

Opioid Kullanım Bozukluğu Tedavisinde Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Sitokin Düzeyleri ve Klinik Seyir Üzerine Etkileri



Pelin TAŞ DÜRMÜŞ¹, Mehmet Erdal VARDAR², Oktay KAYA³, Pınar TAYFUR⁴,
Necdet SÜT⁵, Selma Arzu VARDAR⁶

ÖZET

SUMMARY

Amaç: Opioid kullanım bozukluğu (OpKB) sınırlı tedavi seçeneklerine sahip biyolojik ve psikososyal bir bozukluktur. Bağımlılık tedavilerine ek olarak yapılan egzersiz uygulamalarının madde kullanımını azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada OpKB olan hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının kortizol, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), interferon gamma (IFN- γ), interlökin 17 (IL-17) düzeyleri ve klinik seyir üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Evaluation of the Effects of High Intensity Interval Training on Cytokine Levels and Clinical Course in Treatment of Opioid Use Disorder

Objective: Opioid use disorder (OpUD) is a biological and psychosocial disorder with limited treatment options. Addition of physical exercise to the pharmacological treatment has been proposed to be effective on reducing substance use and improving the quality of life. In this study we aimed to investigate the effects of a high-intensity interval training (HIIT) program on the serum levels of cortisol, insulin-like growth factor1 (IGF-1), interferon-gamma (IFN- γ), interleukin 17 (IL-17) and the clinical progress of inpatients with OpUD.

Yöntem: Araştırmamıza yatarak tedavi gören DSM-5 ölçütlerine göre OpKB tanı ölçütlerini karşılayan 22 erkek hasta dahil edilmiş ve 11 kişi egzersiz, 11 kişi kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrılarak çalışma yapılmıştır. Egzersiz grubuna 5 seans yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) programı uygulanmıştır. Grupların özelliklerini belirlemede sosyodemografik veri formu, Bağımlılık Profil İndeksi ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği kullanılmıştır. Klinik seyri değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve sonunda Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Madde Aşerme Ölçeği uygulanmıştır. Tedavinin 5. ve 21. günü kan alınarak kortizol, IGF-1, IFN- γ , IL-17 düzeyleri ölçülmüştür.

Method: Our study enrolled 22 male inpatients diagnosed with OpUD on the basis of the DSM-5 criteria. Two groups of 11 individuals were formed as the exercise (EG) and the control (CG) groups. The EG conducted 5 sessions of a HIIT. Participant data were collected with Sociodemographic Questionnaire, the Addiction Profile Index (API), and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). Also, the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and the Substance Craving Scale (SCS) were used before and after the treatment program in order to evaluate the clinical progress. Blood samples were collected on the 5th and the 21st days for estimation of the serum cortisol, IGF-1, IFN- γ and the IL-17 levels.

Bulgular: Grupların tedavi başlangıcı ve sonundaki Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Madde Aşerme Ölçeği puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında egzersiz grubunda anlamlı azalma saptanmıştır. Egzersiz ve kontrol grubu arasında kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. IGF-1 düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırma yapıldığında egzersiz yapan grupta istatistiksel açıdan anlamlı artma bulunmuştur. Gruplar arasında IFN- γ ve IL-17 düzeyleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Results: Comparison of the pre- and the post- treatment performances of the two groups on the HAM-D, the HAM-A and the SCS indicated a significant drop in the respective scores of the EG. Also, a significant increase was observed in the post-treatment IGF-1 level of the EG as compared to the CG. No differences were observed between the cortisol, IFN- γ and IL-17 levels of the EG and the CG.

Sonuç: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının depresif belirtilerde, anksiyete belirtilerinde ve madde isteğinde azalma sağladığı; IGF-1 düzeylerini artırdığı ancak kortizol, IFN- γ ve IL-17 düzeylerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu araştırmanın, eroin bağımlılığı tanısı ile tedavi gören hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının etkilerini vurgu yaparak bağımlılık tedavisi literatürüne katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Conclusion: HIIT resulted in significant reduction in the symptoms of depression, anxiety and substance craving, and increased the serum IGF-1 levels. HIIT did not change serum cortisol, IFN- γ and IL-17 levels. We believe this research will contribute to the literature on the treatment of opioid dependence by emphasising the effects of HIIT on patients treated for OpUD.

Anahtar Sözcükler: Bağımlılık, egzersiz, eroin, opioid, sitokin, kortizol

Keywords: Dependence, exercise, heroin, opioid, cytokine, cortisol

Geliş Tarihi: 11.07.2019, **Kabul Tarihi:** 08.12.2019, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 05.05.2020

¹Uzm., Besni Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Adıyaman. ²Prof., Trakya Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., ³Dr. Öğr. Üyesi, ⁴Diğer, ⁵Prof., Trakya Üniv. Tıp Fak., Fizyoloji Bl., ⁶Prof., Trakya Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik Bl., Edirne.

PTD: <https://orcid.org/0000-0001-6544-8445>, **MEV:** <https://orcid.org/0000-0002-5836-6174>, **OK:** <https://orcid.org/0000-0001-9639-8022>,

PT: <https://orcid.org/0000-0002-2825-0760>, **NS:** <https://orcid.org/0000-0001-6678-482X>, **SAV:** <https://orcid.org/0000-0002-1073-1718>

Dr. Mehmet Erdal Vardar, e-posta: erdalvardar@trakya.edu.tr

GİRİŞ

OpKB, topluma getirdiği yüksek maliyetler, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve kötü yaşam kalitesi ile bağlantılı olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur (Weinstock ve ark. 2012). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)'nin 2018 raporunda Avrupa Birliği'ndeki tüm uyuşturucu tedavi taleplerinin yaklaşık olarak % 36'sının opioid kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Aynı raporda Avrupa ülkelerinde 15-64 yaş arası bireylerde yüksek riskli opioid kullanımının ortalama yaygınlığının nüfusun % 0,4'ü olduğu, bu durumun 2016 yılında Avrupa'da 1,3 milyon yüksek riskli opioid kullanıcısı olduğu anlamına geldiği vurgulanmıştır. Edirne'de 8483 lise öğrencisinin dâhil edildiği bir araştırmada yaşam boyu eroin kullanım oranı % 0,2 bulunmuştur (Sönmez ve ark. 2016).

