



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU VE SAĞLIKLI KONTROL
GRUPLARININ SINIFLANDIRILMASINDA QEEG TABANLI
BİYOBELİRTEÇ
İLE MAKİNE ÖĞRENME YÖNTEMLERİ KULLANILARAK
RETROSPEKTİF OLARAK SINIFLANDIRILMASI**

Eda Nur ÇAPKAN ALTUN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL**

İSTANBUL-2019

T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU VE SAĞLIKLI KONTROL
GRUPLARININ SINIFLANDIRILMASINDA QEEG TABANLI
BİYOBELİRTEÇ
İLE MAKİNE ÖĞRENME YÖNTEMLERİ KULLANILARAK
RETROSPEKTİF OLARAK SINIFLANDIRILMASI**

Eda Nur ÇAPKAN ALTUN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL**

İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : Nörobilim Anabilim Dalı

Program : Nörobilim

Öğrenci No :174202023

Öğrenci Adı Soyadı : Eda Nur ÇAPKAN ALTUN

“Opioid Kullanım Bozukluğu ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sınıflandırılmasında QEEG Tabanlı Biyobelirteç ile Makine Öğrenme Yöntemleri Kullanılarak Retrospektif Olarak Sınıflandırılması” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 14.06.2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

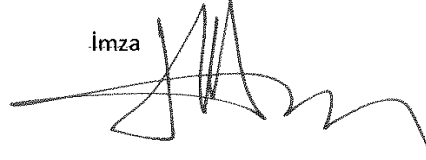
Jüri Başkanı : Doç. Dr. Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza



Danışman : Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe BALLI ALTUĞLU
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdür V.

ÖZET

Bu çalışmada makine öğrenme yöntemleri ile ham EEG verisinden elde edilmiş olan biyobelirteçleri kullanarak, opioid kullanım bozukluğu sınıflandırma performansları karşılaştırılmıştır.

Çalışmada, 75 kişilik opioid madde kullanım bozukluğu teşhisi alan ve 59 kişilik sağlıklı kontrol grubu olarak 2 deney grubu oluşturulmuştur. Kantitatif elektroensefalografi (QEEG) her elektrotun mutlak güç değeri, theta ve beta olmak üzere iki frekans bandı için hesaplanmıştır. Elde edilen verilerden ilgili frekans bandı veya elektrotlardan daha fazla sınıflandırma performansına katkıda bulunacak girişlerin seçilmesi için genetik algoritma kullanılmıştır. Veri analizi; makine öğrenme yöntemleri ve optimizasyon algoritmalarının kullanılacağı RapidMiner isimli program üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar ile psikiyatrik hastalıkların sınıflandırmalarında, makine öğrenme yöntemlerinin ne kadar etkin olduğunu veya öngörü becerisi gösterilmiştir. Bu sayede, farklı psikiyatrik hastalıkların sınıflandırmalarında veya farklı biyobelirteçlerin performanslarını karşılaştırmada kullanabileceğimiz bir simülasyon programı geliştirilmiştir. Klinik verilerin yorumlanmasında ve kliniksellerin tanı süreçlerinde faydalı olacağını düşündüğümüz yazılımın geliştirilmesi ile derin öğrenme tabanlı ve yüksek çözünürlüklü nörogörüntüleme verilerinin de hastalık sınıflandırmasında kullanılabileceği bir uygulama ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Opioid kullanım bozukluğu, QEEG, Makina öğrenmesi

ABSTRACT

In this study, opioid use disorder classification performances were compared with biomarkers obtained from raw EEG data by using learning machine methods.

Two experimental groups will be introduced. The experimental groups were formed, of which 75 were diagnosed with opioid use and 59 were healthy (control) subjects. The absolute power value of each electrode of quantitative qeeg was calculated with two frequency bands, theta and beta. A genetic algorithm was used to select inputs that would contribute to the elimination performance of the electrodes in the respective frequency band. Data analysis was performed through RapidMiner program to use machine learning methods and optimization algorithm.

As a result, this study showed how effective as well as predictive and foreseeable skills in classifying psychiatric diseases can be demonstrated thanks to machine learning methods. With this, a new simulation program has been developed which can be used in the classification of different psychiatric diseases or performance comparisons of different biomarkers. It is an application that can be used to interpret clinical data and develop software that clinicians think will be useful in the diagnosis process and to classify high-resolution neurotoxicity data based on deep learning.

Keywords: Opioid use disorder, QEEG, Machine learning

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin en başından bugüne kadar bana destek olan, danıştığım her konuda yardım ve tecrübesini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL' e; çalışmama katkıda bulunan Leo KUYUMCİYAN'a; her daim yanımda olup desteklerini her an yanımda hissettiğim ilk öğretmenim olan sevgili annem; değerli babam ve kardeşime; yol arkadaşım, eşim Sedat ALTUN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.



BEYAN FORMU

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih 14 / 06 / 2019

Eda Nur ÇAPKAN ALTUN



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Madde Kullanım Bozuklukları	3
2.1.1 DSM-V' e ve ICD 10' e Göre Tanı Kriterleri	4
2.1.2 İlgili Kavramlar.....	9
2.1.3 Bağımlılıkla İlgili Beyin Bölgeleri	12
2.2 Opioid Kullanım Bozukluğu.....	15
2.2.1 Opioidlerin Sınıflandırılması	15
2.2.2 Tarihçesi.....	17
2.2.3 Opioid Kullanım Bozukluğu Tanımı	18
2.2.4 Opioid Kullanım Bozukluğu Nörofizyolojisi	19
2.3 Makine Öğrenme Yöntemleri	21
2.4 QEEG.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Katılımcılar	26
3.2 QEEG Kayıt ve Kordans (Cordance) Hesaplama Süreci.....	27
3.3 Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network).....	29
3.4 Genetik Algoritma Özellik Seçim Yöntemi.....	30

4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	38
EK 1.....	52



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: ICD-10* ve DSM-IV-TR' nin Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı7 Tanı Kriterleri	
Tablo 2: ICD-10 ve DSM-IV-TR'nin Madde Bağımlılık Tanı Kriterleri8-9	
Tablo 3: Opioidlerin Sınıflandırılması16	
Tablo 4: İşlem Prosesine Göre Opioid Sınıflandırması16	
Tablo 5: Theta ve Beta Dalgası Sınıflandırma Sonuçları33	



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Fizyolojik ve Psikolojik Bağımlılık Süreci	11
Şekil 2: Madde Bağımlılığını Etkileyen Faktörler	12
Şekil 3: Beyin Dopaminerjik Sistemi ve Madde Bağımlılığı ile İlgili Yolaklar	13
Şekil 4: Elektrotların Yerleşimi	24
Şekil 5: YSA'nın Temel Yapısı	29
Şekil 6: YSA ve GA Arasındaki İlişki	31
Şekil 7: Beta Dalgası ROC Eğrisi	34
Şekil 8: Theta Dalgası ROC Eğrisi	35

KISALTMALAR DİZİNİ

AUC: Area Under

DOR: Delta OpioidmReseptörü

DSÖ / WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EEG: Elektrensefalografi

FFT: Fast Fourier Transformation

FPR: False Positive Rate

GA: Genetik Algoritma

KOR: Kappa Opioid Reseptörü

ML: Machine Learning (Makina Öğrenmesi)

MOR: Mu Opioid Reseptörü

QEEG: Kantatif Elektrensefalografi

ROC: Receiver Operating Characteristic (Çalışma Karakteristiği)

TPR: True Positive Rate

TUBİM: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

VTA: Ventral Tegmental Alan

YSA/ANN: Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network)

1.GİRİŞ

İnsanlık tarihi kadar eski olan madde kullanımı, tüm dünya ülkelerinin en ciddi sorunlarından birisidir. Tarihte her medeniyet madde kullanımına farklı bir bakış açısı geliştirmiştir.

Madde bağımlılığı, psikoaktif maddelerin kullanımına bağlı olarak beyin fonksiyonlarının değişimi sonucu oluşan yaygın bir bozukluktur. Bu maddeler beyindeki normal algısal, duygusal, dürtüsel süreçleri etkilemektedir. (DSÖ, WHO,2005). Yaygın kullanımı olan bağımlılık yapıcı ilaçlar; opioidler (morfin benzeri ilaçlar), barbitürat ve benzodiazepin türevi ilaçlar, psikomotor stimülanlar, fensiklidin ve benzeri ilaçlar, nikotin, kanabinoidler, etil alkol, inhalanlardır (Hyman ve Malenka, 2001).

Madde bağımlılığının önemli alt başlığını oluşturan opioid bağımlılığı, toplumda sosyal ve ekonomik açıdan büyük sorun oluşturmaktadır (Hall, ve ark., 2006). Afyon türevlerini kötüye kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında, maddeyi kötü kullanımına sahip bireylerin doğrudan yıllık ortalama sağlık harcamalarının 8.7 kat daha yüksek olacağı ileri sürülmüştür (White ve ark., 2005). TUBİM'in 2012 yılında sunmuş olduğu rapora göre madde kötüye kullanım problemi ülkemizde de son yıllarda artmış olup, yakın gelecekte ise Türkiye'nin en önemli sorunlarının arasında yer bulacağı öne sürülmüştür. Türkiye'de uyuşturucu ile ilişkili 2014 yılında 592.858 milyon; 2015 yılında 646.193 milyon; 2016 yılında 721.885 milyon TL kamu harcaması yapılmıştır (TUBİM, 2017).

Madde kullanım bozukluğu, tüm psikopatolojiler arasında en ölümcül iki bozukluktan biri olup; madde kullanım bozukluğunun en ölümcül olanı ise opioid kullanım bozukluğudur (Chesney ve ark., 2014). 18 ve 44 yaşları arasında olan bireylerin eroinden kaynaklanan ölümler hızla %171'e yükselmiştir (Hedegaard ve ark., 2015).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında da görülmüş olduğu gibi fiziksel, ruhsal, toplumsal problemlere sebep olabilen, çok yönlü bir sorun olan madde bağımlılığını önleme ve tedavi faaliyetlerine de multidisipliner bakış açısı ile yaklaşmak gerekmektedir.

Günümüzde gelişen teknoloji ve veri toplama yöntemleri ile elde edilen verilerin işlenmesinde bilgisayar teknolojilerine de sıklıkla başvurulmaktadır. Tahmine dayalı sınıflandırma yöntemleri, teşhis amaçlı olarak çeşitli tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Literatürde psikiyatrik hastalık sınıflandırmalarında kullanılan ve ayırtedici özelliği olan pek çok biyobelirteç vardır. Bu yapay modellerin birçoğu, gerçek numunelerin ürettiği veri setini kullanarak “deneyim” den üretilir. Sağlık hizmetleri uygulamalarında en çok kullanılan yöntemlerden biri bilgisayar bilimleri temelli yapay sinir ağlarıdır (Ergüzel, 2014). Frekans bantları potansiyel ayırt edici özellikleri bakımından değerli olduğundan ham veriler, delta, theta, alfa ve beta bantlarına hızlı fourier dönüşümü kullanılarak dönüştürülür. Bu nedenle, değerli bir biyobelirteci vurgulamak için EEG çalışması oldukça kıymetlidir. EEG verileri üzerinden farklı frekans bantlarındaki mutlak güç, bağıl güç ve kordans parametreleri literatürde yaygın olarak kullanılmakta ve kabul edilmektedir. İlaç kötüye kullanımı, beyin görüntüleme aktivitesinde nörogörüntüleme yoluyla gözlenen; kantitatif elektroensefalografi (QEEG) yöntemleri ile tespit edilebilecek ciddi değişikliklere neden olmaktadır (Sokhadze, ve ark., 2008). Bu çalışmada makine öğrenme yöntemleri ile ham EEG verisinden elde edilmiş olan biyobelirteçleri kullanarak opioid kullanım bozukluğu sınıflandırma performansları karşılaştırılacaktır. Bu sayede farklı psikiyatrik hastalıkların sınıflandırmalarında veya farklı biyobelirteçlerin performanslarını karşılaştırmada kullanabileceğimiz bir simülasyon programı geliştirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Madde Kullanım Bozuklukları

Madde kullanımını 2 grupta inceleyebiliriz; madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı. Madde kötüye kullanımı; psikoaktif ilaçların kullanıcıda oluşturduğu keyif verici etki nedeniyle tıbbi bakımdan gereksiz ve kişinin kendi inisiyatifiyle kullanılmasıdır. Madde kötüye kullanımı sonucunda beyinde psikolojik bağımlılık ve fiziksel bağımlılık oluşması ile ilişkili olan davranışsal ve somatik fonksiyonları düzenleyen merkezlerde, biyolojik adaptasyon olaylarının henüz belirgin olmadığı kabul edilmektedir (Kayaalp, 2012).

Madde kullanım bozuklukları oranları ülkeye ve maddeye göre değişmekle birlikte olup genel prevalansı yüksektir. Küresel düzeyde, erkekler kadınlardan çok daha yüksek oranda madde kullanım bozukluğuna sahiptir. Daha genç bireylerin ise yetişkinlerden daha fazla etkilenmesi muhtemeldir (Galanter ve ark., 2014).

İlaç kullanım bozukluğu olarak da bilinen madde kullanım bozukluğu, bir veya daha fazla maddenin kullanımının klinik olarak önemli bir bozulma veya strese neden olduğu tıbbi bir durumdur. Kötü ilaç kullanımı (ilaç suistimali) ise ilacın amaçları dışında kullanılmasıdır (Köknel, 1998, s:16). Bireyin kendi isteği ile veya arkadaş önerisi ile hekim onayı olmadan ilaç kullanması da ilaç suistimali (ilacın kötüye kullanılması) olarak adlandırılır. İlacın gerektiği gibi kullanılmaması (yanlış ilaç kullanımı) ile ilaç suistimali (ilacın kötüye kullanılması) birbirinden oldukça farklıdır.

Madde bağımlılığı, ilaç niteliğine sahip bir maddenin beyni etkilemesinden kaynaklanan, maddenin keyif verici etkilerini duyumsamayı sağlar. Ayrıca madde yokluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için de devamlı veya belirli aralıklarla madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarına sebep olan bir beyin hastalığıdır (Uzbay ve Yüksel, 2003, s:485-520). Sonuç olarak, kullanılan maddenin beyinde farmakolojik ve keyif verici etkisi bulunmaktadır. Keyif verici etkinin kötüye kullanılması ise bağımlılık oluşumunda etkili olur.

Madde bağımlılığının ciddi bir beyin hastalığı olduğu literatürde yapılmış olan çalışmalarda sergilenmiştir. Sağlıklı olma kavramı kişinin ruhsal, bedensel ve sosyal iyilik halidir. Çalışmalar ışığında, madde kötüye kullanımında beyinden kaynaklanan bazı işlevsel bozukluk veya eksikliklerin bulunduğunu söyleyebiliriz. Mutlaka göz önünde bulundurulması gereken üç önemli özellik vardır. Keyif verici etkilere tolerans gelişimi, kullanımlarının ani kesilmesi sonucu ortaya çıkan yoksunluk krizi ve uzun süreli kullanımlarından kaynaklanan fiziksel ve psikolojik sorunların ortaya çıkmasıdır. Maddeyi kötüye kullanan her birey bağımlı olmayabilir; ama her madde bağımlısı olan birey maddeyi kötüye kullanmaktadır (Kayaalp ve Uzbay, 2009, s:816-836). Madde kötüye kullanımı ortaya çıkan davranışsal sorunlar açısından madde bağımlılığına benzer şekilde tanımlanmaktadır. Her iki durumda da belirtilerin 12 aylık bir dönem içinde gözlemlenmesi ve klinik olarak anlamlı ölçüde bozulmaya neden olmuş olması önem taşımaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994).

