yakın zamanlı kullananların okuma hızlarının daha yavaş, dikkat fonksiyonlarının daha kötü olduğu görülmüştür. Fakat bunun dışındaki Stroop ve WKET puanları ile YSO son kullanımından sonra geçen süre arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Yine sentetik kannabinoid son kullanımdan sonra geçen

süre ile Stroop ve WKET puanları arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum ergenlerde uzun süreli ve yoğun kullanımdan sonra görülen bilişsel defisitlerin çoğunun kalıcı olabileceği, kullanıcılar maddeyi bıraksalar bile yürütücü fonksiyonlardaki bozuklukların geri dönmeyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Uzun süreli sentetik kannabinoid kullanan hastaların maddeyi bıraktıktan sonra yürütücü fonksiyon işlev bozukluklarının geri dönüşümlü olup olmadığı ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ergenlerde bitkisel kannabinoid olan esrarla ilgili yapılan çalışmalarda; esrar kullanımını bıraktıktan 1 ay sonra olguların yürütücü fonksiyonları tekrar değerlendirildiğinde; sözel öğrenme, sözel çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, motor hız ve el becerisi ile ilgili defisitlerinin devam ettiği gösterilmiştir (22,160,161). Bitkisel kannabinoidlerle ilgili yapılan derleme çalışmalarında erişkinler için maddeyi bırakmanın üzerinden süre geçtikçe çoğu yürütücü fonksiyon bozukluğunun geri döndüğü, kalıcı olma durumunun daha çok doza bağımlı ve erken yaşta başlangıçla ilişkili olduğu belirtilmiştir (156,162–166). Özellikle ergenlik döneminde nöromatürasyonun hızlanması nedeniyle esrar kullanımının beyinde zararlı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar doğurabileceği, bir takım yürütücü işlev bozukluklarının geri dönüşümsüz olabileceği, bu nedenle erişkin çalışmalarının ergenlere genellenemeyeceği belirtilmektedir (157,167,168). Nöropsikolojik değişikliklerin kalıcı olmasının, çeşitli nörotransmitter yollarının aralıklı olarak uyarılmasıyla oluşan kalıcı metabolik değişiklikler ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (169–171).

Uzun süreli eroin kullanan hastaların maddeyi bıraktıktan sonra yürütücü fonksiyon işlev bozukluklarının geri dönüşümlü olup olmadığı ile ilgili olarak ergenlerde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin eroin bağımlıları üzerinde Morie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ortalama 12 aydır eroin kullanımı olmayan erişkin eroin bağımlısı olguların tepki kitleme işlevi açısından sağlıklı kontrollerle benzer fonksiyonlar gösterdiği, kullanımı bıraktıktan sonra tepki kitleme işlevinin geri döndüğü belirtilmiştir (172).

Sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat kullanıcısı ergenlerin yürütücü işlev defisitlerinin maddeyi bıraktıktan sonra geri dönüp dönmediği ile ilgili yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Madde bağımlılığı tedavisi için yürütülen girişimsel programların başarısı kişinin yürütücü işlevleriyle doğrudan ilintilidir. Bağımlılıkla ilişkili bozuklukların tedavisi, çalışma belleği, problem çözme ve soyut akıl yürütme gibi bilişsel gereksinimlere ihtiyaç duyan birçok müdahale türünü barındırır. Kognitif defisitler; daha kötü klinik progresyon seviyeleri, tedaviye daha düşük bir katılım düzeyi ve daha yüksek tedavi bırakma oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalar; arzu edilen hedeflere yönelme, kendilerini motive etme, anında bir ödül içermeyen hedeflere dayalı davranışları planlama ve uygunsuz dürtüsel tepkileri engelleme gibi beceriler konusunda desteklenmelidir. Bu bulgular, iyileşme sürecini etkileyeceğinden dolayı bireylerin yönetici işlev fonksiyonlarındaki bozulmaların tespitinin önemli olduğunu göstermektedir.

Sentetik kannabinoid ve opiyatların beyin işlevleri üzerindeki etkileri ve özellikle yürütücü işlevler üzerindeki etkileriyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Yine ergenlerde bu iki maddenin bırakılmasından sonra bilişsel fonksiyonların düzelip düzelmediği ya da ne kadarının geri döndüğü bilinmemektedir. Bu alanla ilgili nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmaların sayısı yeterli değildir, mevcut çalışmalar arasında da metodolojik farklılıklar mevcuttur. Bu çalışmaların sayısının ve kapsamının artırılması gelecekteki çalışmalar için bir hedef olacaktır. Ayrıca hangi maddenin hangi alanlar üzerinde etki gösterdiği ile ilgili bilgilerimizin genişletilmesi amacıyla bu çalışmaların eş zamanlı olarak nörogörüntüleme çalışmalarıyla da desteklenmesi gerekmektedir.