Günümüzde opiyat bağımlılığı tedavisinde metadon, buprenorfin, naltrekson, lofeksidin gibi farmakolojik tedavi seçenekleri ile motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi gibi tedaviler kullanılmaktadır (Butler ve Le Foll 2019, Mumba ve ark. 2018). Ancak mevcut tedavi seçeneklerine rağmen madde kullanım bozukluğu olan hastalarda tedaviden sonraki bir yıl içerisinde % 40-60 oranında yinelenme görülmektedir (McLellan ve ark. 2000). Bu nedenle, yinelenme oranını düşürmek, madde kullanımını azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için ek müdahalelere gereksinim vardır.

Egzersiz, bağımlılık sürecinin hem erken hem de geç aşamalarını etkileyen, ikincil yararları (obezite ve koroner kalp hastalıklarının önlenmesi gibi) sahip olan, bağımlılık tedavisi için ümit verici bir uygulamadır (Lynch ve ark. 2013). Kolay erişilebilir, esnek, uygun maliyetli, diğer tedavilere kolayca entegre edilebilir olması yanında farmakolojik tedaviye kıyasla düşük bir yan etki riskine sahip olması da avantaj sağlamaktadır (Thompson ve ark. 2018).

Egzersiz madde kullanımını azaltma üzerine olan etkileri tam olarak açıklanamasa da bu konuda bir takım görüşler öne sürülmüştür. Öne sürülen potansiyel etki mekanizmalarından en önemlileri; mezolimbik yolun aktivasyonunu sağlayarak ödül sistemini uyarması, striatal dopamin reseptör defisitlerinin iyileştirilmesi (Greenwood ve ark. 2011, Robertson ve ark. 2016) ve madde kullanım döngüsünü devam ettirebilecek depresyon ve anksiyete gibi eş tanı durumlarını azaltmasıdır (Beiter ve ark. 2016, Colledge ve ark. 2017). Egzersiz, davranışsal perspektif açısından da istek ve nüksü tetikleyebilecek hatırlatıcı faktörlerden kaçınmaya yardımcı olabilir (Linke ve ark. 2015). Aynı zamanda, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genini içeren beyin bölgelerinde kromatin yeniden şekillenmesi yoluyla beyin plastikliğini etkileyebilir (Gomez-Pinilla ve ark. 2011).

Araştırmacılar egzersizin fiziksel strese yol açarak hormonal ve immünolojik yanıtlar oluşturduğunu; bu yanıtın uygulanan egzersizin şiddeti ile ilişkili olarak baskılanma ya da aktivite

artışı yönünde olduğunu öne sürmüşlerdir (Polat ve Kasap 2003). Kortizol ve immün fonksiyon arasında bir bağlantı olduğu; hipotalamo-hipofizer ekseninin aktivasyonunun immünsupresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (de Wit ve ark. 2010). Madde bağımlılığı ve yoksunluk döneminde, immünolojik sisteminin fonksiyonu bozulmaktadır. Sitokinler, yoksunluk sendromundan etkilenen bağışıklık faktörlerinden biridir (Heidarianpour ve ark. 2016). IFN- γ proinflamatuvar sitokin olup viral enfeksiyonlara karşı direncin artmasını sağlar (Moldoveanu 2001). Wang ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan 18-45 yaş arası 65 OpKB olan hastanın dâhil edildiği bir çalışmada 12 haftalık yoksunluk sürecinin sonunda dahi IFN- γ seviyelerinin normal düzeye gelmediği gösterilmiştir. IL-17 de proinflamatuvar bir sitokindir. Fazla üretimi aşırı inflamasyon ve doku zedelenmesi ile sonuçlanabilmektedir (Gu ve ark. 2013). Yoğun bir egzersiz seansı, sitokin dengesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Tofighee ve ark. 2014). Egzersiz aynı zamanda IGF-1'in beyne alımını artırır. IGF-1, hücrelerin nöronal farklılaşmasını destekleyen ve hipokampal BDNF gen ekspresyonunu arttıran bir faktördür (Cotman 2002). Hayvan çalışmaları, fiziksel aktivitenin, BDNF ve IGF-1 tarafından düzenlenen nörosit neogenezi, uzun süreli potensiyalizasyon ve uzun süreli nöroplastiklik ile sonuçlandığını göstermiştir (Schiffer ve ark. 2009).

Egzersiz uygulamaları halen rutin bağımlılık tedavilerinde yer almamaktadır. Bazı kliniklerde bir takım fiziksel aktiviteler uygulanmaktadır. Ancak genel olarak bu aktiviteler yapılandırılmamış olup uygulanma sıklığı ve yoğunluğu net olarak bilinmemektedir (Flemmen ve ark. 2014). Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde uygulanması gereken egzersiz tipi, yoğunluğu, şiddeti, süresine dair belirsizlik bulunmaktadır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (High Intensity Interval Training-HIIT) kişinin maksimuma yakın efor sarf ederek kalp hızının % 80-100'ü arasında artırıldığı kısa, aralıklı yoğun aktivite dönemleri ile istirahat veya düşük yoğunluklu egzersiz dönemlerini birlikte içeren bir egzersiz tipidir (Kong ve ark. 2018). Aerobik egzersizlere kıyasla kısa zamanda verimli olması, aerobik kapasite ile beraber anaerobik kapasiteyi artırması nedeniyle ilgi görmüştür (Baynaz ve ark. 2017). Araştırmamızda OpKB hastalarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programı uygulamasının depresyon, anksiyete belirtileri, madde isteği ile kortizol, IGF-1, IFN- γ ve IL-17 düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Araştırmamızın örneklemini Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı AMATEM servisinde Şubat 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, DSM-5 tanı ölçütlerine göre opioid kullanım