2.1.1 DSM-V' e ve ICD 10' e Göre Tanı Kriterleri

Sınıflama; bir ya da birden fazla amaç için, klinik bir fenomenin kabul edilmiş ve ilgili kriterlere göre kategoriler şeklinde düzenlenip, söz konusu klinik fenomenin karmaşıklığının azaltılması sürecidir (Zimmerman ve Spitzer, 2005). Zaman içerisinde sınıflama yöntemlerinden yararlanılarak, her sağlık bozukluğunun kendine ait özellikleri tespit edilmiştir. Sınıflandırmalar; belirtileri başlangıcı etkileyen, doğal seyir gibi şartlar gözetilerek hazırlanmıştır. Sınıflama çalışmaları, psikolojik tanı ve teşhisi kabul gören kategoriye yerleştirmektir. Sınıflandırma yapmanın 4 temel gerekliliği bulunmaktadır:

- 1.Nedensellik: Teşhis belirtilerin nedenini açıkça sunulması
- 2.Tedavi Planı: Net olan teşhisin tedavi planının oluşumu
3. Tutarlılık: Kişiler arası tutarlılığın sağlanması
- 4.Ortak Dil: Klinikyenler ve araştırmacılar için ortak terimlerin oluşması

Madde bağımlılığı olan kişiler, 19. yüzyılda günahkâr veya suçlu olarak kabul ediliyorken bilimsel gelişmeler ve sosyal reformlarla birlikte 1951 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ,WHO) tarafından hasta olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bağımlılık, daha sonra Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından bir bozukluk olarak kabul edilmiştir (Ayvaoşık, 2009). Bu sayede bağımlılık ve madde kullanım bozukluğunun tanısı, tedavisi yani kısaca mücadelesinde fikir birliği sağlanmıştır.

DSM, Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsal bozukluklar hakkında istatistiksel bilgi toplama ihtiyacını karşılamak amacıyla geliştirilmiştir. İlk baskısında madde kullanımına oldukça sınırlı yer verilmiş ve madde kullanımı sosyopatik kişilik bozukluğu başlığı altında ele alınmıştır (APA., 1952). Madde kullanımı, 1968 yılında basılan DSM-II'de ilk baskısına benzer şekilde ele alınmıştır (APA., 1968). Pek çok bozukluk için net, belirgin tanı ölçütlerinin tanımlanması 1980 yılında basılan DSM-III ile olmuştur. Ayrıca DSM-III ile ilk kez madde bağımlılığı ile madde kötüye kullanımı ayrımı yapılmış olup fizyolojik bağımlılık belirtilerinin ise bağımlılık tanısı için saptanması gerektiğinin altı çizilmiştir (APA., 1980). DSM-IV ile madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı tanılarına hiyerarşik bir yaklaşım getirilmiştir (APA.,1994). Bağımlılığın başlangıç noktası olduğu düşünülmüş ve madde kötüye kullanımının, madde bağımlılığından daha hafif bir bozukluk olduğu sunulmuştur. Buna ek olarak tolerans ve yoksunluk, bağımlılık tanısı için şart olmaktan çıkarılmıştır (Bilici, 2012 ; NIH, 2015).

DSM-IV-TR ile DSM-IV arasında madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar bölümü açısından benzerlikler bulunmaktadır. Her ikiside madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar (madde kullanım bozuklukları) ve madde kullanımının yol açtığı bozukluklar olmak üzere iki kategori içermektedir.

DSM-IV'te madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar şeklindeki başlık, DSM-5'te madde ile ilişkili ve bağımlılık bozuklukları olarak değiştirilmiştir (Hasin ve ark.,2013).

Madde kullanımı bozukluğuna sebep olan maddeler DSM-5’de 10 alt gruba ayrılmıştır. DSM-5’teki sınıflandırma sırasıyla; alkol, kafein, esrar, halusinojenler, inhalanlar, opiyatlar, sedatif hipnotik ve anksiyolitikler, stimulanlar, nikotin ve diğer şeklinededir (Jaffe ve Anthony, 2005).

DSM-5’te, madde bağımlılığı ve madde kötüye kullanımı, her iki bozukluğun tanı ltleri madde kullanım bozuklukları tanısı altında açıklanmıştır. “Craving (aşerme) madde kullanmaya yönelik güçlü bir istek ya da dürtü” tanı lt ilave edilmiştir. DSM-5’te esrar yoksunluğu ilk kez tanımlanmıştır. (Hasin ve ark., 2013; NIH, 2015).

DSM-5’te yapılması öngörülen yeniliklerin, sistem içinde problemem yaşanan birtakım konularda köklü değişiklikler getireceği düşünülürken, beklenen değişikliklerin çoğunun yapılamamış olduğu görülmektedir (Uluğ, 2013). **Tablo 1’** de alkol ve madde kötüye kullanım kriterlerinin ICD-10 ve DSM-IV-TR’ye göre karşılaştırılmasını, **Tablo 2’**de ise madde bağımlılığı tanı kriterlerinin ICD-10 ve DSM-IV-TR’ye göre karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 1: ICD-10* ve DSM-IV-TR'nin Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı Tam Kriterleri

ICD-10*	DSM-IV-TR
A. Sağlık için zararlı olabilecek madde kullanım modeli	A. Aşağıda listelenmiş olan özelliklerden en az biri 12 ay içerisinde tekrarlanması kişinin madde kötüye kullanımına sahip olduğunu göstermektedir.
Bahsi geçen zarar mental veya fiziksel olabilir. Kullanıcının sağlığına olan zararın mental veya fiziksel olduğu tanıda belirtilmelidir.	1. Ev, iş ve okul vb. sorumlulukların ihmal edilerek yerine getirilmemesine sebep olan madde kullanımı
	2. Fiziksel zarar görme ihtimalini bilerek madde kullanımı
	3. Madde kullanımı ve bulundurma sebebiyle yasal problemler yaşamak
	4. Sosyal adaptasyon problemi ve iletişim zorluğunun madde kullanımı ile oluşması
B. İlgili semptomlar söz konusu maddeler için bağımlılık kriterleriyle eşleşmez.	B. İlgili semptomlar söz konusu maddeler için bağımlılık kriterleriyle eşleşmez.

Tablo 2: ICD-10 ve DSM-IV-TR'nin Madde Bağımlılık Tanı Kriterleri

	ICD-10	DSM-IV-TR
Sınıflandırma kriterleri	Aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesi geçmiş olan yılda yaşanmış olmalıdır.	Aşağıdaki kriterlerden en az 7 tanesi geçmiş 12 ay içerisinde yaşanmış olmalıdır.
Tolerans	Doz uygulamasının zamanla arması	Madde kullanımı gerçekleşmediğinde ortaya yoksunluk hissi çıkması; yoksunluk hissini giderilebilmek için fazla doza ihtiyaç duyulması, çapraz bağımlılık gerçekleştirilmesi
Yoksunluk (çekilme sendromu)	Madde kullanımının azalması veya kesilmesi sonucu kullanılan maddeye yoksunluk hissi duyma veya yoksunluktan kaçınmak için benzer maddeler kullanma	Yoksunluğu bastırmak için maddenin artan doz ile uygulanması
Kontrol kaybı	Maddeyi ilk kullanma, son kullanma veya doz kontrolünde zorluk yaşanması	Madde kullanımının bırakmak istenmesine rağmen başarılı olunamaması Madde kullanımının planlanan süreden uzun sürmesi
Hayat aktivitelerin ihmalı	Günlük yaşantıdaki ilgilerin gittikçe ihmal edilmesi	Madde kullanımı yüzünden günlük görevlerden ve sosyal hayattan uzak kalınması,
Harcanan zaman	Maddenin kullanımı, temini ve etkisinden çıkarken harcanan zaman	Gün içerisinde madde temini ve kullanmaya fazla zaman harcanması
Sorunlara rağmen kullanıma devam edilmesi	Maddenin oluşturduğu psikolojik ve fiziksel zararların bilinmesine rağmen madde kullanımının kesilmemesi	Madde kullanımının, fiziksel veya psikolojik sorunlara yol açabileceğinin bilinmesine rağmen kullanımın sürdürülmesi

Kompulsif kullanım	Kompulsif duygu ve güçlü istek duygusunun madde kullanımına karşı hissedilmesi	--
Bağımlılık alt grubu için kriterler	--	İlk iki kriter gözlenmiyor fakat diğer kriterler uyum sağlıyor ise fiziksel bağımlılığın henüz gerçekleşmediği söylenebilir Eğer ilk iki kriter bireyde görülüyorsa fiziksel bağımlılığın varlığından söz edilir.

Tablo 2: ICD-10 ve DSM-IV-TR'nin Madde Bağımlılık Tanı Kriterleri (Devam)

Tablo 1'de bulunan DSM-IV-TR'de yer alan madde kötüye kullanım ölçütleri DSM-V'te kaldırılmıştır. Tablo 2' de yer alan DSM-IV-TR kriterlerine DSM-V'te maddeye aşırma düzeyinde yoğun özlem duyma eklenmiştir.

2.1.2 İlgili Kavramlar

Madde kullanım bozukluğunu ve bağımlı olma durumunu daha iyi anlamak için bazı kavramların bilinmesi gerekmektedir.

- **Kötüye Kullanma / Suistimal:** Maddenin olumsuz sonuçlarına rağmen kullanılmaya devam edilmesidir.
- **Alışkanlık / Müptela Olma:** DSÖ'nün alkol ve uyuşturucu terimleri sözlüğüne göre, alışkanlık psikoaktif madde kullanımı da dahil olmak üzere herhangi bir davranışa veya duruma alışma olarak tanımlanmaktadır.
- **Bağımlılık:** Olumsuz sonuçlara rağmen maddenin zorlayıcı katılımı karakterize bir beyin hastalığıdır. (Volkow ve ark., 2016).

- Pekiştirici: Davranış psikolojisinde pekiştirme, bir davranış önceden belirlenmiş bir uyaran tarafından gerçekleştirildiğinde; canlının gelecekteki davranışını güçlendirecek sonuçtur. Maddenin motive edici ve haz verici hissinden dolayı tekrarlanan davranışlar maddenin uygulanmasına sebep olur. Olumlu ve olumsuz olmak üzere iki çeşidi vardır.

- a. Olumlu: Bir davranışın gelecekte yapılma olasılığını arttıran uyarıcıdır. Diğer adı pekiştirici uyarandır. İlaç arayışı davranışına katkıda bulunur.

- b. Olumsuz: Davranışın ardından itici uyarının ortadan kalkması durumudur. Bu durumda itici uyarının ortadan kalkması davranışın ileride yapılma olasılığını arttırabilir.

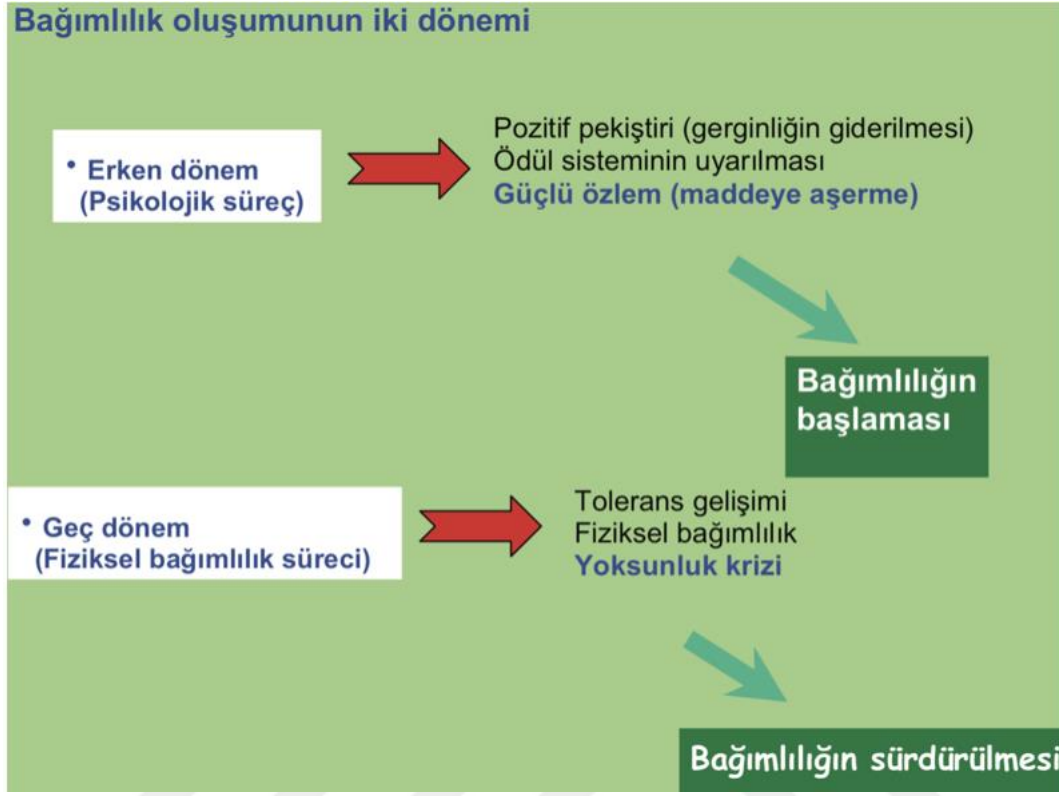
- Tolerans: Maddenin aynı farmakolojik etkiyi göstermesi için artan miktar alımıdır. Toleransın hızı ise uygulanan doza, kullanım yoluna, kullanma sıklığına, tekrarlanan uygulamaların süresine bağlıdır (Pol ve Puig, 1997).

- Aşerme: İlgili maddeye duyulan tutkulu özlemdir.

- Yoksunluk: Madde kullanımıyla beyinde oluşan ters adaptasyon sonucu, madde kullanımının ani kesilmesi sonucu ortaya çıkan fiziksel ve psikolojik belirtilerdir. Opioidlerden kaynaklanan yoksunluk başlangıcı, en son hangi opioidin kullanıldığına bağlıdır (Ries ve ark., 2009). Eroin yoksunluğu için semptomlar genellikle bıraktıktan iki ila dört gün sonra en fazla görülür ve iki hafta kadar sürebilir. (Rahimi ve ark., 2018)

- Nüks: Madde kullanım bozukluğu olan kişilerin, bir maddeye geliştirdikleri bağımlılığın tedavi sonrası ortadan kalkmasının ardından bağımlılık belirtilerinin tekrar gözlemlenmesi durumudur.

Şekil 1: Fizyolojik ve Psikolojik Bağımlılık Süreci



(Uzbay, 2009)

İlaç veya maddenin kötüye kullanılmasındaki nedenler arasında kaygı giderici ve rahatlatıcı etkiler önemli bir yer tutmaktadır. Fakat kullanılan ilaç veya maddeler, kişinin yatkınlık ve kendi özelliklerine göre kişide belli bir süre sonra bir istek- arzu oluşturmaya başlar. Bu süreç daha sonra şiddetlenerek aşerme hissine dönüşür. Madde alımı gerçekleştikçe tolerans oluşur. Birey bağımlılığa sebep olan maddeyi kullanmadıkça yoksunluk hisseder ve artık krizi atlattık için maddeyi alır. Böylece bir kısır döngü oluşmuş olur.

