

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR

**EROİN BAĞIMLILARINDA YÜKSEK
YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZİN SİTOKİN
DÜZEYLERİ VE KLİNİK SEYİR ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Pelin TAŞ DÜRMÜŞ

EDİRNE – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez araştırmam boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Erdal VARDAR'a, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Cengiz TUĐLU'ya, Prof. Dr. Okan ÇALİYURT'a, Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'ye, Doç. Dr. M. Bülent SÖNMEZ'e, Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. S. Arzu VARDAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA'ya, Araş. Gör. Pınar TAYFUR'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT'e, Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, eğitimim süresince benden desteklerini esirgemeyen aileme ve eřim Dr. Yusuf DÜRMEŐ'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
OPIYATLAR	3
OPIYATLA İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR	5
OPIYAT BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ	13
MADDE BAĞIMLILIĞI VE EGZERSİZ	15
YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ	16
EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE KORTİZOL İLİŞKİSİ	17
EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE IGF-1 İLİŞKİSİ	18
EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE IFN-γ İLİŞKİSİ	19
EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE IL-17 İLİŞKİSİ	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	29
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AMATEM	: Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi
AMPK	: AMP aktive edici protein kinaz
BAPİ	: Bağımlılık Profili İndeksi
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BDÖ	: Barratt Dürtüsellik Ölçeği
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı- Beşinci Baskı)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HIIT	: High Intensity Interval Training (Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz)
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
IFN-γ	: İnterferon-Gama
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1)
IL	: İnterlökin
LAAM	: L-alfa-asetilmetadol
MAÖ	: Madde Aşırme Ölçeği
MAPK	: Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz

- NK** : Natural Killer (Doğal Öldürücü)
- PGC-1 α** : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
- SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı)
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- VO2 max** : Maksimum oksijen tüketimi



GİRİŞ VE AMAÇ

Opiyat kullanım bozukluğu; kötü yaşam kalitesi, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve topluma yüksek maliyetler ile bağlantılı olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavide mevcut opiyat agonistleri etkili olmakla birlikte sınırlı kalmaktadır. Opiyat agonist tedavileri ile psikososyal rehabilitasyon programlarına ek olarak egzersiz uygulanmasının madde kullanımını azaltma, duygudurum semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirme konusunda etkili olabileceği vurgulanmaya başlanmıştır (1).

Egzersiz uygulamaları, esnek, erişilebilir, maliyet etkin, kabul edilebilir ve farmakolojik tedaviye kıyasla daha düşük bir yan etki riski potansiyeline sahip olup alkol veya madde kullanımının önlenmesi, azaltılması ve tedavisi üzerinde etkili olabilir. Egzersiz madde isteğinde, komorbid depresyon ve anksiyete belirtilerinde azalma gibi mekanizmalarla alkol veya madde kullanımını etkileyebilir. Davranışsal perspektif açısından da istek ve nüksü tetikleyebilecek hatırlatıcı faktörlerden kaçınmaya yardımcı olabilir (2).

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT), anaerobik eşikten daha büyük bir yoğunlukta tamamlanan kısa ile orta süreli (örneğin 10 saniye ile 5 dakika) egzersiz periyodlarının tekrarlanması olarak tanımlanabilir (3). HIIT, aerobik egzersiz uygulamaları ile karşılaştırıldığında kısa zaman sürecinde verimli olması, aerobik kapasite ile beraber anaerobik kapasiteyi artırması, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet gibi hastalıklarda meydana gelen mortalite riskini azaltarak yaşam kalitesinde artış sağlaması nedeniyle ilgi görmüştür (4).

Araştırmacılar egzersizin fiziksel stres oluşturduğunu, strese bağlı olarak hormonal ve immünolojik cevaplar oluştuğunu; uygulanan egzersizin şiddeti ile ilişkili olarak da hormonal ve immünolojik yanıtta baskılanma ya da aktivite artışı olduğunu öne sürmüşlerdir (5). Kortizol bağışıklığın düzenlenmesinde immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir hormondur. Kortizolün bu etkileri sitokinlerle karşılıklı ilişki sonucu oluşmaktadır (6). Sitokinler bağışıklık sistemi hücreleri ve diğer hücreler arasında mesaj iletimi rolünü yerine getiren, inflamatuvar olayları düzenleyen sinyal proteinleridir. Yoğun bir egzersiz seansı, sitokin dengesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (7). Kortizol, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), interferon gama (IFN- γ), interlökin (IL)-17 düzeyleri egzersizin süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (6-9).

Kardiyovasküler hastalık riskini, mortalite oranlarını azaltma ve ruh sağlığını iyileştirme konusundaki kanıtlara rağmen, fiziksel aktivite madde kullanım bozukluğu hastaları için geleneksel tıbbi tedavinin bir parçası olarak görünmemektedir. Kliniklerde bir takım fiziksel aktiviteler yapılmakta ancak genel olarak bu aktiviteler yapılandırılmamış gibi görünmekte ve aktivitelerin sıklığı ile yoğunluğu genellikle bilinmemektedir (10).

Fiziksel egzersizin bağımlılık tedavisindeki etkinliğine yönelik kanıtlar yetersizdir. Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde uygulanması gereken egzersiz tipi, yoğunluğu, şiddeti, süresine dair belirsizlik bulunmaktadır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmamızda eroin bağımlılarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programı uygulamasının depresyon, anksiyete, madde isteği ile sitokin düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi ve madde bağımlılığı tedavisine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

OPIYATLAR

Opiyat ve opioid kelimeleri “opium” kelimesinden köken almaktadır. Opioidler Latince’de Papaver somniferum olarak bilinen yaklaşık olarak 20 alkaloidi içeren afyon (haşhaş) bitkisinden elde edilmektedir (11). Afyon alkaloidleri ve yapay türevlerinin hepsine opioid denilmektedir. Opioid terimi; peptidler, doğal heterosiklik bileşikler ve spesifik opioid reseptörüne bağlanan sentetik kimyasalların tümünü belirtmek için kullanılır. Opiyat terimi ise haşhaş bitkisinden direkt olarak elde edilen veya yarı sentetik yollarla üretilen türevleri ifade etmek için kullanılır (12).

Doğal opiyatlar; fenantren grubu (morfin, kodein, tebain) ve benzilzokinolin grubu (papaverin, noskapin, nardein) olmak üzere iki sınıfta incelenirler. Morfin, opioidlerin prototipidir. Morfinin moleküler yapısının modifiye edilmesi ile yarı sentetik ve sentetik opioidler elde edilmektedir (11). Morfinin 3,6-diasetil türevi olan eroin (diasetilmorfin), yarı sentetik olup gelişmiş ülkelerde kötüye kullanıma ve bağımlılığa en sık neden olan opiyat maddedir (13).

Başlıca sentetik opiyatlar metadon, meperidin, pentazosin ve pronoksifen’ dir. Opioid intoksikasyonu ve bağımlılığını tedavi etmek için opioid antagonistleri sentez edilmiş olup bu sınıfta nalokson, naltrekson, nalorfin, levallorfan ve apomorfin yer almaktadır. Ayrıca opioid reseptörlerine mikst agonist ve antagonist etki gösterebilen bileşikler sentezlenmiştir. Bu grupta yer alan buprenofin opiyat bağımlılığı tedavisi için etkili bulmuştur (14).

Opiyatların Etkileri

Opioidler etkilerini, G-proteini ile eşleşen mü (μ), delta (δ), kappa (κ) olarak adlandırılan üç ana opioid reseptörü aracılığıyla gösterirler. Opioid reseptörleri beyinde, medulla spinaliste, otonom sinir sisteminin diğer bölümlerinde, gastrointestinal sistemde ve beyaz kan hücrelerinde bulunur (15). Mü reseptörleri opioidlerin analjezi, solunum depresyonu, bağımlılık, sedasyon, öfori ve konstipasyon etkilerinden sorumludur. Delta reseptörleri analjezik etkiden, kappa reseptörleri ise analjezi, diürez ve disfori etkilerinden sorumludur (16). Opioidlerin aynı zamanda kortikotropin salgılatıcı hormonu azaltarak kortizol düzeylerinde azalma ile stres yanıtında azalmaya; gonadotropin salgılatıcı hormonu da inhibe ederek erkeklerde testosteron düzeyinde azalmaya, kadınlarda ise menstrüel düzensizliklere neden olur (11).

Opioidlerin dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemleri üzerine de belirgin etkileri vardır. Opioidlerin bağımlılık yapıcı, ödüllendirici etkileri serebral korteks ve limbik sisteme projekte olan ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların aktive edilmesi ile gerçekleşmektedir (14).

Opiyatlar ağız yoluyla, burun yoluyla, damar içine ya da deri altına enjeksiyon yoluyla alınabilirler. Gastrointestinal sistemden, nazal mukozadan ve akciğerden hızla emilirler. Parenteral uygulamada kan düzeyi hızla yükselir, en yüksek plazma düzeyine 30 dakikada ulaşır. Eroinin yağda çözünürlüğü morfinden daha fazladır. Böylece kan beyin bariyerini daha hızlı geçerek daha çabuk başlangıç etkisi sağlar. Etkisi 4-6 saat kadar sürer. Madde alındıktan sonra sıcaklık, kol ve bacaklarda ağırlık hissi, yüzde flushing gelişir. İlk başta, özellikle intravenöz olarak kullanıldığında, 'rush' olarak adlandırılan çok yoğun ancak kısa süreli bir öforiye neden olabilir. Sonrasında sakinleşmeyle devam eder ve takiben sersemlik, ruhsal dalgalanma, konuşma bozukluğu, bellekte bozukluk, apati ve yavaşlamış motor hareketler görülür. Fiziksel olarak solunumda yavaşlama, miyozis, ağrı hissini kaybı, düz kasların kasılması, kan basıncında artış, kalp hızında azalma ve vücut ısısında düşme izlenir. Aşırı dozlarda toplu iğne başı pupilla (pinpoint pupil), solunum depresyonu ve koma görülebilir (13, 17).

Opiyatlar karaciğerde metabolize olur, metabolitleri idrar ve safra ile atılır. Atılımın %90'ından fazlası ilk 24 saatte olur ancak metabolitleri 48 saate kadar idrarda saptanabilir. Çoğunlukla son opiyat alımından 12-36 saat sonrasına kadar idrar tetkikinde pozitif olarak

saptanabilirler. Metadon gibi daha uzun etkili opiyatlar günlerce idrarda tespit edilebilirler (18).

Kronik opiyat kullanımı ile opioid reseptörlerinde adaptasyon ve tolerans gelişir. Tolerans, istenen etkiyi sağlamak için maddeyi belirgin olarak artan dozlarda kullanma ya da alışılan miktarda tüketildiğinde belirgin olarak etkinin azalması olarak tanımlanır. Sonunda öfori dozu ile toksik dozun aralığı daralmış olur. Opioid reseptörlerinin agonist etkilere duyarlılığını azaltarak tolerans geliştirmesi ve kronik opiyat alımının kesilmesini takiben ortaya çıkan yoksunluk sendromu bağımlılığın oluştuğunun göstergesidir. Opiyatların kısa süreli kullanımı lokus sereleustaki noradrenerjik nöronların aktivitesini belirgin miktarda azaltır, uzun dönem kullanımı ise nöronlardaki kompensatuvar mekanizmayı aktive eder ve rebound hiperaktivite olarak opioid yoksunluğu meydana gelir. Opiyat bağımlısı bireylerde nalokson gibi antagonistler yoksunluk sendromunun ortaya çıkışını hızlandırabilir. Opiyat yoksunluk sendromu disforik duygudurum, bulantı, kusma, kas ağrıları, gözyaşı akması, burun akıntısı, göz bebeklerinde büyüme, piloereksiyon, terleme, ishal, esneme, ateş ve uykusuzluk belirtileri ile karakterizedir. Yoksunluğun hızı ve şiddeti kullanılan opiyatın yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Eroin için son doz alımından sonraki 6-12 saat içinde yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaya başlarken; metadon, L-alfa-asetilmetadol (LAAM) ya da buprenorfin gibi uzun yarılanma ömürlü olanlarda belirtilerin ortaya çıkması 2-4 günü bulabilir. Eroinin yoksunluk belirtileri genellikle 1-3 günde en yüksek düzeye çıkar ve 5-7 günlük süre içerisinde yatıştır, ancak bazı belirtiler daha uzun süreler boyunca devam edebilir. Opiyat bağımlıları bu yoksunluk bulgularını ortadan kaldırmak için sürekli yeni bir doz arayışına girerler ve böylece öfori arayışı yoksunluktan kurtulma arayışına dönüşür (13, 14, 17).

OPIYATLA İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırması olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı'da (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5) "Opiyatla İlişkili Bozukluklar" ana başlığı altında "Opiyat Kullanım Bozukluğu", "Opiyat Esrikliği (Entoksikasyonu)", "Opiyat Yoksunluğu", "Opiyatın Yol Açtığı Diğer Bozukluklar" ve "Tanımlanmamış Opiyatla İlişkili Bozukluklar" tanıları yer almaktadır (19).

Opiyat Kullanım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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 bir 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 ötürü 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 kullanımını sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, 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 opiyatları alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.

Varsa belirtiniz:

Erken yatışma evresinde: Daha önce opiyat kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, opiyat kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, “Opiyat kullanmaya içinin gitmesi ya da opiyat kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme”), 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az üç aydır karşılanmamaktadır.

Sürekli yatışma ile giden: Daha önce opiyat kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, opiyat kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, “Opiyat kullanmaya içinin gitmesi ya da opiyat kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme”), 12 ay ya da daha uzun bir süredir, hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: İki-üç belirtinin olması.

Orta derecede: Dört-beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması (19).

Opiyat Bağımlılığının Epidemiyolojisi

Madde kullanım yaygınlığının değerlendirmesi risk faktörlerini belirlemek ve koruyucu önlemler oluşturabilmek için önemlidir. Ancak madde kullanan kişilerin gizli kalma eğilimleri, anketlere doğru yanıt vermemeleri, madde kullanıcılarının belli bölgelerde yoğunlaşması gibi nedenler madde kullanım bozukluklarının yaygınlığına dair epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır (20).

Opiyat kullanım bozukluğunun 12 aylık yaygınlığı 18 yaşından büyük toplumda yaklaşık %0.37'dir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte olup, eroin bağımlılığı olan kişilerde erkek-kadın oranı 3:1'dir (19). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)'nin 2017 raporunda Avrupa ülkelerinde 15-64 yaş arasında yüksek riskli opiyat kullanımının ortalama yaygınlığının nüfusun %0.4'ü olduğu, bu durumun 2015 yılında Avrupa'da 1.3 milyon yüksek riskli opioid kullanıcısı olduğu anlamına geldiği belirtilmiştir (21).

Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran erişkinlerde DSM-5 madde kullanım bozukluklarının tarandığı bir çalışmaya 2000 erişkin dahil edilmiş olup son 12 ayda herhangi bir madde kullanımı %75.5, opioid kullanımı %4.8, eroin kullanımı %3.9 olarak tespit edilmiştir. Opioid/eroin kullanım bozukluğu olan erişkinlerin %80'inden fazlası orta/ağır derecede madde kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamıştır. Genç yaş, erkek cinsiyet ve düşük eğitim düzeyi madde kullanım bozukluğuna sahip olma olasılığında artış ile ilişkili bulunmuştur (22).

Opiyat kullanımı herhangi bir yaşta başlayabilir ama sıklıkla ergenliğin sonlarında ya da erken yirmili yaşlarda görülür. Yaygınlık yaşla birlikte azalır, bu durum 'maturing out' olarak adlandırılır (14). 29 yaşından küçük erişkinlerde yaygınlık en yüksek %0.82 iken 65 yaşından büyük erişkinlerde %0.09'a kadar düşer (19). 2013 yılı ABD verilerine göre son 12 ayda 12 yaş ve üstü ilk kez eroin kullanan 169.000 kişinin olduğu, 12-49 yaş arasındaki kişilerde eroin kullanımına başlama yaşının ortalama 24.5 olarak saptandığı belirtilmiştir (14).

Ülkemizde de madde bağımlılığının yaygınlığını belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığını saptamak için 2001 yılında 9 ilde (İstanbul, İzmir, Sivas, Diyarbakır, Adana, Mersin, Trabzon, Eskişehir, Kocaeli) 15-17 yaş grubunda 12.270 ortaöğretim öğrencisine anket uygulanmış, yaşam boyu eroin kullanım yaygınlığı %2.1 olarak bildirilmiştir (23). Görgülü ve ark. (24)

tarafından yapılan Trakya Üniversitesi'nde öğrenim gören 1385 öğrencinin dahil edildiği bir araştırmada eroin kullanım oranı %0.2 olarak saptanmıştır. İstanbul'da 1998 yılında 7849 lise ikinci sınıf öğrencisi ile yapılan araştırmada son bir yıl içinde en az bir kez eroin kullandığını belirtenlerin oranı %1.5, son bir ay içinde eroin kullananların oranı %1 olarak bulunmuştur (25). Kırklareli Üniversitesi'nde 2010-2011 bahar döneminde öğrenim gören 902 öğrencinin dahil edildiği bir araştırmada yaşam boyu en az bir kez eroin kullanım oranı %0.7 olarak bildirilmiştir (26).