5.7. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kesitsel olarak ve kısıtlı sayıda hastayla yapılabilmiş olması önemli bir kısıtlılığdır. Diğer bir kısıtlılık, olgulardan madde kullanımı ile ilgili bilgilerin sözel olarak alınmış olması, bu bilgilerin idrar testi ile doğrulanamamış olması ve SK kullanan hastaların hangi çeşit sentetik kannabinoid kullandığının tespit edilememiş olmasıdır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı YSO grubunun buprenorfin-nalokson tedavisi altında olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız; belirtilen kısıtlılıklara rağmen sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat (eroin) bağımlısı ergenlerin hasta profilleri, aile özellikleri, eşlik eden psikopatolojileri, madde kullanım özellikleri ve yürütücü fonksiyonları hakkında bilgi sağlamaktadır.

Çalışmamızda iki grup arasında olguların ve ailelerinin sosyodemografik özellikleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

SK ve YSO grubu olgular arasında sigara, alkol, esrar, uçucu madde, kokain ve metamfetamin kullanım miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, SK grubu olgularda ekstazi kullanım miktarı YSO grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır.

Olguların tercih maddeleri ile ilgili olarak; başlama yaşları, kullanım süreleri, kullanım sıklıkları, günlük kullanım miktarları, yaşam boyu toplam kullanım miktarları ve son madde kullanımından itibaren geçen süreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma gruplarının eşlik eden psikopatolojiler açısından birbirine benzer özelliklere sahip olduğu görülmüştür. En sık eşlik eden tanı her iki grupta da DEHB olarak saptanmış. DEHB'yi ise Davranım Bozukluğu ve KOKGB izlemiştir. Olgularda; depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, OKB, TSSB ve trikotillomani MKB'ye eşlik eden diğer psikiyatrik komorbiditeler olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda Stroop test sonuçlarına göre; YSO grubundaki olguların seçici dikkat ile ilgili işlevlerde, SK grubuna göre daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür. Bunun dışındaki Stroop test fonksiyonları açısından her iki grubun benzer performans sergiledikleri saptanmıştır.

Çalışma gruplarının WKET alt puanları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Stroop test sonuçlarının da seçici dikkat fonksiyonları dışında WKET sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Uyguladığımız nöropsikolojik test sonuçlarına göre yarı-sentetik opiyat kullanıcılarının seçici dikkat fonksiyonlarının SK kullanıcılarından daha bozuk olması ve diğer fonksiyonlar açısından iki grup arasında fark olmaması yarı-sentetik opiyatların da en az sentetik kannabinoidler kadar yürütücü fonksiyonları bozduğunu göstermektedir.

SK total kullanım miktarı arttıkça seçici dikkat fonksiyonunun kötüleştiği görülmüştür. SK total kullanım miktarının artması ile diğer yürütücü fonksiyonların kötüleşmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. YSO kullanım miktarı arttıkça Stroop testinin en önemli bileşeni olan 5. bölüm puanlarının artmakta olduğu görülmüştür. Bu veri YSO kullanım miktarı arttıkça dikkat, bilişsel esneklik ve tepki ketleme yeteneklerinin azaldığını göstermektedir. YSO total kullanım miktarı ile WKET puanları arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda SK son kullanımından sonra geçen süre ile Stroop ve WKET puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. YSO grubu için ise; YSO son kullanımından sonra geçen süre ile Stroop 1., 2., 4. Kart bitirme süresi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Eroini daha yakın zamanlı kullananların okuma ve renk söyleme hızlarının daha yavaş, dikkat fonksiyonlarının daha kötü olduğu bulunmuştur. Fakat bunun dışındaki test puanları ile ilgili herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sentetik kannabinoid ve yarı-sentetik opiyat son kullanımından sonra geçen süre arttıkça seçici dikkat dışındaki fonksiyonlarda bir iyileşme olmaması ergenlerde uzun süreli ve yoğun kullanımdan sonra görülen bazı bilişsel defisitlerin kalıcı olabileceği, kullanıcılar maddeyi bıraksalar bile yürütücü fonksiyonlardaki bozuklukların geri gelmeyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Madde bağımlılığı tedavisinde iyileşme sürecini etkileyeceğinden dolayı bireylerin yönetici işlev fonksiyonlarındaki bozulmaların tespiti önemlidir. Sentetik kannabinoid ve opiyatların yürütücü işlevler üzerindeki etkileri, bu iki maddenin bırakılmasından sonra bilişsel fonksiyonların düzelip düzelmediği ya da ne kadarının geri döndüğü ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bu konularla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Avcı D. The Prevalence of Substance Use among Adolescents Participating in Apprenticeship Training, Relationship between Anger Level-Anger Expression and Addiction Severity. J Psychiatr Nurs. 2017; 8(1):1–8.
2. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Beşinci baskı, Ankara. 2013;262-264.
3. WHO. Disease incidence, prevalence and disability. Glob Burd Dis 2004, Update 2008; 28–37.
4. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS One. 2015;10(2):121-140.
5. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017;43.
6. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? J Mass Spectrom . 2009;44(5):832–837.
7. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. Front Behav Neurosci. 2011;5(September):1–12.
8. Pakış I, Polat O. Sentetik kannabinoidler. ACU Sağlık Bil Derg. 2016;1(6):13.
9. Geller T. Cannabinoids:a secret history. Chemical Heritage Newsmagazine. 2007;25(2).
10. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug Alcohol Depend. 2014;144:12–41.

11. Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. “Spice” and “k2” herbal highs: A case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict.* 2012;21(4):320–326.
12. Rubino T, Realini N, Braida D, Guidi S, Capurro V, Viganò D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus.* 2009;19(8):763–772.
13. Schweinsburg A, Brown S, Tapert S. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abus Rev Jan.* 2008;1(1):99–111.
14. Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2015;148:1–16.
15. Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(2):60–68.
16. Paus T. Maturation of structural and functional connectivity in the human brain. V K Jirsa A R McIntosh (Eds), *Underst complex Syst.* 2007;463–475.
17. Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohorquez S, Hamill TG, Bormans G, Eng W, et al. [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(23):9800–9805.
18. Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res.* 2009;60(2):132–138.
19. Rubino T, Parolaro D. The impact of exposure to cannabinoids in adolescence: Insights from animal models. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):578–585.
20. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav.* 2012;26(3):496–506.
21. Lisdahl KM, Price JS. Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012;18(4):678–688.

22. Medina KL, Hanson, L. K, Schweinsburf AD, Cohen-Zion M, Nafel BJ, et al. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(5):807–820.
23. Dilbaz N. Opiyat Kullanım Bozukluğu. In: T C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı, Bölüm 3, Ankara. 2012;63–104.
24. Ögel K. Bağımlılık Yapan Maddeler. 39-46. <http://www.ogelk.net/Dosyadepo/maddeler.pdf>.
25. Karch SB. The pathology of drug abuse. New York: CRC Press. 1996;281-312.
26. Goldstein A. Heroin addiction: Neurobiology, pharmacology, and policy. *J Psychoactive Drugs.* 1991;23(2):123–133.
27. Bye A. Experiments with cocaine and heroin addicts are they predictive ? *Curr Opin Pharmacol.* 2014;14:74–80.
28. Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: Effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(2):163–168.
29. Fishbein DH, Krupitsky E, Flannery BA, Langevin DJ, Bobashev G, Verbitskaya E, et al. Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90(1):25–38.
30. Evren C, Bozkurt M. Synthetic cannabinoids: Crisis of the decade. *Dusunen Adam.* 2013;26(1):1–11.
31. Brand M, Roth-Bauer M, Driessen M, Markowitsch HJ. Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;97(1–2):64–72.
32. Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78(2):225–230.
33. Rotheram-Fuller E, Shoptaw S, Berman SM, London ED. Impaired performance in a test of decision-making by opiate-dependent tobacco smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2004;73(1):79–86.

34. Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Dégieux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain*. 2003;104(1–2):389–400.
35. Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: A quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(9):2056–2068.
36. Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(2):113–126.
37. Pau CWH, Lee TMC, Chan SFF. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17(7):663–670.
38. Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67(1):105–108.
39. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Río-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol*. 2010;24(9):1317–1332.
40. D’Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain Cogn*. 1999;41(1):66–86.
41. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*. 2003;6(2):115–116.
42. Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex*. 2007;17(4):826–838.
43. Bechara A. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):295–307.
44. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2002;22(11):4563–4567.

