



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

**MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU İLE TAKİP EDİLEN  
HASTALARIN KRONOTİPLERİNİN TEDAVİ SEYRİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem Akçay Ciner**

**TEMMUZ-2019**



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

**MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU İLE TAKİP EDİLEN**  
**HASTALARIN KRONOTİPLERİNİN TEDAVİ SEYRİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem Akçay Ciner**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ali Savaş Çilli**

**TEMMUZ-2019**

## BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 31/05/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

15/06/2019

Özlem Akçay Ciner

İmza

## TEŞEKKÜR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, gelişimimi her zaman destekleyen ve üzerimde çok büyük emekleri olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Atila Erol başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş Çilli, Doç. Dr. Esra Yazıcı ve Doç. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı'ya,

Tez sürecimin başından beri her aşamada bana göstermiş olduğu yoğun destek, emek ve yardımları için minnettar olduğum çok değerli tez hocam Prof. Dr. Ali Savaş Çilli'ye,

Çok değerli emekleri olan, yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın oluşumunda ve ilerlemesinde katkıları olan Doç. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı'ya,

Tez sürecinde bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım Doç. Dr. Adem Aydın'a,

Çocuk psikiyatri ve nöroloji rotasyonlarımda eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocalarıma,

Dört yıllık eğitim süresi içerisinde çalışma fırsatı yakaladığım ve manevi desteklerini hep hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri Kliniği Kadın, Erkek, AMATEM servislerinde ve poliklinik sürecinde birlikte çalıştığım hemşire, psikolog, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman destekleriyle yanımda olan kıymetli anne, babama ve kardeşlerim Özge ve İrem'e,

Tüm samimiyetiyle sabrını ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Mahmut'a teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Özlem Akçay Ciner**

# İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
KISALTMA VE SİMGELER .....	vi
TABLolar .....	vii
EKLER .....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU .....	3
2.1.1. Terminoloji .....	5
2.1.2. Madde Kullanım Bozukluğu ve Tarihsel Gelişimi .....	7
2.1.3. Bağımlık Yapan Maddelerin Farmakolojisi ve Etkileri .....	10
2.1.4. Epidemiyoloji .....	25
2.1.5. Madde Bağımlılığı ve Komorbidite .....	27
2.2. KRONOBİYOLOJİ .....	30
2.2.1. Biyolojik Ritimler ve Kronobiyojoloji .....	30
2.2.2. Sirkadyen Ritmin Düzenlenmesi .....	31
2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Kronobiyojoloji .....	32
2.2.4. Kronotip .....	34
2.2.5. Kronobiyojoloji ve Madde Kullanım Bozukluğu .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI .....	41
3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ .....	41
3.3. UYGULAMA .....	41
3.3.1. Çalışmanın İşleme Kriterleri .....	43
3.3.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri .....	43
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI .....	43
3.4.1. Sosyodemografik Veri ve Klinik Özellikler Formu (Ek 2) .....	43
3.4.2. Bağımlılık Profil İndeksi Uygulayıcı Formu (BAPİ-U) (Ek 3) .....	44
3.4.3. Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği (MEQ) (Ek 4) .....	44

3.4.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (Ek 5).....	45
3.4.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE) (Ek 6) .....	45
3.4.5. Beck Anksiyete (Ek 7) .....	45
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	46
4. BULGULAR .....	47
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER .....	47
4.1.1. Olguların Yaş, Cinsiyet, Eğitim Durumu, Çalışma Durumu, Medeni Durum, Yaşadığı Yer ve Aile Yapısı Özellikleri .....	47
4.1.2. Olguların Fiziksel Aktivite, Kronik Fiziksel Hastalık ve VKİ Özellikleri.....	48
4.2. MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ .....	49
4.2.1. Olguların DSM V Tanı ve Tercih Maddesi Özellikleri.....	49
4.2.2. Olguların Madde Kullanım Özellikleri .....	50
4.2.3. Olguların Anne, Baba ve Kardeşlerinde Madde Kullanımı, Özkıyım, Suç İşleme ve Denetimli Serbestlik (DS) Tedbiri Öyküsü Özellikleri.....	51
4.2.4. Olguların Tedavi Öyküsü Özellikleri.....	52
4.2.5. Olguların Madde Kullanım Süresi Özellikleri.....	53
4.2.6. Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimi Özellikleri .....	54
4.2.7. Olguların BAPİ Total ve Alt Parametrelerine Göre Değerlendirilmesi ....	54
4.3. KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
4.3.1. Olguların Sosyodemografik Verileri ve Kronotip Özellikleri .....	55
4.3.2. Olguların DSM V Tanıları, Tercih Maddesi ve Kronotip Özellikleri.....	56
4.3.3. Olguların Spor Yapma, Kronik Hastalık ve VKİ Durumlarına Göre Kronotip Özellikleri .....	57
4.3.4. Olguların Madde Kullanım ve Kronotip Özellikleri.....	58
4.3.5. Olguların Tedavi Öyküsüne Göre Kronotip Özellikleri.....	59
4.3.6. Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimi ile Kronotip Özellikleri .....	60
4.3.7. Olguların Suç İşleme, Aile Madde Kullanımı, DS Tedbiri ve Özkıyım Öyküsüne Göre Kronotip Özellikleri.....	61
4.3.8. Madde Kullanım Süreleri ile Kronotip Korelasyonu .....	62
4.4. BAPİ TOTAL VE ALT PARAMETRELERİ İLE KRONOTİP İLİŞKİSİ ....	63
4.5. DEPRESYON, ANKSİYETE, BAĞIMLILIK ŞİDDETİ VE KRONOTİP ÖZELLİĞİNİN REMİSYON VE DEPREŞME DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	63
4.6. PUKİ ALT PARAMETRELERİ, KRONOTİP VE MADDE BAŞLAMA YAŞI DEĞERLENDİRİLMESİ.....	65

4.7. KRONOTİP İLE BECK DEPRESYON, BECK ANKSİYETE VE YAŞ KORELASYONU .....	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	67
5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ.....	68
5.2. MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİNE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ.....	71
5.3. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ.....	75
5.4. KRONOTİP ORANLARININ VE KRONOTİPE GÖRE REMİSYON/DEPREŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	77
5.4. BAPİ TOTAL VE ALT PARAMETRELERİNE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRMESİ.....	79
5.5. DEPRESYON, ANKSİYETE DÜZEYLERİ, BAĞIMLILIK ŞİDDETİ VE UYKU KALİTESİNE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	80
5.6. DEPRESYON VE ANKSİYETE DÜZEYLERİNE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ.....	81
EKLER.....	96
EK 1. ETİK ONAY .....	96
EK 2. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER VERİ FORMU .....	97
EK 3. BAĞIMLILIK PROFİL İNDEKSİ UYGULAYICI FORMU (BAPİ-U) ..	102
EK 4. SABAHLILIK AKŞAMLILIK ÖLÇEĞİ (MEQ).....	106
EK 5. PİTTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ).....	109
EK 6. BECK DEPRESYON ENVANTERİ.....	111
EK 7. BECK ANKSİYETE .....	114
ÖZGEÇMİŞ.....	115



## KISALTMA VE SİMGELER

- BDNF: Brain derived neurotrophic factor-beyin kaynaklı nörotrofik faktör
- BPB: Bipolar bozukluk
- BZD: Benzodiazepin
- CB 2: Kannabinoid reseptörü tip 2
- CB1: Kannabinoid reseptörü tip 1
- DA: Dopamin
- DS: Dorsal striatum
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- GABA: Gamma Aminobütirik asit
- IQR: Çeyrekler arası aralık
- MAB: Mevsimsel Afektif Bozukluk
- MDMA: 3,4-metilen dioksi metamfetamin
- MSS: Merkezi Sinir Sistemi
- NAC: Nucleus Accumbens
- NE: Norepinefrin
- NIH: National Institute of Mental Health
- NSDUH: National survey of Drug Use and Health-Ulusal Madde Kullanımı ve Sağlık İncelemesi
- PFC: Prefrontal korteks
- RMTg: Rostromedial tegmental nucleus
- SCN: Suprakiazmatik nükleus
- SK: Sentetik kannabinoid
- TSSB: post-travmatik stres bozukluğu
- TUBİM: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzlem Merkezi
- VTA: Ventral tegmental alan
- Δ9-THC: Delta-9-tetrahidrokannabinol

## TABLULAR

Tablo 1: Kan alkol düzeyine göre (%mg) olarak alkolün davranışsal etkileri.....	13
Tablo 2: Opioid Reseptörleri.....	18
Tablo 3: DSM-V sirkadyen düzenle ilgili uyku uyanıklık bozuklukları alttürleri .....	33
Tablo 4: Olguların Yaş Ortalamalarının ve Cinsiyet, Eğitim Durumu ve Çalışma Durumlarına Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	48
Tablo 5: Olguların Spor Yapma Durumları, Eşlik Eden Kronik Hastalık ve VKİ'lerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	49
Tablo 6: Olguların DSM V Tanı ve Tercih Maddelerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması.....	50
Tablo 7: Olguların Madde Kullanım Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	51
Tablo 8: Olguların BAPİ Total Puan ve Alt Testlerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	55
Tablo 9: Olguların Anne, Baba ve Kardeşlerinde Madde Kullanımı, Özkıyım, Suç İşleme ve DS Tedbiri Öyküsü Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	52
Tablo 10: Olguların Tedavi Öyküsü Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması .....	53
Tablo 11: Olguların Remisyon ve Depreşme Durumlarına Göre Madde Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 12: Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının ve Ortancalarının Karşılaştırılması.....	54
Tablo 13: Olguların Sosyodemografik Verilerine Göre Sabahlılık/Akşamlılık Skorlarının Karşılaştırılması.....	56
Tablo 14: Olguların DSM V Tanısı ve Tercih Maddelerine Göre Sabahlılık/Akşamlılık Skorlarının Karşılaştırılması .....	57

Tablo 15: Olguların Spor, Kronik Hastalık ve VKİ durumuna göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması .....	58
Tablo 16: Olguların Bazı Madde Kullanım Özelliklerine Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması.....	59
Tablo 17 : Olguların Tedavi Öyküsü Durumu ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması.....	60
Tablo 18: Olguların Sigara ve Alkol Kullanım Sıklığına Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması ve Çay ve Kahve Tüketimi ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Korelasyonu .....	61
Tablo 19 : Olguların Suç İşleme, Aile Madde Kullanımı, DS Tedbiri ve Özkıyım Öyküsüne Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması.....	62
Tablo 20 :Madde Kullanımına Ait Bazı Süreler ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Korelasyonu.....	62
Tablo 21: BAPİ Total ve Alt Parametre Skorları ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Korelasyonu .....	63
Tablo 22: Hastaların Remisyon ve Depreşme Durumuna Göre Depresyon, Anksiyete, Sabahlılık/Akşamılık Skorları ve BAPİ Total (Bağımlılık Şiddeti) Puanlarının Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	64
Tablo 23: Kronotip Kategorilerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranları .....	64
Tablo 24: MKB Hastalarındaki Gözlenen Kronotip Dağılımı ile Genel Nüfusta Beklenen Kronotip Dağılımının Karşılaştırması .....	65
Tablo 25: PUKİ alt parametreleri, Kronotip ve Madde Başlama Yaşı Korelasyonu .	65
Tablo 26: Beck Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri ve Yaşla Kronotip Korelasyonu .....	66

## EKLER

	<b>Sayfa No</b>
Ek 1: Etik Onay	96
Ek 2: Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu	97
Ek 3: Bağımlılık Profil İndeksi Uygulayıcı Formu (BAPİ-U)	102
Ek 4: Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (MEQ)	106
Ek 5: Pittsburg uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	109
Ek 6: Beck Depresyon Envanteri	111
Ek 7: Beck Anksiyete	114

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Madde Kullanım Bozukluğu (MKB) biyolojik, psikolojik, davranışsal ve sosyal etkenlerin rol aldığı, depresme ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik seyirli bir hastalıktır. MKB’de sirkadyen özellikler olduğu ve akşamcıl kronotipe sahip olanların bağımlılığa ve daha yüksek miktarda madde kullanmaya yatkın oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızda kronotipin MKB tedavisi sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Haziran-Eylül 2018 tarihleri arasında AMATEM polikliniğe başvuran, DSM V tanı ölçütlerine göre MKB tanısı alan, 18-65 yaşlarında 66 hasta alınmıştır. İlk görüşmede sosyodemografik veri formu, bağımlılık profil indeksi (BAPİ) uygulayıcı formu, Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Ölçeği, Sabahlılık/Akşamlilik Anketi (MEQ) ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) uygulanmıştır. Altı ay sonra yapılan ikinci görüşmede remisyon/depresme durumu değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Genel erişkin nüfusta beklenen sabahçıl, akşamcıl ve ara tip kronotip dağılımına göre MKB hastalarında sabahçıl oranı daha düşük bulundu (%20, %20, %60 karşın %4,5, %16,7, %78,8). Depresme gösterenlerin sabahlılık/akşamlilik skorları remisyonunda kalanlara göre akşamlilik yönünde farklı bulundu (45,62±8,70 karşın 49,75±7,60). Aşerme ve BAPİ total puanı (bağımlılık şiddeti) arttıkça daha akşamcıl kronotipe sahip skorlar aldılar. Depresme olanlarda aşerme ve Beck depresyon skor ortalaması remisyonunda kalanlardan daha yüksekti.

**SONUÇ:** Depresme gösteren hastaların daha akşamcıl kronotipe sahip olduğunu ve genel nüfusa göre MKB hastalarının daha az sabahçıl kronotipe sahip olduğunu gösteren bulgularımız, MKB oluşmasında/korunulmasında ve tedavi sürecinde kronotopin rolü olduğunu, MKB tedavisinde sabahçıl kronotipe döndürme şeklinde sosyal ritim terapisinin uygulanması ile daha iyi remisyon oranlarının sağlanabileceğini düşündürmektedir. Araştırmamız ayrıca sabahçıl kronotipe sahip olmanın MKB’den korunmadaki rolünü araştıran daha geniş örneklerde yapılacak çalışmalara ilham vermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Depreşme, Madde Kullanım Bozukluğu, Kronobiyoloji,  
Kronotip, Remisyon



## SUMMARY

### **The Effect of Chronotypes on Follow-up Outcomes of Patients with Substance Use Disorders**

**INTRODUCTION:** Substance use disorder (SUD) is a chronic disease with relapse and remission periods in which biological, psychological, behavioral and social factors play a role. SUD has been shown to have circadian characteristics and those who have evening chronotypes are more prone to addiction. In this study, the effect of chronotypes on the treatment outcomes of SUD was investigated.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 66 patients aged 18-65 years who were admitted to Alcohol and Drug Addicts outpatient clinic between June and September 2018 and diagnosed as SUD according to DSM V diagnostic criteria. In the first interview, sociodemographic data form, addiction profile index applicator form, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were applied. Six months later, the second interview was conducted and remission / relapse status was evaluated.

**RESULTS:** The rate of morningness was lower in SUD patients than expected morningness, eveningness and intermediate type chronotype distribution in the general adult population (20%, 20%, 60% versus 4.5%, 16.7%, 78.8%). MEQ scores of relapsed patients were found to be different in terms of eveningness than those in remission ( $45.62 \pm 8.70$  versus  $49.75 \pm 7.60$ ). As the score of craving and dependency profile index total (addictive severity) increased, they had more eveningness chronotype scores. The mean score of craving and Beck depression was higher in patients with relapse than those in remission.

**CONCLUSIONS:** Our findings, showing that relapsed patients have more eveningness chronotypes and SUD patients have less morning chronotypes than the general population, suggest that chronotypes play a role in the onset, prevention and treatment outcome of SUD and social rhythm therapy in the form of conversion to morning chronotype can achieve better remission rates. Our study also inspires

studies to be conducted in larger samples investigating the role of having a morning chronotype in protection from the SUD.

**Keywords:** Chronobiology, Chronotype, Relapse, Remission, Substance Use Disorder





# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerin, toplumsal, ekonomik ve adli yönleriyle birlikte en ciddi sağlık sorunlarından biri madde kullanımını ve bağımlılığıdır. Biyo-psiko-sosyal, çevresel ve kültürel birçok farklı etkenle ilişkili olan madde kullanımını ve bağımlılık insanın biyo-ritmi ile ilişkili özellikler de taşıyabilir. Bağımlılığın tedavisi, özellikle yeniden başlamanın önlenmesi önemli bir problemdir.

Sirkadyen ritim yaklaşık 24 saatlik günlük zaman dilimini ifade etmektedir. İnsanlarda sirkadyen ritimin ana merkezi anterior hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus'tur (SCN).

Madde kullanımını ve sirkadyen ritim arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı son yıllarda artmaktadır. Gün içinde aşırma ve yoksunluk ile sirkadyen ritim ilişkisi hayvan ve insan çalışmalarında araştırılmıştır.

Bağımlılık ve diğer psikiyatrik hastalıklarda uyku ve sirkadyen ritimde bozulmalar olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir. İnsanlarda spesifik sirkadyen genlerdeki polimorfizmler ile madde kullanımını ve bağımlılık arasında ilişkili olduğu gözlenmiştir. Genel hâkim olan görüş madde kullanımının sirkadyen ritmi bozacağı yönünde olmakla birlikte buna karşı çıkan daha karmaşık bir mekanizma olan iki yönlü ilişki olduğunu savunan görüşler de mevcuttur (Logan et al., 2014, Manev and Uz, 2006). Hayvan çalışmaları sirkadyen ritim ve madde kullanımını arasında iki yönlü ilişkiyi işaret etmektedir. Genetik veya çevresel etki ile sirkadyen sistemde bozulma olması ödül fonksiyonunu ve madde ile ilgili davranışları etkileyebilmektedir (Dong et al., 2011). Maddeye maruz kalmak ise moleküler, hücresel ve davranışsal ritmi, sirkadyen genlerin ekspresyonunu ve uykuyu değiştirebilmektedir (Lynch et al., 2008, Ozburn et al., 2012, Cortes et al., 2016).

Bireyin fiziksel ve bilişsel işlevlerine göre gün içinde daha aktif olduğu dönem olarak tanımlanan kronotip sirkadyen döngü seçimi olarak özetlenebilir. Sabahçıl, akşamcıl ve ara tip olmak üzere üç kronotip tanımlanmıştır.

Birçok çalışmada akşamcıl tiplerde sigara içenlerin daha sık olduğu, diğer kronotiplere göre daha fazla alkol, kafein tüketimi ve madde kullanımı olduğu bulunmuştur (Adan, 1994, Gau et al., 2007, Nakade et al., 2009, Wittmann et al., 2006). Akşamcıl tiplerin yaşadıkları sosyal jet lag nedeniyle madde kullanımının daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Madde kullanımı da dahil olmak üzere ödülle ilgili öğrenmede beynin haz merkezi olan mezolimbik dopaminerjik yol aracılık etmektedir (Webb, 2017). Mezolimbik nörofizyoloji 24 saatlik ritimler üreten sirkadyen zamanlama sistemi tarafından düzenlenmektedir.

Madde kullanım bozukluğu ve uyku sorunları arasındaki ilişki, uyku sorunları olmasının madde kullanım bozukluğu gelişme riskini artırması ve akut veya kronik madde kullanımının akut veya kronik uyku sorunlarına sebep olması nedeniyle çift yönlü olduğu düşünülmektedir (Angarita et al., 2016, Johnson and Breslau, 2001).

Bağımlıların kronotipi ile remisyon süresi arasında ilişki bildiğimiz kadarıyla henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada akşamcıl tipe sahip olmanın madde kullanımında daha kötü remisyon oranlarına neden olacağı hipotezi sınanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU

Madde bağımlılığı, olumsuz sonuçlarına ve yüksek relaps oranlarına rağmen sürekli kullanımına devam edilen bilişsel, davranışsal ve fizyolojik belirtilerle karakterize kronik bir hastalıktır (DSM-V, 2013).

Bağımlılık döngüsünün üç ana bileşeni mevcuttur: 1) Madde intoksikasyonu, 2) Yoksunluk/negatif etkiler ve 3) Aşerme (Koob and Le Moal, 2008). Bağımlılığın erken dönemlerinde tabloya impülsivite hakimken ilerleyen aşamalarda kompülsivite ile kombine olan impülsivite tablosu gözlenmektedir. Bireyin davranışlarında ise impülsiviteden kompülsiviteye geçerken pozitif pekiştireç ile ilişkili davranışlardan negatif pekiştireç ve otomatisite ile ilişkililere doğru bir değişim meydana gelmektedir (Koob, 2004). Bu üç aşama birbiriyle etkileşime girmektedir ve daha yoğun oldukça bağımlılık olarak bilinen patolojik duruma yol açacak şekilde kavramsallaştırılmaktadır (Koob and Le Moal, 1997).

Bireylerin gelişimsel, sosyal, psikolojik, genetik faktörler ve maddenin doğası gibi pek çok faktöre bağlı olarak sadece bazıları bağımlı olmaktadır (team, 2013, Juli and Juli, 2015).

Ara sıra madde kullanımından bağımlılığa geçiş bu aşamaların hepsinde olan nöroplastisiteyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Yatkınlığı olan bireylerde veya eğilimli olan gelişim dönemlerinde ilk madde kullanımı ile bağımlılık oluşabilmektedir (Koob et al., 2008).

Psikoaktif maddelerin kullanımının beynin fonksiyonunda ve yapısında işlev bozukluğuna yol açtığı bilinmekle birlikte bu değişikliklerin olması için gereken kullanım süresi ve miktarı net olarak bilinmemektedir (Volkow et al., 2011).

Madde bağımlılığı sıklıkla tek bir bozukluk olarak görülmesine rağmen, farklı maddeler bağımlılık döngüsünün farklı bileşenlerini meşgul ederek farklı bağımlılık modelleri oluşturmaktadır. Opioid ve alkol bağımlılığında intoksikasyon sonrasında yoksunluk belirtileri, şiddetli disfori, fiziksel ağrı ve emosyonel şikayetler olmaktadır. Bu belirtilerden sonra kompulsif madde alımı ve madde arayışına yönelmektedirler. Nikotin bağımlılığı ise majör bir intoksikasyonla ilişkili değildir. Ancak günlük aktiviteleri (sosyal ilişkiler, yemek ve uyku gibi) etkileyecek kadar kompulsif alıma neden olmaktadır. Nikotin bağımlılığında ayrıca yoğun disfori, irritabilite, uyku bozuklukları ve yoksunluk sırasında aşerme meydana gelmektedir. Esrar bağımlılığı başlangıçta intoksikasyon şeklinde alımdan gün geçtikçe düzenli ve titre edilmiş ve yoksunluk sırasında disforiye neden olan kullanıma geçiş göstermektedir ve hem opioid hem nikotin bağımlılığında özellikler taşımaktadır. Kokain ve amfetamin bağımlılığında intoksikasyon ve aşerme aşamaları mevcuttur. Saatlerce ya da günlerce sürebilen aşerme sonrası madde alımı, bunu izleyen akut yoksunluk sonrası disfori ve sonrasında anksiyete, disfori ve aşermenin olduğu yoksunluk dönemleri yaşanmaktadır (Koob and Le Moal, 2008, George and Koob, 2010).

İnsanlarda ve hayvanlarda, bağımlılığın farklı aşamalarında ve bağımlılığa geçişte bireysel farklılıklar gözlenmiştir. Maddenin farmakolojik etkilerine duyarlılık, maddeyi kendi kendine uygulama eğilimi, maddeye karşı duyarlılık, relaps, işlem belleği, dikkat, ödül değerlendirme, duygu, stres gibi bağımlılıkta kritik olan bilişsel fonksiyonlarda önemli bireysel farklılıklar saptanmıştır. Bu bireysel değişikliklerde fonksiyon ve disfonksiyon (yatkinlik) normalin varyantlarını kapsamaktadır (Anthony et al., 1994, George and Koob, 2010).

Bağımlılık ile ilişkili davranışlardaki nöronal devreler karmaşıktır ve görüntülemelerde bağımlılarda bağımlılığa yatkinlik oluşturan beyin yapılarında bozulmalar saptanmıştır (Volkow and Morales, 2015). Önemli yapılar ventral tegmental alandan (VTA) nücleus accumbense (ventral striatum NAc parçası) projekte olan mezolimbik dopaminerjik sistemi içerir. Motivasyon, duygusal süreç ve hafıza ile ilişkili dorsal striatum (DS), prefrontal korteks (PFC), insula, genişletilmiş amigdala ve hipokampus gibi bölgeler de bu ödül devresine katılır. Rostromedial

tegmental nucleus (RMTg) mezolimbik yolun kontrolünde görev almaktadır (Volkow and Morales, 2015). Ayrıca habenulanın madde kullanımı ile ilişkili olduğu ve bağımlılık tepkilerinde önemli olduğu bilinmektedir (Velasquez et al., 2014).

Alkol de dahil olmak üzere kötüye kullanılan maddelerin doğası gereği ödül etkisi mevcuttur, bu sebeple laboratuvar hayvanları tarafından kendiliğinden uygulanmakta veya insanlar tarafından tüketilmektedir. Mezolimbik dopamin (DA) yolu (ventral tegmental alandaki DA hücrelerinin nukleus accumbense projekte olması) madde ödülü için çok önemlidir. Mezokortikal ve mezostratial DA yolaklarının da bağımlılığa katkıda buldukları bilinmektedir (Wise, 2009).

Hayvan deneylerinde bağımlılık geliştikten sonra madde verilmesinin kesilmesi ile bir süre sonra hayvanların madde arama davranışlarında sönme olduğu görülmüştür. Ancak bu sönme sonrası güçlü madde isteği oluşturan durumlar mevcuttur: 1) Bunlardan ilki madde alımı sırasında eş zamanlı bir uyaran verilmesi yani 'hatırlatıcı uyaran' olması koşullanmaya neden olmakta ve aynı uyarının verilmesi madde arayışına neden olmaktadır. 2) İkinci durum ise 'stres'tir. Stresle ilişkili olarak madde arayışı olmakta bu durumda stres ve stresle başa çıkma becerilerinde yetersizliğin bağımlılıkla ilişkisini göstermektedir. 3) Hayvanlara küçük miktarda madde verilmesi sonrası güçlü bir yeniden alma isteği olması yani 'maddenin kendi alımını başlatıcı etkisi' üçüncü önemli mekanizmadır (Jaffe and Jaffe, 2004, Öztürk and Uluşahin, 2015).

### 2.1.1. Terminoloji

- **Bağımlılık:** 1964'te Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk defa kullanılan bağımlılık terimi bir ilaç veya kimyasal maddenin tekrarlayan uygulamaları sonucunda oluşan ve birden kesildiğinde yoksunluk sendromlarının ortaya çıkmaması için madde/ilaç kullanımının sürmesini gerektiren nöroadaptasyon halidir.
- **Kötüye kullanma/Suistimal:** Herhangi bir maddeyi advers sonuçlara neden olacak ve kültürel olarak onaylanmayacak şekilde kullanmadır.

- **Sorunlu kullanım:** Kötüye kullanımla benzetmekle birlikte hekimler tarafından reçete edilen ilaçların uygun şekilde kullanılmamasına karşılık gelir.
- **Tiryakilik/Alışkanlık (Addiction):** Bir maddeyi kompulsif şekilde kullanma, teminini güvence altında alma ve kesildiğinde nüks etme eğiliminin olduğu madde kötüye kullanmanın davranışsal kalıbıdır. Bu terim artık formel sınıflandırmada kullanılmamaktadır, büyük ölçüde yerini bağımlılık terimi almıştır, ancak günlük kullanım için yararlı bir terimdir.
- **Entoksikasyon:** Yakın bir geçmişte madde alımına bağlı gelişen, bellek, yönelim, duygudurum, yargılama gibi mental işlevleri ve/veya sosyal ve mesleki işlevsellik alanlarından birini veya birkaçını etkileyen geri dönüşlü, maddeye özgü bir sendromdur.
- **Kesilme (Yoksunluk):** Uzun bir süreden beri düzenli olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddenin birden kesilmesi veya miktarının azaltılması sonucunda oluşan maddeye özgü psikolojik ve fizyolojik belirtileri içeren bir tablodur. SSS' yi deprese eden maddeler ile ilişkili yoksunluk sendromunda SSS stimülasyonu belirtileri, stimulan maddeler ile ilişkili sendromda depresif belirtiler egemendir.
- **Tolerans:** Yineleyen uygulamadan sonra belirli bir ilaç veya maddenin belirli bir dozunun daha az bir etki oluşturması veya istenilen etkiyi gözlemek için giderek daha fazla dozun gerekmesidir.
- **Çapraz tolerans:** Bir maddeye karşı tolerans geliştikten sonra benzer farmakolojik etkiye sahip bir başka maddeye de tolerans gelişmesidir.
- **Geri gelme (Rebound):** Etkin tedavinin kesilmesinin ardından yaşadıkları durumun daha da abartılı olarak tekrar yaşanması halidir.
- **Pekiştirme:** Keyif verici maddenin tekrarlayan biçimde kendi kendine uygulama eğilimidir.
- **Nüks/Depreşme:** Etkin tedavinin kesilmesi sonrası tekrar hastalığın özgün haline dönmesi durumudur (Stahl, 2013).

### 2.1.2. Madde Kullanım Bozukluğu ve Tarihsel Gelişimi

Bağımlılık anlam bakımından oldukça geniş bir kavramdır. Bir nesneye, kişiye ya da bir varlığa duyulan karşı konulması zor olan istek veya bir başka iradenin güdümü altına girme durumu olarak tanımlanabilir. İnsanın mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtır. Ruhsal ve bedensel sağlıklarına ya da sosyal yaşamlarına zarar vermesine karşın, insanların belirli bir takıntılı durumu yinelemeye yönelik engellenemeyen bir istek duymaları ve bunu sürdürmeleri halidir (Uzbay, 2009).

İnsanlık tarihinin en eski yıllarında bile uyuşturucu maddelerin keyif verici, ağrı giderici ve hastalıkları iyileştirme amacı ile kullanıldığı bilinmektedir. Taş devri kalıntılarında haşhaş kapsülleri bulunmuştur. Afyon ve esrar, tanrının sağlık ve mutluluk için gönderdiği hediyeler olarak kabul edilirdi (Ögel, 2010).

Tarihte yazılı belgelerden bilgi edinilen ilk madde alkoldür. Paleolitik çağa kadar uzanmaktadır. Tarihte alkolün ilk kullanımı muhtemelen fermente edilmiş bal veya meyvelerin tüketilmesi yoluyla olmuştur. Bilinçli bir şekilde üzüm fermentasyonu ve buradan alkol elde edilmesine yönelik ilk veriler M.Ö. 6000’lerde bugünkü Ermenistan bölgesinde gerçekleşmiştir (McKim and Hancock, 2007). Hipokrat’ın ‘Suyla karıştırılmış şarap baş ağrısına, sindirim bozukluklarına, siyatik ağrılarına ve daha pek çok hastalığa iyi gelir’ şeklinde bir sözü vardır.

19. yüzyılda madde kullanan kişiler günahkâr veya suçlu olarak kabul edilirken bilimsel gelişmeler ve sosyal reformları takiben 1951 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hasta olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bağımlılık, daha sonra Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından bir bozukluk olarak kabul edilmiştir (Güleç et al., 2015).

DSM’nin ilk baskısında madde kullanımı sosyopatik kişilik bozukluğu başlığı altında oldukça sınırlı bir şekilde yer verilmiştir (DSM, 1952). DSM-II de madde kullanımını ilk baskısına benzer şekilde ele almıştır (DSM-II, 1975). DSM-III’ün 1980 yılında basımı ile birlikte birçok değişiklik olmuş ve pek çok bozukluk için açık tanı ölçütlerinin tanımlanması yapılmış, madde kötüye kullanımının ve madde

bağımlılığının ayrımı yapılmış, bağımlılık tanısı için fizyolojik bağımlılık belirtilerinin saptanması gerektiği söylenmiştir (DSM-III, 1981). DSM-IV ile ise madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı tanılarına hiyerarşik bir yaklaşım getirilmiş, madde kötüye kullanımının daha hafif bir bozukluk ve bağımlılığın başlangıç noktası olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tolerans ve yoksunluk, bağımlılık tanısı için şart olmaktan çıkarılmıştır (DSM-IV, 1994). DSM-IV-TR madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar bölümü bakımından DSM-IV'e benzemektedir (DSM-IV-TR, 2000).

DSM-IV-TR'den farklı olarak DSM-5'te "Madde Kötüye kullanımı" ile "Madde Bağımlılığı", "Madde Kullanım Bozukluğu" biçiminde birleştirilmiştir. Ayrıca "sürekli yasal problemler oluşturma" cümlesi kaldırılmış onun yerine "ısrarlı bir biçimde sürdürme" cümlesi eklenmiştir (DSM-V, 2013). Değişikliğin gerekçesi olarak madde kötüye kullanımının ve madde bağımlılığının birbirine benzer kavramlar olması ve bunların arasında kesin bir sınır çizme konusunda bir sorun bulunması gösterilmiştir. Bu durum tanı güvenilirliğini ve geçerliliğini azaltan bir unsur olarak görülmüştür. Bu iki bozukluk birleştirilmesi ile tanı güvenilirliğinin, geçerliliğinin ve stabilitesinin arttırılacağı düşünülmüştür (Hasin et al., 2013).