Türkiye'de Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) desteğinde 2003 yılında 6 ilde (Adana, Ankara, Diyarbakır, İstanbul, İzmir, Samsun) yapılan araştırmada, 15-64 yaşları arasında afyon ve türevi maddelerin en az bir kere deneme oranının %0.05 olduğu ve ilk kez eroin kullanımının yaşının yaklaşık olarak 20 olduğu bulunmuştur (27).

Ülkemizde yapılan çalışmalar çoğunlukla tek merkezli ya da bazı alt gruplarla sınırlı kalmaktadır; bugüne kadar madde kullanım yaygınlığı alanında ülke genelini kapsayan herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Türkiye'de genel nüfusta yapılan en kapsamlı madde kullanım yaygınlığı çalışması 2011 yılında Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) tarafından yapılmıştır. Türkiye'yi temsilen kesitsel olarak seçilen, 25 ilden toplam 8045 kişinin dahil edildiği Türkiye'de Genel Nüfusta Tütün, Alkol ve Madde Kullanımına Yönelik Tutum ve Davranış Araştırması (TUBİM GPS Araştırması)'nda 15-34 yaş arası popülasyonda yaşam boyu eroin kullanma yaygınlığı %0.05 olarak belirtilmiştir (28).

Opiyat Bağımlılığının Etiyolojisi

Opiyat bağımlılığı kronik, tekrarlayan, biyopsikososyal bir bozukluktur. Bağımlılık yapıcı maddenin teşvik edici özellikleri, bireyin psikolojik gelişim süreçleri, biyolojik yapısı, genetik faktörler ve sosyokültürel etkenler bağımlılığın gelişmesinde rol oynayabilir. Psikodinamik kuram, bağımlı bireylerin psikoseksüel gelişimin oral dönemine gerilediği ve ego işlevlerinde yetersizlik olduğu üzerinde durmaktadır (29).

Bağımlılık riskini artıran etmenlerin genetik geçişi olduğuna dair veriler mevcuttur. Opiyat kullanım bozukluğu olanlarda genetik olarak opioid sisteminde hipoaktivite olabilir. Bu hipoaktivite sonucu oldukça az miktarda endojen opioid salınımı ya da endojen opioid antagonistlerinin yüksek miktarda olabileceği ileri sürülmüştür. Dopaminerjik ya da

noradrenerjik nörotransmitter sistemlerindeki işlevselliğin bozulması da opiyat bağımlılığı için biyolojik predispozan olabilir (14). Mü opioid reseptör geninin 118. pozisyonundaki polimorfizm opiyat ligandlara bağlanma yeteneğinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklik opiyat bağımlılığının oluşumunda rol oynayabilmektedir. Ağızdan alınan opiyatlar karaciğerde CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu enzimin işlev görmeyen iki alleleline sahip olgular opiyatları daha yavaş metabolize ederler. Bu özelliğe sahip olan olguların opiyat bağımlısı olma olasılıklarının daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (30).

Opiyat bağımlılığı insidansı sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara göre daha fazladır. Kentsel yaşantıda yoksulluğun artması opiyat bağımlılığını artırabilmektedir. Ayrıca ailede madde kullanım bozukluğu öyküsünün olması, heyecan arayışı, dürtüsellik, sosyal uyumsuzluk ve sorun çözme yöntemlerinin yetersiz olması gibi kişilik özellikleri de riski artıran diğer etkenlerdendir (13, 14).

Edirne'de lise öğrencilerinde madde kullanımı ve ebeveyn özelliklerini inceleyen 8483 lise öğrencisinin dahil edildiği bir araştırmada yaşam boyu eroin kullanım oranı %0.2 bulunmuştur. Aynı çalışmada yaşam boyu madde kullanım oranlarının aile yapısı, algılanan anne baba tutumları, aile içi ilişkiler, ebeveynlerin sosyoekonomik durumu ve ebeveynlerin madde kullanımı gibi aile ile ilişkili faktörlere göre değiştiği belirtilmiştir (31).

İstek

İstek (Craving), kişinin madde kullanımı için aralıklı olarak yoğun bir arzu duyması durumudur. Bu semptomun DSM-5 tanı ölçütlerine dahil edilmesi, madde kullanım bozukluklarının değerlendirilmesi ve tedavisi için önemli bir durum haline getirmiştir (32).

İstek yoksunluk semptomlarına, hedonik arzulara ve maddeyi hatırlatıcı faktörlere yanıt olarak oluşabilir (33). Stres faktörlerinin bağımlı kişilerde madde isteğini tetikleyebileceği belirtilmiştir. Bu durum olasılıkla stres yanıtında kortizol düzeylerinin artarak mezolimbik ödül sisteminde aktivite düzeyini artırması ile ilişkilidir (34).

Madde arayışı ile ilişkili temel biyolojik değişimler dopamin salınımında değişim, prefrontal kontrolde dengesizlik ve hiperaktif striatal-limbik yanıtlardır. Nörogörüntüleme çalışmaları ile bu bulgular desteklenmiştir; farklı klinik istek tablolarında hipokampus, insula ve ventral tegmental alan ile amigdala ve prefrontal bölgelerin aktivasyonu gösterilmiştir (32). Eroin bağımlıları ile yapılan bir çalışmada eroin ile ilgili hatırlatıcılara maruz kalmanın

ardından isteğin belirgin bir şekilde arttığı ve istek sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme bilateral nukleus accumbens, kaudat nukleus, sağ putamen ve sol anterior singulat kortekste aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (35). Eroin bağımlıları ile yapılan başka bir nörogörüntüleme çalışmasında amigdalanın madde isteğinde merkezi bir role sahip olduğu belirtilmiştir (36).

Yoksunluk tedavisinin ayaktan takibinde başarısızlık, tedaviye direnç ve nüks açısından yatkinlik oluşturan madde isteği için farmakolojik olmayan bir tedavi olarak egzersiz uygulaması denenebilir (37). Egzersizin, sigara ve diğer madde kullanım bozukluklarında istek ve yoksunluk belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (37-39). Ancak farklı egzersiz protokollerinin farklı yoğunluktaki uygulamaların etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dürtüsellik

Dürtüsellik; davranışın olumsuz sonuçlarını ihmal ederek, iç ya da dış uyaranlara karşı hızlı, planlanmamış tepkiler gösterme ve uzun dönem sonuçlara önem verme eksikliği olarak tanımlanabilir. Psikiyatrik tanısı olmayan bireylerde de dürtüsellik olabilir ancak kişilik bozuklukları, bipolar bozukluk ve madde bağımlılığı gibi bazı psikiyatrik bozukluklara sahip olanlarda dürtüsellik bulunma olasılığı daha yüksektir. Davranışsal engellenmenin olmaması bu bozuklukların tümünün bir öznesidir (40).

Araştırmalar, madde kullanım bozuklukları ve dürtüsellik arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (41-43). Üniversite öğrencileri arasında enerji içeceği tüketimi ve alkol kullanımı arasındaki ilişkileri inceleyen 2632 kişinin dahil edildiği bir çalışmada Barratt dürtüsellik ölçeği puanları daha yüksek olanlarda son bir yıl içinde enerji içeceği tüketiminin ve alkol kötüye kullanımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (44). Dürtüsellik düzeyinin yüksek olmasının madde kötüye kullanımına yol açabileceği, aynı zamanda madde kullanımının da dürtüsellik artırabileceği gösterilmiştir. Ek olarak yaş, cinsiyet, hormonal durum, çocukluk çağı travması, prenatal dönemde maddeye maruz kalma gibi genetik ya da çevresel faktörlerin de etkili olabileceği öne sürülmektedir (42). Madde bağımlılığı olan bireyler arasında da birden fazla maddeye bağımlı olanların, tek maddeye bağımlı olanlardan daha dürtüsel olduğu gösterilmiştir (40).

Madde bağımlılığı tedavisi gören bireylerde dürtüsellik nüks ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple dürtüsellik üzerindeki kontrolü sağlamanın nüksü azaltabileceği ve maddenin bırakıldığı dönemin daha uzun sürmesine destek sağlayabileceği fikri ileri sürülmüştür. Dürtüsellik azaltılması amacı ile tedavide atomoksetin (selektif norepinefrin geri alım inhibitörü) verilen ratlarda eroin ve kokain arama davranışının azaldığı gösterilmiştir (45).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan sıçanlarda egzersizin hiperaktivite, dürtüsellik ve nigrostriatal dopamin D2 reseptör ekspresyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada egzersizin beyindeki dopamin D2 reseptör ekspresyonunu artırarak hiperaktivite ve dürtüsellik azalttığı gösterilmiştir. Egzersizin bağımlılık tedavisinde davranışsal müdahalelere yardımcı olarak uygulanmasının potansiyel yarar sağlayacağı ve bu konuda daha fazla değerlendirmenin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (46).

Opiyat Bağımlılığı ve Depresyon/Anksiyete Birlikteliği

Madde bağımlılığında yüksek nüks oranları göz önünde bulundurulduğunda, tedavide önemli alanlardan birisinin komorbid psikiyatrik bozuklukların tedavisi olduğu görülmektedir. Madde bağımlılığı ile en sık birliktelik gösteren ve nüks riskini artıran psikiyatrik bozukluklar anksiyete ve depresyondur (47).

Eroin bağımlılarında I. eksen psikiyatrik komorbidite sıklığını inceleyen bir çalışmada; herhangi bir I. eksen tanısı alma oranı %67.1, herhangi bir afektif bozukluk tanısı alma oranı %50 ve herhangi bir anksiyete bozukluğu tanısı alma oranı %52.9 olarak saptanmıştır (48).

Madde bağımlılığı olan bireylerde, anksiyete ve depresyon belirtilerinin azaltılarak nüks riskinin düşürülmesi tedavinin öncelikli hedeflerinden biridir. Egzersiz ile anksiyete ve depresyon belirtilerinin azalması arasında ilişki olduğunu öne süren araştırmalar mevcuttur (38, 47, 49). Alkol ve madde bağımlılığı tedavisi gören yetişkinlerde yapılan bir araştırma sonucunda egzersizin, bağımlılarda anksiyete düzeyini düşürmede etkili olduğu ve depresyonda azalma ile yaşam kalitesinde artış gibi yararları olduğu görülmüştür (47). Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda egzersizin etkilerini araştıran 22 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, egzersizin yoksunluk belirtilerini, anksiyete ve depresyon belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (50).

OPIYAT BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ

İntoksikasyon Tedavisi

Opioid intoksikasyonu solunum depresyonu riski nedeniyle acil müdahale gerektirir tıbbi bir durum olup yapılacak ilk iş hava yolu açıklığını sağlamaktır. Trakeofaringeal sekresyonlar aspire edilmelidir. Opioid antagonisti verilene dek hasta mekanik olarak havalandırılmalıdır. Nalokson ve nalmefen olmak üzere kullanımı onaylanmış iki opioid antagonisti mevcuttur. Nalokson kısa yarı ömürlüdür (60-90 dk). Başlangıç dozu olarak 70 kg vücut ağırlığı için 0.8 mg intravenöz olarak uygulanır. Artmış solunum hızı ve pupillerde genişleme gibi iyileşme bulguları hızla gözlenmezse birkaç dakika aralıklarla tekrar uygulanabilir. Nalmefen uzun yarılanma ömrüne sahiptir (yaklaşık 10 saat). Başlangıç dozu 0.5-1 mg dozunda uygulanır ve etkileri intravenöz uygulamadan sonra dakikalar içerisinde başlar. Ancak nalokson veya nalmefen kullanılması hızlandırılmış opioid yoksunluğuna da yol açabilir (33).

Yoksunluk ve Sürdürüm Tedavisi

Opiyat yoksunluğunun tedavisi için endikasyon almış ajanlar metadon, LAAM ve buprenorfin'dir. ABD'de bu üç ilacın da kullanımına izin verilirken, ülkemizde sadece buprenorfin-nalokson kombinasyonunun kullanımı onay almıştır (33).

Metadon; opiyat bağımlılığı tedavisinde ilk kullanılan opioid agonistidir. Ayaktan ve yatan hastalarda kullanılabilir. Eroinin öfori etkisini engellemek için günde 80 ila 120 mg gerekli olabilir. Uzun etkili olduğundan günlük tek doz kullanımı yeterlidir. İlacın kendisinin de bağımlılık potansiyeli vardır. Kesildiği zaman yoksunluk belirtileri oluşur ancak eroine kıyasla daha hafif seyreder. Metadon idame tedavisi ile opiyat kullanımında belirgin azalma, HIV ve hepatit C gibi enfeksiyonlarda azalma, suça yönelik davranışlarda azalma ve psikososyal işlevlerde düzelme olduğu gösterilmiştir (14, 51).

L-alfa-asetilmetadol (LAAM) metadon gibi mü opioid agonistidir. İlk defa 1993 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından opiyat bağımlılığının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Haftada 3 gün 25-100 mg olarak kullanılır. Uzun QT intervalleri ve ölümcül aritmilere (torsades de pointes) yol açabildiği bildirildiğinden kullanımı sınırlandırılmıştır (33, 52).

Buprenorfin; 1980'li yıllarda kullanıma giren bir narkotik analjezik olup, 2002 yılında sublingual formu opiyat bağımlılığı tedavisi için onaylanmıştır. Metadondan en önemli farkı opiyat reseptörlerine parsiyel agonistik etkili olmasıdır. Düşük dozlarda metadon benzeri etki gösterirken yüksek dozlarda naltrekson benzeri etki göstermektedir (53). Monoterapi ve nalokson içeren kombinasyon formları mevcuttur. Buprenorfine nalokson eklenmesi ile kötüye kullanımının engellenmesi hedeflenmiştir. Kombinasyonun enjekte edilerek kötüye kullanılması halinde kişide ya yoksunluk belirtileri ya da azalmış buprenorfin etkisi gözlenecektir. Ülkemizde sadece buprenorfin içeren preparatlar bulunmamaktadır. 2010 yılından beri buprenorfin nalokson kombinasyonu kullanılmaktadır. Kombinasyon formunda buprenorfin/nalokson oranı 4/1'dir (2/0.5 mg ve 8/2 mg'lık tabletler). Tedaviye başlanmadan önce hasta opiyat kullanımını bırakmış ve erken yoksunluk belirtilerini yaşıyor olmalıdır. Başlangıç dozu olarak 4 mg önerilmektedir. Bu dozdan iki saat sonra gerekirse 4 mg ek doz uygulanabilir ve yoksunluk belirtileri devam ediyorsa sonraki iki gün içerisinde doz 12-16 mg'a çıkılabilir. Buprenorfin ile alkol ve benzodiazepinlerin aynı anda kullanımının kontrendike olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (54-56). Ayrıca Mayıs 2016'da FDA tarafından buprenorfinin subdermal implant formu onaylanmıştır. İmplant formu ile buprenorfinin altı ay boyunca düzeyinin sabit tutulduğu belirtilmiştir (57).

Opiyat yoksunluğunda semptomatik tedavi, naltrekson, $\alpha 2$ agonistler (klonidin ve lofeksidin) ve psikososyal tedavi yaklaşımları da diğer tedavi seçenekleridir.

Semptomatik tedavi; opiyat yoksunluğu için alternatif tedavi seçenekleri olmadığında ya da hastanın yoksunluk bulgularının şiddetine göre diğer tedavilere ek olarak uygulanabilir. Kas ve eklem ağrıları için ibuprofen 6-8 saatte bir 600-800 mg/gün ya da naproksen sodyum 2x500 mg/gün, anksiyete ve uykusuzluk için hidroksizin 25-50 mg/gün, bulantı ve kusma için promethazin, diyare için loperamid tercih edilebilir (54).

Naltrekson; opiyat antagonistidir. Öfori yapmaz. Etkisine tolerans gelişmez, bağımlılık yapmaz ve kesildiğinde yoksunluk belirtilerine yol açmaz. Naltrekson başlamadan önceki son 7-10 gün içinde hastanın opiyat agonisti almamış olması gerekir. Aksi takdirde naltrekson opiyatların reseptörlerden hızlıca ayrılmasını sağlayarak, ani ve şiddetli yoksunluk belirtilerine neden olur. Naltrekson günde 50 mg veya haftada iki kez 200 mg'a kadar verilebilir. En önemli yan etkisi hepatotoksisite olup 300 mg/gün gibi yüksek dozlarda gözlenir (34, 53). Naltreksonun enjeksiyon formu da mevcuttur (58).

Klonidin ve lofeksidin $\alpha 2$ agonist etkili ilaçlardır. Opiyat yoksunluğunda ortaya çıkan lokus seruleus hiperaktivitesini baskılayarak yoksunluk sendromu belirtilerini azaltır. Klonidinin başlıca yan etkileri hipotansiyon, bradikardi ve sedasyondur (52). Lofeksidinin hipotansiyon yan etkisi klonidinden daha az olduğundan daha yaygın kullanılmaktadır (33) .

Opiyat bağımlılığı tedavisinde psikososyal tedaviler kapsamlı bir tedavi planının etkili bileşenleridir. Bu amaçla davranışçı terapi, bilişsel davranışçı terapi, psikodinamik psikoterapi, aile ve grup terapisi, kendine yardım grupları (Adsız Narkotikler) ve sosyal beceri eğitimi kullanılabilir (59).