bozukluğu tanı kriterlerini karşılayan 18-45 yaş arası erkek hastalar oluşturmuştur. Opioid ve tütün kullanım bozukluğu dışında tedavi gerektirecek psikiyatrik bozukluğu olanlar, çalışmanın yönergelerini anlamada zorluk oluşturabilecek bilişsel bozukluğu olanlar, hipertansiyonu ve/veya kalp hastalığı, dislipidemisi, kas-iskelet sistemi hastalığı, aktif enfeksiyonu olanlar, anne ya da babasında 55 yaş altında geçirilmiş kalp hastalığı olanlar ve Astrand testine göre VO₂ maks<20 ml/kg/dk olanlar araştırmamıza dâhil edilmemiştir. Araştırma süresince kliniğimize opiyat kullanım bozukluğu tanısı ile eroin kullanan 52 hastanın yatırılmış olup, 34 hasta yatarak tedavi sürecini tamamlamıştır. Ancak 1 hasta opiyat kullanım bozukluğuna ek olarak sentetik kannabinoid kullanım bozukluğunun mevcut olması, 1 hasta aktif enfeksiyonu olması, 1 hasta kardiyak operasyon öyküsü, 1 hasta hipertansiyon ve dislipidemisinin olması, 3 hasta Astrand testine göre VO₂ maks<20 ml/kg/dk olması, 2 hasta babasının 55 yaş altında kardiyak problemler geçirmiş olması nedeni ile ve 3 hasta da araştırmaya katılmayı istemediğinden araştırmaya alınmamıştır. Dâhil edilme ve dışlama kriterleri ile katılımcıların egzersiz öncesi bazal ölçümleri göz önünde bulundurularak araştırmaya 22 kişi dâhil edilmiş olup egzersiz programına katılım motivasyonlarına göre 11 kişi egzersiz grubu ve 11 kişi kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur.

Araştırmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından TÜTF-BAEK 2017/133 protokol numarası ile onaylanmıştır. Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2017/139 proje numarası ile desteklenmiştir.

Egzersiz Programı Öncesi Yapılan Bazal Performans Ölçümleri ve Değerlendirmeler

Araştırmamıza dahil edilen tüm katılımcıların detaylı bir şekilde anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Araştırma sonuçlarını değerlendirmede farklılık oluşmasını önlemek ve katılımcıların güvenliklerini sağlayabilmek amacıyla tedavi programının 3. gününde istirahat kan basıncı, istirahat elektrokardiyografisi, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ oranları ve sportif performansları spor fiziolojisi laboratuvarında değerlendirilmiştir. Opiyat yoksunluk belirtilerinin ilk 48 saatte yoğun olarak gözlenmesi sebebi ile ölçümler tedavinin 3. gününde yapılmaya başlanmıştır. Değerlendirme saatinden önceki son 2 saatte ağır bir yemekten, kafein ve nikotinden kaçınmaları istenmiştir.

Katılımcıların sportif performansı bisiklet ergometresinde (Monark 894-E, Sweden) yapılan Astrand testi ile incelenmiştir. Astrand testi; kalp hızının submaksimum düzeyde tutularak, kişinin 6 dakika boyunca kendisine uygun bir iş yükünde bisiklet egzersizi yapması ile maksimum oksijen tüketiminin (VO₂ maks.) indirekt olarak belirlendiği bir testtir. Test sürecinde katılımcılar 50 rpm'de 600 kpm/dk'lık yük ile 6 dakika bisiklet ergometresi testine tabi tutulup kalp atım

hızı devamlı olarak kaydedilmiştir (Polar 610i, Finland). Test sırasında katılımcılar ardışık kaydedilen kalp hızı değerleri arasındaki fark maksimum dört atım olana kadar ya da arka arkaya iki dakika aynı kalp hızını elde edene kadar bisiklet ergometre pedalını çevirmiştir. Test sonrasında Astrand-Rhyming nomogramından yararlanılarak VO₂ maks. değerleri (ml/kg/dk) hesaplanmıştır. Katılımcı testi sonlandırmak istediğinde veya maksimum kalp atım hızı 150 atım/dk'ya ulaştığında test sonlandırılmıştır (Astrand ve Ryhming 1954, Ersöz 1997, Saremi 2018).

Katılımcıların hastanede bulunduğu 21 günlük tedavi sürecinin 3. gününde Astrand testi ile VO₂ maks düzeyi belirlenmesini takiben, tedavinin 5. gününde ilk egzersiz uygulamasına başlanmıştır (Şekil 1).

Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Programının Uygulanması

Egzersiz protokolü spor fiziyojisi laboratuvarında bisiklet ergometre (Monark 894-E Vansbro, Sweden) ile ardışık üç Wingate anaerobik testi uygulanarak yapılmıştır (Bar-Or 1987). Wingate testinin uygulandığı yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programı, spor fiziyojisi laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmaya benzer şekilde, haftada iki kez ve birbirini takip etmeyen günlerde uygulanmıştır (Vardar ve ark. 2018). Ancak bu çalışmada yer alan katılımcıların aktif sporcu olmaması ve sigara kullanımları dikkate alınarak, iş yükü ve yüklenme periyodu sayısı, yukarıda belirtilen çalışmada kullanılanlardan daha az olacak şekilde, vücut ağırlığının kilogramı başına 0.050 kg ve üç tekrar olarak belirlenmiştir.