45. Collette F, Olivier L, Van Der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Luxen A, et al. Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance. *Cogn Brain Res*. 2005;24(2):237–251.
46. Kili aslan A, Motavall  Mukaddes N, S zen K   kyazici G, G rvit H. Asperger Bozuklu u Olgularında Y r t c  İ levler ve Dikkatin De erlendirilmesi. *T rk Psikiyat  Derg*. 2010;21(4):289–299.
47. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1–8.
48. Aytaclar S, Tarter RE, Kirisci L, Lu S. Association between hyperactivity and executive cognitive functioning in childhood and substance use in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(2):172–178.
49. Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(1–3):106–111.
50. Freund SA, Banning AS. Synthetic cannabinoids: A review of the clinical implications of a new drug of choice. *J Am Acad Physician Assist*. 2017;30(11):1-4.
51. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the Spice Phenomenon. *Themat Pap*. 2009.
52. Loeffler G, Delaney E, Hann M. International trends in spice use: Prevalence, motivation for use, relationship to other substances, and perception of use and safety for synthetic cannabinoids. *Brain Res Bull*. 2016;126:8–28.
53. Akg r SA. Kannabinoidlerin Toksikolojisi, Sentetik Kannabinoidler ve Analitik yakla ımlar.http://tfd.org.tr/sites/default/files/Klasor/Dosyalar/kongreler/2013/23_SA.pdf.
54. Karadeniz H,  zer E, Aydo du H , Askay M. Sentetik Kannabinoid : Sokak Dilinde "Bonzai". *Karadeniz Chem Sci Tech*. 2017;01:1–8.
55. İbilo lu AO, Atl  A, G ne  M. Sentetik Kannabinoidler. *Psikiyat  G ncel Yakla ımlar-Current Approaches Psychiatry*. 2017;9(3):317-328.

56. Wong YL. Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Off Drugs Crime. 2011;4–26.
57. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. Avrupa Uyuşturucu Raporu 2015: Trendler ve Gelişmeler. 2015;(4):2–7.
58. TUBİM, Emniyet Genel Müdürlüğü, Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı. Sentetik Kannabinoidler. 2016. <http://www.narkotik.pol.tr/TUBIM/Documents/SentetikKannabinoidler.pdf>.
59. Johnston L, O'Malley P, Bachman J, Schulenberg J. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of 'bath salts' is very low. Univ Michigan News Serv Ann Arbor, MI. 2012;(734): 647-1083.
60. AAPCC. American Association of Poison Control Centers. 2018;1–6. <https://www.aapcc.org/track/synthetic-cannabinoids>.
61. Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and use of K2: An emerging drug of abuse in young persons. Subst Abus Treat Prev Policy. 2011;6(1):2-5.
62. Werse B, Müller O, Schell C, Morgenstern C. Monitoring System Drug trends (MoSyD). Drogentrends in Frankfurt am Main. Goethe Uiversity Cent Drug Res. 2011.
63. Reitox Spanish Focal Point. 2013 National Report (2012 data) for the EMCDDA. Spain: New developments, trends and in-depth information on selected issues. 2013; <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index228519EN.html>.
64. Kalyoncu A, Ünlü B. Sentetik Marihuana (Bonzai). 2004. <http://www.drayhankalyoncu.com/userfiles/files/makale/BONZAI.pdf>
65. Tanidir C, Ciftci AD, Doksat NG, Gunes H, Toz HI, Erdogan A. Trends and gender differences in substance use among children and youths admitted to an addiction treatment center in Turkey: Years 2011-2013. Klin Psikofarmakol Bul. 2015;25(2):109–117.
66. Werse B, Müller O. [Abschlussbericht:„ Spice , Smoke , Sence & Co . – Cannabinoidhaltige Räu- chermischungen : Konsum und Konsummotivation vor dem Hintergrund sich wandelnder Gesetzgebung “ Inhaltsverzeichnis. 2010.

67. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Ärzteblatt Int.* 2009;106(27):464–467.
68. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):129–180.
69. Fantegrossi WE, Moran JH, Radominska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci.* 2014;97(1):45–54.
70. Sharma P, Murthy P, Bharath M. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry.* 2012;7:149–156.
71. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2 / Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(11):2174–2184.
72. Thomas BF, et al. Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285(1):285-292.
73. Zawilska JB. “Legal Highs” - An emerging epidemic of novel psychoactive substances. *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc. 2015;120(1): 273-300.
74. Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: A case series of adolescents. *J Adolesc Heal.* 2011;49(4):347–349.
75. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 2010;197(3):157–162.
76. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. New psychoactive substances in Europe. *EU early Warn Syst.* 2015;(March):12.
77. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(10):1006–1011.

78. Forrester MB. Adolescent Synthetic Cannabinoid Exposures Reported to Texas Poison Centers. 2012;28(10):985–989.
79. Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: Neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(7):771–784.
80. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001;167–202.
81. Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. A Specific Role for the Thalamus in Mediating the Interaction of Attention and Arousal in Humans. *J Neurosci*. 1998;18(21):8979–8989.
82. Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Human anterior cingulate cortex neurons modulated by attention-demanding tasks. *J Neurophysiol*. 2000;83(6), 3575–3577.
83. Picazio S, Koch G. Is Motor Inhibition Mediated by Cerebello-cortical Interactions? *Cerebellum*. 2015;14(1):47–49.
84. Hornak J, O'Doherty J, Rolls E, Morris R, Bullock P, Polkey C. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci*. 2004;16:463–478.
85. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(4):377–405.
86. Freund TF, Katona I, Piomella D. Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiol Rev*. 2003;83(3):1017–1066.
87. Herkenham M, Lynn AB, Litrle MD, Johnsonsont MR, Melvin LS, Costa BRDE, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(March):1932–1936.
88. Pattij T, Wiskerke J, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid modulation of executive functions. *European Journal of Pharmacology*. 2008;585:458–463.

89. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81(2):319–330.
90. Cohen K, Weinstein A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids-A Systematic Review. *Brain Sci.* 2018;8(3):40.
91. Ranganathan M, D’Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(4):425–444.
92. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *J Am Med Assoc.* 1996;275(7):521–527.
93. Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2002;66(2–3):377–391.
94. Hudson BD, He TE, Kelly MEM. Ligand- and Heterodimer-Directed Signaling of the CB 1 Cannabinoid Receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;77(1):1–9.
95. Milligan G, Smith NJ. Allosteric modulation of heterodimeric G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(12):615–20.
96. Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G, et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114(2–3):242–245.
97. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.* 2012;120(1–3):238–241.
98. Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): A case series. *Int J Legal Med.* 2014;128(1):59–64.
99. Cohen K, Mama Y, Arieli M, Rosca P. The effects of synthetic cannabinoids on executive function. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;1121–1134.

100. Yilmaz H, Bozkurt M, Evren C, Umut G, Keskinilic C. Evaluation of cognitive functions in individuals with synthetic cannabinoid use disorder and comparison to individuals with cannabis use disorder. *Psychiatry Res.* 2018;262:46–54.
101. Vandrey R, Johnson M, Johnson P, Khalil M. Novel drugs of abuse: a snapshot of an evolving marketplace. *Adolesc Psychiatry (Hilversum).* 2013;3(2):123–134.
102. Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in “herbal mixtures” using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom.* 2012;47(1):54–65.
103. Kronstrand R, Roman M, Andersson M, Eklund A. Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users. *J Anal Toxicol.* 2013;37(8):534–541.
104. Crews B. Synthetic cannabinoids: the challenges of testing for designer drugs. *Clin Lab News.* <https://www.aacc.org>.
105. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med.* 2013;44(2):360–366.
106. Rech MA, Donahey E, Cappiello D, Dziedzic JM, Oh L, Greenhalgh E. New drugs of abuse. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):189–197.
107. Papanti D, Schifano F, Botteon G. “Spicephrenia”: a systematic overview of “Spice”-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(4):379–389.
108. Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Sci Clin Pract.* 2015;10:8.
109. Ögel K, Koç C, Aksoy A, Başabak A, Evren C. Sigara Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Programı (SAMBA). 2012.
110. Babaoğlu AN. Uyuşturucu ve Tarihi Bağımlılık Yapan Maddeler. İstanbul: Kaynak Yayınları. 1997.
111. Huecker M, Marraffa J. Heroin. *StatPearls Publ.* 2017.

112. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3):9-38.
113. United Nations Office on Dugs and Crimes. World Drug Report 2017. https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_2017_presentation_lauch_version.pdf.
114. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg Psikiyatr*. 2005;1(47):61–64.
115. Brown R. Heroin dependence. *Wisconsin Medikal Journal*. 2004;103(4):20–26.
116. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins. *J Am Psychiatry*. 2003;160(4):687-695
117. Kalyoncu A. Eroin Bağımlılığı. *Turkiye Klin J Int Med Sci*. 2005;1(47):79–88.
118. Ferreira C. Module 5-Drugs on the Street. In: Heroin-National Institute on Drug Abuse. 2003. https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/mod5_69.pdf.
119. National Institute on Drug Abuse. Research Report Series. Heroin: Abuse and Addiction. Drug Facts. 2018. <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/heroin>.
120. Li W, Li Q, Zhu J, Qin Y, Zheng Y, Chang H, et al. White matter impairment in chronic heroin dependence: A quantitative DTI study. *Brain Res*. 2013;1531:58–64.
121. Ersche KD, Sahakian BJ. The neuropsychology of amphetamine and opiate dependence: Implications for treatment. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):317–336.
122. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):517–530.
123. Huecker MR, Gossman WG. Opioid, Addiction. *StatPearls Publ*. 2017.
124. Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NR. Opioids. *Toxicologic emergencies*. 1998;975-999.