Madde ile ilişkili bozukluklar iki kümeye ayrılır:

1. Madde kullanım bozuklukları
2. Maddenin yol açtığı bozukluklar:
  - a. Esrliklik (entoksikasyon),
  - b. Yoksunluk
  - c. Maddenin/ilacın yol açtığı ruhsal bozukluklar (psikozla giden bozukluklar, iki uçlu ve ilişkili bozukluklar, depresyon bozuklukları, kaygı bozuklukları, takıntı-zorlantı bozuklukları ve ilişkili bozukluklar, uyku bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, deliryum ve nörobilişsel bozukluklar).



## **Madde Kullanım Bozukluğu (DSM-5 tanı kriterleri)**

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 madde kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak madde alınır.
2. Madde kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Madde elde etmek, madde kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Madde kullanmaya içinin gitmesi ya da madde 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 madde kullanımı.
6. Madde etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın madde kullanımını sürdürme.
7. Madde kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda madde kullanma.
9. Büyük bir olasılıkla maddenin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın madde kullanımını sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
  - a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde madde kullanma gereksinimi.
  - b. Aynı ölçüde madde kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.
11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:
  - a. Maddeye özgü yoksunluk sendromu tanı ölçütlerine başvurun

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için madde ya da yakından ilişkili bir madde alınır (DSM-V, 2013).

### **2.1.3. Bağımlık Yapan Maddelerin Farmakolojisi ve Etkileri**

#### **2.1.3.1. Tütün**

Sigara dumanında kanserojen, iritan özelliklere sahip 4000'den fazla kimyasal madde vardır. Tütünün özgül maddesi koyu renkli bir sıvıdır ve nikotin adı verilir. Renksiz, acı bir sıvı olan bu madde bir zehirdir. Bu madde sentetik olarak da üretilmekte ve tarım ilacı olarak kullanılmaktadır. Sigara tütünü nikotin, katran ve karbon monooksitten oluşmuştur. Kanserlerin özellikle katran nedeniyle meydana geldiği bilinmektedir (Ögel, 2010).

Bu maddelerden bağımlılık yapıcı özelliği olan tek madde nikotindir. Nikotin beyinde Lokus seruleus'tan norepinefrin salımına yol açarak huzursuzluk ve arama davranışı gibi yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına; N. Accumbens'ten dopamin düzeylerini direkt olarak yükselterek haz oluşumuna yol açar. Düzenli sigara içimi beyinde nikotinic reseptör sayısını artırır. Sonuçta uyarıcı (stimulan) etki, öfori, bağımlılık, enerji artışı, konsantrasyon artışı, el-göz koordinasyonunu artışı ve iştah azalması gibi belirtiler oluşturmaktadır (Akvardarlar et al., 2011).

Tütünün duman olarak kullanılmasının nedeni, etkin maddenin akciğerden kana hızla geçmesi ve 8-10 saniyede etkinliğini göstermesidir. Etki göstermesiyle birlikte kol ve bacaklarda, deride kan damarlarının kasılmasına, iç organlarda ise, damarların genişlemesine yol açar. Solunum hızını artırır. Nikotin beyinde epinefrin, norepinefrin ve serotonin salınımını artırır. Sinir sisteminin nikotine duyarlılığı 90 dakika ara verildikten sonra artar. Bu nedenle uykudan uyandıktan sonra içilmesi etkinliğini artırmaktadır. Tütün, iştahı azaltır. Kan basıncını yükseltir. Damar tıkanıklıklarına yol açar. Koroner kalp hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıklarının tütün kullanımı ile yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmıştır (Ögel, 2010).

Nikotin şiddetli bağımlılık yapar. Nikotin 90-120 dakika alınmadığı zaman yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. İlk gün içinde en üst düzeye çıkar. Yoksunluk belirtileri arasında, sinirlilik, gerginlik, öfke, uykusuzluk, baş dönmesi, titreme, tansiyonda düşme, kas kasılmaları ortaya çıkar (Ögel, 2010).

### **2.1.3.2. Kafein**

Bilim dilinde “trimethylxanthine” olarak bilinen kafein yaygın olarak kullanılan bir uyarıcıdır. Bu maddenin en bilinen kaynakları arasında çay yaprakları, kahve, kakao çekirdekleri ve kola tohumları olmakla beraber başka birçok bitkinin de yaprağı veya tohumundan elde edilmektedir. Saf kafein acı tattadır ve kokusuzdur. Günlük hayatımızda kafein tüketiminde kahve, çay, kola ve çikolata başta gelen kaynaklar olsa da bazı uyarıcı haplar, bazı ağrı kesiciler, bazı diyet hapları ve çeşitli reçeteli ilaçlarda da kafein bulunmaktadır. Bu yiyecek-içecek maddelerinin etrafımızda çok yaygın bir şekilde bulunması kafeinin hayatımızdaki önemli yerini bir kez daha vurgulamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan araştırmalar, bir Amerikalının günlük ortalama kafein tüketimini 131 ml gr olarak belirlemiştir (Ögel, 2010).

1-2 fincan kahvenin etkisi yorgunluğu gidermek ve uyanıklığı arttırmak yönündedir. 1,5 gr kadar yüksek dozda ise (yaklaşık 12-15 fincan) anksiyete ve tremor ortaya çıkarır. Letal doz olan 10 gr ya da 100 fincan kahve alındığında ise konvülsiyon, bulantı, kusma ve kardiyak yan etkiler ortaya çıkarmaktadır (Akvardarlar et al., 2011).

Kafein beyinde iki şekilde etki etmektedir:

- Vazokonstrüksiyona neden olarak serebral kan akımını azaltma
- Özellikle substansiya nigranın ventral tegmental bölgesi, medial ve dorsal rafe çekirdeği ve lokus seruleus gibi hipoperfüzyon bölgelerinde serebral glukoz tüketimini artırma.

Bu fizyolojik değişiklikler, kahve alımı süresince görülen davranışsal ve psikolojik değişikliklerden sorumludur (Akvardarlar et al., 2011).

Psikoaktif maddelerden biri olan kafein fiziksel ve psikolojik bağımlılığa yol açmaktadır. Günlük 700 mg üzeri kafein tüketmenin tolerans üzerinde önemli etkileri kaydedilmiş, bu kişilerin günlük 200-300 ml gr gibi normal miktarlar karşısında yeterli tepkiyi vermedikleri, ancak yüksek dozlarda aldıkları kafeine tepki verdikleri gösterilmiştir. Düzenli olarak kullanılan kafeinin kesilmesiyle yoksunluk belirtileri (başağrısı, huzursuzluk, anksiyete, yorgunluk, uykusuzluk veya uykululuk, konsantrasyon eksikliği, sinirlilik, grip benzeri belirtiler gibi) ortaya çıkmaktadır (Ögel, 2010).

### **2.1.3.3. Alkol**

Alkol kimyasal olarak etanol adı ile bilinmektedir. Etanol, vücutta alkol dehidrojenaz enzimi ya da mikrozomal oksidasyon sistemiyle oksitlenerek asetaldehite dönüşür. Asetaldehit de aldehit dehidrojenaz ya da ksantin oksidaz enzimiyle asetik asite yükseltgenir. Alkol metabolizması sonucu oluşan ürünler (asetaldehit ve hidrojen) KC'de yağ metabolizmasını bozar ve lipid birikmesine, lipoprotein yapılmasına, glikoneogenezisi etkileyerek kan şekerinin düşmesine, kan laktat düzeyinin artmasına, ürik asid atılımının azalmasına neden olur. Alkol inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın etkisini artırır. Aynı zamanda bir glutamat antagonisti olup uyarıcı etkisi olan NMDA reseptörünün aktivitesini azaltmaktadır. Kronik alkol kullanıcılarında ise kompensasyon için GABA reseptör sayıları azalırken, NMDA reseptör sayısında artış olur. Bu durum zamanla gelişen toleransı da açıklar (Çakmak and Evren, 2006).

Alkol alımı sonrası %20'si mideden ve %80'i ise ince bağırsaktan emilmektedir. Besin alımı alkol emilim oranını yavaşlatır. Bu sebeple hastalar aç karnına alkol almayı tercih etmektedirler (Akvardarlar et al., 2011).

Alkolün serebellar sistem üzerinde etkileri mevcut olup bu sistemin işlevlerini bozmaktadır (atletik performans düşer, denge bozulur, ardı sıra hareketler yapılamaz) (Akvardarlar et al., 2011).

Bir bardak şarap 10-12 gr, sert içki ise 28 gr etanol içermektedir. Bir bardak içki, kan alkol düzeyini 15-20 mg/dl artırmaktadır. Kan alkol düzeyine göre alkolün davranışsal etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir (Ögel, 2010).

**Tablo 1: Kan alkol düzeyine göre (%mg) olarak alkolün davranışsal etkileri**

<b>Kan alkol düzeyi(%mg)</b>	<b>Davranışsal etkiler</b>
<b>50-80</b>	Keyif, harekette kusurlar
<b>80-100</b>	Nistagmus (göz bebeklerinde oynama),
<b>100-200</b>	Yürümekte zorluk, duygusal bozukluklar (öfke, ağlama vb)
<b>200-300</b>	Şaşkınlık, konuşma bozukluğu, unutkanlık
<b>300-400</b>	Koma
<b>400-500</b>	Solunum depresyonu
<b>&gt;500</b>	Ölüm

Alkol kesildiği zaman terleme, tremor, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, kaygı, ajitasyon, görsel (böcek, fare görmek vb), işitsel ya da dokunsal duyu bozuklukları (üstünde böceklerin dolaştığını hissetmek), kalp hızının artması, epileptik nöbetler, ateş gibi yoksunluk belirtileri görülebilir. Alkolün kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan deliryum tablosunda ise hasta nerede olduğunu ve zamanı bilemez, karşısındakini tanıyamaz ve hayaller görür, dikkati ve hafızası bozulur (deliryum tremens). Bu tür deliryumda ölüm riskinin yüksek olduğunu bilmek önemlidir (Ögel, 2010).

Alkol intoksikasyonu uykuya daha hızlı dalmaya sebep olabilir ancak bir seferde 2 standart içkiden fazla alkol tüketimi uyku düzenini bozmaktadır. Uyuduktan birkaç saat sonra uyanma ve tekrar uyumakta zorlanma, REM dönemi inhibisyonu ile uyku dönemlerinde bozulma olmaktadır. Alkol kullanımının bırakılmasının ardından 3 ay uyku sorunları düzelmeyebilir (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.4. Esrar (Kannabis)**

Esrar, hint kenevirinden elde edilen bir maddedir. 2012 yılında tahmini 19 milyon kullanıcı ile kenevir dünyada en yaygın kullanılan yasadışı maddedir. Kannabisin en güçlü formları bitkilerin çiçeklenmiş başlarından veya haşhaş ya da haş olarak isimlendirilen yapraklarından kurutulmuş, siyah-kahverengi, reçineli sızıntısından

elde edilir. Delta-9-tetrahidrokannabiol ( $\Delta$ 9-THC) kannabisin psikoaktif etkilerinden birinci derece sorumlu kannabinoiddir. Ancak, kannabis bitkisi yaklaşık 60'ı  $\Delta$ 9-THC ile kimyasal olarak ilişkili olmak üzere 400'den fazla kimyasal içerir. İnsanlarda,  $\Delta$ 9-THC, hızla 11-hidroksi-  $\Delta$ 9-THC'ye dönüşür, bu metabolit merkezi sinir sisteminde (MSS) aktiftir (Kaplan, 2016).

Esrarın dumanının solunarak kullanımı sonrası intoksikasyona bağlı etkiler 10-30 dakika içinde başlar ve yaklaşık 3 saat sürer. Metabolitlerinin yarı ömrü ise 50 saat kadar olabilir. Kullanım sonrası taşikardi, ağız kuruluğu, konjonktivalarda kızarıklık ve iştah artışı gözlenir. Renk, ses ve zaman algısında değişiklikler (ör. 5-10 dakikalık bir sürenin sanki saatler sürmüş gibi algılanması), öfori ve gevşeme gibi psikolojik etkileri olabilir. Ayrıca inhibisyonun kalkması, konsantrasyon ve koordinasyon kaybı ile birlikte sosyal içe çekilme gözlenebilir. Kullanımı takiben panik, korku, kuşku hali gibi belirtiler de ortaya çıkabilir (Akvardarlar et al., 2011).

Esrar kullanımının akciğerlerde bronşit ve kanser oluşturma riski sigarayla karşılaştırıldığında 5 kat daha yüksektir. Kronik esrar kullanımı, psikomotor yavaşlama, edilgenlik, üretim yapamama, isteksizlik gibi distimik bozuklukla benzerlik gösteren bir tablo oluşturabilir. Akut kullanım sonrası paranoid hezeyanlarla karakterize psikotik bir tablo ortaya çıkabilir. Yüksek dozda alınması halinde toksik deliryum gözlenebilir (Ögel, 2010, Akvardarlar et al., 2011).

Kannabinoid reseptörü inhibe edici G proteini ( $G_i$ ) ile ilişkilidir. Kannabinoid reseptörü en yüksek konsantrasyonda bazal gangliyonlar, hipokampus ve serebellumda, daha düşük konsantrasyonda ise serebral kortekste bulunmuştur. Bu reseptörün beyin sapında tespit edilmemesi, kannabisin solunum ve kardiyak işlevler üzerine çok düşük düzeyde etki göstermesi ile uyumlu bir bulgudur. Hayvan çalışmaları kannabinoidlerin monoamin ve  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) nöronlarını etkilediğini göstermiştir (Kaplan, 2016).

Esrar, beynin kendi kannabinoid reseptörleri ile etkileşerek mezolimbik ödül sisteminde dopamin salınımını artırır. İki tip kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. Primer olarak beyinde yer alan kannabinoid reseptörü tip 1 (CB1), G proteinleri

üzerinden adenilat siklaz ile iyon kanallarını modüle eder. Kannabinoid reseptörü tip 2 (CB 2) ise primer olarak immün sistemde yer alır ve esrarın immünolojik etkilerinden sorumludur. Bu reseptörleri etkileyen endojen bir madde anandamidir (Akvardarlar et al., 2011).

SCN'den bağımsız biyolojik ritmi düzenleyen paryetal korteks, nukleus akkumbens ve caudat putamen gibi bölgeler kannabinoidlerden etkilenmektedir. Bu veriler kronik esrar alımının sirkadyen ritimde kaymaya neden olabileceğini düşündürmektedir. İlk açıklama esrar, SCN dışındaki sirkadyen hücreleri değiştirerek alkol ve kokain gibi diğer maddelerde görülen bozulmuş uyku gibi değişikliklere neden olabilmektedir (Falcón and McClung, 2009, Whitehurst et al., 2015). Bir diğer mekanizma ise genetik yatkınlık yani sirkadyen ritimleri riskli olan kişiler bağımlılık yapıcı maddeleri isteyebilir veya arayabilir; bu durumda madde bağımlılığına yatkınlık oluşturabilmektedir (Whitehurst et al., 2015). Bir başka hipotez ise kronik esrar alımının bir zeitgeber olmasıdır. Bir çalışmada esrar kullanıcılarının seçim fırsatı verildiğinde akşam saatlerini seçtiği görüldü (Hart et al., 2005). Hayvan çalışmalarında da madde aramak ve kullanmak için günlük SCN'ye bağlı motivasyon süreleri olduğu görülmüştür (Kosobud et al., 2007).

#### **2.1.3.5. Sentetik kannabinoidler**

Sentetik kannabinoidler (SK) doğal olarak ortaya çıkan THC etkisini taklit etmek için tasarlanmıştır. CB1 ve CB2 reseptörlerinin izolasyonu ile potansiyel tıbbi kullanım amacıyla sürekli bir sentetik kannabinoid akımı görüldü (Langford and Bolton, 2018). İlk defa 1974 yılında Pfizer tarafından antinosiseptif etkisine değinilerek sentezlenmesi ile başlamıştır (De Luca and Fattore, 2018). SK'lerin zaman içinde psikoaktif etkileri nedeniyle kötüye kullanımları artmıştır (Huffman et al., 1994).

Avrupada 'spice', ABD'de 'K2', Avustralya'da 'Kronic' yaygın olarak kullanılan ve kabul gören isimlerdir (Winstock and Barratt, 2013). Türkiyede 'Bonzai' ve 'Jamaika' isimleri ile kullanımı yaygındır.

Kimyasal yapının artan varyasyonu nedeniyle bu bileşiklerin saptanması ve ölçülmesi toksikolojik açıdan zorluklara neden olmaktadır (Langford and Bolton, 2018). Bu nedenle rutin taramalarda tespit edilememektedir.

SK kullanımı sonucu taşikardi, psikoz, ajitasyon, anksiyete, kusma ve nöbetler olması ile zararlarının tanınması giderek artmaktadır (Castellanos and Thornton, 2012, Winstock and Barratt, 2013). Ayrıca uzun süreli kullanımdan sonra bazı bağımlılık ve geri çekilme raporları bildirilmiştir (Every-Palmer, 2011). Düzenli SK kullanımının ardından sıklıkla yoksunluk tablosu görülmektedir. Bu dönemde taşikardi, tremor, aşırme, uykusuzluk, terleme, anksiyete, irritabilite ve baş ağrısı görülür. Ayrıca hipertansiyon, hiperventilasyon, somatik ağrılar, bulantı, kusma, ishal ve depresif duygudurum eşlik edebilir. 1-2 saat kadar erken sürede dahi yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir. Belirtiler genelde ikinci gün en fazla düzeyde olurken beş güne kadar belirgin şekilde devam edebilir. Bir hafta içerisinde belirtilerin büyük kısmı azalır (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.6. İnhalanlar**

Uçucu maddeler (inhalanlar) toluen, n-hekzan, metil butil keton, trikloretilen, trikloreten, diklorometan, benzin ve bütan gibi uçucu hidrokarbonlardır. Bu kimyasal maddeler ticari olarak dört değişik formda satılmaktadır: 1) yapıştırıcı ve zamklarda kullanılan uçucular; 2) sprey boyalar, saç spreyleri, kızartma tavası spreyleri ve tıraş kremi aerosollerinde itici olarak kullanılanlar; 3) incelticiler (tinerler); ve 4) sıvı yakıtlar. Gençler arasında sık kullanılan inhalanlar arasında boya tineri, yapıştırıcılar (özellikle piyasada Bally markasıyla satılan) ve benzin yer almaktadır (Balster et al., 2009, Ögel, 2010).

Oda sıcaklığında, bu bileşikler gaz haline geçerler ve ağızdan çekilerek veya burundan solunarak kan dolaşımına transpulmoner yoldan girerler ve çok hızlı bir şekilde beyne ulaşırlar. Etkileri 5 dk içinde ortaya çıkar ve maddenin türü ve dozuna bağlı olarak 30 dk'dan birkaç saate kadar devam eder. Uçucu maddelerin yaklaşık %20'si AC'lerden değişmeden atılır, geri kalanı ise KC'de metabolize olur. Kullanımından 4-10 saat sonrasına kadar kanda saptanabilir (Kaplan, 2016).



Uçucular genel olarak MSS'yi baskılayıcı etkinliğe sahiptir. Bu maddelere karşı tolerans gelişebilir ancak yoksunluk belirtileri çoğu zaman hafiftir (Cairney et al., 2013).

Uçucu koklamanın etkileri kullanılan doza ve kullanım süresine göre farklılıklar gösterebilir. Düşük dozda kullanımda neşelenme, kendini iyi hissetme ve uyarıcı etkiler; orta dozda kullanımda konfüzyon, algılama bozukluğu, varsanı, sanrı, agresif ve tehlikeli davranışlar; yüksek dozda kullanımda ise merkezi sinir sisteminin baskılanması, denge bozukluğu, konuşma bozukluğu, dalgınlık ve epileptik nöbetler olabilir (Amaral et al., 2010).

### **2.1.3.7. Opiyatlar**

Afyon haşhaşından elde edilen ve uyuşturucu özelliği taşıyan maddeler arasında afyon sakızı, morfin, kodein, eroin, metadon gibi maddeler yer alır. Afyonun karşılığı "opium" dur ve afyon ve benzeri maddelerin tümüne "opiooid" adı verilmektedir (Ögel, 2010).

Afyon ve benzerleri ağız yolu ile alınabilir, buruna çekilebilir ya da damar içine enjekte edilebilir. Sigara gibi sarılarak içilmesi ya da buharının içe çekilmesi de sık olarak kullanılan yöntemlerdir. Genellikle burun ya da sigara tarzında kullanım başlar ve i.v. enjeksiyon ile devam eder (Ögel, 2010).

Memeli beyinlerinde bulunan doğal opiooidler 'endojen opiooidler' olarak tanımlanmakta ve 'endorfinler' olarak adlandırılmaktadır. Enkefalinler ve endorfinler polipeptid olarak bilinen büyük aminoasit dizileri içermektedirler (Bodnar, 2017).

Opiooid reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunurlar. Opiooid reseptörleri mü( $\mu$ ), kappa( $\kappa$ ) ve delta( $\delta$ ) reseptörleri olarak bilinir. Reseptörler G proteinine bağlıdır. Opiooid reseptörlere bağlandıktan sonra etkilerini adenilat siklaz ve cAMP sinyal transdüksiyon kaskadının inhibisyonu üzerinden ortaya çıkarır. Opiooid reseptörleri etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Reseptörlerin dağılımı ve opiooidlere olan afiniteleri birbirinden farklıdır. Opiooid reseptörleri en sık olarak frontal ve prefrontal beyin bölgeleri, limbik sistem ve ventral striatumda bulunur (Soyka et al., 2011).

**Tablo 2: Opioid Reseptörleri**

<b>Mü1</b>	Öfori, supraspinal analjezi, konfüzyon, başdönmesi, bulantı, bağımlılık
<b>Mü2</b>	Solunum depresyonu, kardiyolojik ve GİS etkileri, miyozis, idrar retansiyonu
<b>Delta</b>	Spinal analjezi, kardiyovasküler depresyon, beyin ve miyokard oksijen ihtiyacında azalma
<b>Kappa</b>	Spinal analjezi, disfori, psikomimetik etki, endorfin sistemin inhibisyonu(feedback)

Beyin sapında yer alan endojen opioidler solunumun düzenlenmesinde rol alır. Hipoksi ve hiperkapni durumuna göre solunumu düzenler. Opioid ve türevleri beyin sapında yer alan öksürük, solunum ve kusma merkezlerini inhibe edici özelliğe sahiptir. Aşırı dozda solunumun durması bu etkiyle ilişkilidir (Boom et al., 2012).

Opiyatların uzun süre kullanımının, opiyat reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığını değiştirdiği bilinmektedir. Bu durum tolerans ve yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu maddelere karşı tolerans çok hızla gelişir (Ögel, 2010).

Opioidlerin aynı zamanda dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemi üzerine de belirgin etkileri vardır. Literatürdeki verilere göre opioidlerin bağımlılık yapıcı, ödüllendirici etkileri serebral korteks ve limbik sisteme projekte olan ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların aktive edilmesi aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Kaplan, 2016).

Bazı duyarlı kişilerde daha hızlı gelişmekle birlikte genelde bir iki hafta süre ile düzenli kullanım sonucu bağımlılık oluşur. Saf eroin kullanımı ile ruhsal bağımlılık hızla gelişir. Birinci dozdan sonra almadığında kişi ciddi ruhsal sıkıntılar çekmeye başlar ve bu nedenle dozu tekrarlama gereksinimi duyar (Ögel, 2010).

İntravenöz olarak kullanıldığında opioidler aşırı derecede keyif verici olduğu bildirilen ani ve kısa bir algılama olan rush veya flush adını verdikleri bir duygudan

söz ederler. Rush karında hissedilen orgazmik bir algı olarak tarif edilse de daha güncel derlemelerde bağımlılar bunu daha değişken terimlerle ifade etmişlerdir ancak halen oldukça arzulanan bir deneyimdir. Genel bir öfori algısından oldukça kısa bir fenomen olan rush sadece 1 ile 2 dakika sürer ve intravenöz veya intrapulmoner yollarla uygulamada olduğu gibi, sadece hızlı ilaç alımında hissedilir (Akvardarlar et al., 2011).

Morfin veya eroin gibi kısa etkili mü agonisti opioidler kesildikten 8-12 saat sonra ilk yoksunluk belirtileri başlar. Belirtiler 2-3 gün içinde en şiddetli dönemini yaşar ve 7-10 gün içinde sonlanır. Ancak bazı belirtiler 6 ay kadar sürebilir. Bu belirtiler içinde kusma, bulantı, kas ve kemik ağrıları, göz ve burundan akıntılar, göz bebeklerinde büyüme, tüylerde ürperme, esneme, terleme, ateş, ishal, dermansızlık ve şiddetli uykusuzluk sayılabilir. Uykusuzluk aylarca sürebilir (Ögel, 2010).

Ağrı bozukları için reçeteli opioid alımı ve artan dozunun kronik ağrılı bireylerde self report uyku bozukluklarının daha fazla olduğu ve opioidlerin uykuyu kötüleştirdikleri gösterilmiştir (Hassamal et al., 2016). Opioid kullananlarda uykusuzluk ve uykuya bağlı solunum bozukluğu ön planda olan uyku bozukluklarıdır (Chakravorty et al., 2018). En sık şikayetler uyku latansı süresinin ve uyku başlangıcından sonra uyanıklık zamanının artmasıdır (Peles et al., 2006).

#### **2.1.3.8. Ekstazi**

MDMA (3,4-metilen dioksi metamfetamin) adı verilen bir amfetamin türevidir. Etkileri amfetaminlere ve halüsinojenik maddelere benzer. Dopaminerjik ve serotoninerjik sistem üzerinden etki etmektedir. Üstünde kuş, fil gibi resimler bulunan tabletler biçiminde satılır. Ağız yoluyla alınmaktadır. MDMA'nın son zamanlarda kapsül, toz veya sıvı şekilde de üretildiği bilinmektedir. Böylece ağız yolu dışında enjekte etme veya burundan çekme gibi farklı yöntemlerle de kullanılması söz konusudur (Ögel, 2010).

Ecstasy'nin etkisi, alındıktan 20-60 dakika sonra başlar ve bu etki 4-6 saat süreyle devam eder. MDMA alındıktan 48 saat sonra vücuttan atılır. Amfetamin'in temel etkisi kuvvetli bir uyarıcı olmasıdır. Enerjinin arttığı hissini verirken uyku ve

yorgunluk hissini bloke eder. Amfetamin, abartılı keyif hali, iştahsızlık, uyku ihtiyacının azalması, huzursuzluk, mide bulantısı, kramp, gerginlik, kan basıncında ve vücut ısısında yükselme, kalp atışında artış ve tek düze davranışlar da bulunma gibi ruhsal ve fiziksel tavır değişikliklerine sebep olmaktadır (Parrott, 2004).

Ecstasy kullanımı kesildikten sonra bazı yoksunluk belirtilerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Boşluk duygusu, bitkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, anksiyete, panik atak, uyku ve yeme bozuklukları, gerçeklikten kopuş, paranoya, vücudun çeşitli yerlerinde ağrılar yoksunluk belirtileri arasında sayılabilir (Ögel, 2010).

Kemirgen çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre MDMA ile sirkadyen aktivite modellerinde uzun süreli değişiklikler olduğu ve SCN’de sirkadyen pacemakerda işlevsizliğe yol açtığı görülmüştür (McCann and Ricaurte, 2007).

#### **2.1.3.9. Kokain**

Kokain koka yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. Crack (taş), kokainin serbest baz formudur ve çok etkilidir. Crack, kokain hidroklorid formundan sodyum bikarbonat ya da amonyum ve su kullanılarak elde edilir (Ögel, 2010).

Kokainin davranışsal etkileri dopamin taşıyıcısı tarafından dopamin geri alımını yarışmalı bloke etmesi ile açıklanmaktadır. Geri alım inhibe olduğunda sinaptik aralıkta dopamin konsantrasyonu artmakta ve sonuç olarak hem D1 hem D2 reseptörlerinin aktivitesi artmaktadır. Kokainin davranışsal etkileri birincil olarak dopamin geri alımının inhibisyonuna bağlansa da, serotonin ve NE geri alımını bloke etmesi etkisiyle de davranışsal etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Kaplan, 2016). Ayrıca kokainin azalmış serebral kan akımı ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Chen et al., 2016b, Ernst et al., 2000).

Kokainin davranışsal etkileri hemen hissedilir ve 30-60 dk gibi kısa süre içinde sonlanır. Buna rağmen, kokain metabolitleri kan ve idrarda 10 güne kadar bulunabilir (Ögel, 2010).

Olumlu davranışsal pekiştirici etkisinin güçlü olması sebebiyle tek doz kullanımı sonrası psikolojik bağımlılık gelişebilir. Eroin, morfin gibi opiyatlar ile karşılaştırıldığında yoksunluk belirtileri daha hafiftir. Oral, damar yoluyla ve burundan kullanılabilir. Burun yoluyla kullanıldığında bukkal membranlardan, nefes yoluyla kullanıldığında ise pulmoner alveollerden absorbe olur. Kokain alındığı zaman öfori oluşturur, özgüveni artırır. Ruhsal ve fiziksel işlevleri artırdığı için de kullanılmaktadır. Kullanımını takiben taşikardi ya da bradikardi, midriyazis, hipotansiyon veya hipertansiyon gözlenir (Ögel, 2010).

Akut kokain kullanımı uyarılmayı artırır ve birey uymadığında ise sıklıkla yoğun kullanım ortaya çıkar. Kokain kullanım bozukluğu olanlar nadiren uykusuzluk için başvururlar. Kokain yoksunluğu sırasında uyku fonksiyon bozukluğunun olduğu gösterilmiştir (Angarita et al., 2016, Chakravorty et al., 2018).

#### **2.1.3.10. Amfetaminler**

Rasemik amfetamin sülfat 1887'de sentezlenmiştir ve grubun ilk üyesidir. 1930 yıllarında kullanılmaya başlanmış ve sonrasında bağımlılığı hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Amfetaminler tedavi de kullanılmışlardır. FDA'nın şu anda onay verdiği endikasyonlar DEHB ve narkolepsidir. Ancak obezite, depresyon, distimi, kronik yorgunluk sendromu, AIDS, demans, MS, fibromiyalji ve nörosteni tedavisinde de kullanılmaktadır (Kaplan, 2016).

Dekstroamfetamin, metamfetamin, metilfenidat amfetamin çeşitleridir. Sokakta buz(ice), kristal, kristal meth ve speed adı ile bilinirler. Bunlar genellikle performans artırıcı ve keyif verici etkilerinden dolayı kullanılmaktadır (Ögel, 2010).

Bütün amfetaminler oral yol ile alındıklarında hızla emilir ve çabuk etki gösterirler, genellikle oral alım sonrası 1 saat içinde etkileri başlar. Klasik amfetaminler iv yolla da alınır ve çok hızlı etki gösterirler. Reçetesiz satılan amfetaminler inhalasyon yolu de kullanılır. Kokaine göre bağımlılık yapma oranı daha düşüktür (Kaplan, 2016).

Klasik amfetaminler presinaptik uçtan dopamin başta olmak üzere katekolamin salınımlarıyla primer etkilerini gerçekleştirirler (Kaplan, 2016).

Öfori, kendini canlı hissetme, dikkat ve performansta artma gibi etkileri vardır. Yoksunluk belirtileri arasında anksiyete, depresif duygudurum, güçsüzlük, hareketsizlik, kabuslar, fazla uyuma, baş ağrısı, terleme, mide ve kas krampları şeklinde sayılabilir. Bu belirtiler, amfetamin kesildikten 2-4 günde en yüksek düzeyine ulaşır ve yaklaşık bir hafta sürer (Ögel, 2010).

Kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem üzerine kuvvetli etkileri nedeniyle miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olaylara neden olabilmektedir. Kronik zehirlenmede paranoid şizofreniyle karışabilen “amfetamin psikozu” görülebilmektedir (Akvardarlar et al., 2011).

Amfetamin kullanıcılarında subjektif uyku kalitesi ve subjektif uyku bozukluklarının arttığı gösterilmiştir (Crouse et al., 2018).

#### **2.1.3.11. Halüsinojenler**

Halüsinojenlerin kullanımı panik atak, algı bozukluğu, psikoz, deliryum, duygudurum ve anksiyete bozuklukları ile ilişkilidir. Pek çok halüsinojenik maddenin etkileri farklı olsa da LSD halüsinojenik prototip olarak bilinmektedir. LSD postsinaptik serotonin reseptörleri üzerinde kısmi agonist etki göstermektedir (Kaplan, 2016).

Halüsinojenlerin çoğu oral alım sonrası iyi emilir, bazıları inhalasyon, sigara şeklinde ya da iv yolla kullanılmaktadır (Kaplan, 2016).