Egzersiz başlangıcında katılımcılar ısınma için 4 dakika boyunca 30 W ile pedal çevirmişlerdir. Yüklenme egzersizi sırasında; katılımcılar 30 sn süreyle yapabilecekleri en hızlı düzeyde pedal çevirmişler ve egzersiz sırasında sözel olarak motive edilmişlerdir. Yüklenme sonrasında, 4 dakika 30 W ile pedal çevirerek dinlenme uygulanmıştır. Her egzersiz seansı 30 sn yüklenme ve 4 dk dinlenme şeklinde 3 kez tekrarlanarak egzersiz programı uygulanmıştır. Katılımcılar her bir seans sonrası 3 gün dinlenme olacak şekilde 21 günlük tedavi süreci boyunca 5 seans egzersiz yaparak, egzersiz programını hastanede uygulanan tedavi süreciyle birlikte tamamlamışlardır.

Kan Örneklerinin Elde Edilmesi ve Analizi

Egzersiz programına dahil edilen grupta tedavinin 5. günü ilk egzersiz seansı öncesi ve tedavinin 21. günü son egzersiz seansından sonraki ilk 5 dakikada 5'er cc venöz kan örneği alınmıştır. Egzersiz programına dâhil edilmeyen grupta da tedavinin 5. ve 21. günü 5'er cc venöz kan örneği alınmıştır. Egzersiz seansları saat 10.00-11.00 arasında uygulanmış olup hem egzersiz grubunun hem de kontrol grubunun kan örnekleri bu saat aralığında alınmıştır. Araştırma sırasında alınan kan örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziyojisi

Laboratuvarı'nda 3000 G kuvvetinde 15 dk santrifüj edilerek ve -80 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri fizyoloji laboratuvarında IGF-1 (Elabscience, USA), INF- γ (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) ve IL-17 (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kit protokolüne göre çalışılmış; 450 nm dalga boyunda okutulmuş düzeyleri ölçülmüştür. Kortizol düzeyleri ise Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerine ilişkin bilgilerin kaydedilmesi amacıyla yazarlarca hazırlanan sosyodemografik veri formu kullanılmıştır. Bu form ile doğum yılı, medeni durum, eğitim süresi, çalışma durumu, sigara kullanımı, alkol, opioid, opioid dışı madde kullanımı, ek psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve tedavi sırasında kullanılan ilaçlar kaydedilmiştir. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastalara tedavinin 1. ve 21. gününde ölçümler uygulanmıştır.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ): Dürtüsellik yapısının değerlendirilmesinde kullanılan; plan yapmama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellik olarak üç alt boyutu olan, hastanın bildirimine dayalı bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında Güleç ve arkadaşları (2008) tarafından yapılmıştır.

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ): Bağımlılığın boyutlarını ve bağımlılığın şiddetini ölçen, bağımlılıkla ilgili olabilecek bazı ruhsal durumları ve kişisel özellikleri değerlendiren, 58 sorudan ve 11 alt ölçekten oluşan hastanın bildirimine dayalı bir soru formudur. Ögel ve arkadaşları (2015) tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

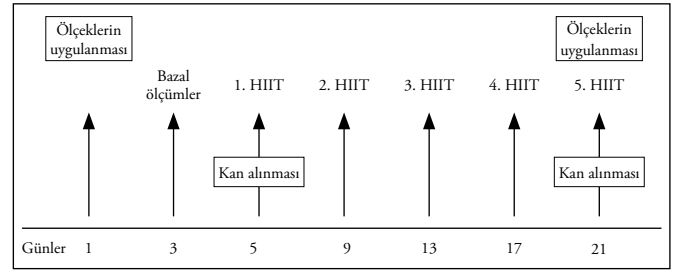
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D): Depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiş, 17 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. 14 puan ve üzeri depresyon belirteçidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A): Anksiyete semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş, 14 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Her madde 0-4 arasında puanlanır. 15 puan ve üstü majör anksiyete olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır.

Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ): Penn Alkol Aşerme Ölçeğinin alkol dışı madde kullanan bağımlılar için yapılan uyarlamasıdır. 5 maddeden oluşur ve her madde 0-6 arasında puanlanır. Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Evren ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

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



Şekil 1. Çalışmanın Günlere Göre Planı

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $27,1 \pm 6,2$ (en düşük 21, en yüksek 42) idi. Hastaların 15'i (%68,1) ilköğretim mezunu, 6'sı (%27,2) lise mezunuydu. Hastaların 3'ü (%13,6) evli, 19'u (%86,4) bekarı. Hastaların 10'u (%45,5) çalışıyor, 12'si (%54,5) de düzensiz çalışıyor ya da çalışmıyordu. Her iki grup yaş, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ değerleri ve Astrand skorları (ml/kg/dk) açısından benzerdi. Grupların antropometrik ölçümler ve Astrand skoru açısından karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların Yaş, Antropometrik Ölçümler ve Astrand Skoru Açısından Karşılaştırılması

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

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

Araştırmaya katılan 22 hastanın tamamı sigara kullanıyordu. Günlük sigara kullanım miktarı egzersiz grubunda 13,7±9,1 adet/gün iken kontrol grubunda 14,9±7,5 adet/gün idi. Egzersiz grubunda 3 kişi ve kontrol grubunda 3 kişi alkol de kullanıyordu. Alkol kullanan katılımcıların alkol kullanım sıklığı haftada 1 günden azdı. Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların tamamı AMATEM kliniğinde yatışları süresince buprenorfin-nalokson tedavisi kullanmışlardır. Tedavi süresince kullanılan ortalama buprenorfin dozu egzersiz grubunda 8,9±4,3 mg/gün, kontrol grubunda ise 12,9±6,0 mg/gün olarak saptandı. Her iki grup arasında tedavide kullanılan ortalama buprenorfin dozu açısından anlamlı fark yoktu. Buprenorfin-nalokson tedavisine ek olarak sedatif ilaç kullanımını değerlendirildiğinde egzersiz grubunda 3 kişinin (%27,3) ketiapin, 1 kişinin (%9,1) mirtazapin kullandığı, kontrol grubunda 7 kişinin (%63,6) ketiapin, 1 kişinin (%9,1) mirtazapin kullandığı bulundu. Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların Barratt Dürtüsellik Ölçeği ve Bağımlılık Profil İndeksi puanları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Her iki grupta tedavinin 1. ve 21. günü Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Madde Aşerme Ölçeği puanları benzer bulundu. Ancak egzersiz grubu ile kontrol grubu ölçek puanlarındaki değişim açısından Quade's Rank ANCOVA testi ile kıyaslandığında egzersiz grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı (p<0,05). Egzersiz ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sürecinde uygulanan ölçek puanları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Egzersiz ve kontrol grubundaki hastalarda tedavi başlangıcında ve sonunda kortizol, IGF-1, IFN-γ, IL-17 düzeyleri değerlendirilmiştir. Kortizol ile IFN-γ düzeyleri tedavi başlangıcında her iki grupta benzerdi. IGF-1 ve IL-17 düzeyleri ise tedavi başlangıcında egzersiz ile kontrol grubu arasında farklılık saptandı (p<0,05). Her iki grup tedavi başlangıcı ve