125. Connor PGO. Methods of Detoxification and Their Role in Treating Patients With Opioid Dependence. 2015;294(8):961–963.
126. Guliyev C, Tekin K, Tuna O. Eroin (opioid) bağımliliğinin tedavisinde temel ilkeler. 2017. <http://mood.ist/files/moodistspot/moodistspot3.pdf>
127. Welsh M, Pennington B, Groissier D. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Dev Neuropsychol.* 1991;7: 131-149.
128. Pennington B. The working memory function of the prefrontal cortices: implications for developmental and individual differences in cognition. In: *The Development of Future Oriented Processes*, MM Haith, J Benson, R Roberts ve ark (Ed), Chicago, Univ Chicago. 1994.
129. Yalçın K, Karakaş S. Wisconsin Kart Eşleme Testi Performansında Gelişimin Niceliksel ve Niteliksel Etkileri. 2007;14(1):24–32.
130. Miyake A, Friedman NP EM. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000;41: 49-100.
131. Robinson S, Goddard L, Dritschel B, Wisley M, Howlin P. Executive functions in children with autism spectrum disorders. *Brain Cogn.* 2009;71(3):362–368.
132. Turner MA. Generating novel ideas: Fluency performance in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 1999;40(2):189–201.
133. Steele SD, Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. Spatial working memory deficits in autism. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(4):605–612.
134. Baddeley AD. Working memory: Theories, models, and controversies. *Explor Work Mem Sel Work Alan Baddeley.* 2012;63(1):1-29.
135. Barendse EM, Hendriks MP, Jansen JF, Backes WH, Hofman PA, Thoonen G, et al. Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *J Neurodev Disord.* 2013;5(1):14.

136. Burke DM LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. Psychol Bull. 1981;90:513-546.
137. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ. Stroop Testi TBAG Formu : Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları. Klin Psikiyatr. 1999;75-88.
138. Lezak M. Neuropsychological assessment. New York, Oxford Univ Press. 1995.
139. Baddeley A. Exploring the central executive. Q J Exp Psychol. 1996;49:5-28.
140. Karakaş S, Karakaş H. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klin Psikiyatr. 2000;3(4): 215-228.
141. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa F.L., Psychological Assessment Resources. 1981.
142. Çiftçi Demirci A, Erdoğan A, Yalçın Ö, Yıldızhan E, Koyuncu Z, Eseroğlu T, et al. Sociodemographic characteristics and drug abuse patterns of adolescents admitted for substance use disorder treatment in Istanbul. Am J Drug Alcohol Abuse. 2015;41(3):212-219.
143. Bozbey S. Madde kötüye kullanımı veya madde bağımlılığı tanısı alan çocuk ve ergenlere eşlik eden psikiyatrik bozuklukların incelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. 2015.
144. Castellanos D, Thornton G. Synthetic Cannabinoid Use. J Psychiatr Pract. 2012;18(2):86-93.
145. Evren C, Ogel K, Demirci A, Evren B, Yavuz B, Bozkurt M. Prevalence of lifetime tobacco, alcohol and drug use among 10th grade students in Istanbul. Klin Psikofarmakol Bul Clin Psychopharmacol. 2014;24(3):201.
146. Öngel Atar A, Yalçın Ö, Uygun E, Çiftçi Demirci A, Erdoğan A. The assessment of family functions, dyadic adjustment, and parental attitude in adolescents with substance use disorder. Noropsikiyatri Ars. 2016;53(1):35-41.
147. Reid LW, Elifson KW, Sterk CE. Ecstasy and Gateway Drugs: Initiating the Use of Ecstasy and Other Drugs. Ann Epidemiol. 2007;17(1):74-80.

148. Grilo CM, Becker DF, Walker ML, Levy KN, Edell WS, Mcglashan TH. Psychiatric Comorbidity in Adolescent Inpatients with Substance Use Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(8):1085–1091.
149. Yalçın K, Karakaş S. Çocuklarda Bilgi İşlemedeki Üst İşlemlerin Yaşa Bağlı Değişimi. *Türk Psikiyatr Derg*. 2008;19(3):257–265.
150. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121(1):65–94.
151. Karakaş S, Doğutepe Dinçer E. Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Bilnot-Çocuk Kitabı. Ankara. 2011.
152. Passler M, Isaac W, Hynd G. Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Dev Neuropsychol*. 1985;1: 349-370.
153. Broyd SJ, Van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition - A systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):557–567.
154. Castellanos-Ryan N, Pingault J-B, Parent S, Vitaro F, Tremblay RE, Séguin JR. Adolescent cannabis use, change in neurocognitive function, and high-school graduation: A longitudinal study from early adolescence to young adulthood. *Dev Psychopathol*. 2016;29(04).1253-1266.
155. Lyvers M, Yakimoff M. Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal. *Addict Behav*. 2003;28(3):605–611.
156. Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend*. 2007;90(1):2–11.
157. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav*. 2010;35(11):970–976.
158. Tapert S., Granholm E, Leedy NG, Brown SA. Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(7):873–883. 1