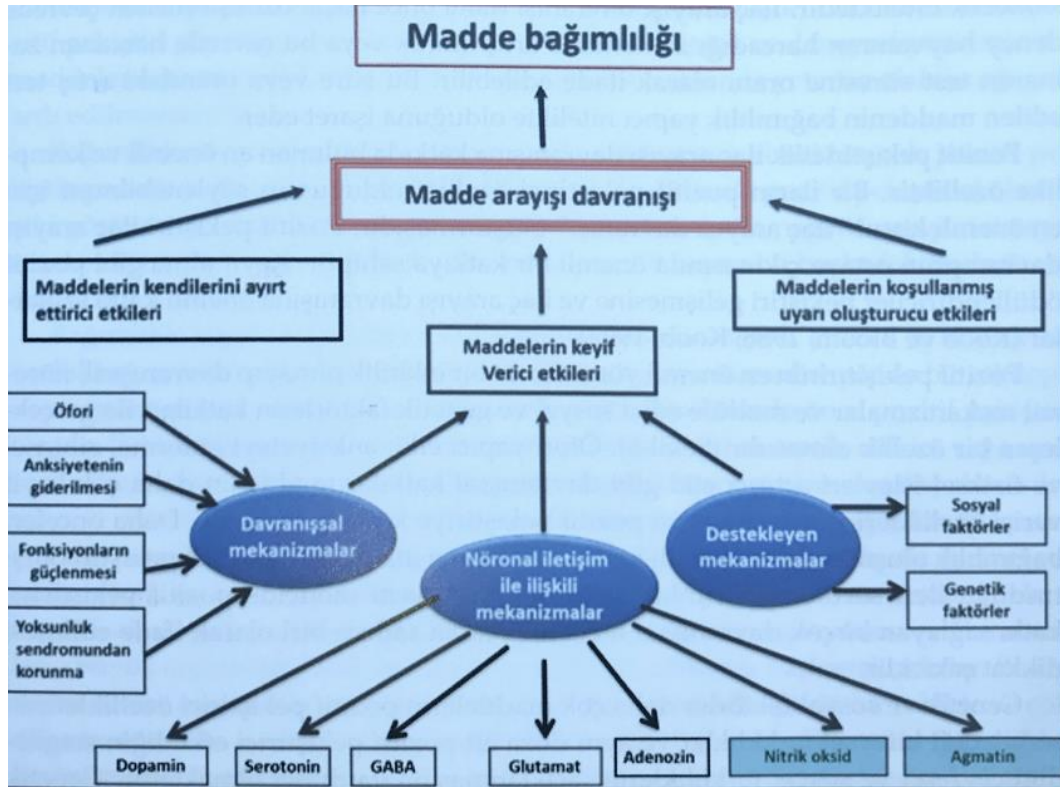
Opioid kullanım bozukluğu, ciddi sıkıntılara neden olan sorunlu bir opioid madde kullanım şeklidir. Bozukluğun belirtileri arasında opioid kullanma konusunda güçlü bir istek, opioidlere karşı toleransın artması, yükümlülüklerin yerine getirilmemesi, kullanımın azaltılmaması ve bırakma ile görülen yoksunluk sendromu sayılabilir. Opioid yoksunluk belirtileri mide bulantısı, kas ağrıları, ishal, uyku problemi veya düşük bir ruh hali içerebilir (DSM V, 2013).

2.1.3 Bağımlılıkla İlgili Beyin Bölgeleri

21. Yüzyılın başından itibaren yapılan ve multidisipliner araştırmalar sonucunda elde edilen verilere göre beyin araştırmalarında oldukça önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmeler ışığında, madde kullanım bozukluğu ve bağımlılık ile ilgili umut verici ilerlemelerin olduğunu söyleyebiliriz. Bağımlılığın ahlaki değer yoksunluğundan ziyade beyin hatalığı olduğu görüşü, bu gelişmelerle birlikte ağırlık kazanmıştır.

Bağımlılığa sebep olan maddelerin hedef organ olarak etkilediği organ beyindir; fakat kesin bir şekilde hangi bölgeleri, hangi mekanizmalarla etkilediğini ve sonucunda bağımlılığın oluştuğunu net olarak söyleyemeyiz. Madde bağımlılığı birçok etkene bağlıdır; çevresel, psikolojik vb. Şekil 2’ de madde bağımlılığını etkileyen bu faktörlerin şeması gösterilmektedir. Koşullandırıcı etki tespiti ile ilgili yapılan deneylerin sonucunda ve en güçlü koşullandırıcı etkiye sahip maddeler arasında opioidlerin başta olduğu görülmektedir.

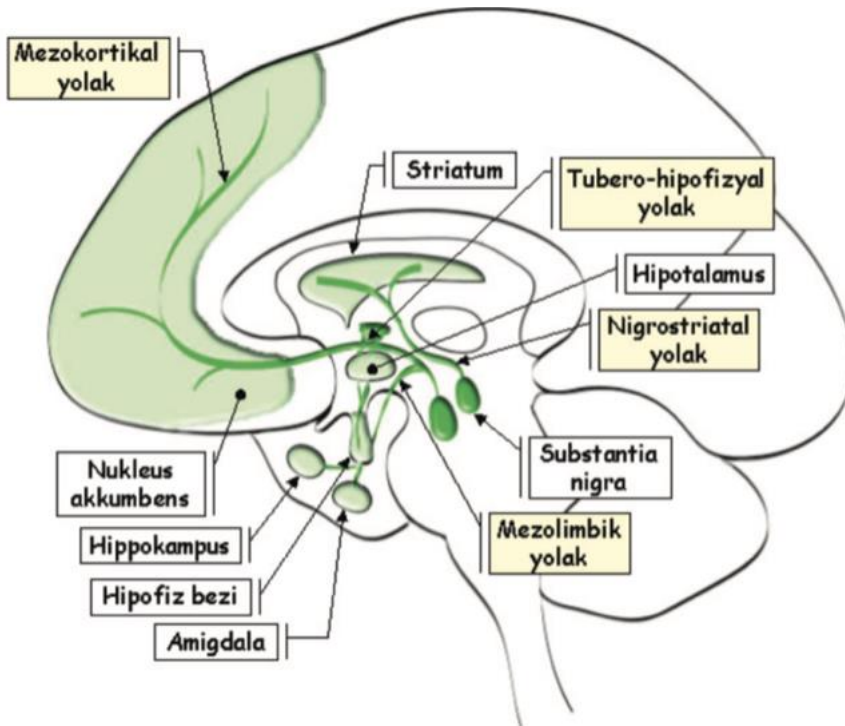
Şekil 2: Madde Bağımlılığını Etkileyen Faktörler



(Uzby, 2007)

Mezolimbin ödül sisteminin rolü bağımlılık gelişiminde önemlidir. Mezolimbin ödül sistemi, ventral tegmental alandan (VTA) başlayan ve nukleus akkumbens(NAc) ve prefrontal korteksle bağlantıları olan bir sistemdir. Bu sistemdeki yolaklar ise dopaminerjik nöronlar içermektedir. Alkol ve madde bağımlılığında farklı mekanizmalarla da olsa beyinde hücre dışı dopamin konsantrasyonu artışı gerçekleşmektedir (Blum ve ark., 2000).

Şekil 3: Beyin Dopaminerjik Sistemi ve Madde Bağımlılığı ile İlgili Yolaklar



(Uzby, 2004)

VTA, NAc, amigdala ve talamus limbik sistemin parçalarıdır. Bu parçalar, maddeyi ilk denemeden madde bağımlılığına kadar giden süreçte; hem biyolojik hem de psikolojik olarak önemli rollere sahiptirler. Madde bağımlılığı limbik sistem ve korteks arasındaki iletişimin sağlıklı gerçekleşmemesi sorunudur. (Uzby, 2015)

Davranışların temeli, sinir sistemi gelişmiş canlılarda nörokimyasal iletme dayanır. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili nörotransmitter sistemler aşağıda verilmiştir. Opioid madde kullanım bozukluğu ile ilgili olan sistemler 2.2.7'de açıklanacaktır. Dopamin ve dopaminerjik sistem, glutamat ve glutamaterjik sistem, endojen opioid peptidler, serotonin ve serotonerjik sistem, noradrenalin ve noradrenerjik sistem, adenozin ve adenozinerjik sistem, santral nitrik oksit ve nitreerjik sistem, agmatin, nöropeptidler, kannabinoid sistem madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgilidir.

Opioid ilaç grubunun elemanı olan eroin, yüksek bağımlılık potansiyeli olan morfinden sentezlenir. Hızlı erişim sürecinin ardından, eroin, beyindeki ödül ve ağrı ile ilişkili bölgelerde yoğunlaşan ve yaşam için hayati olan otomatik süreçleri düzenlemek için, beyin sapı işlevinde yoğunlaşan opioid reseptörlerine bağlanır. Halk sağlığı yetkilileri, eroin bağımlılığı kullanımından kaynaklanan ölüm ve hastalık oranlarının arttığına dair artan bir tehlike belirttiklerini duyurdu. Opioid bağımlılığı, hem toplum hem de aile için çeşitli yönleri açısından; çok sayıda sert ve yıkıcı sonucu olan ciddi bir zihinsel hastalıktır (Vorma ve ark., 2013).

Madde kullanım bozukluğu tanısı genellikle psikiyatrist, psikolog veya bağımlılık danışmanı tarafından yapılan derinlemesine bir muayeneyi içerir. Madde kullanım bozukluklarını değerlendirmek ve tedavi etmek için eğitilmiş tıbbi bir profesyonel, tanısal bir değerlendirme sırasında bu yukarıda değinilen bilgiler ışığında değerlendirmesini yapar.

2.2 Opioid Kullanım Bozukluğu

Opioid maddeler tıpta çeşitli tedavilerde kullanılır. Opioid kullanım bozukluğu, önemli olumsuz sonuçlara neden olan, sorunlu bir opioid kullanım şeklidir. Bozukluğun belirtileri arasında opioid kullanma konusunda güçlü bir istek, opioidlere toleransın artması, yükümlülüklerin yerine getirilmemesi, kullanımın azaltılmasında sorun ve durdurulamayan yoksunluk sendromu vardır.

Tıbbi opioidlerin tıbbi olmayan kullanımı, hem kolluk kuvvetleri yetkilileri hem de halk sağlığı profesyonelleri için artan bir endişe kaynağıdır. Farklı farmasötik opioidler farklı bölgelerde kötüye kullanılmaktadır. Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre (2018), Avrupa'da, eroin asıl kaygı verici opioid olarak kalmaya devam etse de metadon, buprenorfin ve fentanilin gibi ilaçların tıbbi olmayan kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Yakın ve Orta Doğu ülkelerinde, uluslararası kontrol altında olmayan bir farmasötik opioid olan tramadolun, tıbbi olmayan kullanımı endişe kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır.

2.2.1 Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler genellikle kimyasal yapıya veya farmakokinetik özelliklere, yani etki süresine göre sınıflandırılır. Opioidler yukarıda tarif edildiği gibi opioid reseptörlerine etki eden moleküllerdir ve opiatlar; yarı sentetik türevler veya tamamen sentetik bileşikler gibi maddeler içerebilir. Opiyatlar, afyon haşhaşında (Papaver somniferum) bulunan bitki alkaloidleridir. Bu gelincik familyasından olan bitkinin kapsülünden, afyon elde edilir. Opioid ve opiyat genelde aynı anlamda kullanılsa da ifade ettikleri maddeler farklılık göstermektedir. Opiyatlar, doğal veya yarı sentetik olandır. Opioidler ise yarı sentetik ve sentetik maddeleri de içerir.

Eroin morfinin bir türevi olup, yüksek bağımlılık oluşturma potansiyeli mevcuttur. Morfinin kimyasal yapısında oluşturulan değişiklikler ile morfin gibi opioid reseptörlerle etkileşim sağlayan sentetik ilaçlar üretilmiştir. Bu grupta en bilinen meperidindir. Litaratürde bulunan çalışmalara bakıldığında iki farklı sınıflandırma yapıldığı görülmektedir. İlki opioid alıcılarındaki etkilere göre sınıflandırmadır. Doğallık-sentetiklik yapısı ise ikinci sınıflandırma biçimidir. Opioid alıcılarındaki etkilerine göre de sınıflandırmaya Tablo 3'te detaylı olarak sınıflandırma sunulmuştur. Tablo 4'te ise yapısal işlem durumuna göre sınıflandırma yapılmıştır.

Tablo 3: Opioidlerin Sınıflandırılması

Agonist- Antagonistler	Agonistler	Antagonistler
Naloksan	Eroin	Dezocine
Naltrekson	Morfin	Bremazocine
	Meperidine	Nalbufin
	Oksimorfon	Pentozosin
	Metadon	Butarfanol
	Hidromorfon	Buprenorfi
	Kodein	
	Dekstrometorphan	
	Fenoperidin	
	Alfentanil	
	Fentanil	
	Sulfentanil	

Tablo 4: İşlem Prosesine Göre Opioid Sınıflandırması

Doğal	Yarı sentetik	Sentetik
Morfin	Eroin	Fentanil
Kodein	Dihidramorfon	Levorfanol
Narkodin	Oxycodone	Pentazosin
Papaverine	Buprenorphine	Fenazosin
Thebaine		Methadon
		Tapentadol

(Charlton, 2005)

2.2.2 Tarihçesi

Psikoaktif ilaçların tarihi, onları yetiştiren ve kullanan insanların yaşamları kadar eskidir. Muhtemelen insanlar tarafından bilinen ilk ilaçlardan biri, afyon ve türevleri olmuştur (Davenport-Hines, 2003). Afyonun kendisi, aktif opioid alkaloidleri morfin ve kodeini içeren haşhaş çiçeği olan Papaver somniferum'dan elde edilmektedir. Latince olan bu çiçeğin adı “uykuyu teşvik eden” anlamına gelmektedir (Booth, 1999). Afyonun antik dünyadaki etkilerinin büyük olasılıkla, Mısır, Balkanlar veya Karadeniz'den göreceli olarak basit hasat ve hazırlama yöntemleriyle elde edildiği anlaşılmıştır. Arap tüccarlar tarafından İran, Hindistan, Çin, Kuzey Afrika ve İspanya'da afyonun yayılması, ilacın dünyaya hızlı bir şekilde yayılmasına izin vermiştir. Opioidlerin “ağrı dindiren veya tüm acı dolu hatıraları yasaklayan bir ilaç” olduğu tarih boyunca düşünülmüştür. Opioidlerle ilgili tarihi olayları özetlemek gerekirse:

- Afyon tıbbi ve sipritüel amaçlı kullandı. (MÖ. 10000)
- Güney Mezopotamya'da bulunan afyon haşhaşı ile ilgili yazılı referanslar bulunmuştur. (MÖ 5000- MÖ1000)
- Thebes Terapötik Papirüs, afyon kullanarak oluşturulan 700 ilaç listeledi. (MÖ 5000- MÖ1000)
- Afyon, Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yaygınlaştı. (MÖ. 1000- MÖ. 500)
- Afyon, Çin, Doğu Hint Adaları, Vietnam ve Tayvan'da sigara formunda tüketilmektedir. (17.YY)
- İngiltere, Batı Avrupa ve Amerika'da afyon kullanımı, günümüzdeki aspirinin kullanımı kadar yaygındı. (1800- 1850)
- De Quincey'nin İngiliz “Afyonkeşin İtirafı” kitabı ile opiat bağımlılığı bilinmeye başlandı.(1800- 1850)
- Sigmund Freud, yaygın hastalıkların tedavisinde morfin bağımlılığı ve kokain kullanımı ile ünlü oldu. Freud, maddenin bağımlılık yapmadığına dair cesurca bir iddiada bulundu. (1885)
- ABD, Philippi'deki afyon trafiği ve yasadışı uyuşturucu ticaretini azaltma girişimleri başlattı. (1906)
- Bağımlı kavramı, bir bağımlılıktan muzdarip bir kişiyi tanımlamak için yaygın olarak kullanılmıştır. (1910)

- Harrison narkotik eylemi: Tıp uzmanları için federal yasalar tarafından düzenlenen erişim. (1914) (Booth, 1999; White, 1998; Keller ve Doria, 1991; Markel ve. Über Coca 2011)

2.2.3 Opioid Kullanım Bozukluğu Tanımı

Madde kullanım bozuklukları, nüks ve remisyon ile karakterize edilen kronik hastalıklardır (McLellan ve ark., 2000). DSM-5'e göre, madde kullanım bozukluklarında tolerans gelişimi, geri çekilme, kontrolsüz artan alım ve bir madde için özlem de dahil olmak üzere semptomlar topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Dünya genelinde, opioid kötüye kullanımı nedeniyle yıllık milyarlarca dolar harcanmaktadır.