Tablo 2. Tedavi Sürecinde HAM-D, HAM-A ve MAÖ Puanlarında Değişimlerin Karşılaştırılması

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

#Mann-Whitney U testi; ##Quade's Rank ANCOVA testi; *p<0,05; HAM-D: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği; HAM-A: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği; MAÖ: Madde aşerme ölçeği.

Tablo 3. Tedavi Sürecinde Kortizol, IGF-1, IFN- γ, IL-17 Değerlerinde Değişimlerin Karşılaştırılması

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

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

sonundaki kan değerlerinde değişim açısından Quade's Rank ANCOVA testi ile kıyaslandığında egzersiz grubunda IGF-1 değerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artma saptanırken (p<0,05); kortizol, IFN-γ, IL-17 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tablo 3'te gösterilmiştir.

Egzersiz grubundaki 11 katılımcıdan 4 tanesi ilk seans sonrası egzersiz programından ayrıldı. Dört katılımcının ikisi kendi isteği ile ayrılmış olup bir kişi göğüs hastalıkları uzmanı tarafından beta agonist tedavi önerildiğinden bir kişi de egzersiz programından bağımsız olarak kas zedelenmesi geçirdiği için egzersiz grubundan çıkarıldı. Yedi kişi beş seanslık egzersiz programını tamamladı. Beş seans egzersiz yapan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında Hamilton depresyon ölçeği (p<0,001) ve Madde aşerme ölçeğinde (p=0,014) egzersiz grubunda anlamlı bir azalma saptanırken Hamilton Anksiyete Ölçeği'nde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,264). Kortizol düzeylerindeki değişim açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında beş seans egzersiz yapan grupta anlamlı artış saptandı (p=0,027). IGF-1 düzeylerindeki değişim açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,073). IFN-γ, IL-17 düzeylerindeki değişim açısından kıyaslandığında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Bu araştırmada OpKB olan kişilerde bağımlılık tedavisine ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının depresyon, anksiyete belirtileri ve madde isteğini azalttığı, kortizol ve IGF-1 düzeylerini etkilediği ancak IFN-γ, IL-17 düzeyleri üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Araştırmamıza dâhil edilen hastaların hiçbiri DSM-5'e göre depresyon tanı kriterlerini karşılamamakla birlikte tedavi sürecinde HAM-D ölçeği puanlarındaki değişimler incelendiğinde; egzersiz grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Madde kullanım bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalarda yapılandırılmış bir egzersiz programının madde yoksunluğu ile ilişkili depresyon ve anksiyete semptomlarını iyileştirmede etkili bir müdahale olduğu bildirilmiştir (Haglund ve ark. 2015, Rawson ve ark. 2015). Alkol ve madde bağımlılığı tedavisi gören yetişkinlerde düzenli egzersizin etkilerinin değerlendirildiği çalışmanın sonunda egzersiz grubunun kaygı düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş saptanmıştır (Ercan ve ark. 2016). Wang ve arkadaşları (2014) tarafından 22 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, egzersizin anksiyete ve depresyonu azalttığı, yoksunluk semptomlarını hafiflettiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler egzersiz uygulamalarının bağımlılarda depresyon ve anksiyete ile ilişkili belirtileri azalttığına dair kanıtlar ile uyumludur (Hallgren ve ark. 2017, Palmer ve ark. 1995).

Egzersiz programlarına katılan kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda madde isteğinin azaldığı gösterilmiştir (Buchowski ve ark. 2011). Madde bağımlılığı olan bireylerin egzersiz programına bağlılığı ve duygudurumda düzelme, istekte azalma gibi akut yararlarını deneyimlemesi yineleme riskini azaltır (Weinstock ve ark. 2017). Araştırmamızda egzersiz grubunda kontrol grubuna kıyasla madde isteğinde anlamlı derecede azalma saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (Gimenez-Meseguer ve ark. 2015, Roessler 2010).

Orta yoğunluklu egzersiz ile yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin metabolik ve hormonal yanıtlar açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, kortizol yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizden hemen sonra anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Peake ve ark. 2014). Tek seans egzersiz etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada kortizol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gösterilmemiş olup bu uygulamanın kortizol seviyelerini artırmak için yeterince uzun ve yoğun olmama olasılığı belirtilmiştir (Meckel ve ark. 2009). Farklı tipte dayanıklılık egzersizi protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kortizolde en fazla artış 4x30sn'lik HIIT uygulaması ile gösterilmiştir (Wahl ve ark. 2013). Araştırmamızda HIIT ile kortizol düzeylerindeki değişim incelendiğinde; egzersiz grubunda 4,65±4,23 artma, kontrol grubunda ise 1,73±6,36 azalma saptanmıştır. Bu fark anlamlılığa yakın bulunmuştur (p=0,066). İlk egzersiz sonrası ayrılan hastalar dahil edilmeden yapılan analizlerde egzersiz grubundaki artış anlamlı saptanmıştır. Seans artıca kortizolde anlamlı artış gözlenmesi kortizol düzeyleri ile egzersiz süresinin ilişkili olduğu görüşüyle uyumludur (Hill ve ark. 2008).

Eroin bağımlılarında erken arındırma evresinde çekilme sendromuna bağlı olarak yüksek stres olabilir ve hiperkortizolizm, kortizole yüksek duyarlılık gibi biyolojik stres yanıtları görülebilir. Bazı araştırmalarda madde isteğine bağlı artmış kortizol yanıtları ile yineleme riski yakından ilişkili bulunmuştur

(Fatseas ve ark. 2011, Walter ve ark. 2013, Yang ve ark. 2016). Ancak başka bir araştırmada glukokortikoidlerin madde isteği ve nüks gibi stres etkilerine aracılık etmede rol alıp almadığının bilinmediği, tek doz kortizol uygulaması sonrası düşük dozda eroin kullanan hastalarda madde isteğinde azalma olduğu belirtilmiştir (Walter ve ark. 2015). Bizim araştırmamızda egzersiz ile artan kortizol düzeyleri ve madde isteğinde azalma gösterilmiştir.

Hayvan çalışmaları, egzersizin hipokampüste sinaptik iletimi güçlendiren BDNF'yi artırmak için periferik sinyalleme molekülü olan IGF-1'i harekete geçirdiğini göstermiştir (Nock ve ark. 2017). Egzersize bağlı kognitif fonksiyonun modüle edilmesinde IGF-1 ile BDNF etkileşim içerisindedir (Carro ve ark. 2000, Ding ve ark. 2006). Bir başka çalışmada IGF-1'in sağlık ve egzersizle ilişkili sonuçlarda önemli bir metabolik biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (Nindl ve Pierce 2010).

Meckel ve arkadaşları (2009) yaptıkları çalışmada tek seans egzersiz ile IGF-1 düzeylerinde değişiklik olmadığını ancak IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyinde artış olduğunu saptamıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak, egzersizin IGF-1 üzerindeki etkilerini ön planda bağlayıcı proteinleri üzerinden gerçekleştirdiği fikrini öne sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde daha belirgin artış olduğu gösterilmiştir (Schwarz ve ark. 1996). Yirmişer dakikalık sürekli orta şiddetli egzersiz ile yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise her iki grupta IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde benzer artışlar gözlenmiştir (Copeland ve Heggie 2008). Araştırmamızda IGF-1 düzeylerindeki değişim incelendiğinde; yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunda 22,96±16,10 artma, kontrol grubunda ise 0,86±5,76 artma saptanmıştır. Egzersiz grubunda IGF-1 düzeyindeki artış kontrol grubundaki artışa kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

OpKB, bağışıklık sistemi dâhil olmak üzere birçok fizyolojik işlevi etkileyebilir. Bağışıklık sistemi üzerine etkisi direkt lenfositler ve makrofajlar üzerindeki reseptörlere etki ederek veya dolaylı olarak sinir sistemi üzerinden olabilir. Opiyat bağımlılığı, sitokinler veya diğer kimyasal araçlarda meydana gelen değişikliklerle strese karşı bağışıklık yanıtlarını değiştirebilir (Lashkarizadeh 2016). Fiziksel aktivite sırasında ve sonrasında çeşitli periferik sitokin seviyelerinde değişiklik görülebilir. Fiziksel aktivitenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, egzersizin tipine ve yoğunluğuna bağlıdır (Kruiger ve ark. 2016). Yüksek fiziksel eforla uzun süre boyunca yapılan HIIT, lenfosit alt kümelerinin kan konsantrasyonlarında değişmeye ve T-hücre fonksiyonunun inhibisyonuna neden olarak bağışıklık fonksiyonunda baskılanmaya yol açabilir (Engel ve ark. 2014).

IFN- γ düzeylerinin egzersize yanıtı araştırmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Egzersizden hemen sonra düzeylerinde artış olduğu ancak iki ay dinlenim sonrası normale döndüğü bildirilmiştir (Zamani ve ark. 2017). Jahromi ve

arkadaşları (2014) 8 haftalık dayanıklılık egzersiz programını takiben serum IFN- γ konsantrasyonunda anlamlı azalma olduğunu ve IFN- γ üretiminin, egzersize yanıt olarak artan kortizol ve epinefrin tarafından inhibe edilmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının inflamatuvar cevap üzerine etkisinin değerlendirildiği sekiz katılımcıyı içeren bir çalışmada hem tek seans sonrası hem de 2 haftalık uygulama sonrası IFN- γ seviyelerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (Zwetsloot ve ark. 2014). Araştırmamızda IFN- γ seviyelerindeki değişim incelendiğinde egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Egzersiziz IL-17 düzeylerine etkisini inceleyen araştırmalarda sonuçlar çelişkilidir. Goltari ve ark (2010) yaptıkları çalışmada 8 haftalık kombine egzersiz programı sonrası plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17 üretiminin anlamlı olarak azaldığını, bu sonuçtan yola çıkarak kombine egzersiz programının antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu belirtmiştir. Dayanıklılık egzersizi sonrası sitokin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası IL-17A düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, egzersiz sonrası 2, 4, 6, 8 ve 24. saatler ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece 8. saatte egzersiz öncesi IL-17A değerine göre yükseklik saptanmıştır (Kakanis ve ark. 2014). Farklı sporcu gruplarında tek seans Wingate testinin serum IL-17 düzeylerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-17 düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Tofighee ve ark. 2014). Düzova ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir çalışmada sedanter kadınlarda 12 haftalık egzersiz programı ile serum IL-17 düzeyinde anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. Araştırmamızda IL-17 seviyelerindeki değişim incelendiğinde egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Araştırmamızda kısıtlılık olarak örneklem sayısının küçüklüğü gösterilebilir. Araştırmamıza dâhil edilen hastaların tamamı erkek olup OpKB olan kadın hastalarda egzersizin etkileri değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda yatış süresinin 28 gün olması nedeniyle egzersizin sadece 21 günlük tedavi sürecindeki etkileri değerlendirilmiştir. Daha büyük örneklemliler ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması, egzersiz programlarının uzun vade etkilerinin değerlendirilmesi açısından yararlı olacaktır.