LSD kullanımından yaklaşık 30–60 dakika sonra etkiler başlar, 12 saat kadar sürer. Bu maddeler kalp atımının ve kan basıncının artışı, vücut ısısının yükselmesi, iştahın azalması gibi semptomimetik etkilere neden olurlar. Bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, derin tendon motor reflekslerin artışı, kas gerilmesi, motor koordinasyon bozukluğu, ataksi, midriyazis görülür. Midriyazis genellikle “trip”in şiddetine paralel olarak ortaya çıkar ve maddeden arandıktan sonra normale döner. Hipertermi,

hipertansiyon, koma, solunum durması ve kanama bildirilmiştir. Halüsinatuar etkileri doza bağlıdır, çarpık algılama herhangi bir duyuda gelişebilir. Kullanıcı ve ortam arasındaki sınırlar bulanıklaşır, zaman çarpık algılanır, hareketsiz objeler uçar, dolaşır görülebilir ve renk algısı artabilir. İki duyunun kaynaşması da görülebilir (müzikleri görme, renk duyma gibi), bu durum sinestezi olarak adlandırılmaktadır. Halüsinojenler belleği ve düşünce süreçlerini de etkiler. Maddenin etkilerinin şiddeti ve verilen duygusal tepki kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Tepkiler neşe ve öforiden korku ve paniğe kadar değişen şekillerde olabilir. Psikotik epizodlar görülebilir. PCP ve ketamin çok düşük dozlarda halüsinasyon oluşturabilir. Korkutucu ya da stresli bir ortam şiddetli anksiyete ve paranoya yaşanmasını kolaylaştırabilir. Bu akut panik reaksiyonu “bad trip” olarak adlandırılır ve en sık görülen başvuru nedenidir (Akvardarlar et al., 2011).

#### **2.1.3.12. Sedatif, hipnotik ve anksiyolitikler**

Benzodiazepin (BZD), barbitürat ve barbitürat benzeri maddeler olmak üzere üç grupta incelenirler. Etkilerini Tıp A GABA reseptör kompleksi üzerinden gösterirler. Bu maddelerden birinin reseptöre bağlanması ile reseptörün endojen nörotransmitteri olan GABA'ya karşı affinitesi artar ve nöronun içine klor iyonlarının akması ile hiperpolarizasyon gerçekleşir. Böylece inhibitör etki meydana gelir. Bu grup maddelerin hepsine karşı fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişmektedir. Uzun süre BZD kullanımı ile GABA-A reseptörünün uyarılması giderek azalır, bu da nörona giren klor iyonunun azalmasına neden olur. Reseptör down regülasyonundan GABA bağlanma bölgesi ve Cl iyon kanalı aktivasyonu arasındaki etkileşimler sorumlu tutulmaktadır. Etkileşimdeki azalma GABA reseptör kompleksinin kendi içindeki veya diğer nöronal mekanizmalar ile düzenlenmektedir (Kaplan, 2016).

Bu grup maddeler solunum yetmezliği, depresyon, kaygı, konvülsiyon, uykusuzluk, koma ve ölüm gibi durumlara neden olabilir (Ögel, 2010).

BZD'lerin ani kesilmesi düşük uyku kalitesi ve toplam uyku süresinin azalması gibi şikayetler ile ilişkilendirilmiştir (Chakravorty et al., 2018).

### **2.1.3.13. Yeni çıkan uyuşturucu maddeler**

#### **2.1.3.13.1. Sentetik katinonlar**

Son 10 yıllık dönemde sentetik katinonların kötüye kullanımı belirginleşmiştir ve piyasada ‘banyo tuzu’ olarak bilinmektedir. Katinon, Catha Edulis (Khat) denilen ağacın yapraklarında doğal olarak bulunmaktadır. Katinon, hipertansiyon, taşikardi, artmış uyanıklık ve öfori gibi amfetamin benzeri semptomimetik etkiler ortaya çıkarır. Fenilalkilamin sentetik katinonlar dopamin salınımını artırmakta ve MSS’de noradrenalin, adrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir. ‘Fildişi dalgası’, ‘banyo tuzu’, ‘miyav miyav’, ‘vanilya gökyüzü’ gibi sokak isimleri ile satılmaktadır (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.13.2. Salvia**

Salvia divinorum denilen yeşil yapraklı bitkiden elde edilen halüsinojenik özellikli bir maddedir. Güçlü kappa opioid reseptör agonisti Salvinorin A ile psikoaktif etki oluşturmaktadır. Halüsinasyonlar, psödohalüsinasyonlar, yönelim bozulması, kendilik ve çevre algısında değişme, baş dönmesi, sersemlik, kızarıklık ve taşikardiye neden olmaktadır (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.13.3. Kratom**

Mitragyna Speciosa Korth denilen ağaçtan üretilmektedir. Migratinin, mitrafilin ve 7-hidroksimitagin denilen aktif maddeleri içermektedir. Adrenerjik, opioid, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerle etkileşime giren 40’tan fazla alkaloid içermektedir. Düşük dozlarda uyarıcı etkilere sahip olan kratom yüksek dozlarda opioid benzeri etkilere neden olmaktadır (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.13.4. Krokodil**

Ev yapımı, yarı sentetik opioid analogu olan desomorfinin sokak adı krokodil veya kroktur. Aktif maddesi desomorfindir. Desomorfin analjezik etkisi morfinden 10 kat daha fazla olan opioid analogudur. Kodeinden daha lipofilik olduğu için kan beyin bariyerini kolayca geçmekte ve böylece yüksek analjezik güce ve hızlı etkilere neden olmaktadır (Öztürk et al., 2019).



#### **2.1.3.13.5. Piperazinler**

1950'lerde antihelmintik olarak üretilmiş olan piperazin psikoaktif etkilere sahip olması nedeniyle depresyon ve psikoz tedavisinde de kullanılmıştır. Yaklaşık son 20 yıldır yasadışı uyuşturucu olarak kullanılmaktadır. Piperazain kullanımı sempatomimetik etkilere neden olmaktadır (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.3.13.6. Ketamin**

NMDA reseptörü antagonisti olan ketamin güçlü psikostimulan özellikleri ve kolay emilimi sebebiyle yaklaşık son 20 yılda kötüye kullanımı olan bir maddedir. Gençler arasında kulüplerde eğlence amaçlı kullanımı yaygındır. Ketamin kullanımı ardından anksiyete, halüsinasyonlar, psikomotor ajitasyon, somatik yakınmalar ve dezoryantasyon görülmektedir (Öztürk et al., 2019).

#### **2.1.4. Epidemiyoloji**

Ulusal Madde Kullanımı ve Sağlık İncelemesi (National survey of Drug Use and Health-NSDUH) 2012 yılı verilerine göre ABD'de 21 yaşından büyük 22 milyon kişinin (nüfusun yaklaşık %10'u) alkol veya madde kullanım bozukluğuna sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık 15 milyonu alkol bağımlısı ya da kötüye kullanıcısıdır. Aynı verilere göre ABD'de marihuana yaklaşık 4 milyon, ağrı kesiciler yaklaşık 2 milyon, kokain yaklaşık 1 milyon ve eroin yaklaşık 467 bin kişi tarafından kullanılmaktadır (MSI, 2013).

Kötüye kullanılan maddelerin oranları yaşla ilişkili olarak değişmektedir. 15-18 yaş arası erişkinler (%19), 12-17 yaş grubu (%6) ve 26 yaş ve üzeri yaş grubu (%6) ile karşılaştırıldığında en yüksek oranda madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı göstermektedir. 65 yaş üzerinde oran yaklaşık %1'lere düşmektedir (MSI, 2013).

Ülkemizde madde kullanımı ya da satışı nedenli ağır cezalandırıcı yasalar olması sebebiyle kişilerin hekime veya hastaneye başvurması görece az olmakla beraber son yıllarda tedavi merkezlerinin artması ve tedavi seçeneklerinin yaygınlaşması ile beraber başvuru sayısı artmaktadır. Son beş yılda, Türkiye'de raporlama kapsamının artmasına bağlı olarak rapor edilen tedavi taleplerinin sayısı artmıştır.

2001 yılında ülkemizde 9 ayrı ilde ilköğretim ve ortaöğretim öğrencileri (10-12 ve 15-17 yaş grubu) üzerinde yapılan araştırmada ilköğretim grubunda yaşam boyu esrar kullanım yaygınlığı %0,4, uçucu madde %3, diğer uyuşturucu ve uyarıcı maddeler ise %0,4 bulunmuştur. Ortaöğretim öğrencilerinde bu oranlar daha yüksektir (esrar %3, uçucu maddeler %4,3, eroin %2,1, ecstasy 1,3 ve kokain %1,2) (Ögel et al., 2004). 2004 yılında lise iki öğrencileri ile yapılan araştırmada ise yaşam boyu en az bir kez esrar kullanım yaygınlığı %5,8, uçucu madde %5,9, benzodiazepin %3,7, ecstasy %3,1 ve eroin %1,6 bulunmuştur (Ögel et al., 2005).

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzlem Merkezi'nin (TUBİM) hazırladığı Türkiye Uyuşturucu Madde Raporu verilerinde, 2011 yılında 15- 64 yaş grubunda herhangi bir yasa dışı bağımlılık yapıcı maddenin en az bir kere deneme oranı %2,7 (Esrar:0,7; Kokain:0,05; Amfetaminler: 0,1) bulunmuştur. Aynı raporda tütün ürünlerini en az bir kez deneme oranı %51,8, alkol için bu oran %28,3 olarak saptanmıştır (EMCDDA and TUBİM, 2012). Türkiye 2011 yılı verilerinde 15-64 yaş arasında en sık kullanılan madde esrar olarak saptandı ve bunu sırasıyla amfetaminler ve MDMA/ekstazi izlemektedir. Yaş grupları arasında ise 15-34 yaş arası genç erkeklerde en yüksek oranda madde kullanımının olduğu görülmektedir (EMCDDA, 2017).

TUBİM tarafından 2011 yılında lise 2. Sınıf öğrencileri ile yapılan çalışmada herhangi bir yasa dışı bağımlılık yapıcı maddenin en az bir kere deneme oranı %1,5 olarak bulunmuştur (EMCDDA and TUBİM, 2012).

Türkiye'de 2011 yılında yaklaşık 13 000 yüksek riskli opioid kullanıcısı olduğu tahmin edilmektedir (EMCDDA, 2017).

2013 yılında uyuşturucu madde ile ilgili kamu harcamaları yaklaşık 744 milyon TL olarak gerçekleşmiştir (gayri safi yurtiçi hasılasının %0,05'i). 2014 ve 2015 yıllarında bu miktar yaklaşık 530 ve 646 milyon TL'dir ve bu tutar Türkiye gayri safi yurtiçi hasılasının yaklaşık %0,04'ü kadardır (EMCDDA and TUBİM, 2012).

2017 yılına ait EMCDDA verilerinde 15-34 yaş arası erişkinlerde kannabis: %0,4 (K: %0,1 E: %0,7), MDMA: %0,1, amfetamin: %0,1 şeklinde kullanılmakta olduğu görüldü. Kokain ile ilgili veri yoktu (EMCDDA, 2017) .

2015 yılı verilerinde tedaviye katılanların yaklaşık dörtte biri enjeksiyon yolu ile madde kullanmaktadır ve Türkiye’de iv madde kullanımı zamanla azalma göstermektedir (EMCDDA, 2017). 2015 yılına ait verilerde tedaviye başvuran 3000 hastanın hiçbirinde HIV pozitifliği tespit edilmedi. Buna karşın enjeksiyonla madde kullananlarda HCV yaygındı ve 10 kişiden 4’ünde pozitif saptandı. Diğer ülkelerde olduğu gibi 34 yaşından büyük olanlar ve 10 yıldan fazladır enjeksiyon kullananlar daha sık etkilenmektedir. Enjeksiyonla madde kullananlarda HBV oranı genel popülasyona benzer şekilde kadınlarda %3, erkeklerde ise %4’tür (EMCDDA, 2017). Madde kullanımına bağlı ölümlerle ilgili 2015 yılına ait verilerde %94’ünün erkek olduğu ve ortalama yaşın 34 olduğu görülmüştür. Toksikolojik analizler eroinin ölümlerin %54’ünden sorumlu olduğunu göstermektedir. Ölümlerin çoğunda birden fazla madde tespit edilmiştir. Sentetik kannabinoidler ile önemli sayıda vaka mevcuttur. Eroine bağlı ölümlerde artış görülmekle birlikte 2012 yılından itibaren eroin dışı diğer opioidlere bağlı ölümlerde de bir artış söz konusudur. 2015 verilerine göre ülkemizde yetişkinlerde (15-64 yaş arası) madde kullanımı kaynaklı ölüm oranı milyon başına 10.1 ölüm’dür ve bu oran Avrupa ortalaması olan milyon başına 20.3 ölümden daha düşüktür (EMCDDA, 2017).

### **2.1.5. Madde Bağımlılığı ve Komorbidite**

Madde kullanım bozukluğu olan pek çok kişi başka bir psikiyatrik hastalık tanısı almaktadır ve bunun tersi de geçerli görünmektedir. Araştırmalar psikiyatrik hastalığı olanların yaklaşık yarısının hayatları boyunca en az bir kez madde kullanım bozukluğu yaşayacağını ortaya koymuştur (Ross and Peselow, 2012). Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda komorbid psikiyatrik hastalık olduğunda her iki bozukluğun şiddeti artmakta, tedavi uyumları zorlaşmakta, sık sık kayma yaşanmakta, yatış sayıları daha fazla olmakta ve yasal sorunlar daha sık görülmektedir (Öztürk et al., 2019).

Madde kullanım bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasında yüksek komorbidite olduğu bilinmektedir. Ancak önce hangi durumun ortaya çıktığını bilmek zordur. Çünkü öncelikli olarak biri ortaya çıksa bile birinin diğerinin neden olduğunu göstermek için bu durum yeterli değildir. Davranışsal ya da emosyonel belirtiler tanı koymak için yeterli olmayan subklinik boyutta olabilir ancak bu durum madde kullanımını hızlandırabilmektedir. Ayrıca madde kullanımı ya da bağımlılık başladıktan sonra insanlar hangisinin daha önce başladığını hatırlamakta zorluk çekebilmektedir. Psikiyatrik hastalıklar ve madde kullanımının bozukluğu komorbiditesine üç durum katkıda bulunmaktadır: 1) Ortak risk faktörleri olması 2) Psikiyatrik hastalığın madde kullanımı ve bağımlılığa katkıda bulunması 3) Madde kullanımı ve bağımlılığın psikiyatrik hastalık gelişmesine neden olması (Santucci, 2012, NIDA, 2018).

NIH (National Institute of Mental Health) verilerine göre 7,7 milyon yetişkin psikiyatrik hastalık ve madde kullanım bozukluğuna sahiptir. Madde kullanım bozukluğu olan 20,3 milyon yetişkinin %37'sinde ayrıca psikiyatrik hastalık mevcuttur. 42,1 milyon psikiyatrik bozukluğu olan yetişkinlerin %18,2'si madde kullanım bozukluğu tanısına sahiptir. Komorbid durumları olan bu hastaların tedavi oranlarına bakıldığında: %52,5'u ne psikiyatrik tedavi ne de madde kullanımı ile ilgili tedavi almamakta, %34,5 sadece psikiyatrik hastalığı ile ilgili tedavi almakta, %9,1'i her iki durum için de tedavi almakta, %3,9'u ise sadece madde kullanımı için tedavi almaktadır (NIDA, 2012).

Adölesanlarda komorbiditenin daha sık olduğu düşünülmektedir. Yetmiş yedi madde kullanımı tedavi çalışmasından elde edilen verilere göre 15 yaşından küçük olan adölesanların %90'nın bir yıl içinde en az bir defa psikiyatrik sorun yaşadığı bulunmuştur. %69,2'unda içselleştirme sorunları; %52,7'sinde depresyon, %24,6'sında anksiyete bozukluğu, %50,6'sında travmatik yaşantı, %81,3'ünde yansıtma sorunları; %63,6'sında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, %74,2'sinde davranım bozukluğu, %60,7'sinde hem içselleştirme hem de yansıtma sorunları olduğu görülmüştür (Chan et al., 2008). 2003 yılında yapılan bir derlemede madde kullanım bozukluğu olan adölesanlarda komorbid psikiyatrik hastalık olarak davranım bozukluğu %60-80, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu %30-50,

depresyon %15-25, anksiyete bozukluğu %15-25, bipolar bozukluk %10-15 şeklinde olduğu söylenmiştir (Riggs, 2003).

Ulusal Komorbidite Çalışması (National Comorbidity Study), yaşam boyu psikiyatrik hastalığı olan kişilerin %50,9'unun bir madde kullanım bozukluğu öyküsü olduğunu, yaşam boyu madde kullanım bozukluğu olanların %51,4'ü bir ruhsal bozukluk için kriterleri karşıladığını göstermiştir (Regier et al., 1990).

Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada %37'sinde madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında madde kullanım bozukluğu komorbiditesi olanların hastalık başlangıç yaşı daha erken, pozitif semptomlarının daha fazla, tedaviye yanıt oranının daha düşük olarak bulunmuştur (Green et al., 2004).

ABD'de yapılan epidemiyolojik alan çalışmasında alkol bağımlılığı ile majör depresyon ek tanısının yaşam boyu yaygınlığı %5,9 olarak bulunmuştur (Regier et al., 1990). Yine ABD'de yapılan ulusal ek tanı tarama çalışmasında erkek alkol bağımlılarında yaşam boyu depresyon %24,3, kadınlarda ise %48,5 oranında tespit edilmiştir (Kessler et al., 1994). Ülkemizde yapılan çalışmada ise alkol bağımlılarında şimdiki depresyon sıklığı %32,5, yaşam boyu sıklığın ise %35 olduğu bulunmuştur (Öner et al., 2002).

Reiger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşam boyu madde kullanım yaygınlığı bipolar II'de %48,1, bipolar I'de %60,7 olarak saptanmıştır. Şizofreni için bu oran %47, majör depresyon için %27,2'dir (Regier et al., 1990). Bir başka çalışmada BPB hastalarının ilk kez atak geçirenlerin %33'ünde başlangıçta madde kullanım bozukluğu bulunduğu, 24 ay sonra oranın %39'a ulaştığı bulunmuştur (Baethge et al., 2005).

Yapılan çalışmalarda madde kullanım bozukluğu olan bireylerde herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme oranı %16-40 olarak bildirilmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğu olanlarda alkol-madde kullanım bozukluğu gelişme riskinin 4,5 kat arttığı tespit edilmiştir (Öztürk et al., 2019).

Yapılan pek çok araştırmada madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olan kişilerin %35-60 oranında antisosyal kişilik bozukluğu tanı ölçütlerini karşıladığı saptanmıştır. Antisosyal kişilik bozukluğu kriterleri belirtilerin erken yaşta başlaması gerekliliği kriteri hariç bırakılıp bütün tanı kriterlerini karşılayan kişiler eklendiğinde bu oran daha da yüksek çıkmaktadır. Bu durum madde kötüye kullanımı veya madde bağımlılığı tanılı hastaların antisosyal davranış özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir. Antisosyal kişilik bozukluğu tanısı ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olanlar sadece antisosyal kişilik bozukluğu tanısına sahip olanlara göre daha fazla psikopatolojiye sahiptir, hayatlarından daha az tatmin olurlar, daha kışkırtıcı ve izoledirler ve daha depresiftirler (Kaplan, 2016).

## **2.2. KRONOBİYOLOJİ**

### **2.2.1. Biyolojik Ritimler ve Kronobiyojoloji**

Canlıların biyolojik aktiviteleri belli bir biyolojik ritme uygun şekilde meydana gelmektedir. Canlıların farklı biyolojik faaliyetlerinde belli bir ritmin gözleendiği çok eski zamanlarda fark edilmiştir. Bitkilerde yaprak hareketleri ve üreme, hayvanlarda uyuma, yeme, çiftleşme şeklinde biyolojik ritimler mevcuttur. Biyolojik ritimlerin bir bilim dalı olması 19. yüzyılın sonlarına denk gelmektedir. Kronobiyojoloji, biyolojik ritimleri moleküler, biyokimyasal ve klinik görünümleri gibi pek çok yönden inceleyen bilim dalıdır (Selvi et al., 2011b, Schulz, 2007).

İnsanda, sağlıklı ve hastalıklı dönemlere ait biyolojik ritimlerin saptanması tanı ve tedavi süreçlerini etkilemiştir. Biyolojik ritim ile ilgili keşifler 18. ve 19. yüzyıla dayanmaktadır. Kronobiyojolojinin babası olarak bilinen Jürgen Aschoff (1913–1998) hayvanlarda ve insanlarda ritim çalışmaları yaptı ve “zeitgeber” terimini tanımladı. Kronobiyojolojinin kurucularından olduğu bilinen Franz Halberg (1919) kronobiyojoloji laboratuvarını kurmuş ve sirkadyen terimini bilimsel alana kazandırmıştır. Gunther Hildebrandt (1924–1999) kronobiyojoloji ve tıp alanında pek çok çalışma yapmıştır. Erwin Bünning (1906 –1990) kronobiyojolojinin kurucularından kabul edilmektedir ve Jürgen Aschoff ile içsel saat kavramını geliştirmiştir. Arthur Jores (1901 –1982), Hans Kalmus (1906–1988) ve Werner Menzel (1908–1998) kronobiyojoloji alanında çalışmaları olan diğer bilim insanlarıdır. Medicus’un 1764 yılında kış aylarında

ortaya çıkan depresyonu tanımlaması ve Geiger'in (1606–1671) melankolide uyku bozukluklarını saptaması psikiyatrik bozukluklarla biyolojik ritmin ilgisini gösteren ilk çalışmalardır (Lemmer, 2009).

Bir ritmi tanımlamak için frekans (sıklık), amplitüd ve periyot gibi kavramların bilinmesi yeterli olacaktır. Frekans, belirli bir zamanda diliminde tekrarlayan döngü sayısını; amplitüd, bir döngüdeki maksimum ve minimum arasındaki farkı ve periyot ise ritmin tek bir döngüsü için geçen süreyi tanımlamaktadır (Selvi et al., 2011b, Schulz, 2007).

Döngü sürelerine göre çok sayıda ritim olmasına rağmen başlıca dört ana biyolojik ritimden söz edilmektedir:

1. Ultradiyen ritim: 24 saatten kısa süren döngüleri ifade etmektedir. 90 dakikalık döngülerde yer alan REM uykusu veya 3 saatlik döngüde yer alan büyüme hormonu salınımı, dakikalık ritim döngüleri olan kalp hızı, solunum sayısı gibi.
2. Sirkadyen ritim: Yaklaşık olarak 24 saatlik ritmi ifade eder. Pineal bez'den melatonin salgılanması ve plazma kortizol seviyelerindeki değişimler gibi.
3. İnfradiyen ritim: Bir günden fazla süren ritimlerdir. Menstruasyon döngüsü, mevsimsel afektif bozukluk bu ritme örnektir.
4. Diurnal ritim: Sirkadyen ritim gibi günlük tekrarlayan olayları ifade etmek için kullanılmakla beraber bir gün içerisinde (gündüz-gece, sabah-akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için de kullanılır. Bazen gün boyunca (gündüz-gece, sabah akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için kullanılır (Wirz-Justice, 2006, Reinberg and Ashkenazi, 2003).

### **2.2.2. Sirkadyen Ritmin Düzenlenmesi**

Sirkadyen ritim, endojen biyolojik saatler (pacemaker) tarafından fizyolojik ve davranışsal olayları senkronize etmek için üretilen yaklaşık 24 saatlik periyotlarla tekrarlayan ritimlerdir ve çevresel uyarılar (zeitgeber) tarafından da senkronize edilmektedir (Zee and Manthena, 2007, Selvi et al., 2011b). İnsanlardaki vücut sıcaklığı, pineal bezden melatonin salgılanması, uyku-uyanıklık döngüsü,

duygulanım, bazı bilişsel işlevler ve plazma kortizol düzeylerindeki değişimler sirkadyen ritmi olan olaylardır (Schulz, 2007).

İnsanda sirkadyen ritimin düzenlenmesinde retina, retinohipotalamik yol, pineal bez ve suprakiazmatik nükleus görev almakla birlikte sirkadyen ritimden sorumlu ana merkez anterior hipotalamusta yer alan ve sirkadyen veya biyolojik saat olarak da bilinen suprakiazmatik nükleus'tur (SCN) (Guo et al., 2005). Suprakiazmatik nükleus 24 saatlik ritim ve gündüz-gece ritmini (diurnal) ayarlamak için başta ışık olmak üzere yemek, egzersiz, yatış kalkış zamanları gibi pek çok ritim verici tarafından uyarılmaktadır. Bu ritim düzenleyicilere genel olarak sosyal ritim vericiler (social zeitgeber) ismi verilir (Grandin et al., 2006).

SCN aktivitesinin ışık tarafından düzenlenmesi retinada bulunan gangliyonlardan ışığın algılanması ile başlar, retinohipotalamik yolla SCN'ye ulaşır. SCN'den çıkan en önemli nöral yolak paraventrüküler nükleus aracılığıyla sempatik sinir sisteminin pregangliyonik adrenerjik sinirleriyle üst beyin gangliyonuna ve buradan da epifiz bezine aktarılır (Albrecht and Eichele, 2003, Schulz and Steimer, 2009). Epifiz bezinden salgılanan melatonin SCN ile uykunun başlatılmasında görevlidir. Sirkadyen ritmin düzenlenmesinde dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü önemlidir. Melatonin sentez ve salınımı geceleri karanlıkta uyarılmakta, gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanmaktadır. Karanlıkta kişinin alışkanlık haline gelen yatış saatinden yaklaşık 2 saat önce artmaya başlamaktadır. Melatonin hormonu, SCN'deki GABA'erjik aktiviteyi arttırarak SCN uyarılmasını engeller ve uykunun başlamasına yardımcı olmaktadır. Aydınlıkta epifiz bezinde triptofandan serotonin oluşturulur. SCN ile raphe nükleus arasındaki serotonerjik yol ile uyanıklık süresince davranış ve hareketler kontrol edilir (Selvi et al., 2011b, Zhu and Zee, 2012).

### **2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Kronobiyoloji**

Sirkadyen ritimde oluşan ilerleme, gecikme ve bozulmaların, majör depresyon, bipolar depresyon ve mevsimsel afektif bozukluk (MAB) gibi duygudurum bozuklukları başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarla güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.



Uyku yoksunluğu, parlak ışık tedavisi ve bazı duygudurum düzenleyicilerin sirkadyen ritim üzerinden etki ettiği düşünülmektedir (Selvi et al., 2011b).

Bipolar bozukluk, majör depresyon, madde kullanım bozukluğu, şizofreni, anksiyete bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta uyku bozuklukları sık görülmektedir (Lamont et al., 2007).

DSM-V’te sirkadyen düzenle ilgili uyku uyanıklık bozuklukları gecikmeli uyku evresi türü, öne kaymış uyku evresi türü, düzensiz uyku uyanıklık türü, yirmi dört saatlik olmayan uyku uyanıklık türü, vardiyalı iş türü, tanımlanmamış tür şeklinde alttürlerle tanımlanmış ve Tablo 3’te gösterilmiştir. (DSM-V, 2013).

**Tablo 3: DSM-V sirkadyen düzenle ilgili uyku uyanıklık bozuklukları alttürleri**

<b>Gecikmeli uyku evresi</b>	İstenilenden ya da sosyal olarak kabul edilen zamanlardan daha geç uyuma ve uyanma
<b>Öne kaymış uyku evresi</b>	İstenilenden ya da sosyal olarak kabul edilen zamanlardan daha erken uyuma ve uyanma
<b>Düzensiz uyku uyanıklık</b>	Uyuma ve uyanmanın 24 saatlik süre içinde değişmesi
<b>Yirmi dört saatlik olmayan uyku uyanıklık</b>	Uyuma ve uyanma zamanlarının her gün sürekli kayması
<b>Vardiyalı iş türü</b>	Vardiyalı iş çizelgesi nedeniyle ana uyku evresinde uykusuzluk çekme ve/veya ana uyanıklık evresinde aşırı uykulu olma

Duygudurum bozuklukları ile sirkadyen ritim düzensizlikleri arasındaki ilişki pek çok çalışmaya konu olmuştur. Duygudurum bozukluklarında mevsimsel özellikler göstermesi (mevsimsel bipolar bozukluk, mevsimsel majör depresif bozukluk), bazı bipolar bozukluk alt tiplerinde periyodik özelliklerin olması, depresyonda hastaların sabah erken uyanması, depresyonda uyku bozukluklarının sirkadyen ritim ile ilişkisinin gösterilmesi, gün içinde duygudurumda diurnal değişiklikler olması gibi durumlar bu alanda ortaya konmuş kanıtlardır (Scott, 2011, Selvi et al., 2011b).

Depresyonda uyku uyanıklık döngüsünde oluşan faz gecikmesi (phase advance) sirkadyen ritimde değişikliğe neden olmaktadır. Depresyonda gün boyu kortizol salgılanması artışı ve sabahın ekren saatlerine kayması, büyüme hormonu ve prolaktin salınım saatlerinde kaymalar olması, normalde gece ve karanlıkta zirve yapan melatonin azalması, günlük beden ısısı döngüsünün düzleşmesi, normalde gece zirve yapan BDNF'nin (brain derived neurotrophic factor-beyin kaynaklı nörotrofik faktör) azalması gibi bozulmuş sirkadyen ritimler mevcuttur (Monteleone et al., 2011, Emilien and Maloteaux, 2014).

Depresyonda REM uyku dönemlerinde polisomnografide çok sayıda uyku anomalisi olduğu ve gecikmiş uyku başlangıcı, nonrestoratif uyku ve uyku süresinin kısalığı gibi pek çok uyku bozukluğu olduğu bildirilmektedir (Pillai et al., 2011, Asaad et al., 2016). Bazen depresif belirtiler görülmeden önce uyku bozuklukları başlayabilmektedir (Harvey, 2011).

Bipolar bozuklukta (BPB), uyku zamanlaması ve süresinde meydana gelen değişimler depresif ve manik ataklara eşlik etmektedir (Montplaisir and Godbout, 1990). Depresif dönemde uykusuzluk ve hipersomni olabilirken, manik dönemde ise uyku ihtiyacında azalma olmaktadır. BPB'de uykunun bozulması manik atağı tetikleyebilir, uykunun fazla olması ise depresyona neden olabilmektedir. Bu nedenle uyku bozuklukları sadece semptom değil aynı zamanda patofizyolojide de önemlidir (Wehr, 2018). 2015 yılında Ng, T. H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku bozuklarının ötimik dönemde de sık olması sebebiyle bunların BPB'nin patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (Ng et al., 2015).

Mevsimsel affektif bozukluk sonbahar kış aylarında ortaya çıkması ve ilkbahar yaz aylarında düzelmeye göstermesi sebebiyle sirkadyen ritim dışında yıllık ritim (circannual), gün uzunluğu (photoperiod) ve mevsimsel değişikliklerle de ilişkilidir (McClung, 2007).

#### **2.2.4. Kronotip**

Kronotip, bireyin bilişsel ve fiziksel olarak günün aktif olduğu dönemini ifade etmektedir. Kişinin sirkadyen döngüsü seçimi anlamına gelmektedir (circadian

preference). Kronobiyoloji alanındaki çalışmalar kronotipler arasındaki farkları incelemektedir.

Birinci ve ikinci dünya savaşı zamanlarında bireyler arasında gün içi işleyiş ve performans farkları gözlenmeye başlamıştır. 1900'lü yıllarda sirkadyan tercihlere göre uyku tipleni yapılmıştır. Sabahçıl tipler (morningness/tarla kuşu) zihinsel ve fiziksel aktiviteler için sabah saatlerini, akşamcıl tipler (eveningness/baykuş) ise öğleden sonra ya da akşam saatlerini tercih etmektedirler. Sabahçıl tipler daha erken yatar, etkin uykuya çabuk ulaşır, sabahları erken kalkarlar ve sabah daha iyi performans gösterirler. Akşamcıl tipler ise geç yatarlar, etkin uykuya geç ulaşır, geç kalkarlar ve akşam daha iyi performans gösterirler (Natale and Cicogna, 2002). İki grup arasındaki faz gecikmesi 2 ile 12 saat arasında değişir ve bu durum hem biyolojik hem davranışsal parametreler ile saptanmıştır (Adan et al., 2012). Ara tipler (intermediate) ise her iki tipin özelliklerini de gösterirler (Adan and Natale, 2002). Erişkinlerin %40'ı sabahçıl veya akşamcıl tipteyken geri kalanların ara tip olduğu saptanmıştır (Adan et al., 2012).

Horne ve Ostberg'in geliştirdiği "morningness-eveningness" (sabahlılık-akşamlılık) ölçeği sabah ve akşam saatlerindeki performans dönemlerini değerlendirmektedir ve kronotip çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır (Horne and Ostberg, 1976).

Akşamcıl tipler özellikle hafta sonları sürekli geç yatar ve geç uyanırlar çünkü hafta içi iş zamanlarında biriktirdikleri uyku eksikliğini hafta sonu gidermeye çalışmaktadırlar. Boş ve çalışma günleri arasında sabahçıl ve akşamcıl tip arasında uyku başlangıç ve bitiş zamanı açısından farklılıklar vardır. Akşamcıl tipler genel olarak daha düzensiz uyku / uyanıklık alışkanlıklarına sahiptirler.

İnsanlar genellikle çocukken sabahçıl kronotipe sahipken erişkinliğe doğru akşamcıl tipe doğru kaymaktadırlar, daha sonra yaş ilerledikçe tekrar sabahçıl tipe dönüş olmaktadır (Roenneberg et al., 2007).

Cinsiyet ile kronotip arasındaki ilişki pek çok çalışmada ele alınmıştır. Birçok çalışmada erkeklerde daha çok akşamcıl tip, kadınlarda ise sabahçıl tipin fazla

olduğu bulunmuştur (Adan and Natale, 2002, Natale and Di Milia, 2011, Randler, 2011, Borisenkov et al., 2012). Bazı çalışmalarda ise cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (Paine et al., 2006, Zimmermann, 2011) veya kadınlarda akşamcıl tipin daha fazla olduğu saptanmıştır (Merikanto et al., 2012).