Başlangıçta çoğu insan öforik hislerden dolayı veya ağrıyı kontrol etmek için opioidlere başvurur. Bununla birlikte, tolerans kolayca gelişir ve kontrolsüz alımın artmasına neden olur; yoksunluk semptomlarını en aza indirmek için özlem hissiyle birleştirildiğinde, opioid bağımlılığı kötü bir sonuç olarak gelişir. Tolerans geliştikçe öforik hisler kolayca kaybolur, ancak yoksunluk belirtileri devam eder. Şiddetli opioid bağımlılığı olan hastalar, kas ağrısı, kemik ağrısı, yırtılma, burun akıntısı, esneme, ishal, karın krampları, ajitasyon, anksiyete ve terleme gibi korkunç, rahatsız edici duygular yaşarlar (Ries ve ark., 2009).

Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinin daha kolay gerçekleşmesi için erken tanının önemi büyüktür. Bunun yanı sıra sağlık uzmanının opioid madde içeren ilacı reçetelediği zaman opioid kötüye kullanım riskini düşünmesi gerekmektedir.

2.2.4 Opioid Kullanım Bozukluğu Nörofizyolojisi

Eroin gibi opioid maddeler, beyindeki ödül ve ağrı ile ilişkili bölgelerde yoğunlaşan ve yaşam için hayati olan otomatik süreçleri düzenlemek için beyin sapı işlevinde yoğunlaşan opioid reseptörlerine bağlanır. Opioid kötüye kullanımı veya kullanım bozukluğu hem toplum hem de aile için çeşitli yönleri açısından çok sayıda sert ve yıkıcı sonucu olan, ciddi bir zihinsel hastalıktır (Vorma ve ark., 2013).

Opioid Reseptörleri:

Opioid reseptörleri, beyin, omurilik, cilt ve gastrointestinal sistemde dağıtılmış G protein-bağlı reseptörlerdir (Janecka ve ark., 2004; Waldhoer ve ark., 2004). Opioidler ve birçok metabolit, beyindeki opioid reseptörlerini uyararak sedasyon, analjezi, öfori ve solunum depresyonuna neden olabilir. Tolerans ve opioidlere bağımlılık hızla gelişir; Bu nedenle, ishal, kemik ağrısı ve tüylerim gibi yoksunluk belirtileri kronik kullanıcılar arasında çok yaygındır (Spahn ve ark., 2013; Zöllner, 2007).

Opioid Reseptörleri Alt Tipleri, Dağılımı ve Fizyolojik Yanıtları:

Mu, kappa ve delta, beyin devreleri üzerinde ortak bir analjezik etkiyi paylaşan, opioid reseptör alt tipleridir; ancak, her birinin beyin bölgelerinde kendine özgü etkileri ve spesifik dağılımı vardır (Mansour ve ark., 1988). Serebral korteks, talamus ve periaqueductal gride bulunan MOR'lar endorfinleri bağlar ve öfori, fiziksel bağımlılık ve solunum depresyonunu uyarır. Nükleus ve bazolateral amigdala gibi farklı beyin bölgelerindeki MOR'lar toplanır ve ödüllendirici uyarıların teşvik edici özelliklerini tetikler. Bağımlılık yaratan davranışlar geliştikçe, zayıf karar verme ve bilişsel bozulma meydana gelir (Wassum ve ark., 2009). Hipotalamusta, periaqueductal gride yer alan KOR'lar, dynorfinlerle bağlanır ve disforik etki ve sedasyonu tetikler (Fine ve Portenoy, 2004). Bazal ganglionlarda yer alan delta opioid reseptörleri (DOR), enkefalinlerle bağlanır ve anksiyolitik etkilere neden olur (Fine ve Portenoy, 2004).

Opioid Reseptörleri ve Psikolojik Reaksiyonlar

İlk keşfedilen reseptör MOR'dur ve MOR öfori tetikleyebildiği için, ödül sistemini teşvik etmektedir (Pert ve Snyder, 1973). Son zamanlarda yapılan fare çalışmaları MOR'un sosyal bağlanmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Cinque ve ark., 2012).

Opioid bağımlılığı arasında opioid toleransı geliştikçe, ödüllendirici uyarılar, daha fazla miktar için artan arzu hissini meydana getirirler. Sonuç olarak, ödül sistemi ve sosyal işlev tehlikeye girer (Der-Avakian ve Markou, 2012). Madde kullanımına bağlı sosyal işlev bozukluğu, DSM-5'teki 11 kriterden biridir. MOR'ler ödül sisteme dahil olmaktadır. Son çalışmalar, MOR'ün etkisinin, yaşa göre değiştiğini göstermektedir (Panksepp ve Lahvis, 2011). KOR'ler ödül karşıtı etkileri tetikleyebilir, böylece disfori yaratabilir (Wee ve Koob, 2010). İlaç kullanım bozukluğuna uzun süre maruz kalmak gibi sosyal veya fiziksel baskılar, KOR fonksiyonunu artırabilir; böylece nüksetmeyi tetikleyebilir (Bruchas ve ark., 2010). Ek olarak, uzun süreli ilaca maruz kalma nedeniyle oluşan stres, depresan bir etki yaratabilir. Aslında, KOR antagonistleri, özellikle bağımlı bireyler arasında, depresif bozukluğu tedavi etmek için kullanılır (Knoll ve Carlezon, 2010). Sonuç olarak, KOR bağımlılık sürecinde ödül karşıtı etkileri gösterirken, MOR'ün zıt etkisine sahiptir. Bağımlılık geliştiğinde, yoğunlaşmış stres, yoksunluk durumlarında disforik ruh haline katkıda bulunarak, nüksetmeye yol açan KOR işlevini artırabilir. DOR aktivasyonu anksiyete seviyesini ve depresif belirtileri azaltabilir (Roberts ve ark., 2001). Önceki çalışmalar DOR'ün alkol tüketiminde rol oynayabileceğini göstermektedir, ancak diğer ilaçların kötüye kullanımındaki kesin rolü hala belirsizdir (Pradhan ve ark., 2011).

Merkezi Sinir Sisteminde Etki Alanları:

Opiyatlar, bilinen analjik etkisini çeşitli mekanizmaları etkileyerek yaparlar. Spinal kanalda ağrılı uyarıların iletimini bloke ederek ortadan kaldırır. Periakvaduktal gri cevher beyinde bir bölge olup, opiyat reseptörleri bu bölgede yoğundur. Strese maruz kalınmış ağrı duyumu gerçekleşeceği durumlarda bu bölgedeki opiyat reseptörleri aktif hale gelir; sonrasında ağrı duyusu ortadan kalkar. Ağrı, istenmeyen hoş olmayan duyum olarak tanımlanabilir. Ampütasyon sonrası hissedilen “fantom” ağrısı dışında olan ağrılar üzerinde Mu agonistlerinin etkisi vardır. Delta agonistlerinin etkisi ise termal ve mekanik ağrılar üzerinde gözlemlenmektedir. Viseral ağrılarda ise Kappa agonistleri etkilidir. Sadece viseral ağrılarda değil, düşük şiddetli mekanik ve termal ağrılar üzerinde de bir miktar etkisi bulunmaktadır (Milan, 1990).

Limbik sistem ve frontal kortekste bulunan opioid reseptörleri, ağrının duyuşal bileşenlerinin ortadan kaldırılmasında rol oynar. VTA'da bulunan opioid reseptörleri vasıtasıyla mezolimbik sistem opiyatlar tarafından uyarılır. Her opiyat kendine has ayırt ettirici etkiye sahiptir. Opiyatlar; solunum, kusma ve öksürük merkezi olan, beyin sapında bulunan 3 önemli noktayı deprese edebilecek etkidedirler. Solunum merkezine olan etkisi ile solum yavaşlar. Öksürük merkezinin inhibasyon etkisi ise öksürük kesici ilaçlarda kullanılmaktadır.

2.3 Makine Öğrenme Yöntemleri

Günümüzde, psikiyatrik bozuklukların nörogörüntüleme yöntemlerini ve yapay zeka yaklaşımlarını birleştirerek sınıflandırılması, araştırmaların ana odak noktalarından biri haline gelmektedir. Özellik seçimi (FS) ve sınıflandırma yöntemlerinin kombinasyonu biyolojik belirteçlerin değerini öne sürerek, psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tanı, tedavi sürecine katkıda bulunmaktadır (Ergüzel, 2014). Medikal verilerin yorumlanması klinisyenler için oldukça önemlidir. Son yıllarda medikal verilerin yorumlanmasına ilişkin yöntemler içerisinde, yaygın olarak yapay zekâ yöntemlerinin de kullanıldığını görülmektedir. Toplanan ham verinin düzenlenmesi, sınıflandırılması ve kullanılacak yöntemin seçimi oldukça önemlidir. Hastalık sınıflandırması aşamasından önce, sınıflandırma performansına kayda değer etkisi olan, ayırt edici özelliği olan ve özellik çıkartma yöntemi ile elde edilen biyolojik işaretçilerin seçimi de oldukça önemlidir (Im ve Lee, 2006). Hastalıkları sınıflandırmak, hastalıkların tedavi sonuçlarını tahmin etmek için kullanılan yöntemler ve bilgilendirici özelliklerin altını çizen özellik seçim teknikleri; tıpta erken tanı, tedavi planlaması ve hastalık ilerlemesi süreçlerinin izlenmesine katkıda bulunan değerli yaklaşımlardır (Ergüzel, 2016).

Nörogörüntüleme çalışmalarının tipik olarak hastalar ve kontroller arasında grup düzeyinde farklılıklar olması nedeniyle son birkaç yılda, beyin görüntüleme topluluğunun kaygılarını ele almak için makine öğrenme (ML) tekniklerine ilgi artmaktadır (Hastie ve ark., 2001).

Makine öğrenme algoritmaları, görevi gerçekleştirmek üzere, öngörülerde veya kararlarda bulunmak için, eğitim verileri olarak bilinen örnek verilere dayanan matematiksel bir model oluşturur (Bishop CM, 2006). ML algoritmaları iki ana nokta içerir; ilk aşamada, veri kümelerinin diğer değişkenlerinin bir işlevi olarak sınıf niteliği için bir model bulmaya çalışırlar ve ikinci aşamada ise her kaydın ilgili sınıfını belirlemek için daha önce tasarlanan modeli yeni ve görünmeyen veri kümelerine uygularlar. Veri sınıflandırmasında kullanılan oldukça fazla metot vardır. Örneğin:

Karar Ağacı, Kural Tabanlı Yöntemler, Lojistik Regresyon, Doğrusal Regresyon, Destek Vektör Makinesi, k-En Yakın Komşu, Yapay Sinir Ağları, Doğrusal Sınıflandırıcı vb.(Kantardzic, 2003; Witten ve Frank, 2005)

ML yaklaşımlarının sınıflandırma doğruluğunun yanı sıra, özellik seçim süreci, daha az bilgilendirici özellikleri ortadan kaldıran, sınıflandırma doğruluğunu artıran sürekli bir adımdır. Zorlu görevlere yük getiren, işlevsiz değişkenleri azaltma sorununu gidermek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. İyileştirmelerinde ve hesaplama maliyetlerinde farklılık gösteren algoritmalar olan Tabu Search, Simulated Annealing ve Genetik Algoritma, çözüm alanını aramak için geliştirilmiştir. Arama prosedürlerinin bir başka eğilimi, nispeten basit ajanlar arasında dağıtım ve doğrudan veya dolaylı etkileşimleri vurgulayan sürü zekasına dayanmaktadır. Sürü zekası yöntemleri, özellikle Karınca Koloni Optimizasyonu ve Parçacık Sürüsü Optimizasyonu özellik seçim problemlerinde, arama prosedürleri olarak kullanılmıştır. Yapay Arı Kolonisi, Ateşböceği Algoritması gibi doğadan ilham alan algoritmalar da özellik seçim sürecinin değerini sunmak için kullanılmaktadır. (Ergüzel, 2016)

Gelecekte, hastalıkların tanı ve tedavi sürecinde makina öğrenme yöntemlerinin uygulanması, daha doğru tanı-teşhis için yapılan klinik çalışmalara son derece kullanışlı şekilde uygulanabilir olacaktır.

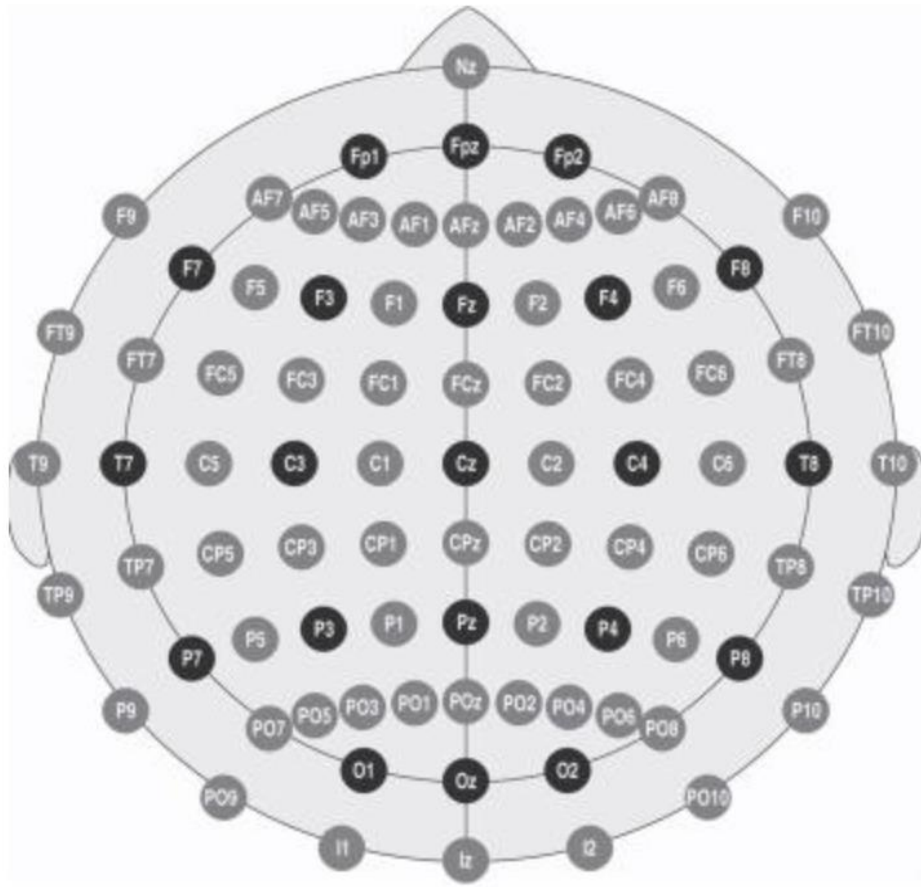
2.4 QEEG

Kantitatif elektroensefalografi (qEEG veya QEEG), elektroensefalografi (EEG) verilerinin ve ilgili davranışsal ilişkilerin sayısal analizi ile ilgili bir alandır. QEEG prosedürüne ayrıca "beyin haritalama", beyin elektriksel aktivite haritalaması (BEAM) ve topografik EEG de denir. Delta (0,5–4 Hz), Tetha (4–8 Hz), Alfa (8–12 Hz), Beta (12–30 Hz) ve Gama (30–50 Hz) bantları için ölçüm alınır.