SONUÇ

Araştırmamızda opiyat kullanım bozukluğu tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda buprenorfin-nalokson tedavisine ek olarak uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının depresif belirtilerde, anksiyete belirtilerinde ve madde isteğinde azalma sağladığı; IGF-1 düzeylerini artırdığı ancak IFN- γ ve IL-17 düzeylerini değiştirmediği, kortizol düzeylerinde ise anlamlılığa yakın bir artış sağladığı tespit edilmiştir. Şu anki bilgilerimizle bu araştırma OpKB olan hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının sitokin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen ilk araştırmadır. Literatürde

madde kullanım bozukluğu olan bireylerde uygulanması gereken optimal egzersiz uygulamalarına dair belirsizlik bulunmaktadır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu araştırmanın, OpKB tanısı ile tedavi gören hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamasının etkilerine vurgu yaparak literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 4:251-9.
- Astrand PO, Ryhming I (1954) A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. J Appl Physiol 7:218-21.
- Bar-Or O (1987) The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and validity. Sports Med 4:381-94.
- Baynaz K, Acar K, Çinibulak E ve ark. (2017) The effect of high intensity interval training on flexibility and anaerobic power. J Human Sciences 14:4088-96.
- Beiter RM, Peterson AB, Abel J ve ark. (2016) Exercise during early, but not late abstinence, attenuates subsequent relapse vulnerability in a rat model. Transl Psychiatry 6:e792.
- Buchowski MS, Meade NN, Charboneau E ve ark. (2011) Aerobic exercise training reduces cannabis craving and use in non-treatment seeking cannabis-dependent adults. PLoS One 6:e17465.
- Butler K, Le Foll B (2019) Impact of substance use disorder pharmacotherapy on executive function: a narrative review. Front Psychiatry 10:98.
- Carro E, Nunez A, Busiguina S ve ark. (2000) Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. J Neurosci 20:2926-33.
- Colledge F, Vogel M, Dursteler-Macfarland K ve ark. (2017) A pilot randomized trial of exercise as adjunct therapy in a heroin-assisted treatment setting. J Subst Abuse Treat 76:49-57.
- Copeland JL, Heggie L (2008) IGF-I and IGFBP-3 during continuous and interval exercise. Int J Sports Med 29:182-7.
- Cotman CW, Berchtold NC (2002) Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 25:295-301.
- de Wit M, Wiaterek GK, Gray ND ve ark. (2010) Relationship between alcohol use disorders, cortisol concentrations, and cytokine levels in patients with sepsis. Crit Care 14: R230.
- Ding Q, Vaynman S, Akhavan M ve ark. (2006) Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. Neuroscience 140:823-33.
- Düzova H, Güllü E, Cicek G ve ark. (2018) The effect of exercise induced weight-loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females: steps-aerobics vs. jogging-walking exercises. J Sports Med Phys Fitness 58:295-308.
- Engel F, Hartel S, Wagner MO ve ark. (2014) Hormonal, metabolic, and cardiorespiratory responses of young and adult athletes to a single session of high-intensity cycle exercise. Pediatr Exerc Sci 26:485-94.
- Ercan HY, Yargic İL, Karagözoğlu C (2016) The effects of regular exercise on anxiety, depression and quality of life in adult alcohol and drug dependents in addiction treatment. Anatolian Journal of Psychiatry 17:33-41.
- Ersöz G, Koz M, Gündüz N (1997) Aerobik kapasitenin ölçümünde kullanılan iki farklı submaksimal bisiklet ergometresi test yönteminin karşılaştırılması. Bed Eğt Spor Bil Der II 3:1-8.
- Fatseas M, Denis C, Massida Z ve ark. (2011) Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. Biol Psychiatry 70:720-7.
- Flemmen G, Unhjem R, Wang E (2014) High-intensity interval training in patients with substance use disorder. Biomed Res Int 616935.
- Gimenez-Meseguer J, Tortosa-Martinez J, de los Remedios Fernandez-Valenciano M (2015) Benefits of exercise for the quality of life of drug-dependent patients. J Psychoactive Drugs 47:409-16.

- Golzari Z, Shabkhez F, Soudi S ve ark. (2010) Combined exercise training reduces IFN-gamma and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 10:1415-9.
- Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J ve ark. (2011) Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur J Neurosci* 33:383-90.
- Greenwood BN, Foley TE, Le TV ve ark. (2011) Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res* 217:354-62.
- Gu C, Wu L, Li X (2013) IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 64:477-85.
- Güleç H, Tamam L, Turhan M ve ark. (2008) Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 18:251-8.
- Haglund M, Ang A, Mooney L ve ark. (2015) Predictors of depression outcomes among abstinent methamphetamine-dependent individuals exposed to an exercise intervention. *Am J Addict* 24:246-51.
- Hallgren M, Vancampfort D, Schuch F ve ark. (2017) More reasons to move: exercise in the treatment of alcohol use disorders. *Front Psychiatry* 8:160.
- Heidarianpour A, Vahidian Rezaazadeh M, Zamani A (2016) Effect of moderate exercise on serum interferon-gamma and interleukin-17 levels in the morphine withdrawal period. *Int J High Risk Behav Addict* 5:e26907.
- Hill EE, Zack E, Battaglini C ve ark. (2008) Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 31:587-91.
- Jahromi AS, Zar A, Ahmadi F ve ark. (2014) Effects of endurance training on the serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in sedentary men. *Immune Netw* 14:255-9.
- Kakanis MW, Peake J, Brenu EW ve ark. (2014) T helper cell cytokine profiles after endurance exercise. *J Interferon Cytokine Res* 34:699-706.
- Kong Z, Sun S, Liu M ve ark. (2016) Short-term high-intensity interval training on body composition and blood glucose in overweight and obese young women. *J Diabetes Res* 4073618.
- Kruger K, Mooren FC, Pilat C (2016) The immunomodulatory effects of physical activity. *Curr Pharm Des* 22:3730-48.
- Lashkarizadeh MR, Garshasbi M, Shabani M ve ark. (2016) Impact of opium addiction on levels of pro- and anti-inflammatory cytokines after surgery. *Addict Health* 8:9-15.
- Linke SE, Ussher M (2015) Exercise-based treatments for substance use disorders: evidence, theory, and practicality. *Am J Drug Alcohol Abuse* 41:7-15.
- Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V ve ark. (2013) Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1622-44.
- McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP ve ark. (2000) Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 284:1689-95.
- Meckel Y, Elliakim A, Seraev M ve ark. (2009) The effect of a brief sprint interval exercise on growth factors and inflammatory mediators. *J Strength Cond Res* 23:225-30.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 9:114-7.
- Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN (2001) The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 31:115-44.
- Mumba MN, Findlay LJ, Snow DE (2018) Treatment options for opioid use disorders: a review of the relevant literature. *J Addict Nurs* 29:221-5.
- Nindl BC, Pierce JR (2010) Insulin-like growth factor 1 as a biomarker of health, fitness, and training status. *Med Sci Sports Exerc* 42:39-49.
- Nock NL, Minnes S, Alberts JL (2017) Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth Defects Res* 109:1711-29.
- Ögel K, Evren C, Karadağ F ve ark. (2012) Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ) geliştirilmesi: geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 23:264-73.
- Palmer JA, Palmer LK, Michiels K ve ark. (1995) Effects of type of exercise on depression in recovering substance abusers. *Percept Mot Skills* 80:523-30.
- Peake JM, Tan SJ, Markworth JF ve ark. (2014) Metabolic and hormonal responses to isoeNERgetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307:E539-52.
- Polat Y, Kasap H (2003) İlimli aerobik egzersizlerin immünoglobulinler ile ACTH ve kortizol hormonları üzerine etkisi. *İ Ü Spor Bilim Derg* 11:204-10
- Rawson RA, Chudzynski J, Gonzales R ve ark. (2015) The impact of exercise on depression and anxiety symptoms among abstinent methamphetamine-dependent individuals in a residential treatment setting. *J Subst Abuse Treat* 57:36-40.
- Robertson CL, Ishibashi K, Chudzynski J ve ark. (2016) Effect of exercise training on striatal dopamine D2/D3 receptors in methamphetamine users during behavioral treatment. *Neuropsychopharmacol* 41:1629-36.
- Roessler KK (2010) Exercise treatment for drug abuse: Danish pilot study. *Scand J Public Health* 38:664-9.
- Saremi M, Khayati F, Mousavi F (2018) Validity and reliability of the chester step test for prediction of aerobic capacity in Iranian young adults. *J Occup Health* 7:37-43.
- Schiffer T, Schulte S, Hollmann W ve ark. (2009) Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm Metab Res* 41:250-4.
- Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL ve ark. (1996) Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3492-7.
- Sönmez MB, Çakır D, Çınar RK ve ark. (2016) Substance use and parent characteristics among high school students: Edirne sample in Turkey. *J Child Adolescent Substance Abuse* 25:260-7.
- Thompson TP, Taylor AH, Wanner A ve ark. (2018) Physical activity and the prevention, reduction, and treatment of alcohol and/or substance use across the lifespan (The PHASE review): protocol for a systematic review. *Syst Rev* 7:9.
- Tofighee A, Khazaei HA, Jalili A (2014) Comparison of effect of one course of intense exercise (Wingate test) on serum levels of interleukin-17 in different groups of athletes. *Asian J Sports Med* 5:e22769.
- Vardar SA, Karaca A, Güldiken S ve ark. (2018) High intensity interval training acutely alters plasma adipokine levels in young overweight/obese women. *Arch Physiol Biochem* 124:149-55.
- Wahl P, Mathes S, Kohler K ve ark. (2013) Acute metabolic, hormonal, and psychological responses to different endurance training protocols. *Horm Metab Res* 45:827-33.
- Walter M, Bentz D, Schicktanz N ve ark. (2015) Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. *Transl Psychiatry* 5:e610.
- Walter M, Gerber H, Kuhl HC ve ark. (2013) Acute effects of intravenous heroin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response: a controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 33:193-8.
- Wang D, Wang Y, Wang Y ve ark. (2014) Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 9:e110728.
- Wang Z, Yang XR, Song H ve ark. (2015) Immune function alterations during 12 weeks of abstinence in heroin users. *Folia Biol (Praha)* 61:241-6.
- Weinstock J, Farney MR, Elrod NM ve ark. (2017) Exercise as an adjunctive treatment for substance use disorders: rationale and intervention description. *J Subst Abuse Treat* 72:40-7.
- Weinstock J, Wadson HK, VanHeest JL (2012) Exercise as an adjunct treatment for opiate agonist treatment: review of the current research and implementation strategies. *Subst Abuse* 33:350-60.
- Yang J, Li J, Xu G ve ark. (2016) Elevated hair cortisol levels among heroin addicts on current methadone maintenance compared to controls. *PLoS One* 11:e0150729.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N et al (1998) Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatri Derg* 9:114-7.
- Zamani A, Salehi I, Alahgholi-Hajibehzad M (2017) Moderate exercise enhances the production of interferon-gamma and interleukin-12 in peripheral blood mononuclear cells. *Immune Netw* 17:186-91.
- Zwetsloot KA, John CS, Lawrence MM ve ark. (2014) High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. *J Inflamm Res* 7:9-17.