MADDE BAĞIMLILIĞI VE EGZERSİZ

Günümüzde bağımlılık tedavisinde çeşitli ilaç tedavileri ve terapi seçenekleri mevcuttur. Bununla birlikte tedavi sırasında yoksunluk belirtilerinin azaltılması ve tedavi sonrasında nüksleri engellemek için çeşitli çözümler üretilmeye çalışılmaktadır. Egzersiz, bağımlılık sürecinin hem erken hem de geç aşamalarında yer alan sistemleri hedefleyen ve ikincil yararları (diyabetin ve obezitenin önlenmesi, koroner kalp hastalıklarının önlenmesi gibi) sahip olan, bağımlılık için ümit verici farmakolojik olmayan bir uygulamadır (50, 60-63). Epidemiyolojik çalışmalar, fiziksel aktivite düzeyleri ile madde kullanımı arasındaki negatif ilişki olduğunu göstermektedir (60, 63).

Aerobik egzersizin madde bağımlılığı tedavisine ek olarak uygulanabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada orta şiddette egzersiz programına katılanlarda nüks olasılığı katılmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (64). Esrar bağımlısı 12 hasta ile yapılan bir çalışmada 30 dakika koşu bandında 10 seanslık egzersiz programı uygulanmış ve günlük esrar kullanımı ile madde isteğinde azalma saptanmıştır (65). Egzersizin madde kullanım bozukluğu üzerindeki olumlu etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Tekerlek çevirme egzersizinin morfin bağımlısı yapılan ve yoksunluk dönemindeki farelerde kaygı düzeylerini azalttığı (66), kokain bağımlısı yapılan farelerde de yoksunluk dönemi süresince prefrontal kortekste gelişen kokain arama ile ilişkili nöroadaptasyonların artmasını engelleyerek nüksü azaltabildiği gösterilmiştir (67). Ayrıca klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, erken yoksunluk döneminde başlatılan egzersiz programlarının iyileşme sırasında daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (60).

Birçok çalışma ümit vaat eden sonuçlara işaret ederken, Zschucke ve ark. ları (68) pek çok çalışmanın örneklem boyutunun küçük olduğunu, çalışmadan ayrılma oranlarının yüksek olduğunu ve bu durumun istatistiksel güçlerini kısıtladığını belirtmiştir.

Egzersiz madde kullanımını azaltma üzerine olan etkileri tam olarak açıklanamasa da bu konuda bir takım görüşler öne sürülmüştür. Öne sürülen potansiyel etki mekanizmalarından en önemlileri; mesolimbik yolun aktivasyonunu sağlayarak ödül sistemini uyarması, striatal dopamin reseptör defisitlerinin iyileştirilmesi (69), ve madde kullanım döngüsünü devam ettirebilecek depresyon ve anksiyete gibi komorbiditelerin eş zamanlı olarak azaltılmasıdır (61). Egzersiz aynı zamanda striatumdaki glutamati da azaltır, bu da kronik madde maruziyetini takiben glutamaterjik reseptörlerin aşırı uyarılmasına karşı koruyucu olabilir (63).

Günümüzde egzersizin madde bağımlılığı tedavisinde yararlı bir seçenek olduğu genel olarak kabul görse de ne tür egzersizin yararlı olduğu ve hangi şiddette yapılması gerektiği konusunda halen belirsizlik bulunmaktadır (70).

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (High Intensity Interval Training-HIIT) kişinin maksimuma yakın efor sarf ederek kalp hızının %80-100'ü arasında artırıldığı kısa, aralıklı yoğun aktivite dönemleri ile istirahat veya düşük yoğunluklu egzersiz dönemlerini birlikte içeren bir egzersiz tipidir (71, 72).

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz 1970'li yıllarda Wingate test protokolünün geliştirilmesi ile kullanılmaya başlanmıştır. Wingate protokolü çalışmalarda en yaygın kullanılan HIIT metodudur (73). Bu protokol kişilerin 30 saniye süre ile en yüksek mekanik gücü sağlayacak şekilde vücut ağırlığına dayanan sabit yüke karşı bisiklet ergometresinde maksimal pedal çevirmeleri esasına dayanır. Uygulanan test süresince anaerobik performans hakkında bilgi edinmemizi sağlayan ölçümler otomatik olarak beş saniyede bir kaydedilir (74). Bu 30 saniyelik yüksek yoğunluklu bisiklet aktivitesinin devamında 4 dakikalık dinlenme periyodu yer alır ve bu döngü her seansta 4-6 kez tekrar edilmektedir. Bu şekildeki aralıklı egzersizlerin haftada üç kez tekrarlanması ile HIIT protokolü bir antrenman metodu haline gelmiştir. Seans başına 2-3 dakikalık yüksek yoğunluklu bir egzersiz ve 15-25 dakikalık düşük yoğunluklu egzersiz ile tamamlanır ve bu da zaman açısından etkili bir

egzersiz yöntemidir (73). HIIT, fiziksel aktivite düzeylerinin artırılmasında önemli bir adım olabilir, çünkü zamanın kısıtlı olması düzenli olarak fiziksel aktivite için büyük bir engel olarak görülmüştür ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (75).

Günümüzde kardiyorespiratuvar ve metabolik fonksiyonlar ile aerobik ve anaerobik kapasiteyi iyileştirmenin en etkili yollarından biri olan HIIT Wingate protokolü dışında Tabata stili, Gibala stili, Timmon stili, Peter Coe tipi, Dairesel ağırlık antrenman, koşu, yürüme, yüzme gibi çeşitli metotlar ile de uygulanabilmektedir (76-78). HIIT metodu planlanırken yüklenme yoğunluğu, süresi, set sayısı, setler arası süre ve tekrar sayısı göz önünde bulundurulur. Bu değişkenlerden herhangi birinin değiştirilmesi egzersize verilen fizyolojik cevabı etkileyebilir (77).

Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Fizyolojik Etki Mekanizması

Yüksek yoğunluklu egzersiz kaslarda mitokondrial biyogenezin ana düzenleyicisi olan PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) reseptör aktivasyonunu etkilemektedir. PGC-1 α aktivasyonunun artmasıyla birkaç mitokondriyal genin mRNA ekspresyonu artar, mitokondrial adaptasyon süresi hızlanır, daha fazla enerji üretilmesi ve böylece iskelet kas oksidasyon kapasitesinde artış ile maksimal aktivite düzeyinin gelişmesi sağlanır (79). Ayrıca AMPK (AMP-activated protein kinase) ve p38 mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) aktivasyonunu hızlandırır (79, 80). Kanıtlar, egzersiz yoğunluğunun PGC-1 α aktivasyonunu etkileyen ana faktör olduğunu göstermektedir (81). HIIT uygulamasının oksidatif kapasiteyi, antioksidan defansı ve endotel fonksiyonları geliştirdiği de bildirilmektedir (77).

EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE KORTİZOL İLİŞKİSİ

Kortizol, psikolojik veya fizyolojik strese yanıt olarak adrenal korteks tarafından salgılanan bir glukokortikoid hormondur. Egzersiz, dolaşımdaki kortizol seviyelerini büyük ölçüde değiştirdiği bilinen bir stresördür. Egzersize yanıt olarak, hipotalamus tarafından salınan CRH (Kortikotropin salgılatıcı hormon) anterior hipofizi aktive ederek ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salınımını stimüle eder ve ACTH da kortizol salgılanması için adrenal korteksi uyarır. Bu döngüye hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen denir. Kortizol salgılanması negatif geri bildirimle düzenlenir. Artan ACTH ve/veya kortizol seviyeleri, CRH

sekresyonunu azaltmak için hipotalamusu uyarır. Egzersiz, HPA eksenine bir uyarıcı olarak etki ederek dolaşımdaki kortizol seviyelerinde önemli artışlara neden olabilir. Kortizol seviyeleri egzersiz yoğunluğu ile orantılı olarak artar, ancak literatürde HPA ekseninde kortizol cevabının provoke edilmesi için gerekli minimum egzersiz yoğunluğu ile ilgili bazı belirsizlikler mevcuttur (82).

Klinik çalışmalar stresin, madde bağımlılığı olan kişilerde nüks riskini artıran önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Maddelere kronik maruziyet, strese HPA eksen yanıtını bozabilir. Eroin bağımlılığı olan bireylerde, dolaşımda düşük kortizol ve adrenokortikotropin düzeyleri gösterilmiştir (83-85).

Stresin madde isteği ve madde arama davranışını artırdığı bilinmektedir, ancak stres hormonu kortizolün bu etkilere aracılık edip etmediği bilinmemektedir. Eroin bağımlılarında yoksunluk sendromunda istek ve yoksunluk semptomları ile ilişkili olarak stres reaktivitesi oluşmakta ve kortizol düzeylerinde artış gözlenmektedir. Opioid agonistlerinin kortizol düzeylerini azalttığı, aşerme düzeylerini ve amigdala aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Öte yandan kortizol uygulamasının bağımlılıkla ilişkili belleği azaltabileceği ve böylelikle madde isteğini azaltabileceği görüşü öne sürülmüştür. Bu etkiyi araştıran bir çalışmada düşük dozda eroin alan hastalarda kortizol uygulamasının isteği azalttığı, ancak orta veya yüksek dozda eroin alan hastalarda etkili olmadığı gösterilmiştir (86).

EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE IGF-1 İLİŞKİSİ

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1); kas hipertrofisini uyararak, beyindeki nöronal büyüme ve farklılaşmaya katılan, yaklaşık 70 amino asitten oluşan tek zincirli polipeptittir (87, 88). IGF-1, GH (Growth Hormon) uyarısı ile karaciğerden dolaşıma salınır. Dolaşımda çeşitli plazma proteinlerine bağlanarak hücre büyümesini, protein sentezini ve diğer anabolik yanıtları uyarır (89).

Akut egzersizin dolaşımdaki IGF-I seviyelerinde artışa yol açtığı bilinmekle birlikte, çok kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz sonrasında da IGF-I düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (87). Egzersiz sonrası hem periferde hem de beyinde IGF-1 seviyeleri artar. Periferel IGF-1'in beyindeki plastisite mekanizmalarını değiştirebilen büyüme faktörü kaskadlarını başlattığı düşünülmektedir. Egzersiz, hücrelerin nöronal farklılaşmasını destekleyen ve hipokampal BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) gen ekspresyonunu

arttıran bir faktör olan IGF-1'in beyne alımını artırır (88). Hayvan çalışmaları, fiziksel aktivitenin BDNF ve IGF-1 tarafından düzenlenen nörosit neogenezi, uzun süreli potensiyalizasyon ve uzun süreli nöroplastisite ile sonuçlandığını göstermiştir (90).

Direnç egzersizleri; doğrudan veya nörotrofinler, büyüme faktörleri (örneğin; IGF-1) gibi dolaylı mekanizmalar yoluyla antidepresan etki sağlayabilir. IGF-1, egzersiz ile kas hipertrofinin uyarılmasında önemli bir faktördür, aynı zamanda bilişsel işlevsellikle ilişkili nöral olaylarda da gereklidir. IGF-1'in serebral uygulamasının kemirgenlerde antidepresan etkileri olduğu bildirilmiştir. 24 haftalık yüksek dirençli egzersiz programının uygulandığı bir araştırmada egzersiz ile serum IGF-1 konsantrasyonlarında artış, duygudurum ve anksiyete semptomlarında düzelme gözlenmiştir (91).

Egzersizin GH/IGF-1 sistemi üzerinde önemli bir etkisi olduğu iyi bilinmektedir, fakat farklı egzersiz yoğunluklarının bu sistem üzerine etkileri hakkında veriler sınırlıdır (8). Bu nedenle, farklı tipte egzersiz uygulamalarından sonra GH/IGF-1 değişikliklerinin değerlendirilmesinin, uygun egzersiz yoğunluklarının belirlenmesinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (92).

Kronik morfin uygulamasının sıçan beyinde ventral tegmental alanda IGF-1 seviyesini azalttığı gösterilmiştir (93). Morfinin neden olduğu hücre hasarının GH tarafından tersine çevirebildiğine dair gözlemler doğrultusunda; opiyatların, alkolün veya uyarıcı maddelerin bağımlılarda neden olduğu hücre hasarının tedavisine yönelik olarak GH/IGF-1'in potansiyel kullanımını tartışılmaktadır (94).

EROİN BAĞIMLILARINDA EGZERSİZ İLE İNTERFERON (IFN)- γ İLİŞKİSİ

İnterferon-gama (IFN- γ), makrofajların güçlü bir aktivatörü olup hücre aracılı savunma mekanizmalarının uyarılmasından sorumlu primer sitokinler arasındadır. Proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir, viral enfeksiyonlara karşı direncin artmasını sağlar. Doğal öldürücü hücreler (Natural Killer-NK hücreleri), CD4+ T yardımcı hücreleri ve CD8+ T sitotoksik hücreleri tarafından üretilir (95).

Egzersizin lokal ve sistemik sitokin üretimi ile bağışıklık fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği ancak sonuçların genellikle çelişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Egzersiz programından sonra IFN- γ seviyelerinde değişiklik saptamayan (96) ya da artma (97) veya azalma (98) olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bu değişikliklerin nedeninin, uygulanan egzersiz programlarının yoğunluk, sıklık ve süresindeki farklılıklara; dahil edilen hasta popölasyonlarındaki heterojen dağılıma ve tercih edilen analiz yöntemlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünölmüştür (99).

Eroin kullanımı, lenfositler ve makrofajlar üzerinde bulunan opioid reseptörlerini doğrudan aktive ederek veya merkezi sinir sistemi üzerinden dolaylı olarak etki ederek çeşitli immünosüpresif etkiler üretir. Sonuç olarak, eroin bağımlıları arasında HIV, hepatit B ve C gibi enfeksiyon hastalıkları, endokardit ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar yaygındır. Eroinle tedavi edilen deney hayvanlarında veya eroin bağımlılarında NK hücre aktivitesinin, lenfosit proliferasyonunun ve immün hücrelerin azaldığı bildirilmiştir. 18-45 yaş arası 65 eroin bağımlısının dahil edildiği bir çalışmada 12 haftalık eroin yoksunluğu sırasında IFN- γ seviyesinin çalışma sonunda dahi normal düzeeye gelmediği gösterilmiştir (100).

Bağımlı yapılan farelerde morfin yoksunluğundan sonraki 24 ila 48 saat arasında anlamlı bir immünosüpresyon olduğu gösterilmiştir (101). 72 saat boyunca morfin ile kronik olarak tedavi edilen farelere 24 saatlik bir yoksunluk periyodu uygulandığında, IFN- γ düzeyinde düşme olduğu gösterilmiştir (102).

EROİN BAğIMLILARINDA EGZERSİZ İLE İNTERLÖKİN (IL) -17 İLİşKİSİ

İnterlökin-17 (IL-17), proinflamatuvar bir sitokindir. Asıl işlevi mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunması olmakla birlikte otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. Fazla üretimi, aşırı inflamasyon ve doku zedelenmesi ile sonuçlanabilmektedir (103). IL-17'nin üretimi esas olarak TH17 hücreleri tarafından yapılırsa da makrofajlar, dendritik hücreler ve NK hücrelerinden de salınabildiği gösterilmiştir. IL-17 tarafından indüklenen gen ürünleri arasında sitokinler (IL-6, granölösit-koloni uyarıcı faktör, tümör nekroz faktörü- α), kemokinler, akut faz proteinleri ve antimikrobiyal proteinler (defensinler, müsinler) yer alır (104).

Egzersizin IL-17 düzeyleri üzerine olan etkileri araştırmalarda değişkenlik göstermektedir. Kısa anaerobik egzersizin IL-17 düzeyi üzerinde etkisi gösterilmemiştir (7). Bir başka çalışmada ise tek bir seans şiddetli egzersizin sıçanlarda IL-17 üretimini artırdığı

gösterilmiş; serum veya plazma IL-17 seviyesinin, iskelet kaslarında akut egzersize bağlı inflamasyonu belirlemek için yararlı bir biyokimyasal belirteç olabileceği belirtilmiştir (105).

Morfin yoksunluk sendromu döneminde bağışıklık sisteminin zayıfladığı gösterilmiştir. Morfin bağımlı sıçanlarda 8 hafta boyunca uygulanan orta yoğunluklu egzersizin IFN- γ düzeylerini artırdığı ve serum IL-17 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak egzersizin IL-17 tarafından uyarılan inflamasyonun olumsuz etkilerinde azalma sağlayabileceği, orta yoğunluklu egzersizin morfin yoksunluk sendromu sırasında bağışıklık sisteminin işlevini geliştirebileceği öne sürülmüştür (106).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM)'nde opiyat kullanım bozukluğu tanısıyla yatarak tedavi gören bireylerde bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programı uygulamasının depresyon, anksiyete, madde isteği ile kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2017 tarih ve 08/23 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek 1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 11.07.2017 tarih ve 2017/10 sayılı toplantısında 2017/139 proje numarası ile desteklenmesine karar verilmiştir (Ek 2).

Örnekleminizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı AMATEM servisinde 01.05.2017-01.05.2018 tarihleri arasında opiyat kullanım bozukluğu tanısıyla yatarak tedavi gören, idrar tetkikinde opiyat pozitif olarak tespit edilen erkek hastalar oluşturmuştur. AMATEM servisimizde az sayıda kadın hastanın yatarak tedavi görmesi sebebi ile araştırma süresince istatistiksel analiz için yeterli sayıda kadın gönüllüye ulaşılamayacağı düşünüldüğünden sadece erkek gönüllüler dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara araştırma süreci anlatılmış olup, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı olarak onayları alınmıştır (Ek 3).