QEEG çekimi süresinde, bireyin göz kapakları kapalı, uyanık-dinlenme halinde ses yalıtımı bulunan ve rahatsız ışık kaynağı olmayan bir odada oturmuş bir halde veriler toplanır. Oluşturulan bu kayıt ortamı güç değerlerinin etkinliğini gözlemlemek ve ortaya çıkarmak için uygundur. Kayıt boyunca sağlık uzmanları QEEG verilerini gözlemler ve katılımcıların uyanık dinlenme halinde kalabilmesi ile uyku durumunu önlemek için dakika başı uyarılarda bulunurlar. Binaural referans ile uluslararası 10-20 sistemi düzenleme standartlarına uygun olarak 19 Ag / AgCl elektrot kafa boyunca konumlandırılır. Saçlı kafa derisi üzerinden alınan, ham elektriksel ölçümler daha sonra farklı renkler veya renk tonları olarak gösterilen değerlerle baş veya beynin resmi üzerine haritalanır. QEEG'den alınan test raporlarının birden fazla renk içerdiği gözlemlenir.

Elektrotlar isimlendirilirken yerleştirildikleri konumlar dikkate alınır. Beyin bölgesi, elektrotun ilk harfini temsil eder. C (central) orta bölgeyi, T (temporal) şakak bölgelerini, F (frontal) ön bölgeyi, P (parietal) yan bölgeleri, O (occipital) arka kafa bölgesini ve Z ise başın orta kısmında olup önden arkaya doğru giden çizgiyi göstermektedir. Bölgeler arası alanlarda bulunan elektrotlar bölge aralarını, harfin ardından gelen rakamlar ise sağ ve solu temsil eder. Tek numaralar sol, çift numaralar ise sağ taraf için kullanılır. Merkezden yanlara doğru numaralar artmaktadır. (Sanei ve Chambers, 2007). Şekil 4'te elektrotların yerleşimi gösterilmektedir.

Şekil 4: Elektrotların Yerleşimi



Kişinin QEEG verilerini değerlendirmek için, QEEG çalışmalarında kullanılan bazı teknik terimlerin bilgisine sahip olmak önemlidir. Örneğin, QEEG verileri için, Z-skoru, belirli bir elektrot bölgesinde (veya elektrot bölgesi grubu) görülen bir frekansta eksik veya aşırı aktivite olup olmadığını gösterir. QEEG çalışmasında kullanılan ölçümlerin her biri için Z-puanları hesaplanır ve gösterilir. Mutlak güç, göreceli güç, tutarlılık, frekans ve simetri önemli kavramlardır. Z-skorları, çok değişkenli analizlerde ölçüm grupları için de hesaplanabilir. Bu kavramlar Brain Science International QEEG Raporu'nda şöyle açıklanmıştır:

Z Skorları: Bir popülasyonun ortalama skoru ile hastanın skoru arasındaki farkın, popülasyonun standart sapmasına bölünmesiyle arasındaki fark.

Çok Değişkenli Analizler: Çok değişkenli analizlerde, ilgilenilen bir bölgeyi belirlemek için birkaç elektrot birlikte gruplanmıştır.

Mutlak Güç: Hastanın EEG veritabanındaki gerçek güç.

Frekans Oranları (Theta / Beta; Alpha / Theta): Birindeki gücün yüzdesi diğerinin yüzdesine bölünür, hızlı-yavaş veya yavaş-hızlı olabilirler.

Göreceli Güç: Herhangi bir banttaki güç yüzdesi, hastanın EEG'sindeki toplam güçle karşılaştırılır. Örneğin, "göreceli teta", birleşik delta, teta, alfa ve beta toplamının teta yüzdesidir.

İnterhemisferik ve İnterhemisferik Tutarlılık: İnterhemisferik (sol ve sağ yarım küre alanları arasındaki) ve intrahemisferik tutarlılığı (aynı yarım küre içindeki bölgeler arasında) EEG sinyalinin bölgeler arasındaki benzerliğini veya korelasyonunu ölçer.

Ortalama Frekans: Bir frekans bandı içindeki EEG'nin ortalama frekansıdır. Örneğin, alfa bandı 8- 12 Hz olarak tanımlanmıştır. Frekans ölçümü, hastanın alfa frekansının yavaş (8 Hz'e yakın) veya hızlı (12 Hz'e yakın) olduğunu gösterir.

Simetri: Hastanın EEG'sinin gücünde sağ-sol ve ön-arka denge.

Bilişsel bozuklukların çoğunun, primer tanısı klinik olarak konur. Ancak EEG bu hastalıkların bazılarının değerlendirilmesinde, sınıflandırılmasında ve izlenmesinde rol oynar. EEG, bilinç kaybı ve bilinçli farkındalık durumlarında ortaya çıkan nörofizyolojik değişiklikleri ve kortikal bilgi işlemeyi değerlendirmek için kabul edilen bir yöntemdir (Kotchoubey ve ark., 2005). QEEG, sinir ağının işlevsel durumunu incelemek için uygunluk analizini kullanarak, arka plan aktivitesinin, düşük frekanslı bileşenlerinde artışı ölçerek, bilincin normal veya bozulmuş olduğu koşulların fizyolojik ve patolojik bağıntılarını keşfedebilir (Fumiharu ve ark., 2006; Jennett ve ark., 2001).

Bu nedenle, qEEG'in klinik tanı, değerlendirme ve davranışı geliştirmek için bir araç olarak kullanılabileceği çeşitli uygulamalar vardır; ensefalopatiler, öğrenme güçlükleri, dikkat bozuklukları, demans vb. çok kanallı EEG verileri, klasik olarak Fourier analizi gibi çeşitli algoritmalarla işlenir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Katılımcılar

Bu çalışmada, 2013-2016 yılları arasında İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi Psikiyatri Polikliniği Bölümünde eroin bağımlılığı için hasta tanısı almış olduğu kaydedilen 100 kişilik popülasyonundan 75 hasta seçilmiştir. 75 kişilik hasta grubu ve 59 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile retrospective (geriye dönük) bir analiz yapılmıştır. Farklı yaş ve cinsiyet gruplarından olan bu çalışmaya katılan 134 katılımcıyı bilgilendirilmiş olup, onay alınmıştır. Tüm hastalara DSM-IV ve Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ölçeğine göre birincil tanı verilmiştir. Çok sayıda ilaç kullanımı, Eksen I'le güncel psikiyatrik eş tanısı olan, ciddi düzensiz tıbbi hastalığı veya nörolojik bozukluğu (örn; bilinç kaybı, alziemer, epilepsi vb.) olan, ayrıca çalışmadan 3 ay öncesinde elektrokonvülsif terapi ile tedavi edilen katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara en az 48 saat boyunca ilaç uygulanmamıştır. Çalışmaya katılacak olan katılımcılar, tam kan sayımı, tiroit uyarıcı hormon, kimya, idrar toksikolojisi taraması gibi rutin laboratuvar kontrollerinde geçmiştir. Ayrıca, EEG ve elektrokardiyogram kayıtları çalışma taramasında takip edilmiş olup, tüm katılımcıların araştırmaya başlamadan önce tıbbi olarak stabil olduklarından emin olunmuştur.

3.2 QEEG Kayıt ve Kordans (Cordance) Hesaplama Süreci

Katılımcıların ilaçsız durumda QEEG'leri kaydedilmiştir. 134 katılımcıdan göz kapakları kapalı, uyanık-dinlenme halinde ses yalıtımı bulunan ve rahatsız ışık kaynağı olmayan bir odada oturmuş bir şekilde QEEG verileri toplanmıştır. Oluşturulan bu kayıt ortamı güç değerlerinin etkinliğini gözlemlemek ve ortaya çıkarmak için uygundur. Kayıt boyunca teknisyenler QEEG verilerini gözlemlemiş ve katılımcıların uyanık-dinlenme halinde kalabilme, uyku durumunu önlemek için gerekli zamanlarda katılımcılara uyarılarda bulunmuşlardır. Binaural referans ile uluslararası 10-20 sistemi düzenleme standartlarına uygun olarak 19 Ag/AgCl elektrot konumlandırılmıştır. Bu çalışmada beta ve theta frekans bantlarındaki veriler kullanılmıştır. Ham EEG sinyali bant-geçirici özellikli filtreden (0,15-30 Hz) geçirildikten sonra alınan veri üzerinde artefakt temizleme işlemi yapılmıştır. Belirgin göz ve kafa hareketleri, kas artefaktları veya uyanıklık halinde bir azalma EEG segmentlerinden çıkarmak için yapay algılama uygulanmıştır. Kordans hesaplaması için el ile temizlenmiş, (en az 2 dakika) artefaktsız, en az 0,95 split-half güvenilirlik oranı ve 0,90 test-tekrar test güvenilirliği oranına sahip EEG verisi kullanılmıştır. Hızlı-Fourier Dönüşümü (FFT) kullanılarak, NeuroGuide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg, FL, USA) aracılığıyla bahsi geçen üst üste binmeyen beta (12-20 Hz) ve theta (4-8 Hz) iki frekans bandının her biri için mutlak ve bağıl güç hesaplanmıştır (Nuwer ve ark., 1999). EEG kordans yöntemi başlangıçta Leuchter ve ark. (1999) tarafından kortikal farklılaşmanın tespitinde yüzeysel geçerliliği olan bir ölçüm sağlamak için geliştirilmiştir. Kordans, bölgesel serebral perfüzyonla tek başına ölçülenden daha iyi olan değerleri elde etmek için, EEG spektrumunun mutlak ve göreceli gücünden gelen zorunlu bilgileri birleştirmektedir (Bares ve ark., 2007). Mutlak güç, tutarlılık ve kordansın önceki çalışmalarda serebral lokal perfüzyon indeksi olduğu gösterilmiştir (Hughes,1999; Niedermeyer, 2004) EEG'de ki yavaş dalga yükselişi ve hızlı dalga düşüşü aktivitesi, beyin fonksiyonlarında yaygın olup kısmi kortikal bozulma bu beyin fonksiyonlarına sebep oluşturabilir.

Kordans değerler sürekliliği boyunca ölçülür ve pozitif- negatif değerlere bakılır. Pozitif değerler uyumu, normal işlevli beyin dokusu ile ilişkili bir göstergeyi temsil eder. Negatif değerler uyumsuzluğu, lezyonları, düşük perfüzyon ve düşük metabolizmayı belirtir (Leuchter ve ark., 1994).

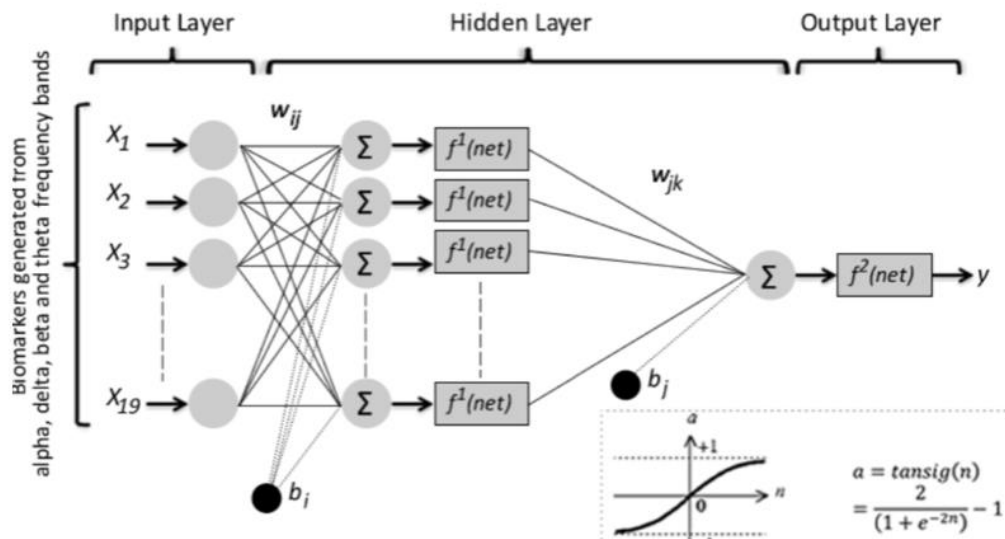
Araştırmanın amacı için MATLAB® 7.10.0.499'da özel bir algoritma kullanılarak kordans değerleri hesaplanmıştır. Bu zel algoritma ardışık 3 aşamalı olup, frekans bantlarındaki ve elektrotlardaki gücü normalleştirir. Basamaklar sırasıyla; bipolar elektrot çiftlerindeki gclerin ortalaması alınarak bireysel elektrotlara yeniden aktarılması; beyin bölgelerindeki mutlak ve bağlı gücün normalizasyonun yapılması; son olarak normalizasyonu yapılmış mutlak ve bağlı gücü ölçümlerinin karakterizasyonudur (Leuchter ve ark., 1994). Kordans hesaplamasıyla ilgili olarak ilk aşamada her bir elektrot için her bir frekans bandındaki mutlak gücü toplam güce bölünerek bağlı gücü elde edilir. Sonrasında, her bir frekans bandına (f) ait en yüksek mutlak (A_{maxf}) ve bağlı gücü (R_{maxf}) değerleri elde edilerek normalize edilmiş mutlak ($A_{NORM(s,f)}$) ve normalize edilmiş bağlı gücü ($R_{NORM(s,f)}$) değerleri hesaplanarak mutlak ve bağlı gücü değerlerinin (0-1) arası değerler alması sağlanır. Son olarak her bir elektrotun her bir frekans bandı için kordans değeri (1) numaralı eşitlikte verildiği gibi hesaplanır (Bares ve ark., 2012)

$$CORDANCE_{(s,f)} = A_{NORM(s,f)} - 0.5) + (R_{NORM(s,f)} - 0.5). \quad (1)$$

3.3 Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network)

Yapay Sinir Ağı (YSA) modeli, kullanılan nöronların, ağırlıklı bağlantılara sahip katmanlar halinde kullanıldığı bir yapıdır. Modelin referans çıkışına en yakın cevabını bulmak için nöronlar arasında sinyaller, ileri veya looped tasarımı iletilir (Tino ve ark., 2015). Bu model, gerçek sinir ağları gibi birbiriyle bağlantılı, kendi kendine işlem yapan bileşenlerin oluşturduğu bir mimariyi içermektedir. Genel olarak yapılandırılmış bir YSA'da, veri işleme elemanları olan nöronlar komşu katmanlara atanır. Yapay sinir ağı, beyin bilgi ağı gibi insan beyni sisteminden ilham alan bir bilgi sürecidir (Schmidhuber, 2015). YSA, sırasıyla giriş katmanı, bir veya daha fazla gizli katman ve çıktı katmanı gibi bazı önemli parçaları içerir. YSA'nın temel yapısı Şekil 5'de gösterilmektedir. (Tekin ve ark., 2017).

Şekil 5: YSA'nın Temel Yapısı



(Tekin ve ark., 2017)

Bu çalışmada, 30 nöronlu tek gizli katmanlı geri yayılım öğrenme algoritmasına sahip bir YSA modeli oluşturulmuştur.