Bazı çalışmalarda akşamcıl tiplerde anksiyete semptomlarının daha fazla olduğu ve anksiyöz mizacın daha sık görüldüğü bulunmuştur (Gaspar-Barba et al., 2009, Lemoine et al., 2013, Fares et al., 2015, Park et al., 2015). Ancak büyük bir kohort çalışmasında anksiyete bozuklukları (sosyal fobi, agorafobi olan / olmayan panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu) ile akşamcıl tipin ilişkili olmadığı bulunmuştur (Antypa et al., 2016). Ayrıca, post-travmatik stres bozukluğu (TSSB) ile ilgili olarak, akşamcıl tiplerin diğer kronotiplere kıyasla artmış TSSB semptomları gösterdikleri saptanmıştır (Hasler et al., 2013, Yun et al., 2015, Kivela et al., 2018) Kronotipleri akşamcıl tipte olanların daha sık depresif semptom bildirdiği, depresif semptomların ciddiyetinin yüksek olduğu ve majör depresif bozukluk tanısının daha sık olduğu çalışmalarda gözlenmiştir (Hidalgo et al., 2009, Kitamura et al., 2010, Levandovski et al., 2011, Merikanto et al., 2015, Antypa et al., 2016). 10 503 kişinin yer aldığı bir çalışmada akşamcıl tiplerin daha fazla depresyon tanısı aldığı ve AD ilaç kullandığı bulunmuştur (Merikanto et al., 2015). Ayrıca Kore’de 641 kişi ile yapılan bir çalışmada akşamcıl tiplerin daha fazla depresif mizaç ile ilişkili olduğu görülmüştür (Park et al., 2015).

Kronotip ve psikotik bozukluklar arasındaki ilişki ile ilgili diğer ruhsal hastalıklara göre daha az çalışma yapılmıştır ve sirkadyen tercih ve psikoz arasındaki basit bir ilişkiye işaret etmemektedir (Kivela et al., 2018).

Akşamcıl tipler daha fazla sigara kullanmakta ve yüksek miktarda alkol tüketmektedir (Giannotti et al., 2002, Wittmann et al., 2010, Prat and Adan, 2011, Kanerva et al., 2012, Merikanto et al., 2015, Antypa et al., 2016, Suh et al., 2017). Ayrıca akşamcıl tiplerde alkol bağımlılığı gelişme riski daha yüksektir (Prat and Adan, 2011, Hasler and Clark, 2013) ve bunun akşamları sedatif etki nedeniyle tercih ettikleri ileri sürülmüştür (Prat and Adan, 2011). 2015 yılında yapılan bir çalışmada akşamcıl tipin esrar bağımlılığı, çoklu madde kullanımı ve madde dışı bağımlılıklar

ile ilişkili olduğu ancak bağımlılığın ciddiyeti ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Kervran et al., 2015). Madde bağımlılığı tanısı alanların akşamcıl tip olmaları daha olasıdır (Lemoine et al., 2013).

Nörogörüntüleme çalışmalarında para ödülü (monetary reward) çalışmasında ödülü beklerken akşamcıl tiplerin medial prefrontal kortekslerinde aktivite azalması ve ödülü alırken ventral striatumda artmış aktivite artışı göstermiştir. Bu ödül mekanizması daha fazla madde kullanımı, alkol bağımlılık riskini ve daha fazla alkol tüketimini açıklamaktadır (Hasler and Clark, 2013). Ayrıca akşamcıl tipler, bağımlılığa yatkınlık oluşturan daha impülsif ve disinhibe kişilik ile ilişkilidir (Selvi et al., 2011a).

Sabahçıl tipler akşamcıl tiplere göre daha sağlıklı beslenme alışkanlıkları sergilemeye ve yemeklerde daha kontrollü olmaya eğilim olduğu saptanmıştır (Baron et al., 2011, Kanerva et al., 2012, Walker et al., 2015). Akşamcıl tipler sabahçıl ve ara tiplere göre fiziksel olarak daha az aktiftirler (Maukonen et al., 2016). Bazı çalışmalarda akşamcıl tiplerde VKİ'nin artmış olduğu bildirilse (Baron et al., 2011, Arora and Taheri, 2015) de kronotipin obezite için risk faktörü olmadığı (Baron et al., 2011, Kanerva et al., 2012, Walker et al., 2015, Maukonen et al., 2016) ve iki büyük kohort tipi çalışmada akşamcıl tiplerin daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur (Merikanto et al., 2015, Antypa et al., 2016).

2010 yılında yapılan bir çalışmada, akşam yemeğinde bir kadeh kırmızı şarabın (20.5 g alcohol/24 h) sirkadyen ritmi desenkronize etmek için yeterli olduğu gösterildi (Reinberg et al., 2010). Madde bağımlılığının sirkadyen ritme olan etkileri madde bırakılmasından haftalar hatta aylarca sonrasına kadar sürebilmektedir (Adan, 2013). Sirkadyen ritim uyku bozuklukları ve kronotip tercihlerinin genetik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Bu duruma örnek olarak CLOCK, NPAS2, PER2 ve TIM genlerindeki polimorfizmlerin kronotip, uyku zamanlaması ve uyku bozuklukları ile ilişkili olması söylenebilir (Hida et al., 2014). PER3 polimorfizminin kronotip ve gecikmiş uyku fazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada PER3 homozigot uzun alelline sahip olan bireylerin daha fazla sabahcıl tipte özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (Lázár et al., 2012).

### 2.2.5. Kronobiyoloji ve Madde Kullanım Bozukluğu

Metabolizma, uyku/uyanıklık döngüsü ve vücut ısısı düzenlenmesi gibi pek çok önemli işlevin zamanlamasında görevli olan sirkadyen saatin işlevindeki aksaklıklar diğer pek çok bozukluk ile olduğu gibi madde kötüye kullanımı ve bağımlılıkla da ilişkilidir (Falcón and McClung, 2009). Preklinik ve klinik araştırmalarda, uyku düzeninde bozulmalar ve sirkadyen saat geni ekspresyonundaki değişimlerin alkol alımında artış ve madde kullanımına karşı hassasiyet ile sonuçlandığı saptanmıştır (Hampp et al., 2008, Dong et al., 2011). Ayrıca hayvan çalışmalarında alkol ve maddelerin de doğal sirkadyen ritmi etkileyebildiği gösterilmiştir (Olsen et al., 2013, Nascimento et al., 2015, Stowie et al., 2015).

Ödülle ilişkili davranışlar orta beyin ventral tegmental alandan nucleus accumbense projekte olan mezolimbik dopaminerjik yolak, medial prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus tarafından yönlendirilir (Baik, 2013). Kötüye kullanılan maddelerin tekrarlanan uygulanması bağımlılığın gelişmesine katkıda bulunan mezokortikolimbik bölgelerde moleküler ve nöral değişiklikler meydana getirmektedir (Lüscher, 2013). Sirkadyen ritmin fizyoloji üzerindeki yaygın etkisi düşünüldüğünde bağımlılık davranışlarının gelişimine ve sürdürülmesine katkıda bulunan nörobiyolojik süreçlerin sirkadyen kontrollere tabi olması muhtemeldir. Madde kullanımı, mezokortikolimbik yapılardaki sirkadyen saat genlerinin ekspresyonunu da etkileyebilmektedir (Webb, 2017).

Hayvan çalışmalarında ödül ile ilişkili uyarınları aramak için motivasyonun gün boyunca değiştiğini göstermektedir. Kemirgenlerle yapılan çalışmada kendi kendini uyarmanın karanlık dönemde tepe yaptığı bir günlük ritim olduğu gözlenmiştir (Terman and Terman, 1975). Kendi kendine ilaç uygulamama da benzer şekilde uyanık dönemde ilaç alımında artma olduğu belirlenmiştir (Fitch and Roberts, 1993). Kendi kendine ilaç uygulama ve beyni uyarmanın sabit koşullarda olması sirkadyen kökenli olduğunu düşündürmektedir (Terman and Terman, 1975). Koşullu yer tercihi yöntemi ile yapılan çalışmada sıçanların amfetamin arayışının karanlık ve erken ışık döneminde artmış olduğu görülmüştür (Webb et al., 2009).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda ise bireylerin madde yoksunluğunda belirli zamanlarda relapsa daha eğilimli olacakları yönünde veriler mevcuttur. Sigara yoksunluğunda aşermenin sabah erken saatlerde artış olması ile ılımlı bir günlük ritim, eroin yoksunluğunda ise aşermenin sabah ve akşam saatlerinde zirve yapması gün ortası ise en düşük şekilde olması şeklinde günlük ritim tespit edilmiştir (Teneggi et al., 2005, Ren et al., 2009).

Kemirgenlerde c-fos ekspresyonunun mezolimbik bölgede ve VTA dopamin nöronlarında geç karanlık, erken ışık fazında ve ışıktan karanlığa geçişte pikler yaptığı şeklinde günlük ritimler belirlenmiştir (Baltazar et al., 2013). Dopamin sentezi, metabolizması ve sinaptik aralıktan temizlenmesinde ritimler olduğu saptanmıştır. NA'de dopaminin gece zirve yaptığı bulunmuştur. Yani kemirgenlerde dopamin aktivitesinde karanlıkta artış olduğu bunun da madde alımı ve arama ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Castañeda et al., 2004, Webb, 2017).

İnsanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde parasal bir ödüle tepki olarak sabah ile kıyaslandığında akşam kalp hızı ve ventral striatal aktivasyonunun arttığı görülmüştür. Mezolimbik dopaminerjik aktivite ve ödüle karşı duyarlılıkta diüurnal değişim olabileceğini düşündürmektedir (Hasler et al., 2014).

Medial prefrontal korteks (mPFC) VTA ve NAC ile olan bağlantıları ile madde alımı ile ilişkilidir. mPFC nöronal aktivasyonda ve sirkadyen saat gen ekspresyonunda günlük ritimleri mevcuttur ve ödül sisteminin ritmik kontrolünü sağlamak için iyi bir konumdadır. mPFC lezyonlarında amfetamin tarafından indüklenen yer arama davranışının ve NAC c-fos ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (Baltazar et al., 2013). mPFC'den NAC'a olan uyarı, geç ışık periyodunda madde arayışını inhibe ederek madde ile ilişkili ödül davranışını düzenlemesine katkıda bulunmaktadır (Webb, 2017).

Uyku/uyanıklık aktivitesi, biliş ve dikkat gibi birçok fonksiyonu düzenleyen bazı sirkadyen CLOCK genler (ör. PER1, PER2, PER3 ve CLOCK genleri) ödül alanlarındaki dopaminerjik aktiviteyi de düzenlemektedirler ve bağımlılığa yatkınlıkta yer aldıkları gösterilmiştir (McClung, 2007).

Sirkadyen saat genleri ödülle ilişkili nörofizyolojiye ve davranışlara katkıda bulunmaktadır. CLOCK genler ödülle ilişkili mPFC, NAc, hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde ritmik olarak ifade edilmektedir (Chen et al., 2016a). PER1, PER2 ve CLOCK dahil olmak üzere birçok sirkadyen CLOCK genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin artan alkol alımıyla ilişkili olduğu görülmüştür (Spanagel et al., 2005, Dong et al., 2011). Ayrıca, PER2'deki tekrar varyasyonu kokain bağımlılığı ve striatal D2 reseptörlerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Shumay et al., 2012).

Akut veya kronik olarak madde uygulanması VTA ve mezolimbik hedef bölgelerdeki kemirgen sirkadyen saat gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Akut psikostimulan uygulaması sonrasında dorsal striatum, NAc veya hipokampustaki PER1 VE 3, BMALL, CRYL, NPAS2 veya CLOCK gen ekspresyonunu değiştirdiği görülmüştür. Kronik kokain uygulanmasının ise bu bölgelerdeki PER, CLOCK, BMALL, CRY1 veya NPAS2 ekspresyonunu etkilediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, etkinin artma ya da azalma şeklinde olması ise incelenen gen ve beyin bölgesine, ilaç uygulamasının uzunluğuna ve zamana bağlıdır (Webb, 2017).

Sabahcıl ve akşamcıl tiplere baktığımızda ise akşamcıl olanların daha fazla sigara, kafein ve alkol tükettiği (Adan, 1994, Giannotti et al., 2002) ve daha fazla madde kullanımı olduğu görülmüştür (Prat and Adan, 2011). Ayrıca akşamcıl tiplerin daha fazla kompulsif internet kullanımı ile de ilişkili olduğu görülmüştür (Lin and Gau, 2013). Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç ise kronotip ile madde kullanımı arasında bir bağlantı olduğu ve akşamcıl tiplerin bağımlılığa neden olabilecek madde kullanımı ve davranışlar için bir risk faktörü olabileceği hipotezini desteklemektedir. Akşamcıl tipin daha fazla madde kullanmasının sebebi olarak günlük uyarılmalarını çevresel koşullara göre ayarlamak için yaşadıkları sosyal jetlag'a uyum sağlama çabası olarak yorumlanmıştır. Uyarıcı kullanımı gündüz uykululuğu ile başa çıkmak için, sedatif kullanımı ise gece daha erken uyumak için yardımcı olabilmektedir. Bu nedenlerle akşamcıl tip olmak bağımlılık için bireysel risk faktörü olarak değerlendirilebilir (Kervran et al., 2015, Wittmann et al., 2006, Wittmann et al., 2010).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI**

Bu çalışma Haziran 2018-Eylül 2018 tarihleri arasındaki 4 aylık dönemde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi AMATEM kliniğine başvuran hastalarda yürütülmüştür. AMATEM kliniği çoğunluğu Sakarya olmak üzere çevre illerden de hastaların başvurduğu, 10 yataklı servisi ile yatarak ve ayaktan tedavi hizmeti verilen, aynı zamanda denetimli serbestlik takiplerinin yapıldığı bir klinikdir. AMATEM kliniğine çoğunlukla alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastalar başvurmakla birlikte maddeyle ilişkili olmayan kumar oynama bozukluğu tanılı hastalar da başvurabilmektedir. Klinikte ayaktan ve yatan hasta gruplarına yönelik grup terapileri, ailelere yönelik eğitimler ve bireysel terapiler düzenli olarak yapılmaktadır.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ**

Araştırmanın yapıldığı AMATEM kliniğine 4 aylık dönemde toplam 616 poliklinik başvurusu olmuş, 246 mükerrer başvuru dışlandığında 340 farklı hastanın başvurduğu görülmüştür. 18-65 yaş arası DSM-V'e göre MKB tanısı alan, araştırmaya katılmayı kabul eden, çalışmanın işleme-dışlama ölçütlerini karşılayan 86 olgu araştırmaya dahil edilmiştir.

#### **3.3. UYGULAMA**

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri açısından değerlendirildi. Kriterleri karşılayan hastalardan yazılı onam alındı. Yapılan görüşmeler ve psikometrik ölçekler sadece hasta ve araştırma görevlisinin bulunduğu sessiz bir ortamda uygulandı. Tüm hastalar DSM IV'e göre SCID-I (DSM-IV Eksen I İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme) ile değerlendirildi ve DSM-5'e göre madde kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. Sosyodemografik ve klinik özelliklere ait veriler 'sosyodemografik ve klinik özellikler formu' ile toplandı. Tanı ölçütlerini karşılayan hastalara

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ) uygulayıcı formu uygulandıktan sonra Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Ölçeği, Sabahlılık/Akşamılık Anketi (MEQ) ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi uygulandı. Bu şekilde 86 hasta ile ilk görüşme gerçekleştirildi.

İlk değerlendirmeden altı ay sonra hastalarla tedavi süreci değerlendirilmesi açısından tekrar görüşüldü. Tekrar görüşmede devam eden madde kullanımı olup olmadığı ve remisyon durumu (prolapse, erken relapse, kısmi relaps, tam relaps) tespiti amaçlandı ve remisyon/depreşme durumu aşağıdaki tanımlara uygun şekilde değerlendirildi.

#### **Depreşme Aşamaları:**

<b>Prolapse</b> (Tekrar Madde Kullanmayı Düşünme)	Kişi madde kullanmak ile ilgili olumlu düşüncelere sahip olmaya başlamış ve eski katı tutumu azalmıştır. Madde kullanımı ile ilgili olumlu anıları hatırlarken, olumsuz olayları unutmuştur. Eski arkadaş ortamına girmeye başlamıştır.
<b>Erken relaps</b> (Slip/ Erken Kayma)	Madde tekrar alma ilk girişimidir. Alınan ilk doz veya bu dozu alma düşüncesidir.
<b>Kısmi relaps</b> (Lapse)	Maddeye karşı duyduğu istek veya sıkıntı giderme vb sebeplerle tekrar madde kullanmaya başlamıştır. Bu evrede pişmanlık ve suçluluk hisleri sebebiyle tekrar başladığını gizlemekte, yardım isteyememektedir.
<b>Tam relapse</b> (Tekrar Başlama) (Ögel, 2010)	Madde kullanımına yoğun biçimde tekrar başlamıştır. Tüm bağımlılık belirtileri ortaya çıkmıştır.

Altı ay sonraki değerlendirmede ilk görüşmeye alınan 86 hastanın 15'ine ulaşamadı, 4'ünün denetimli çevrede olduğu (cezaevine girdiği), 1'inin ise ex olduğu öğrenildi. Ulaşılabilen 66 hastada remisyon açısından değerlendirilme görüşmeleri yapıldı. Altı ay boyunca hiç madde kullanmayanlar veya sadece bir defa slip (erken kayma) yaşayanlar remisyonunda olarak tanımlandı. Madde kullanmaya

başlayanlardan kısmi relapse veya tam relaps yaşayanlar ise depresme olarak kabul edildi.

### **3.3.1. Çalışmanın İcleme Kriterleri**

1. 18- 65 yaş arasında olma
2. MKB tanısı almış olma

### **3.3.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri**

1. Türkçe okuma, yazma ve konuşma güçlüğü olma
2. Alkol KB tanısı almış olma
3. 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olma
4. Ölçek-anket doldurmaya engel görme engeli olma
5. Aktif psikotik tablonun olması
6. Görüşme esnasında görüşme kalitesini etkileyecek düzeyde madde toksikasyonu veya yoksunluğunun etkisinde olma  
Görüşme esnasında görüşme kalitesini etkileyecek düzeyde bilişsel bozukluk veya nöroloji hastalık
7. Son 1 ay içinde vardiyalı işte çalışma

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 06.05.2018 tarihinde onay alınmış ve daha sonra veriler toplanmaya başlanmıştır. Etik onay ek 1'de sunulmuştur. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## **3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

### **3.4.1. Sosyodemografik Veri ve Klinik Özellikler Formu (Ek 2)**

Çalışmada yer alan bireylerin sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla araştırmacı tarafından literatür bilgileri gözden geçirilerek oluşturulmuştur. Sosyodemografik veri formunun içeriğinde yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum, sosyoekonomik durum, çalışma durumu, iletişim bilgileri, boy, kilo, kullanılan psikiyatrik ilaç varlığı, kronik fiziksel hastalık varlığı, sigara tüketimleri, madde kullanım öyküsü (başlangıç tarihi, madde türleri, kullanım sıklığı ve miktarı), psikiyatrik özgeçmiş (intihar girişimi, suç öyküsü), Anne, baba ve kardeşlerinde

madde kullanım öyküsü bilgileri mevcuttur ve yüz yüze görüşme esnasında araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Sosyodemografik veri formu Ek 2 'de sunulmuştur.

### **3.4.2. Bağımlılık Profil İndeksi Uygulayıcı Formu (BAPİ-U) (Ek 3)**

Bağımlılık profil indeksi (BAPİ) bağımlılığın farklı boyutlarını ve bağımlılık şiddetini değerlendirmek için geliştirilmiş, 37 soru ve 5 alt ölçekten oluşan bir ölçektir. Ölçek Ögel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(Ögel et al., 2012). Beş alt ölçek şunları içermektedir: 1) Madde kullanım özellikleri, 2) Bağımlılık tanı ölçütleri, 3) Madde kullanımının kişinin yaşamına etkisi, 4) Şiddetli kullanma isteği, 5) Madde kullanımını bırakma motivasyonu. Her alt ölçek kendi içinde puanlanmaktadır ve her alt ölçeğin puanı eşit ağırlıkta BAPİ toplam puanını belirlemektedir. Bunun sebebi bağımlılık şiddetini her alt ölçeğin farklı biçimde etkilediği varsayımıdır. BAPİ hem alkol hem de madde bağımlılığını değerlendirebilen bir ölçektir. Kişinin kendi doldurabileceği veya uygulayıcı tarafından doldurabilen farklı formları mevcuttur. Bu çalışmada BAPİ uygulayıcı formu kullanılmıştır.

### **3.4.3. Sabahlılık-Akşamılık Ölçeği (MEQ) (Ek 4)**

MEQ, 1976 yılında Horne ve Ostberg tarafından geliştirilmiştir. 19 sorudan oluşan ve kişileri yaşam biçimi, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından elde edilen değere göre “sabah tipi”, “akşam tipi” ve “ara tip” şeklinde sınıflandıran bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçek sorularına cevaplar temel olarak bir cetvel üzerinde işaretlenmiştir. Cetvel üzerinde işaretlenen ya da likert tipi sorulara alınan cevaplar toplanır. Ölçekten elde edilen yüksek puan sabah tipi, düşük puan akşam tipi olarak değerlendirilir. Toplam puan 59-86 arasında ise ‘Sabah tipi’; 16-41 ise ‘Aksam tipi’ ve 42-58 arasında ise ‘Ara tip’ olarak gruplandırılabilir. MEQ hem hasta hem de sağlıklı gruplarda kronobiyolojik özellikleri araştırmak için en çok kullanılan ölçeklerden biridir ve pek çok farklı dile çevrilmiştir. Ölçeğin Türkiye’de geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Agargun et al., 2007).

#### **3.4.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (Ek 5)**

Son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda ayrıntılı bilgi sağlayan öz bildirim dayalı bir tarama ve değerlendirme testidir (Buysse et al., 1994). Toplam 24 sorudan oluşan formda 7 bileşene ait skorlar elde edilir. Bunlar öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uykuya dalma süresi, uyku bozukluğu, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Ölçekte teste katılan kişinin yatak arkadaşı tarafından doldurulan beş soru da bulunmaktadır. Ancak bu son beş soru skor oluşturmada kullanılmamaktadır. Her bir soru 0'dan 3'e kadar bir sayı ile değerlendirilmektedir. Yedi bileşene ait skorların toplamı ise 0–21 arasında bir değer alabilen toplam PUKİ skorunu vermektedir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ağargün, 1996).

#### **3.4.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE) (Ek 6)**

Beck (1961) tarafından geliştirilen, depresyon riskini belirlemek ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için kullanılan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı ve psikiyatrik hasta gruplarına uygulanabilir. Toplam 21 soru cümlesi içermektedir. Her madde 0-3 arasında puanlanır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puan 0–63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir ve çalışma Hisli tarafından yapılmıştır (Hisli, 1989).

#### **3.4.5. Beck Anksiyete (Ek 7)**

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçen, 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Dörtlü Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puan 0–63 arasında değişir. Alınan puanlara göre hastaların anksiyete düzeyleri; 0-7 puan minimal, 8-15 puan hafif, 16-25 puan orta, 26 ve üzeri puan şiddetli düzeyde anksiyete şeklinde sınıflandırılmıştır. Ölçekte alınan toplam puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Ulusoy ve ark. tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Ulusoy et al., 1998).

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak bilgisayara kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile sınıandı ve normal dağılıma sahip olup olmamasına göre uygun testler seçildi. Gerekli görülen yerlerde logaritmik dönüştürme uygulandı. Normal dağılıma uygun dağılım gösteren nicel verilerin istatistiksel analizlerinde Student- t testi, Pearson korelasyon analizi ve tek yönlü varyans analizi testleri kullanıldı. Normal dağılıma uygun dağılım göstermeyen nicel verilerin istatistiksel analizlerinde Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis H varyans analizi ve Sperman korelasyon analizi testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerde Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca ve çeyrekler arası genişlik değerleriyle gösterildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu araştırmada Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi AMATEM Polikliniğine başvuran ve ayaktan veya yatarak takip edilen madde kullanım bozukluğu (MKB) tanılı 66 hastanın sosyodemografik özellikleriyle birlikte, bağımlılık şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri ve kronotip özellikleri 6 ay sonraki erken remisyon ve depreşme durumuna göre değerlendirildi. Altmış altı hastanın 40 (%60,6) tanesinin erken remisyonunda olduğu, 26'sının (%39,4) ise depreştiği tespit edildi.

#### 4.1.1. Olguların Yaş, Cinsiyet, Eğitim Durumu, alışma Durumu, Medeni Durum, Yaşadığı Yer ve Aile Yapısı Özellikleri

MKB hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim ve çalışma durumu, medeni durum, yaşadığı yer, kimlerle yaşadığı ve aile yapısına göre remisyonunda kalma veya depreşme durumu Tablo 4'te gösterildi. Bu özellikler açısından remisyon ve depreşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Depreşme olan hastalar yaklaşık ortalama 4 yıl daha genç olmakla birlikte istatistiksel fark anlamlı düzeyde değildi. Geniş aile yapısında olanlarda depreşme oranı daha düşük olmasına karşın fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların önemli bir çoğunluğu erkek (%93,9) idi.

**Tablo 4: Olguların Yaş Ortalamalarının ve Cinsiyet, Eğitim Durumu ve Çalışma Durumlarına Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	Remisyon n=40 n (%)	Depreşme n=26 n(%)	İstatistik *
Yaş (Ort±SS)	33,98±10,83	29,38±8,40	t=1,868 sd=64 p=0,066
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	3(7,5)	1(25,0)	$\chi^2=0,370$
<b>Erkek</b>	37(59,7)	25(40,3)	p=0,543
<b>Eğitim durumu</b>			
<b>İlkokul</b>	4(50,0)	4(50,0)	
<b>Ortaokul</b>	23(59,0)	16(41,0)	$\chi^2=0,998$
<b>Lise</b>	10(66,7)	5(33,5)	p=0,802
<b>Üniversite</b>	3(75,0)	1(25,0)	
<b>Çalışma durumu</b>			
<b>Çalışan</b>	26(65,0)	14(35,0)	$\chi^2=0,821$
<b>Çalışmayan</b>	14(53,8)	12(46,2)	p=0,365
<b>Medeni durum</b>			
<b>Evli</b>	18(58,1)	13(41,9)	
<b>Bekar</b>	13(54,2)	11(45,8)	$\chi^2=2,586$
<b>Boşanmış/ayrı yaşıyor</b>	9(81,8)	2(18,2)	p=0,276
<b>Yaşadığı yer</b>			
<b>Kırsal</b>	6(60,0)	4(40,0)	$\chi^2=0,002$
<b>Kentsel</b>	34(60,7)	22(39,3)	p=0,966
<b>Kimlerle yaşadığı</b>			
<b>Aile</b>	36(60,0)	24(40,0)	
<b>Arkadaş</b>	1(50,0)	1(50,0)	$\chi^2=0,451$
<b>Yalnız</b>	3(75,0)	1(25,0)	p=0,798
<b>Aile yapısı</b>			
<b>Çekirdek</b>	19(55,9)	15(44,1)	$\chi^2=0,655$
<b>Geniş</b>	21(65,6)	11(34,4)	p=0,418

\* Student t ve Ki-kare testi

#### 4.1.2. Olguların Fiziksel Aktivite, Kronik Fiziksel Hastalık ve VKİ Özellikleri

MKB hastalarının spor yapma durumları, eşlik eden kronik fiziksel hastalık (Hepatit C, Diyabetes Mellitus, Ankilozan Spondilit ve Psöriazis vb) ve VKİ'lerine göre remisyonunda kalma veya depreşme oranları Tablo 5'te gösterildi. Bu özellikler açısından remisyon ve depreşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Spor yapanlarda depreşme oranı yapmayanların yarısından az bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**Tablo 5: Olguların Spor Yapma Durumları, Eşlik Eden Kronik Hastalık ve VKİ'lerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	<b>Remisyon n=40 n(%)</b>	<b>Depreşme n=26 n(%)</b>	<b>İstatistik *</b>
<b>Spor</b>			
<b>Yapanlar</b>	8(80,0)	2(20,0)	$\chi^2=1,857$
<b>Yapmayanlar</b>	32(57,1)	24(42,9)	$p=0,173$
<b>Kronik hastalık</b>			
<b>Yok</b>	34(59,6)	23(40,4)	$\chi^2=0,160$
<b>Var</b>	6(66,7)	3(33,3)	$p=0,689$
<b>VKİ</b>			
<b>Zayıf</b>	3(75,0)	1(25,0)	
<b>Normal</b>	28(57,1)	21(42,9)	$\chi^2=1,936$
<b>Fazla kilolu</b>	7(63,6)	4(36,4)	$p=0,586$
<b>Obez</b>	2(100,0)	0(0,0)	

\* Ki-kare testi

## **4.2. MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

### **4.2.1. Olguların DSM V Tanı ve Tercih Maddesi Özellikleri**

MKB hastalarının DSM V tanıları ve tercih ettikleri maddelere göre remisyonunda kalma veya depreşme oranları Tablo 6'da gösterildi. En sık tercih edilen madde kannabinoid veya sentetik kannabinoid idi. Eroini öncelikli olarak tercih edenlerde depreşme oranı diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ( $p=0,017$ ). DSM V tanılarına bakıldığında Opioid Kullanım Bozukluğu olanlarda depreşme oranının diğer madde kullanım bozukluğu olanlardan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu ( $p=0,002$ ).

**Tablo 6: Olguların DSM V Tanı ve Tercih Maddelerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	<b>Remisyon (n=40) n(%)</b>	<b>Depreşme (n=26) n(%)</b>	<b>İstatistik *</b>
<b>Tercih Maddesi</b>			
<b>KN ve SK</b>	15(46,9)	17(53,1)	$\chi^2=8,191$ <b>p=0,017</b>
<b>Eroin</b>	20(83,3)	4(16,7)	
<b>Uyarıcı maddeler (Amfetamin, kokain, crack, ekstazi)</b>	5(50,0)	5(50,0)	
<b>DSM V Tanısı</b>			
<b>KN Kullanım Bozukluğu</b>	15(46,9)	17(53,1)	$\chi^2=15,121$ <b>p=0,002</b>
<b>Opioid Kullanım Bozukluğu</b>	24(85,7)	4(14,3)	
<b>Birden fazla Kullanım Bozukluğu</b>	1(25,0)	3(75,0)	
<b>Uyarıcı Kullanım Bozukluğu</b>	0(0,0)	2(100,0)	

\* Ki-kare testi

#### **4.2.2. Olguların Madde Kullanım Özellikleri**

MKB hastalarının ilk kullandığı madde türü, başlama ortamı ve nedeni, kullanım koşulları ve kullanım yoluna göre remisyonunda kalma veya depreşme oranları Tablo 7’de gösterildi. Bu özellikler açısından remisyon veya depreşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların büyük çoğunluğunun (%80,3) KN veya SK, %9,1’inin opioid, %9,1’inin uçucu ve %1,5’unun uyarıcı ile madde kullanımına başladığı saptandı. Çoğunluğu (%69,7) maddeyi yalnız kullanıyordu.

**Tablo 7: Olguların Madde Kullanım Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	<b>Remisyon (n=40) n(%)</b>	<b>Depreşme (n=26) n(%)</b>	<b>İstatistik *</b>
<b>İlk kullandığı madde</b>			
<b>KN ve SK</b>	32(60,4)	21(39,6)	
<b>Uyarıcı</b>	0(0,0)	1(100,0)	$\chi^2=7,309$
<b>Uçucu</b>	2(33,3)	4(66,7)	$p=0,063$
<b>Opiyat</b>	6(100,0)	0(0,0)	
<b>İlk madde kullandığı ortam</b>			
<b>Aile</b>	2(100,0)	0(0,0)	$\chi^2=2,043$
<b>Arkadaş</b>	37(58,7)	26(41,3)	$p=0,360$
<b>Gizlice</b>	1(100,0)	0(0,0)	
<b>Maddeye başlama nedeni</b>			
<b>Stres giderici</b>	4(66,7)	2(33,3)	
<b>Kokusundan hoşlanma/merak</b>	12(60,0)	8(40,0)	$\chi^2=0,706$
<b>Keyif verici</b>	16(69,6)	7(30,4)	$p=0,401$
<b>Arkadaş etkisi ve aldatılarak</b>	8(50,0)	8(50,0)	
<b>Kilo verme amaçlı</b>	0(0,0)	1(100,0)	
<b>Madde kullanım koşulları</b>			
<b>Yalnız</b>	26(56,5)	20(43,5)	$\chi^2=1,061$
<b>Arkadaş ortamı</b>	14(70,0)	6(30,0)	$p=0,413$
<b>Madde kullanım yolu</b>			
<b>İnhalasyon</b>	24(57,1)	18(42,9)	
<b>İv</b>	8(80,0)	2(20,0)	$\chi^2=3,330$
<b>Oral</b>	0(0,0)	1(100,0)	$p=0,344$
<b>Sigara</b>	8(61,5)	5(38,5)	
<b>Şimdiye kadar kullanılan madde sayısı (ort±SS)</b>	3,75±1,55	4,19±1,26	$t=-1,216$ sd=64 $p=0,229$

\* Ki-kare ve Student t testi

#### **4.2.3. Olguların Anne, Baba ve Kardeşlerinde Madde Kullanımı, Özkıyım, Suç İşleme ve Denetimli Serbestlik (DS) Tedbiri Öyküsü Özellikleri**

MKB olan hastaların ailelerinde madde kullanımı, özkıyım, suç işleme ve DS tedbiri öyküsüne göre remisyonunda kalma veya depreşme oranları Tablo 8’de gösterildi. Bu özellikler açısından remisyon ve depreşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların %24,2’sinde özkıyım, %15,2’sinde suç işleme öyküsü, %56,1’inde DS tedbiri mevcuttu.