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-45 yaş arası erkek hastalar.
2. Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Beşinci Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) tanı ölçütlerine göre opiyat kullanım bozukluğu olanlar.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre opiyat ve tütün kullanım bozukluğu dışında tedavi gerektirecek psikiyatrik bozukluğu olanlar.
2. Çalışmanın yönergelerini anlamada zorluk oluşturabilecek zeka geriliği, ilaç/madde kullanımı veya başka bir tıbbi durumdan kaynaklanan bilişsel bozukluğu olanlar.
3. Hipertansiyonu ve/veya kalp hastalığı (hipertrofik kardiyomiyopati, aritmi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği vb.) olanlar.
4. Kas-iskelet sistemi hastalığı olanlar.
5. Kronik renal hastalık tanısı ya da şüphesi olanlar.
6. Dislipidemisi olanlar (Trigliserid>300 mg/dl).
7. Aktif enfeksiyonu olanlar.
8. Anne ya da babası 55 yaş altında kardiyak problemler nedeniyle vefat etmiş olanlar.
9. Astrand testine göre $VO_2 \max < 20$ ml/kg/dk olanlar.

Egzersiz programı öncesi yapılan bazal ölçümler ve değerlendirmeler

Araştırmamıza dahil edilen tüm katılımcıların anamnezleri detaylı bir şekilde alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Araştırma sırasında katılımcıların güvenliklerini sağlayabilmek ve araştırma sonuçlarını değerlendirmede farklılık oluşmasını önlemek amacıyla tedavi programının 3. gününde istirahat kan basıncı, istirahat elektrokardiyografisi, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ oranları ve sportif performansları spor fizyolojisi laboratuvarında değerlendirilmiştir. Katılımcılardan değerlendirme saatinden önceki son 2 saatte ağır bir yemekten, kafein ve nikotinden kaçınmaları istenmiştir.

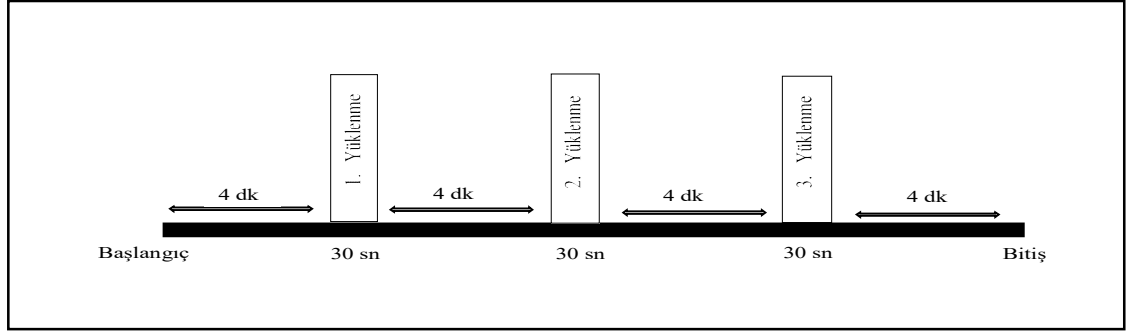
Katılımcıların sportif performansı bisiklet ergometresinde yapılan Astrand testi ile değerlendirilmiştir. Astrand testi; kalp hızı maksimumun altındaki düzeylerde tutularak, kişinin 6 dakika boyunca bisiklet egzersizi yapması ile maksimum oksijen tüketiminin (VO_2 max.) indirekt olarak belirlendiği bir testtir. Test sürecinde katılımcılar 50 rpm'de 600 kpm/dk'lık yük ile 6 dakika bisiklet ergometresi testine tabi tutulup kalp atım hızı her dakika kaydedilmiştir. 5. ve 6. dakikalardaki kalp atım hızlarının değeri ile uygulanan yük Astrand-Rhyming nomogramında birleştirilerek VO_2 max. değeri (ml/kg/dk) hesaplanmıştır. Katılımcı testi sonlandırmak istediğinde veya maksimum kalp atım hızına (220-yaş) ulaştığında test sonlandırılmıştır (107, 108).

Dahil edilme ve dışlama kriterleri ile katılımcıların egzersiz öncesi bazal ölçümleri göz önünde bulundurularak araştırmaya 22 kişi dahil edilmiş olup egzersiz programına katılım motivasyonlarına göre 11 kişi egzersiz grubu ve 11 kişi kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Egzersiz programına tedavinin 5. gününde başlanmıştır.

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının uygulanması

Egzersiz protokolü spor fizyolojisi laboratuvarında Monark 894-E bisiklet ergometre ile yapılmıştır. Egzersizin başlangıcında katılımcılar ısınma için 4 dakika boyunca 30 W ile pedal çevirmişlerdir. Yüklenme egzersizi sırasında; yağsız vücut ağırlığının kilogramı başına 0.050 kg'lık sabit yüke karşı 30 sn süreyle pedal çevirmişlerdir. Yüklenme sonrasında, 4 dakika 30 W ile pedal çevirerek dinlenme uygulanmıştır. 30 sn yüklenme ve 4 dk dinlenme şeklinde 3 kez tekrarlanarak egzersiz programı uygulanmıştır (109). 1 seans egzersiz programı uygulaması Şekil 1'de gösterilmiştir. Katılımcılar her bir seans sonrası 3 gün dinlenme olacak şekilde tedavi süreci boyunca 5 seans egzersiz yaparak tedavi programının 21. gününde tamamlamışlardır.

Egzersiz grubundaki 11 katılımcıdan 4 tanesi 1. seans sonrası egzersiz programından ayrılmıştır. 4 katılımcının 2'si kendi isteği ile ayrılmış olup bir kişi göğüs hastalıkları uzmanı tarafından beta agonist tedavi önerildiğinden bir kişi de egzersiz programından bağımsız olarak kas zedelenmesi geçirdiği için egzersiz grubundan çıkarılmıştır.



Şekil 1. 1 seans HIIT egzersizinin uygulanması

İşlem

Egzersiz programına dahil edilen grupta tedavinin 5. günü ilk egzersiz seansı öncesi dinlenme durumunda ve egzersizden sonraki ilk 5. dakikada, tedavinin 21. günü son egzersiz seansı öncesi dinlenme durumunda ve egzersizden sonraki ilk 5. dakikada 5'er cc venöz kan örneği alınmıştır. Egzersiz programına dahil edilmeyen grupta da tedavinin 5. ve 21. günü 5 cc venöz kan örneği alınmıştır. Egzersiz seansları saat 10.00-11.00 arasında uygulanmış olup hem egzersiz grubunun hem de kontrol grubunun kan örnekleri bu saat aralığında alınmıştır. Araştırma sırasında alınan kan örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında 3000 G kuvvetinde 15 dk santrifüj edilerek ve -80 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri fizyoloji laboratuvarında IGF-1 (Elabscience, USA), INF- γ (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) ve IL-17 (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kit protokolüne göre çalışılmış; 450 nm dalga boyunda okutulularak düzeyleri ölçülmüştür. Kortizol düzeyleri ise Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm katılımcılara tedavi programının 1. gününde tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Bu form ile doğum yılı, medeni durumu, eğitim süresi, çalışma durumu, sigara kullanım öyküsü, alkol, opiyat ve opiyat dışı madde kullanım öyküsü, alkol ve madde kullanımını

bırakmak için tedavi öyküsü, ruhsal bozukluk öyküsü, ek tıbbi hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve tedavi sırasında kullanılan ilaçlar kaydedilmiştir (Ek 4).

Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ)

Dürtüsellik yapısının değerlendirilmesinde kullanılan; plan yapmama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüselligi olarak üç alt boyutu olan, 30 soru ve dörtlü likert tipi yanıtlardan oluşan, hastanın bildirimine dayalı bir ölçektir (Ek 5). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında Güleç ve ark. (110) tarafından yapılmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara tedavi programının 1. gününde BDÖ uygulanmış, egzersiz ve kontrol grubunun dürtüsellik puanları karşılaştırılmıştır.

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)

Bağımlılığın boyutlarını ve bağımlılığın şiddetini ölçen, bağımlılıkla ilgili olabilecek bazı ruhsal durumları ve kişisel özellikleri değerlendiren, 58 sorudan ve 11 alt ölçekten oluşan hastanın bildirimine dayalı bir soru formudur (Ek 6). İlk 37 soru 0-4 puan, sonraki 21 soru 0-2 puan arasında değerlendirilir. Alt ölçekler; madde kullanım özelliklerini, bağımlılık tanı ölçütlerini, madde kullanımının kişinin yaşamına etkisini, madde kullanımı için şiddetli isteği, madde kullanımını bırakma motivasyonunu, öfke kontrol yetersizliğini, güvenli davranış eksikliğini, heyecan arama davranışını, dürtüsellik, depresyon ve anksiyete düzeylerini ölçmektedir. Ögel ve ark. (111) tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara tedavi programının 1. gününde BAPİ uygulanmış, egzersiz ve kontrol grubunun puanları karşılaştırılmıştır.

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiş, 17 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir (Ek 7). Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığı sorgulanır ve yapılan derecelendirilmelerin toplanmasıyla (0-53 arası) toplam puan elde edilmektedir. 14 puan ve üzeri depresyon belirteçidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve ark. (112) tarafından yapılmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara tedavi programının 1. ve 21. gününde HAM-D ölçeği uygulanmış

olup egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi başlangıcı ile sonundaki değişim puanları karşılaştırılmıştır.

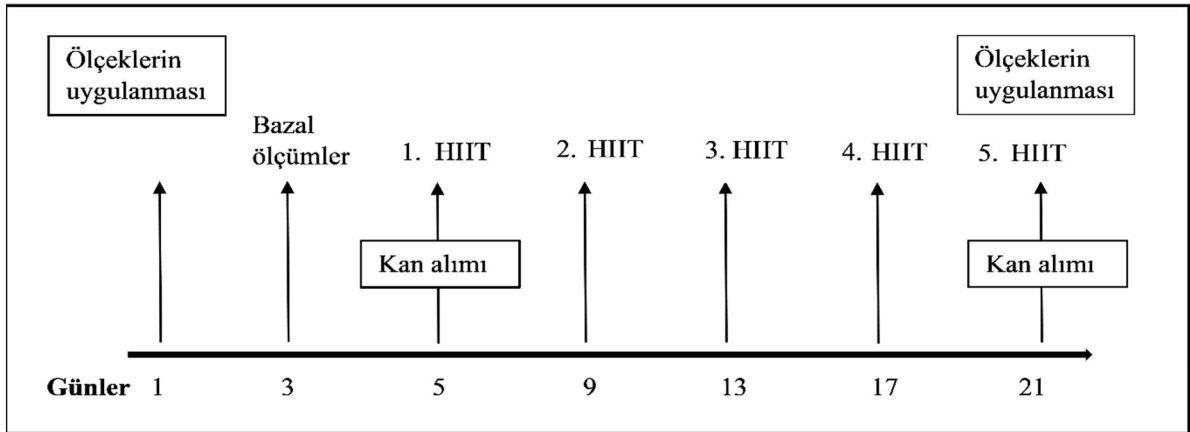
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Anksiyetenin fiziksel ve psikolojik semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş, 14 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir (Ek 8). Her madde 0-4 arasında puanlanır. 0-5 puan anksiyete yok, 6-14 puan minör anksiyete, 15 puan ve üstü major anksiyete olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Yazıcı ve ark. (113) tarafından yapılmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara tedavi programının 1. ve 21. gününde HAM-A uygulanmış olup egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi başlangıcı ile sonundaki değişim puanları karşılaştırılmıştır.

Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ)

Penn Alkol Aşerme Ölçeğinin alkol dışı madde kullanan bağımlılar için yapılan uyarlamasıdır. 5 maddeden oluşur ve her madde 0-6 arasında puanlanır (Ek 9). Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2011 yılında Evren ve ark. (114) tarafından yapılmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara tedavi programının 1. ve 21. gününde MAÖ uygulanmış olup egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi başlangıcı ile sonundaki değişim puanları karşılaştırılmıştır.

Tüm çalışma dizaynı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Çalışma dizaynı

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmamızdan elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22.0 (Lisans No: 10240642) kullanılarak yapıldı. Sonuçlarda ölçümsel veriler aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Niceliksel değerlerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasında normal dağılıma uyan nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Grupların tedavi başlangıcı ve sonundaki değişim faktörlerinin karşılaştırılmasında Quade's Rank ANCOVA testi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı AMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören 22 eroin bağımlısı erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11'i egzersiz programına katılırken 11 kişi de kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 27,1±6,2 (en düşük 21, en yüksek 42) idi. Grupların ortalama yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ değerleri ve Astrand skorları (ml/kg/dk) benzerdi (p>0,05). Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların yaş, antropometrik ölçümler ve Astrand skoru açısından karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların yaş, antropometrik ölçümler ve Astrand skoru açısından karşılaştırılması

	Egzersiz grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	Toplam (n=22)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	27,0±7,3	27,1±5,2	27,1±6,2	0,270
Boy (kg)	177,6±5,0	176,0±4,6	176,8±4,8	0,857
Kilo (cm)	69,0±8,1	67,6±6,7	68,3±7,3	0,394
VKİ (kg/m²)	21,8±2,2	21,8±2,1	21,8±2,1	0,568
Yağ (kg)	5,8±3,9	6,3±3,3	6,1±3,5	0,438
Yağ yüzdesi (%)	8,1±4,7	9,1±4,2	8,6±4,4	0,588
Astrand skoru	36,2±8,4	33,8±8,0	35,0±8,1	0,930

Bağımsız grup t testi. **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların medeni durum, eğitim durumu ve çalışma durumuna göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların sosyodemografik verileri

		Egzersiz grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=11)		Toplam (n=22)		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Medeni durumu	Evli	2	18,2	1	9,1	3	13,6	0,822
	Bekar	8	72,7	9	81,8	17	77,3	
	Boşanmış	1	9,1	1	9,1	2	9,1	
Eğitim durumu	İlköğretim	8	72,7	7	63,6	15	68,2	0,420
	Lise	2	18,2	4	36,4	6	27,3	
	Üniversite	1	9,1	0	0	1	4,5	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	5	45,5	3	27,3	8	36,4	0,638
	Düzensiz çalışıyor	2	18,2	2	18,2	4	18,2	
	Düzenli çalışıyor	4	36,4	6	54,5	10	45,5	

Ki-kare testi.

Araştırmaya katılan 22 hastanın tamamı sigara kullanıyordu. Günlük sigara kullanım miktarı egzersiz grubunda $13,7 \pm 9,1$ adet iken kontrol grubunda $14,9 \pm 7,5$ adet idi. Egzersiz grubundaki hastaların 3'ü (%27,3), kontrol grubundaki hastaların da 3'ü (%27,3) alkol kullanıyordu. Alkol kullanan katılımcıların tamamında kullanım sıklığı haftada 1 günden azdı. Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların geçen ay içindeki opiyat kullanım sıklığı incelendiğinde tamamı hergün kullanıyordu. Opiyat kullanımına başlama yaşı tüm grupta $18,9 \pm 3,6$, egzersiz grubunda $17,9 \pm 2,8$, kontrol grubunda ise $19,8 \pm 4,1$ idi. Düzenli opiyat kullanım süresi $7,3 \pm 5,5$, egzersiz grubunda $7,6 \pm 5,9$, kontrol grubunda $7,0 \pm 5,3$ yıl idi. Egzersiz grubundaki hastaların tamamı inhalasyon yoluyla, kontrol grubundaki hastaların 7'si (%63,6) inhalasyon, 2'si (%18,2) enjeksiyon, 2'si (%18,2) hem inhalasyon hem de enjeksiyon yoluyla opiyat kullanıyordu. Egzersiz grubundaki hastaların 4'ünde (%36,4), kontrol grubundaki hastaların da 4'ünde (%36,4) opiyat kullanımını bırakmaya dair tedavi öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında opiyat

kullanım sıklığı, opiyat kullanımına başlama yaşı, düzenli opiyat kullanım süresi, opiyat kullanım yöntemi, opiyat kullanımını bırakmaya dair tedavi öyküsü sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların geçen ay içinde opiyat dışında madde kullanım sıklığı incelendiğinde egzersiz grubunda 3 kişi (%27,3), kontrol grubunda 2 kişi (%18,2) haftada bir günden az olmak üzere esrar veya sentetik kannabinoid kullanımı olduğunu bildirdi. Gruplar arasında opiyat dışı madde kullanım sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Eşlik eden ek tıbbi hastalık öyküsü egzersiz grubunda bulunmazken kontrol grubunda 2 kişide (1 kişide hepatit B, 1 kişide hepatit C) mevcuttu. Hastalarda ruhsal bozukluk öyküsü, intihar girişimi öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık veya alkol-madde kullanım bozukluğu öyküsü yoktu. Egzersiz grubundaki hastaların 3'ünde (%27,9), kontrol grubundaki hastaların 4'ünde (%36,4) adli olay öyküsü mevcuttu.