3.4 Genetik Algoritma Özellik Seçim Yöntemi

Öznitelik veya değişken seçimi olarak adlandırılan özellik seçimi, veri setini temsil eden en iyi alt kümenin elde edilmesidir. Veri setinde bulunan n sayısındaki özellikler arasından s sayısı kadar özelliğin seçilmesi; seçilen algoritmaya göre özelliklerin belirlenmesidir. (Mladeníc, 2005). Özellik seçme süreci için tüm arama alanı, tüm olası altkümeleri kapsar ve altkümelerin sayısı Denklem 2 de verilen işlem ile hesaplanır.

$$\sum_{s=0}^n \binom{n}{s} = \binom{n}{0} + \binom{n}{1} + \dots + \binom{n}{n} = 2^n \quad (2)$$

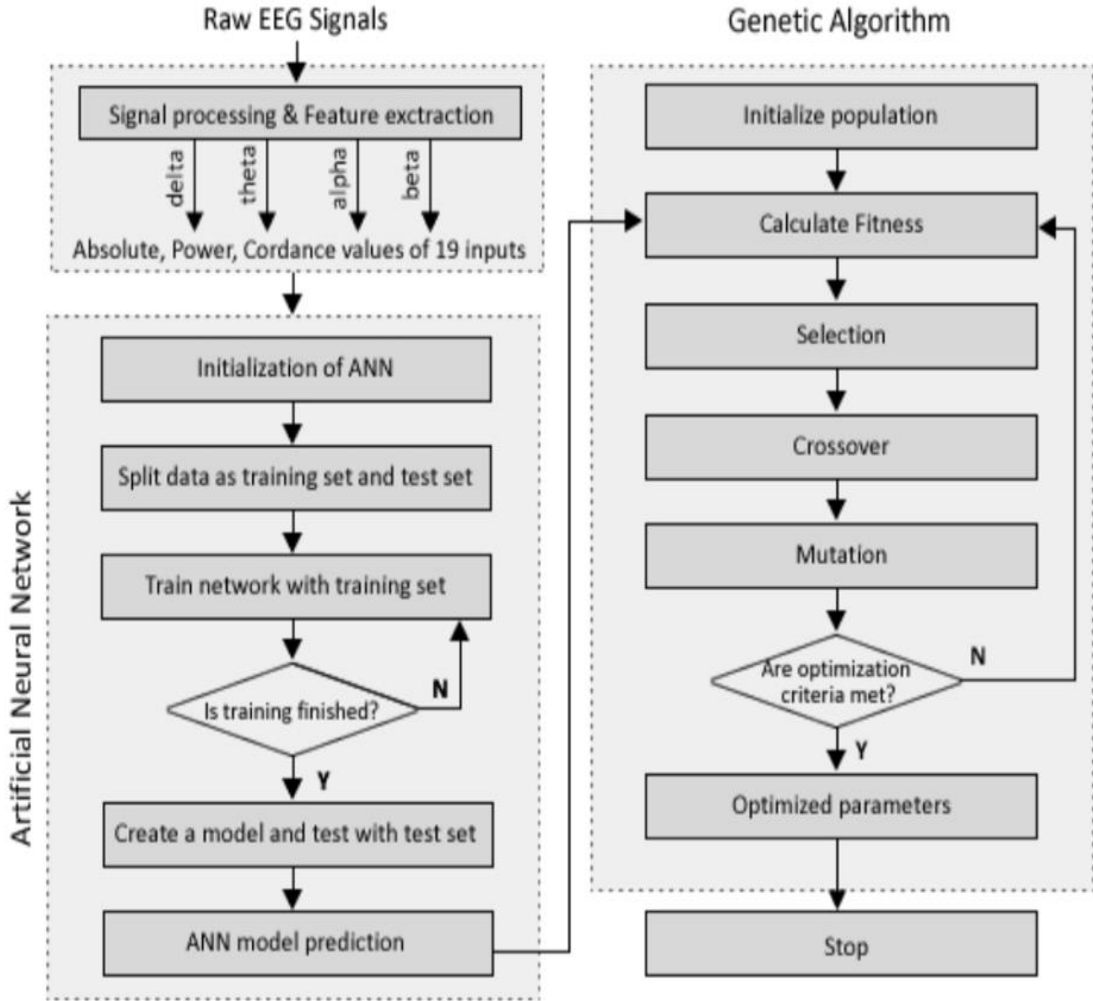
Özellik seçme süreci için geniş çapta uygulanan yöntem olan genetik algoritma (GA), doğal seleksiyon ve genetik yasalarından ilham alan, uyarlamalı bir sezgisel arama yöntemidir. Çeşitli çalışmalar, GA'nın EEG analiz çalışmalarının özellik seçimi sürecine de önemli bir katkısı olduğunu vurgulamıştır (Kearns, Solla, 1999; Whitley, 1997). GA optimizasyon süreci için üreme, çaprazlama ve mutasyon üç ana adımdır. Son dize elde edildiğinde işlem sonuçlanır. Son dize oluşumundan önce, GA parametresi seçim işlemi aşağıda verilen prosedürü takip eder (Ergüzel ve ark., 2019) :

- 1) Parametrelerin alt kümesini belirle ve parametreleri göstermek için dize uzunluğunu seç,
- 2) Rasgele oluşturulmuş bir popülasyon başlat,
- 3) Her dizinin kodunu çöz ve her dizinin uygunluk değerini değerlendir,
- 4) 3. adımda hesaplanan uygunluk değerlerini göz önünde bulundurarak çözümler alanına bir string ekle,
- 5) Çaprazlama ve mutasyon işlemleri yoluyla daha iyi dizeler kullanarak yavrular üret,
- 6) Durma kriteri tamamlanana kadar 3. adıma git.

Sarmalayıcı (wrapper) temelli yapıyı belirtmek için özellik seçimi ve sınıflandırma yaklaşımı şekilde gösterilmektedir.

Model oluşturma sürecinin ardından, daha bilgilendirici özelliklerin altını çizmek için GA oluşturuldu. Veri setinin tamamını modele atamak yerine, GA sınıflandırma doğruluğu açısından performanslarını dikkate alarak özellik setlerini seçmek için kullanılmıştır.

Şekil 6: YSA ve GA Arasındaki İlişki



(Ergüzel,2016)

4.BULGULAR

Özellik seçim ile bir makine öğrenme yöntemini birleştiren sarmalayıcı temelli yaklaşımın gücü önemli derecede değerlidir.

Madde kullanımı bozukluğu sınıflandırılmasında, yapay zeka yöntemlerinin değerini anlamak için özellik seçimi ve makine öğrenmesi kombinasyonu kullanılmıştır. YSA için, modeli eğitmek amacıyla ölçekli konjuge gradyan backpropagation (trainsecg) eğitim fonksiyonu atanmıştır. Model tahmin doğruluğunu doğrulamak ve hesaplamak için 8 kat çapraz doğrulama (cross-validation) adımı eklenmiştir.

Sınıflandırma problemlerinde AUC- ROC Eğrisi önemlidir. Sınıflandırma probleminin performansını kontrol etmek veya görselleştirmek gerektiğinde; herhangi bir sınıflandırma modelinin performansını kontrol etmek için en önemli değerlendirme ölçütlerinden biri olan AUC (Eğri Altındaki Alan) ROC (Alıcı Çalışma Karakteristikleri) eğrisi kullanılır. AUC- ROC eğrisi, çeşitli eşik ayarlarında, sınıflandırma problemi için performans ölçümüdür. ROC bir olasılık eğrisidir ve AUC ayrılabilirliğin derecesini veya ölçüsünü temsil eder. ROC eğrisi, TPR'nin (Doğru Pozitif Oran, duyarlılık) y ekseninde ve FPR'nin (Yanlış Pozitif Oran, 1- özgülük) x ekseninden oluşur. Yani FPR'ye karşı TPR ile çizilir. Mükemmel bir model 1'e yakın AUC'ye sahiptir, bu da iyi bir ayrılma ölçüsü olduğu anlamına gelir.

Bu çalışmada, optimize edilmiş modeller; sınıflandırma performansı, sınıflandırma doğruluğu, ROC eğrisi gibi yaygın olarak kullanılan ölçütler açısından karşılaştırılmıştır. İlk olarak, modellerin genel performansı, doğruluk açısından sunulmuştur. Bağımsız model değerlendirme sürecinin ardından, modelin sınıflandırma performansını iyileştirmek için sürece genetik algoritma adlı bir özellik seçim yöntemi eklenmiştir. Theta (θ) ve beta (β) frekans bantları için 19 elektrottan gelen input verileri toplanmıştır.

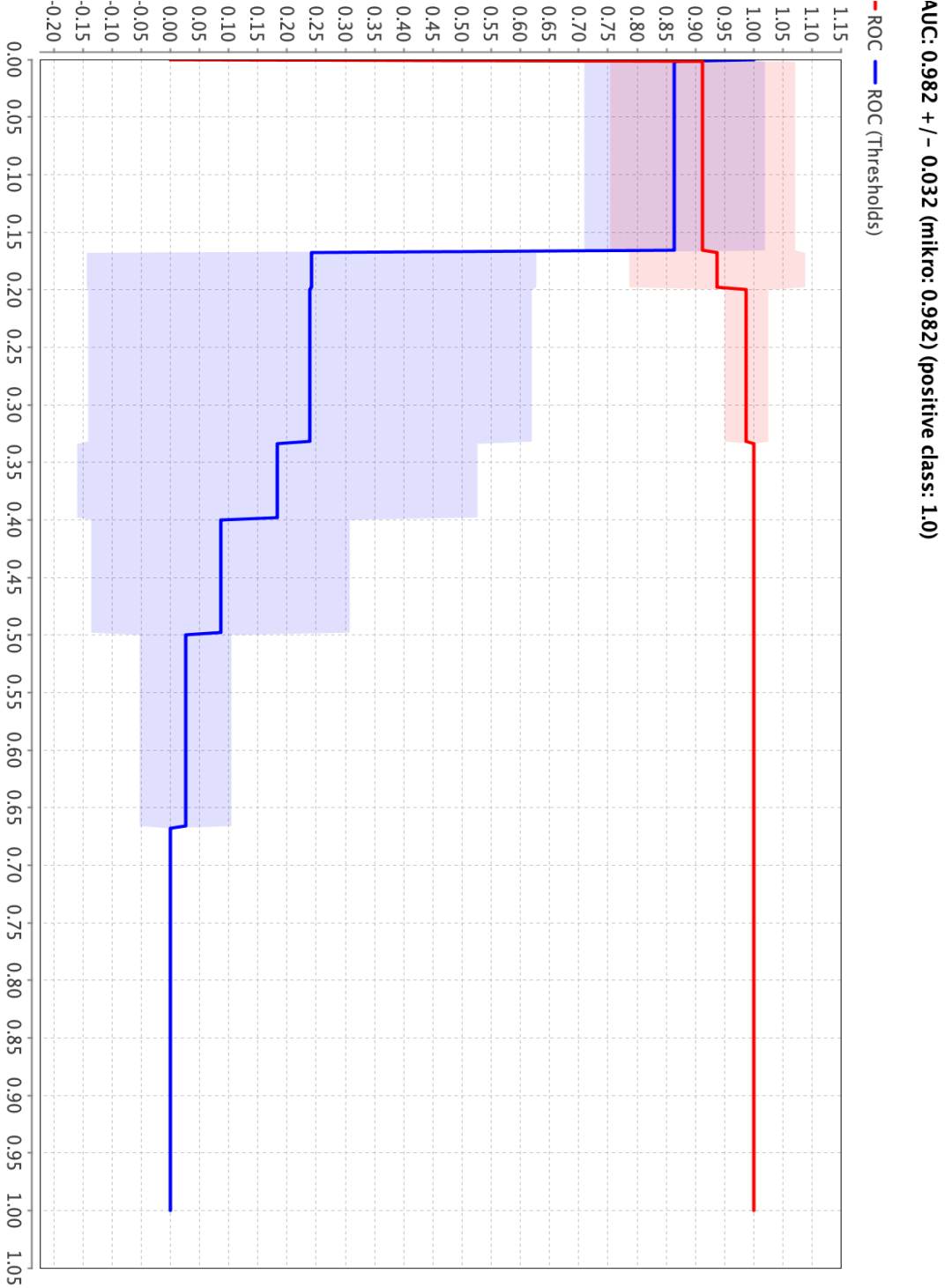
GA'nın katkısı ile daha az sayıda özelliğe rağmen sınıflandırma doğruluğu geliştirilmiştir ve başarılı bir ilerleme kaydedilmiştir. F3, F4, P3, P4, O1, F8, T3, T4, T5, Pz özellikleri seçilmiştir. Sınıflandırma sonuçları, tablo 5'te olduğu gibi genel sınıflandırma doğruluğu, duyarlılık, özgüllük ve AUC parametreleri bakımından listelenmiştir.

Tablo 5: Theta ve Beta Dalgası Sınıflandırma Sonuçları

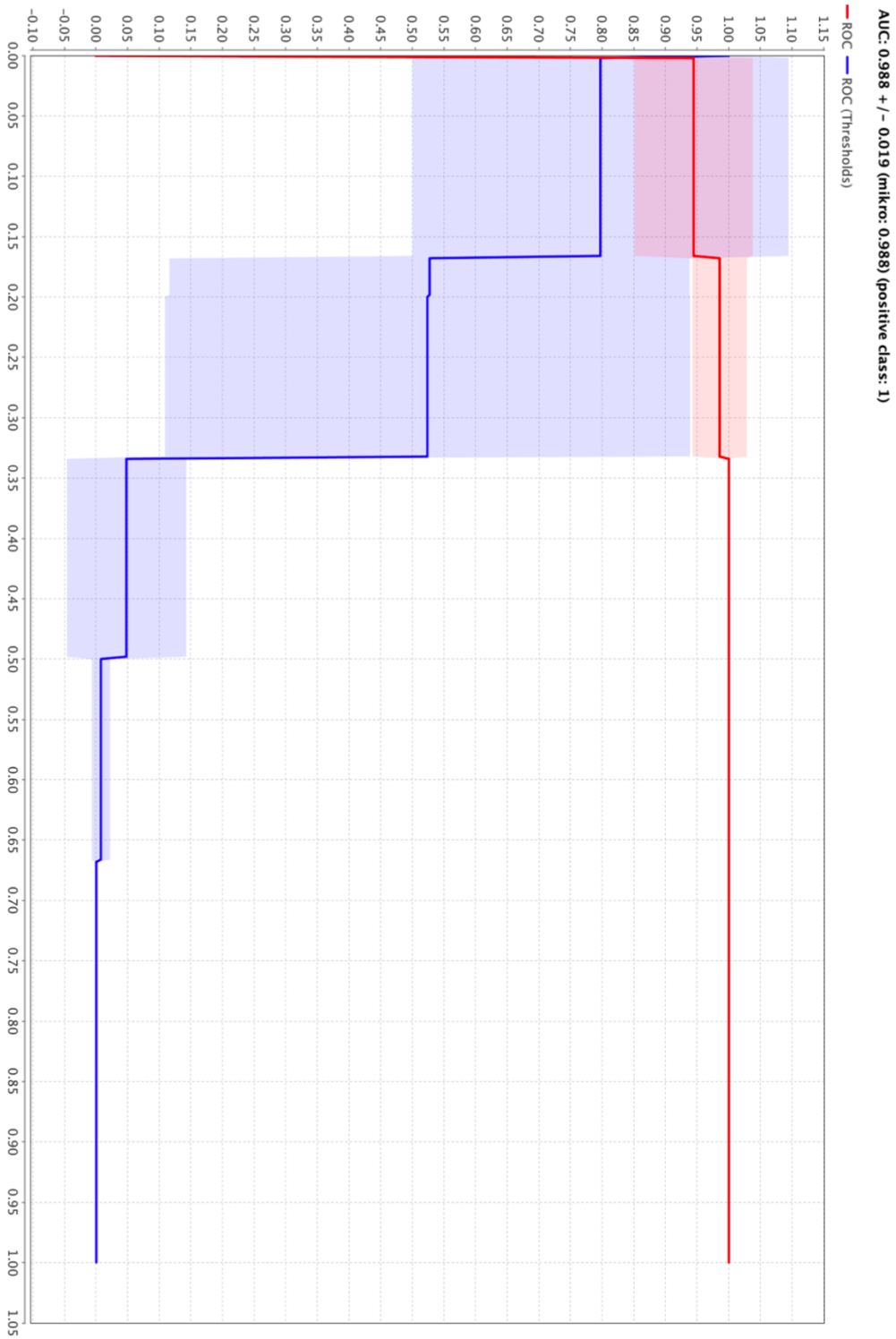
	Overall Accuracy (%)	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Theta	94,73	0,988	97,32	93,85
Beta	97,09	0,982	98,75	96,89

Tablo 5'te verilen sonuçlar, opioid kullanım bozukluğu ve kontrol grubu deneklerini ayırt ederken, beta frekans bandının daha başarılı olduğunu göstermektedir. Her bir dalga için modelin tahmin yeteneği, ROC eğrisi boyunca gösterdiği performansı **Şekil 7** ve **Şekil 8**'de sunulmuştur.