**Tablo 8: Olguların Anne, Baba ve Kardeşlerinde Madde Kullanımı, Özkıyım, Suç İşleme ve DS Tedbiri Öyküsü Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	Remisyon (n=40) n(%)	Depreşme (n=26) n(%)	İstatistik *
<b>Anne, baba ve kardeşlerinde madde kullanımı</b>			
Yok	36(60,0)	24(40,0)	$\chi^2=0,102$ p=1,000
Var	4(66,7)	2(33,3)	
<b>Özkıyım öyküsü</b>			
Yok	33(66,0)	17(34)	$\chi^2=2,513$ p=0,146
Var	7(43,8)	9(56,3)	
<b>Madde etkisinde suç işleme öyküsü</b>			
Yok	36(64,3)	20(35,7)	$\chi^2=2,096$ p=0,175
Var	4(40,0)	6(60,0)	
<b>DS tedbiri öyküsü</b>			
Yok	20(69,0)	9(31,0)	$\chi^2=1,514$ p=0,311
Var	20(54,1)	17(45,9)	

\* Ki-kare testi

#### 4.2.4. Olguların Tedavi Öyküsü Özellikleri

MKB hastalarının tedavi öyküsü özelliklerine göre remisyonunda kalma veya depreşme oranları Tablo 9’da gösterildi. Yaşam boyu en uzun madde kullanmadığı süreyi cezaevine girme, askere gitme gibi nedenlerle zorunlu olarak bırakmaya bağlı olarak sağlayanlarda depreşmenin anlamlı oranda düşük olduğu bulundu ( $p=0,040$ ). Diğer özellikler açısından remisyon veya depreşme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 9: Olguların Tedavi Öyküsü Özelliklerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

	Remisyon (n=40) n(%)	Depreşme (n=26) n(%)	İstatistik *
<b>Şimdiki tedaviye başvurma motivasyonu</b>			
Aile isteği ile	4(44,4)	5(55,6)	$\chi^2=1,140$
Kendi isteği ile	36(63,2)	21(36,8)	$p=0,301$
<b>Daha önceki tedavi öyküsü</b>			
Yok	7(87,5)	1(12,5)	$\chi^2=3,010$
Poliklinik	19(54,3)	16(45,7)	$p=0,222$
Yatarak	14(60,9)	9(39,1)	
<b>Yaşam boyu en uzun madde kullanmadığı süre nasıl sağlanmış</b>			
Kendi isteği ile bırakma	19(59,4)	13(40,6)	$\chi^2=6,445$
Tedavi ile bırakma	13(50,0)	13(50,0)	$p=0,040$
Zorunlu olarak bırakma **	8(100,0)	0(0,0)	

\* Ki-kare testi, \*\* Cezaevine girme veya askerlik nedeniyle

#### 4.2.5. Olguların Madde Kullanım Süresi Özellikleri

MKB hastalarının remisyonunda kalma veya depreşme durumlarına göre madde kullanım süresi, ilk defa madde kullanmaya başladığı yaş, düzenli/yoğun almaya başlanan yaş, yaşam boyu en uzun madde kullanmadığı süre, sigara başlama yaşı ortancaları ve çeyrekler arası aralıkları Tablo 10'da gösterildi. Depreşen hastaların sigaraya başlama yaş ortanca değeri remisyonunda kalanlardan 2 yıl daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,003$ ). Diğer özellikler açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo 10: Olguların Remisyon ve Depreşme Durumlarına Göre Madde Kullanım Sürelerinin Karşılaştırılması**

	Remisyon (n=40) Ortanca (IQR)	Depreşme (n=26) Ortanca (IQR)	İstatistik *
Madde kullanım süresi (ay)	132(66-210)	108(84-132)	U=433 $p=0,255$
İlk defa madde başlama yaşı (yıl)	18(16-20)	16(15-22)	U=449 $p=0,349$
Düzenli/yoğun kullanmaya başlanan yaş (yıl)	19(17-22)	17(15-23)	U=432 $p=0,246$
Yaşam boyu en fazla madde kullanmadığı süre (ay)	11(3-24)	8(3-12)	U=422 $p=0,197$
Sigara başlama yaşı	15(14-17)	13(12-15)	<b>U=284 <math>p=0,003</math></b>

\* Mann Whitney U testi

#### 4.2.6. Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimi Özellikleri

MKB hastalarının sigara, alkol, çay ve kahve tüketimine göre remisyonunda kalma veya depresme oranları Tablo 11’de gösterildi. Bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 11: Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının ve Ortancalarının Karşılaştırılması**

	Remisyon (n=40) n (%)	Depreşme (n=26) n (%)	İstatistik *
<b>Sigara kullanımı</b>			
Yok	1(33,3)	2 (66,7)	$\chi^2=2,252$ $p=0,324$
1 paket ve altı	31(66,0)	16 (34,0)	
1 paket ve üstü	8(50,0)	8 (50,0)	
<b>Alkol kullanımı</b>			
Hiç veya ayda 3’ten az	33(63,5)	19 (36,5)	$\chi^2=1,255$ $p=0,534$
Haftada 1-5 kez	5(45,5)	6 (54,5)	
Hemen her gün	2(66,7)	1 (33,3)	
<b>Günlük çay tüketimi (bardak) **</b>	7(3–10)	6(3–10)	U=508 p=0,874
<b>Günlük kahve tüketimi (fincan) **</b>	2(0–3)	1(0–3)	U=516 p=0,962

\* Ki-kare ve Mann Whitney U testi

\*\* Ortanca (IQR)

#### 4.2.7. Olguların BAPİ Total ve Alt Parametrelerine Göre Değerlendirilmesi

MKB hastalarının BAPİ total puan ve madde kullanım özellikleri, BAPİ tanısı, yaşam üzerine etkileri, aşırma (şiddetli istek/craving) ve motivasyon alt testlerine göre remisyonunda kalma veya depresme oranları Tablo 12’de gösterildi. Depreşme olanlarda aşırma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,003$ ). Diğer alt parametrelerde anlamlı fark yoktu.

**Tablo 12: Olguların BAPİ Total Puan ve Alt Testlerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranlarının Karşılaştırılması**

<b>BAPİ Toplam Puan ve Alt Testleri</b>	<b>Remisyon (n=40) Ortanca (IQR)</b>	<b>Depreşme (n=26) Ortanca (IQR)</b>	<b>İstatistik *</b>
<b>Madde kullanım özellikleri</b>	1,1(0,2-1,7)	1,2(0,3-1,3)	U=542 p=0,765
<b>BAPİ Tanısı</b>	10(9-11)	10,5(9,0-11,0)	U=538 p=0,811
<b>Yaşam üzerine etkileri</b>	17(14-19)	17(15-18)	U=521,5 p=0,984
<b>Şiddetli istek/Aşerme</b>	3(2-5)	5(4-7)	<b>U=743,5 p=0,003</b>
<b>Motivasyon</b>	6(6-6)	6(6-6)	U=516 p=0,909
<b>BAPİ total (Ort±SS)</b>	5,49±0,90	5,86±0,91	t=-1,640 p=0,106

\* Mann Whitney U ve Student t testi, IQR: Çeyrekler arası aralık

### **4.3. KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ**

#### **4.3.1. Olguların Sosyodemografik Verileri ve Kronotip Özellikleri**

MKB hastalarının cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, aile yapısı, aylık harcama düzeyleri, medeni durum, yaşadığı yer ve kişiler gibi sosyodemografik verilerine göre MEQ testiyle elde edilen sabahlılık/akşamlılık (kronotip) skoru ortalama veya ortanca değerleri Tablo 13’de gösterildi. Bu özellikler açısından MEQ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 13: Olguların Sosyodemografik Verilerine Göre Sabahlılık/Akşamllık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamllık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	62	50(44-54)	U=92 p=0,412
Kadın	4	44 (35,5-53)	
<b>Eğitim Durumu</b>			
İlkokul	8	48,5 (44,5-51)	x <sup>2</sup> =2,238 sd=3 p=0,524
Ortaokul	39	52 (45-55)	
Lise	15	50 (39-54)	
Üniversite	4	41,50 (34-54)	
<b>Çalışma durumu</b>			
Çalışıyor	40	50 (42-55)	U=586 p=0,382
Çalışmıyor	26	49 (45-54)	
<b>Aile yapısı</b>			
Çekirdek	34	49 (42-52)	U=683 p=0,074
Geniş Aile	32	52 (45-56)	
<b>Aylık Harcama Düzeyi</b>			
Düşük	10	50 (37-56)	x <sup>2</sup> = 2,967 sd=2 p=0,227
Orta	48	50,50 (45-54)	
Yüksek	8	44,50 (39,50-48)	
<b>Medeni Durum (Ort±SS)</b>			
Evlü	31	46,38±8,47	x <sup>2</sup> =0,953 sd=2 p=0,621
Bekar	24	46,64±7,83	
Boşanmış/Ayrı Yaşıyor	11	50,92±9,35	
<b>Yaşadığı Kişiler</b>			
Aile	60	49,50 (44-53)	x <sup>2</sup> = 1,556 sd=2 p=0,459
Arkadaş	2	50 (39-61)	
Yalnız	4	55,50 (42,50-59,50)	
<b>Yaşadığı yer (Ort±SS)</b>			
Kırsal	10	48,50±9,14	t=-0,157 sd=64 p=0,876
Kentsel	56	48,05±8,15	

\* Mann Whitney U, Kruskall Wallis H ve Student t testi

#### 4.3.2. Olguların DSM V Tanıları, Tercih Maddesi ve Kronotip Özellikleri

MKB hastalarının DSM V tanıları ve tercih maddesine göre sabahlılık/akşamllık skorlarının ortanca ve çeyrekler arası aralık değerlerinin karşılaştırılması Tablo 14'te



gösterildi. Bu özellikler açısından sabahlılık/akşamlılık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 14: Olguların DSM V Tanısı ve Tercih Maddelerine Göre Sabahlılık/Akşamlılık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamlılık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>DSM V tanısı</b>			
KN Kullanım Bozukluğu	32	49 (45-53)	$\chi^2=4,478$ sd=3 p=0,210
Opioid Kullanım Bozukluğu	28	52 (45-55)	
Birden Fazla Madde Kullanım Bozukluğu	4	47 (37-52)	
Uyarıcı Kullanım Bozukluğu	2	41 (39-42)	
<b>Tercih Maddesi</b>			
KN ve SK	32	49 (45-53)	$\chi^2=0,096$ sd=2 p=0,950
Uyarıcılar (Amfetamin, kokain, crack, ekstazi)	10	49 (42-55)	
Eroin	24	51 (45-54)	

\* Kruskall Wallis H testi

#### 4.3.3. Olguların Spor Yapma, Kronik Hastalık ve VKİ Durumlarına Göre Kronotip Özellikleri

MKB hastalarının spor yapma, eşlik eden kronik hastalığa sahip olma ve VKİ verilerine göre sabahlılık/akşamlılık skorlarının ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri Tablo 15’de gösterildi. Bu özellikler açısından sabahlılık/akşamlılık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 15: Olguların Spor, Kronik Hastalık ve VKİ durumuna göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamılık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>Spor</b>			
Yapmayanlar	56	50(44-55)	U=255 p=0,654
Yapanlar	10	51(42-52)	
<b>Kronik hastalık</b>			
Yok	57	50 (44-54)	U=294 p=0,489
Var	9	51 (45-55)	
<b>VKİ</b>			
Zayıf	4	55(49-58)	x <sup>2</sup> =2,098 sd=3 p=0,552
Normal	49	50(45-53)	
Fazla kilolu	11	46(42-54)	
Obez	2	50(44-56)	

\* Mann Whitney U ve Kruskal Wallis H testi

#### 4.3.4. Olguların Madde Kullanım ve Kronotip Özellikleri

MKB hastalarının ilk kullandığı madde, maddeye başlama sebepleri, madde kullanım koşulları ve yollarına göre sabahlılık/akşamılık skorlarının ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri Tablo 16’da gösterildi. Bu özellikler açısından sabahlılık/akşamılık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 16: Olguların Bazı Madde Kullanım Özelliklerine Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamılık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>İlk kullandığı madde</b>			
KN ve SK	53	50 (45-54)	$\chi^2=2,595$ sd=3 p=0,458
Uyarıcı	1	39 (39-39)	
Uçucu	6	46 (43-52)	
Opioid	6	46 (44-54)	
<b>İlk madde kullandığı ortam</b>			
Aile	2	53 (44-61)	$\chi^2=1,027$ sd=2 p=0,598
Arkadaş	63	50 (44-54)	
Gizlice	1	44 (44-44)	
<b>Maddeye başlama nedeni</b>			
Stres giderici	6	45 (38-50)	$\chi^2=4,346$ sd=4 p=0,361
Merak	20	46 (42-52)	
Keyif	23	51 (45-55)	
Arkadaş ve aldatılarak	16	47 (41-53)	
Diğer	1	39 (39-39)	
<b>Madde kullanım koşulları (Ort±SS)</b>			
Yalnız	46	47,91±7,56	t=-0,309 sd=64 p=0,758
Arkadaş ortamı	20	48,60±9,81	
<b>Madde kullanım yolu</b>			
İnhalasyon	42	50 (44-53)	$\chi^2=3,092$ sd=3 p=0,378
İv	10	53 (45-57)	
Oral	1	39 (39-39)	
Sigara	13	50 (44-53)	

\* Kruskall Wallis H ve Student t testi

#### 4.3.5. Olguların Tedavi Öyküsüne Göre Kronotip Özellikleri

MKB hastalarının tedaviye başvurma motivasyonu, önceki tedavi öyküsü ve en uzun remisyon sürelerinin nasıl sağlandığı gibi tedavi özelliklerine göre sabahlılık/akşamılık skorları Tablo 17’de gösterildi. Bu özellikler açısından sabahlılık/akşamılık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 17: Olguların Tedavi Öyküsü Durumu ile Sabahlılık/Akşamllık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamllık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	(Ort±SS)	
<b>Şimdiki tedaviye başvurma motivasyonu</b>			
Aile	9	45,66±8,26	t=-0,961 sd=64 p=0,340
Kendi	57	48,50±8,23	
<b>Daha önceki tedavi öyküsü, Ortanca (IQR)</b>			
Yok	8	50 (47-55)	x <sup>2</sup> =0,783 sd=2 p=0,676
Poliklinik	35	50 (41-55)	
Yatarak	23	49 (44-54)	
<b>Yaşam boyu en uzun remisyon süresi nasıl sağlanmış</b>			
Kendi isteği ile bırakma	32	48,37±8,34	F=0,656 sd=2 p=0,522
Tedavi ile bırakma	26	47,00±8,26	
Zorunlu olarak bırakma	8	50,75±8,08	

\* Student t, Kruskall Wallis H testi ve tek yönlü varyans analizi

#### **4.3.6. Olguların Sigara, Alkol, Çay ve Kahve Tüketimi ile Kronotip Özellikleri**

MKB hastalarının sigara ve alkol tüketim sıklığına göre sabahlılık/akşamllık skorlarının ortanca ve çeyrekler arası aralık değerlerinin karşılaştırması ve çay ve kahve tüketimleri ile sabahlılık/akşamllık skorlarının korelasyon test sonuçları Tablo 18'de gösterildi. Sigara ve alkol tüketimine göre sabahlılık/akşamllık skorlarında fark yoktu. Günlük çay ve kahve tüketim miktarı ile sabahlılık/akşamllık skorları arasında korelasyon bulunmadı.

**Tablo 18: Olguların Sigara ve Alkol Kullanım Sıklığına Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması ve Çay ve Kahve Tüketimi ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Korelasyonu**

	Sabahlılık/Akşamılık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>Sigara Kullanımı</b>			
<b>Kullanmıyor</b>	3	51 (45-53)	$\chi^2=1,963$ sd=2 p=0,375
<b>1 paket ve altı</b>	47	49 (44-54)	
<b>1 paket üstü</b>	16	44 (39-51)	
<b>Alkol Kullanımı</b>			
<b>Hiç veya ayda 3'ten az</b>	52	50 (44-54)	$\chi^2=3,380$ sd=2 p=0,184
<b>Haftada 1-5 kez</b>	11	46 (43-52)	
<b>Hemen her gün</b>	3	56 (46-63)	
<b>Günlük çay tüketimi (bardak)</b>	66	6 (3-10)	$r=0,015$ p=0,904
<b>Günlük kahve tüketimi (fincan)</b>	66	1 (0-3)	$r=-0,138$ p=0,269

\* Kruskall Wallis H testi, Pearson ve Sperman korelasyon testleri

#### 4.3.7. Olguların Suç İşleme, Aile Madde Kullanımı, DS Tedbiri ve Özkıyım Öyküsüne Göre Kronotip Özellikleri

MKB hastalarının suç işleme, anne, baba ve kardeşlerinde madde kullanımı, denetimli serbestlik ve özkıyım öykülerine göre sabahlılık/akşamılık skorları Tablo 19'da gösterildi. Bu özelliklere göre sabahlılık/akşamılık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 19: Olguların Suç İşleme, Aile Madde Kullanımı, DS Tedbiri ve Özkıyım Öyküsüne Göre Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Karşılaştırılması**

	Sabahlılık/Akşamılık Skoru (MEQ)		İstatistik *
	n	Ortanca (IQR)	
<b>Madde etkisinde suç işleme öyküsü</b>			
Yok	56	50(45-54)	U=241 p=0,479
Var	10	45(43-57)	
<b>Anne, baba ve kardeşlerinde madde kullanımı</b>			
Yok	60	50(44-53)	U=111 p=0,129
Var	6	56(44-58)	
<b>DS tedbiri öyküsü (Ort±SS)</b>			
Yok	29	48,79±7,63	t=0,584 sd=64 p=0,562
Var	37	47,59±8,75	
<b>Özkıyım öyküsü (Ort±SS)</b>			
Yok	50	47,90±8,45	t=-0,383 sd=64 p=0,703
Var	16	48,81±7,72	

\* Mann Whitney U ve Student t testi

#### 4.3.8. Madde Kullanım Süreleri ile Kronotip Korelasyonu

MKB hastalarının madde kullanım süreleri ve sabahlılık/akşamılık skorları arasındaki korelasyon test sonuçları Tablo 20’de gösterildi. Sigara başlama yaşı, ilk defa madde kullanımına başlama yaşı, madde kullanım süresi, düzenli/yoğun almaya başlanan yaş, yaşam boyu en uzun madde kullanmadığı süre ile sabahlılık/akşamılık skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

**Tablo 20: Madde Kullanımına Ait Bazı Süreler ile Sabahlılık/Akşamılık Skorlarının Korelasyonu**

	Sabahlılık/Akşamılık Skoru (MEQ)	
	r	p
<b>Sigara Başlama Yaşı (Yıl)</b>	0,019	0,880
<b>İlk Defa Madde Kullanmaya Başladığı Yaş (Yıl)</b>	-0,138	0,270
<b>Madde Kullanım Süresi (Ay)</b>	0,198	0,112
<b>Düzenli/Yoğun Almaya Başlanan Yaş (Yıl)</b>	0,014	0,912
<b>Yaşam Boyun En Uzun Madde Kullanmadığı Süre (Ay)</b>	-0,122	0,331

\* Uygun yerlerde Pearson ve Sperman korelasyon testi kullanıldı.

#### 4.4. BAPİ TOTAL VE ALT PARAMETRELERİ İLE KRONOTİP İLİŞKİSİ

MKB hastalarının BAPİ total ve alt parametrelerine ait puanlar ile sabahlılık/akşamlilik skorları arasındaki korelasyon test sonuçları Tablo 21’de gösterildi. Aşerme (şiddetli istek) ve BAPİ total puanı ile sabahlılık/akşamlilik skorları arasında negatif korelasyon bulundu ( $p=0,001$  ve  $p=0,020$ ). Aşerme ve BAPİ total puanı arttıkça hastalar daha akşamcıl kronotipe sahip skorlar aldılar. Diğer alt parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

**Tablo 21: BAPİ Total ve Alt Parametre Skorları ile Sabahlılık/Akşamlilik Skorlarının Korelasyonu**

	Sabahlılık/Akşamlilik Skoru (MEQ)	
	r	p
<b>Madde kullanım özellikleri</b>	-0,005	0,968
<b>BAPİ Tanısı</b>	0,013	0,915
<b>Yaşam üzerine etkileri</b>	-0,123	0,324
<b>Aşerme (şiddetli istek)</b>	-0,387	<b>0,001</b>
<b>Motivasyon</b>	0,106	0,398
<b>BAPİ total/Bağımlılık şiddeti</b>	-0,286	<b>0,020</b>

\* Uygun yerlerde Pearson ve Sperman korelasyon testi kullanıldı.

#### 4.5. DEPRESYON, ANKSİYETE, BAĞIMLILIK ŞİDDETİ VE KRONOTİP ÖZELLİĞİNİN REMİSYON VE DEPREŞME DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

MKB hastalarından remisyonda kalanlar ve depreşenlerin Beck depresyon, Beck anksiyete, BAPİ Total ve Sabahlılık/Akşamlilik Ölçeği (MEQ) skorlarının karşılaştırmaları Tablo 22’de gösterildi. Depreşme olanlarda Beck depresyon skor ortalaması remisyonda kalanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0,015$ ). Beck anksiyete ve BAPİ total puanı (bağımlılık şiddeti) açısından remisyonda kalan veya depreşenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Depreşme gösterenlerin sabahlılık/akşamlilik skor ortalaması remisyonda

kalanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük (düşük puan akşamhlık yönünde değerlendirilir) bulundu (p=0,045).

**Tablo 22: Hastaların Remisyon ve Depreşme Durumuna Göre Depresyon, Anksiyete, Sabahlılık/Akşamhlık Skorları ve BAPİ Total (Bağımlılık Şiddeti) Puanlarının Ortalamalarının Karşılaştırılması**

	Remisyon	Depreşme	İstatistik *		
	n=40 Ort±SS	n=26 Ort±SS	t	df	P
<b>Beck depresyon</b>	19,75±13,14	27,77±11,9	-2,513	64	<b>0,015</b>
<b>Beck anksiyete **</b>	16,75±11,78	23,65±15,14	-1,500	62	0,139
<b>MEQ</b>	49,75±7,60	45,62±8,70	2,040	64	<b>0,045</b>
<b>BAPİ total (Bağımlılık şiddeti)</b>	5,49±0,90	5,86±0,91	-1,639	64	0,106

\* Student t testi

\*\* Normal dağılıma uyması için logaritmik dönüştürme yapıldı

Hastalar sabahlılık/akşamhlık skorlarına göre sabahçıl, ara tip ve akşamcıl olarak gruplandırıldıktan sonra yapılan karşılaştırma Tablo 23’de gösterildi. Sabahçıl, ara tip ve akşamcıl kronotip özelliklerine göre remisyon veya depreşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sabahçıl olan 3 MKB hastasında depreşme hiç gözlenmezken, ara tiplerde %40,4 ve akşamcıl olanlarda %45,5 oranında depreşme görüldü.

**Tablo 23: Kronotip Kategorilerine Göre Remisyon ve Depreşme Oranları**

Kronotip	Remisyon (n=40) n(%)	Depreşme (n=26) n(%)	İstatistik *
<b>Sabahçıl</b>	3(100,0)	0(0,0)	x <sup>2</sup> =2,141 p=0,343
<b>Ara Tip</b>	31(59,6)	21(40,4)	
<b>Akşamcıl</b>	6(54,5)	5(45,5)	

\* Ki-kare testi

MKB hastalarından oluşan örneklemindeki kronotip dağılımıyla genel erişkin nüfusta yapılan araştırmalara göre beklenen kronotip dağılımının (Sabahçıl: %20, Aratip: %60, akşamcıl: %20) karşılaştırılması Tablo 24’te gösterildi. Yapılan tek örneklem ki-kare testine göre sabahçıl tip oranının MKB grubunda genel nüfustan belirgin düzeyde düşük olduğu bulundu.



**Tablo 24: MKB Hastalarındaki Gözlenen Kronotip Dağılımı ile Genel Nüfusta Beklenen Kronotip Dağılımının Karşılaştırması**

Kronotip	Gözlenen n(%)	Beklenen n(%)	İstatistik *
Sabahçıl	3(4,5)	13(19,7)	$\chi^2=11,600$ $p=0,003$
Ara Tip	52(78,8)	40(60,6)	
Akşamcıl	11(16,7)	13(19,7)	

\* Tek örneklem Ki-kare testi

#### 4.6. PUKİ ALT PARAMETLERİ, KRONOTİP VE MADDE BAŞLAMA YAŞI DEĞERLENDİRİLMESİ

MKB hastalarının PUKİ global skoru ve alt parametreleri ile sabahlılık/akşamlilik skoru ve madde başlama yaşı korelasyonu Tablo 25'te gösterildi. Uyku süresi ve madde başlama yaşı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ( $p=0,038$ ). Diğer PUKİ alt parametreleri skorları ile sabahlılık/akşamlilik skoru ve madde kullanımına başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 25: PUKİ alt parametreleri, Kronotip ve Madde Başlama Yaşı Korelasyonu**

	Sabahlılık/Akşamlilik Skoru (MEQ)		Madde Kullanımına Başlama Yaşı	
	r	p	r	p
MEQ			-0,086	0,432
Öznel uyku kalitesi	-0,017	0,874	-0,122	0,262
Uyku latensi	0,126	0,247	-0,09	0,411
Uyku süresi	0,083	0,449	-0,224	<b>0,038</b>
Alışılmış uyku etkinliği	0,025	0,820	0,015	0,894
Uyku bozuklukları	0,109	0,317	0,03	0,787
Uyku için ilaç kullanımı	-0,053	0,629	-0,092	0,401
Gündüz işlev bozukluğu	0,008	0,942	0,03	0,785
Global PSQI skoru	0,069	0,531	-0,032	0,772

\* Uygun yerlerde Pearson ve Sperman korelasyon testi kullanıldı.

#### 4.7. KRONOTİP İLE BECK DEPRESYON, BECK ANKSİYETE VE YAŞ KORELASYONU

MKB hastalarının Beck Depresyon, Beck Anksiyete skorları ve yaşları ile sabahlılık/akşamlilik skorlarının korelasyonu Tablo 26’da gösterildi. Beck depresyon ( $p=0,025$ ) ve anksiyete ( $p=0,036$ ) skorları ile sabahlılık/akşamlilik skorları arasında negatif korelasyon vardı, depresyon ve anksiyete skorları arttıkça hastalar daha akşamcıl kronotipe sahip olma eğilimindeydi.

**Tablo 26: Beck Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri ve Yaşla Kronotip Korelasyonu**

	Sabahlılık/Akşamlilik Skoru (MEQ)	
	r	p
Beck depresyon	-0,276	0,025
Beck anksiyete	-0,259	0,036
Yaş	0,045	0,718

\* Uygun yerlerde Pearson ve Sperman korelasyon testi kullanıldı.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Madde kullanım bozukluğu tedavisi pek çok faktörden etkilenen, remisyon sürelerinin kısalığı ve yüksek oranda depresme nedeni ile zor bir süreçtir. İlişkili pek çok özellikle birlikte MKB’de sirkadyen sistemin etkisi de çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve bazı bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte hastaların sabahlılık/akşamlılık özelliklerine göre remisyon/depresme durumunu araştıran bir çalışmaya literatürde ulaşamadık. Çalışmamızda Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Polikliniği takibinde olan 66 MKB hastasının tedavi sonrası erken (6. ay) remisyon durumlarının sirkadyen tiplerindeki farklılıktan etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır.

Çalışmamızda tedavi alan 66 MKB hastasının 6 ay sonraki değerlendirmesinde 40’ının (%60,6) erken remisyonda olduğu, 26’sının (%39,4) ise depresme tespit edildi. MKB’de DSM V’e göre erken remisyon (yatışma evresi) ve sürekli remisyondan bahsedilmektedir. Daha önce madde kullanım kriterlerini tam karşıladıktan sonra hiçbir tanı ölçütünü 12 aydan kısa olmak üzere, en az 3 aydır karşılanmaması erken remisyon olarak tanımlanırken, 12 ay ya da daha uzun süredir karşılanmaması sürekli remisyon olarak tanımlanmıştır (DSM-V, 2013). Remisyonda kalma oranları yapılan araştırmalardaki örneklere ve yöntemlere göre farklı bulunabilmektedir. Örneğimizdeki yaklaşık %60 remisyon oranı MKB tedavisi sonrası önceki araştırmalardaki bulgulara göre yüksektir. Kokain kullanan adölesanlarla yapılan bir çalışmada birinci ve üçüncü aylarda sırayla %65,9 ve %86,4 oranında depresme olduğu, 3. ayda kokain bağımlılarının sadece %15’inin remisyonda kaldığı saptanmıştır (Lopes-Rosa et al., 2017). Alkol KB hastalarının 12 ay sonra değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada %61,8’inin depresme bulunmuştur (Evren et al., 2010). Bilimsel yazında 1 yılda depresmeyi %79 bildiren (Brown et al., 2000), 6 ayda %66 bildiren çalışmalar mevcuttur (Cornelius et al., 2003). Kullanılan maddeden bağımsız olarak MKB tedavisinden özellikle depresme oranları 3-6 ay sonra yüksektir (Walton et al., 1994). Literatürde de görüldüğü gibi MKB remisyon ve depresmelerle seyreden kronik bir bozukluktur. Ancak literatürdeki depresme oranları ile ilgili çalışmalar depresme karşılaştırma zamanı,

yaş grubu, madde ve alkol kullanım bozukluğunu bir arada değerlendirmesi gibi nedenlerle çalışmamızla farklı metodolojilere sahiptir. Çalışmamızdaki %40 civarındaki depresme oranı literatürde bildirilen genel olarak %60-80 oranlarındaki oranlara göre daha düşüktür. Bunun sebepleri arasında örneklemimizin ağırlıklı olarak KN/SK ve opioid KB hastalarından oluşması, opioid KB hastalarında buprenorfin idame tedavisinin uygulanması, örneklemimizde uyarıcı KB tanısı olan hastaların az olması, depresme oranlarının tüm hastalarda toksikolojik analiz yapılarak tespit edilmemiş olması ve alkol KB olan hastaların dışlanmış olması olarak sıralanabilir.

### **5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Çalışmamızda MKB hastalarının büyük çoğunluğu (%93,9'u) erkeklerden oluşuyordu; erkeklerde %59,7, kadınlarda ise %75 olarak bulunan remisyon oranı anlamlı fark oluşturmadı. Benzer şekilde, ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada MKB hastalarının büyük çoğunluğun (%96,8) erkek olduğu, 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada da %93,7 erkek hasta olduğu bildirilmiştir (Bulut et al., 2006, Asan et al., 2015). Türkiye'yi de içine alan Avrupa Uyuşturucu Raporu (EMCDDA) 2015-2016 yılı verilerine göre tedavi başvurusu olan MKB hastalarındaki kadın oranları Türkiye'de %4,9, Birleşik Krallık'ta %22,83, Yunanistan'da %13,7, İsveç'te ise %31,7'tir (EMCDDA, 2018).

Literatürde kadınlarda remisyon oranının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (Guerrero et al., 2014, Wahler and Otis, 2014) cinsiyetin remisyonla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Delucchi et al., 2012, Decker et al., 2017). Ayrıca kadınların daha fazla psikolojik sıkıntıya ve sosyal dezavantaja sahip olmasına rağmen erkeklere göre daha fazla maddeden uzak kalma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (Moksnes et al., 2010, Wahler and Otis, 2014). MKB'de ülkemizdeki ve diğer ülkelerdeki verilere bakıldığında kadınlarda madde kullanımının ve tedavi başvurularının erkeklere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Kadınlarda madde kullanım oranının daha az olması, kadınların toplum içindeki rolü nedeni ile gizleme eğilimlerinin yüksek olması ve kültürel

olarak toplumlumuzda kadınların madde kullanımının hoş karşılanmaması gibi sebepleri olabilir.

Remisyonda olan bireylerin yaş ortalaması depresme olanlardan yaklaşık 4 yaş küçük bulundu ( $33,98 \pm 10,83$  karşı  $29,38 \pm 8,40$ ). Benzer şekilde, ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda tedaviye başvuran hastaların yaş ortalamaları otuzlu yaşlar ( $36,02 \pm 11,37$  ve  $30,1 \pm 15,0$ ) olarak bildirilmiştir (Bulut et al., 2006, Bilici et al., 2012). EMCDDA verilerine göre tedavi başvurusunda bulunanların ortalama yaşı Türkiye için 26, Birleşik Krallık için 33 ve Yunanistan için ise 34 olarak bildirilmiştir (EMCDDA, 2018). Tedaviye başvuranlar MKB hastalarından oluşan örneklemimizin yaş ortalamasının Türkiye'deki diğer araştırmalara benzer olduğunu, MKB hastalarının genel profilini bu açıdan yansıttığını söyleyebiliriz. Depresme olanlar daha genç olma eğiliminde bulunmakla birlikte istatistiksel olarak fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ayrıca yine anlamlı olmamakla birlikte, depresme olanlarda remisyondakilere göre ilk madde başlama yaşı ve düzenli kullanmaya başlanan yaş daha küçük olarak bulunmuştur (sırasıyla ortanca değerleri 16'e karşı 18 ve 17'ye karşı 19). Bu bulgular maddeye erken başlamanın depresme olasılığını artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu ortaokul mezunuydu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte eğitim seviyesi arttıkça remisyonda olma durumunun arttığı görüldü. Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada MKB hastalarının çoğunluğunun ilkokul mezunu (Bilici et al., 2012), başka bir çalışmada ise ortaokul mezunu olduğu (Asan et al., 2015) bildirilirken, çalışmamıza benzer şekilde her iki çalışmada da en az oranda üniversite mezunlarının olduğu saptanmıştır. Tedavi için başvuran kişilerin EMCDDA çalışmasındaki eğitim durumları incelendiğinde Türkiye, Yunanistan ve İspanya verilerinde okula gitmeyenler dışladığında yükseköğretim mezunlarının en düşük oranda olduğu görülmüştür. (EMCDDA, 2018). Bilimsel yazında düşük eğitim seviyesi daha yüksek madde kötüye kullanımı ve bağımlılıkla; yüksek eğitim düzeyi ise daha yüksek alkol kullanımı, daha düşük madde kötüye kullanımı ve bağımlılıkla ilişkilendirilmiştir (Abuse and Administration, 2009, Abuse and Administration, 2010). Bir çalışmada ise farklı olarak yüksek eğitim düzeyi madde kullanımının ve takiplerde relapsın bir prediktörü

olarak bulunmuştur (Wahler and Otis, 2014). Yapmış olduğumuz çalışmaya göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte eğitim seviyesi artması ile 6 aylık remisyona oranlarının arttığı bulunmuş olup ve bu sonuçlar yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur.

MKB hastalarının büyük çoğunluğu (%60,6) çalışıyordu ve çalışan hastaların %35'inin, çalışmayan hastaların ise %46,2'sinin depreştiği bulundu. Literatürde işsizlik ve ekonomik sıkıntıların kronik stresör olarak depresme için risk faktörü olduğu bilgisi mevcuttur (Festinger et al., 2001, Tate et al., 2008). Çalışmamızda anlamlı fark olmamakla birlikte literatürle uyumlu şekilde çalışan hastalarda depresme oranı daha düşük bulundu.

Evli olan MKB hastalarının %41,9'unda, bekârların %45,8'inde depresme görülürken, boşanmış veya ayrı yaşayanların %18,2 oranıyla depresmenin daha düşük olduğu ancak az sayıda olmasından kaynaklı olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü. Bilimsel yazında evliliğin MKB'de koruyucu etkisi olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (Scott et al., 2010, Bachman et al., 2008).

Hastaların çoğunluğu kentsel yerleşim bölgesinde (%84,8), ailesi ile birlikte (%90,9) ve çekirdek aile içinde (%51,5) yaşıyordu. Yaşadığı yer ve birlikte yaşadığı kişiler açısından bakıldığında remisyona veya depresme oranları açısından bir farklılık olmadığı görülmektedir. Geniş aile yapısına sahip olanlarda depresme oranı çekirdek aile yapısına sahip olanlardan biraz daha düşük ancak fark anlamlı değildi (%34,4'e karşın %44,1). Alkolü bırakmada aile desteğinin önemli bir motivasyon faktörü olduğu bulunmuş ve bunun daha fazla aile desteği sayesinde remisyona katkısı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Vignesh et al., 2014).

Araştırma bulgularımıza göre fiziksel aktivite yapan MKB hastalarının %80'i remisyonda kalırken, %20'sinin depresme gösterdiği, spor yapmayanlarda ise depresme oranının yaklaşık iki kat (%42,9) daha yüksek olduğu görüldü. Bilimsel yazında yer alan bazı çalışmalarda spor yapmanın duygudurum üzerine ilaçlar veya psikoterapi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Trivedi et al., 2006, Cooney et al., 2013, Knapen et al., 2015). Fiziksel aktivitenin, esrar etken maddesi olan  $\Delta 9$ -

THC'nin ortaya çıkardığı mutluluk, öfori ve huzur gibi psikotropik etkileri indüklediği ve endokannabinoidlerin egzersizin periferik ve merkezi etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (Carek et al., 2011, Tantimonaco et al., 2014). Literatürde spor ve MKB ilişkisi ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte sporun depresyon ve anksiyete düzeyine ve yoksunlukla baş etmeye olumlu etkisini destekleyen bulgular vardır ve MKB tedavisinde spor yapmanın olumlu rolü olabileceğini göstermektedir (Smith and Lynch, 2012). Çalışmamız bulguları da istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte spor yapmanın remisyon sürecine katkı sağlayabileceği görüşünü desteklenmektedir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu (%74,2) VKİ'ye göre normal aralıktaydı. Normal aralıkta olanların %57,1'inin remisyonunda olduğu ve %42,9'unun ise depreştiği bulundu. Zayıf, fazla kilolu ve obez hasta sayısının az olması nedeniyle VKİ'ye göre remisyon veya depreşme süreci açısından çalışmamızın sonuçları ile yorum yapmak mümkün görünmemektedir.

## **5.2. MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİNE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRMESİ**

Çalışmamızda en sık tercih edilen madde kannabinoid veya sentetik türevleri (%48,5) idi ve bu ikisini sırasıyla eroin (%24) ve uyarıcılar (%10) izliyordu. AMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların yer aldığı yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kullanılan maddelerin dağılımına bakıldığında %51,6 KN, %30,2 eroin, %30,2 alkol, %1,9 uçucu madde ve %0,4 kontrollü ilaçlar şeklinde bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde alkol dışlandığında kullanılan maddelerin oranları KN %61, eroin %35,7, uçucu %2,29 ve kontrollü ilaç %0,45 şeklindedir. (Bilici, 2012). Daha eski bir çalışmada ise hastaların %67,5'inde alkol, %14,3'ünde eroin, %9,1'inde uçucu, %3,7'sinde esrar ve %2,8'inde sedatif hipnotik kullanımı olduğu bildirilmiştir (Evren and Çakmak, 2001). Yıllar içerisinde hastaların daha fazla KN veya SK tercih ettiği görülmektedir. Hastalarımızda tercih edilen maddelerin dağılımı bağımlıların genel profiline benzemektedir. Çalışmamızda eroini öncelikli tercih edenlerde depreşme oranı (%16,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Diğer yandan DSM V tanılarına bakıldığında en sık KN/SK Kullanım Bozukluğu (%48,5) olduğu bunu sırasıyla opioid kullanım

bozukluğu (%42,4), birden fazla madde kullanım bozukluğu (%6,1) ve uyarıcı madde kullanım bozukluğunun (%3) izlediği görüldü. Eroini tercih edenlerde olduğu gibi, opioid kullanım bozukluğu olanlarda da depresme oranının diğer madde kullanım bozukluğu olanlardan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu. Opioid kullanım bozukluğu hastalarının etkin tedavi seçeneklerinden biri olan buprenorfin/naloksan kombinasyonu ile sürdürüm tedavisinin kliniğimizde yaygın olarak uygulanıyor olmasının (opioide KB olan hastaların %85,71'i sürdürüm tedavisinde) eroini tercih eden veya opioid kullanım bozukluğu olan hastaların depresme oranının diğerlerinden daha düşük olmasını açıklamada önemli rolü olduğu kanaatindeyiz.

Hastaların büyük çoğunluğunun ilk kullandığı madde KN veya SK (%80,3) ve ilk madde kullandığı ortam arkadaşlarının olduğu ortamdı (%95,5). EMCDDA araştırması Türkiye 2011 yılı MKB verilerine göre 15-64 yaş arasında en sık kullanılan maddenin yine esrar olarak bulunmuştur (EMCDDA, 2017). ABD verilerine göre de esrar en sık kullanılan maddedir (Johnston et al., 2014). İlk kullanılan maddeler arasında esrarın büyük çoğunluğu oluşturması literatürdeki esrarın diğer maddelere geçiş için risk faktörü olduğu yönündeki bilgileri desteklemektedir (Lynskey et al., 2003). Hastaların madde kullanımına çoğunlukla keyif verici olarak (%34) ve merak ederek (%30) başladığı tespit edildi. Maddeyi çoğunlukla yalnız (%69,7) ve inhalasyon yoluyla (%63,6) kullanıyorlardı. Şimdiye kadar kullanılan farklı madde sayısı remisyonda olanlarda  $3,75 \pm 1,55$ , depresmiş olanlarda ise biraz daha yüksek olarak  $4,19 \pm 1,26$  tespit edildi. Aradaki fark anlamlı olmamakla birlikte çok ve çeşitli madde kullanımı depresme açısından daha riskli görünmektedir. Bilimsel yazında eroine beraber başka madde kullanımının veya madde kullanımına eşlik eden alkol kullanımının depresmeyi artırdığı yönünde bilgiler mevcuttur (Williamson et al., 2006, Staiger et al., 2013). Ayrıca bir madde başka bir maddenin kullanımı için uygun ortam oluşturabilmekte bu da birden fazla madde kullanımına yol açmaktadır. Çoklu madde kullanımı depresme için bir risk olarak kabul edilmektedir (Ginsburg et al., 2018, Chen et al., 2019).

Hastaların %9,1'inin anne, baba veya kardeşlerinde madde kullanımı olduğu tespit edildi. Özkıyım ve suç öyküsü olan hastalarda istatistiksel anlamlılık olmamakla



birlikte sırasıyla %56,3 ve %60 olmak üzere depresmenin daha fazla olduğu tespit edildi. Madde kötüye kullanımı olan kişiler normal nüfustan 20 kat daha fazla özkıyım ile ölmektedir (Kaplan, 2016). MKB'ye eşlik eden Majör Depresyon, Bipolar Bozukluk ve TSSB etkileşiminin de özkıyım davranışı ile ilişkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Vijayakumar et al., 2011). Yapılan çalışmalarda madde kullanımının davranış sorunları, psikiyatrik hastalık gelişimine neden olduğu bu nedenle suç işlemenin normal popülasyona göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Çakmak and Evren, 2006). Suça yatkınlık da madde kullanımı ile ilişkili bulunmaktadır. Otuz çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde madde kullananların kullanmayanlara oranla 2,8-3,8 kat daha fazla suç işleme ihtimali olduğu tespit edilmiştir (Bennett et al., 2008). Madde kullanan kişilerde yasal sorun yaşama ve suç işleme davranışları MKB'nin toplumsal yönünün önemini hatırlatmaktadır. Ayrıca MKB'ye eşlik eden Borderline Kişilik Bozukluğu ve Antisosyal Kişilik Bozukluğunda daha fazla özkıyım öyküsü olduğu bilinmektedir. Özkıyım ve suç gibi komorbiditelere sahip hastaların daha fazla madde ile ilişkili sorun yaşadıkları ve tedavi süreçlerinin daha zor olduğu bilinmektedir (Skinstad and Swain, 2001, Özdemir et al., 2012).

Kendi isteği ile başvuranların %63,2'sinin remisyonda olduğu, %36,8'inin depreştiği bulundu. Aradaki fark anlamlı olmamakla birlikte hastaların tedaviye kendi isteği ile başvurmalarının tedavi sürecine olumlu katkı sağladığı görülmektedir. Bağımlılık tedavisinde kişinin tedavi motivasyonunun önemli olduğunu düşündürmektedir. Daha önce ayaktan veya yatarak tedavi görmüş olanların depreşme oranlarındaki fark anlamlı değildi (%45,7'ye karşın %39,1).

Yaşam boyu en uzun madde kullanmadığı süreyi cezaevi, askerlik gibi denetimli çevrede olması ile zorunlu olarak sağlayan MKB hastalarının remisyon oranı araştırmamızda anlamlı düzeyde yüksektir. Olağan sosyal çevrelerinde madde ve maddeyi çağrıştıran uyanlarla sık karşılaşma olasılığının MKB hastalarının depreşme riskini artırdığı, denetimli çevrede ise maddeye ulaşmanın zorluğu ve ilgili sosyal uyanların azlığı nedeniyle maddeden uzak kalmakta daha başarılı oldukları söylenebilir.

Depreşen hastaların remisyonda kalanlardan yaklaşık iki yaş önce sigaraya başlaması anlamlı fark oluşturdu (15'e karşın 13). Anlamlı fark oluşturmasa da maddeye başlama yaşı (18'e karşın 16) ve düzenli/yoğun kullanmaya başlama yaşının ortanca değerleri de (19'a karşın 17) sigaraya başlama yaşı gibi depreşen hastalarda iki yaş daha erken idi. Bulgularımıza göre remisyonda kalan veya depreşen hastaların genel olarak önce sigaraya başladıkları, 2 yıl sonra maddeyi denedikleri ve 2 yıl daha sonra ise düzenli olarak madde kullanmaya başladıkları anlaşılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda alkol veya diğer bağımlılık yapıcı maddelerle sigara içmenin yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (Johnston et al., 2006). Sigara veya alkol diğer maddelere geçişte ara bir yol olarak düşünülmektedir (Vega and Gil, 2005). Ayrıca sigara kullanımına devam etme veya sigara içmeyenlerde sigaraya başlamanın daha yüksek depreşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Weinberger et al., 2017). Tüm bu verilerden hareketle sigara kullanımının madde kullanımına geçişte bir basamak olabileceği ve daha sonraki dönemlerde depreşme için bir risk oluşturabileceği düşünülebilir. Erken yaşta sigara kullanımı erken yaşta bağımlılık riski oluşturması bunun da daha zor tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu sebeplerle ergenler ve gençlerde sigara kullanımının önlenmesinin diğer bağımlılık yapıcı maddelere karşı da koruyucu olacağı yönündeki görüşleri ve MKB hastalarında sigara bırakmayı tedaviye dahil etmenin önemini araştırma bulgularımız desteklemektedir.

Günlük sigara, alkol, çay veya kahve tüketim miktarı ile remisyon veya depreşme arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak hiç veya aydan 3'ten az eşlik eden alkol kullanımı olanların remisyonda kalma oranının daha sık kullananlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Eşlik eden bağımlılık yapıcı madde kullanımının tedavi seyrini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Brown et al., 2000). Çalışmamızda eşlik eden alkol kullanımı az olanlarda remisyon oranının fazla olması bu görüşü desteklemektedir.

Bağımlılık profil indeksi (BAPİ) total ve alt parametreleriyle remisyon/depreşme oranlarının ilişkisine bakıldığında; madde kullanım özellikleri, BAPİ tanısı, yaşam üzerine etkileri ve motivasyon alt parametrelerinde ve BAPİ total skorlarında remisyonunda kalma veya depreşme göstermeye göre anlamlı fark bulunmazken

aşerme alt parametresi skorunun depresme görülen hastalarda belirgin olarak yüksek bulunması şaşırtıcı değildi. MKB hastalarında depresmede önemli değişkenlerden birinin aşerme olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Drummond, 2001, Breese et al., 2011).

### **5.3. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmamızda cinsiyet ile kronotip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde cinsiyet ve kronotip ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında erkeklerde daha çok akşamcıl tip, kadınlarda sabahçıl tip olduğu bulunurken (Natale and Di Milia, 2011, Randler, 2011, Borisenkov et al., 2012), bazı çalışmalarda cinsiyet açısından fark olmadığı (Paine et al., 2006, Zimmermann, 2011), bir çalışmada ise kadınlarda daha fazla akşamcıl tipin olduğu bulunmuştur (Merikanto et al., 2012). Örneklemimizin büyük oranda erkeklerden oluşması cinsiyetle ilgili verilerin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır.

Eğitim durumu ve kronotip ilişkisine baktığımızda ilkokul, ortaokul ve lise mezunu hastaların çoğunluğu ara tipte yer alırken, üniversite mezunlarının çoğunlukla akşamcıl tipte yer aldığı görülmektedir. Bilimsel yazında daha geniş örneklem ile yapılan çalışmada sabahçıl tiplerin uyku alışkanlıkları eğitim saatleri ile uyumlu olduğundan akademik başarı açısından avantaj sağladıkları, bu nedenle akademik başarılarının daha yüksek olduğu; akşamcıl tiplerin ise akademik başarısının görece düşük olduğu ifade edilmektedir (Randler and Frech, 2009).

DSM V tanılarına göre kronotip karşılaştırmasında uyarıcı madde kullanım bozukluğu olanların istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte akşamcıl kronotipe sahip olma eğiliminin daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum gündüz uykululuğu ile başa çıkmak için akşamcıl olanlarda uyarıcı kullanımı olduğu bilgisi ile örtüşmektedir (Wittmann et al., 2006).

Hastaların spor yapma, kronik hastalığın olması ve VKİ özellikleri ile kronotip değerlendirmesine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bilimsel yazında

akşamcıl tiplerde VKİ'nin artmış olduğu (Baron et al., 2011, Arora and Taheri, 2015), kronotipin obezite için risk faktörü olmadığı (Kanerva et al., 2012, Walker et al., 2015) ve akşamcıl tiplerin daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu (Merikanto et al., 2015, Antypa et al., 2016) şeklinde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.

Madde kullanım özelliklerine göre kronotip değerlendirmesinde ilk kullandığı madde ve ortam, maddeye başlama sebepleri, madde kullanım koşulları ve yollarına göre sabahlılık/akşamcılık skorlarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bir hasta uyarıcı ile madde kullanımına başlamıştı ve akşamcıl kronotipe sahipti. Örneklemimizde uyarıcı kullanan hasta oranı görece düşük olduğu için net olarak ortaya çıkmamakla birlikte, akşamcıl kronotipte görülen gündüz uykululuğu ile baş etmek için uyarıcıya başlanabileceği araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (Wittmann et al., 2006). Daha geniş ve daha yüksek oranda uyarıcı kullanan hasta içeren örneklemelerde yapılacak araştırmalar bu konuya ışık tutabilir.

Sigara, alkol, çay ve kahve tüketimi ile kronotip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde akşamcıl tiplerde kahve tüketimin fazla olduğu gösterilmiştir (Adan, 1994). Ancak kahve tüketimi ile kronotip arasında ilişki göstermeyen çalışma da mevcuttur (Prat and Adan, 2011). 150 ml kahve 60-150 ml gr kafein içermektedir. Hastalarımızın günlük ortalama 1,7 fincan kahve tüketimi (102-255 ml gr kafein) mevcuttur. Yetişkinlere günlük önerilen kafein miktarı 200-300 ml gr'dır. 700 ml gr veya üzeri kafein tüketiminin tolerans etkileri oluşturduğu saptanmıştır (Ögel, 2010). Çalışmamızdaki örneklemin sayısının az olması veya kahve tüketiminin az olması nedeni ile bu sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Madde etkisinde suç işleme, anne baba kardeşlerde madde kullanımı, DS tedbiri ve özkıyım öyküsüne göre kronotipi gösteren sabahlılık/akşamcılık skorları arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde akşamcıl tiplerin sabahcıl tiplere göre özkıyımına daha yatkın olduklarını bildiren bir çalışma mevcuttur (Gau et al., 2007). Akşamcıl tipler daha impulsif olduklarından daha ölümcül özkıyım yöntemlerini kullanabildikleri şeklinde yorumlanmıştır (Selvi et al., 2011a). MKB hastalarındaki özkıyım ile literatürdeki diğer örneklemdeki özkıyım özellikleri arasında fark olabilir.

Özkıyım sıklığının yanında girişim saati, seçilen yöntem, impulsif tarzda olup olmaması vb. özelliklerin daha ayrıntılı olarak araştırılması MKB ile özkıyım ilişkisini ortaya koymakta faydalı olacaktır. Çalışmamızda örneklemin küçük olması sebebiyle özkıyım varlığı ve kronotip arasında ilişki bulunamamış olabilir.

#### **5.4. KRONOTİP ORANLARININ VE KRONOTİPE GÖRE REMİSYON/DEPREŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yapılan araştırmalarda genel erişkin nüfusta kronotiplerin dağılımı şu şekilde ortaya çıkmaktadır: sabahçıl veya akşamcıl yaklaşık %40 (sabahçıl %20, akşamcıl %20) ve ara tip yaklaşık %60. MKB hastalarından oluşan örnekleminizde ise, daha az oranda sabahçıl kronotipe sahip olacak şekilde bu oranlar oldukça farklı çıkmış ve sadece 3 hasta (%4,5) sabahçıl, %16,7'si akşamcıl, kalanı (%78,8) ise ara tip olarak tespit edilmiştir. Kronotipin yaşa göre değiştiği ve başka bir kronotipe değişme olasılığı daha fazla olan akşamcıl tipe göre sabahçıl tipin daha kalıcı olduğu bilinmektedir (Broms et al., 2014). Bağımlı grup ile yürütülen ve yaş ortalaması 40 olan bir çalışmada, sabahçıl oranı genel nüfusa benzer, akşamcıl tip oranı ise biraz daha yüksek olarak, %20 sabahçıl, %32 akşamcıl ve %48 ara tip şeklinde bildirilmiştir (Kervran et al., 2015). Bağımlı olmayan grupla yürütülen yaş ortalaması 51,2 olan başka bir çalışmada %28 sabahçıl, %20 akşamcıl tip (Taillard et al., 2004); 21-30 yaş arası öğrencilerin yer aldığı çalışmada %20 sabahçıl, %20 akşamcıl tip (Adan, 1994); yaş ortalaması 37,8 olan bir çalışmada ise %19 sabahçıl, %14 akşamcıl tip yer alıyordu (Lee et al., 2011). Çalışmamızın yaş ortalaması 32,1'dir. Sabahçıl kronotipin yaşlanmayla birlikte arttığı bilinmekle birlikte görebildiğimiz kadarıyla bilimsel yazında yer alan benzer yaş grubundaki kronotip dağılımına göre çalışmamızda sabahçıl kronotip belirgin olarak azdır. MKB hastalarından oluşan örnekleminizde sabahçıl kronotipin genel nüfusa göre belirgin olarak düşük bulunmasına hastaların ritminin madde ve haz arama davranışıyla paralel olarak akşamcılığa ve ara tipe doğru kayması sebebiyet vermiş olabileceği gibi bu durum sabahçıl kronotipin MKB gelişmesi için koruyucu olduğu şeklinde de yorumlanabilir. Daha geniş örneklem gruplarında araştırılması gereklidir. Kronotiplerde görülen farklılık nedeniyle MKB tedavisinde sosyal ritim terapisinin

uygulanması ile daha önceki ritimlerine (sabahlılık) geri dönüş ile daha iyi bir remisyon yakalanması sağlanabilir.

Araştırmamızdaki asıl soru olan kronotipe göre remisyon/depreşme oranındaki farka baktığımızda sabahlılık/akşamıllık skor ortalamasının depreşme olanlarda remisyonunda kalanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulduk. Bu fark depreşme gösterenlerin daha fazla akşamcıl kronotipe sahip olduğunu gösterdi. Ancak sabahçıl, ara tip ve akşamcıl olarak gruplandırarak remisyon/depresyon oranlarına baktığımızda anlamlı fark bulunmadı. Kronotiplerine göre grupladığımızda örneklemimizdeki sabahçıl hasta sayısının sadece 3 olmasının istatistiksel sonucu etkilemiş olduğu düşünülebilir. Zira sabahçıl olan 3 hastada depreşme hiç görülmezken, ara tiplerde depreşme %40,4 ve akşamcıl olanlarda ise %45,5 oranındaydı. Daha önceki çalışmalarda sınırlı veriler olmakla birlikte sirkadyen değişikliklere kronik olarak maruz kalmanın alkol alımında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle hemşireler, sık sık seyahat ederek jet lag yaşayanlar ve gece vardiyasında çalışanlarda görülmüştür. Ayrıca gece vardiyasında çalışan hemşirelerin daha fazla sigara içtiği saptanmıştır. Ancak çalışmalarda MKB tedavisi sonrası remisyon/depreşme durumu ile sirkadyen ritim veya kronotip ilişkisine değinilmemiştir (Trinkoff and Storr, 1998, Rogers and Reilly, 2002). Mezolimbik sistem ve sirkadyen CLOCK proteinleri arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Gün içinde madde alımında belli zamanlar tercih edilmekte ve aşerme günlük ritim göstermektedir (Webb, 2017). Ayrıca hayvanlarla yapılan bir çalışmada uzun süre alkol kullanan ratlara kazein kinaz  $1\delta / \epsilon$  (sirkadyen CLOCK gen posttranslasyonel modülatörü) inhibitörlerinin verilmesi ile depreşmenin önlendiği saptanmıştır (Perreau-Lenz et al., 2012). Bu nedenlerle MKB'de depreşme sürecinde sirkadyen sistemin ve kronotipin etkili olacağı düşünülebilir. MKB tedavisine kronoterapötiklerin ve sosyal ritim terapisinin uygulanmasının katkı sağlanacağı hipotezini sınavacak daha fazla araştırmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hayvanlar ile yapılan çalışmalarda madde arama ve alma motivasyonunun gün boyunca değişebildiği, insanlar ile yapılan çalışmalarda ise aşerme ve mezolimbik aktivitenin de gün içinde değişim gösterdiği saptanmıştır. Bu durum depreşme için

günün zamanının önemini vurgulamaktadır (Webb, 2017). Çalışmamızda 3 hastalık sınırlı bir sayıya sahip olmakla birlikte sabahçılarda hiç depresme görülmemesi, akşamcıl olanlarda daha fazla depresme görülmesi, depresme gösterenlerin anlamlı olarak daha akşamcıl olması kronobiyojoloji ve MKB remisyon süreci ilişkisi hakkında akşamcıl kronotipe sahip olmanın depresme açısından daha riskli olduğu yönünde sınırlı da olsa bir fikir verebilir kanaatindeyiz. Bu veriler ışığında MKB’de depresme ve sirkadiyen sistem arasında ilişkiden bahsedilebileceği, daha geniş örneklemeler ile çalışmalar yapılarak desteklenmesi gerekmektedir birlikte sadece akşamcıl kronotipe sahip olmanın da depresme olasılığının yüksekliğini beraberinde getireceği söylenebilir.

#### **5.4. BAPİ TOTAL VE ALT PARAMETRELERİNE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRMESİ**

Bağımlılık profil indeksi (BAPİ) total puanı ve alt parametreleri ile MEQ testiyle elde edilen sabahlılık/akşamcılık skorlarının korelasyonları değerlendirildiğinde aşerme ve BAPİ total puanı ile MEQ skorları arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Aşerme ve BAPİ total puanı yani bağımlılık şiddeti arttıkça hastalar daha akşamcıl kronotipe sahip olma eğilimindeydiler. Bilimsel yazında akşamcıl tiplerin sabahçıl tiplere göre daha fazla madde kullandığı, akşamcıl kronotipe sahip olmanın bağımlılığa neden olabilecek davranışlar için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (Prat and Adan, 2011). Kronotip ve madde kullanımı arasındaki ilişkiyi açıklayan görüşler arasında günlük aktivasyon ihtiyacı ve sosyal çevre gereksinimlerine göre uyum sağlama çabası bulunmaktadır (Adan et al., 2008). Bu sebeple akşamcıl tipler gündüz uykululuğu ile baş etmede uyarıcı kullanımına, gece ise uyku sağlamak için sedatif kullanımına yönelmektedir (Wittmann et al., 2006, Wittmann et al., 2010, Kervran et al., 2015). Ayrıca akşamcıl tiplerin yenilik veya heyecan arayışının ve dürtüselliklerinin yüksek olması da madde kullanımına eğilimini arttırdığı başka bir görüş olarak ifade edilmektedir (Adan et al., 2010a, Adan et al., 2010b, Tonetti et al., 2010).

MKB olan hastaların bozuk bir günlük ritme sahip olması ve anormal sirkadyen işleyişlerinin olması sebebi ile sirkadyen genlerin bağımlılık yatkınlığında biyolojik

faktör olduğu düşünülmektedir. Bağımlılık yapıcı maddeler SCN'den bağımsız olarak limbik bölgelerdeki saati değiştirerek moleküler ve davranışsal ritimleri değiştirebilmektedir. Ayrıca maddeler beynin ödülle ilişkili merkezlerinde sirkadyen gen ekspresyonunu değiştirebilir ve bazı sirkadyen genlerin çıkarılması ile bazı maddeler için ödül duyarlılığı etkilenebilir (Falcón and McClung, 2009). Yapılan çalışmalar insanlarda ödülle ilişkili davranışların sirkadyen düzenlemesi olduğunu göstermektedir. Yatan hastalar ile yapılan çalışmalarda sigarayı bıraktıktan sonra nikotin isteğinin (aşerme) sabahları düşükken gün içinde kademeli artış gösterecek şekilde bir günlük ritmi olduğu saptanmıştır (Teneggi et al., 2002, Teneggi et al., 2005). Eroin yoksunluğunda da öğlen saatlerinde düşük, sabah ve akşam zirveye ulaşan istek şeklinde günlük ritim olduğu gösterilmiştir (Ren et al., 2009). Ayrıca sirkadyen saat genlerinin ödülle ilişkili mekanizmalarda değişikliğe yol açtığı ve depresyonun yoksunluk yaşayan bireylerde günün belli saatlerinde gerçekleşeceği düşünülmektedir (Webb et al., 2015). Akşamcıl tiplerin bağımlılık riski dışında daha fazla aşerme yaşadığı ve depresmeye daha yatkın olmakla karşı karşıya olduğu söylenebilir.

##### **5.5. DEPRESYON, ANKSİYETE DÜZEYLERİ, BAĞIMLILIK ŞİDDETİ VE UYKU KALİTESİNE GÖRE REMİSYON/DEPREŞME ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

MKB hastalarından remisyonda kalanlar ve depresyonun Beck depresyon, Beck anksiyete, BAPİ Total ve Sabahlılık/Akşamcılık Ölçeği (MEQ) skorlarının karşılaştırmalarına bakıldığında depresyon olanlarda Beck depresyon skor ortalamasının remisyonda kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olan kişiler arasında depresif belirtiler yaygın görülmektedir. Alkol KB olanların yaklaşık %40'ı, opioid KB olanların ise yaklaşık üçte biri hayatlarının herhangi bir döneminde Majör Depresif Bozukluk tanı ölçütlerini karşılamaktadır (Kaplan, 2016). MKB'de eşlik eden komorbid durumlarda tedavi uyumunun zorlaştığı, her iki bozukluğun şiddetinin arttığı, daha sık kayma yaşandığı bilinmektedir (Öztürk et al., 2019, Decker et al., 2017). Çalışmamızdaki depresyon ve depresyon ilişkisi literatür ile uyumlu görünmektedir.



PUKİ global skor ve alt parametreleri ile kronotip ve madde başlama yaşı korelasyonu değerlendirildiğinde sadece uyku süresi alt parametresi ile madde başlama yaşı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Bu bulgu madde kullanımına erken yaşta başlayanların uyku süresinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum çalışmamızda sabahçıl kronotipe sahip olanların az olması, örneklem sayısının yetersiz olması nedeni ile ortaya çıkmış olabilir. Akşamcıl olanların gündüz uykululuğu ile baş etmek amaçlı erken yaşta madde kullanımına başlaması ile de ilişkili olabilir.

## **5.6. DEPRESYON VE ANKSİYETE DÜZEYLERİNE GÖRE KRONOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hastaların Beck Depresyon, Beck Anksiyete skorları ile sabahlılık/akşamcılık skorları korelasyonu değerlendirildiğinde, depresyon ve anksiyete skorları ile sabahlılık/akşamcılık skorları arasında negatif korelasyon mevcuttu. Hastaların depresyon ve anksiyete skorları arttıkça daha akşamcıl kronotipe sahip olma eğilimi artıyordu. Bilimsel yazında çalışmamızla uyumlu şekilde akşamcıl kronotipe sahip olanların daha sık depresif belirti bildirdiği, depresif belirtilerinin daha ciddi olduğu ve majör depresif bozukluk tanısının daha sık olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (Hidalgo et al., 2009, Kitamura et al., 2010, Levandovski et al., 2011, Merikanto et al., 2015, Park et al., 2015, Antypa et al., 2016). Anksiyete ile ilgili veriler ise çelişkilidir. Akşamcıl tiplerde anksiyöz belirtilerin daha fazla olduğu ve anksiyöz mizacın daha sık olduğunu gösteren çalışmalar (Gaspar-Barba et al., 2009, Lemoine et al., 2013, Fares et al., 2015, Park et al., 2015) olmakla birlikte anksiyete bozuklukları ile akşamcıl kronotipin ilişkili olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (Antypa et al., 2016). Bizim örneklemimizde ise anksiyete skorlarının yüksekliği ile sabahlılık/akşamcılık skorlarında akşamcıl kronotip yönünde ilişki olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bağımlılık gibi biyo-pisiko-sosyal alanlarda birçok özellikle ilişkili bir hastalıkta, remisyonunda kalma veya depresme ile ilişkili olabilecek pek çok etken ile birlikte kronotipin de dahil edildiği araştırmamızda, remisyon sürecini anlamlı düzeyde etkileyen değişkenlerin aşırma, sigara başlama yaşının erken olması ve

DSM tanıları olduğu saptanırken, depresme gösteren hastaların akşamcıl kronotipe sahip olma eğilimi de buna eşlik etmekteydi. Ayrıca aşırme ve bağımlılık şiddeti arttıkça akşamcıl kronotipe sahip olma eğilimin arttığı, depresme gösteren hastalarda depresyon skorlarının daha yüksek olduğu ve depresyon ve anksiyete skorları ile kronotip arasında akşamcıl yönünde korelasyon olduğu görüldü.

MKB önemini koruyan ve giderek artıran evrensel bir sağlık sorunudur. Kronotip özelliklerinin insan sağlığı üzerindeki etkisi de son yıllarda ilgi çeken bir konudur. MKB tedavisi sonrası kronotipe göre remisyon/depresme oranlarının farkını ortaya koymaya çalışan araştırmamızın ortaya koyduğu bulgular kanaatimizce ümit vericidir ve bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalar, uyarıcı veya sedatif gibi farklı etkilere sahip maddelerin kronotip ile ilişkisinin araştırılması, belli bir kronotipe sahip olmanın madde kullanımı ve MKB açısından koruyucu veya risk oluşturup oluşturmadığı gibi konularda olabileceği gibi, MKB tedavisi sonrası daha uzun dönemlerdeki remisyon/depresme oranlarının araştırılması ve tedavi görmeyen MKB hastalarının seyri ile kronotip ilişkisinin araştırılması olabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

MKB remisyon süreci değerlendirmesinde laboratuvar testi yapılmaması

Çalışmaya katılanların çoğunun erkek olması

Örneklemin sayısının görece az olması

MKB hastalarının kullandıkları maddelerin farklı olması

## KAYNAKLAR

- ABUSE, S. & ADMINISTRATION, M. H. S. 2009. Results from the 2008 national survey on drug use and health: National findings. (*Office of Applied Studies, NSDUH Series H-36, HHS Publications No. SMA 09-4434*).
- ABUSE, S. & ADMINISTRATION, M. H. S. 2010. Results from the 2009 national survey on drug use and health: Volume I. Summary of national findings. *Office of applied studies*.
- ADAN, A. 1994. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction*, 89, 455-62.
- ADAN, A. 2013. A chronobiological approach to addiction. *Journal of Substance Use*, 18, 171-183.
- ADAN, A., ARCHER, S. N., HIDALGO, M. P., DI MILIA, L., NATALE, V. & RANDLER, C. 2012. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int*, 29, 1153-75.
- ADAN, A., LACHICA, J., CACI, H. & NATALE, V. 2010a. Circadian typology and temperament and character personality dimensions. *Chronobiology international*, 27, 181-193.
- ADAN, A. & NATALE, V. 2002. Gender differences in morningness–eveningness preference. *Chronobiology international*, 19, 709-720.
- ADAN, A., NATALE, V. & CACI, H. 2008. Cognitive strategies and circadian typology. *Progress in circadian rhythm research*, 141-161.
- ADAN, A., NATALE, V., CACI, H. & PRAT, G. 2010b. Relationship between circadian typology and functional and dysfunctional impulsivity. *Chronobiology international*, 27, 606-619.
- AGARGUN, M. 1996. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 7, 107-115.
- AGARGUN, M. Y., CILLI, A. S., BOYSAN, M., SELVI, Y., GULEC, M. & KARA, H. 2007. Turkish version of morningness-eveningness Questionnaire (MEQ). *Sleep Hypn*, 9, 16.
- AKVARDARLAR, Y., ARIKAN, Z., BERKMAN, K., DILBAZ, N., ORAL, G., ULUĞ, B., UZBAY, İ., AKNÜR ANNETTE, S., BILICI, M. & TAMAR GÜROL, D. 2011. Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı. *TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: Pozitif Matbaa*.
- ALBRECHT, U. & EICHELE, G. 2003. The mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev*, 13, 271-7.
- AMARAL, R. A., MALBERGIER, A. & ANDRADE, A. G. 2010. [Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department]. *Rev Bras Psiquiatr*, 32 Suppl 2, S104-11.
- ANGARITA, G. A., EMADI, N., HODGES, S. & MORGAN, P. T. 2016. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addiction science & clinical practice*, 11, 9.
- ANTHONY, J. C., WARNER, L. A. & KESSLER, R. C. 1994. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 2, 244.
- ANTYPA, N., VOGELZANGS, N., MEESTERS, Y., SCHOEVERS, R. & PENNINX, B. W. 2016. CHRONOTYPE ASSOCIATIONS WITH DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS IN A LARGE COHORT STUDY. *Depress Anxiety*, 33, 75-83.
- ARORA, T. & TAHERI, S. 2015. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 39, 39-44.

- ASAAD, T., SABRY, W., RABIE, M. & EL-RASSAS, H. 2016. Polysomnographic characteristics of bipolar hypomanic patients: Comparison with unipolar depressed patients. *J Affect Disord*, 191, 274-9.
- ASAN, Ö., TIKIR, B., OKAY, İ. T. & GÖKA, E. 2015. Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 16, 1-5.
- BACHMAN, J. G., FREEDMAN-DOAN, P., O'MALLEY, P. M., SCHULENBERG, J. E. & JOHNSTON, L. D. 2008. Revisiting marriage effects on substance use among young adults.
- BAETHGE, C., BALDESSARINI, R. J., KHALSA, H.-M. K., HENNEN, J., SALVATORE, P. & TOHEN, M. 2005. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1008-1010.
- BAIK, J. H. 2013. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*, 7, 152.
- BALSTER, R. L., CRUZ, S. L., HOWARD, M. O., DELL, C. A. & COTTLER, L. B. 2009. Classification of abused inhalants. *Addiction*, 104, 878-82.
- BALTAZAR, R. M., COOLEN, L. M. & WEBB, I. C. 2013. Diurnal rhythms in neural activation in the mesolimbic reward system: critical role of the medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 38, 2319-27.
- BARON, K. G., REID, K. J., KERN, A. S. & ZEE, P. C. 2011. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)*, 19, 1374-81.
- BENNETT, T., HOLLOWAY, K. & FARRINGTON, D. 2008. The statistical association between drug misuse and crime: A meta-analysis. *Aggression and violent behavior*, 13, 107-118.
- BILICI, R. 2012. Alkol madde kullanım bozukluklarında tanı ölçütleri. *Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı (Eds. C Evren, K Ögel, B Uluğ)*, 35-42.
- BILICI, R., UĞURLU, G. K., TUFAN, E., GÜVEN, T. & UĞURLU, M. 2012. Bir bağımlılık merkezinde yatarak tedavi gören hastaların sosyodemografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 17, 223-227.
- BODNAR, R. J. 2017. Endogenous Opiates and Behavior: 2015. *Peptides*, 88, 126-188.
- BOOM, M., NIESTERS, M., SARTON, E., AARTS, L., SMITH, T. W. & DAHAN, A. 2012. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des*, 18, 5994-6004.
- BORISENKOV, M. F., KOSOVA, A. L. & KASYANOVA, O. N. 2012. Impact of perinatal photoperiod on the chronotype of 11- to 18-year-olds in northern European Russia. *Chronobiol Int*, 29, 305-10.
- BREESE, G. R., SINHA, R. & HEILIG, M. 2011. Chronic alcohol neuroadaptation and stress contribute to susceptibility for alcohol craving and relapse. *Pharmacology & therapeutics*, 129, 149-171.
- BROMS, U., PITKÄNIEMI, J., BÄCKMAND, H., HEIKKILÄ, K., KOSKENVUO, M., PELTONEN, M., SARNA, S., VARTIAINEN, E., KAPRIO, J. & PARTONEN, T. 2014. Long-term consistency of diurnal-type preferences among men. *Chronobiology international*, 31, 182-188.
- BROWN, S. A., TAPERT, S. F., TATE, S. R. & ABRANTES, A. M. 2000. The role of alcohol in adolescent relapse and outcome. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32, 107-115.
- BULUT, M., SAVAŞ, H. A., CANSEL, N., SELEK, S., KAP, Ö., YUMRU, M. & VİRİT, O. 2006. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI BİRİMİNE BAŞVURAN HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ. *Journal of Dependence*, 7, 65-70.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS III, C. F., KUPFER, D. J., THORPY, M. J., BIXLER, E., MANFREDI, R., KALES, A., VGONTZAS, A., STEPANSKI, E. & ROTH, T. 1994. Clinical diagnoses in 216

- insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep*, 17, 630-637.
- CAIRNEY, S., N, O. C., DINGWALL, K. M., MARUFF, P., SHAFIQ-ANTONACCI, R., CURRIE, J. & CURRIE, B. J. 2013. A prospective study of neurocognitive changes 15 years after chronic inhalant abuse. *Addiction*, 108, 1107-14.
- CAREK, P. J., LAIBSTAIN, S. E. & CAREK, S. M. 2011. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 41, 15-28.
- CASTAÑEDA, T. R., DE PRADO, B. M., PRIETO, D. & MORA, F. 2004. Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *Journal of pineal research*, 36, 177-185.
- CASTELLANOS, D. & THORNTON, G. 2012. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract*, 18, 86-93.
- CHAKRAVORTY, S., VANDREY, R. G., HE, S. & STEIN, M. D. 2018. Sleep Management Among Patients with Substance Use Disorders. *Medical Clinics*, 102, 733-743.
- CHAN, Y.-F., DENNIS, M. L. & FUNK, R. R. 2008. Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment*, 34, 14-24.
- CHEN, C.-Y., LOGAN, R. W., MA, T., LEWIS, D. A., TSENG, G. C., SIBILLE, E. & MCCLUNG, C. A. 2016a. Effects of aging on circadian patterns of gene expression in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113, 206-211.
- CHEN, T., ZHONG, N., DU, J., LI, Z., ZHAO, Y., SUN, H., CHEN, Z., JIANG, H. & ZHAO, M. 2019. Polydrug use patterns and their impact on relapse among heroin-dependent patients in Shanghai, China. *Addiction*, 114, 259-267.
- CHEN, W., LIU, P., VOLKOW, N. D., PAN, Y. & DU, C. 2016b. Cocaine attenuates blood flow but not neuronal responses to stimulation while preserving neurovascular coupling for resting brain activity. *Mol Psychiatry*, 21, 1408-16.
- COONEY, G. M., DWAN, K., GREIG, C. A., LAWLOR, D. A., RIMER, J., WAUGH, F. R., MCMURDO, M. & MEAD, G. E. 2013. Exercise for depression. *Cochrane database of systematic reviews*.
- CORNELIUS, J. R., MAISTO, S. A., POLLOCK, N. K., MARTIN, C. S., SALLIUM, I. M., LYNCH, K. G. & CLARK, D. B. 2003. Rapid relapse generally follows treatment for substance use disorders among adolescents. *Addictive behaviors*, 28, 381-386.
- CORTES, J. A., GOMEZ, G., EHNERD, C., GURNSEY, K., NICOLAZZO, J., BRADBERRY, C. W. & JEDEMA, H. P. 2016. Altered activity-based sleep measures in rhesus monkeys following cocaine self-administration and abstinence. *Drug and alcohol dependence*, 163, 202-208.
- CROUSE, J. J., LEE, R. S., WHITE, D., MOUSTAFA, A. A., HICKIE, I. B. & HERMENS, D. F. 2018. Distress and sleep quality in young amphetamine-type stimulant users with an affective or psychotic illness. *Psychiatry research*, 262, 254-261.
- ÇAKMAK, D. & EVREN, C. 2006. Madde Kullanım Bozuklukları. *İstanbul: Özgül Matbaacılık*, 33-62.
- DE LUCA, M. A. & FATTORE, L. 2018. Therapeutic Use of Synthetic Cannabinoids: Still an Open Issue? *Clin Ther*.
- DECKER, K. P., PEGLOW, S. L., SAMPLES, C. R. & CUNNINGHAM, T. D. 2017. Long-term outcomes after residential substance use treatment: Relapse, morbidity, and mortality. *Military medicine*, 182, e1589-e1595.
- DELUCCHI, K. L., SIMON, A. H. K. & WEISNER, C. 2012. Remission from alcohol and other drug problem use in public and private treatment samples over seven years. *Drug and alcohol dependence*, 124, 57-62.

- DONG, L., BILBAO, A., LAUCHT, M., HENRIKSSON, R., YAKOVLEVA, T., RIDINGER, M., DESRIVIERES, S., CLARKE, T. K., LOURDUSAMY, A., SMOLKA, M. N., CICHON, S., BLOMEYER, D., TREUTLEIN, J., PERREAU-LENZ, S., WITT, S., LEONARDI-ESSMANN, F., WODARZ, N., ZILL, P., SOYKA, M., ALBRECHT, U., RIETSCHER, M., LATHROP, M., BAKALKIN, G., SPANAGEL, R. & SCHUMANN, G. 2011. Effects of the circadian rhythm gene period 1 (per1) on psychosocial stress-induced alcohol drinking. *Am J Psychiatry*, 168, 1090-8.
- DRUMMOND, D. C. 2001. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 96, 33-46.
- DSM-II 1975. *DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association.
- DSM-III 1981. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III*, American Psychiatric Association.
- DSM-IV-TR 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* Author. Washington, DC.
- DSM-IV 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- DSM-V 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*, American Psychiatric Pub.
- DSM 1952. *Diagnostic and statistical manual: mental disorders*, American Psychiatric Assn., Mental Hospital Service.
- EMCDDA. 2017. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Turkey Country Drug Report 2017* [Online]. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4502/TD0116924ENN.pdf>.
- EMCDDA. 2018. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Statistical Bulletin 2018 — treatment demand* [Online]. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/indexEN.html>.
- EMCDDA & TÜBİTAK. 2012. *EMCDDA 2012 ULUSAL RAPORU (2011 Verileri), TÜRKİYE UYUŞTURUCU VE UYUŞTURUCU BAĞIMLILIĞI İZLEME MERKEZİ (TÜBİTAK)* [Online]. Available: <http://www.sck.gov.tr/oecd/2012%20T%C3%BCrkiye%20Uyu%C5%9Fturucu%20Raporu.pdf>.
- EMILIEN, G. & MALOTEAUX, J.-M. 2014. Circadian system and sleep anomaly in depression. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 16, 18-23.
- ERNST, T., CHANG, L., OROPILLA, G., GUSTAVSON, A. & SPECK, O. 2000. Cerebral perfusion abnormalities in abstinent cocaine abusers: a perfusion MRI and SPECT study. *Psychiatry Res*, 99, 63-74.
- EVERY-PALMER, S. 2011. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*, 117, 152-7.
- EVREN, C. & ÇAKMAK, D. 2001. Madde Kullananların özellikleri: 2000 Yılına ait AMATEM'e yatan hasta verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam*, 14, 142-149.
- EVREN, C., DURKAYA, M., DALBUDAK, E., ÇELİK, S., ÇETİN, R. & ÇAKMAK, D. 2010. Erkek alkol bağımlılarında depresme ile ilişkili etkenler: 12 aylık takip çalışması. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 23, 92-99.
- FALCÓN, E. & MCCLUNG, C. A. 2009. A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology*, 56, 91-96.
- FARES, S., HERMENS, D. F., NAISMITH, S. L., WHITE, D., HICKIE, I. B. & ROBILLARD, R. 2015. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int*, 32, 1183-91.

- FESTINGER, D. S., RUBENSTEIN, D. F., MARLOWE, D. B. & PLATT, J. J. 2001. Relapse: Contributing factors, causative models, and empirical considerations.
- FITCH, T. E. & ROBERTS, D. C. 1993. The effects of dose and access restrictions on the periodicity of cocaine self-administration in the rat. *Drug & Alcohol Dependence*, 33, 119-128.
- GASPAR-BARBA, E., CALATI, R., CRUZ-FUENTES, C. S., ONTIVEROS-URIBE, M. P., NATALE, V., DE RONCHI, D. & SERRETTI, A. 2009. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord*, 119, 100-6.
- GAU, S. S.-F., SHANG, C.-Y., MERIKANGAS, K. R., CHIU, Y.-N., SOONG, W.-T. & CHENG, A. T.-A. 2007. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *Journal of biological rhythms*, 22, 268-274.
- GEORGE, O. & KOOB, G. F. 2010. Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 35, 232-47.
- GIANNOTTI, F., CORTESI, F., SEBASTIANI, T. & OTTAVIANO, S. 2002. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res*, 11, 191-9.
- GINSBURG, B. C., LEVY, S. A. & LAMB, R. J. 2018. Nicotine as a discriminative stimulus for ethanol use. *Drug Alcohol Depend*, 182, 98-102.
- GRANDIN, L. D., ALLOY, L. B. & ABRAMSON, L. Y. 2006. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*, 26, 679-94.
- GREEN, A. I., TOHEN, M. F., HAMER, R. M., STRAKOWSKI, S. M., LIEBERMAN, J. A., GLICK, I. & CLARK, W. S. 2004. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*, 66, 125-35.
- GUERRERO, E. G., MARSH, J. C., CAO, D., SHIN, H.-C. & ANDREWS, C. 2014. Gender disparities in utilization and outcome of comprehensive substance abuse treatment among racial/ethnic groups. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 46, 584-591.
- GUO, H., BREWER, J. M., CHAMPHEKAR, A., HARRIS, R. B. S. & BITTMAN, E. L. 2005. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 3111-3116.
- GÜLEÇ, G., KÖŞGER, F. & EŞSIZOĞLU, A. 2015. DSM-5'te Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7, 448-460.
- HAMPP, G., RIPPERGER, J. A., HOUBEN, T., SCHMUTZ, I., BLEX, C., PERREAU-LENZ, S., BRUNK, I., SPANAGEL, R., AHNERT-HILGER, G., MEIJER, J. H. & ALBRECHT, U. 2008. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol*, 18, 678-83.
- HART, C. L., HANEY, M., VOSBURG, S. K., COMER, S. D. & FOLTIN, R. W. 2005. Reinforcing effects of oral  $\Delta$  9-THC in male marijuana smokers in a laboratory choice procedure. *Psychopharmacology*, 181, 237-243.
- HARVEY, A. G. 2011. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders? *Annu Rev Clin Psychol*, 7, 297-319.
- HASIN, D. S., O'BRIEN, C. P., AURIACOMBE, M., BORGES, G., BUCHOLZ, K., BUDNEY, A., COMPTON, W. M., CROWLEY, T., LING, W., PETRY, N. M., SCHUCKIT, M. & GRANT, B. F. 2013. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*, 170, 834-51.
- HASLER, B. P. & CLARK, D. B. 2013. Circadian misalignment, reward-related brain function, and adolescent alcohol involvement. *Alcohol Clin Exp Res*, 37, 558-65.
- HASLER, B. P., FORBES, E. E. & FRANZEN, P. L. 2014. Time-of-day differences and short-term stability of the neural response to monetary reward: a pilot study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 224, 22-27.

- HASLER, B. P., INSANA, S. P., JAMES, J. A. & GERMAIN, A. 2013. Evening-type military veterans report worse lifetime posttraumatic stress symptoms and greater brainstem activity across wakefulness and REM sleep. *Biol Psychol*, 94, 255-62.
- HASSAMAL, S., MIOTTO, K., WANG, T. & SAXON, A. J. 2016. A narrative review: the effects of opioids on sleep disordered breathing in chronic pain patients and methadone maintained patients. *The American journal on addictions*, 25, 452-465.
- HIDA, A., KITAMURA, S., KATAYOSE, Y., KATO, M., ONO, H., KADOTANI, H., UCHIYAMA, M., EBISAWA, T., INOUE, Y., KAMEI, Y., OKAWA, M., TAKAHASHI, K. & MISHIMA, K. 2014. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Scientific reports*, 4, 6309-6309.
- HIDALGO, M. P., CAUMO, W., POSSER, M., COCCARO, S. B., CAMOZZATO, A. L. & CHAVES, M. L. 2009. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63, 283-90.
- HISLI, N. 1989. Beck depresyon envanterinin universite ogrencileri icin gecerliligi, guvenilirliigi.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). *J. Psychol.*, 7, 3-13.
- HORNE, J. A. & OSTBERG, O. 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4, 97-110.
- HUFFMAN, J. W., DAI, D., MARTIN, B. R. & COMPTON, D. R. 1994. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4, 563-566.
- JAFFE, J. H. & JAFFE, A. B. 2004. Neurobiology of Opioids.
- JOHNSON, E. O. & BRESLAU, N. 2001. Sleep problems and substance use in adolescence. *Drug and alcohol dependence*, 64, 1-7.
- JOHNSTON, L., O'MALLEY, P., MIECH, R., BACHMAN, J. & SCHULENBERG, J. 2014. Monitoring the Future national results on drug use: 1975–2013: Overview. *Key Findings on Adolescent Drug Use*.
- JOHNSTON, L. D., O'MALLEY, P. M., BACHMAN, J. G. & SCHULENBERG, J. E. 2006. Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975-2005. Volume 1: Secondary School Students, 2005. NIH Publication No. 06-5883. *National Institute on Drug Abuse (NIDA)*.
- JULI, G. & JULI, L. 2015. Genetic of addiction: common and uncommon factors. *Psychiatr Danub*, 27 Suppl 1, S383-90.
- KANERVA, N., KRONHOLM, E., PARTONEN, T., OVASKAINEN, M. L., KAARTINEN, N. E., KONTTINEN, H., BROMS, U. & MANNISTO, S. 2012. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int*, 29, 920-7.
- KAPLAN, S. 2016. Textbook of psychiatry.
- KERVAN, C., FATSEAS, M., SERRE, F., TAILLARD, J., BELTRAN, V., LEBOUCHER, J., DEBRABANT, R., ALEXANDRE, J. M., DAULOUEDE, J. P., PHILIP, P. & AURIACOMBE, M. 2015. Association between morningness/eveningness, addiction severity and psychiatric disorders among individuals with addictions. *Psychiatry Res*, 229, 1024-30.
- KESSLER, R. C., MCGONAGLE, K. A., ZHAO, S., NELSON, C. B., HUGHES, M., ESHLEMAN, S., WITTCHEN, H. U. & KENDLER, K. S. 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 8-19.
- KITAMURA, S., HIDA, A., WATANABE, M., ENOMOTO, M., ARITAKE-OKADA, S., MORIGUCHI, Y., KAMEI, Y. & MISHIMA, K. 2010. Evening preference is related to the incidence of



- depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int*, 27, 1797-812.
- KIVELA, L., PAPADOPOULOS, M. R. & ANTYPAN, N. 2018. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr Sleep Med Rep*, 4, 94-103.
- KNAPEN, J., VANCAMPFORT, D., MORIËN, Y. & MARCHAL, Y. 2015. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. *Disability and rehabilitation*, 37, 1490-1495.
- KOOB, G. F. 2004. Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. *Nebr Symp Motiv*, 50, 1-18.
- KOOB, G. F., KANDEL, D. & VOLKOW, N. D. 2008. Pathophysiology of Addiction. *Psychiatry*.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. 1997. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-8.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. 2008. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 59, 29-53.
- KOSOBUD, A. E., GILLMAN, A. G., LEFFEL, J. K., PECORARO, N. C., REBEC, G. & TIMBERLAKE, W. 2007. Drugs of abuse can entrain circadian rhythms. *The Scientific World Journal*, 7, 203-212.
- LAMONT, E. W., LEGAULT-COUTU, D., CERMAKIAN, N. & BOIVIN, D. B. 2007. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 9, 333-42.
- LANGFORD, A. M. & BOLTON, J. R. 2018. Synthetic cannabinoids: Variety is definitely not the spice of life. *J Forensic Leg Med*, 59, 36-38.
- LÁZÁR, A. S., SLAK, A., LO, J. C.-Y., SANTHI, N., VON SCHANTZ, M., ARCHER, S. N., GROEGER, J. A. & DIJK, D.-J. 2012. Sleep, Diurnal Preference, Health, and Psychological Well-being: A Prospective Single-Allelic-Variation Study. *Chronobiology International*, 29, 131-146.
- LEE, J. H., KIM, I. S., KIM, S. J., WANG, W. & DUFFY, J. F. 2011. Change in individual chronotype over a lifetime: a retrospective study. *Sleep Medicine Research*, 2, 48-53.
- LEMMER, B. 2009. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int*, 26, 1019-68.
- LEMOINE, P., ZAWIEJA, P. & OHAYON, M. M. 2013. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res*, 47, 1095-8.
- LEVANDOVSKI, R., DANTAS, G., FERNANDES, L. C., CAUMO, W., TORRES, I., ROENNEBERG, T., HIDALGO, M. P. & ALLEBRANDT, K. V. 2011. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*, 28, 771-8.
- LIN, Y. H. & GAU, S. S. 2013. Association between morningness-eveningness and the severity of compulsive Internet use: the moderating role of gender and parenting style. *Sleep Med*, 14, 1398-404.
- LOGAN, R. W., WILLIAMS III, W. P. & MCCLUNG, C. A. 2014. Circadian rhythms and addiction: Mechanistic insights and future directions. *Behavioral neuroscience*, 128, 387.
- LOPES-ROSA, R., KESSLER, F. P., PIANCA, T. G., GUIMARAES, L., FERRONATO, P., PAGNUSSAT, E., MOURA, H., PECHANESKY, F. & VON DIEMEN, L. 2017. Predictors of early relapse among adolescent crack users. *J Addict Dis*, 36, 136-143.
- LÜSCHER, C. 2013. Drug-evoked synaptic plasticity causing addictive behavior. *Journal of Neuroscience*, 33, 17641-17646.
- LYNCH, W. J., GIRGENTI, M. J., BRESLIN, F. J., NEWTON, S. S. & TAYLOR, J. R. 2008. Gene profiling the response to repeated cocaine self-administration in dorsal striatum: a focus on circadian genes. *Brain Res*, 1213, 166-77.

- LYNSKEY, M. T., HEATH, A. C., BUCHOLZ, K. K., SLUTSKE, W. S., MADDEN, P. A., NELSON, E. C., STATHAM, D. J. & MARTIN, N. G. 2003. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *Jama*, 289, 427-433.
- MANEV, H. & UZ, T. 2006. Clock genes: influencing and being influenced by psychoactive drugs. *Trends in pharmacological sciences*, 27, 186-189.
- MAUKONEN, M., KANERVA, N., PARTONEN, T., KRONHOLM, E., KONTTINEN, H., WENNMAN, H. & MANNISTO, S. 2016. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiol Int*, 33, 972-81.
- MCCANN, U. D. & RICAURTE, G. A. 2007. Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *ScientificWorldJournal*, 7, 231-8.
- MCCLUNG, C. A. 2007. Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 114, 222-232.
- MCKIM, W. A. & HANCOCK, S. D. 2007. *Drugs and behavior: An introduction to behavioral pharmacology*, Prentice Hall New Jersey.
- MERIKANTO, I., KRONHOLM, E., PELTONEN, M., LAATIKAINEN, T., LAHTI, T. & PARTONEN, T. 2012. Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int*, 29, 311-7.
- MERIKANTO, I., KRONHOLM, E., PELTONEN, M., LAATIKAINEN, T., VARTIAINEN, E. & PARTONEN, T. 2015. Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord*, 188, 143-8.
- MOKSNES, U. K., MOLJORD, I. E., ESPNES, G. A. & BYRNE, D. G. 2010. The association between stress and emotional states in adolescents: The role of gender and self-esteem. *Personality and Individual Differences*, 49, 430-435.
- MONTELEONE, P., MARTIADIS, V. & MAJ, M. 2011. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 1569-74.
- MONTPLAISIR, J. E. & GODBOUT, R. E. Sleep and biological rhythms: Basic mechanisms and applications to psychiatry. Based on proceedings of the 10th symposium of the Centre de recherche en sciences neurologiques, Université de Montréal., 1990. Oxford University Press.
- MSI, M. S. I. 2013. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- NAKADE, M., TAKEUCHI, H., KUROTANI, M. & HARADA, T. 2009. Effects of meal habits and alcohol/cigarette consumption on morningness-eveningness preference and sleep habits by Japanese female students aged 18–29. *Journal of physiological anthropology*, 28, 83-90.
- NASCIMENTO, N. F., CARLSON, K. N., AMARAL, D. N., LOGAN, R. W. & SEGGIO, J. A. 2015. Alcohol and lithium have opposing effects on the period and phase of the behavioral free-running activity rhythm. *Alcohol*, 49, 367-376.
- NATALE, V. & CICOGNA, P. 2002. Morningness-eveningness dimension: is it really a continuum? *Personality and Individual Differences*, 32, 809-816.
- NATALE, V. & DI MILIA, L. 2011. Season of birth and morningness: comparison between the northern and southern hemispheres. *Chronobiol Int*, 28, 727-30.
- NG, T. H., CHUNG, K. F., HO, F. Y., YEUNG, W. F., YUNG, K. P. & LAM, T. H. 2015. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 20, 46-58.
- NIDA. 2012. *Comorbidity* [Online]. Available: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/comorbidity>.

- NIDA. 2018. *Comorbidity: Substance Use Disorders and Other Mental Illnesses*. [Online]. Available: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/comorbidity-substance-use-disorders-other-mental-illnesses>
- OLSEN, R. H., ALLEN, C. N., DERKACH, V. A., PHILLIPS, T. J., BELKNAP, J. K. & RABER, J. 2013. Impaired memory and reduced sensitivity to the circadian period lengthening effects of methamphetamine in mice selected for high methamphetamine consumption. *Behavioural brain research*, 256, 197-204.
- OZBURN, A. R., LARSON, E. B., SELF, D. W. & MCCLUNG, C. A. 2012. Cocaine self-administration behaviors in Clock $\Delta$ 19 mice. *Psychopharmacology*, 223, 169-177.
- ÖGEL, K. 2010. Alkol ve Madde Kullanım bozuklukları: Tani, Tedavi ve Önleme. *Yeniden Yayınları. İstanbul*.
- ÖGEL, K., ÇORAPÇIOĞLU, A., SİR, A., TAMAR, M., TOT, Ş., DOĞAN, O., OĞUZ, Ş., YENİLMEZ, Ç., BILICI, M. & TAMAR, D. 2004. Dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15, 112-118.
- ÖGEL, K., EKE, C., TANER, S. & EROL, B. 2005. İstanbul'da öğrencilerde riskli davranışlar araştırması. *Yeniden yayın*, 2003-2004.
- ÖGEL, K., EVREN, C., KARADAĞ, F. & GÜROL, T. 2012. Bağımlılık Profil İndeksi'nin (BAPİ) geliştirilmesi, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 23, 264-273.
- ÖNER, H., TAMAM, L., LEVENT, B. & ÖNER, S. 2002. Alkol bağımlı olan yatan hastalarda eksen I ve eksen II efltanları'nın değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 12, 14-22.
- ÖZDEMİR, P. G., SELVI, Y. & AYDIN, A. 2012. Dürtüsellik ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4, 293-314.
- ÖZTÜRK, M., ÖGEL, K., EVREN, C. & BILICI, R. 2019. *Bağımlılık: Tanı, Tedavi, Önleme*, Yeşilay Yayınları.
- ÖZTÜRK, M. O. & ULUŞAHİN, N. A. 2015. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*.
- PAINE, S. J., GANDER, P. H. & TRAVIER, N. 2006. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms*, 21, 68-76.
- PARK, C. I., AN, S. K., KIM, H. W., KOH, M. J., NAMKOONG, K., KANG, J. I. & KIM, S. J. 2015. Relationships between chronotypes and affective temperaments in healthy young adults. *J Affect Disord*, 175, 256-9.
- PARROTT, A. C. 2004. Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 234-41.
- PELES, E., SCHREIBER, S. & ADELSON, M. 2006. Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 82, 103-110.
- PERREAU-LENZ, S., VENGELIENE, V., NOORI, H. R., MERLO-PICH, E. V., CORSI, M. A., CORTI, C. & SPANAGEL, R. 2012. Inhibition of the casein-kinase-1-epsilon/delta prevents relapse-like alcohol drinking. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2121.
- PILLAI, V., KALMBACH, D. A. & CIESLA, J. A. 2011. A meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biol Psychiatry*, 70, 912-9.
- PRAT, G. & ADAN, A. 2011. Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiology International*, 28, 248-257.
- RANDLER, C. 2011. Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence. *J Genet Psychol*, 172, 302-8.
- RANDLER, C. & FRECH, D. 2009. Young people's time-of-day preferences affect their school performance. *Journal of Youth Studies*, 12, 653-667.