Hastaların tamamı AMATEM kliniğinde yatışları süresince buprenorfin+nalokson tedavisi kullanmışlardır. Tedavi süresince kullanılan ortalama buprenorfin dozu (mg/gün) 10,9±5,5, egzersiz grubunda 8,9±4,3, kontrol grubunda ise 12,9±6,0 olarak saptandı. Her iki grup arasında tedavide kullanılan ortalama buprenorfin dozu açısından anlamlı fark yoktu. Buprenorfin+nalokson tedavisine ek olarak sedatif ilaç kullanımı değerlendirildiğinde egzersiz grubunda 3 kişinin (%27,3) ketiapin, 1 kişinin (%9,1) mirtazapin kullandığı, kontrol grubunda 7 kişinin (%63,6) ketiapin, 1 kişinin (%9,1) mirtazapin kullandığı bulundu.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların Barratt dürtüsellik ölçeği puanları benzerdi ($p>0,05$). Grupların Barratt dürtüsellik ölçeği puanları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların Barratt dürtüsellik ölçeği puanlarının karşılaştırılması

BDÖ	Egzersiz grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	Toplam (n=22)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Dikkat dürtüselligi	33,6±6,6	31,4±6,0	32,5±6,2	0,519
Motor dürtüsellik	15,6±2,5	13,7±3,6	14,6±3,2	0,243
Plansızlık dürtüselligi	22,8±6,5	23,0±5,6	22,9±5,9	0,847
Toplam puan	71,9±12,7	66,3±12,6	69,1±12,7	0,332

Mann Whitney U testi. **BDÖ:** Barratt Dürtüsellik Ölçeği, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların Bağımlılık Profil İndeksi puanları benzerdi ($p>0,05$). Grupların Bağımlılık Profil İndeksi puanları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların Bağımlılık Profil İndeksi puanlarının karşılaştırılması

BAPİ	Egzersiz grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	Toplam (n=22)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Madde kullanım özellikleri	2,9±1,2	4,4±4,5	3,6±3,3	0,478
Tanı	18,5±2,9	19,2±3,4	18,9±3,1	0,478
Yaşam üzerine etkileri	32,6±3,4	28,8±10,7	30,7±8,0	0,797
Şiddetli istek	7,6±3,1	7,8±4,3	7,7±3,7	0,748
Motivasyon	11,3±1,0	10,8±1,9	11,1±1,5	0,797
Bağımlılık şiddeti	16,8±8,5	16,3±8,6	16,5±8,3	1,000
Öfke kontrol	3,5±1,7	3,4±1,8	3,5±1,7	0,847
Güvenli davranış eksikliği	4,9±2,5	5,0±2,7	5,0±2,5	0,847
Heyecan arama davranışı	3,4±1,6	2,9±2,5	3,1±2,1	0,652
Dürtüsellik	3,7±1,2	3,0±1,3	3,4±1,3	0,217
Depresyon	5,2±2,9	4,5±3,8	4,8±3,3	0,438
Anksiyete	2,8±1,4	2,8±1,5	2,8±1,4	0,898

Mann Whitney U testi. **BAPİ**: Bağımlılık Profil İndeksi, **Ort**: Ortalama, **SS**: Standart Sapma.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastalara tedavinin 1. ve 21. gününde Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği, Madde aşırma ölçeği uygulanmıştır. Her iki grupta tedavinin 1. ve 21. günü Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği, Madde aşırma ölçeği puanları benzer bulundu ($p>0,05$). Ancak egzersiz grubu ile kontrol grubu ölçek puanlarındaki değişim açısından Quade’s Rank ANCOVA testi ile kıyaslandığında egzersiz grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sürecinde uygulanan ölçek puanları Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sürecinde Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği ve Madde aşırma ölçeği puanlarındaki değişimlerin karşılaştırılması

		Egzersiz grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	p
		Ort±SS	Ort±SS	
HAM-D puanı	1.gün	7,55±2,50	6,45±3,11	0,270 [#]
	21.gün	1,91±1,64	3,00±2,40	0,332 [#]
	1-21.gün farkı	5,63±1,20	3,45±1,29	<0,001^{##,*}
HAM-A puanı	1.gün	6,82±3,37	7,18±3,65	0,797 [#]
	21.gün	1,64±1,74	2,73±2,00	0,217 [#]
	1-21.gün farkı	5,18±2,18	4,45±1,86	0,021^{##,*}
MAÖ puanı	1.gün	18,55±5,12	18,09±5,90	0,847 [#]
	21.gün	3,73±2,57	5,36±2,54	0,171 [#]
	1-21.gün farkı	14,81±3,06	12,72±3,63	0,001^{##,*}

[#]Mann-Whitney U testi, ^{##}Quade's Rank ANCOVA testi. *p<0,05. **HAM-D**: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, **HAM-A**: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, **MAÖ**: Madde aşırma ölçeği.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastalarda tedavi başlangıcında ve sonunda kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri değerlendirilmiştir. Kortizol ile IFN- γ düzeyleri tedavi başlangıcında her iki grupta benzerdi (p>0,05). IGF-1 ve IL-17 düzeyleri ise tedavi başlangıcında egzersiz ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklı saptandı (p<0,05). Her iki grup tedavi başlangıcı ve sonundaki kan değerlerinde değişim açısından Quade's Rank ANCOVA testi ile kıyaslandığında egzersiz grubunda IGF-1 değerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artma saptanırken (p<0,05); kortizol, IFN- γ , IL-17 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sürecindeki kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Egzersiz grubundaki 11 kişiden 4'ü ilk egzersiz sonrası egzersiz grubundan ayrılmış olup 7 kişi beş seanslık egzersiz programını tamamladı. Beş seans egzersiz yapan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında Hamilton depresyon ölçeği (p<0,001) ve Madde aşırma ölçeğinde (p=0,014) egzersiz grubunda anlamlı bir azalma saptanırken Hamilton anksiyete ölçeğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,264).

Kortizol düzeylerindeki değişim açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında beş seans egzersiz yapan grupta anlamlı artış saptandı ($p=0,027$). IGF-1 düzeylerindeki değişim açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,073$). IFN- γ , IL-17 düzeylerindeki değişim açısından kıyaslandığında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sürecinde kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 değerlerinde değişimlerin karşılaştırılması

		Egzersiz grubu	Kontrol grubu	p
		(n=11)	(n=11)	
		Ort\pmSS	Ort\pmSS	
Kortizol (ug/dl)	5.gün	3,07 \pm 1,37	6,78 \pm 7,03	0,270 [#]
	21.gün	7,72 \pm 4,22	5,05 \pm 2,79	0,056 [#]
	5-21.gün farkı	-4,65 \pm 4,23	1,73 \pm 6,36	0,066 ^{##}
IGF-1 (ng/mL)	5.gün	37,89 \pm 18,07	55,69 \pm 21,40	0,047 ^{#, *}
	21.gün	60,86 \pm 26,58	56,56 \pm 20,39	0,652 [#]
	5-21.gün farkı	-22,96 \pm 16,10	-0,86 \pm 5,76	0,003^{##, *}
IFN- γ (pg/ml)	5.gün	6,71 \pm 3,85	5,07 \pm 0,30	0,478 [#]
	21.gün	7,45 \pm 3,65	5,16 \pm 0,31	0,270 [#]
	5-21.gün farkı	-0,73 \pm 2,08	-0,08 \pm 0,40	0,151 ^{##}
IL-17 (pg/ml)	5.gün	10,54 \pm 0,93	9,87 \pm 0,69	0,047 ^{#, *}
	21.gün	9,68 \pm 0,45	9,92 \pm 0,68	0,438 [#]
	5-21.gün farkı	0,85 \pm 0,90	-0,05 \pm 1,08	0,396 ^{##}

[#]Mann-Whitney U testi, ^{##}Quade's Rank ANCOVA testi. * $p<0,05$. IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, IFN- γ : İnterferon-Gama, IL-17: İnterlökin-17.

TARTIŞMA

Bu araştırmada eroin bağımlılığı olan kişilerde bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının depresyon, anksiyete, madde isteği ile kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri üzerine etkileri kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda hastalardaki depresif belirtiler Hamilton depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirisi DSM-5'e göre depresyon tanı kriterlerini karşılamamakla birlikte tedavi başlangıcı ve sonundaki HAM-D ölçeği puanlarındaki değişimler incelendiğinde; egzersiz grubundaki hastalarda $5,63\pm 1,20$ puan, kontrol grubundaki hastalarda $3,45\pm 1,29$ puan azalma saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup eroin bağımlılığı olan hastalarda bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının depresif belirtilerde daha hızlı düzelme sağladığı şeklinde yorumlanmıştır. Alkol veya madde kullanım bozukluğu olan hastalarda egzersizin depresif belirtiler üzerine olumlu etkisi olduğu diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (115-118).

Hastaların Hamilton anksiyete ölçeği puanları incelendiğinde tedavi başlangıcındaki anksiyete puanlarının ortalaması egzersiz grubunda $6,82\pm 3,37$, kontrol grubunda $7,18\pm 3,65$ olup, minör anksiyeteye denk gelmektedir. HAM-A puanlarındaki değişimler incelendiğinde ise; egzersiz grubundaki hastalarda $5,18\pm 2,18$ puan, kontrol grubundaki hastalarda $4,45\pm 1,86$ puan azalma saptanmış ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak eroin bağımlılığı olan hastalarda bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının anksiyete belirtilerde daha hızlı düzelme sağladığı

söylenbilir. Alkol veya madde kullanım bozukluğu olan hastalarda egzersizin anksiyete belirtileri üzerine olumlu etkisi olduğu diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (47, 50, 119).

Madde aşırme ölçeği puanlarındaki değişimler incelendiğinde ise; egzersiz grubundaki hastalarda $14,81\pm3,06$ puan, kontrol grubundaki hastalarda $12,72\pm3,63$ puan azalma saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup eroin bağımlılığı olan hastalarda bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının madde isteğinde önemli ölçüde azalma sağladığı gösterilmiştir. Alkol veya madde kullanım bozukluğu olan hastalarda egzersizin madde isteği üzerine olumlu etkisi olduğu diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (65, 120).

Egzersiz hormonal salınımı etkileyerek organizmanın egzersiz stresi ile baş etmesini kolaylaştıran bir takım uyum cevapları oluşturmaktadır. Egzersiz öncesi değerler ile karşılaştırıldığında, egzersizin birçok hormonun kan değerlerinde azalma ya da artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu azalma ya da artma bireyin yaşına, cinsiyetine, kondisyon düzeyine, egzersizin süresi, şiddeti gibi özelliklere bağılıdır (121).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen tarafından salınan, vücudun birincil stres hormonu olan kortizol ile egzersizin şiddeti arasında yüksek ilişki bulunmuştur (122). Orta yoğunluklu egzersiz ile yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin metabolik ve hormonal yanıtlar açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; kortizol yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizden hemen sonra anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (123). Egzersize bağılı kortizol artışının, fiziksel aktivitenin süresine ve yoğunluğuna bağılı olduğu bilinmektedir. Kortizol seviyelerinde önemli düzeyde artış için en az 20 dakikalık bir egzersiz süresi ve maksimum oksijen tüketiminin %60 veya üzerinde bir yoğunluk gerektiği bildirilmektedir. Tek seans brief sprint interval exercise etkisini değerlendirmek için yapılan, 12 hentbol oyuncusunun dahil edildiği bir çalışmada kortizol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gösterilmemiş olup bu uygulamanın kortizol seviyelerini arttırmak için yeterince uzun ve yoğun olmama olasılığı belirtilmiştir (92). Farklı tipte dayanıklılık egzersizi protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kortizolde en fazla artış 4x30sn'lik HIIT uygulaması ile gösterilmiştir (124).

Araştırmamızda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ile kortizol düzeylerindeki değişim incelendiğinde; egzersiz grubunda $4,65\pm4,23$ artma, kontrol grubunda ise $1,73\pm6,36$ azalma saptanmıştır. Bu fark anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,066$). Birinci egzersiz seansından sonra egzersiz grubundan ayrılan kişiler çıkarıldıktan sonra yapılan istatistiksel analizlerde beş seans egzersiz programını tamamlayanlar ile kontrol grubu arasındaki fark

istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p=0,027$). Egzersiz seansı artıkça kortizol düzeylerinde daha fazla artış gözlenmesi kortizol düzeyleri ile egzersiz süresinin ilişkili olduğu görüşü ile uyumludur (82).

Madde bağımlılığında HPA ekseninde işlev bozukluğu mevcuttur. Hem eroin hem de kokain bağımlılarında atipik stres yanıtının oluştuğu ve eroin ile diğer opiyatların stres hormonu salgısını azalttığı gösterilmiştir (125). Eroin bağımlılarında erken arındırma evresinde yoksunluk sendromuna bağlı olarak yüksek stres olabilir ve hiperkortizolizm, kortizole yüksek duyarlılık gibi biyolojik stres yanıtları görülebilir. Bazı araştırmalarda madde isteğine bağlı artmış kortizol yanıtları ile relaps yakından ilişkili bulunmuştur (125-127). Ancak başka bir araştırmada glukokortikoidlerin madde isteği ve nüks gibi stres etkilerine aracılık etmede rol alıp almadığının bilinmediği, tek doz kortizol uygulaması sonrası düşük dozda eroin kullanan hastalarda madde isteğinde azalma olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada kortizol uygulamasının travma sonrası stres bozukluğu ve fobide korku ile ilişkili belleğin azaltılmasında etkili olduğu gibi, bağımlılarda da bağımlılıkla ilişkili belleği azaltabileceği böylelikle madde isteğini azaltabileceği görüşleri öne sürülmüştür (86). Bizim araştırmamızda egzersiz ile artan kortizol düzeylerine rağmen madde isteğinde azalma gösterilmiştir.

Kakko ve ark. (128) yaptıkları bir çalışmada artmış HPA aktivitesi ve eroin isteği arasındaki ilişkiden bağımsız olarak, buprenorfinin eroin bağımlılığındaki HPA aktivitesini normalleştirdiğini göstermişlerdir. Bershad ve ark. (129) 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada buprenorfinin psikososyal stres tepkilerini azalttığını belirtmiştir. Araştırmamıza dahil edilen tüm hastalar buprenorfin tedavisi kullanmakta olup her iki grup için tedavide kullanılan ortalama günlük buprenorfin dozu istatistiksel açıdan benzerdi.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri genellikle lokal olarak etki gösteren, spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, kısmen büyüme hormonuna bağımlı (GH) ve GH'nın anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. Yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesinde yer alır (121).

IGF-1, nöroprotektif mekanizmaların sinyal yollarında rol oynayabilir. İn vivo hayvan ve insan çalışmalarında, fiziksel aktivitenin neden olduğu yüksek perfüzyon alanlarında IGF-1'in arttığı gösterilmiştir (130). Hayvan çalışmaları, egzersizin hipokampüste sinaptik iletimi güçlendiren BDNF'yi artırmak için periferik sinyalleme molekülü olan IGF-1'i harekete geçirdiğini göstermiştir (131). Yani egzersize bağlı kognitif fonksiyonun modüle edilmesinde IGF-1 ile BDNF etkileşim içerisindedir (132). Carro ve ark. (133) da yaptıkları çalışmada

serum IGF-I'in, beyinde egzersizin etkilerine aracılık ettiği sonucunu bildirmiştir. Bir başka çalışmada IGF-1'in sağlık ve egzersizle ilişkili sonuçlarda önemli bir metabolik biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (134).

Meckel ve ark. (92) 2009 yılında yaptıkları çalışmada tek seans egzersiz ile IGF-1 düzeylerinde değişiklik olmadığını ancak IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyinde artış olduğunu saptamıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak, egzersizin IGF-1 üzerindeki etkilerini ön planda bağlayıcı proteinleri üzerinden gerçekleştirdiği fikrini öne sürmüşlerdir. On dakikalık düşük ve yüksek yoğunluklu egzersizin IGF üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde daha belirgin artış olduğu gösterilmiştir (135). Yirmişer dakikalık sürekli orta şiddetli egzersiz ile yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise her iki grupta IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde benzer artışlar gözlenmiştir (136). Araştırmamızda IGF-1 düzeylerindeki değişim incelendiğinde; yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunda $22,96 \pm 16,10$ artma, kontrol grubunda $0,86 \pm 5,76$ artma saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olup literatür ile uyumludur.

Opiyat bağımlılığı, bağışıklık sistemi reaksiyonları dahil olmak üzere birçok fizyolojik işlevi etkileyebilir. Opiyatların etkilerinin karmaşıklığı, reseptörlerinin geniş dağılımından kaynaklanır. Bu reseptörler, hem sinir hem de bağışıklık sistemlerinin hücreleri olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde gösterilmiştir. Böylece opioidler, bağışıklık sistemini direkt lenfositler ve makrofajlar üzerindeki reseptörlerine etki ederek veya dolaylı olarak sinir sistemi üzerindeki etkileri aracılığıyla etkileyebilirler. Opiyat bağımlılığı, sitokinler veya diğer kimyasal araçlarda meydana gelen değişikliklerle strese karşı bağışıklık yanıtını değiştirebilir. Sitokin ve sitokin reseptörlerinin düzenlenmesi, opioidlerin immünmodülatör etkileri için kritik bir unsurdur. Mü opioid reseptörünün aktivasyonu proinflatuar yanıtı desteklerken, κ opioid reseptörünün aktivasyonu antienflatuar yanıtı uyarır (137).

Fiziksel aktivite sırasında ve sonrasında çeşitli periferik sitokin seviyeleri değişiklik görülebilir. Fiziksel aktivitenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, egzersizin tipine ve yoğunluğuna bağlıdır (138). Fiziksel aktivite, bir inflammatuar yanıtı indüklemek için yeterli miktarda güçlüyse, ilk olarak proinflatuar sitokinler dizisini (TNF- α , IL- β ve IL-6) daha sonra düzenleyici antienflatuar sitokinleri (IL-4, IL-10 ve IL-1ra gibi) uyarır (95). Yüksek fiziksel eforla uzun süre boyunca yapılan HIIT, lenfosit alt kümelerinin kan

konsantrasyonlarında değişme ve T-hücre fonksiyonunun inhibisyonuna neden olarak bağışıklık fonksiyonunda baskılanmaya yol açabilir (139).