Şekil 7: Beta Dalgası ROC Eğrisi



Şekil 8: Theta dalgası ROC Eğrisi



Yukarıdaki sonuçlar, ANN-GA modelinin performansının oldukça faydalı olduğunu göstermektedir. Beta dalgası için ANN-GA modelinin tahmin edilebilir genelleme özelliğinin başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

5.TARTIŞMA

Nörobilim ve biyomedikal alanlarında yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte, beyin görüntüleme cihazları yüksek çözünürlükte toplu veri toplamaktadır. Bu yenileşme süreci, veri madencilerinin değerli (valuable) biyobelirteçleri elde edip, derin öğrenme veya istatistiksel yaklaşımları kullanarak öngörücü modeller üretmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada, opioid kullanım bozukluğu ve kontrol grubu deneklerini ayırt etmek için genetik algoritmayı ve YSA'ya birleştiren karma yapay zeka yaklaşımı önerilmiştir. Literatürde yapılan çalışmaların ışığında sınıflandırma yöntemleri ile ilgili makine öğrenmesi uygulamaları yaklaşımlarının yaygınlaştığını söyleyebiliriz.

Bu yaklaşımlar sayesinde sınıflandırma doğruluğunun katkıları dikkate alınıp daha az bilgilendirici özellikler ortadan kaldırılmaktadır. Seçilen özellikleri kullanarak geri yayılma sinir ağı oluşturulmuştur. Oluşturulan bu model, deney katılımcılarını opioid madde kullanıcısı veya sağlıklı birey olarak iki ayrı kategoriye sınıflandırmak için kullanılmıştır. YSA'lar, çok boyutlu ve karmaşık, doğrusal olmayan yapılardır. Bu yapının, yüksek hata toleransı, genelleme yeteneği ve yüksek gürültü, çeşitlendirilmiş girdi düzenleri olan bir sisteme bağlandıklarında; verimli performans sergileyen diğer modelleme yaklaşımlarında gözlenmeyen adaptasyon yetenekleri vardır. Bu çalışmada YSA'larla geliştirilip oluşturulan öngörü modeli, bireyi opioid kullanım bozukluğu veya kontrol grubu mensubu olarak tahmin etmektedir.

Araştırmacılar ANN yaklaşımını karşılaştıran tıbbi verileri kullanarak benzer çalışmalara odaklanmaktadır. Yakın tarihli bir çalışma olan kalça kırığına sahip yaşlı hastalarda mortaliteyi öngören ve YSA'ların yüksek prediktif kabiliyete sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Obez hastalar arasında safra kesesi hastalığının öngörülmesinde ANN kullanılan bir başka çalışmada, modelin %97,14 sınıflama performansı ile geleneksel modelleme tekniklerinden daha iyi olduğunu göstermiştir (Liew ve ark.,2007, s:356-362). EEG sinyalleri kullanılarak epilepsi tanısı koyan başka bir çalışma, Levenberg-Marquardt algoritması ile her iki ANN modelini de oluşturmuştur. Çalışmada, çok katmanlı algılayıcı sinir ağının LR'ye kıyasla 0.902'ye karşılık 0.853 AUC değerlerine göre daha iyi performans gösterdiği sonucuna varmıştır (Subasi ve ark., 2005, s:78).

Makine öğrenimi paradigması, EEG ile beslenen YSA kullanan bir çalışmada uygulanmıştır. Tahmin performansını artırmak için, çok kanallı EEG verileri için çeşitli özellik seçim yöntemleri önerilmiştir (Flotzinger ve ark., 1994; Garrett ve ark., 2003) Her bir yaklaşımın performansını karşılaştırmak için diğer özellik seçim algoritmalarını veya sınıflandırıcılarını kullanmak, tasarlanan kombinasyonun geçerliliğini ve çok yönlülüğünü vurgulamak için önemlidir. Sonuçlar, yaklaşımın biyolojik veri sınıflandırması için uygun olduğunu ve bu nedenle teşhis sonuçları gerektiren klinik çalışmalara çok uygun olduğunu vaat ediyor. Buna karşılık, Antidpresan Tedavi Yanıtı kullanan benzer bir çalışma 0.7729'luk bir ROC elde edilmiş ve başka bir araştırmada, theta kordansı kullanılarak 0.76'luk bir ROC alanı elde edilmiştir (Price ve ark., 2008)

Sadece birkaç çalışma, eroin bağımlılarındaki qEEG değişikliklerini araştırmıştır. Erken yoksunluk döneminde eroin bağımlılarının %70'inden fazlasında kalitatif değişiklikler gözlenmiş beta aktivitesinde bir artış ve çok düşük miktarda, düşük voltajlı arka zemin aktivitesi içermiştir. (Olivennes ve diğerleri 1983; Polunina ve Davydov 2004). Franken ve arkadaşları (2004), eroine bağımlı bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha hızlı bir beta gücüne sahip olduğunu ve bu bulgunun alkol ve kokain kötüye kullanımı üzerine olan diğer EEG çalışmaları ile uyumlu olduğunu tespit etmiştir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Tedavi yanıtı tahmini ve bozukluk sınıflamasına odaklanan çalışmalar değerlidir ve umut verici sonuçlar doğurur. Ayrıca, klinik akıllı sistemlerin konuşlandırılması ve kullanılması, klinisyenler için uygun hasta tedavi sürecini sağlamak için esastır. Önerildiği gibi bir çerçevenin kullanılması, bu araştırmanın, klinisyenlerin madde kullanım bozukluğu çeken bireyleri ayırt etmelerine yardımcı olması önemlidir. Sağlık bilgi teknolojilerinin kullanımının artırılması, klinik alanlar için hayati öneme sahiptir. Klinisyenlerin karar verme ve tedavi sürecine katkıda bulunur. Sonuçlarımız, aday yaklaşımın potansiyel etkinliğini güçlendirmektedir. Ayrıca, performansı ile metodoloji umut vericidir ve madde kullanım bozukluklarını saptamada klinik bir uygulama olarak kullanılabilir. İşlevsel nörogörüntüleme yöntemleri ayrıca madde kullanım bozukluğu ve sağlıklı denekler için sinirsel süreçlerle ilgili farklılıkları belirtmek için veri sağlayabilir. Yöntemlerin sınıflandırma çalışmalarına değerli kazanımı, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi benzer nörogörüntüleme verilerini içeren, çeşitli bozukluk tipleri üzerinde denenebilir. Standart makine öğrenme yöntemlerine ve istatistiksel yaklaşımlara ek olarak, toplu veri işlemlerine derin öğrenme yöntemleri de atanabilir. Bunlarla birlikte oluşturulan model hasta sayısı artırılarak tekrarlanması önerilmektedir.

Özelliklerin sayısı ve verinin çözünürlüğü zamanla arttıkça, daha alakalı ve daha bilgilendirici özelliklerin seçimi oldukça önem kazanmaktadır. Makine öğrenme yaklaşımlarında, özellik seçimi için genetik algoritma, karınca kolonisi optimizasyonu veya parçacık sürüsü optimizasyonu gibi stokastik yöntemler kullanılmaktadır.

Literatürdeki çoğu araştırma, beyin aktivitesindeki fonksiyonel değişikliklerin, sinirsel sinir ağı (SNN) çerçevesine dayanarak analiz edilmesi için güçlü metodolojiler kullanılmaktadır (Capecci ve ark., 2015; Doborjeh ve ark., 2016). Sınıflandırma sürecini hızlandırmak ve sınıflandırma yeterliliğini arttırmak için yeni yaklaşımlar önerilmektedir. Öte yandan, bağlantı tabanlı çalışmalar modellerde çoklu parametreler göz önüne alındığında, yüksek hesaplama kapasiteleri ile oldukça güçlüdür. Bu nedenle gelecekteki çalışmalar için SNN çerçevesi ve özellik seçimi algoritmalarının kombinasyonu ve çalışma popülasyonunun artırılması umut verici olacaktır.

Çalışmamızda 75 opioid madde kullanım bozukluğuna sahip ve 59 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 134 katılımcı bulunmaktadır. Katılımcılardan QEEG verileri alınmıştır. Binaural referans ile uluslararası 10-20 sistemi düzenleme standartlarına uygun olarak 19 Ag / AgCl elektrot konumlandırılmıştır. NeuroGuide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg, FL, USA) aracılığıyla üst üste binmeyen Beta (12-20 Hz) ve Theta (4-8 Hz) iki frekans bandının her biri için mutlak ve bağıl güç hesaplanmıştır. Araştırmanın amacı için MATLAB® 7.10.0.499'da özel bir algoritma kullanılarak kordans değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmadaki bulgular, bozukluk sınıflandırma çalışmaları için klinik araçlar olarak kombinasyon halinde GA ile ANN'nin potansiyel kullanımını desteklemektedir. Sınıflandırma süreci boyunca, her eşikteki TPR ve FPR'nin kesişme noktası ROC eğrisini oluşturmak için çizilir. ROC eğrisindeki her nokta, belirli bir karar eşiğine karşılık gelen duyarlılık / (1-özgüllük) değerini temsil eder. Sınıflandırma performansına bağlı olarak, TPR ve FPR'nin göreceli değişiklikleri, ROC eğrisinde kesme noktaları arasında keskin geçişlere neden olarak farklılık gösterebilir.

Frekans bandı ve kanal seçim aşamasından sonra, sınıflandırma hatasını maliyet fonksiyonu olarak dikkate alarak ayarlanan özelliği azaltmak için Genetik algoritma kullanılmıştır. Sınıflandırma işleminde Theta ve Beta frekans dalgaları incelenmiş olup, Beta frekans dalgasının Theta frekans dalgasına göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Theta frekans dalgasının genel doğruluk oranı %94,73; Beta frekans dalgasının doğruluk oranı ise %97,09 olarak hesaplanmıştır. AUC değeri Theta frekans bandında 0.988 ve Beta frekans bandında ise 0.982'dir. Elde edilen değerlerin 1'e oldukça yakın olması, modelin bireyin sağlıklı veya opioid madde kullanım bozukluğu olduğunun kararını verme performansında yüksek başarıya sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Duyarlılık ve özgüllük oranları ise Theta frekans bandında sırasıyla %97,32 ve %93,85'tir. Beta frekans bandı %98,75 duyarlılık ve %96,89 özgüllük değerine sahiptir. QEEG güç değerlerinin potansiyelini, biyolojik bir belirteç olarak ortaya koymuş olan bu yaklaşımın sonuçları; opioid madde kullanım bozukluğu olan bireylerin karmaşık tanısal değerlendirme süreçlerinde katkıda bulunmaktadır.

Teşhis ve prognostik çalışmalar klinisyenler için değerlidir ve yukarıda belirtilen hesaplama yöntemleri tüm süreci hızlandırmaktadır. Bu metodoloji klinisyenlerin biyolojik belirteçleri ve çeşitli bozukluklarda ayırt edici özelliklerini keşfetmeleri için potansiyel olarak faydalıdır. Ayrıca, özellik azaltma ve seçme yöntemleri, daha az bilgilendirici veriyi ortadan kaldıran ve tüm tedavi sürecini hem klinisyenler hem de denekler için zaman ve maliyet verimliliği açısından daha verimli özellikler göstermektedir.



KAYNAKLAR

2012 Türkiye Uyuşturucu Raporu. 3. Bölüm: Önleme. Syf. 58
http://www.tubim.gov.tr/dosyalar/raporlar/Tubim_Raporu_2012.pdf Erişim Tarihi:
18.12.2018

American Psychiatric Association (1994) “Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı”, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. Ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Amerikan Psikiyatri Birliği. (2007). “The Diagnostins and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)”. American Pyschiatric Association, Washington DC.

APA (1952) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 1st ed. (DSM-I). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (1968) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 2nd ed.(DSM-II). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (1980) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 3rd ed. (DSM-III). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (1994) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 4th ed.(DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (2000) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (2013) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 5th ed. (DSM 5). Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (2013). “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 5th ed.(DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Association.^{[1][2]}

AYVAIŞIK B., (2009), “Alkol Ve Madde Bağımlılığında Bilişsel Süreçler: Beyindeki Yapısal Değişiklikten Bağımlılığa Giden Yol. In Psikopatolojilerde Bilgi İşleme Süreçleri” (Ed.Irak M). Ankara, Hekimler Yayın Birliği.

BARES M, BRUNOVSKY M, KOPECEK M, “ Changes in QEEG Prefrontal Cordance as a Predictor of Response to Antidepressants in Patients with Treatment Resistant Depressive Disorder”: A Pilot Study. *J Psychiatr Res.* 2007;41, s.:319-325.

BARES M, BRUNOVSKY M, NOVAK T, “The change of prefrontal QEEG Theta Cordance as a Predictor of Response to Bupropion Treatment In Patients Who Had Failed to Respond to Previous Antidepressant Treatments”, *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010, 20(7), s.:459-466.

BİLİCİ R, (2012) “Alkol madde kullanım bozukluklarında tanı ölçütleri”. In Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı (Eds. Evren C, Ögel K, Uluğ B), s.:35-42. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği.

BİSHOP CM, “Pattern Recognition and Machine Learning” , 2006, Springer.

BLUM K, BRAVERMAN ER, HOLDER JM ve ark. (2000) “Reward Deficiency Syndrome: A Biogenetic Model For The Diagnosis and Treatment Of Impulsive, Addictive, and Compulsive Behaviors”. *J Psychoactive Drugs*, 32, s.: i-iv, 1-112.

BOOTH, M. “*Opium : A History*”; St. Martin’s Griffin: New York, NY, USA, 1999. [1] [SEP]

BrainInternational <http://www.brainsinternational.com/default/assets/File/ReadingtheResults.pdf> Erişim Tarihi: 07.04.2019

BRUCHAS M, LAND B, CHAVKİN C. “The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors”. *Brain Res.* 2010;1314, s.:44–55. [1] [SEP]

CAPECCİ E, KASABOV N, WANG G, “Analysis of Connectivity in NeuCube Spiking Neural Network Models Trained on EEG Data for the Understanding of Functional Changes in the Brain: A Case Study on Opiate Dependence Treatment”, *Neural Networks*, 2015,68, s.:62–77.

CDC <https://www.cdc.gov/drugoverdose/opioids/terms.html> Erişim Tarihi: 28.04.2019

CHARLTON JE, editor. (ed.) “Opioids: core curriculum for professional education in pain”. Seattle: IASP Press, 2005.

CHESNEY E, GOODWIN GM ve FAZEL S, (2014) “Risks of All-Cause and Suicide Mortality in Mental Disorders: A Meta-Review”. *World Psychiatry*,13, 2, s.:153-160.

CINQUE C, PONDİKİ S, ODDİ D, Dİ CERTO M, MARİNELLİ S, TROİSİ A, MOLES A, D’AMATO F. “Modeling socially anhedonic syndromes: genetic and pharmacological manipulation of opioid neurotransmission in mice”. *Translat Psychiatry*. 2012;2(8),e155.

DAVENPORT-HİNES R. “The Pursuit of Oblivion: A Global History of Narcotics”; WW Norton & Company: New York, NY, USA, 2003.

DER-AVAKİAN A, MARKOU A. “The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits”. *Trend Neurosci*. 2012; 35(1),s.:68–77.

DOBORJEH M, WANG G, KASABOV N, KYDD R, RUSSELL B, “A Spiking Neural Network Methodology and System for Learning and Comparative Analysis of EEG Data From Healthy Versus Addiction Treated Versus Addiction Not Treated Subjects”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2016, 63, 9, s.:1830-1841.