- REGIER, D. A., FARMER, M. E., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., KEITH, S. J., JUDD, L. L. & GOODWIN, F. K. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511-8.
- REINBERG, A. & ASHKENAZI, I. 2003. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin Neurosci*, 5, 327-42.
- REINBERG, A., TOUITOU, Y., LEWY, H. & MECHKOURI, M. 2010. Habitual moderate alcohol consumption desynchronizes circadian physiologic rhythms and affects reaction-time performance. *Chronobiol Int*, 27, 1930-42.
- REN, Z. Y., ZHANG, X. L., LIU, Y., ZHAO, L. Y., SHI, J., BAO, Y., ZHANG, X. Y., KOSTEN, T. R. & LU, L. 2009. Diurnal variation in cue-induced responses among protracted abstinent heroin users. *Pharmacol Biochem Behav*, 91, 468-72.
- RIGGS, P. D. 2003. Treating adolescents for substance abuse and comorbid psychiatric disorders. *Science & practice perspectives*, 2, 18-29.
- ROENNEBERG, T., KUEHNLE, T., JUDA, M., KANTERMANN, T., ALLEBRANDT, K., GORDIJN, M. & MERROW, M. 2007. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*, 11, 429-38.
- ROGERS, H. L. & REILLY, S. M. 2002. A survey of the health experiences of international business travelers: Part one—Physiological aspects. *AAOHN Journal*, 50, 449-459.
- ROSS, S. & PESELOW, E. 2012. Co-occurring psychotic and addictive disorders: neurobiology and diagnosis. *Clinical neuropharmacology*, 35, 235-243.
- SANTUCCI, K. 2012. Psychiatric disease and drug abuse. *Current Opinion in Pediatrics*, 24, 233-237.
- SCHULZ, P. 2007. Biological clocks and the practice of psychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9, 237-255.
- SCHULZ, P. & STEIMER, T. 2009. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*, 23 Suppl 2, 3-13.
- SCOTT, J. 2011. Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21 Suppl 4, S671-5.
- SCOTT, K. M., WELLS, J. E., ANGERMEYER, M., BRUGHA, T. S., BROMET, E., DEMYTTENAERE, K., DE GIROLAMO, G., GUREJE, O., HARO, J. M. & JIN, R. 2010. Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychological medicine*, 40, 1495-1505.
- SELVI, Y., AYDIN, A., ATLI, A., BOYSAN, M., SELVI, F. & BESIROGLU, L. 2011a. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. *Chronobiol Int*, 28, 170-5.
- SELVI, Y., BEŞİROĞLU, L. & AYDIN, A. 2011b. Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3.
- SHUMAY, E., FOWLER, J. S., WANG, G. J., LOGAN, J., ALIA-KLEIN, N., GOLDSTEIN, R. Z., MALONEY, T., WONG, C. & VOLKOW, N. D. 2012. Repeat variation in the human PER2 gene as a new genetic marker associated with cocaine addiction and brain dopamine D2 receptor availability. *Translational psychiatry*, 2, e86-e86.
- SKINSTAD, A. H. & SWAIN, A. 2001. Comorbidity in a clinical sample of substance abusers. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 27, 45-64.
- SMITH, M. A. & LYNCH, W. J. 2012. Exercise as a potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies. *Frontiers in psychiatry*, 2, 82.
- SOYKA, M., KRANZLER, H. R., VAN DEN BRINK, W., KRISTAL, J., MÖLLER, H.-J. & KASPER, S. 2011. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12, 160-187.

- SPANAGEL, R., PENDYALA, G., ABARCA, C., ZGHOUL, T., SANCHIS-SEGURA, C., MAGNONE, M. C., LASCORZ, J., DEPNER, M., HOLZBERG, D., SOYKA, M., SCHREIBER, S., MATSUDA, F., LATHROP, M., SCHUMANN, G. & ALBRECHT, U. 2005. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*, 11, 35-42.
- STAHL, S. M. 2013. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*, Cambridge university press.
- STAIGER, P. K., RICHARDSON, B., LONG, C. M., CARR, V. & MARLATT, G. A. 2013. Overlooked and underestimated? Problematic alcohol use in clients recovering from drug dependence. *Addiction*, 108, 1188-1193.
- STOWIE, A., AMICARELLI, M., PROSSER, R. & GLASS, J. 2015. Chronic cocaine causes long-term alterations in circadian period and photic entrainment in the mouse. *Neuroscience*, 284, 171-179.
- SUH, S., YANG, H. C., KIM, N., YU, J. H., CHOI, S., YUN, C. H. & SHIN, C. 2017. Chronotype Differences in Health Behaviors and Health-Related Quality of Life: A Population-Based Study Among Aged and Older Adults. *Behav Sleep Med*, 15, 361-376.
- TAILLARD, J., PHILIP, P., CHASTANG, J. F. & BIOULAC, B. 2004. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms*, 19, 76-86.
- TANTIMONACO, M., CECI, R., SABATINI, S., CATANI, M. V., ROSSI, A., GASPERI, V. & MACCARRONE, M. 2014. Physical activity and the endocannabinoid system: an overview. *Cellular and molecular life sciences*, 71, 2681-2698.
- TATE, S. R., WU, J., MCQUAID, J. R., CUMMINS, K., SHRIVER, C., KRENEK, M. & BROWN, S. A. 2008. Comorbidity of substance dependence and depression: Role of life stress and self-efficacy in sustaining abstinence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22, 47.
- TEAM, E. E. 2013. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction publishes the European Drug Report 2013: trends and developments. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*, 18.
- TENEGGI, V., TIFFANY, S. T., SQUASSANTE, L., MILLERI, S., ZIVIANI, L. & BYE, A. 2002. Smokers deprived of cigarettes for 72 h: effect of nicotine patches on craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 164, 177-87.
- TENEGGI, V., TIFFANY, S. T., SQUASSANTE, L., MILLERI, S., ZIVIANI, L. & BYE, A. 2005. Effect of sustained-release (SR) bupropion on craving and withdrawal in smokers deprived of cigarettes for 72 h. *Psychopharmacology (Berl)*, 183, 1-12.
- TERMAN, M. & TERMAN, J. S. 1975. Control of the rat's circadian self-stimulation rhythm by light-dark cycles. *Physiol Behav*, 14, 781-9.
- TONETTI, L., ADAN, A., CACI, H., DE PASCALIS, V., FABBRI, M. & NATALE, V. 2010. Morningness-eveningness preference and sensation seeking. *European Psychiatry*, 25, 111-115.
- TRINKOFF, A. M. & STORR, C. L. 1998. Work schedule characteristics and substance use in nurses. *American journal of industrial medicine*, 34, 266-271.
- TRIVEDI, M. H., GREER, T. L., GRANNEMANN, B. D., CHAMBLISS, H. O. & JORDAN, A. N. 2006. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *Journal of Psychiatric Practice*®, 12, 205-213.
- ULUSOY, M., SAHIN, N. H. & ERKMEN, H. 1998. the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of cognitive psychotherapy*, 12.
- UZBAY, İ. T. 2009. Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. *Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 5, 5-15.

- VEGA, W. A. & GIL, A. G. 2005. Revisiting drug progression: long-range effects of early tobacco use. *Addiction*, 100, 1358-1369.
- VELASQUEZ, K., MOLFESE, D. & SALAS, R. 2014. The role of the habenula in drug addiction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- VIGNESH, B. T., SINGH, A. K., MOHAN, S. K., MURTHY, S. & JOSHI, A. 2014. Association between socio-demographics and alcohol dependence among individuals living in an Indian setting. *Global journal of health science*, 6, 16-26.
- VIJAYAKUMAR, L., KUMAR, M. S. & VIJAYAKUMAR, V. 2011. Substance use and suicide. *Curr Opin Psychiatry*, 24, 197-202.
- VOLKOW, N. D. & MORALES, M. 2015. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162, 712-25.
- VOLKOW, N. D., WANG, G.-J., FOWLER, J. S., TOMASI, D. & TELANG, F. 2011. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 15037.
- WAHLER, E. A. & OTIS, M. D. 2014. Social stress, economic hardship, and psychological distress as predictors of sustained abstinence from substance use after treatment. *Substance use & misuse*, 49, 1820-1832.
- WALKER, R. J., CHRISTOPHER, A. N., WIETH, M. B. & BUCHANAN, J. 2015. Personality, time-of-day preference, and eating behavior: The mediational role of morning-eveningness. *Personality and Individual Differences*, 77, 13-17.
- WALTON, M. A., CASTRO, F. G. & BARRINGTON, E. H. 1994. The role of attributions in abstinence, lapse, and relapse following substance abuse treatment. *Addict Behav*, 19, 319-31.
- WEBB, I. C. 2017. Circadian Rhythms and Substance Abuse: Chronobiological Considerations for the Treatment of Addiction. *Curr Psychiatry Rep*, 19, 12.
- WEBB, I. C., BALTAZAR, R. M., WANG, X., PITCHERS, K. K., COOLEN, L. M. & LEHMAN, M. N. 2009. Diurnal variations in natural and drug reward, mesolimbic tyrosine hydroxylase, and clock gene expression in the male rat. *Journal of Biological Rhythms*, 24, 465-476.
- WEBB, I. C., LEHMAN, M. N. & COOLEN, L. M. 2015. Diurnal and circadian regulation of reward-related neurophysiology and behavior. *Physiology & behavior*, 143, 58-69.
- WEHR, T. A. 2018. Bipolar mood cycles associated with lunar entrainment of a circadian rhythm. *Translational Psychiatry*, 8, 151.
- WEINBERGER, A. H., PLATT, J., ESAN, H., GALEA, S., ERLICH, D. & GOODWIN, R. D. 2017. Cigarette smoking is associated with increased risk of substance use disorder relapse: a nationally representative, prospective longitudinal investigation. *The Journal of clinical psychiatry*, 78, e152.
- WHITEHURST, L. N., FOGLER, K., HALL, K., HARTMANN, M. & DYCHE, J. 2015. The effects of chronic marijuana use on circadian entrainment. *Chronobiology international*, 32, 561-567.
- WILLIAMSON, A., DARKE, S., ROSS, J. & TEESSON, M. 2006. The effect of persistence of cocaine use on 12-month outcomes for the treatment of heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 81, 293-300.
- WINSTOCK, A. R. & BARRATT, M. J. 2013. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend*, 131, 106-11.
- WIRZ-JUSTICE, A. 2006. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 21 Suppl 1, S11-5.
- WISE, R. A. 2009. Roles for nigrostriatal--not just mesocorticolimbic--dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci*, 32, 517-24.

- WITTMANN, M., DINICH, J., MERROW, M. & ROENNEBERG, T. 2006. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology international*, 23, 497-509.
- WITTMANN, M., PAULUS, M. & ROENNEBERG, T. 2010. Decreased psychological well-being in late 'chronotypes' is mediated by smoking and alcohol consumption. *Subst Use Misuse*, 45, 15-30.
- YUN, J.-A., AHN, Y.-S., JEONG, K.-S., JOO, E.-J. & CHOI, K.-S. 2015. The relationship between chronotype and sleep quality in Korean firefighters. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13, 201.
- ZEE, P. C. & MANTHENA, P. 2007. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 11, 59-70.
- ZHU, L. & ZEE, P. C. 2012. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*, 30, 1167-91.
- ZIMMERMANN, L. K. 2011. Chronotype and the transition to college life. *Chronobiol Int*, 28, 904-10.



# EKLER

## EK 1. ETİK ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 31/05/2018-E.7693



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/136  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 06.05.2018 tarihli 70 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Madde Kullanım Bozukluğu İle Takip Edilen Hastaların Kronotiplerinin Tedavi Seyrine Etkisi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

**Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER**  
Etik Kurulu Başkanı

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
31.05.2018.

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEL54C3AM>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr





## EK 2. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER VERİ FORMU

İlk görüşme tarih:

Tanı:

1. Adı Soyadı:				
2. Telefon:				
3. Yaş				
4. Cinsiyet: 1. K 2. E				
5. Çalışma Durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor				
6. Mesleği: 1. Çalışmıyor 2. Memur 3. İşçi 4. Serbest				
7. Öğrenim Durumu: 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite				
8. Medeni Hali: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Ayrı yaşıyor 5. Dul				
9. Çocuk Sayısı:.....				
10. Yaşadığı Yer: 1. Kırsal 2. Kentsel				
11. Yaşadığı Kişiler: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Yalnız				
12. Aylık gelir düzeyi: 1.yok 2.≤1600 3.1600-5000 4.≥5000				
13. Aylık harcama düzeyi: 1.≤1600 2.1600-5000 3.≥5000				
14. Aile yapısı: 1. Çekirdek 2. Geniş aile				
15. Fiziksel aktivite: 1. Yok 2. Var: haftada.....gün ..... süre				
16. Boy:..... cm Kilo:..... kg VKİ: ....				
17. Çay: .....bardak/gün 15a. Kahve: .....fincan/gün				
18. Kronik Hastalık: 1. Yok 2. Var: 16a. ....				
19. Sigara: 1. Yok 2. Var: 17a. 1. Bir paketten az 2. Bir paket fazla 3. Bir-iki paket 4. İki paketten fazla				
20. Sigara başlama yaşı:.....				
21. Madde başlama yaşı: ....				
22. Hangi madde ile başladı:.....				
23. Nasıl bir ortam: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice				
24. Başlama nedeni: 1. Stres giderici 2. Ağrı giderici 3. Kokusundan Hoşlanma 4.Keyif verici 5. Arkadaş Ortamında 6. Aldatılarak 7. Merak				
25. Madde kullanma süresi: .....yıl (.....ay)				
26. Düzenli ve yoğun olarak almaya başladığı yaş:.....				
27. Kullandığı maddeler:				
1. Esrar	2. Bonzai	3. Jamaika	4. Ekstazi	
5. Uçucu (tiner, bali)	6. Opiyat (eroın, morfin, kodein)	7. Kokain	8. Crack (taş)	
9. BZD	10. Amfetamin (captagon, ICE)	11. LSD	12. Sihirli mantar	
13. Diğer: 25a. ....				
28. Madde kullanım sıklığı: 1.ayda <3 defa 2.Haftada 1-5				

3.Hemen her gün	
29. Günlük kullandığı miktarı: ( ..... ) gün içinde ne sıklıkta kullandığı? 27a. 1. Günün tamamına yakını madde etkisinde 2. Günün büyük kısmı madde etkisinde 3. Madde etkisinde olan dönem ayık dönemden daha az 4. Günün az bir kısmı madde etkisinde 5. Maddeyi her gün kullanmıyor	
30. Kullanma koşulları:	1. Yalnız      2. Arkadaş ortamı
31. Madde kullanım yolu:	1. İnhalasyon    2. İV      3. Oral      4.Sigara
32. Şimdiye kadar madde kullandığınız süre boyunca kaç kez yoksunluk(***) yaşadınız? a) Hemen her gün b) Haftada 3 defa c) Haftada 1 defa d) Ayda 3 ya da 2 e) Ayda 1 f) Hiç	
33. Daha önce tedaviye başvurdu mu: defa:	1. Evet: 33a. Kaç defa:.....    33b. 1. Yatış var kaç 2. Yatış yok 2. Hayır
34. Tedaviye başvurma motivasyonu:	1. Aile      2. Kendi
35. En fazla madde almadığı dönem:...../ay Kendi Tedavi ile	35a. Nasıl bırakmış: 2. 3.
36. En son ne zaman madde aldı:	
37. Denetim serbestlik tedbiri:	1. Yok 2. Var: 36a. Kaç defa:.....
38. 1. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok	
39. 2. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok	
40. Madde etkisinde suç işleme: 1. Yok 2. Var: 39a. Ceza süresi:..... Yıl (.....ay)	
41. Özkıyım girişimi:	1. Yok      2. Var: 40b. Kaç defa:.....
42. Ek Psikiyatrik Hastalık (DSM-V): 1. Yok    2. MD      3. Anksiyeteboz.    4.BPB 5.OKB    6.Yemeboz.    7.Diğer .....	

43. Şu an kullandığı ilaçlar: 1. Yok 2. Var

Sertralin:
Fluoksetin:
Essitalopram:
Sitalopram:
Paroksetin:
Fluvoksamin:
Venlafaksin:
Duloksetin:
Milnasipram:
Mirtazapin:
Mianserin:
Reboksetin:
Trazodon:
Bupropiyon:
Agomelatin:
Amitriptilin:

Risperidon:
Olanzapin:
Paliperidon:
Ketiapin:
Klozapin:
Amisülpirid:
Sülpirid:
Aripirazol:
Haloperidol:
Klorpromazin:
Zuklopentiksol:

Karbamezepin:
Valproat:
Lityum:
Lamotrijin:

Suboxone
akamprosate

Diazepam:
Lorazepam:
Klonazepam:
Alprazolam:

Diğer: :.....
---------------

44. Son 1 ay içinde vardiyalı işte çalışma: 1. Yok 2. Var

45. İdrar madde: yok var: negatif pozitif

İkinci görüşme tarih:

Merhaba daha önce sizle görüşmüştük ve bazı testler doldürmüştünüz. Madde kullanımı ile ilgili size birkaç soru soracağım. Anlamadığınız tekrar etmemi istediğiniz yer olursa tekrar edebilirim.

46. Halen madde kullanıyor musunuz? 1. Hayır  
2. evet.....Taburculuk ya da  
tedaviden ne kadar sonra başladınız?...../ay

47. Madde kullanımı remisyon durumu:

1. Prolapse ( tekrar madde kullanmayı düşünme, madde kullanmak ile ilgili olumlu düşünceler)
2. Erken relaps-Slip-Kayma (madde tekrar alma ilk girişimi)
3. Kısmi relaps-Lapse (bu ilk girişiminin bir kaç kez devam etmesidir)
4. Tam relapse (yoğun biçimde tekrar başlama)
5. İlk görüşmeden bu yana hiç madde kullanmamış

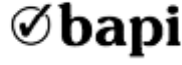
48. Vardiyalı işte çalışma durumu: 1.yok 2.var

\*\*\*

Kannabis yoksunluğu	Bırakıldıktan 1 hafta sonra <ul style="list-style-type: none"><li>• Kolay kızma, öfke, saldırganlık</li><li>• Sinirlilik ya da bunaltı</li><li>• Uyku sorunu</li><li>• Yeme isteğinde azalma ya da kilo verme</li><li>• Huzursuzluk</li><li>• Çökkün duygudurum</li><li>• Karın ağrısı, sarsılma/titreme, terleme, ateş, ürperme ya da başağrısı</li></ul>
---------------------	--

Opiyat yoksunluğu	Opiyat kullanımının bırakılmasından dklar ya da birkaç gün içinde <ul style="list-style-type: none"><li>• Disforiduygudurumu</li><li>• Bulantı ve kusma</li><li>• Kas sızıları</li><li>• Göz yaşı akması ya da burun akması</li><li>• Midriyazis, piloereksiyon ya da terleme</li><li>• İshal</li><li>• Esneme</li><li>• Ateş</li><li>• Uykusuzluk</li></ul>
Kaygı giderici, dinginleştirici yoksunluğu	Bırakılmasından birkaç saatle birkaç gün arasında değişen süre aralığından sonra <ul style="list-style-type: none"><li>• Otonom aşırı etkinlik(terleme, kaplı hızı&gt;100)</li><li>• El titremesi</li><li>• Bulantı ya da kusma</li><li>• Gelip geçici görsel, dokunsal ya da duyuşal varsanılar ya da yanılışmalar</li><li>• Ruhsal-devinsel ajitasyon</li><li>• Bunaltı</li><li>• Grand mal nöbetler</li></ul>
Uyarıcı yoksunluğu	Bırakılmasından birkaç saatle birkaç gün arasında değişen <ul style="list-style-type: none"><li>• Disforiduygudurumu</li><li>• Canlı hoş olmayan düşler</li><li>• Uykusuzluk ya da aşırı uyku</li><li>• Yeme isteğinde artma</li><li>• Ruhsal devinsel yavaşlama ya da ajitasyon</li></ul>

### EK 3. BAĞIMLILIK PROFİL İNDEKSİ UYGULAYICI FORMU (BAPİ-U)



#### UYGULAYICI FORMU

Soruları sormadan önce eğer varsa açıklamaları yapın.

İtalik olan yazılar uygulayıcı için gerekli bilgileri içerir.

Sorularda yer alan [madde] sözcüğü kişinin cezaevinde bulunmadan önceki son dönemde içinde kullanmayı daha çok tercih ettiği maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak kullandığı madde neyse, sorularda onu [madde] sözcüğü yerine koyunuz.

Örneğin...

"[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" yerine alkol içiyorsa "Alkol kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" veya esrar içiyorsa "Esrar kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" biçiminde okuyun.

Öncelikle yanıtın "hiçbir zaman" veya "neredeyse her zaman" seçeneğine uyup uymadığını kontrol edin. Eğer her ikisine de uymuyorsa o takdirde "bazen" seçeneğini işaretleyiniz. Yanıt "hayır" ise "hiçbir zaman" seçeneğini işaretleyiniz

A. Uygulayan görüşmecinin adı soyadı:

Tarih:

I Adınız soyadınız [.....]

II Doğum tarihiniz [.....]

III Cinsiyetiniz?

① Kadın ② Erkek

IV Eğitiminiz?

① Okur yazar ② İlkokulu bitirmiş ③ Ortaokulu bitirmiş ④ Liseyi bitirmiş ⑤ Üniversiteyi bitirmiş

V Medeni durumunuz?

① Evli ② Bekar ③ Ayrı ④ Boşanmış ⑤ Dul ⑥ Diğer

VI Çocuğunuz var mı?

① Evet ② Hayır

VII Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?

① Evet ② Hayır

→ Şimdi size bağımlılık yapan maddelerle ilgili bazı sorular soracağım.

Burada bulunmadan önceki son bir yılınızı düşünerek içinde aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

		Hiç veya ayda 3 kezden fazla değilse	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1	Ne sıklıkla alkol kullanıyordunuz?	⓪	①	②
2	Ne sıklıkla esrar (marihuana, joint, gubar vb) kullanıyordunuz?	⓪	①	②
3	Ne sıklıkla ecstasy (ekstazi) kullanıyordunuz?	⓪	①	②
4	Ne sıklıkla eroin kullanıyordunuz?	⓪	①	②
5	Ne sıklıkla kokain kullanıyordunuz?	⓪	①	②
6	Ne sıklıkla taş (krak kokain) kullanıyordunuz?	⓪	①	②
7	Ne sıklıkla rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar kullanıyordunuz?	⓪	①	②
8	Ne sıklıkla uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb) kullanıyordunuz?	⓪	①	②
9	Ne sıklıkla akineton, tantum, xanax vb gibi çeşitli haplar kullanıyordunuz?	⓪	①	②
10	Ne sıklıkla metamfetamin, ice gibi amfetamin türevleri kullanıyordunuz?	⓪	①	②
11	Ne sıklıkla LSD, GHB gibi maddeler kullanıyordunuz?	⓪	①	②

→ Şimdi sayacağım hangisi sizin tercih maddeniz? Yani asıl kullanmayı sevdiğiniz, o varsa başkasını kullanmak istemeyeceğiniz hangisi?

Yukarıda kullandığımı söylediği maddeleri sayınız ve sorunuz

11b1	Alkol	<input type="checkbox"/>	11b7	Rohipnol, rivotril (roş)	<input type="checkbox"/>
11b2	Esrar (marihuana, joint, gubar vb)	<input type="checkbox"/>	11b8	Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb)	<input type="checkbox"/>
11b3	Ecstasy (ekstazi)	<input type="checkbox"/>	11b9	Akineton, tantum, xanax gibi haplar	<input type="checkbox"/>
11b4	Eroin	<input type="checkbox"/>	11b10	Metamfetamin, ice gibi amfetamin türevleri	<input type="checkbox"/>
11b5	Kokain	<input type="checkbox"/>	11b11	LSD, GHB gibi maddeler	<input type="checkbox"/>
11b6	Taş (krak kokain)	<input type="checkbox"/>			

		Hiçbir zaman	Bazen	Nereyeşe her zaman
	→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR YILI göz önüne alarak cevap veriniz. Yanıt kartını gösterin			
12	[Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı gibi problemleri yaşıyordunuz? <i>Gerekirse açıklayın: Burada film kopması derken, [madde] etkisindeyken yaptıklarınızı, söylediklerinizi...vs hatırlamadığınız zamanları kastediyoruz.</i>	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
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			
13	Kullandığımız [maddenin] miktarı giderek arttı mı?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
14	Aynı miktarda kullanmanıza rağmen, zaman içinde kullandığımız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
15	Kullandığımız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığımızda uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme gibi sorunlar ortaya çıktı mı?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
16	Kullandığımız [maddeyi] kestiğinizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığımız oldu mu?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
17	Planladığımızdan daha fazla [madde] kullandığımız oldu mu? Örneğin az içmeyi düşünüp fazla içtiğiniz veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullandığımız oldu mu?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
18	Kullandığımız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığımız oldu mu?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
19	[Maddeyi] bulmak, kullanmak veya ayılmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu? <i>Gerekirse açıklayın: Ne kadar zamanını, [maddeyi] düşünerek ya da [madde] ile uğraşarak geçiriyordun?</i>	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
20	[Madde] kullandığımız için aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler gibi hayatımızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
21	[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
22	[Madde] kullanmak eğitim/ iş hayatımızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
23	[Madde] kullanmak beden sağlığımızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
24	[Madde] kullanmak ruhsal sağlığımızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
25	[Madde] kullanmak sizi ekonomik açıdan olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ



→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR YILI göz önüne alarak cevap veriniz.		Hiçbir zaman	Bazen	Neredeyse her zaman
<i>Yanıt kartını gösterin</i>				
26	[Madde] kullanmak arkadaş veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
27	[Madde] kullanmak beklenmedik problemler yaşamınıza yol açtı mı? Örneğin; kavga, kaza, istenmeyen cinsel ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalık gibi sorunlar yaşadınız mı? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
28	[Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamınıza neden oldu mu? Örneğin; ehliyeti kaptırmak, maddeyle yakalanmak, karakola düşmek gibi sorunlarınız oldu mu? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
29	Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığımız zamanlar oldu mu? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
30	[Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığımız zamanlar oldu mu? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
31	Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor muydu? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR HAFTAYI göz önüne alarak cevap veriniz.		Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
<i>Yanıt kartını gösterin</i>				
32	[Madde] kullanmak ya da [madde] kullanmanın sizi iyi hissettireceği hakkında düşünüyor musunuz? Ne sıklıkta?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
33	[Madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyor musunuz? Ne sıklıkta?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
34	[Madde] ile karşılaştığımızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu? Ne sıklıkta? <i>Gerekirse açıklayın: [Madde] yakınımda bulunduğunda, mesela şu an burada olsa, [madde] kullanmaya direnmek sizin için zor olur mu? Ne sıklıkta?</i>	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
35	[Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz? Ne sıklıkta?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
36	[Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz? Ne sıklıkla?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ
37	[Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ

## EK 4. SABAHLILIK AKŞAMLILIK ÖLÇEĞİ (MEQ)

### MEQ – 1. KEZ DOLDURULACAK

Adınız (Baş harflerini yazabilirsiniz):  
Cinsiyetiniz: E ( ) K ( )

Yaşınız:  
Tarih:

#### ACIKLAMALAR:

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır; geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

#### SORULAR:

1.Sizin için en iyisi olacağını düşündüğünüzde, eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza kendiniz yapabiliş; olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak isterdiniz?

05      6:30      7:45      9:45      11:00      12:00  
<--- 5 ---> <--- 4 ---> <----- 3 -----> <----- 2 ---> <--- 1 --->

2.Sizin için en iyisi olacağını düşündüğünüzde, eğer akşam için planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza kendiniz yapabiliş; olsaydınız saat kaçta yatmak isterdiniz?

20      21:00      22:15      24:30      1:45      03:00  
<--- 5 ---> <--- 4 ---> <----- 3 -----> <----- 2 ---> <--- 1 --->

3.Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

Hiç bağımlı hissetmem      ( )> 4  
Çok az bağımlı hissedirim      ( )> 3  
Oldukça bağımlı hissedirim      ( )> 2  
Çok bağımlı hissedirim      ( )> 1

4.Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

Asla kolay gelmez      ( )> 4  
Çok kolay gelmez      ( )> 3  
Oldukça kolay gelir      ( )> 2  
Çok kolay gelir      ( )> 1

5.Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

Asla canlı hissetmem      ( )> 1  
Hafif canlı hissedirim      ( )> 2  
Oldukça canlı hissedirim      ( )> 3  
Çok canlı hissedirim      ( )> 4

6.Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?

Çok kötü      ( )> 1  
Oldukça kötü      ( )> 2  
Oldukça iyi      ( )> 3  
Çok iyi      ( )> 4

7.Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?

- Çok yorgun ( )-> 1  
Oldukça yorgun ( )-> 2  
Oldukça dinlenmiş ( )-> 3  
Çok dinlenmiş ( )-> 4

8.Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?

- Asla geç yatmam ( )-> 4  
1 saatten daha az geç yatarım ( )-> 3  
1-2 saat daha geç yatarım ( )-> 2  
2 saatten daha fazla gecikirim ( )-> 1

9.Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 7-8 arası olduğunu söyledi. En iyi performans elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleştirebileceğinizi düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleştireceğinizi düşünürüm ( )-> 4  
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 3  
Güç olacaktır ( )-> 2  
Çok güç olacaktır ( )-> 1

10.Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?

- 8 9:00 10:15 12:45 14:00 15:00  
<---5---> <---4---> <---3---> <---2---> <---1--->

11.Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığınızı düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performans gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması size uygun olur?

- Sabah 8:00-10:00 ( )-> 4  
Sabah 11:00-13:00 ( )-> 3  
Öğleden sonra 15:00-17:00 ( )-> 2  
Akşam 19:00-21:00 ( )-> 1

12.Gece saat 23.00de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?

- Hiç yorgun hissetmem ( )-> 0  
Çok az yorgun hissedirim ( )-> 2  
Oldukça yorgun ( )-> 3  
Çok fazla yorgun ( )-> 5

13.Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha erken yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerektiğini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?

- Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ( )->4  
Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ( )-> 3  
Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ( )-> 2  
Her zamankinden geç uyanırım ( )-> 1

14. Sabah 4-6 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?

- Nöbet bitene kadar yatmam ( )-> 1  
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ( )-> 2  
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestirim ( )-> 3  
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( )-> 4

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?

- Sabah 8:00-10:00 ( )-> 4  
Sabah 11:00-öğleden sonra 13:00 ( )-> 3  
Öğleden sonra 15:00-17:00 ( )-> 2  
Akşam 19:00-21:00 ( )-> 1

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22-23 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( )-> 1  
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 2  
Güç olacaktır ( )-> 3  
Çok güç olacaktır ( )-> 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı; işinizin ilginç bir iş olduğunu; severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 çalışma saati olarak hangi saatleri seçersiniz?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24  
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı  
<-----1-----> <-----5-----> <-----4-----> <-----3-----> <-----2-----> <-----1----->

18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24  
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı  
<-----1-----> <-----5-----> <-----4-----> <-----3-----> <-----2-----> <-----1----->

19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından 'sabah tipi' ve 'akşam tipi' şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

- Kesinlikle sabah tipi ( )-> 6  
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ( )-> 4  
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ( )-> 2  
Kesinlikle akşam tipi ( )-> 0

Teşekkürler

## EK 5. PİTTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ)

1

### PİTTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim: ..... Yaş: ..... Tarih: .....

#### Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı? .....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.  
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

- a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- b. Gece yansı veya sabah erkenden uyandınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- f. Aşırı derecede üşüdünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- h. Kötü rüyalar gördünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- i. Ağrı duydunuz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla



j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_.

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- |            |                |                 |             |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

a. Gürültülü horlama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınızı, lütfen belirtiniz.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

## EK 6. BECK DEPRESYON ENVANTERİ

### AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

**1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.**

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

**2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.**

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

**3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.**

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

**4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.**

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

**5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.**

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

**6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.**

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

**7- 0. Kendimden memnunum.**

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.

3. Kendimden nefret ediyorum.

**8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.**

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

**9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

**10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**

1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

**11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.**

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

**12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.**

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

**13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.**

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

**14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.**

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

**15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.**

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

**16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.**

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.



2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

**17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.**

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

**18- 0. İştahım her zamanki gibi.**

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

**19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.**

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
  2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
  3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- Evet ..... Hayır .....

**20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.**

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

**21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.**

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

## EK 7. BECK ANKSİYETE

# Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Özlem AKÇAY CİNER  
Doğum yeri ve tarihi: 28/07/1989  
Uyruğu: TC  
Medeni durumu: Evli  
İletişim adresi ve telefonu: [ozlmakcay@gmail.com](mailto:ozlmakcay@gmail.com)  
Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD Uzmanlık Eğitimi 2015-2019  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2014  
Prof Dr İlhan Kılıçözlü Kırşehir Fen Lisesi 2003-2007  
Cumhuriyet İlköğretim Okulu 1995-2003

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Asistan Doktor: 2015-2019  
Pratisyen Hekim: 2014-2015

### IV- Mesleki Deneyimi

Zonguldak Kozlu Toplum Sağlığı Merkezi 2014-2015  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Asistan doktor

### V- Bilimsel İlgi Alanları

#### Makale:

Yazici, E., Mutu Pek, T., Guzel, D., Yazici, A. B., Akcay Ciner, O., & Erol, A. (2019). Klotho, vitamin D and homocysteine levels during acute episode and remission periods in schizophrenia patients. Nordic journal of psychiatry, 1-7.

Yazici, A. B., Ciner, O. A., Yazici, E., Cilli, A. S., Dogan, B., & Erol, A. (2019). Comparison of vitamin B12, vitamin D and folic acid blood levels in patients

with schizophrenia, drug addiction and controls. Journal of Clinical Neuroscience, 65, 11-16.

**Poster:**

Drug Use Patterns of İnpatients with Schizophrenia

Acute Psychosis Followed by One Dose of Pseudoephedrine Hydrochloride

Psychosis at an older age and arachnoid cyst

Electroconvulsive therapy in a pregnant bipolar affective disorder patient: a case report

Does Pisa syndrome develop with atypical antipsychotic use? Paliperidone as a probable trigger

Cotard syndrome associated with psychotic depression: a case report

A different clinical presentation of anorexia nervosa: “food allergy”

A case with respiratory arrest under clozapine treatment

**Sözel bildiri:**

Klotho, vitamin D and homocysteine levels during acute episode and remission periods in patients with schizophrenia

**VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Katıldığı paneller (panelist olarak): 22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu, Perinatal Dönemde İlaç Dışı Tedavi Arayışları

**VIII- Diğer Bilgiler**

Bilişsel Davranışçı Terapi Kurumsal Eğitimi

Şema Terapi 42 Saatlik Eğitim Programı