IFN- γ , bağışıklık sistemini uyaran güçlü bir sitokindir. IFN- γ düzeylerinin egzersize yanıtı araştırmalar arasında değişkenlik göstermektedir. 16 sağlıklı erkek katılımcının iki ay süre ile haftada 5 gün ve günde 30 dk olacak şekilde koşu programına dahil edildiği bir çalışmada egzersiz programı öncesi, son egzersizden 48 saat ve 2 ay sonra kan örneği alınmış; egzersizden 48 saat sonra IFN- γ düzeyinde anlamlı olarak artış olduğu ancak iki ay dinlenim sonrası normale döndüğü bildirilmiştir (140). Jahromi ve ark. (98) 8 haftalık dayanıklılık egzersiz programını takiben serum IFN- γ konsantrasyonunda anlamlı azalma olduğunu ve IFN- γ üretiminin, egzersize yanıt olarak artan kortizol ve epinefrin tarafından inhibe edilmiş olabileceğini belirtmiştir. Bir başka araştırmada da yüksek olan kortizol düzeyleri bağışıklık fonksiyonunun baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (141). Haahr ve ark. (142) 60 dakikalık bisiklet egzersizi programına dahil edilen on sağlıklı erkek katılımcıda egzersiz sonrası IFN- γ seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının inflamatuvar cevap üzerine etkisinin değerlendirildiği sekiz katılımcıyı içeren bir çalışmada hem tek seans HIIT sonrası hem de 2 haftalık uygulama sonrası IFN- γ seviyelerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (143). Araştırmamızda IFN- γ seviyelerindeki değişim incelendiğinde egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İnterlökin-17, diğer proinflamatuvar faktörlerin üretimini tetikleyebilen proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokin ailesinin prototip üyesi, IL-17A olarak belirlenmiştir (144). Yaygın olarak IL-17 olarak adlandırılan IL-17A, CD4 + T hücrelerinin Th17 alt kümesi tarafından üretilir. IL-17A otoimmünite, enflamasyon ve tümörlerin gelişiminde rol oynar, aynı zamanda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı konak savunmasında görev alır (145).

Egzersizin IL-17 düzeylerine etkisini inceleyen araştırmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir. Golzari ve ark. (146) yaptıkları çalışmada 8 haftalık kombine egzersiz programı sonrası plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17 üretiminin anlamlı olarak azaldığını, bu sonuçtan yola çıkarak kombine egzersiz programının antienflamatuvar etkilere sahip olduğunu belirtmiştir. Dayanıklılık egzersizi sonrası sitokin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası IL-17A düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, egzersiz sonrası 2, 4, 6, 8 ve 24. saatler ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece 8. saatte egzersiz öncesi IL-17A değerine göre yükseklik saptanmıştır (147). Sugama ve ark.

(148) tarafından yapılan bir çalışmada uzun süreli dayanıklılık egzersizinden sonra IL-6 düzeyinde anlamlı bir artış olduğu ve bu artışın IL-17 indüksiyonunu da uyarabileceği belirtilmiştir. Farklı sporcu gruplarında tek seans Wingate testinin serum IL-17 düzeylerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-17 düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (7). Düzova ve ark. (149) tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada sedanter kadınlarda 12 haftalık egzersiz programı ile serum IL-17 düzeyinde anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. Araştırmamızda IL-17 seviyelerindeki değişim incelendiğinde egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Madde kullanım bozukluğu tedavisinde yapılandırılmış egzersiz programı içeren multidisipliner bir yaklaşım benimsemek güncel tedavi seçeneklerinin etkili bir tamamlayıcısı olabilir. Egzersiz uygulamasının; madde kullanım bozukluğu gelişimine zemin hazırlayan, iyileşmenin önünde engel olarak hareket eden bir dizi faktörün (sosyal desteğin eksikliği, yüksek stres ve bunalmışlık gibi) azalmasına yardımcı olabileceği ve tedavi programlarındaki bütüncül hedefleri (kişilerarası ilişkileri geliştirmek, fiziksel ve zihinsel sağlık gibi) desteklemek açısından katkı sağlayabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca madde kullanıcılarının bir rutin geliştirmesine ve boş zamanlarını daha iyi kullanmasına yardımcı olabilir. Fiziksel sağlığı iyileştirmesinin yanı sıra depresyon ve anksiyetede azalma ile yaşam kalitesi ve motivasyonda artış sağladığı bildirilmiştir (150). Egzersiz aynı zamanda uygun maliyetli, esnek ve erişilebilir olma potansiyeline sahiptir (151).

Araştırmalar madde kullanım bozukluğu olan hastaların egzersiz yapma konusunda ilgili olduğunu göstermektedir. Abrantes ve ark. (152) tarafından 2011 yılında madde kullanım bozukluğu ile polikliniğe başvuran yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, hastaların %95'i özel olarak tasarlanmış bir egzersiz programıyla ilgilenebileceklerini bildirmişlerdir. Bireylerin büyük bir kısmı (%89) ilk 3 aylık dönemde egzersize başlama isteğini belirtmiştir. Bu örüntü, eroin kullanıcılarının tutumlarının incelendiği bir çalışmada da desteklenmektedir (153).

Madde kullanım bozukluğu ile ilgili literatürde egzersiz uygulamaları çeşitli olup en uygulanabilir ve en fazla fayda gösteren yaklaşım konusunda net bir tutum yoktur. Sadece aerobik egzersizin, sadece direnç egzersizinin, aerobik ve direnç egzersizlerinin birlikte uygulandığı ya da düşük ve yüksek yoğunluklu egzersizlerin uygulandığı çeşitli araştırmalar mevcuttur. Egzersiz süresi açısından da akut yararları olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi 6, 8, 12 hafta gibi uzun süreli programların yararlı olduğunu öne süren araştırmalar da

mevcuttur (10, 50, 68, 150). Egzersizin koruyucu etkilerini en üst düzeye çıkarmak için gerekli optimal parametreleri belirlemek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (154). Bizim araştırmamızda da literatüre bu alanda katkı sağlayabilmek hedeflenmiştir.

Araştırmamızda AMATEM kliniğimizde opiyat kullanım bozukluğu tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda buprenorfin/nalokson ve semptomatik tedavilere ek olarak uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının madde isteğinde, anksiyete ve depresif belirtilerde düzelme sağladığı; kortizol ve IGF-1 düzeylerinde artış oluşturduğu ancak sitokin düzeylerinde anlamlı düzeyde değişiklik oluşturmadığı tespit edilmiştir. Şu anki bilgilerimizle opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının sitokin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen ilk araştırmadır. Bu araştırmanın, eroin bağımlılığı tanısı ile tedavi gören hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin etkilerine vurgu yaparak literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, örneklem sayısı küçüktür. Verilerin daha büyük örneklem sayılı çalışmalarla tekrarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İkincisi, araştırmamıza dahil edilen hastaların tamamı erkek olup opiyat kullanım bozukluğu olan kadın hastalarda egzersizin etkileri değerlendirilmemiştir. Üçüncüsü, egzersizin sadece 21 günlük tedavi sürecindeki etkileri değerlendirilmiştir. Egzersiz programına katılan hastalarda poliklinik takipleri sırasında egzersiz etkilerinin devam edip etmediği, nüks oranlarına etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Dördüncüsü, araştırmamızda beş seans egzersiz programı uygulanmıştır. Daha uzun süreli yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programı uygulamasının etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Araştırmamızda eroin bağımlılığı olan hastalarda depresyon, anksiyete, aşerme puanları ile kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri tedavi başlangıcında ve sonunda değerlendirilmiş olup, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz yapan grup ile yapmayan grubun değerlerindeki değişimler karşılaştırılmıştır. Araştırmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. Egzersiz grubundaki hastalarla kontrol grubundaki hastaların 1. ve 21. gün HAM-D puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. Ancak her iki grup tedavi başlangıcı ve sonundaki HAM-D puanlarındaki değişimler açısından karşılaştırıldığında egzersiz yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir.

2. Araştırmamızda her iki grup tedavi başlangıcı ve sonundaki HAM-A puanlarındaki değişimler açısından karşılaştırıldığında egzersiz yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir. Ancak egzersiz grubundaki hastalarla kontrol grubundaki hastaların 1. ve 21. gün HAM-A puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır.

3. Egzersiz grubundaki hastalarla kontrol grubundaki hastaların 1. ve 21. gün MAÖ puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. Ancak her iki grup tedavi başlangıcı ve sonundaki MAÖ puanlarındaki değişimler açısından karşılaştırıldığında egzersiz yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir.

4. Araştırmamızda her iki gruptaki hastaların tedavi başlangıcı ve sonundaki kortizol düzeyleri benzerdir. Her iki grup kortizol değerlerindeki değişim açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın bir fark saptanmıştır. Tek seans egzersiz sonrası egzersiz

grubundan ayrılanlar dışlanarak istatistiksel analizler yapıldığında, egzersiz programını tamamlayanlarda kortizol düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı artma saptanmıştır.

5. Araştırmamızda kontrol grubundaki hastaların tedavi başlangıcındaki IGF-1 düzeyleri egzersiz grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Her iki grubun tedavi sonundaki IGF-1 değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Egzersiz ve kontrol grubunun başlangıç değerleri benzer olmadığından her iki grup IGF-1 düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırılmıştır. Egzersiz yapan grupta IGF-1 düzeyindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur.

6. Hastaların tedavi başlangıcı ve sonundaki IFN- γ düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grup IFN- γ düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırıldığında da farklılık anlamlı bulunmamıştır.

7. Hastaların tedavi başlangıcı ve sonundaki IL-17 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grup IL-17 düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırıldığında da farklılık anlamlı bulunmamıştır.

ÖZET

Eroin bağımlılığı sınırlı tedavi seçeneklerine sahip biyolojik ve psikososyal bir bozukluktur. Bağımlılık tedavilerine ek olarak egzersiz uygulanmasının madde kullanımını azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu araştırmada eroin bağımlılarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri ve klinik seyir üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi AMATEM kliniğinde tedavi gören, DSM-5'e göre opiyat kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayan 22 erkek hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar 11 kişi egzersiz grubu 11 kişi kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Egzersiz grubunda 7 kişi beş seanslık egzersiz programını tamamlamıştır. Grupların özelliklerini belirlemede sosyodemografik veri formu, Bağımlılık profil indeksi ve Barratt dürtüsellik ölçeği kullanılmıştır. Klinik seyri değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve sonunda Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği, Madde aşırma ölçeği uygulanmıştır. Tedavinin 5. ve 21. günü kan alınarak kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri ölçülmüştür.

Grupların tedavi başlangıcı ve sonundaki Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği, Madde aşırma ölçeği puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında egzersiz grubunda anlamlı düzelme saptanmıştır. Egzersiz ve kontrol grubu arasında kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak egzersiz programını tamamlayanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında egzersiz grubunda anlamlı artma tespit edilmiştir. IGF-1 düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırıldığında egzersiz yapan grupta istatistiksel açıdan anlamlı artma bulunmuştur. Gruplar arasında IFN- γ ve IL-17 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının depresif belirtilerde, anksiyetede ve madde isteğinde azalma sağladığı; kortizol ve IGF-1 düzeylerini artırdığı ancak IFN- γ ve IL-17 düzeylerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu araştırmanın, eroin bağımlılığı tanısı ile tedavi gören hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının etkilerine vurgu yaparak literatüre katkı sağlayabileceği duşunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bağımlılık, egzersiz, eroin, opiyat, sitokin



EVALUATION OF THE EFFECTS OF HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING ON CYTOKINE LEVELS AND CLINICAL COURSE IN HEROIN ADDICTS

SUMMARY

Heroin addiction is a biological and psychosocial disorder with limited treatment options. It has been suggested that exercise in addition to addiction treatments may be effective in reducing substance use and improving quality of life. The aim of this study was to evaluate the effects of high intensity interval training program on cortisol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 levels and clinical course in heroin addicts.

Twenty-two male patients who were treated at the Alcohol and Substance Addiction Treatment clinic in Trakya University Faculty of Medicine and met the diagnostic criteria for opiate use disorder according to DSM-5 were included in the study. Participants were divided into two groups as exercise (n=11) and control (n=11) groups. Seven people completed the five-session exercise program in the exercise group. Sociodemographic data form, Dependency profile index and Barratt impulsivity scale were used for determining the characteristics of the groups. Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale, Substance Craving Scale were administered before and after treatment to evaluate clinical course. Cortisol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 levels were measured by taking blood at 5th and 21st day of treatment.

A significant improvement was found in the exercise group when Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale, Substance Craving Scale scores at the beginning and end of treatment were compared. There was no significant difference in cortisol levels between the exercise and control groups. However, when the control group was compared with those who completed the exercise program, a significant increase was found in the exercise group. When compared in terms of changes in IGF-1 levels, a statistically significant increase was found in the exercise group. There was no significant difference between groups in terms of IFN- γ and IL-17 levels.

In conclusion, it was determined that high-intensity interval training program reduces depressive symptoms, anxiety and substance craving; increases cortisol and IGF-1 but did not alter IFN- γ and IL-17 levels. It was thought that this study could contribute to the literature by emphasizing the effects of high intensity interval training in patients treated with the diagnosis of heroin addiction.

Key Words: Addiction, exercise, heroin, opioid, cytokine

KAYNAKLAR

1. Weinstock J, Wadson HK, Van Heest JL. Exercise as an adjunct treatment for opiate agonist treatment: review of the current research and implementation strategies. *Subst Abus* 2012;33(4):350-60.
2. Thompson TP, Taylor AH, Wanner A, Husk K, Wei Y, Creanor S et al. Physical activity and the prevention, reduction, and treatment of alcohol and/or substance use across the lifespan (The PHASE review): protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2018;7(1):9.
3. Laursen PB, Jenkins DG. The Scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med* 2002;32(1):53-73.
4. Baynaz K, Acar K, Çinibulak E, Atasoy T, Mor A, Pehlivan B ve ark. Yüksek yoğunluklu interval antrenmanın esneklik ve anaerobik kapasite üzerine etkisi. *J Hum Sci* 2017;14(4):4088-96.
5. Polat Y, Kasap H. İlimli aerobik egzersizlerin immünoglobulinler ile ACTH ve kortizol hormonları üzerine etkisi. *İÜ Spor Bilim Derg* 2003;11(3):204-10.
6. Şenışık SÇ. Egzersiz ve bağışıklık sistemi. *Turk J Sports Med* 2015;50:11-20.
7. Tofighee A, Khazaei HA, Jalili A. Comparison of effect of one course of intense exercise (wingate test) on serum levels of interleukin-17 in different groups of athletes. *Asian J Sports Med* 2014;5(4):e22769.
8. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Effect of high- and low-intensity exercise and metabolic acidosis on levels of GH, IGF-I, IGFBP-3 and cortisol. *Growth Horm IGF Res* 2010;20(5):380-5.
9. Salehian O SR, Ravasi AA, Choobineh S, Roshani S. The comparison of endurance training with moderate intensity and overtraining on Th1/Th2 balance in wistar male rats. *Int J Med Res Health Sci* 2016;5(7):202-5.

10. Flemmen G, Unhjem R, Wang E. High-intensity interval training in patients with substance use disorder. *Biomed Res Int* 2014;2014:616935.
11. Yaluğ İ, Özdemir S, Aker AT. Travma sonrası stres bozukluğu ve kronik ağrı birlikteliği zemininde opioid bağımlılığı. *Yeni Symp* 2008;46(4):200-5.
12. Galanter M, Kleber HD. The American Psychiatric Publishing textbook of substance abuse treatment: American Psychiatric Pub 2008:248.
13. Ögel K. Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları: Tanı, Tedavi ve Önleme. Yeniden Yayınları 2010.
14. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. (Çeviri editörü Prof. Dr. Ali Bozkurt) 2016;659-66.
15. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook 2005:666-7.
16. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433-51.
17. Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. (Çeviri editörü: Prof. Dr. Tunç Alkın) İstanbul Tıp Kitabevi 2015:559-561.
18. Köroğlu E. Klinik uygulamada psikiyatri: tanı ve tedavi kılavuzları: HYB Basım Yayın; 2009:483-95.
19. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. Baskı (DSM-5). (Çeviri editörü: Ertuğrul Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
20. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(47):61-64.
21. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA). Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017.
22. Wu LT, McNeely J, Subramaniam GA, Brady KT, Sharma G, VanVeldhuisen P et al. DSM-5 substance use disorders among adult primary care patients: Results from a multisite study. *Drug Alcohol Depend* 2017;179:42-6.
23. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Sır A, Tamar M, Tot Ş, Doğan O, ve ark. Dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Derg* 2004;15(2):112-8.
24. Görgülü Y, Çakır D, Sönmez MB, Çınar RK, Vardar ME. Alcohol and psychoactive substance use among university students in Edirne and related parameters. *Noro Psikiyatr Ars* 2016;53(2):163-8.
25. Ögel K, Tamar D, Evren C, Çakmak D. İstanbul'da lise gençleri arasında sigara, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *J Clin Psy* 2000;3(4):242-5.
26. Ulukoca N, Gökgez Ş, Karakoç A. Kırklareli üniversitesi öğrencileri arasında sigara, alkol ve madde kullanım sıklığı. *Firat Med J* 2013;18(4):230-4.

27. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Health services, education and community action-preventing drug abuse in Turkey; National Assessment on Drug Abuse (Based on studies conducted in 6 major cities) 2003.
28. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2012.
29. Gönüllü OG, Hacıoğlu M, Tarlacı N. Egopsikolojisi ve madde bağımlılığı. Düşünen Adam 2002,15(2):104-7.
30. Yüncü Z, Savaş HA. Madde kullanım bozukluklarında genetik : Bir gözden geçirme. Bağımlılık Dergisi 2007; 8: 146-152.
31. Sönmez MB, Çakır D, Çınar RK, Görgülü Y, Vardar E. Substance use and parent characteristics among high school students: Edirne sample in Turkey. J Child Adolesc Subst Abuse 2016;25(3):260-7.
32. Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, Ribeiro M, LaRowe S, Berk M et al. N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. Am J Addict 2017;26(7):660-6.
33. Evren B, Ögel K, Uluğ B. Alkol madde bağımlılığı tanı ve tedavi el kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Ankara 2012.
34. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. Sci Pract Perspect 2002;1(1):13-20.
35. Li Q, Wang Y, Zhang Y, Li W, Yang W, Zhu J et al. Craving correlates with mesolimbic responses to heroin-related cues in short-term abstinence from heroin: an event-related fMRI study. Brain Res 2012;1469:63-72.
36. Murphy A, Lubman DI, McKie S, Bijral PS, Peters LA, Faiz Q et al. Time-dependent neuronal changes associated with craving in opioid dependence: an fMRI study. Addict Biol 2017;12554.
37. Wang D, Zhou C, Zhao M, Wu X, Chang YK. Dose-response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. Drug Alcohol Depend 2016;161:331-9.
38. Gimenez-Meseguer J, Tortosa-Martinez J, de los Remedios Fernandez-Valenciano M. Benefits of exercise for the quality of life of drug-dependent patients. J Psychoactive Drugs 2015;47(5):409-16.
39. Lynch WJ, Abel J, Robinson AM, Smith MA. Exercise as a sex-specific treatment for substance use disorder. Curr Addict Rep 2017;4(4):467-81.
40. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. Am J Psychiatry 2001;158(11):1783-93.
41. London ED. Impulsivity, stimulant abuse, and dopamine receptor signaling. Adv Pharmacol 2016;76:67-84.

42. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200(1):1-26.
43. Mitchell MR, Potenza MN. Addictions and personality traits: Impulsivity and related constructs. *Curr Behav Neurosci Rep* 2014;1(1):1-12.
44. Bahadırılı NB, Sönmez MB, Vardar ME. Associations between energy drink consumption and alcohol use among college students. *J Subst Use* 2017;23(2):162-8.
45. Economidou D, Dalley JW, Everitt BJ. Selective norepinephrine reuptake inhibition by atomoxetine prevents cue-induced heroin and cocaine seeking. *Biol Psychiatry* 2011;69(3):266-74.
46. Cho HS, Baek DJ, Baek SS. Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D2 receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous hypertensive rats. *J Exerc Nutrition Biochem* 2014;18(4):379-84.
47. Ercan H, Yargic I, Karagozolu C. Alkol ve madde bağımlılığı tedavisi gören yetişkinlerde düzenli egzersizin kaygı, depresyon ve yaşam kalitesine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016;17:33-41.
48. Evren EC, Er FO, Erkıran M, Çakmak D. Tedavi arayışında olan eroın bağımlılarında I. eksen psikiyatrik komorbidite: Sosyodemografik ve madde kullanım özellikleri ile ilişkisi. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:92-104.
49. Wolff E, Gaudlitz K, von Lindenberger BL, Plag J, Heinz A, Strohle A. Exercise and physical activity in mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:186-91.
50. Wang D, Wang Y, Wang Y, Li R, Zhou C. Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(10):e110728.
51. Fareed A, Vayalapalli S, Stout S, Casarella J, Drexler K, Bailey SP. Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review. *J Addict Dis* 2011;30(1):27-38.
52. Nicholls L, Bragaw L, Ruetsch C. Opioid dependence treatment and guidelines. *J Manag Care Pharm* 2010;16:14-21.
53. Uğurlu TT, Şengul CB, Şengul C. Bağımlılık psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar* 2012;4(1):37-50.
54. Yüksel N, Soygür H, Tural Ü, Demet MM. Temel Psikofarmakoloji. *Türkiye Psikiyatri Derneği*. Ankara, 2010;994-8.
55. Tellioglu T. Buprenorphine: A new alternative in the treatment of opioid addiction. *Klinik Psikofarmakol Bulteni* 2010;20(3):261-5.
56. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; Ankara 2015:546-7.
57. Itzoe M, Guarnieri M. New developments in managing opioid addiction: impact of a subdermal buprenorphine implant. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1429-37.

58. Nunes EV, Gordon M, Friedmann PD, Fishman MJ, Lee JD, Chen DT et al. Relapse to opioid use disorder after inpatient treatment: Protective effect of injection naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 2018;85:49-55.
59. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR et al. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2007;164:5-123.
60. Beiter RM, Peterson AB, Abel J, Lynch WJ. Exercise during early, but not late abstinence, attenuates subsequent relapse vulnerability in a rat model. *Transl Psychiatry* 2016;6:e792.
61. Colledge F, Vogel M, Dürsteler-Macfarland K, Strom J, Schoen S, Puhse U et al. A pilot randomized trial of exercise as adjunct therapy in a heroin-assisted treatment setting. *J Subst Abuse Treat* 2017;76:49-57.
62. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Mayero S. Exercise as an adjuvant intervention in opiate dependence. *Subst Abus* 2013;34(2):87-8.
63. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, Abel J, Smith MA. Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(8):1622-44.
64. Brown RA, Abrantes AM, Read JP, Marcus BH, Jakicic J, Strong DR et al. A pilot study of aerobic exercise as an adjunctive treatment for drug dependence. *Ment Health Phys Act* 2010;3(1):27-34.
65. Buchowski MS, Meade NN, Charboneau E, Park S, Dietrich MS, Cowan RL et al. Aerobic exercise training reduces cannabis craving and use in non-treatment seeking cannabis-dependent adults. *PLoS One* 2011;6(3):e17465.
66. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Anxiety profile in morphine-dependent and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. *Physiol Behav* 2012;105(2):195-202.
67. Lynch WJ, Piehl KB, Acosta G, Peterson AB, Hemby SE. Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2010;68(8):774-7.
68. Zschucke E, Heinz A, Ströhle A. Exercise and physical activity in the therapy of substance use disorders. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:901741.
69. Robertson CL, Ishibashi K, Chudzynski J, Mooney LJ, Rawson RA, Dolezal BA et al. Effect of Exercise Training on Striatal Dopamine D2/D3 Receptors in Methamphetamine Users during Behavioral Treatment. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(6):1629-36.
70. Fariz B. Psikiyatrik hastalıklar ve egzersiz. *Turk J Sports Med* 2015;50:131-8.
71. Roy M, Williams SM, Brown RC, Meredith-Jones KA, Osborne H, Jospe M et al. HIIT in the real world: Outcomes from a 12-month intervention in overweight adults. *Med Sci Sports Exerc* 2018.

72. Kong Z, Sun S, Liu M, Shi Q. Short-term high-intensity interval training on body composition and blood glucose in overweight and obese young women. *J Diabetes Res* 2016;2016:4073618.
73. Shiraev T, Barclay G. Evidence based exercise-clinical benefits of high intensity interval training. *Aust Fam Physician* 2012;41(12):960-2.
74. Özkan A, Köklü Y, Ersöz G. Wingate anaerobik güç testi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2010;7(1):207-24.
75. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism* 2010;59(10):1421-8.
76. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Med* 2013;43(5):313-38.
77. Akgül MŞ, Koz M, Gürses VV, Kürkçü R. Yüksek şiddetli interval antrenman. *Spormetre* 2017;15(2):39-46.
78. Altınkök M. Yüksek şiddetli interval antrenman uygulamalarının etki alanlarının incelenmesi. *International Journal of Social Sciences and Education Research* 2015;1(2):463-475.
79. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012;590(5):1077-84.
80. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol* 2010;588(6):1011-22.
81. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol* 2010;588(10):1779-90.
82. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008;31(7):587-91.
83. Facchinetti F, Volpe A, Farci G, Petraglia F, Porro CA, Barbieri G ve ark. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1985;15(4):361-6.
84. Gerber H, Borgwardt SJ, Schmid O, Gerhard U, Joechle W, Riecher-Rössler A et al. The impact of diacetylmorphine on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and heroin craving in heroin dependence. *Eur Addict Res* 2012;18(3):116-23.
85. Glahn A, Heberlein A, Dursteler-MacFarland KM, Lenz B, Frieling H, Groschl M et al. Atrial natriuretic peptide, arginine vasopressin peptide and cortisol serum levels in opiate-dependent patients. *Neuropsychobiology* 2013;67(2):111-5.
86. Walter M, Bentz D, Schicktanz N, Milnik A, Aerni A, Gerhards C et al. Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. *Transl Psychiatry* 2015;5:e610.

87. Rahimi R, Ghaderi M, Mirzaei B, Faraji H. Acute IGF-1, cortisol and creatine kinase responses to very short rest intervals between sets during resistance exercise to failure in men. *World Appl Sci J* 2010;8(10):1287-93.
88. Cotman CW, Berchtold N. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25(6):295-301.
89. Reece AS. Elevated IGF1 in clinical opiate dependence. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34(1):18-26.
90. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Struder HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm Metab Res* 2009;41(3):250-4.
91. Cassilhas RC, Antunes HK, Tufik S, de Mello MT. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Mot Skills* 2010;110(1):265-76.
92. Meckel Y, Eliakim A, Seraev M, Zaldivar F, M. Cooper D, Sagiv M et al. The effect of a brief sprint interval exercise on growth factors and inflammatory mediators. *J Strength Cond Res* 2009;23(1):225-30.
93. Beitner-Johnson D, Nestler EJ. Chronic morphine decreases Insulin-like Growth Factor-I levels in the ventral tegmental area of the Rat Brain. *Ann N Y Acad Sci* 1993;692:246-8.
94. Nyberg F. The role of the somatotrophic axis in neuroprotection and neuroregeneration of the addictive brain. *Int Rev Neurobiol* 2009;88:399-427.
95. Moldoveanu AI Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31(2):115-44.
96. Suzuki K, Yamada M, Kurakake S, Okamura N, Yamaya K, Liu Q et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000;81(4):281-7.
97. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise. *Exerc Immunol Rev* 2013;19:29-48.
98. Jahromi AS, Zar A, Ahmadi F, Krusturup P, Ebrahim K, Hovanloo F et al. Effects of endurance training on the serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in sedentary men. *Immune Netw* 2014;14(5):255-9.
99. Keser İ, Karabudak R. Multipl skleroz'da egzersizin nöroimmünolojik etkileri. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;1(1): 32-48.
100. Wang Z, Yang XR, Song H, Cao BR, Yin F, An Zm et al. Immune function alterations during 12 weeks of abstinence in heroin Users. *Folia Biol* 2015;61:241-6.
101. Rahim RT, Adler MW, Meissler JJ Jr, Cowan A, Rogers TJ, Geller EB et al. Abrupt or precipitated withdrawal from morphine induces immunosuppression. *J Neuroimmunol* 2002;127(1-2):88-95.

102. Kelschenbach J, Barke RA, Roy S. Morphine withdrawal contributes to Th cell differentiation by biasing cells toward the Th2 lineage. *J Immunol* 2005;175(4):2655-65.
103. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013;64(2):477-85.
104. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010;129(3):311-21.
105. Düzova H, Karakoç Y, Emre MH, Doğan ZY, Kılınç E. Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats. *J Sports Sci Med* 2009;8(2):219-224.
106. Heidarianpour A, Vahidian Rezazadeh M, Zamani A. Effect of moderate exercise on serum Interferon-Gamma and Interleukin-17 levels in the morphine withdrawal period. *Int J High Risk Behav Addict* 2016;5(2):e26907.
107. Ersöz G, Koz M, Gündüz N. Aerobik kapasitenin ölçümünde kullanılan iki farklı submaksimal bisiklet ergometresi test yönteminin karşılaştırılması. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 1997;2(3):1-8.
108. Saremi M, Khayati F, Mousavi F. Validity and reliability of the chester step test for prediction of aerobic capacity in Iranian young adults. *JOHE* 2018;7(1):37-43.
109. Bayati M, Farzad B, Gharakhanlou R, Agha-Alinejad H. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces performance and metabolic adaptations that resemble 'all-out' sprint interval training. *J Sports Sci Med* 2011;10(3):571-6.
110. Güleç H, Tamam L, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakol Bulteni* 2008;18(4).
111. Ögel K, Koç C, Başabak A, İşmen EM, Görücü S. Bağımlılık profil indeksi klinik formunun (BAPİ-K) geliştirilmesi: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Bağımlılık Dergisi* 2015;16(2):57-69.
112. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4(4):251-9.
113. Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg.* 1998;9:114-7.
114. Evren C, Gurol D, Ogel K, Karadag F. Reliability and validity of the Penn Alcohol Craving Scale (PACS) revised version for substance craving in male substance dependent inpatients. *Türk Psikiyatri Derg* 2011;22(1):70.
115. Haglund M, Ang A, Mooney L, Gonzales R, Chudzynski J, Cooper CB et al. Predictors of depression outcomes among abstinent methamphetamine-dependent individuals exposed to an exercise intervention. *Am J Addict* 2015;24(3):246-51.

116. Hallgren M, Vancampfort D, Schuch F, Lundin A, Stubbs B. More reasons to move: exercise in the treatment of alcohol use disorders. *Front Psychiatry* 2017;8:160.
117. Palmer JA, Palmer LK, Michiels K, Thigpen B. Effects of type of exercise on depression in recovering substance abusers. *Percept Mot Skills* 1995;80(2):523-30.
118. Stathopoulou G, Powers MB, Berry AC, Jasper A, Otto, MW. Exercise interventions for mental health: a quantitative and qualitative review. *Clin Psychol Sci Pract* 2006;13(2):179-93.
119. Stoutenberg M, Rethorst CD, Lawson O, Read JP. Exercise training - A beneficial intervention in the treatment of alcohol use disorders? *Drug Alcohol Depend* 2016;160:2-11.
120. Brown RA, Prince MA, Minami H, Abrantes AM. An exploratory analysis of changes in mood, anxiety and craving from pre- to post-single sessions of exercise, over 12 weeks, among patients with alcohol dependence. *Ment Health Phys Act* 2016;11:1-6.
121. Koz M AM, Atıcı E. The Effects of Exercise on the Hormone Secretion and Regulation. *Türkiye Klinikleri J Pysiother Rehabil-Special Topics* 2016;2(1):48-56.
122. Özmerdivenli R KK. Egzersiz tiplerinin serum kortizol ve DHEA-S hormonları üzerine etkileri. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2000;5(2):10-6.
123. Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307(7):539-52.
124. Wahl P, Mathes S, Kohler K, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Acute metabolic, hormonal, and psychological responses to different endurance training protocols. *Horm Metab Res* 2013;45(11):827-33.
125. Walter M, Gerber H, Kuhl HC, Schmid O, Joechle W, Lanz C et al. Acute effects of intravenous heroin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response: a controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(2):193-8.
126. Yang J, Li J, Xu G, Zhang J, Chen Z, Lu Z et al. Elevated hair cortisol levels among heroin addicts on current methadone maintenance compared to controls. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150729.
127. Fatseas M, Denis C, Massida Z, Verger M, Franques-Reneric P, Auriacombe M. Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. *Biol Psychiatry* 2011;70(8):720-7.
128. Kakko J, von Wachenfeldt J, Svanborg KD, Lidstrom J, Barr CS, Heilig M. Mood and neuroendocrine response to a chemical stressor, metyrapone, in buprenorphine-maintained heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2008;63(2):172-7.
129. Bershad AK, Jaffe JH, Childs E, de Wit H. Opioid partial agonist buprenorphine dampens responses to psychosocial stress in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2015;52:281-8.

130. Knochel C, Oertel-Knochel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B et al. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol* 2012;96(1):46-68.
131. Nock NL, Minnes S, Alberts JL. Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth Defects Res* 2017;109(20):1711-29.
132. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 2006;140(3):823-33.
133. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000;20(8):2926-33.
134. Nindl BC, Pierce JR. Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(1):39-49.
135. Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3492-7.
136. Copeland JL, Heggie L. IGF-I and IGFBP-3 during continuous and interval exercise. *Int J Sports Med* 2008;29(3):182-7.
137. Lashkarizadeh MR GM, Shabani M, Dabiri S, Hadavi H, Manafi-Anari H. Impact of opium addiction on levels of pro- and anti-inflammatory cytokines after surgery. *Addict Health* 2016;8(1):9-15.
138. Kruger K, Mooren FC, Pilat C. The immunomodulatory effects of physical activity. *Curr Pharm Des* 2016;22(24):3730-48.
139. Engel F, Hartel S, Wagner MO, Strahler J, Bos K, Sperlich B. Hormonal, metabolic, and cardiorespiratory responses of young and adult athletes to a single session of high-intensity cycle exercise. *Pediatr Exerc Sci* 2014;26(4):485-94.
140. Zamani A, Salehi I, Alahgholi-Hajibehzad M. Moderate exercise enhances the production of Interferon-gamma and Interleukin-12 in peripheral blood mononuclear cells. *Immune Netw* 2017;17(3):186-91.
141. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(7):374-81.
142. Haahr PM, Pedersen BK, Fomsgaard A, Tvede N, Diamant M, Klarlund K et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha, interleukin 2 and interferon-gamma. *Int J Sports Med* 1991;12(2):223-7.
143. Zwetsloot KA, John CS, Lawrence MM, Battista RA, Shanely RA. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. *J Inflamm Res* 2014;7:9-17.

144. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14(2):155-74.
145. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011;34(2):149-62.
146. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN-gamma and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 2010;10(11):1415-9.
147. Kakani MW, Peake J, Brenu EW, Simmonds M, Gray B, Marshall-Gradisnik SM. T helper cell cytokine profiles after endurance exercise. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(9):699-706.
148. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise. *Exerc Immunol Rew* 2012;18:116-27.
149. Duzova H, Gullu E, Cicek G, Koksall BK, Kayhan B, Gullu A ve ark. The effect of exercise induced weight-loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females: steps-aerobics vs. jogging-walking exercises. *J Sports Med Phys Fitness* 2018;58(3):295-308.
150. More A JB, Dimmock JA, Thornton AL, Colthart A, Furzer BJ. Exercise in the treatment of youth substance use disorders: review and recommendations. *Front Psychol* 2017;17(8):1839
151. Brown RA, Abrantes AM, Minami H, Read JP, Marcus BH, Jakicic JM et al. A preliminary, randomized trial of aerobic exercise for alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014;47(1):1-9.
152. Abrantes AM, Battle CL, Strong DR, Ing E, Dubreuil ME, Gordon A et al. Exercise Preferences of Patients in Substance Abuse Treatment. *Ment Health Phys Act* 2011;4(2):79-87.
153. Neale J, Nettleton S, Pickering L. Heroin users' views and experiences of physical activity, sport and exercise. *Int J Drug Policy* 2012;23(2):120-7.
154. Smith MA Lynch WJ. Exercise as a potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies. *Front Psychiatry* 2012;2:1-10.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/133	
	1PROTOKOL ADI	Eroin Bağımlılarında Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Sitokin Düzeyleri ve Klinik Seyir Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Erdal VARDAR	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08/23		Tarih:26.04.2017
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erdal VARDAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Pelin TAŞ DÜRMÜŞ'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	Mazretli
Yrd. Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	HakanGurkan
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazretli
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	Mazretli
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	(E) H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	Mazretli
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : 59803669-604.99 -E.72891
Konu : Sözleşme

19/07/2017

Sayın Prof. Dr. M. Erdal VARDAR
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz, Arş. Gör. Dr. Pelin Taş DÜRMÜŞ'ün "Eroin Bağımlılarında Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Sitokin Düzeyleri ve Klinik Seyir Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin 12 (on iki) ay süre ve 21.109,00.TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 11.07.2017 tarih ve 2017/10 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 7. maddesinin c bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Mümin ŞAHİN
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

Evrakı Doğrulamak İçin : https://ebys.trakya.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BEND3EYT8

Adres:Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan
Yerleşkesi Edirne 22030
Telefon:2842234210 Faks:2842235507

E-Posta: iletisim@trakya.edu.tr Elektronik Adres: <http://imdb.trakya.edu.tr/>

ge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güçlü Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
sorgulaması https://ebys.trakya.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BEND3EYT8 adresinden yapılabilir.

**BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR**

20/07/2017

Bilgi için: Sevgi BAYAR
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2017 tarih ve 08/23 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Eroin bağımlılarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin sitokin düzeyleri ve klinik seyir üzerine etkilerinin değerlendirilmesi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Eroin bağımlısı olan hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının bağışıklık sisteminin kandaki belirteçlerine ve klinik seyir üzerine etkilerinin değerlendirilmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Mehmet Erdal Vardar- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Çalışmaya 01.05.2017-01.05.2018 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi AMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören ve eroin kullanım bozukluğu tanısı alan gönüllüler dahil edilecektir. Gönüllüler rutin bağımlılık tedavisine ek olarak egzersiz yapanlar ile yapmayanlar olarak 2 gruba ayrılacaktır. Hastalara çalışma başlangıcı ve sonunda ölçekler uygulanacaktır. Ayrıca hastalardan egzersiz programının başladığı ve bittiği gün kan alınacaktır. Eroin bağımlılarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin kandaki belirteçlere ve depresyon, anksiyete, aşerme gibi klinik seyir üzerine etkileri değerlendirilecektir. Bu tip bir egzersiz programının rutin bağımlılık tedavi programına eklenmesinin etkileri değerlendirilecektir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01.05.2017 tarihinde başlayıp 1 yıl sürmesi planlanmaktadır.

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** Bir yıllık süre içerisinde yaklaşık 50 hastanın başvuruda bulunacağı tahmin edilmektedir. Bu hastalar arasından çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre uygun olanlar alınacaktır.
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Egzersiz programı, kan alınması ve klinik ölçüklerin uygulanması
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmanın deneysel kısmı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı tarafından yürütülecektir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** 1 yıllık süreç içerisinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi AMATEM kliniğine yatışı yapılan hastalardan, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre uygun olan gönüllüler çalışmaya dahil edilecek ve rutin bağımlılık tedavisine ek olarak egzersiz yapanlar ile yapmayanlar olarak 2 gruba ayrılacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 18-45 yaş arası erkek, Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Beşinci Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) tanı ölçütlerine göre opiyat kullanım bozukluğu olan ve tedavi programını tamamlayan bireyler
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Bağışıklık sisteminde olumlu yönde değişme ve depresyon, anksiyete, aşırma belirtilerinde azalma
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Ölçeklerin doldurulması, kan örneği vermeleri, egzersiz programını uygulamaları.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Yok
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Özgeçmiş ve soygeçmişini içeren anamnez alınacak, fizik muayene yapılacak, istirahat kan basıncı ve elektrokardiyografi değerlendirilecektir. Egzersizi sonlandırma kriterlerinden birinin saptanması durumunda derhal egzersiz durdurulacaktır. Çalışmanın yapılacağı spor fizyolojisi laboratuvarı bulunması gereken tüm ilaç ve ekipmanlara sahiptir.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yok
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Yok
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllüler kendi istekleri ile çalışmadan çekilebileceklerdir. Egzersizi sonlandırmayı gerektirecek bir klinik durum saptanırsa da araştırmaya katılımı sona erdirilecektir.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hastalar sonuçları hakkında bilgilendirilmek istedikleri takdirde hastalara ulaşıp bilgi verilecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon**

numarası: Dr. Pelin Taş Dürmüş, Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 0506 4107007

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Sadece belirtilen kan değerleri incelenecektir.
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

“Eroin bağımlılarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin sitokin düzeyleri ve klinik seyir üzerine etkilerinin değerlendirilmesi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb...);

	Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
	İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
	Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Ek 4: Sosyodemografik Veri Formu

1. Adı Soyadı (Adınız ve soyadınızın ilk harflerini kodlayınız) :
2. Cinsiyeti :
3. Doğum tarihi :
4. Yaşadığı il :
5. Medeni Durumu : Evli / Bekar / Dul- Boşanmış
6. Öğrenim durumu : Okur yazar değil / Okur yazar / İlköğretim / Lise / Üniversite
7. Çalışma durumu: Çalışmıyor / Düzensiz çalışıyor / Çalışıyor / Öğrenci
8. Sigara kullanım öyküsü: Var / Yok
Kullanıyor ise paket/yıl
9. Alkol kullanım öyküsü : Var / Yok
Var ise başlama yaşı:
Düzenli alkol kullanım süresi:
Son 1 yılda kullanım sıklığı: Haftada 1 den az / Haftada 2-6 gün / Hergün
Alkol kullanımını bırakmak için tedavi öyküsü : Var / Yok
10. Opiyat kullanımına başlama yaşı :
11. Düzenli opiyat kullanım süresi :
12. Son 1 yılda opiyat kullanım sıklığı : Haftada 1 den az / Haftada 2-6 gün / Hergün
13. Opiyat kullanım yöntemi : İnhalasyon / Enjeksiyon
14. Opiyat kullanımını bırakmak için tedavi öyküsü : Var / Yok
Var ise sayısı :
15. Opiyat dışı madde kullanım öyküsü : Var / Yok
Var ise kullanılan madde : Esrar ve sentetik kannabinoid / Ekstazi / Uçucu maddeler
(Tiner, bali vb) / Kokain / Sedatif hipnotikler
Kullanılan maddeye başlama yaşı :
Düzenli kullanım süresi :
Son 1 yıldaki kullanım sıklığı : Haftada 1 den az / Haftada 2-6 gün / Hergün
Bırakmak için tedavi öyküsü : Var / Yok
16. Ruhsal bozukluk öyküsü : Var / Yok
Cevabınız var ise tanısını belirtiniz :
17. İntihar öyküsü : Var / Yok
18. Bilinen ek tıbbi hastalık öyküsü : Var / Yok
Cevabınız var ise tanısını belirtiniz :
19. Ailede alkol/ madde kullanım bozukluğu öyküsü : Var / Yok
Cevabınız var ise yakınlık derecesini belirtiniz :
20. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü : Var / Yok
Cevabınız var ise yakınlık derecesini belirtiniz :
21. Ailede kardiyak hastalık öyküsü : Var / Yok
22. Madde kullanımı ile ilişkili adli olay öyküsü : Var / Yok
23. Yatarak tedavi programında kalınan gün sayısı :
24. Yatışı esnasında aldığı tedavi : mg Buprenorfin+ Nalokson
Ek tedavi :
25. Yatışı esnasında egzersiz programına katıldı mı? : Evet / Hayır
Katıldı ise seans sayısı :
Egzersiz sonlandırmayı gerektiren kriter saptandı mı? : Evet / Hayır
Evet ise nedenini belirtiniz.

Ek 5: Barratt Dürtüsellik Ölçeği

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

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

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

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

Ek 6: Bağımlılık Profil İndeksi

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

- I Adınız soyadınız** [.....]
- II Doğum tarihiniz** [.....]
- III Cinsiyetiniz?**
 Kadın Erkek
- IV Eğitiminiz?**
 Okur yazar İlkokulu bitirmiş Ortaokulu bitirmiş Liseyi bitirmiş Üniversiteyi bitirmiş
- V Medeni durumunuz?**
 Evli Bekar Ayrı Boşanmış Dul Diğer
- VI Çocuğunuz var mı?**
 Evet Hayır
- VII Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?**
 Evet Hayır

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

Son bir yıl içinde...

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

Dikkat!

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

Örneğin...

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

- 12 [Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta problem yaşıyorsunuz? (örneğin film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı vb)
- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

VIII

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

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

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

- 13 Kullandığımız [maddenin] miktarı zaman içinde giderek arttı mı? (örneğin giderek daha fazla miktarda [madde] kullanmak)
- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- 15 Kullandığımız [maddeyi] kestiginizde veya azalttığımızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı? (örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)
- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

- 16 Kullandığımız [maddeyi] kestiginizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığımız oldu mu?
- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

- 17 [Madde] kullanmaya başladıktan sonra, kullanmayı durdurmakta zorlanıyor musunuz? (örneğin az içmeyi düşünp fazla içmek veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullanmak)
- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

18 **Kullandığımız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığımız oldu mu?**

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

- Hiçbir zaman Nadiren Bazen Çoğu zaman Neredeyse her zaman

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

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

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

SON BİR HAFTA İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

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

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

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

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

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

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

→ Aşağıda insanların ruh haliyle ilgili bazı sorular bulunmaktadır. Bu soruları genel ruhsal yapınızı düşünerek cevaplayınız.

-
- 38 Kolaylıkla kızıp öfkelenirim.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 39 Kontrol edemediğim öfke patlamaları yaşıyorum.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 40 Bir şeyleri kırıp dökme isteği duyuyorum.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 41 Ne hissettiğimi ifade etmekte zorluk çekerim.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 42 Başkalarını kendimden daha çok düşünürüm.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 43 İçeride kapalıyım.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 44 Sosyal bir ortama girdiğimde, ne konuşacağımı bilememekten endişe ederim.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 45 Başkaları ile beraberken, yanlış bir şey yapacağım, ya da saçma konuşacağım ile ilgili endişe yaşarım.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 46 Uygunsuz veya tehlikeli olsalar bile, heyecanlı veya eğlenceli şeyler yapmaktan hoşlanırım.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 47 Hayatımda yeni bir şeyler olmadığında, heyecan ya da coşku verici şeyler aramaya başlarım.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 48 Ne zaman ne yapacağı belli olmayan, heyecan verici, hareketli arkadaşları tercih ederim.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 49 İstedikim şeyi elde etmek için beklemekte zorlanırım. Sabırsızım (Örneğin bir sırada beklerken çabucak sıkılmak gibi...).
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 50 Düşünmeden hareket ederim.
- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman
-
- 51 Rahat konsantre olamam, dikkatimi kolay toplayamam.
-

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

→ Aşağıdaki soruları cevaplarken SON BİR YILI göz önüne alarak, sorularda verilen durumu yaşayıp yaşamadığınızı ya da ne sıklıkla yaşadığınızı belirtiniz.

52 Geçen yıl içinde yaşamıma son vermekle ilgili düşüncelerim oldu.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

53 Geçen yıl içinde kendimi hüznü, kederli hissettim.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

54 Geçen yıl içinde gelecekle ilgili olarak düşündüğümde, umutsuzluk hissine kapıldım.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

55 Geçen yıl içinde kendimi başka insanlarla karşılaştığımda, daha değersiz gördüm.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

56 Geçen yıl içinde kendimi huzursuz ve tedirgin hissettim.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

57 Geçen yıl içinde dehşet ya da panik nöbetleri yaşadım.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

58 Geçen yıl içinde kendimi yerimde duramayacak kadar tedirgin hissettim.

- Hiçbir zaman Bazen Neredeyse her zaman

Ek 7: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 0. Yok
 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları
 0. Yok
 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar
 0. Yok.
 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
 3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak
 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
5. Geceyarısı uyanmak
 0. Herhangi bir sorunu yok.
 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak
 0. Herhangi bir sorunu yok.
 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler
 0. Herhangi bir sorunu yok.
 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon
(düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
9. Ajitasyon
10. Psikik anksiyete
11. Somatik anksiyete
12. Somatik semptomlar
Gastrointestinal
13. Somatik semptomlar
Genel
14. Genital semptomlar
(libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
15. Hipokondriyaklık
16. Zayıflama
(A ya da B'yi doldurunuz)
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.
0. Yok.
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzüliyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
0. Yok.
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli
- Anksiyeteyle eşlik eden fizyolojik sorunlar:
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma
Terleme
0. Yok.
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşlamadı.
0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

17. Durumu hakkında görüşü

- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Ek 8: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

Ek-9: Madde Aşerme Ölçeği

MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ (MAÖ)

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

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

0.....Hiç (geçtiğimiz hafta içinde 0 kez)

1.....Nadiren (geçtiğimiz hafta içinde 1 ila 2 kez)

2.....Ara sıra (geçtiğimiz hafta içinde 3 ila 4 kez)

3.....Bazen (geçtiğimiz hafta içinde 5 ila 10 kez veya günde 1 ila 2 kez)

4.....Sıklıkla (geçtiğimiz hafta içinde 11 ila 20 kez veya günde 2 ila 3 kez)

5.....Çoğu zaman (geçtiğimiz hafta içinde 20 ila 40 kez veya günde 3 ila 6 kez)

6.....Neredeyse her zaman (geçtiğimiz hafta içinde 40 kez den fazla veya günde 6 kez den fazla)

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

0.....Hiç değildi

1.....Önemsenecek düzeyde, yani çok hafif istek

2.....Hafif istek

3.....Orta düzeyde istek

4.....Güçlü istek, fakat kolaylıkla kontrol edildi

5.....Güçlü istek ve kontrol edilmesi zor

6.....Güçlü istek ve eğer elde edilebilir olsaydı madde kullanmış olurum

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

0.....Hiç

1.....20 dakikadan az

2.....21-45 dakika

3.....46-90 dakika

4.....90 dakika -3 saat

5.....3 ila 6 saat arası

6.....6 saatten daha fazla

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

0.....Hiç zor olmazdı

1.....Çok hafif zor

2.....Hafif zor

3.....Orta zorlukta

4.....Çok zor

5.....Aşırı zor

6.....Karşı koyamazdım

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

0.....Hiç madde kullanma düşüncem olmadı ve hiç madde kullanma isteğim olmadı.

1.....Nadiren madde kullanmayla ilgili düşündüm ve nadiren madde kullanma isteğim oldu

2.....Ara sıra madde kullanmayla ilgili düşündüm ve ara sıra madde kullanma isteğim oldu

3.....Bazen madde kullanmayla ilgili düşündüm ve bazen madde kullanma isteğim oldu

4.....Sıklıkla madde kullanmayla ilgili düşündüm ve sıklıkla madde kullanma isteğim oldu

5.....Çoğu zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve çoğu zaman madde kullanma isteği oldu

6.....Neredeyse her zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve neredeyse her zaman madde kullanma isteğim oldu