159. Millsaps CL, Azrin RL, Mittenberg W. Neuropsychological effects of chronic cannabis use on the memory and intelligence of adolescents. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 1994;3(1):47–55.
160. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Memory Impairment in Cannabis-Dependent Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2015;143(10):1214.
161. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive Measures in Long-Term Cannabis Users. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:4–47.
162. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological Performance in Long-Term Cannabis Users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909–915.
163. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, et al. Specific Attentional Dysfunction in Adults Following Early Start of Cannabis Use. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;295–301.
164. Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br. J. psychiatry*. 2014;442–447.
165. Bolla KIP, Brown KM, Eldreth DB, Tate KB, Cadet JLM. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337–1343.
166. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861–863.
167. Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, TL. J. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(1):4–16.
168. Kish SJ. How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy? *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71(4):845–855.
169. Obrocki J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett*. 2002;127(1–3):285–297.

170. Volkow ND. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):318–325.
171. Morie KP, Garavan H, Bell RP, De Sanctis P, Krakowski MI, Foxe JJ. Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (II): A high-density electrical mapping study in former cocaine and heroin addicts. *Neuropharmacology*. 2014;82:151–160.
172. Leber WR, Parsons OA, Nichols N. Neuropsychological test results are related to ratings of men alcoholics' therapeutic progress: a replicated study. *J Stud Alcohol*. 1985;46(2):116–121.



8. EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan ergenlerde yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi ve opiyat kullanım bozukluğu olan ergenlerle karşılaştırılması

Bu çalışma Dr. Rümeyza Alaca tarafından yürütülmektedir. Bu çalışmada madde kullanım bozukluğu tanısıyla takip edilen hastalarda belirlenen testler ve ölçekler uygulanacaktır.

Bu çalışma bedensel ya da ruhsal sağlığa zarar verebilecek hiçbir öge içermemektedir. Katıldığımız takdirde size herhangi bir girişimsel inceleme ya da görüntüleme yöntemi uygulanmayacak, kan tetkiki ya da benzeri test yapılmayacaktır. Araştırmanın yalnızca veriler kısmı bilimsel makalelerde yayınlanabilir ve bilimsel toplantılarda sunulabilir. Bilimsel etik kuralları gereği tüm kişisel bilgileriniz saklı tutulacak, üçüncü kişi ve kurumlarca paylaşılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Araştırmacı tarafından bilgilendirildim. Bana verilen bu bilgiler temelinde, bu araştırmada kendi rızamla yer alıyorum ve istediğim herhangi bir anda, hiçbir açıklama yapmaksızın verilerimin araştırmaya dahil edilmesinden vazgeçebileceğimi beyan ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN

Adı- Soyadı

İMZASI

Adresi

Telefon No

Tarih

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ
VEYA VASİSİNİN

Adı- Soyadı

İMZASI

Adresi

Tel & Faks

Tarih

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ

İMZASI

Adı- Soyadı

Tarih

EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

(VERİLEN BİLGİLER KESİNLİKLE BİLİMSELLİK DIŞINDA
HERHANGİ BİR AMAÇLA KULLANILMAYACAK VE GİZLİ KALACAKTIR.)

- 1) Çocuğun adı-soyadı:
- 2) Doğum tarihi:
- 3) Yaşı:
- 4) Yaşadığı Yer:
- 5) Cinsiyeti: Kız/Erkek
- 6) Aile tipi: çekirdek / geniş / boşanmış
- 7) Kardeş sayısı / kaçınıcı çocuk:
- 8) Eğitim durumu:
- 9) Açık Lise: Var / Yok
- 10) Okuldayken ders başarısı
- 11) Çalışma hayatı: Var / Yok
- 12) Ailenin sosyo-ekonomik durumu: (1000 altı) / (1000-2000) / (2000-3000)
/ (3000-5000) / (5000 üzeri) / (10.000 üzeri)
- 13) Annenin eğitim durumu:
- 14) Annenin işi: ev hanımı / memur / işçi / özel sektörde işçi dışı çalışma /
serbest / emekli
- 15) Babanın eğitim durumu:
- 16) Babanın işi: işsiz / memur / işçi / özel sektörde işçi dışı çalışma / serbest /
emekli
- 17) Tıbbi hastalık öyküsü:
- 18) Psikiyatrik başvuru tanı ilaç yatış öyküsü:
- 19) Maddeye başlama yaşı:

	Sigara	Alkol	Sentetik kann	Ekstazi	Esrar	Kokain	Eroin	Uçucular	Diğer
Tercih mad.									
İlk kull. Madde									
Düzenli kull. madde									
İlk kull. başlama									
Kull. sıklığı									
Kull. Miktarı									
Son kullan. Tarih									

EK-3: STROOP DEĞERLENDİRME FORMU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı: Uygulayıcının Adı Soyadı:
 Doğum Tarihi: / / Uygulama Tarihi: / /
 Yaşı: Uygulama Yeri:
 Cinsiyeti: Eğitim Düzeyi:

Bölüm I : Siyah Basılmış				Bölüm II : Renkli Basılmış			
Renk İsmi Okuma				Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y
Bölüm III : Şekil Rengi Söyleme				Bölüm IV : Renk İsmi Olmayan			
Kelime Rengi Söyleme				Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K
Bölüm V : Renk İsmi Olan				Bölüm VI : Renk İsmi Olmayan			
Kelime Rengi Söyleme				Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

EK-4: STROOP TEST KARTLARI

Mavi sarı kırmızı yeşil

Yeşil mavi sarı kırmızı

Yeşil kırmızı mavi sarı

Kırmızı yeşil sarı mavi

Sarı kırmızı yeşil mavi

Kırmızı mavi sarı yeşil



Mavi sarı kırmızı yeşil

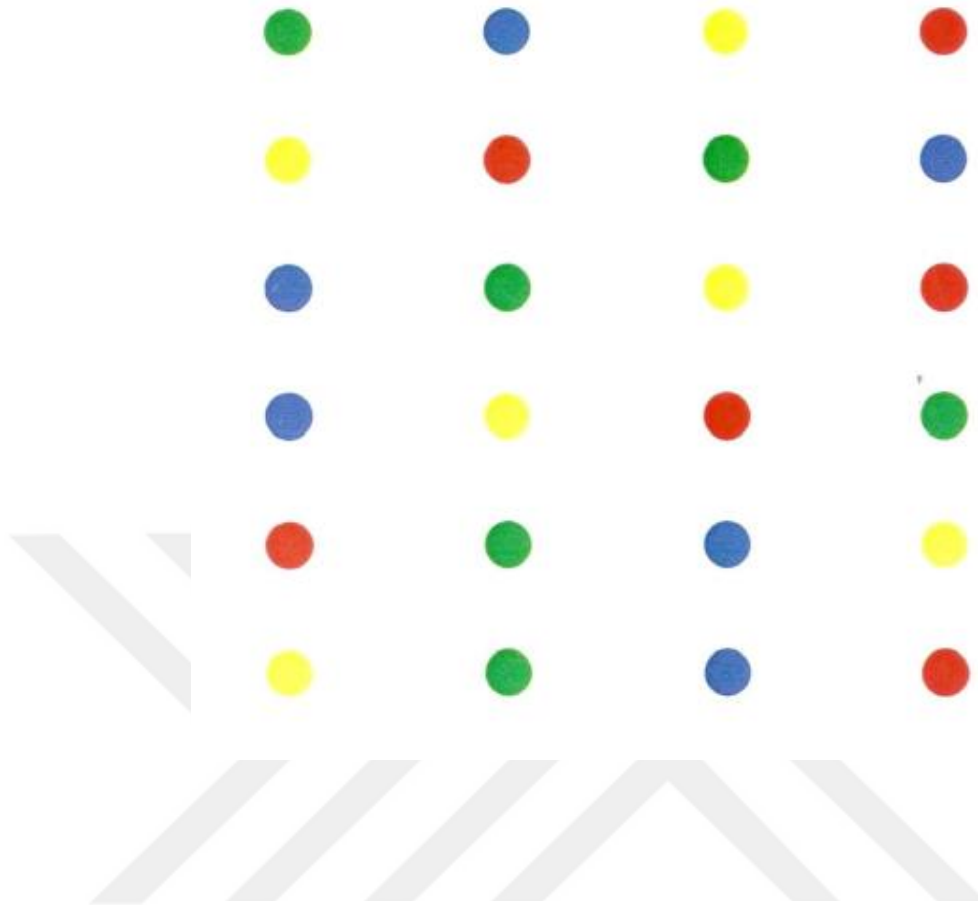
Yeşil mavi sarı kırmızı

Yeşil kırmızı mavi sarı

Kırmızı yeşil sarı mavi

Sarı kırmızı yeşil mavi

Kırmızı mavi sarı yeşil



Kadar zayıf ise orta

Orta kadar zayıf ise

Orta ise kadar zayıf

İse orta zayıf kadar

Zayıf ise orta kadar

İse kadar zayıf orta

92

EK-6: Wiskonsin Kart Eşleme Testi Anahtar Kartları