Drug Over Dose <https://www.cdc.gov/drugoverdose/opioids/terms.html> Erişim Tarihi: 28.04.2019

ERGÜZEL TT, “Artificial Intelligence Approaches in Psychiatric Disorders”. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*. 2014;1(2), s.:52

ERGÜZEL TT, “Statistical Approach for Medical Data Analysis”, 2016.

ERGÜZEL TT, NOYAN CO, ERYILMAZ G, ÜNSALVER BÖ, CEBİ M, TAS C, DİLBAZ N, TARHAN KN. “Binomial Logistic Regression and Artificial Neural Network Methods to Classify Opioid Dependent Subjects and Control Group Using Quantitative EEG Power Measures”. *Clinical EEG and Neuroscience*. Ocak 2019.

FINE PG, PORTENOY RK. “A Clinical Guide to Opioid Analgesia”. New York: Healthcare Information Programs; 2004.

FLOTZINGER D, PREGENZER M, PFURTSCHHELLER G, “Feature Selection with Distinction Sensitive Learning Vector Quantisation and Genetic Algorithms”. IEEE World Congress on Computational Intelligence; 1994; Orlando: USA

FRANKEN IHA, STAM CJ, HENDRIKS VM, VAN DEN BRINK W. (2004). “Electroencephalographic Power and Coherence Analysis Suggest Altered Brain Function in Bstinent Male Heroin-Dependent Patients”. *Neuropsychobiology*, 49, s.:105–110.

FUMIHARU T, NEIL SC, BENJAMIN HN. “Electroencephalogram Characteristics of Autonomic Arousals During Sleep in Healthy Men”. *Clin. Neurophysiol.* 2006;117, s.:2597–2603.

GALANTER M, HERBERT KD, BRADY KT. (17 December 2014). “*The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*”. December 2014.

GARRETT D, PETERSON DA, ANDERSON CW, THAUT MH. “Comparison of Linear, Nonlinear, and Feature Selection Methods for EEG Signal Classification”. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11, s.:141-144.

GREEN M, BJÖRK J, FORBERK J. “Comparison Between Neural Networks and Multiple Logistic Regression to Predict Acute Coronary Syndrome in The Emergency Room”, *Artificial Intelligence in Medicine* (2006)38,s.:305—318, doi:10.1016/j.artmed.2006.07.006.

HALL W, DORAN C, DEGENHARDT L, SHEPARD D. (2006).” *Illicit Opiate Abuse*”. 2.Ed.: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Bölüm: 48. World Bank. Washington (DC).

HASIN DS, O’BREIN CP, AURIACOMBE M, BORGES G, BUCHOLZ K, BUDNEY A. (2013) “DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale”. *Am J Psychiatry*, 170, s.:834-851.

HASTIE T, TIBSHIRANI R, FRIEDMAN J, 2001. “The Elements of Statistical Learning: Data Mining”, Inference and Prediction. Springer-Verlag, New York, NY.

HEDEGAARD H, CHEN L, WARNER M. “Drug-poisoning Deaths Involving Heroin: United States”, 2000–2013, Centers for Disease Control and Prevention, NCHS Data Brief, 2015, 190, s.:1-8.

HUGHES JR, JOHN ER (1999) “Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry”. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11, s.:190–208

HYMAN SE, MALENKA RC. (2001). “Addiction and The Brain: The Neurobiology of Compulsion and Its Persistence”. *Nat Rev Neurosci.*, 2 (10), s.:695-703.

IM C, LEE C, “Computer-aided Performance Evaluation of a Multichannel Transcranial Magnetic Stimulation System.” *IEEE Trans* 2006;42, s.:3803-3808.

International Classification of Disease, Injuries, and Causes of Death (ICD-10, 2010).

JAFFE JH, ANTHONY JC (2005) “Substance-Related Disorders: Introduction and Overview”. In Kaplan and Sadock’s *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. (Ed. Sadock HI, Sadock VA) s.:1137-1167. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.

JANECKA A, FICHNA J, JANECKI T. “Opioid Receptors and Their Ligands”. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(1), s.:1–17.

JENNETT B, ADAMS JH, MURRAY LS, GRAHAM DI. “Neuropathology in Vegetative and Severely Disabled Patients After Head Injury”. *Neurology.* 2001;56, s.:486–490.

KANTARDZIC M., “Data Mining: Concepts, Models, Methods, and Algorithms,” John Wiley & Sons Publishing, 2003.

KAYAALP SO, UZBAY İT. “İlaç Kötüye Kullanımı ve İlaç Bağımlılığı”. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* Kayaalp S.O., 11. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2009, s.:816-836.

KEARNS MS, SOLLA SA. “Using Analytic QP and Sparseness to Speed Training of Support Vector Machines, in Advances in Neural Information Processing Systems” 11, Cambridge, MIT Press, 1999.

KELLER M, DORÍA J. “On Defining Alcoholism”. *Alcohol Health Res. World* **1991**, *15*, 253–259. [[L]]
[[SEP]]

KNOLL AT, CARLEZON WA Jr. “Dynorphin, stress, and depression”. *Brain Res.* 2010;1314, s.:56–57

KOTCHOUBEY B, LANG S, MEZGER G, et al. “Information Processing in Severe Disorders of Consciousness: Vegetative State and Minimally Conscious State”. *Clin Neurophysiol.* 2005;116, s.:2441–2453.

KÖKNEL Ö. (1998). “Bağımlılık Alkol ve Madde Bağımlılığı” (1. Baskı). İstanbul: Altın Kitap

LEUCHTER AF, COOK IA, LUFKİN RB, DUNKİN J, NEWTON TF, Cummings JL, et al. “Cordance: A New Method for Assessment of Cerebral Perfusion and Metabolism Using Quantitative Electroencephalography”. *Neuroimage* 1994;1,s.:208-219.

LEUCHTER AF, UÏJTDEHAAGE SH, COOK IA, O’HARA R, MANDELKERN M. “Relationship Between Brain Electrical Activity and Cortical Perfusion in Normal Subjects”. *Psychiatry Res* 1999;90, s.:125-140.

LIEW P, LEE Y, LİN Y. “Comparison of Artificial Neural Networks with Logistic Regression in Prediction of Gallbladder Disease Among Obese Patients”, *Digestive and Liver Disease*, 2007; 39, s.:356–362, doi:10.1016/j.dld.2007.01.003

MANSOUR A, KHACHATURIAN H, LEWIS ME, AKİL H, WATSON SJ. “Anatomy of CNS opioid receptors”. *Trend Neurosci.* 1988; 11(7), s.:308–314.

MARKEL H, ÜBER COCA: “Sigmund Freud, Carl Koller, and Cocaine”. *JAMA* **2011**, *305*, 1360–1361. [[L]]
[[SEP]]

MATLAB® 7.10.0.499’

MCLELLAN AT, LEWIS DC, O'BRIEN CP, KLEBER HD. "Drug dependence, a Chronic Medical Illness: Implications For Treatment, Insurance, and Outcomes Evaluation". JAMA. 2000; 284(13); s.:1689–1695.

MedGazi <http://www.med.gazi.edu.tr/akademik/psikiyatri/madde.tdv.doc>. Erişim Tarihi: 08.03.2019

MILAN MJ. "Multiple Opioid System and Pain". Pain.(1990):27, s.:303-347

MLADENIĆ D, "Feature Selection For Dimensionality Reduction Lecture Notes on Computer Science, Subspace, Latent Structure and Feature Selection, Statistical and Optimization", Perspectives Workshop, SLSFS 2005, Bohinj, Slovenia, 3940, *Springer*, Slovenia (2006), s.: 84–102.

NeuroGuide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg, FL, USA)

NIH (2015) "Fact Sheet: Alcohol Use Disorder: a Comparison Between DSM-IV and DSM-5". Bethesda, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

NIEDERMEYER E, SILVA L, (2004), "Electroencephalography". Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

NUWER MR, LEHMANN D, DA SILVA FL et al (1999) IFCN "Guidelines for Topographic and Frequency Analysis of EEGs and EPs". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52, s.:15–20

OLIVENNES A, CHARLES-NICOLAS A, AND OLIEVENSTEIN CI (1983). "Altérations de l'électroencephalogramme de Veille Dans la Grande heroïnomanie." *Annals Medical Psychologie (Paris)*, 141, s.:458–469.

PANKSEPP JB, LAHVÍS GP. "Rodent empathy and affective neuroscience". *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(9)s.:1864–1875.

PERT CB, SNYDER SH. "Opiate receptor: demonstration in nervous tissue". *Science.* 1973;179(4077), s.:1011–1014

POL O, PUIG MM, 1997, "Reversal of Tolerance to Morphine During Acute Intestinal Inflammation In Mice". Brit. J. Pharmacol,122, s.:1216-1222

POLUNINA AG, DAVYDOV DM, (2004). "EEG Spectral Power and Mean Frequencies in Early Heroin Abstinence. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry", 28(1), s.:73–82.

PRADHAN AA, BEFORT K, NOZAKI C, GAVE'RIAUX-RUFF C, KIEFFER BL. "The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders". Trend Pharmacol Sci. 2011;32(10), s.:581–590.

PRICE GW, LEE JW, GARVEY C, GIBSON N. "Appraisal of Sessional EEG Features as a Correlate of Clinical Changes in an rTMS Treatment of Depression". Clin EEG Neurosci 2008;39, s.:131-138.

QEEG Cordance", <http://www.cordance.com>, Erişim Tarihi: 20.05.2019

RAHIMI-MOVAGHAR A, GHOLAMI J, AMATO L, HOSEINI L, YOUSEFINOORAIE R, AMIN-ESMAEILI M (June 2018). "Pharmacological therapies for management of opium withdrawal". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6: CD007522. doi:10.1002/14651858.CD007522.pub2. PMID 29929212.

RIES RK, MILLER SC, FIELLIN DA (2009). "*Principles of Addiction Medicine*". Lippincott Williams & Wilkins. s.: 593–594. ISBN 9780781774772.

RIES RK, MILLER SC, FIELLIN DA. "Principles of Addiction Medicine". Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009

ROBERTS AJ, GOLD LH, POLIS I, MCDONALD JS, FILLIOL D, KIEFFER BL, KOOB GF. "Increased ethanol self-administration in d-opioid receptor knockout mice". Alcohol Clin Experiment Res. 2001;25(9), s.:1249–1256.

SAMHSA <https://www.samhsa.gov/find-help/disorders> Erişim Tarihi: 28.04.2019

SAMHSA <https://www.samhsa.gov/find-help/disorders> Erişim Tarihi: 28.04.2019

SANEI S AND CHAMBERS JA, "EEG Signal Processing", John Wiley & Sons, West Sussex: 2007.

Schmidhuber J., “Neural Networks”, s.:85, (2015).

SOKHADZE T, CANNON R, TRUDEAU D. “”EEG Biofeedback as a Treatment for Substance Use Disorders: Review, Rating of Efficacy, and Recommendations for Further Research”, *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2008, 33, s.:1–28.

SPAHN V, FİSCHER O, ENDRES-BECKER J, SCHAFFER M, STEİN C, ZOLLNER C. “Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase a-dependent manner”. *Pain*. 2013;154(4), s.:598–608.

SUBAŞI A, ERCELEBİ E. “Classification of EEG Signals Using Neural Network and Logistic Regression”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2005, 78, s.:87-99, doi:10.1016/j.cmpb.2004.10.009.

T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü “Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. Türkiye Uyuşturucu Raporu” 2017. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM).

TEKİN HO, KARA U, MANİCİ T, ALTUNSOY EE, ERGUZEL TT, *ACTA PHYSICA POLONICA A* Vol. 132 (2017) “A Prediction Study on Bremsstrahlung Photon Flux of Tungsten as a Radiological Anode Material by using MCNPX and ANN Modeling” DOI: 10.12693/APhysPolA.132.433 s:434

TİNO P, BENUSKOVA L, SPERDUTİ A. “Artificial Neural Network Models”, *Springer Handbook of Computational Intelligence*, 2015, s.:455-471, doi:<https://doi.org/10.1007/978-3-662-43505-2>.

ULUĞ B (2013). “DSM-5 Ne Getiriyor: Bize ve Hastalarımıza”. *Türk Psikiyatri Derg.*,24(2).

UZBAY IT, “Beyin Nasıl Bağımlı Oluyor?” *MİSED*, Aralık (2009), 21-22, s.:34-48

UZBAY IT, YÜKSEL N.: “Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı”. In:Psikofarmakoloji. Yüksel N. (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.

UZBAY IT. “Madde Bağımlılığı Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler”. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2015, s.:20

UZBAY IT. “Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler”. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.

UZBAY IT. Nöropsikofarmakoloji. “Rasyonel İlaç Kullanımı”. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.

VOLKOW ND, KOOB GF, MCLELLAN AT (January 2016). "Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction". *N. Engl. J. Med.* 374 (4), s.:363–371.

VORMA H, SOKERO P, ALTONEN M. “Participation in Opioid Substitution Treatment Reduces the Rate of Criminal Convictions: Evidence from a Community Study”. *Addict. Behav.* (2013), 38, s.:2313– 2316. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.009.

WALDHOER M, BARTLETT SE, WHİSTLER JL. “Opioid receptors”. *Ann Rev Biochem.* 2004;73(1), s.:953–990.

WASSUM K, OSTLUND S, MAİDMENT N, BALLEİNE B. “Distinct opioid circuits determine the palatability and the desirability of rewarding events”. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(30), s.:12512–12517.

WEE S, KOOB GF. “The role of the dynorphin–k opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse”. *Psychopharmacology.* 2010;210(2), s.:121–135

WHİTE AG, BİRNBÄUM HG, MAREVA MN. “Direct Costs Of Opioid Abuse In An Insured Population In The United States”, *J Manag Care Pharm,* 2005, 11, s.:469-479.

WHİTE, W.L. “Slaying the Dragon: The History of Addiction Treatment and Recovery in America”; Chestnut Health ^{[[[}Systems/Lighthouse Institute: Bloomington, IL, USA, 1998. _{SEP]}

WHİTLEY D, BEVERİDGE R, GUERRA C, AND GRAVES C, “Messy Genetic Algorithms for Subset Feature Selection, in Proc. Int. Conf. on Genetic Algorithms”, Boston, MA, Haziran 1997, s.: 568–575.

WITTEN I.H., FRANK E, “Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques,” Morgan Kaufmann Publishing, second Edition, 2005.

World Drug Report, 2018. Austria, The United Nations Office on Drugs and Crime

World Health Organisation. (2005). “WHO Report on Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence Geneva”: WHO.

ZIMMERMAN M, SPITZER R, (2005),”Psychiatric Classification”. In: Kaplan and Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı (Ed Sadock HI, Sadock VA), s.:1003-1033. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.

ZOLLNER C, STEIN C. “Opioids. HandbExp Pharmacol”. 2007; 2007(177). s.:31–63.

EK 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Eda Nur ÇAPKAN ALTUN

Doğum Yeri ve Tarihi: 18 /10 / 1994

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim (Telefon/E-posta): edanurcapkan@gmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Gürlek Nakioplu Lisesi / 2012

Lisans: Bahçeşehir Üniversitesi / 2017



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2018/537

25/04/2018

Dr.Öğr.Üyesi Türker Tekin ERGÜZEL
(Eda Nur ÇAPKAN)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 25/04/2018 tarihinde yapılan 04 No.lu toplantısında “**Opioid Kullanım Bozukluğu ve Sağlıkli Kontrol Gruplarının Sınıflandırılmasında QEEG Tabanlı Biyobelirteç ile Makine Öğrenme Yöntemleri Kullanılarak Retrospektif Olarak Sınıflandırılmasına Dair Retrospektif Çalışma**” adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Cumhuri TAŞ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı