



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA
OKSİTOSİN VE NÖROSTEROİDLERLE BAĞLANMA VE
DUYGU DÜZENLEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

HACER AKBAŞ ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AHMET BÜLENT YAZICI

2023 –SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA
OKSİTOSİN VE NÖROSTEROİDLERLE BAĞLANMA VE
DUYGU DÜZENLEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

HACER AKBAŞ ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AHMET BÜLENT YAZICI

2023 –SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Hacer Akbaş Çakmak
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Madde Kullanım Bozukluğu Hastalarında Oksitosin ve
Nörosteroidlerle Duygu Düzenleme ve Bağlanma Arasındaki
İlişkinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul
edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, çalışmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik davrandığımı, 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.

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.04.2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. (Etik Kurul Onay No: E-16214662-050.01.04-23250-74)

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-85 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

....../....../.....

Hacer Akbaş Çakmak

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Atila EROL başta olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ, Prof. Dr. Esra YAZICI' ya ve Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Tez sürecim boyunca nezaket ve sabırla beni destekleyen, tez danışmanım olan kıymetli hocam Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Berber çalışmaktan, öğrenmekten, zaman geçirmekten ve paylaşmaktan keyif aldığım başta Dr. Sevgi GÜLEÇ DOĞAN, Dr. Vuslat Ecem GÜNEŞ ALTIPARMAK, Dr. Mehmet Akif SUDA olmak üzere tüm asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma;

Çalışmama ve bilime destekleri için hastalarımıza ve sağlıklı gönüllülere;

Ekip olarak birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez sürecime destek olan başta Semra TEZCAN ve Nurten YILDIZHAN olmak üzere servislerimizde ve polikliniklerimizde çalışan tüm hemşire, sekreter, psikolog, personel ve güvenliklerimize teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan, her zaman sevgileriyle arkamda duran, tüm başarılarımın temelini emek emek yapan, hayattaki en büyük şanslarım canım annem Bevliye AKBAŞ' a, canım babam İdris AKBAŞ' a, canım kardeşim Attila AKBAŞ' a;

Sevgili arkadaşlarım Esra ÇAKMAK' a, Bilge Betül ÖZÇELİK' e, Cemre ÇELEBİ' ye, Deniz KARAŞAH' a ve Aylin AKBABA' ya;

Tüm geniş aileme ve eşimin değerli ailesine;

Birlikte yaşlanmayı, el ele yaşamayı zevkle kabul ettiğim, aşkıyla ve sevgisiyle iyileştığım, eşim Kutlucan ÇAKMAK' a en içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Madde Kullanım Bozuklukları.....	4
2.1.1. Temel kavramlar	4
2.1.2. Sınıflandırma.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Esrar kullanım bozukluğu	6
2.1.4.1. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4.2. Nörobiyoloji	6
2.1.4.3. Klinik özellikler	7
2.1.5. Sentetik kannabinoidler.....	7
2.1.5.1. Epidemiyoloji.....	8
2.1.5.2. Nörobiyoloji	8
2.1.5.3. Klinik özellikler	8
2.1.6. Amfetamin kullanım bozukluğu	9
2.1.6.1. Epidemiyoloji.....	9
2.1.6.2. Nörobiyoloji	9

2.1.6.3. Klinik özellikler	10
2.1.7. Metamfetamin kullanım bozukluğu	10
2.1.7.1. Epidemiyoloji	11
2.1.7.2. Nörobiyoloji	11
2.1.7.3. Klinik özellikler	12
2.2. Duygu Düzenleme	12
2.2.1. Duygu düzenleme kavramı	12
2.2.2. Duygu düzenleme stratejileri	13
2.2.3. Duygu düzenleme güçlüğü ve madde kullanım bozukluğu	13
2.3. Bağlanma	14
2.3.1. Bağlanma teorisi	14
2.3.2. Bağlanma biçimleri	15
2.3.3. Yetişkin bağlanma biçimleri	15
2.3.4. Madde kullanım bozukluğu ve bağlanma	15
2.4. Nöroaktif Steroidler	16
2.4.1. Biyosentezi ve metabolizması	16
2.4.2. Etki mekanizması	17
2.4.3. GABA A reseptörlerinin NAS üzerinden düzenlenmesi	18
2.4.4. Pregnenolon, progesteron, allopregnanolon yolağı	19
2.4.5. Dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat	21
2.4.6. Testosteron	22
2.4.7. Estradiol	24
2.5. Oksitosin	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	28
3.2. Araştırmanın Örneklemi	28
3.2.1. Hasta grubu için araştırmaya dahil edilme (içleme) kriterleri	29
3.2.2. Hasta grubu için dışlama kriterleri	30
3.2.3. Kontrol grubu için araştırmaya dahil edilme kriterleri	30
3.2.4. Kontrol grubu dışlama kriterleri	31
3.3. Verilerin Toplanması	31
3.3.1. Veri toplama araçları	31

3.3.1.1.	Sosyodemografik veri formu.....	31
3.3.1.2.	Bağımlılık profil indeksi	31
3.3.1.3.	Duygu düzenleme güçlükleri ölçeği -kısa form	32
3.3.1.4.	Yakın ilişkilerde yaşantılar envanteri-2	32
3.3.1.5.	Beck intihar düşüncesi ölçeği	32
3.3.1.6.	Buss perry saldırganlık ölçeği.....	33
3.3.1.7.	Madde aşırma ölçeği.....	33
3.4.	Araştırmanın uygulanması	33
3.4.1.	Laboratuvar yöntemleri.....	34
3.4.1.1.	Kan örneklerinin toplanması ve analizi.....	34
3.4.2.	Verilerin istatistik analizi	35
4.	BULGULAR.....	36
4.1.	Hasta Grubunun Madde Kullanım Özellikleri	36
4.2.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	38
4.3.	Grupların Hormon Düzeyleri	43
4.4.	Grupların Serum Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
4.5.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Duygu Düzenleme ve Bağlanma Testlerinin Karşılaştırılması	44
4.6.	Hasta ve Kontrol Grubunda Hormon Düzeyleri ile Duygu Düzenleme, Bağlanma, Agresyon Ölçekleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi.....	47
4.6.1.	Hasta grubunda hormon düzeylerinin korelasyon ilişkisi.....	47
4.6.2.	Hasta grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma, agresyon, aşırma korelasyon ilişkisi.....	48
4.6.3.	Hasta grubunda ölçeklerin kendi arasındaki korelasyonu.....	50
4.6.4.	Kontrol grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi	53
4.6.5.	Kontrol grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon arasındaki korelasyon ilişkisi.....	54
4.6.6.	Kontrol grubunda ölçeklerin kendi arasındaki korelasyonu	55
4.7.	Regresyon Analizi	57
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	60

6. KAYNAKLAR	74
7. EKLER.....	101
7.1. Ek 1: Etik kurul kararı.....	101
7.2. Ek 2: Sosyodemografik veri formu	102
7.3. Ek 3: Bağımlılık Profil İndeksi	105
7.4. Ek 4: Duygu Düzenleme Güçlüğü Ölçeği.....	110
7.5. Ek 5: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri 2	111
7.6. Ek 6: Beck intihar düşüncesi ölçeği	113
7.7. Ek 7: Buss perry saldırganlık ölçeği	116
7.8. Ek 8: Madde aşırma ölçeği	117
ÖZGEÇMİŞ	118

KISALTMA VE SİMGELER

ALLO: Allopregnanolon

BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi

BPAQ: Buss Perry Aggression Questionnaire

BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

CB1: Endokannabinoid tip 1 reseptörü

CG: Control Group

DAT: Dopamin Taşıyıcı

DDGÖ: Duygu Düzenleme Güçlükleri Kısa Form Ölçeği

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

ECR: Experiences in Close Relationships Inventory

EMCDDA: Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

ERDS: Emotion Regulation Difficulties Scale

E2: 17 Beta Estradiol

GABA: Gama Aminobütirik Asit

HPA: Hipotalamus-Pituiter-Adrenal

MAO: Monoamin Oksidaz

MAÖ: Madde Aşırme Ölçeği

MDMA: 3,4-Metilendioksimetamfetamin

MeKB: Metamfetamin Kullanım Bozukluğu

MKB: Madde Kullanım Bozukluğu

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NAC: Nükleus Akkumbens

NAS: Nöroaktif Steroid

PG: Patient Group

RGA: Regression Analysis

SCS: Substance Craving Scale

SEAH: Sakarya Eēitim ve Araştırma Hastanesi

SERT: Serotonin Taşıyıcı

THC: Tetrahidrokannabinol

T B M: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Baēımlılıēı  zleme Merkezi

UNODC: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi

VMAT 2: Veziküler Monoamin Taşıyıcısı 2

MTA: Ventral Tegmental Alan

Y YE-2: Yakın  lişkilerde Yaşantılar Envanteri-2

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Nöroaktif steroidlerin GABA A reseptörü üzerinde etkileri.	17
Şekil 3. 1. Örneklem seçimi.....	29
Şekil 4. 1. Hasta ve kontrol grubu DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ ortalamalarının karşılaştırılması	46
Şekil 4. 2. Hasta grubunda hormonların kendi arasındaki korelasyonu	48
Şekil 4. 3. Hasta grubunda aşerme ile DHEAS, testosteron, E2, oksitosin arasındaki korelasyon ilişkisi	49
Şekil 4. 4. Kontrol grubunda hormonların kendi arasındaki korelasyonu	53
Şekil 4. 5. Kontrol grubunda DDGÖ ile ALLO ve testosteron hormonları arasındaki korelasyon ilişkisi	54
Şekil 4. 6. Kontrol grubunda BPSÖ öfke alt ölçeği ile ALLO, DHEAS, testosteron hormonları arasındaki korelasyon ilişkisi	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Hastaların madde kullanımı ile ilişkili verileri-1	36
Tablo 4. 2. Hastaların madde kullanımı ile ilişkili verileri-2	37
Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubunun klinik verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubunun klinik verilerinin karşılaştırılması (devam) .	41
Tablo 4. 5. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik sürekli verilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol grubunun serum hormon düzeyleri.....	43
Tablo 4. 7. Hasta ve kontrol grubu serum hormon düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4. 8. Hasta ve kontrol grubu DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ karşılaştırılması	45
Tablo 4. 9. Hasta ve kontrol grubu Beck intihar düşüncesi ölçeği karşılaştırılması .	46
Tablo 4. 10. Hasta grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi	47
Tablo 4. 11. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon testleri korelasyon ilişkisi	48
Tablo 4. 11. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile öz bildirim testleri arasındaki korelasyon ilişkisi (devam)	49
Tablo 4. 12. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile aşırma, bağımlılık şiddeti ve Beck intihar düşüncesi arasındaki korelasyon ilişkisi.....	50

Tablo 4. 13. Hasta grubunda DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi	51
Tablo 4. 14. Hasta grubunda aşerme ve BAPİ ile DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi	52
Tablo 4. 15. Hasta grubunda aşerme ve BAPİ arasındaki korelasyon ilişkisi.....	52
Tablo 4. 16. Kontrol grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi	53
Tablo 4. 17. Kontrol grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon testleri korelasyon ilişkisi	55
Tablo 4. 18. Kontrol grubunda DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi	56
Tablo 4. 19. Hasta grubunda madde aşerme ölçeği için lineer regresyon modeli.....	58
Tablo 4. 20. Kontrol grubunda DDGÖ ve BPSÖ öfke puanları için lineer regresyon modeli.....	59

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda Metamfetamin Kullanım Bozukluğu (MeKB) olan kişilerde NAS ve oksitosin serum düzeyleri ile duygu düzenleme ve bağlanma arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmaya, Yataklı Arındırma Merkezi'nde yatan MeKB tanısı alan 40 erkek hasta ve 41 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler, SCID-1 ve SCID-2 görüşmesi ile değerlendirilmiş ve sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Duygu Düzenleme Güçlükleri Ölçeği (DDGÖ), Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-2 (YİYE-2), Buss Perry Saldırganlık Ölçeği (BPSÖ), Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği hasta ve sağlıklı gönüllülere, Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ) ve Bağımlılık Profil İndeksi sadece hasta grubuna uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanda Allopregnanolon (ALLO), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), testosteron, Estradiol (E2) ve oksitosin serum düzeyleri belirlenmiştir.

BULGULAR: Hasta grubunda DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda MAÖ puanları ile DHEAS, E2, testosteron ve oksitosin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda, MAÖ'nin bağımlı değişken olarak alındığı regresyon modelinde; testosteron düzeyi anlamlılığını korumuştur. Kontrol grubunda DDGÖ puanları ile ALLO ve testosteron düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. DDGÖ puanlarının bağımlı değişken olarak alındığı yapılan regresyon analizinde hormon düzeyleri anlamlılığını kaybetmiştir. Kontrol grubunda BPSÖ öfke puanları ile DHEAS, ALLO, testosteron arasında anlamlı negatif korelasyon göstermiş olup, yapılan regresyon analizinde DHEAS anlamlılığını korumuştur.

SONUÇ: Hasta grubu kontrol grubuna göre daha fazla duygu düzenleme güclüğü ve güvensiz bağlanma göstermektedirler. Hasta grubunda DHEAS, E2, testosteron ve oksitosin düzeyleri artıkça aşerme puanları artmaktadır ve testosteron düzeyleri, diğer hormonlara göre ön plana çıkmıştır. Kontrol grubunda ALLO, testosteron düzeylerindeki artış duygu düzenleme güclüğü arasında negatif ilişki bulunmuştur. Kontrol grubunda DHEAS, ALLO, testosteron düzeyleri ile BPSÖ öfke puanları arasında negatif ilişki bulunmuş olup, bu hormonlardan DHEAS diğerlerinden daha önemli gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağlanma, duygu düzenleme, nöroaktif steroid, oksitosin

ABSTRACT

Investigation Of The Relationship Between Attachment And Emotion Regulation With Oxytocin And Neurosteroids In Patients With Substance Use Disorder

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Our study aimed to investigate the relationship between emotion regulation and attachment with serum levels of NAS and oxytocin in individuals with Methamphetamine Use Disorder (MUD) and to examine the difference between healthy individuals.

METHODS: In this study, 40 male patients diagnosed with MUD and 41 healthy individuals were included. Subjects were evaluated with SCID-1 and SCID-2 interviews, and a sociodemographic form was applied. Emotion Regulation Difficulties Scale (ERDS), Experiences in Close Relationships Inventory (ECR), Buss Perry Aggression Questionnaire (BPAQ), Beck Suicidal Ideation Scale tests applied to patients and healthy volunteers, Substance Craving Scale (SCS), and Addiction Profile Index tests applied only to the patients. Allopregnanolone (ALLO), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), testosterone, 17 beta-estradiol (E2), and oxytocin levels were measured in the blood.

RESULTS: ERDS, ECR, and BPAQ scores were significantly higher in the patient group (PG). A positive correlation was found between SCS scores and serum levels of DHEAS, E2, testosterone, and oxytocin for PG. Testosterone level remained significant in the regression analysis (RGA) for SCS. A negative correlation was found in the control group (CG) between ERDS scores and ALLO and testosterone levels. Hormone levels lost their significance in RGA for DERS scores. In CG, there was a significant negative correlation between BPAQ anger scores and DHEAS; ALLO, testosterone and DHEAS remained significant in RGA.

CONCLUSION: PG showed greater emotion regulation difficulty and insecure attachment than CG. DHEAS, E2, testosterone, and oxytocin levels were increased same direction as craving scores in PG, and testosterone was found to be the significant hormone of these. While ALLO and testosterone levels were increased in KG, emotion regulation difficulties were decreased. We could not determine same relationship in PG. DHEAS, ALLO, and testosterone levels showed negative relation with anger scores in KG; DHEAS was more important than the others.

Keywords: Attachment, emotion regulation, neuroactive steroids, oxytocin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoaktif madde kullanımı dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaşan önemli bir toplumsal, ekonomik ve sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Yazici ve ark., 2015). Vücuda alındığında esas olarak merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere bir veya birden fazla sistemde bozulmaya neden olan maddeler psikoaktif madde olarak adlandırılmaktadır (Schifano ve ark., 2021). Madde kullanım bozukluğu (MKB); psikoaktif maddelerin kullanımı için yoğun istek, kullanım üzerindeki kontrolün kaybı, zamanın çoğunu madde ile ilişkili olarak geçirme, miktarın giderek artması veya aynı miktardaki maddenin daha az etkiye neden olması, kullanılmadığında yoksunluğun ortaya çıkması gibi belirtilerle giden kişinin işlevselliğinde bozulmaya neden olan bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır (Köroğlu., 2014).

Duygu düzenleme; kişinin duygularını ve duygu ile ilişkili bilişsel, davranışsal, fizyolojik yanıtlarını fark etmek, izlemek, değerlendirmek, değiştirmek, yönlendirmek ve yönetmekten sorumlu karmaşık bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Thompson, 1994). Bununla birlikte süreçle ilgili bozukluğun neden olduğu duygu düzenleme güçlüğü insanın toplumsal işlevselliğini bozmaktadır (Koole, 2010). Literatürde duygu düzenlemede oluşan bozukluğun depresyon, anksiyete, madde kullanımı, borderline kişilik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde ve devam etmesinde rol oynadığı görüşü desteklenmektedir. Literatürde MKB olan bireylerin, duygu düzenlemede MKB olmayan kişilere göre daha fazla güçlük çektiğine yönelik önemli kanıtlar vardır (Fox ve ark., 2007; N. H. Weiss ve ark., 2022). Dopaminerjik sistemin duygu düzenlemedeki rolü bilinmektedir (Salgado-Pineda ve ark., 2005).

Bağlanma genel olarak çocuk ve onun birincil bakımını yapan kişi arasındaki ilişkiyi ifade etmek için kullanılan bir terimdir ve bir kişiyi diğer bir kişiye bağlayan kalıcı, derin ve yoğun bir duygusal bağ olarak tanımlanmıştır. Bu bağlanmanın çocuğun erişkinlikte diğer insanlarla kuracağı ilişkiyi belirlediği savunulur. Bağlanma teorisi, J. Bowlby ve M. S. Ainsworth'un ortak çalışmasına dayanmaktadır (M. D. S.

Ainsworth, 1978; Bowlby, 1979). Bağlanma tarzları güvenli, kaçırgan (kaçınmacı) ve kaygılı bağlanma olarak tanımlanmıştır. Bağlanma ve madde kullanımını arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda güvenli bağlanma gruplarının daha düşük madde kullanımı gösterdiği bildirilmiştir (Kassel ve ark., 2007; Massey ve ark., 2014; Schindler ve ark., 2005). Bağlanma ve duygu düzenleme ile ilgili problemlerin alkol ve madde bağımlılığı hatta davranışsal bağımlılıkla olan ilişkisi bildirilmiştir (Estévez ve ark., 2017).

Nöroaktif steroidler (NAS); beyinde sentezlenebilen, nöronların uyarılabilirliğini değiştiren, genomik ve genomik olmayan etkileriyle MSS'inin önemli modülatörleridir. MSS'inde GABA, glutamat, serotonin, dopamin, nörepinefrin gibi çoklu nörotransmitter salınımı ile ilişkilidirler (Zheng, 2009). Sinaptik ve presinaptik birçok reseptör üzerinden etki göstermeleriyle birlikte beyin ana inhibitör mekanizmasını oluşturan GABA A reseptörleri NAS'lerin MSS'deki etkileri için ana hedefleridir. ALLO, GABA A pozitif allosterik modülatörü; DHEAS, negatif allosterik modülatördür (Baulieu, 1998). Testosteron aktif metaboliti 3 α -androstandiol aracılığıyla GABA A reseptörü için güçlü bir pozitif allosterik modülatördür (Kohtz ve Frye, 2012). NAS'lerin MSS'deki seviyelerinin anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan etki ve anestezik etkileri bilinmektedir. NAS sinyal düzensizliğinin nörodejeneratif hastalıklar premenstrüel disforik bozukluk, depresyon, anksiyete, alkol kullanım bozukluğu dahil olmak üzere çok sayıda bozuklukla ilişkilendirilmiştir (MacKenzie ve Maguire, 2013). ALLO ve DHEAS'ın duygu düzenleme üzerinde önemli olabileceğine yönelik çalışmalar vardır (Phan ve ark., 2002; Shirayama ve ark., 2011; Rebecca K. SripadaChristine E. MarxAnthony P. KingNirmala Rajaram ve ark., 2013; Rebecca K. SripadaChristine E. MarxAnthony P. KingJessica C. Rampton ve ark., 2013). Ayrıca çok az sayıda çalışmada ALLO ve DHEAS madde bağımlılığında aşerme ve nüks ile ilişkilendirilmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir (Verica Milivojevic ve ark., 2016; Peltier ve Sofuoglu, 2018; Shoptaw ve ark., 2004; Yadid ve ark., 2010). Cinsiyet hormonları, MKB ve bağımlılık davranışının patofizyolojisinde MSS düzenlemesindeki rolleri nedeniyle genellikle cinsiyet farklılıklarının biyolojik temeli olarak incelenir (Stumpf ve Sar, 1976). Kronik madde kullanımıyla NAS düzeylerinin değiştiği, bunun da kronik madde kullanımı sonucu nöroadaptasyon olduğu öne sürülmüştür (V. Milivojevic ve ark., 2019). Hem stresi

hem de motivasyonel süreçleri düzenleme yeteneğiyle oksitosin, MKB tedavisi için araştırılan bir ajandır. Bağlanma, sosyal davranış, strese psikofizyolojik tepkileri tamponlamada önemli rol oynar ve duygu düzenleme süreçlerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Hem oksitosinin GABA sistemi ile etkileşimi hem NAS' lerin oksitosin salınımı üzerinde etkisi nedeniyle oksitosin ve NAS' ler ilişkili görünmektedir (E. Lloyd-Evans ve H. Waller-Evans, 2020; Emyr Lloyd-Evans ve Helen Waller-Evans, 2020; C. S. Sripada ve ark., 2012).

Bağlanma ve duygu düzenlemenin MKB dahil psikiyatrik hastalıklarının etiolojisinde ve devam etmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Duygu düzenlemede ve stres adaptasyonunda NAS' lerin ve oksitosinin rolü olduğu desteklenmektedir. Ayrıca sınırlı sayıda prelinik ve klinik çalışma NAS ve oksitosinin MKB' unda değiştiğini göstermiştir. MKB olan hastalarda duygu düzenleme ve bağlanmada sorunlar olduğu gözlenmektedir. Bildiğimiz kadarıyla MKB hastalarında NAS ve oksitosin çalışması ile birlikte duygu düzenleme ve bağlanmayı ölçen başka bir çalışma yoktur. Farklı bağımlılık yapıcı maddelerin NAS' ler ve oksitosin üzerine farklı etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar olması nedeniyle, farklı maddelerin serum NAS hormon düzeyleri üzerine karıştırıcı etkilerini azaltmak amacı ile çalışmaya sadece metamfetamin kullanım bozukluğu (MeKB) tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamız MeKB olan kişilerin sağlıklı gönüllülere göre daha fazla duygu düzenleme güçlüğü ve güvensiz bağlanma gösterdikleri ve bunun önemli modülatör olan NAS' ler ve oksitosin ile ilişkili olduğu hipotezine dayanmaktadır. Çalışmamızın amacı MeKB olan kişilerde duygu düzenleme ve bağlanmanın NAS ve oksitosinle ilişkisini araştırmak ve sağlıklı kişilerle olan farkını incelemektir. MeKB olan kişilerin duygu düzenleme ve bağlanma ölçeklerinde kontrollerden farklılık göstermesini ve MeKB olan kişilerden elde edilen ALLO, DHEAS, testosteron ve E2 ve oksitosin kan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak farklı olmasını bekliyoruz. Çalışma sonucunda elde edilen veriler bağımlılık tedavisinde alternatif yaklaşımlar için bilgi sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Kullanım Bozuklukları

2.1.1. Temel kavramlar

Vücuda alındığında esas olarak MSS olmak üzere bir veya birden fazla sistemde bozulmaya neden olan maddeler psikoaktif madde olarak adlandırılmaktadır (Schifano ve ark., 2021).

Bağımlılık; tekrarlayan biçimde ilaç veya kimyasal madde arama ve kullanım, zorlantılı olarak eylemi gerçekleştirmeye yönelik yoğun istek, arzu ve eyleme yönelik kontrolün kaybı olarak tanımlanabilir (Crocq, 2007). Bağımlılığın fizyolojik, psikolojik ve davranışsal bileşenleri mevcuttur (Jahan ve Burgess, 2022).

Zehirlenme (Entoksikasyon); kişi için toksik olan maddenin MSS ve diğer sistemler üzerinde etkisine bağlı ortaya çıkan bütün etkiler zehirlenme olarak değerlendirilmektedir (K Ögel ve ark., 1998).

Tolerans; kullanılan psikoaktif maddenin etkisinde azalma olması ve bireyin aynı etkiyi devam ettirmek için daha fazla miktarda psikoaktif madde kullanmasıdır (Koob, 2006). Tolerans mekanizmaları, özellikle MSS’nde nasıl etki ettiğine bağlı olarak maddeler arasında farklılık gösterir (Association, 1987; Koob ve Volkow, 2010).

Yoksunluk; psikoaktif maddenin bir süre kullanımı sonrası birden kesilmesi ya da kullanılan madde miktarının azaltılması ile oluşan fizyolojik değişikliklerdir (Kaya, 2014).

2.1.2. Sınıflandırma

DSM- 5 ‘de ‘Madde Bağımlılığı’ ve ‘Kötüye Kullanımı’ ‘’ Madde Kullanım Bozukluğu’’ başlığı altında birleştirilerek tekrar tanımlanmıştır. Buna göre bir yıl içinde klinik açıdan işlevsellikte düşmeye yol açan; kontrol kaybı, aşırma, riskli

davranışlar, sorumlulukların yerine getirilememesi, olumsuz bedensel, ruhsal, toplumsal kişilerarası sonuçlarına rağmen kullanmaya devam etmek, yoksunluk ve tolerans gelişmesi gibi belirtilerle giden (toplam 11 madde) bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu hastalık belirtilerin sayısına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (Köroğlu., 2014).

MeKB tanısı, DSM 5' te 'Uyarıcı Kullanım Bozukluğu' başlığı altındadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ya da narkolepsi için ilaç kullanımında, tıbbi durum nedeniyle ilaç alan kişilerde tanı ölçütlerini karşılamış olarak düşünülmemektedir (Köroğlu., 2014).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psikoaktif madde kullanımı dünyada giderek yaygınlaşan önemli bir toplumsal, ekonomik ve sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Yazici ve ark., 2015). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) 2022 raporunda dünya genelinde çoğunluğu erkek olan 15-64 yaş arası tahmini 284 milyon kişinin son 1 yıl içinde uyuşturucu kullandığı bildirilmiştir. O yaş grubundaki bireylerin %5,6' sına tekabül ettiği, uyuşturucu kullanan tahmini insan sayısının 226 milyon ve yaygınlığının %5 olduğu, 2010 yılına göre yüzde 26'lık bir artışı temsil ettiği raporlanmıştır (UNODC, 2022). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) 2022 raporuna göre Avrupa Birliği'ndeki yetişkinlerin (15-64 yaş arası) 83,4 milyonunun veya %29'unun daha önce yasa dışı uyuşturucu kullandığı ve bildirilen kullanım oranının erkeklerde (50,5 milyon) kadınlara kıyasla (33 milyon) daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (EMCDDA, 2022).

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) tarafından yapılan çalışmada, incelenen kişilerin %3,1'inin yaşam boyu en az bir kere madde kullandığı bildirilmiştir (TUBİM, 2018). Yaşam boyu kullanım kadınlarda %0,3 ve erkeklerde %6,1 oranında raporlanmıştır (TUBİM, 2018). Yaşamı boyunca en az bir kere madde kullananların %35,4' ü (en yüksek oran) 15-24 yaş grubunda olarak bildirilmiştir (TUBİM, 2018).

2.1.4. Esrar kullanım bozukluğu

Esrar, kenevir bitkisinin (*Cannabis Sativa*) çiçeklerinden, sap, yaprak ve tohumlarından elde edilmektedir. Kenevir bitkisine ait ilk izlerin yaklaşık 12.000 yıl önce Orta Asya'daki Altay Dağları yakınlarında olduğu ve kenevir doğumları toplumlarla birlikte göç etmiştir (Crocq, 2020). Tarihte yemeklerde, endüstride ve tıbbi ilaç olarak kullanılmıştır (Zuardi, 2006). Esrarın tıbbi kullanımına ilişkin ilk kayıtlar Çin, Mısır ve Yunanistan'da ve daha sonra Roma imparatorluğunda ortaya çıkmıştır (Crocq, 2020). Ana psikoaktif kannabinoid olan A9-tetrahidrokanabinol (THC) İsrail'de Mechoulam ve Gaoni tarafından 1964'te bulunmuştur (R. Mechoulam ve Gaoni, 1965). Esrar kullanım bozukluğu, esrarın tekrarlayan kullanımına bağlı zamanla ortaya çıkan nöroadaptasyonun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Ferland ve Hurd, 2020).

2.1.4.1. Epidemiyoloji

Esrar, tüm dünyada hala en yaygın kullanılan psikoaktif maddedir (EMCDDA, 2022; UNODC, 2022). EMCDDA 2022 raporu, 15-64 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık %1,8'inin hemen hemen her gün esrar kullanıcısı olduğunu ve bunların çoğunun (%61) 35 yaşın altında olduğunu göstermektedir (EMCDDA, 2022). UNODC tarafından 2020'de 15-64 yaş arasındaki dünya çapındaki nüfusun yüzde 4'ünden fazlasının (209 milyon kişi) esrar kullandığını raporlanmıştır (UNODC, 2022).

2.1.4.2. Nörobiyoloji

Esrarın öfori etkisine katkıda bulunan birincil bileşen olan delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), endokannabinoid tip 1 (CB1) reseptörü kısmi agonistidir (Ferland ve ark., 2020) (Bloomfield ve ark., 2016). G protein ailesinden olduğu bilinen CB1 reseptörü; bazal ganglionlar, serebellum ve hipokampus başta olmak üzere MSS ve periferik sinir sisteminde birçok organda bulunur (Maldonado ve ark., 2011) (Zou ve Kumar, 2018). CB1 reseptörü nöronlarda presinaptik olarak yerleştiği ve o hücreden salınan nörotransmitter salınımını baskıladığı bilinmektedir (Chou ve ark., 2022). Kronik esrar kullanımı CB1 reseptöründe duyarsızlaşması ve down regülasyonu ile ilişkilidir (Colizzi ve ark., 2016). Bağımlılık nörobiyolojisinde beyinde bazal ganglionlar,

amigdala ve prefrontal korteksteeki nöral devreler; zorlantılı madde kullanımı, madde yoksunluğundan kaçma ve maddeye karşı istek aşamalarında etkilidir ve beyin ödül, stres ve yürütücü işlev sistemlerinde nöroplastik değişiklikleri içermektedir (Koob, 2006; Koob ve Moal, 1997). Bağımlılık oluşturan maddelerin ortak özelliğinin, mezolimbik dopamin sistemindeki nükleus akkumbenste (NAC) dopamin salımının arttığı bilinmektedir (Zehra ve ark., 2018).

2.1.4.3. Klinik özellikler

Akut esrar kullanımında öfori, konuşmada artış, gevşeme, sedasyon, geçici kısa süreli bellek kaybı, reflekslerde azalma, sıradan duyuşal deneyimlerin yoğunlaşması, algısal çarpıklık, düşünce süreçlerinin yavaşlaması gibi belirtiler ve fiziksel olarak gözlerde kızarıklık, iştah artışı, ağız kuruluğu, kan basıncında düşme, taşikardi ve akut bronkodilatör etkiler bildirilmiştir (Karila ve ark., 2014) . Kronik esrar kullanımının dikkat ve konsantrasyonda bozulma, kişiler arası ilişkilerde zorlanma, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, kognitif işlevlerde bozulma, psikotik bozukluklar ve amotivasyonel sendrom ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Karila ve ark., 2014; Reece, 2009). Kullananlarda hipokampus, prefrontal korteks ve serebellumda yapısal değişiklikler bildirilmiştir (Hall ve Degenhardt, 2014). Esrar yoksunluğunda kolay kızma, öfke, karın ağrısı, saldırganlık, kilo kaybı, sinirlilik, huzursuzluk, rahatsız edici düşler, terleme, uykusuzluk, iştahsızlık, depresif duygudurum, titreme, ateş, baş ağrısı gibi birçok rahatsız edici belirti görülebilir (Köroğlu., 2014).

2.1.5. Sentetik kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler, endokannabinoid sistem mekanizmasını anlamak ve esrara tıbbi bir alternatif için ilk olarak laboratuvarında sentezlenmiştir (V. L. Alves ve ark., 2020). Dr. Raphael Mechoulam yapısal olarak THC'ye benzeyen bir bileşiği 'HU' koduyla sentezlemiştir (Raphael Mechoulam ve ark., 1990). John W. Huffman (JWH) klasik dibenzopiranlardan farklı kimyasal yapılara sahip, en geniş kapsamlı sentetik kannabinoid serisini sentezlemiştir (Castaneto ve ark., 2014; Huffman ve ark., 1994). Bugüne kadar yüzlerce sentetik kannabinoid sentezlenmiş ve farklı yapısal gruplara ayrılmışlardır (Castaneto ve ark., 2014). Esrara alternatif olarak pazarlansa da esrardan daha güçlü psikoaktif etkiye sahiptir (L. Fattore ve Fratta, 2011; Lafaye ve ark., 2017).

Daha etkili olması, ilk dönemde yasal olarak pazarlanması, tarama testlerinde saptanmasının zor olması gibi nedenlerle hızla yaygınlaşmıştır (L. Fattore ve ark., 2011).

2.1.5.1. Epidemiyoloji

Yeni psikoaktif madde grubu olarak izlenen sentetik kannabinoidler, EMCDDA tarafından yayınlanan 2022 raporunda hala yeni olarak en çok tespit edilen gruptur. Ülkemizden 2020 yılında sentetik kannabinoid kullanımına bağlı 49 ölüm rapor edilmiştir (EMCDDA, 2022).

2.1.5.2. Nörobiyoloji

Sentetik kannabinoidlerin çoğu, kan beyin bariyerini kolayca geçen yüksek oranda lipofilik bileşiklerdir ve tipik olarak merkezi ve periferik kannabinoid CB1 reseptörlerine THC'den daha yüksek afinite ile tam agonist olarak bağlanırlar (Huffman ve ark., 2005). Sentetik kannabinoidlerden en sık görülen indol türevleri veya aminoalkilindol ailesi grubu ("JWH" serisi) merkezi CB1 reseptörlerine karşı bağlanma afinitesi dört kat daha fazladır (Uttl ve ark., 2018; Wiley ve ark., 1998). Endokannabinoid reseptörlerine karşı esrardan daha yüksek afiniteyle bağlanması ve tam agonist olması daha güçlü etkilerle ilişkilidir (Uttl ve ark., 2018).

2.1.5.3. Klinik özellikler

Sentetik kannabinoidler esrarın psikoaktif etkilerine benzer etkiler gösterse de, bu bileşiklerin doğal kannabinoidlerden daha güçlü olduğu bilinmektedir ve olumsuz etkilerin başlaması ve süresi ile ilgili insan verileri sınırlı kalmaktadır (K. Cohen ve A. Weinstein, 2018; Evren ve Bozkurt, 2013). Tespit edilmemesi için sentetik kannabinoidlerin içeriklerinin sürekli değişmesi etkilerini tahmin edilemez hale getirir (Cooper, 2016). Esrara benzer şekilde psikoaktif etkileri, hoş ve arzu edilen öforiden kaygı, gevşeme, ajitasyon ve algısal değişiklik, değişmiş zaman duygusu ve hafif bilişsel bozukluklar gibi bilişsel yeteneklerdeki değişikliklere kadar uzanır (K. Cohen ve A. M. Weinstein, 2018). Akut intoksikasyonla ilgili vaka raporları ve retrospektif çalışmalar, nöbet, kardiyak etkiler, böbrek hasarı, serebrovasküler olaylar, psikoz, paranoya, saldırganlık, anksiyete atakları, bağımlılık ve hatta ölüm gibi ciddi etkilerin

kaydedildiğini göstermektedir (Vera L Alves ve ark., 2020; Tournebise ve ark., 2017). İncelenen vaka serilerinde kalp atımının hızlanması veya yavaşlaması, göğüs ağrısı, kan basıncının artması, bulantı, kusma, tremor, halüsinasyonlar, nefes darlığı, sinirlilik, terleme, uyuşukluk, anksiyete, paranoid düşünceler, bulanık görme, bilinç kaybı gibi bir çok sistemde semptom bildirilmiştir (Gurney ve ark., 2014).

2.1.6. Amfetamin kullanım bozukluğu

Ephedra vulgaris'ten elde edilen alkaloid efedrin, amfetamin gibi psikostimülan ilaçların kökenini oluşturur (Morelli ve Tognotti, 2021). Amfetamin ilk olarak 1887'de Berlin'de 1-metil-2-fenetilamin olarak sentezlenmiştir (Berman ve ark., 2009). Depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obezite, narkolepsi gibi birçok hastalıkta kullanılmaya başlanmış ancak tıbbi olmayan kullanımı 1930 sonlarında yaygınlaşmıştır (Rasmussen, 2015). Bağımlılık ve kötüye kullanma riskinin fark edildiği 1970'lerden itibaren kullanımları büyük ölçüde azaltılmıştır (Morelli ve ark., 2021). Amfetamin ve metamfetamin ağızdan alınabilir, burundan çekilebilir ya da intravenöz şekilde kullanılabilir.

2.1.6.1. Epidemiyoloji

UNODC, dünya çapında amfetamin kullanımına ilişkin tahminin, geçmiş yıl 33 milyon kullanıcı veya 15-64 yaş arası nüfusun %0,7'si olduğunu raporlamıştır (UNODC, 2022). EMCDDA 2022 raporunda ise ülkemizde 'captagon' isimli 2,9 milyon tablet yakalandığı bildirilmiştir (EMCDDA, 2022). 2016-2021 yılları arasında 25 ülkede amfetamini ve metamfetamini aynı gruba alarak yapılan anketler, 1,4 milyon genç yetişkinin (15-34), bu yaş grubunun %1,4'ünün son bir yıl içinde amfetamin kullandığını göstermektedir (EMCDDA, 2022).

2.1.6.2. Nörobiyoloji

Amfetamin bağımlılığında ana mekanizma mezolimbik dopamin sistemi ile ilişkilidir. Amfetamin ve metamfetamin, DAT için substrat görevi görerek dopaminerjik presinaptik terminallere girerler, presinaptik terminalin içinde veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT 2) proteini üzerindeki reserpin bölgeleriyle bir etkileşim yoluyla veziküler dopamin depolarının sitozole salınmasını sağlarlar (Nickell ve ark., 2014).

Amfetamin ayrıca dopaminin veziküler depolanmasını bozarak sitoplazmada birikmesine izin verir ve parçalayıcı enzimler monoamin oksidaz A ve B'yi (MAO-A ve MAO-B) inhibe eder (Berman ve ark., 2009). Artan sitozolik dopamin konsantrasyonları ile DAT'ın fonksiyonunun tersine çevrilmesiyle sinaptik aralığa dopamin salınır (Nickell ve ark., 2014). Dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması psikostimülan ilaçlarla ilişkili ödüllendirici etkilere neden olur. MSS'inde monoaminerjik yolların aşırı uyarılmasının MSS' inde disfonksiyona ve nöronal hasara neden olduğu düşünülmektedir (Yamamoto ve ark., 2010).

2.1.6.3. Klinik özellikler

Düşük dozlarda dikkati ve performansı artırır. Yorgunluk, iştah, ağrı azalır. Klinik etkileri arasında öfori, huzursuzluk, uykusuzluk, perseveratif hareketler, hipertermi ve konvülsiyonlar bulunur (Chan ve ark., 2019). Kronik kullanımı; bağımlılık, paranoya, duygudurum bozuklukları, ajitasyon, motor becerilerin bozulması, psikoz ve bilişsel bozukluğa yol açabilir (Chan ve ark., 2019). Ayrıca kardiyak, serebrovasküler, gastrointestinal istenmeyen etkilere neden olabilir. Yoksunluk döneminde uyku hali, halsizlik, çökkünlük, iştah artışı, huzursuzluk, psikomotor ajitasyon/retardasyon gibi belirtiler görülebilir.

2.1.7. Metamfetamin kullanım bozukluğu

Bir amfetamin türevi olarak geliştirilen ve çeşitli hastalıklar için reçetelenen metamfetaminin; 1960 yıllarında yaygın olarak kullanılması ve metamfetaminle ilişkili olumsuz etkiler, bağımlılık nedeniyle ilaç endikasyonları geri çekilmiştir (Vearrier ve ark., 2012). Metamfetamin, "speed", "crank", "go", "meth" veya "zavallı adamın kokaini" isimleriyle de bilinir ve şu anda yasadışı metamfetamin üretimi, kötüye kullanımıyla ilgili yaygın sorunlara yol açmıştır (Sulcova ve Goldberg, 2003). ABD'de 2005 yılında, psödoefedrin içeren ürünlere halkın erişimini kısıtlayan Metamfetamin Salgını ile Mücadele Yasası'nın geçmesinin ardından kullanım oranlarında azalmayla birlikte kısa süre sonra tekrar kullanımında artış olduğu bildirilmiştir (Maxwell ve Brecht, 2011).

2.1.7.1. Epidemiyoloji

ABD’de 2015-2018 yılları arasında 1,6 milyon yetişkinin her yıl metamfetamin kullandığı ve bunların yaklaşık %25’inin metamfetamini enjeksiyon şeklinde de kullandığı bildirilmiştir (Jones ve ark., 2020). Amfetamin veya metamfetamin kullanıcılarının, 2020 yılında Avrupa ve Türkiye’de ilk kez tedaviye girenlerin en az %15’ini teşkil ettiği bildirilmiştir (EMCDDA, 2022). UNODC, dünya çapında 27 milyon insanın amfetamin kullandığını bildirerek, dünyada metamfetamin kaçakçılığında önemli bir artış olduğunu bildirmiştir (Drugs ve Crime, 2006).

2.1.7.2. Nörobiyoloji

Metamfetamin esas olarak MSS ve periferik sinir sisteminde serotonin, dopamin noradrenalin ve adrenalin salınımını uyarır. Metamfetamin hem sinaptik hem de nörotoksositeye neden olan sitoplazmik dopamini artırır (Seger, 2010). Bunu plazma membran taşınımını tersine çevirerek; monoamin geri alım aktivitesini bloke ederek; MAO aktivitesini inhibe ederek; dopamin sentezlemek için kritik enzim olan tirozin hidroksilazın aktivitesini ve ekspresyonunu artırarak yaptığı bilinmektedir (Paulus ve Stewart, 2020). Bununla birlikte, ana mekanizma, metamfetaminin DAT ve VMAT-2 üzerindeki etkisi ile sinaptik dopaminin artışıdır (Seger, 2010). Metamfetamin, yutulduktan sonraki 1 saat içinde DAT işlevini azaltır ve tek bir doz metamfetamin alımını takiben, dopamin taşınması 24 saat içinde normalleşir, ancak birden fazla yüksek dozda metamfetamin alımını takiben, dopamin taşınması yalnızca kısmen normalleşir (Seger, 2010). Metamfetamin, dopamini sitoplazmaya taşıyan sinaptik veziküller (ayrıca lizozomlar ve endozomlar) gibi asidik organelleri çöktirir ve dopamin, süperoksit ve hidroksil içermeyen radikaller gibi reaktif oksijen türleri oluşturur. Bu, hücre içi oksidatif stres nörotoksik değişikliklerle ilişkilidir (Seger, 2010). Metamfetamin ve benzeri uyarıcı psikoaktif madde kullanımının GABA sistemi fonksiyonunda azalmaya neden olduğuna dair kanıtlar vardır (Jiao ve ark., 2015). Uyarıcıların GABA A inhibitör sinyali engellediği birkaç çalışma ile gösterilmiştir (Jiao ve ark., 2015). Aynı zamanda uyarıcı kullanımının GABA ile ilgili genetik ve epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Jiao ve ark., 2015).

2.1.7.3. Klinik özellikler

Metamfetaminin klinik etkileri arasında amfetamine benzer olarak artan enerji ve uyanıklık, uyku ihtiyacının azalması, öfori, artan cinsellik, aşırı konuşma, kilo kaybı, terleme, sıkı çene kasları, diş gıcırdatma ve iştahsızlık sayılabilir (Paulus ve ark., 2020). Metamfetamin; şüphecilik, olağandışı düşünce içeriği, halüsinasyonlar ve tuhaf davranışlar gibi pozitif psikotik semptomlar; depresyon, intihar eğilimi, suçluluk, düşmanlık, somatik kaygı ve kendini ihmal gibi duygusal belirtiler ve gerilim, heyecan, dikkat ve konsantrasyonun azalması ve motor hiperaktivite gibi psikomotor semptomlar ile ilişkilidir (McKetin ve ark., 2016). MeKB olan bireylerin %36.5'inin yaş veya cinsiyetten bağımsız olarak psikotik belirtiler yaşadığı bildirilmiştir (Lecomte ve ark., 2018). Entoksikasyon tablosunda; midriazis, taşikardi, ajitasyon, hipertermi, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz, konvülsiyon, sıcak çarpmasına benzeyen çoklu organ yetmezliği, aritmiler, hipertansiyon, beyin içi kanama gibi serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü ve ölüm görülebilir (Isoardi ve ark., 2019; Lan ve ark., 1998). Metamfetamin ve amfetamin gibi uyarıcı maddelerin yoksunluğu klinik olarak benzerdir. Yaşamı tehdit etmemekle birlikte kişiler için oldukça rahatsız edicidir. Depresyon, yorgunluk, aşırı uyku hali, iştahın artması, sinirlilik, anksiyete, saldırganlık, hoş olmayan canlı rüyalar, ağrı, psikomotor yavaşlama veya ajitasyon görülebilir (Meredith ve ark., 2005; Zorick ve ark., 2010).

2.2. Duygu Düzenleme

2.2.1. Duygu düzenleme kavramı

Duygular bir duruma dikkati yöneltmeyi, ona değerli bir anlam vermeyi ve birbiriyle bağlantılı deneyimsel, davranışsal ve fizyolojik tepkiler üretmeyi içeren bir dizi aşamada üretilir (Sheppes ve ark., 2015). Evrimsel olarak hayatta kalmamızı sağlayan duygular insan yaşamında uyum sağlama ve başa çıkma için yardımcı olmakla birlikte yıkıcı da olmaktadır (John ve Gross, 2004).

Gross duygu düzenlemeyi; kişinin duygularını ve duygu ile ilişkili bilişsel, davranışsal, fizyolojik yanıtlarını fark etmek, izlemek, değerlendirmek, değiştirmek, yönlendirmek ve yönetmekten sorumlu karmaşık bir süreç olarak tanımlamaktadır

(Gross, 2002; Thompson, 1994). İnsanlar duygusal durumun seçimi, dikkatin yönelimi, duygusal deneyimin bilişsel değerlendirmeleri, duyguların oluşturduğu fizyolojik yanıtlar, davranışsal modülasyon gibi tüm süreci kontrol edebilir görünmektedirler ve süreçteki bozukluğun neden olduğu zayıf düzenlenmiş, uygun olmayan duygusal yanıtlar insanın toplumsal işlevselliğini bozmaktadır (Koole, 2010).

2.2.2. Duygu düzenleme stratejileri

İnsan, olumsuz duyguların ortaya çıkmamasını ya da azaltılmasını, olumlu duyguların artırılmasını, duygu yoğunluğunun, süresinin ve sıklığının değiştirilmesini hedefleyebilir ve bu hedef için duygu düzenleme stratejilerini kullanır (Sheppes ve ark., 2015). Duygu düzenleme süreçleri duygunun oluştuğu basamakta birçok noktada ortaya çıkabilir.

Duygu düzenleme stratejileri, uyum sağlayan ve uyum bozucu olarak da sınıflandırılmıştır ve uyum bozucu stratejiler psikopatolojiler ile ilişkilendirilmiştir (Sheppes ve ark., 2015). Gross, ilk önce duygu düzenleme stratejilerini öncül odaklı ve yanıt odaklı olarak ayırmıştır (John ve ark., 2004). Ancak daha sonra 5 aşamalı duygu düzenleme modelini önermiştir. Bu stratejiler durum seçimi, durumun değiştirilmesi, dikkat, bilişsel değişim ve tepki düzenlemedir (John ve ark., 2004). Tepki düzenlemeden önceki 4 basamak öncül odaklı, tepki düzenleme ise yanıt odaklıdır. Öncül odaklı stratejiler tepkiden önceki düzenlemeler; tepki düzenleme ise yanıt odaklı duygu düzenleme stratejisidir (Gross, 2002). Duygu düzenleme stratejileri içinde bilişsel yeniden düzenleme ve bastırma ön plana çıkmaktadır. Bir duruma verilen duygusal tepki, durum hakkında farklı düşünerek duygu düzenlemenin bir yolu bilişsel yeniden düzenleme ile değiştirilebilir (Uusberg ve ark., 2019). Bastırma ise olumsuz duygudan kaçmayı, azaltmayı hedefler ve psikopatolojilerle ilişkilendirilmiştir.

2.2.3. Duygu düzenleme gücü ve madde kullanım bozukluğu

Mevcut literatür genel olarak riskli, kendine zarar veren ve sağlığı tehlikeye atan davranışlar dahil olmak üzere çok sayıda psikiyatrik hastalığın ve uyumsuz davranışların etiyolojisi ve devam etmesinde duygu düzenleme gücünün rolü

olduğunu bildirmektedir (Weiss ve ark., 2015). Duygu düzenleme stratejileri ile psikopatoloji semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizde, kaçınma ve bastırma; depresyon, anksiyete ve yeme bozukluklarıyla, ruminasyon ise; depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları ve madde kullanımı ile pozitif şekilde ilişkili bulunmuştur (Aldao ve ark., 2010).

Duygu düzenlemede oluşan sorunlar, MKB ve hatta davranışsal bağımlılıkla ilişkilendirilmiştir (Estévez ve ark., 2017). Duyguları etkili bir şekilde düzenleyememenin; MKB olan hastalarda etiyolojide önemli bir faktör olabileceği, ayrıca aşermeyi etkileyebileceği bildirilmiştir (Kober, 2014; Williams ve Grisham, 2012). Bununla birlikte madde kullanımının uzun sürede etkisi ile prefrontal kortekste yaptığı değişiklikler nedeniyle duygu düzenleme güçlüğü arttırdığı yönünde kanıtlar sunulmuştur (Kober, 2014). 2021 de yayınlanan yatan bir klinikte yapılan bir çalışmada; MKB olan bireylerin duygu düzenlemede gösterdikleri güçlüklerin, madde kullanım sıklığı ve bağımlılık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Garke ve ark., 2021). 2022 yılında yayınlanan bir meta analizde; duygu düzenleme becerilerinin ve stratejilerinin madde kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (N. H. Weiss ve ark., 2022). Dopaminerjik sistemin duygu düzenlemedeki rolü bilinmektedir (Salgado-Pineda ve ark., 2005). MeKB olan bireylerde duygu düzenleme ile dopaminerjik sistem arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir (K. Okita ve ark., 2016).

2.3. Bağlanma

2.3.1. Bağlanma teorisi

Dünya Savaşı'ndan sonra Avrupa'da yetim ve evsiz çocuklarla çalışan, onların akıl sağlığını değerlendirmekle görevli John Bowlby, bebek ve bakım vereni arasındaki ilişki ve tüm yakın ilişkiler için bağlanma teorisinden bahsetmiştir (Bowlby, 1973, 2008). Bağlanma teorisi; insanların başkalarıyla duygusal olarak bağlantı, yakın ilişkiler kurduğunu, çocukların sosyal ve bilişsel gelişiminin; ebeveynlerinin, özellikle de birincil bakım vereninin onlara nasıl davrandığından güçlü bir şekilde etkilendiğini ve erken deneyimlerin, sonraki ilişkileri etkilediğini söylemektedir (Hornor, 2019). Bağlanma kuramı, erken dönemde bakıcı çocuk ilişkisinde edinilen ilişki kalıplarının içselleştirildiğini ve bireylerin diğer yakın ilişkilere girmeleri ve bunları sürdürmeleri

için temel oluşturduğunu belirtir. Sağlıklı bir ruhsal yapı ve yetişkin dönemdeki sağlıklı ilişki biçimleri için çocuk ve bakımveren arasında güvenli bir bağlanma ilişkisi kurulmasının önemli olduğu bilinmektedir (Ward ve ark., 2006).

2.3.2. Bağlanma biçimleri

Ainsworth ve arkadaşları (1970) anne bebek ilişkisi üzerine yaptıkları ‘Yabancı Durum’ deneyinde, bebeklerin anneleri odadan ayrıldığında, yabancı bir kişi ile kaldıklarında ve tekrar anne ile bir araya geldiklerindeki davranışlarını incelemişlerdir. Bu deneyle birlikte, Bowlby'nin çalışmasını temel alarak güvenli, kaçınan/kaçıncı (güvensiz) ve kaygılı/kararsız (güvensiz) olarak üç ana bağlanma biçimi tanımlamışlardır (M. Ainsworth ve Bell, 1970). Main ve Solomon (1990) dağınık (güvensiz) bağlanma olarak dördüncü bir bağlanma biçimi tanımlamıştır (Main ve Solomon, 1990). İhtiyaçlarına tutarlı bir şekilde cevap veren ebeveyni ile güvenli bir bağlanma ilişkisi kuran bebek yetişkin dönemde de güvenli bağlanma stili ile ilişki kurmaya devam edecektir (Chambers, 2017). İhtiyaçlarına cevap vermeyen, tutarsız, tepkisiz, duyarsız bir ebeveyn/bakıcı ile ilişki kuran bebek sıkıntısı olduğunda bakıcısını aramayan kaçınan/kaçıncı bir bağlanma stili ya da bakıcıdan uzaklaşmada güçlük çeken kaygılı/kararsız bir bağlanma biçimi geliştirecektir (Chambers, 2017; Hornor, 2019).

2.3.3. Yetişkin bağlanma biçimleri

Hazan ve Shaver, yetişkin ilişkilerindeki bağlanma süreçlerinin Ainsworth ve arkadaşları tarafından tanımlanan güvenli ve güvensiz bağlanma biçimine benzer şekilde olduğunu, özellikle romantik ilişkilerdeki bağlanmanı kişinin ilk yıllarında ebeveyni ile kurduğu ilişki biçimine benzediğini ileri sürmüştür (Shaver ve Hazan, 1987). İki anket çalışması, üç bağlanma stili prevelansının yetişkinlikte çocukluğa benzer olduğunu ve üç farklı bağlanma biçimine sahip olan yetişkinlerin romantik aşkı deneyimleme biçimlerinin farklı olduğunu göstermiştir (Hazan ve Shaver, 2017).

2.3.4. Madde kullanım bozukluğu ve bağlanma

Güvensiz bağlanma depresyon, borderline kişilik bozukluğu, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozukluğu ve

davranışsal bağımlılıklarla ilişkilendirilmiştir (Allen ve ark., 1998; Broberg ve ark., 2001; G. Doron ve ark., 2012; Miniati ve ark., 2017). Bağlanma ve madde kullanımını arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; güvenli bağlanma gruplarının daha düşük madde kullanımı gösterdiği, güvensiz bağlanma gruplarının yüksek madde kullanımı gösterdikleri bildirilmiştir (Kassel ve ark., 2007; Massey ve ark., 2014; Schindler ve ark., 2005). Güvensiz bağlanma ile MKB arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada kaçınmacı bağlama gösteren kişiler yüksek madde kullanımı gösterirken düşük tedavi arayışı göstermiş, kaygılı bağlanma gösteren kişiler hem yüksek madde kullanımı hem de yüksek tedavi arayışı göstermişlerdir (Caspers ve ark., 2006). MKB olan bireylerin tedavisinde bağlanma stillerine dikkat edilmesi önerilmiştir (Caspers ve ark., 2005). Kaygılı bağlanma stiline sahip olanlar için, müdahalenin, hem olumsuz duygulanımın hem de ilişkilerle ilişkili kaygının aşırı tetikte olmasının yanı sıra, erken deneyimlerle devam eden ısrarı hedeflemesi gerekebilir (Caspers ve ark., 2005). Kayıtsız bir bağlanma stiline sahip olanlar içinse, müdahalenin, içsel durumlar hakkında daha fazla farkındalık yaratmaya ve tehdit edici duyguları deneyimleme konusunda rahatlık sağlamaya odaklanması gerekebilir (Caspers ve ark., 2005).

2.4. Nöroaktif Steroidler

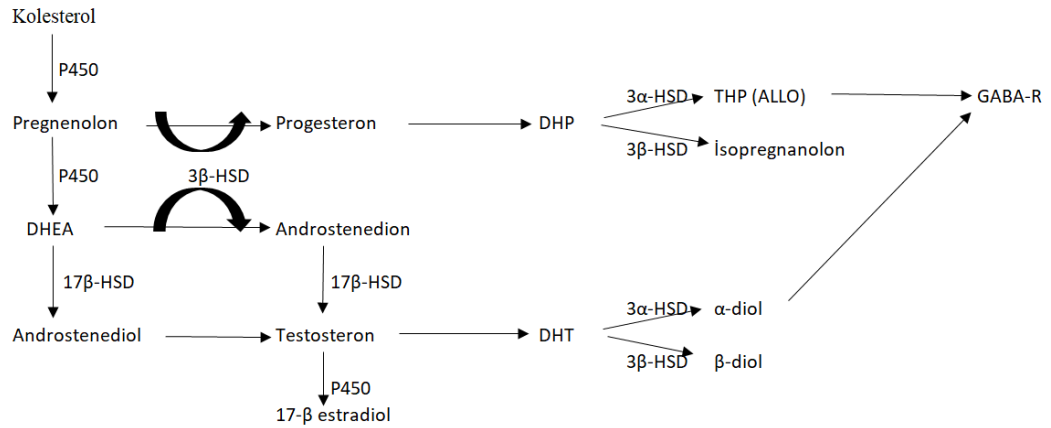
"Nörosteroidler" terimi, 1980'lerde beyinde sentezlenen ve steroid reseptörleri veya diğer reseptörler aracılığıyla çeşitli beyin fonksiyonlarını düzenleyen bir steroid ailesini belirtmek için kullanılmıştır. Daha sonra kolesterol metabolitleri olan bu bileşikler için, "nöroaktif steroidler" terimi; adrenal bezlerde, gonadlarda sentezlenen veya beyinde kısmen metabolize edilen ancak nöral devrelerle etkileşime girebilen steroidleri içerecek şekilde genişletilmiştir (Panzica ve Melcangi, 2020). Bununla birlikte NAS'ler farklı bir steroid sınıfına atıfta bulunmaz, bunun yerine androstan ve pregnan türevli steroidleri ve bunların bazı sülfatlanmış formlarını tanımlamak için kullanılır (E. Lloyd-Evans ve ark., 2020).

2.4.1. Biyosentezi ve metabolizması

Beynin steroid üretim merkezi olduğu; sıçanlarda yapılan deneyde belirli steroidlerin ve sülfat esterlerinin, özellikle dehidroepiandrosteron (DHEA), progesteron ve daha az ölçüde pregnenolonun beyin içeriğinin, adrenalektomi geçirmiş kısırlaştırılmış

sıçanlarda düşmediğinin gösterilmesi, bu sıçanlarda periferik olarak uygulanan radyoaktif DHEA ve pregnenolonun hızlı eliminasyonun görülmesi ile bu beyin sterollerinin kalıcılığının dolaşımdaki sterol havuzlarıyla ilişkili olmadığına dair diğer bulgularla birlikte değerlendirilerek bulunmuştur (Baulieu, 1998; Corpéchet ve ark., 1981).

Steroidogenez, endoplazmik retikulumdaki de novo biyosentez ile ya da düşük yoğunluklu lipoproteinlerden kaynaklanan kolesterolün mitokondriye taşınmasını takiben başlar (Grube ve ark., 2018). Alternatif olarak NAS'ler adrenal bezlerden, yumurtalıktan kanla taşınan öncülleri olan deoksikortikosteron, testosteron ve progesteron metabolizması yoluyla üretilebilir (Purdy ve ark., 1990). Şekil 2.1' de kolesterolden başlayan sentez basamakları görülmektedir.



Şekil 2. 1. Nöroaktif steroidlerin GABA A reseptörü üzerinde etkileri (Colciago ve ark. 2020' den değiştirilerek kullanılmıştır).

2.4.2. Etki mekanizması

NAS' lerin beyindeki hücre içi reseptörler aracılığı ile yavaş genomik etkileri, membran reseptörleri ve iyon kanalı üzerinden ve bazı nörotransmitter reseptörleri aracılığıyla hızlı genomik olmayan etkileri ile beyin uyarılabilirliğini düzenledikleri bilinmektedir (Tuem ve Atey, 2017). NAS' ler periferik steroid hormonlarından farklı olarak genellikle nöronal uyarılabilirliği düzenlemek için doğrudan plazma zarı iyon

kanalları ve nörotransmitter mekanizmaları üzerinden hareket ederler (E. Lloyd-Evans ve ark., 2020; Schverer ve ark., 2018). NAS inhibe edici ve uyarıcı nörotransmitterler gibi zara bağlı reseptörlere bağlanarak nöronların uyarılabilirliğini hızla değiştirirler (Paul ve Purdy, 1992).

Pregnenolon, pregnenolon sülfat, progesteron, ALLO, DHEA, DHEAS, testosteron ve E2 dahil çoğu NAS; GABA, glutamat, dopamin, asetilkolin, norepinefrin ve serotonin gibi çoklu nörotransmitterlerin salınımı üzerinde modülatör etkilere sahip olduğu anlaşılmakla birlikte mekanizma hala bilinmemektedir (Zheng, 2009). Bu etkilerin çoğu, öğrenme, motivasyon, duygu, hafıza, motor ve biliş ile ilgili beyin bölgelerinde meydana gelir (Zheng, 2009). NAS' lerin birçoğu presinaptik reseptörler ve sigma-1 reseptörü, α 1 reseptörü, nikotin reseptörü, D1 reseptörü, NMDA reseptörü, GABA A gibi iyon kanalları üzerinde hızlı genomik olmayan etkiler içerir (Zheng, 2009). Bununla birlikte, duruma bağlı ve beyin bölgesi seçici etkilerinin mekanizmasını ve bu etkilerin işlevsel önemini keşfetmek için daha ileri araştırmalara hala ihtiyaç vardır (Zheng, 2009).

NAS' ler; serotonin, voltaj kapılı kalsiyum kanalları, voltaja bağlı anyon kanalları, adrenoreseptörler ve glutamat gibi diğer sistemlerle etkileşime girseler de, asıl hedefleri inhibitör GABA sistemi gibi görünmektedir (Tuem ve ark., 2017).

2.4.3. GABA A reseptörlerinin NAS üzerinden düzenlenmesi

Beynin ana inhibitör mekanizmasını oluşturan GABA A reseptörleri NAS' lerin MSS' deki etkileri için ana hedefleridir. Bu reseptörler şimdiye kadar tanımlanan 19 alt birim tarafından oluşan, pentamerik, anyon seçici iyon kanallarıdır (Abramian ve ark., 2010; Gatta ve ark., 2022). GABA A reseptör fonksiyonu NAS tarafından pozitif ya da negatif allosterik olarak düzenlenir (Lambert ve ark., 2007; Maguire ve Mody, 2007). GABA A reseptörleri beyin ve omurilikte geniş bir alanda olması nedeniyle, NAS etkisinin gelişigüzel olduğu varsayılabilir ancak NAS' lerin GABA A reseptörleri ile etkileşimi oldukça seçicidir (Lambert ve ark., 2009).

GABA A reseptörlerinin NAS tarafından modülasyonu dinamik bir süreç olarak görülmektedir (Belelli ve Lambert, 2005). NAS' lerin nöronal uyarılabilirlik üzerindeki etkilerini anlama girişimleri, büyük ölçüde bunların sinaptik GABA A

reseptörlerinin vesiküler olarak salınan GABA tarafından kısa süreli aktivasyonunun geçici veya fazik inhibitör tepkiye neden olduğu inhibitör sinaptik iletim üzerindeki etkilerine odaklanmıştır (Belelli ve ark., 2005). Bununla birlikte GABA, ekstrasinaptik veya sinaptik GABA A reseptörleri üzerinde hareket ederek tonik inhibisyon da üretebilir ve bu iletkenlik, nöronal uyarılabilirlik üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Belelli ve ark., 2005).

ALLO, GABA A reseptörüne doğrudan bağlanarak ekstrasinaptik ve postsinaptik inhibisyonu artırır ve böylece GABA A'nın fonksiyonunu pozitif ve allosterik olarak düzenler (Belelli ve ark., 2005; Majewska ve ark., 1986). DHEA ve sülfat esteri DHEAS, GABA A reseptörünün negatif modülatörleridir (Baulieu, 1998; Dubrovsky, 2005). Testosteron ve estradiol nükleer reseptörler yoluyla etki etseler de, metabolitleri GABA A reseptörünü düzenlemektedir.

Doğum döneminde suprooptik çekirdekte oksitosinin protein kinaz C aktivitesi üzerinden GABA A reseptörünün ALLO duyarlılığını düzenlediği hayvan deneyi ile gösterilmiştir (Koksma ve ark., 2003). NAS'lerin MSS' deki seviyelerinin anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan etki ve anestezi etkileri bilinmektedir. NAS sinyal düzensizliğinin nörodejeneratif hastalıklar, adet öncesi disforik bozukluk, depresyon, anksiyete, alkol kötüye kullanımı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda bozuklukla ilişkilendirilmiştir (MacKenzie ve ark., 2013).

NAS'lerin HPA aksı ile ilişkisi bilinmektedir (Kiefer ve Wiedemann, 2004). HPA aksı, stresle tetiklenir ve hormonal tepkiyi devreye sokar (Gunn ve ark., 2015). GABA sistemi ve NAS'ler, stresle birlikte aktive olan HPA aksının da düzenlenmesinde de etkili görünmektedir (Gunn ve ark., 2015).

Bu steroidlerin GABA A reseptör düzenleyici etkilerinin, benzodiazepin antagonisti flumazenilden etkilenmediğinin gösterilmesi üzerine bu sentetik ve endojen steroidleri bağlayan GABA A reseptörü üzerinde yeni bir bağlanma bölgesi olduğu düşünülmektedir (Lambert ve ark., 2009).

2.4.4. Pregnenolon, progesteron, allopregnanolon yolağı

Kolesterol mitokontri içindeki P450 enzim sistemi ile pregnenolona dönüştürülür. Pregnenolon; progesterona, progesteron dihidroprogesterona dönüşür. 5 α -

dihidroprogesteron; 3 α -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile ALLO' a dönüşür. ALLO, GABA A reseptörüne doğrudan bağlanarak inhibisyonu artırır ve böylece GABA A'nın fonksiyonunu pozitif ve allosterik olarak modüler eder. ALLO ile tedavi edilen hayvanlarda, serum ALLO konsantrasyonu ile duygudurum arasında ters U-şekilli bir eğriye benzeyen iki modlu bir ilişki bildirilmiştir (Andréen ve ark., 2009). ALLO'un GABA A reseptörü üzerindeki etkisinin U şeklinde, bifazik olduğu ve orta düzeyleri reseptör aktivitesini inhibe ederken, çok düşük veya çok yüksek seviyelerinin reseptörü uyardığı düşünülmektedir (Bäckström ve ark., 2011).

Plazma ve beyin ALLO seviyelerindeki dalgalanmalar; hamilelik, menopoz, depresyon, şizofreni, premenstrüel disforik bozukluk ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere bir dizi psikiyatrik bozukluk sırasında ruh hali ile ilgili değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Christine E Marx ve ark., 2006; Christine E. Marx ve ark., 2006; Uzunova ve ark., 2006). ALLO' un anksiyete ve duygudurum düzenleyici mekanizması bilinmemektedir. Sıçanlarda, ALLO' un doğrudan amigdala mikroinfüzyonu, hızlı anksiyolitik, antidepresan ve antiagresif etkiler üretmiştir (Engin ve Treit, 2007; Nelson ve Pinna, 2011; Shirayama ve ark., 2011). İnsanlarda duygu düzenleme mekanizması için önemli olan amigdalanın, progesteron uygulaması sonrası (aşağı akış ALLO' u arttırdığı gösterilmiş), duygusal yüzlere olan tepkilerinin değiştiği gösterilmiştir (Phan ve ark., 2002; GA Van Wingen ve ark., 2008; Guido Van Wingen ve ark., 2007). Yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında; pregnenolon uygulamasını takiben ALLO yükselmesinin, olumsuz duyguların oluşumuyla bağlantılı bölgelerde azalan aktivite, düzenleyici süreçlerle bağlantılı bölgelerde artan aktivite ve ikisi arasındaki işlevsel bağlantının artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rebecca K. SripadaChristine E. MarxAnthony P. KingJessica C. Rampton ve ark., 2013). Bu bölgelerdeki GABA nöronlarının duygu düzenlemede önemli olduğu bilinmektedir (Likhtik ve ark., 2008; Pinna, 2019).

Nitekim bir ilaç olarak geliştirilen ALLO, doğum sonrası depresyonda Brexanolone ismiyle FDA onayı almıştır (Food ve Administration, 2019; Scott, 2019). Preklinik ve klinik kanıtlar, pregnenolon, ALLO yolağının stresle ve endokannabinoid sistemle ilişkisini göstermiştir (Tomaselli ve Vallée, 2019). Akut ve kronik alkol maruziyetinin hayvan deneylerinde ALLO hem plazma hem beyin seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Tomaselli ve ark., 2019). Klinik bir çalışmada, kokain kullanım bozukluğu olan

örnekleme progesteron ve plasebo verilmiş, progesteron verilenlerde yüksek ALLO düzeyleri ölçülmüş ve yüksek ALLO seviyelerinin aşermeyi azalttığını, strese yanıt olarak olumsuz duygudurumu iyileştirdiğini bildirilmiştir (Verica Milivojevic ve ark., 2016).

Laboratuvar çalışmalarında ekzojen progesteronun madde kullanımını azalttığına dair kanıtlar çok az olsa da, progesteronun nüksetmeyi önleyebileceğini ve kokain ve sigaradan uzak durmayı iyileştirebileceğini gösteren kanıtlar vardır (Peltier ve ark., 2018). Kokain ve nikotin kullanımı olan hastalarda yapılan çalışmalarda progesteron uygulaması sonucunda aşerme azalırken, amfetamin kullanan kadınlarda yapılan çalışma bu çalışma ile çelişkili sonuçlar vermiştir (Peltier ve ark., 2018). Yine kadınlarda yapılan çalışmada, kokain ve metamfetaminin uyarıcı etkilerinin foliküler fazda luteal faza göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Justice ve de Wit, 1999; White ve ark., 2002). MKB hastaları için progesteron, ALLO yolağının tedavi hedefi olabileceği yönünde çalışmalar olmakla birlikte altta yatan mekanizma aydınlatılmamıştır (Peltier ve ark., 2018).

GABA A reseptörleri aracılığıyla dopaminin dolaylı modülasyonunu araştırmak için sıçanlarda yapılan bir çalışmada ALLO' un uyarılmış dopamin salınımını azalttığı bildirilmiştir (Dornellas ve ark., 2021).

2.4.5. Dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat

Dehidroepiandrosteron, 5-androsten-3-beta-ol-17-on, iki steroid metabolize edici enzim tarafından kolesterolden sentezlenen 19 karbonlu bir steroiddir. Pregnenolon, sitokrom P450c17 enzimi tarafından DHEA' ya dönüştürülür. DHEA' nın daha kararlı sülfat esteri DHEAS' a sülfasyonu, yaygın olarak DHEA sülfotransferaz olarak bilinen hidroksisteroid sülfotransferaz enzimi tarafından katalize edilir. DHEAS, steroid sülfataz tarafından tekrar DHEA' ya dönüştürülebilir. DHEA ve sülfat esteri DHEAS, insan vücudunda en çok bulunan steroid hormonlarını temsil eder, ancak salgıları yaşam süresi boyunca değişir (Tannenbaum ve ark., 2004; Yadid ve ark., 2010).

DHEA ve sülfat esteri DHEAS, GABA A reseptörünün negatif modülatörleridir (Baulieu, 1998; Dubrovsky, 2005). DHEAS' ın sıçanlarda sigma reseptörleri aracılığıyla striatumda NMDA kaynaklı dopamin salınımını azalttığı gösterilmiştir

(Gonzalez-Alvear ve Werling, 1994; Yadid ve ark., 2010). Yine DHEAS' ın, sıçan hipotalamik dopamin salınımını uyardığı bulunmuştur (Murray ve Gillies, 1997).

Çalışmalarda, serum DHEAS seviyeleri ile depresyon, şizofreni, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve demansın yanı sıra duygudurum, hafıza ve fonksiyonel yetenekler arasında bir ilişki olduğunu ileri sürülmüştür (Schumacher ve ark., 2003; Strous ve ark., 2006). DHEA uygulaması ile yapılan bir çalışmada, DHEA' nın, olumsuz duygu oluşumuyla ilişkili bölgelerdeki aktiviteyi azalttığını ve duygunun düzenleyici kontrolüyle bağlantılı bölgelerdeki aktiviteyi arttırdığını gösterilmiş ve bu, bildirilen olumsuz duygulanımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (Rebecca K. SripadaChristine E. MarxAnthony P. KingNirmala Rajaram ve ark., 2013). Büyük plasebo kontrollü çalışmalar, DHEA' nın antidepresan etkilerini göstermiştir (Bloch ve ark., 1999; Schmidt ve ark., 2005).

Sigara içen erkeklerde yapılan bir çalışmada, serum DHEAS seviyeleri, olumsuz duygulanım ve nikotin aşırma ölçümleriyle ters orantılı saptanmıştır (Christine E. Marx ve ark., 2006). Bir hayvan çalışmasında, sıçanların DHEA ön tedavisi ile kokain arama davranışının azaldığı ve kokain bağımlılığıyla ilgili çeşitli beyin bölgelerinde dopamin ve serotonin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (Maayan ve ark., 2006). Kokain kullanıcıları ile yapılan bir çalışmada, DHEA ve DHEAS düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (Buydens-BrancheyBrancheyHudson ve Majewska, 2002). Yüksek dolaşım DHEAS seviyelerine sahip kokain bağımlılarının, 6 aylık bir takip sırasında 3 haftalık nonfarmakolojik tedaviden sonra daha az nüksettikleri bildirilmiştir (J. Wilkins ve ark., 2005). Plasebo kontrollü bir çalışma, DHEA tedavisi alan kokain bağımlılarında daha kötü tedavi sonuçları bildirmiştir (Shoptaw ve ark., 2004). Yapılan randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada rutin tedaviye ek DHEA tedavisinin, daha önce ne kokain ne de benzodiazepin kullanmamış ve yalnızca birkaç yoksunluk programı deneyimlemiş olan eroin bağımlılarında etkili olduğu bildirilmiştir (Maayan ve ark., 2008).

2.4.6. Testosteron

Testosteron androjen grubunda asıl olarak gonadlarda üretilen erkeklerde birincil seks hormonu ve anabolik bir steroiddir. İnsanlarda testosteron, erkek üreme dokularının gelişiminde ve ikincil cinsel özelliklerin gelişiminde önemli bir rol

oyunar. Kolesterolde birkaç adımda sentezlenir ve karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür. Testosteron, hücre içi androjen reseptörü (AR) aracılığıyla genomik mekanizmalar yoluyla etki eder (Luetjens ve Weinbauer, 2012). Ancak günümüzde seks hormonlarının metabolitlerinin MSS' inde genomik olmayan şekilde hareket ettiği ve nöronal uyarılabilirliği değiştirdiği bilinmektedir (Fester ve Rune, 2021). Testosteronun kendi başına GABA A reseptörü Cl kanalını doğrudan etkilemese de, dihidrotestosteron, androsteron, androstandiol gibi A halkası indirgenmiş metabolitleri yoluyla etki ettiği bilinmektedir (González-Flores ve ark., 2004). Aromatazın substratı olan testosteron ve aynı zamanda onun daha güçlü metaboliti olan dihidrotestosteron, testosteronu dehidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktaz aktivitesi yoluyla cinsiyetten bağımsız olarak hipokampal nöronlarda sentezlenir (Fester ve ark., 2021). Yetişkin erkek sıçanların hipokampal ana nöronlarında seks steroidlerinin biyosentezi için eksiksiz bir sisteme sahip olduğu görülmüştür (Fester ve ark., 2021). Testosteron aktif metaboliti 3 α -androstandiol aracılığıyla GABA A reseptörü için güçlü bir pozitif allosterik modülatördür (Kohtz ve ark., 2012).

Plazma testosteron seviyelerinde hem sirkadiyen döngüler hem de 8-30 günlük döngülerle salınımındaki değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Doering ve ark., 1975). Başka araştırmalar, testosteron seviyelerinin günlük ve mevsimsel olarak dalgalandığını ve bireysel testosteron seviyelerinin sabahları daha yüksek ve en değişken olduğunu göstermektedir (Book ve ark., 2001; Dabbs Jr, 1990).

Cinsiyet hormonları, madde kullanım bozuklukları ve bağımlılık davranışının patofizyolojisinde MSS düzenlemesindeki rolleri nedeniyle genellikle cinsiyet farklılıklarının biyolojik temeli olarak incelenir (Stumpf ve ark., 1976). Bağımlılıkta seks hormonları üzerine araştırmalar, erkeklerde ve kadınlarda testosteron ile dürtüsellik, saldırganlık, risk alma gibi bağımlılıkla ilişkili davranışlar arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (Bawor ve ark., 2014; Jack H Mendelson ve ark., 1975). Testosteron madde kullanımı, saldırganlık ve riskli cinsel davranış dahil olmak üzere bir dizi riskli davranışla ilişkilendirilmiştir (Middleman ve DuRant, 1996). Bununla birlikte testosteron ve saldırganlık arasındaki ilişkiyi inceleyen insan çalışmalarındaki veriler tutarsızdır (Book ve ark., 2001). Bir meta analizde testosteronun dopamin

üzerinden ödül sistemi ve davranış düzensizliği ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (Welker ve ark., 2015).

Opiat kullanımı ile testosteron düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Katz ve Mazer, 2009; H. S. Smith ve Elliott, 2012). Esrar kullanımı öncesinde, sırasında ve sonrasında testosteron ölçümü yapılan bir çalışmada anlamlı düzeyde bir değişiklik saptanmamıştır (Jack H. Mendelson ve ark., 1974). Ergenlerde yapılan prospektif bir çalışmada yüksek testosteron seviyeleri agresif, antisosyal davranış ile ilişkili bulunmuş ve madde kullanım bozukluğunun yordayıcısı olarak bildirilmiştir (Reynolds ve ark., 2007).

2.4.7. Estradiol

17- β Estradiol (E2), bir kadın steroid seks hormonudur ve E2' in başlıca kaynakları, foliküldeki granüloza hücreleri ve korpus luteumdur (Birzniece ve ark., 2006) . Dişi üreme dokularının gelişimi, üreme döngülerinin düzenlenmesi ve ikincil seks özelliklerin gelişmesinden sorumludur. Yumurtalıkların folikülleri dışında testisler, adrenal bezler, yağ doku, karaciğer, beyin gibi birçok dokuda üretilir. E2 beyinde de aromataz P450 tarafından de novo olarak sentezlenebilir veya testosterondan dönüştürülebilir ve nöroprotektif işleve sahip olduğu bildirilmiştir (Behl ve ark., 1995). Ayrıca dolaşımdaki steroid hormonlar kolayca kan-beyin bariyerini geçer ve beyindeki etkileri için uygun hale gelir (Birzniece ve ark., 2006). Steroid hormonlar hücre içindeki reseptörlerine bağlanır ve bu bağlanma transkripsiyonu başlatır, ardından translasyona ve yeni proteinlerin sentezine yol açar (Birzniece ve ark., 2006). Hücredeki steroid hormon eylemi, doğrudan genomik, dolaylı genomik veya genomik olmayan olabilir (S. J. Lee ve McEwen, 2001). E2, MSS için uyarıcıdır ve glutamat sistemi yoluyla beyin uyarılabilirliğini ve ayrıca hipokampusta sinaptik yoğunluğunu artıran modülatör etkilere sahiptir (Birzniece ve ark., 2006).

E2, MSS boyunca spesifik reseptör bölgeleriyle bağımlılık ve ödül tepkilerine aracılık eden serotonerjik ve dopaminerjik reseptör yoğunluğundaki artışla ilişkilendirilmiştir (Pigott ve ark., 2009). Kadınlarda adet döngüsünde, doğum sonrası ve postmenopozal dönemde azalan E2 seviyelerinin depresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Shors ve Leuner, 2003). E2'nin kadınlarda alkol kullanımı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar

çelişkili sonuçlar vermiştir (Peltier ve ark., 2021). İn vitro çalışmalar seks steroidlerin GABAerjik sistemin duyarlılığını düzenlediğini göstermiştir (González-Flores ve ark., 2004). E2'nin GABA sistemi üzerindeki etkileri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (González-Flores ve ark., 2004). E2'nin duygu düzenleme üzerine etkisi belirsizdir bununla birlikte kadınlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada E2 verilen kadınlarda nöral devrelerde duygu düzenleme ile ilişkili olabilecek bölgelerde aktivasyon değişiklikleri bildirilmiştir (Rehbein ve ark., 2021). Erkek ve dişi gonadal hormonlarının çeşitli duygu düzenleme bozukluklarıyla ilişkisi, altta yatan olası bir ortak nöral devreyi düşündürmektedir (G. A. van Wingen ve ark., 2011). Duygu işlemede önemli yapılar olan amigdala ve prefrontal korteks aynı zamanda madde kullanımı, dürtü kontrolü, kaygı ve duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir ve bu bölgelerin gonadal hormonlarla düzenlenmesi bu hastalıklarla hormon düzenlemeleri arasında ilişkiyi düşündürmektedir (G. A. van Wingen ve ark., 2011).

2.5. Oksitosin

Oksitosin stres ve nöroendokrin tepkinin modülasyonundan, sosyal davranışlara kadar geniş bir yelpazede etkileri olan nöropeptid bir hormondur (King ve ark., 2020). Aminoasit sekansı 1953'te aydınlatılmıştır ve kısa süre sonra laboratuvarında sentezlenmiştir (du Vigneaud ve ark., 1953; H. J. Lee ve ark., 2009; Vigneaud ve ark., 1953). Hipotalamik paraventriküler (PV) ve supraoptik çekirdeklerin magnoselüler nöronlarında sentezlenir ve arka hipofizden salınır. Oksitosinin bir tip reseptörü (OTR) tanımlanmıştır ve araştırmalar oksitosin reseptörünün MSS' inde geniş bir alanda yayıldığı ve türe ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğini saptamıştır (H. J. Lee ve ark., 2009). MSS'inde, OTR' nün tipik olarak prefrontal korteks, ventral tegmental alan (VTA), NAc, kaudat putamen, lateral septum, hipokampus, hipotalamus, ventral pallidum, amigdala gibi sosyal ve duygusal davranışları ve ödülü düzenleyen beyin alanlarında bol miktarda bulunduğu bilinmektedir (King ve ark., 2020). OTR, G protein-bağlı reseptör ailesinin bir üyesidir ve üç vazopressin reseptör alt tipi ile birlikte yapısal olarak ilgili reseptörlerin bir alt ailesini oluşturur (King ve ark., 2020).

Oksitosin genel olarak üremeye ve doğum sırasındaki görevleri ile bilinir. Yapılan çalışmalar oksitosin hormonunun bağlanma, strese durumundaki tepkileri düzenleme,

ayrıca kişilerin sosyal davranışlarının denetlenmesi üzerine etkisini de ortaya koymaktadır (H. J. Lee ve ark., 2009; Marsh ve ark., 2021). Beyin ödül ve stres sistemleri ile etkileşimler yoluyla oksitosinin alkol ve madde kullanım bozuklukları dahil çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynadığı bilinmektedir (King ve ark., 2020). Mevcut çalışmalar, oksitosinin bağlanma ve sosyal bağların oluşumunda rol oynadığını göstermektedir (Aydın ve ark., 2019). Oksitosinin yakınlığa müdahale eden olumsuz duyguları azalttığı düşünülmektedir (T. W. Smith ve ark., 2013). Bununla birlikte bir çalışmada plazma oksitosin seviyeleri genç erkeklerde düşük bağlanma kaygısı, genç kadınlarda yüksek bağlanma kaygısıyla ilişkilendirilmiştir ve diğer yaş gruplarında bu ilişki gösterilememiştir (Plasencia ve ark., 2019).

Oksitosinin duygu düzenlemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Duygu düzenleme merkezlerinden biri olan amigdala OTR yaygın olarak bulunur ve GABA sistemini kullanarak, spesifik nöronal bölgeleri seçici olarak düzenlediği gösterilmiştir (C. S. Sripada ve ark., 2012). Düşük duygu düzenleme gösteren sağlıklı bireylerin intranazal oksitosin uygulaması sonrası fayda gördüğü bildirilmiştir (Quirin ve ark., 2011). Yapılan başka bir çalışmada, strese daha duyarlı olan alerjik kişilerde sağlıklı kişilere oranla daha yüksek plazma oksitosin seviyesi saptanmış olup, bu kişiler stres testi sonrasında daha fazla olumsuz duygu düzenleme stratejisi bildirmişlerdir (Glenk ve ark., 2020). Endojen oksitosin seviyeleri kaygı ve stresle iki yönlü bir şekilde ilişkilidir: oksitosin anksiyolitik etkiler gösterir, ancak oksitosin ayrıca strese tepki olarak salınır (Quirin ve ark., 2011).

Hem stresi hem de motivasyonel süreçleri düzenleme yeteneğiyle oksitosin, madde kullanımı tedavisi için araştırılan bir ajandır (Sarah J. Baracz ve Cornish, 2016; King ve ark., 2020). Preklinik çalışmalar; nikotin, metamfetamin, kokain ve morfine kronik maruz kalmanın genellikle OTR bağlanmasında artışa ve çeşitli beyin bölgelerinde oksitosin peptit içeriğinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Georgiou ve ark., 2015; Zanos ve ark., 2016; ZanosGeorgiou ve ark., 2014). Sıçanlarda kokaine tekrarlanan şekilde maruz kalma, hipotalamus ve hipokampusta oksitosin içeriğinin azalmasıyla birlikte oksitosin plazma konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olmuştur (Sarnyai ve ark., 1992). Kronik metamfetamin uygulamasının, amigdala ve hipotalamusta OTR'ü yoğunluğunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir

(ZanosGeorgiou ve ark., 2014). Preklinik modellerde kendi kendine uygulama davranışı ile ilgili olarak, ekzojen oksitosin uygulamasının alkol, eroin, kokain, metamfetamin ve kokain alımını azalttığı gösterilmiştir (CarsonCornish ve ark., 2010; CarsonHunt ve ark., 2010; Ibragimov ve ark., 1987; Leong ve ark., 2016; Manbeck ve ark., 2014; Stevenson ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2015). Bununla birlikte periferik olarak uygulanan oksitosinin farelerde kendi kendine eroin uygulamasını biraz artırdığını gösteren ve sıçanlara MSS oksitosin uygulaması, morfinle şartlandırılmış yer tercihinin arttırdığı gibi çelişkili sonuçlar da vardır (Moaddab ve ark., 2015; Van Ree ve De Wied, 1977). Preklinik kanıtlar, oksitosin uygulamasının alkol ve madde için şartlandırılmış işaretlere geri döndürmeyi azaltmada etkili olduğunu göstermektedir (Sarah J Baracz ve ark., 2012; Cox ve ark., 2017; Georgiou ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2015). Metamfetaminin kendi kendine uygulanması sonrasında tekrarlanan oksitosin uygulamasının, erkek ve dişi sıçanlarda metamfetaminle hazırlanmış eski durumuna getirmeyi zayıflattığı gösterilmiştir (Everett ve ark., 2020; Hicks ve ark., 2016).

Steroidler tarafından aktive olan ER β reseptörleri, paraventrikül çekirdek içindeki oksitosin nöronlarında yüksek oranda eksprese edilir ve oksitosin salınımı ile ilişkilidir (Love, 2018). Steroid hormonlarının OTR üzerinde etkili olduğu ve OTR ekspresyonunu değiştirdiği hayvan çalışmalarıyla da gösterilmiştir (Acevedo-Rodriguez ve ark., 2015). Hem oksitosinin GABA sistemi ile etkileşimi hem NAS'lerin oksitosin salınımı üzerinde etkisi nedeniyle oksitosin ve NAS' ler birbirleriyle ilişkili görünmektedir (Emyr Lloyd-Evans ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

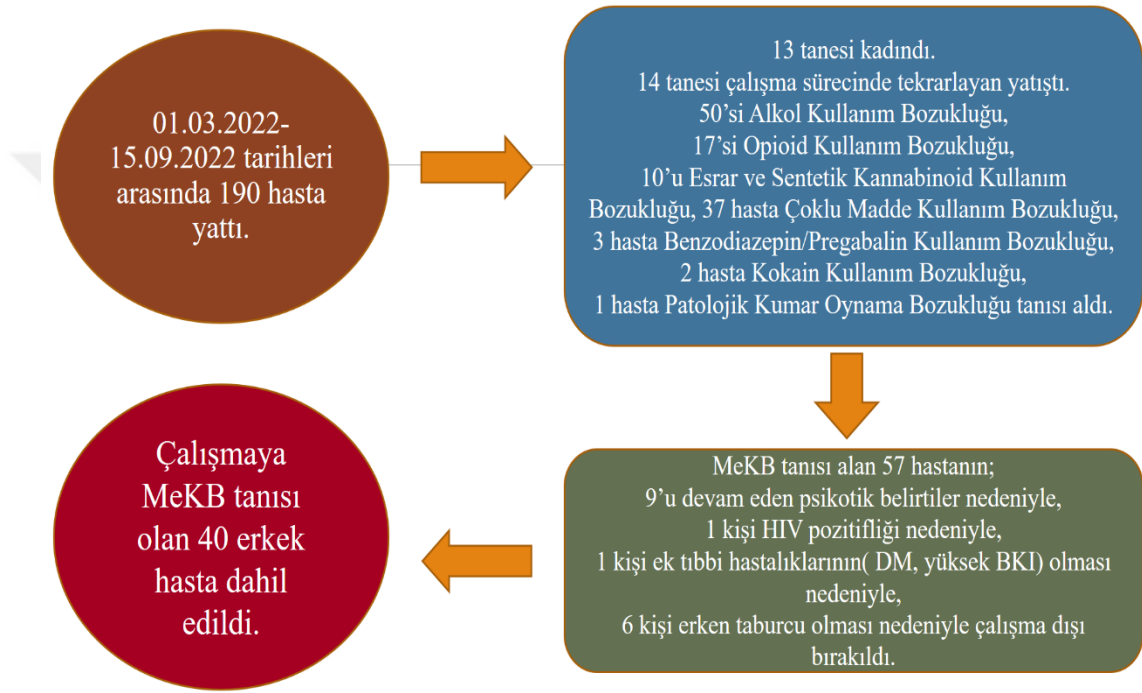
Bu çalışma, 01.03.2022 - 15.09.2022 tarihleri arasında, SEAH Bağımlılık Yataklı Arındırma Merkezi kliniğinde yatan, DSM 5'e göre Uyarıcı Kullanım Bozukluğu tanısı almış, uyarıcı olarak en az son 1 yıldır Metamfetamin kullanan ve dahil edilme, dışlama kriterlerini karşılayan erkek hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hasta grubu ile cinsiyet, yaş açısından uyumlu ve aynı bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler dışlama kriterlerine göre klinik olarak değerlendirilip kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Bu çalışma kontrol grubu içeren kesitsel çalışma olarak planlanmıştır. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power 3.1.9.7 programı kullanılarak yapılan güç analizinde, madde kullanım bozukluğu hastalarında oksitosin araştırmaları üzerinden hesaplanmış olup, 0,05 önem seviyesi, %95 güven aralığında 29 hasta olarak belirlenmiştir (Mobasher ve ark., 2021). Nöroaktif steroidlerin kan düzeylerinin araştırılması için 0,05 önem seviyesi ve %95 güven aralığında (Etki Büyüklüğü=0.8) gerekli istatistiksel anlamlılık elde etmek için minimum denek seviyesi için vaka ve kontrol gruplarında 35'er deneğin yeterli olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmaya 40 hasta ve 40 kontrol grubunun dahil edilmesi planlanmıştır.

SEAH Bağımlılık Yataklı Arındırma Merkezi kliniğine 01.03.2022 - 15.09.2022 tarihleri arasında yatan 190 hastanın 13 tanesi kadındı, 14 tanesi çalışma süreci boyunca tekrar tedavi amacıyla kliniğe yattı. 177 erkek hastanın 50' si Alkol Kullanım Bozukluğu, 17' si Opioid Kullanım Bozukluğu, 10' u Esrar ve Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu, 37 hasta Çoklu Madde Kullanım Bozukluğu, 3 hasta Benzodiazepin ve Pregabalin Kullanım Bozukluğu, 2 hasta Kokain Kullanım Bozukluğu, 1 hasta Patolojik Kumar Oynama Bozukluğu tanısı aldı.

Metamfetamin Kullanım Bozukluğu tanısı alan 57 hastanın 9' u devam eden psikotik belirtiler nedeniyle, 1 kişi HIV pozitifliği nedeniyle, 1 kişi ek tıbbi hastalıklarının olması ve Beden Kitle İndeksinin (BKI) yüksekliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı (Şekil 3.1) . 6 kişi çalışmaya dahil edilme kriteri olan idrarda metamfetamin metaboliti negatifleşme sürecinden önce erken taburcu oldu (Şekil 3.1) . Araştırmaya katılmaya onay veren, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 40 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Örneklem seçimi

Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile yaş, cinsiyet olarak uyumlu ve aynı yerde yaşayan 41 sağlıklı gönüllü çalışmamıza dahil edildi.

3.2.1. Hasta grubu için araştırmaya dahil edilme (işleme) kriterleri

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. DSM 5 kriterlerine göre MeKB tanısı almak

4. Alkol, benzodiazepin ve kafein bağımlılığının olmaması
5. İdrarda THC(Esrar) metaboliti pozitifliği dışında madde metaboliti pozitifliği bulunmaması (Esrar pozitifliği kullanım bozukluğu olan kişilerde 1 ay kadar idrarda pozitif kalmaya devam etmektedir. Diğer maddeler yaklaşık 1 hafta içinde negatifleşmektedir)
6. Ek tıbbi hastalık, endokrin hastalıklar, hormon bozukluğu tanısının olmaması
7. Mental kapasitesinin çalışmaya katılabilecek düzeyde olması
8. Okuma yazma biliyor olmak

3.2.2. Hasta grubu için dışlama kriterleri

1. 18-65 yaş aralığı dışında olmak
2. Okur-yazar olmamak
3. Ek Psikotik bozukluk ya da aktif dönemde Bipolar bozukluk tanıları olması
4. Bilinen nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalık öyküsü olması
5. Mental retardasyonu olması
6. Nikotin ve uyarıcı (metamfetamin) kullanım bozukluğu dışında madde ya da alkol kullanım bozukluğu olması
7. BKI'nin 30 üzeri veya 18 altında olması

3.2.3. Kontrol grubu için araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. DSM 5 kriterlerine göre Nikotin Kullanım Bozukluğu dışında MKB tanısı almaması
4. Alkol, benzodiazepin ve kafein bağımlılığının olmaması
5. Ek tıbbi hastalık, endokrin hastalıklar, hormon bozukluğu tanısının olmaması

6. Mental kapasitesinin çalışmaya katılabilecek düzeyde olması

7. Okuma yazma biliyor olmak

3.2.4. Kontrol grubu dışlama kriterleri

1. 18-65 yaş aralığı dışında olmak

2. Okur-yazar olmamak

3. Ek Psikotik bozukluk ya da aktif dönemde Bipolar bozukluk tanıları olması

4. Bilinen endokrinolojik, nörolojik, metabolik hastalık öyküsü olması

5. Mental retardasyonu olması

6. Nikotin kullanım bozukluğu dışında madde ve alkol kullanım bozukluğu olması

7. BKI'nin 30 üzeri veya 18 altında olması

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Veri toplama araçları

3.3.1.1. Sosyodemografik veri formu

Çalışmaya katılan hastalara ve kontrol grubuna yaş, medeni durum, meslek, eğitim durumu, ekonomik düzeyi, yaşadığı yer gibi sosyodemografik özellikleri, göç öyküsü, hasta grubunaysa madde kullanımına ilişkin; ilk kullandığı madde, madde kullanımına başlangıç yaşı, geçmiş tedavi öyküsü, madde kullanımına en uzun ara verdiği dönem gibi parametrelerin değerlendirildiği yapılandırılmış görüşme formudur.

3.3.1.2. Bağımlılık profil indeksi

37 sorudan oluşan, 5 alt ölçekten oluşan alkol ve madde bağımlılık şiddetini, bağımlılığın kişinin yaşamına etkisini, kişinin tedavi motivasyonunu ve madde isteğini değerlendiren öz bildirim ölçeğidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2012 yılında yapılmıştır ve ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,89 ve alt ölçeklerin için katsayı 0,63-0,86 arasında bulunmuştur (Kültegin Ögel ve ark., 2012).

3.3.1.3. Duygu düzenleme güçlükleri ölçeği -kısa form

Ölçek, Duygu Düzenleme Ölçeğinin Kısa Formu (DDGÖ) olarak geliştirilen 16 maddeden oluşan öz bildirim ölçeğidir (Bjureberg ve ark., 2016). DDGÖ, duygu düzenlemede yaşanan güçlüğü ölçmek ve farklı yönlerini değerlendirmek için kullanılır. Hedefler (örn. 'Üzgün olduğumda, işlerimi bitirmekte zorlanıyorum'), Dürtü (örn. 'Üzgün hissettiğimde kontrolden çıkmış gibi hissediyorum'), Netlik (örn. 'Duygularımı anlamlandırmakta güçlük çekiyorum'), Stratejiler (örn. 'Üzgün olduğumda uzun süre böyle kalacağıma inanırım') ve Kabul etmeme (örn. 'Üzüldüğümde böyle hissettiğim için kendimden utanırım') olarak 5 alt ölçekten oluşur. DDGÖ 'deki maddeler 5 puanlık Likert ölçek şeklinde derecelendirilir. Ölçekten alınan yüksek puanlar, daha fazla duygu düzenleme güçlüğüne gösterir. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması 2019 yılında yapılmıştır (Yiğit ve Guzey Yiğit, 2019). DDGÖ için Cronbach alfa katsayısı toplam puan için 0,92, Hedefler için 0,84, Netlik için 0,84, Dürtü için 0,87, Stratejiler için 0,87 ve Kabullenmeme için 0,78 olarak bildirilmiştir (Yiğit ve ark., 2019).

3.3.1.4. Yakın ilişkilerde yaşantılar envanteri-2

Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-2 (YİYE-2), yetişkin dönemde bağlanma boyutlarını ölçen toplam 36 maddeden ve 2 alt ölçekten oluşmaktadır. İki faktörlü olan ölçek, 18 madde ile kaçınmacı bağlanmayı, geri kalan 18 maddeyle ise kaygılı bağlanmayı ölçmektedir. Testin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır. (Selçuk ve ark., 2005) Cronbach alfa katsayıları kaçınmacı bağlanma için 0,90 ve kaygılı bağlanma için 0,86 bulunmuştur (Selçuk ve ark., 2005).

3.3.1.5. Beck intihar düşüncesi ölçeği

Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği beş tarama alanı olan, klinisyenin uyguladığı 19 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçek hastaların intihar planlarını ve düşüncelerini, intihar etme niyetini değerlendiren bir ölçektir. 24 maddenin tamamı 0-2 arasında puanlandırılır toplam puan 0 ila 48 arasında değişebilir. Ciddiyeti sınıflandırmak veya hasta yönetimine rehberlik etmek için belirli bir kesme puanı olmayıp daha yüksek puanlar görece artmış intihar riskini yansıtır. Bu ölçek, Beck ve Kovacs tarafından

geliştirilmiş olup Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışmasıysa 2015 yılında yapılmıştır(Beck ve ark., 1979) (Ozcelik ve ark., 2015).

3.3.1.6. Buss perry saldırganlık ölçeği

Buss Perry Saldırganlık Ölçeği (BPSÖ) çalışmalarda yaygın olarak kullanılan saldırganlık ölçeklerinden biri olup 29 maddeden oluşan likert tipi bir ölçektir. Öfke ve düşmanlık, fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık gibi alt ölçekleri bulunmaktadır. (Buss ve Perry, 1992). Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması 2012 yılında yapılmıştır (Madran, 2012). BPSÖ için Cronbach alfa katsayısı 0,85, fiziksel saldırganlık alt ölçeği için 0,78, sözel saldırganlık alt ölçeği için 0,48, öfke alt ölçeği için 0,71 ve düşmanlık alt ölçeği için 0,71 olarak bulunmuştur (Madran, 2012).

3.3.1.7. Madde aşırma ölçeği

Madde Aşırma Ölçeği (MAÖ) Penn Alkol Aşırma Ölçeğinin madde kullanım bozukluğu hastalarında kullanımı için uyarlanmış hali olan bir öz bildirim ölçeğidir. Bir önceki hafta için hafta boyunca olan madde kullanma isteğini değerlendirmektedir. Ölçek, 5 maddeden oluşmaktadır ve her madde 0-6 puan arasında değerlendirilmektedir. Toplam puan 0-30 puan arasında değişmektedir. MAÖ'nin Cronbach alfa değeri tüm ölçek için 0.84 bulunmuştur (Kültegin Ögel ve ark., 2012).

3.4. Araştırmanın uygulanması

SEAH Bağımlılık Yataklı Arındırma Merkezi kliniğine tedavi amacıyla yatışı yapılan hastalardan işleme ve dışlama kriterlerine uyan hastalar öncelikle araştırma hakkında bilgilendirildi. Araştırma kriterlerini karşılayan ve katılmaya gönüllü olan hastalardan yazılı onam alındı. Hastaları değerlendirmek amacıyla DSM 5 e uyarlı SCID-1 (DSM 4 Eksen I İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme) görüşmesi ve SCID-2 (DSM 4 Kişilik Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme) görüşmesi yapıldı. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği klinisyen tarafından dolduruldu. Sosyodemografik veriler ve klinik özellikler hakkında bilgi edinmek amacı ile sosyodemografik veri formu uygulandı. Hastalardan yatışlarının birinci haftalarını doldurdukları ve idrarda metamfetamin metaboliti negatifliği görüldükten sonra sabah 8.00 'de 12 saatlik açlık ve ilaç alımı olmadan allopregnanolon, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS),

testesteron, 17 beta Estradiol (E2) ve oksitosin serum düzeylerinin belirlenmesi için kan alındı. Kan alımı öncesinde öz bildirim ölçekleri olan Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-2, Duygu Düzenleme Güçlükleri Ölçeği, Buss Perry Saldırganlık Ölçeği, Madde Aşırma Ölçeği hastalar tarafından dolduruldu.

Araştırmaya kontrol grubu olarak katılan sağlıklı gönüllüler öncelikle araştırma hakkında bilgilendirildi. Dışlama kriterlerine uyan sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alındı. SCID-1 ve SCID-2 görüşmesi yapıldı ve sosyodemografik veri formu uygulandı. Kontrol grubu sabah 8.00 'de 12 saatlik açlık sonrası oksitosin ve nöroaktif steroidlerin kan düzeylerinin belirlenmesi için kan alındı. Kan alımı öncesinde öz bildirim ölçekleri olan Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-2, Duygu Düzenleme Güçlükleri Kısa Form Ölçeği, Buss Perry Saldırganlık Ölçeği sağlıklı gönüllüler tarafından dolduruldu. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği klinisyen tarafından dolduruldu.

3.4.1. Laboratuvar yöntemleri

3.4.1.1. Kan örneklerinin toplanması ve analizi

Bağımlılık Yataklı Arındırma Merkezi kliniğinde tedavi amacıyla yatması uygun görülen hastalar içinden 'Metamfetamin Kullanım Bozukluğu' tanısı olan ve çalışmaya katılmaya onam veren hastalardan yatışı takiben birinci haftalarında idrarda amfetamin metabolitin negatifliği görülmesi sonrası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmaya onam veren bireylerden, sabah 08.00-08.30 saatleri arasında 12 saatlik gece açlığını takiben antikoagülsüz tüpe 3 cc venöz kan örneği alındı. Oda sıcaklığında 2 saat koagülasyon işleminin tamamlanması için bekletildi. Daha sonra 4 °C'de 15 dakika 1000 g devirde santrifüj edildi ve ayrılan serum kısmı eppendorf tüplerine konulup -80° C de saklandı. Örneklerin tümü tamamlanınca, numuneler -80° C den çıkarılıp oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Elde edilen ticari kitler ile allopregnanolon (Katalog No: 201-12-0989, SunRed, Çin), DHEA-S (Katalog No: 201-12-1058, SunRed, Çin), testesteron (Katalog No: 201-12-1037, SunRed, Çin), 17 beta estradiol (Katalog No: E3783Hu, Bioassay Technology Lab, Çin), ve oksitosin (Katalog No: 201-12-1047, SunRed, Çin) serum numunelerinde kit protokollerine uygun olarak çalışıldı. 450 nm dalga boyunda okundu. Allopregnanolon ve testesteron

molekül kan düzeyleri ng/ml olarak, 17 beta estradiol düzeyi ng/L olarak, DHEAS nmol/ml ve oksitosin pg/ml olarak ifade edildi.

3.4.2. Verilerin istatistik analizi

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi Windows 10 yazılım paketi ile çalışan bir bilgisayarda IBM SPSS Statistics 22.0 programı aracılığıyla yapılmıştır. Verilerin, Shapiro Wilk testi ile normal dağılıp dağılmadığı değerlendirilmiştir ve normal dağılıma uymayan veriler için logaritmik dönüşüm yapılarak normal dağılıma uygunluk sağlanmıştır. İlk olarak tanımlayıcı analizler ve frekans analizleri yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişken olan verilerde normal dağılıma uyan bağımsız değişkenleri karşılaştırmak için Student t testi kullanılmış, bağımlı değişkenleri için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik olan değişkenler için ki kare testi kullanılmıştır. Ölçekler ve hormon düzeyleri arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon istatistiklerinde anlamlı çıkan veriler için ileri analizi için çoklu doğrusal regresyon uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada SEAH Bağımlılık Yataklı Arındırma Merkezi Kliniği'nde yatan, MeKB tanısı alan, en az son 1 yıldır Metamfetamin kullanan hastalar (n=40) ve MKB tanısı olmayan ve dışlama kriterlerine uyan sağlıklı gönüllüler (n=41) çalışmaya dahil edilmiştir. Oksitosin, ALLO, DHEAS, testosteron, E2 düzeylerinin duygu düzenleme, bağlanma, agresyon, klinik ve sosyodemografik veriler ile ilişkisi incelenmiştir.

4.1. Hasta Grubunun Madde Kullanım Özellikleri

Hastaların tümü aktif olarak sigara kullanmaktadır ve nikotin kullanım bozukluğu tanısını karşılamaktadır. Hastaların %75'inin (n=30) günde bir paket içtiği, %15'inin bir paketten fazla içtiği tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların madde kullanımı ile ilişkili verileri-1

		N	%
Sigara paket sayısı (günde)	<1 paket	4	10
	1 paket	30	75
	1-2 paket	5	12,5
	>2 paket	1	2,5
Alkol	Aktif Kullanmıyor	25	62,5
	<haftada 1 defa	15	37,5
Maddeye başladığı ortam	Aile	1	1,8
	Arkadaş	53	82,5
	Gizlice	2	17,5
Maddeye başlama nedeni	Stres giderici	7	17,5
	Keyif verici	6	15
	Arkadaş ortamı	15	37,5
	Aldatılarak	2	5
	Merak	10	25
İlk kullanılan yasadışı madde	Esrar	30	75
	Bonzai	1	2,5
	Ekstazi	4	10
	Metamfetamin	4	10
	Kokain	1	2,5

Hastaların %82,5'i (n=33) madde kullanmaya başladığı ortamın arkadaş ortamı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1). Hastaların %37,5'inin (n=15) başlama nedeninin arkadaş etkisi, %25'inin (n=10) merak olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1). Hastaların %75' inin (n=30), ilk kullandıkları yasadışı maddenin esrar olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Hastaların %77,5'inin (n=31) hemen her gün metamfetamin kullandığı, %22,5'inin (n=9) haftada 2'nin üzerinde (2-6 gün) metamfetamin kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.2.).

Tablo 4. 2. Hastaların madde kullanımı ile ilişkili verileri-2

		N	%
Metamfetamin kullanım sıklığı	Hemen her gün	31	77,5
	>haftada 2 defa	9	22,5
Tedavi başvuru	Evet, yatış var	8	20
	Evet, yatış yok	14	35
	Hayır	18	45
Yatış sayısı	1 defa	4	10
	≥ 2 defa	4	10
Tedavi motivasyonu	Kendisi	27	67,5
	Ailesi	13	32,5
	Adli vaka	0	0
Madde kullanmadığı en uzun dönem	Yok	4	10
	< 1 ay	11	27,5
	1-6 ay	11	27,5
	6-12 ay	6	15
	1-2 yıl	7	17,5
	>2	1	2,5

Hastaların %55'inin (n=22) daha önce poliklinik tedavi başvurusunun olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2). Hastaların %20'sinin (n=8) ise daha önce bir kliniğe yatışının olduğu, %45'inin (n=18) ise tedavi başvurusunun bulunmadığı tespit edilmiştir. Hastaların yatış sayısı ve daha önce yatışının olup olmadığı incelendiğinde %10'unun (n=4) bir defa, %10'unun (n=4) 2 veya daha fazla tedavi amacıyla yatışının olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2).

Hastaların en uzun madde kullanmadığı dönem incelendiğinde; hastaların %37,5'inin (n=15) 1 aydan az, %27,5'inin (n=11) ise 1- 6 ay arasında madde bırakma dönemi olduğu, hastaların %20'sinin (n=8) bir yıldan uzun süreli madde bırakma dönemi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2).

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Sosyodemografik verilerini karşılaştırmak için ki kare testini kullandık.

Hasta ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırıldığı veriler Tablo 4.3 'te verilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin cinsiyeti erkektir.

Hastaların %42,5'inin (n=17) çalıştığı, %57,5'inin (n=23) çalışmadığı; hastaların %20'sinin (n=8) bir meslek sahibi olmadığı, %52,5'inin (n=21) işçi, %27,5'inin (n=11) ise serbest meslek sahibi olduğu saptanmıştır. Çalışma durumu ve meslek dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,005$) (Tablo 4.3).

Hastaların öğrenim durumları incelendiğinde %50'sinin (n=20) ilkokul ve ortaokul mezunu olduğu, %50'sinin (n=20) eğitiminin lise ve üzeri olduğu tespit edilmiştir. İki grup öğrenim durumu açısından incelendiğinde anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Hasta grubunun çoğunluğunu ortaokul ve lise mezununun oluşturduğu, kontrol grubunun ise daha çok lise mezunu olduğu saptanmıştır.

Hastaların %42,5'inin (n=17) evli olduğu, diğer hastaların bekar olduğu ya da ayrı yaşadığı tespit edilmiştir. Hastaların %80'inin (n=32) kentlerde yaşadığı, %95'inin (n=38) ailesiyle birlikte yaşadığı saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaşadığı yer ve medeni durum açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Grupların aile yapısına bakıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hasta grubunun aile yapısını geniş aile, kontrol grubunun aile yapısını çekirdek aile oluşturmaktadır.

Hasta ve kontrol grubunun birlikte yaşadığı kişilere bakıldığında, hasta grubunun da kontrol grubunun da ağırlıklı olarak ailesiyle yaşadığı saptanmış olup anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Hastaların aylık gelir düzeyine bakıldığında; %37,5'inin (n=19) aylık gelirinin 5000 TL'den düşük olduğu, %47,5'inin (n=17) aylık gelirinin 5001 – 20000 TL arasında olduğu, %15 'inin (n=6) aylık gelirinin 20001 TL ve üzeri olduğu saptanmıştır. İki grup arasında aylık gelir düzeyi açısından anlamlı fark saptanmış olup, hasta grubunun aylık gelir düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,005).

Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=40)		Kontrol (n=41)		$\chi^2=$	P
		N	%	N	%		
Çalışma durumu	Çalışıyor	17	42,5	33	80,5	12,36	0,001
	Çalışmıyor	23	57,5	8	19,5		
Mesleği	Mesleği yok	8	20	8	19,5	16,99	0,001
	Memur	0	0	5	12,2		
	İşçi	21	52,5	28	68,3		
	Serbest	11	27,5	0	0		
Öğrenim durumu	İlkokul	2	5	1	2,4	16,37	0,001
	Ortaokul	18	45	4	9,8		
	Lise	16	40	34	82,9		
	Üniversite	4	10	2	4,9		
Medeni Hali	Evli	17	42,5	28	68,3	7,619	0,055
	Bekar	22	55	12	29,3		
	Boşanmış	0	0	1	2,4		
	Ayrı Yaşıyor	1	2,5	0	0		
Yaşadığı yer	Kırsal	8	20	7	17,1	0,115	0,781
	Kentsel	32	80	34	82,9		
Yaşadığı kişiler	Aile	38	95	35	85,4	4,112	0,128
	Arkadaş	0	0	4	9,8		
	Yalnız	2	5	2	4,9		
Aile Yapısı	Çekirdek	19	47,5	29	70,7	4,526	0,043
	Geniş aile	21	52,5	12	29,3		
Aylık Gelir	5000 ve altı	15	37,5	4	9,8	11,603	0,003
	5001-20000	19	47,5	34	82,9		
	20001 ve üzeri	6	15	3	7,3		

Gruplar fiziksel aktivite açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu, hasta grubunun fiziksel aktivite düzeyinin daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,005$) (Tablo 4.4).

Hastaların %45'inin ($n=14$) çocuklukta göç öyküsünün olduğu, %90'ının ($n=36$) bebeklik ve çocuklukta bakım vereninin anne ve/veya babasının olduğu, %10'unun ($n=4$) kurum ve diğer kişiler tarafından bakım verildiği tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Hasta ve kontrol grubuna, ilk 3 yaşa kadar bakım vereni ve 3-6 yaş arası bakım vereni açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). İki grup arasından çocuklukta göç öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Hasta grubunda madde kullanım bozukluğu tanısına ek SCID-I ve SCID-II tanıları ve kontrol grubunda nikotin kullanım bozukluğu tanısına ek SCID-I ve SCID-II tanıları açısından değerlendirildiğinde SCID-I tanıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). İki grup arasında SCID-II tanıları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 4.4). Hasta grubunda anlamlı düzeyde daha fazla kişilik bozukluğu tanısı tespit edilmiştir.

Hastaların %25'inde ($n=10$) intihar girişimi öyküsünün olduğu, %15'inde ($n=6$) kendine zarar verme davranışı (intihar amaçlı olmayan) bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Kendine zarar verme davranışı ve intihar açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) ve hasta grubunun daha fazla kendine zarar verme ve intihar davranışı oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubunun klinik verilerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=56)		Kontrol (n=45)		P
		N	%	N	%	
3 yaşa kadar bakım vereni	Anne ve/veya baba	37	92,5	41	100	0,363
	Aileden başka biri	1	2,5	0	0	
	Kurum	1	2,5	0	0	
	Diğer	1	2,5	0	0	

Tablo 4. 5. Hasta ve kontrol grubunun klinik verilerinin karşılaştırılması (devam)

3-6 yaş bakım vereni	Anne ve/veya Baba	36	90	40	97,6	0,470
	Aileden başka biri	2	5	1	2,4	
	Kurum	1	2,5	0	0	
	Diğer	1	2,5	0	0	
Çocuklukta göç öyküsü	Var	14	35	7	17,1	0,066
	Yok	26	65	34	82,9	
SCID-I tanısı(Madde kullanım bozukluğu tanısı dışında)	Tanı yok	33	82,5	36	87,8	0,502
	Depresyon	2	5	3	7,3	
	Anksiyete	1	2,5	1	2,4	
	Panik Bozukluk	1	2,5	1	2,4	
	OKB	1	2,5	0	0	
	Erişkin DEHB	2	5	0	0	
SCID-II tanısı	Tanı yok	22	55	38	92,7	<0,001
	Paranoid Kişilik Bozukluğu	1	2,5	0	0	
	Borderline Kişilik Bozukluğu	5	12,5	1	2,4	
	Antisosyal Kişilik Bozukluğu	7	17,5	0	0	
	Narsistik Kişilik Bozukluğu	2	5	1	2,4	
	Bağımlı Kişilik Bozukluğu	2	5	1	2,4	
	Tanımlanmamış Kişilik Bozukluğu	1	2,5	0	0	
Kendine zarar verme davranışı	Var	6	15	1	2,4	0,045
	Yok	34	85	40	97,6	
İntihar girişimi	Var	10	25	0	0	<0,001
	Yok	30	75	41	100	
Fiziksel Aktivite	Var	0	0	10	24,4	0,001
	Yok	40	100	31	75,6	

N: Örnek sayısı p: anlamlılık katsayısı

Hastaların yaş ortalamasının $30,02 \pm 6,52$ (min-max:19-45) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5). Hasta ve kontrol grubu yaş açısından incelendiğinde, anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.5)

Hastaların boy ortalamasının $176,07 \pm 7,49$ cm (min:162 cm – max:198 cm) olduğu, vücut ağırlığı ortalamasının $75,07 \pm 11,08$ kg (min:55kg- max:95 kg) olduğu ve beden kitle indeksi (BKI) ortalamasının $24,16 \pm 3,14$ (min:18,40- max:29,39) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5).

Hasta ve kontrol grubu arasında boy anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$), BKİ ve kilo açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.5). Hasta grubunun BKİ ortalaması 24,16, kontrol grubunun BKİ ortalaması 25,52 olup normal değerler arasındadır.

Hasta grubunun sigara başlama yaşı ortalaması 15,70, kontrol grubunun sigaraya başlama yaşı ortalaması 17,09 olup, iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemorafik ve klinik sürekli verilerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SS	P
Yaş	Hasta	40	30,02	6,52	0,171
	Kontrol	41	32,26	7,99	
Boy	Hasta	40	176,07	7,49	0,432
	Kontrol	41	177,31	6,64	
Kilo	Hasta	40	75,07	11,08	0,027
	Kontrol	41	80,31	8,95	
BKI	Hasta	40	24,16	3,14	0,029
	Kontrol	41	25,52	2,25	
Sigara başlama yaşı	Hasta	40	15,70	4,69	0,047
	Kontrol	41	17,09	4,46	
Anne Sütü Alma (Ay)	Hasta	40	14,12	8,77	0,658
	Kontrol	41	15,02	9,41	

N: Örnek sayısı Ort.: Ortalama SS: Standart Sapma P: Anlamlılık Katsayısı

Hastaların ilk yasadışı madde kullanım yaşının ise ortalama $18,92 \pm 5,79$ (min:12- max:40) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Hastaların anne sütü alma ortalamasının $14,12 \pm 8,77$ (min:0- max:36) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5). Grupların kaç ay anne sütü aldıklarına bakıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

4.3. Grupların Hormon Düzeyleri

Hasta ve kontrol grubunun serum hormon düzeyleri Tablo 4.6’ daki gibidir.

Tablo 4. 7. Hasta ve kontrol grubunun serum hormon düzeyleri

		N	Ort.	SS
ALLO	Hasta	40	1,01	0,26
	Kontrol	41	0,98	0,26
DHEAS	Hasta	40	0,73	0,35
	Kontrol	41	0,81	0,36
Testosteron	Hasta	40	0,50	0,32
	Kontrol	41	0,46	0,33
E2	Hasta	40	2,64	0,33
	Kontrol	41	2,64	0,34
Oksitosin	Hasta	40	2,05	0,33
	Kontrol	41	2,05	0,35

N: Örnek Sayısı Ort.: Ortalama SS: Standart Sapma DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat E2: 17- β estradiol ALLO: Allopregnanolon

4.4. Grupların Serum Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin hormon düzeylerinin ortalamalarının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılabilmesi için normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak kontrol edilmiş ve $p > 0,005$ saptanmış, tüm hormon serum düzeylerinin normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Bütün hormon değerlerinde normal dağılıma uygunluk için logaritmik dönüşüm yapılmıştır. Normal dağılıma dönüştürülen veriler Student T testi ile karşılaştırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin hormonları serum düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 8. Hasta ve kontrol grubu serum hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort	SS	t	p
ALLO*	Hasta	40	1,01	0,26	0,365	0,716
	Kontrol	41	0,98	0,26		
DHEAS*	Hasta	40	0,73	0,35	-1,058	0.293
	Kontrol	41	0,81	0,36		
Testosteron*	Hasta	40	0,50	0,32	0,538	0,592
	Kontrol	41	0,46	0,33		
E2*	Hasta	40	2,64	0,33	-0,080	0,936
	Kontrol	41	2,64	0,34		
Oksitosin*	Hasta	40	2,05	0,33	-0,018	0,986
	Kontrol	41	2,05	0,35		

*Bütün hormon değerlerinde normal dağılıma uygunluk için logaritmik dönüşüm yapıldı.

N: Örnek sayısı Ort.: Ortalama SS: Standart Sapma t: İstatistik değeri p:Anlamlılık katsayısı DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat E2: 17- β estradiol ALLO: Allopregnanolon

4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Duygu Düzenleme ve Bağlanma Testlerinin Karşılaştırılması

DDGÖ, YİYE-2, BPAÖ testleri normal dağılım gösterdiği için student T (independent sample T) testi kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunda DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ puanlarının karşılaştırıldığı veriler Tablo 4.8.'te sunulmuştur.

DDGÖ puanları karşılaştırıldığında; hasta grubunun netlik, dürtü, strateji, kabul etmeme, hedef alt ölçeklerinde ve toplam puanında kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek puan aldığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.1).

YİYE-2 ölçeği açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun kaçınmacı bağlanma alt testinde ve kaygılı bağlanma alt testinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha

yüksek puan aldığı tespit edilmiştir (Kaygılı Bağlanma için $p=0,001$, Kaçınmacı Bağlanma için $p=0,002$) (Şekil 4.1).

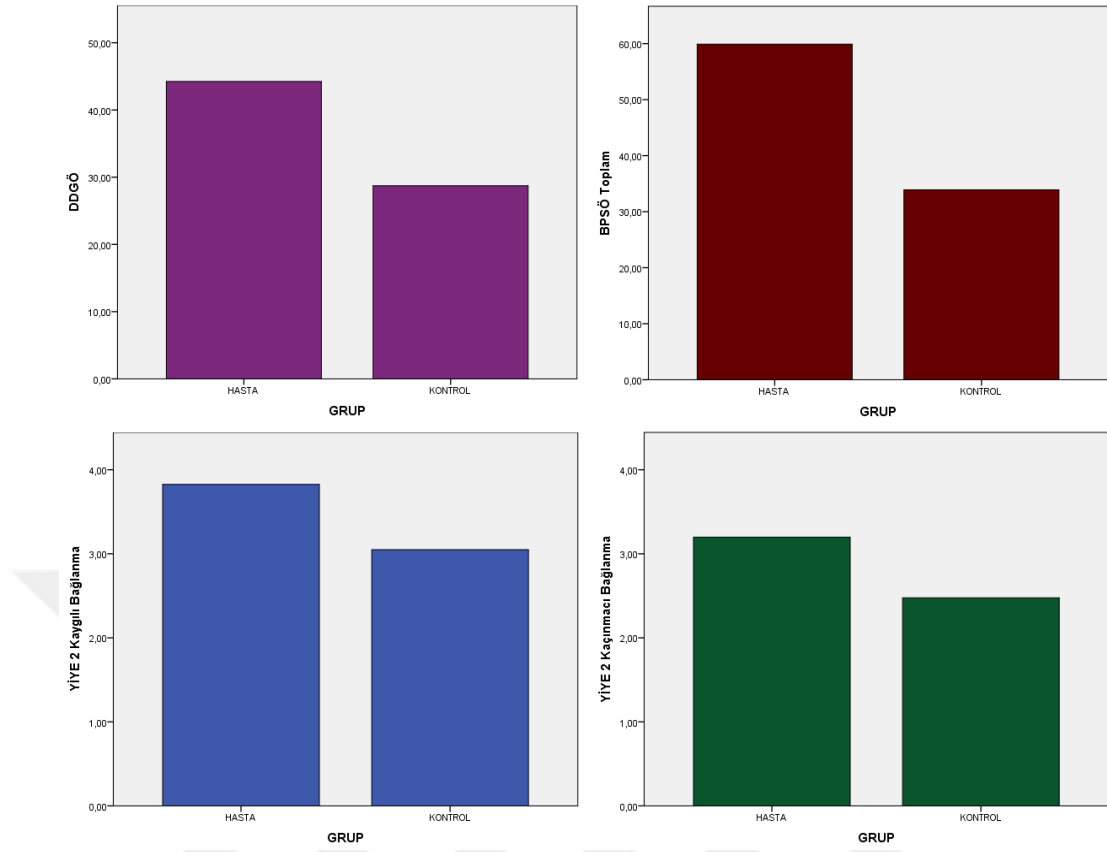
Tablo 4. 9. Hasta ve kontrol grubu DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ karşılaştırılması

	Hasta (N=40) Ort±SS	Kontrol (N=41) Ort±SS	P
DDGÖ			
Netlik	5,9±1,99	3,80±1,70	<0,001
Dürtü	8,02±3,07	5,0±2,25	<0,001
Hedef	9,47±3,04	7,07±2,54	<0,001
Strateji	12,67±5,08	8,02±2,64	<0,001
Kabul etmeme	8,17±3,28	4,82±2,15	<0,001
Toplam	44,25±13,47	28,73±8,16	<0,001
YİYE-2			
Kaygılı bağlanma	3,82±1,19	3,04±0,80	0,001
Kaçınmacı Bağlanma	3,19±1,13	2,47±0,88	0,002
BPSÖ			
Fiziksel Saldırganlık	18,25± 6,17	9,65±4,95	<0,001
Sözel Saldırganlık	12,25±3,90	7,53±2,98	<0,001
Öfke	15,85±7,18	7,97±4,80	<0,001
Düşmanlık	13,55±7,15	8,73±5,41	0,001
Toplam	59,90±18,08	33,90±14,15	<0,001

N: Örnek sayısı p: Anlamlılık katsayısı Ort: Ortalama SS: Standart Sapma DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği Kısa Form YİYE-2: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Ölçeği-II BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

Hasta grubunun, kontrol grubuna göre BPSÖ toplam puanında anlamlı şekilde daha yüksek puan aldığı tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.1).

BPSÖ öfke, fiziksel saldırganlık, düşmanlık ve sözel saldırganlık alt ölçeklerinde de hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek puan aldığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.8).



Şekil 4. 1. Hasta ve kontrol grubu DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ ortalamalarının karşılaştırılması

Hasta grubunun Beck intihar düşüncesi ölçeğinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek puan aldığı tespit edilmiştir ($p < 0,005$) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 10. Hasta ve kontrol grubu Beck intihar düşüncesi ölçeği karşılaştırılması

	Grup	N	Ort	SS	t	p
Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği	Hasta	40	6,65	5,98	3,03	0,003
	Kontrol	41	3,12	4,36		

N: Örnek sayısı Ort.: Ortalama SS: Standart sapma t: İstatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı

4.6. Hasta ve Kontrol Grubunda Hormon Düzeyleri ile Duygu Düzenleme, Bağlanma, Agresyon Ölçekleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

4.6.1. Hasta grubunda hormon düzeylerinin korelasyon ilişkisi

Bütün hormon değerlerinde normal dağılıma uygunluk için logaritmik dönüşüm yapılmıştır ve korelasyon analizi Pearson testiyle yapılmıştır.

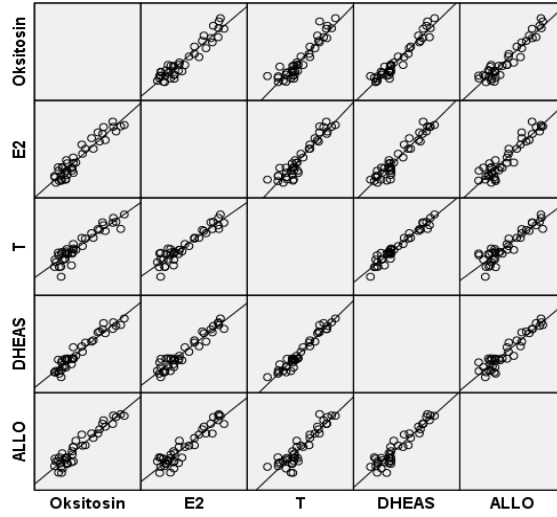
Hasta grubunda; ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin serum hormon düzeyleri kendi aralarında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 11. Hasta grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		ALLO	DHEAS	Testosteron	E2	Oksitosin
ALLO	r	1,000				
	p					
DHEAS	r	0,944**	1,000			
	p	0,000				
Testosteron	r	0,917**	0,972**	1,000		
	p	0,000	0,000			
E2	r	0,936**	0,957**	0,938**	1,000	
	p	0,000	0,000	0,000		
Oksitosin	r	0,952**	0,965**	0,930**	0,948**	1,000
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0.01$, *. $p<0.05$) rs: *Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat ALLO: Allopregnanolon E2: 17- β Estradiol

Hasta grubunda ALLO, DHEAS, E2, testosteron ve oksitosin serum düzeylerinin kendi aralarındaki yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon Şekil 4.2’ de verilmiştir.



ALLO: Allopregnanolon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sulfat T:Testosteron E2: 17-β Estradiol

Şekil 4. 2. Hasta grubunda hormonların kendi arasındaki korelasyonu

4.6.2. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma, agresyon, aşırma korelasyon ilişkisi

Hasta grubunda ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin serum kan düzeyleri ile DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubu serum hormon düzeyleri ile DDGÖ, YİYE-2 ve BPSÖ puanları arasındaki Pearson korelasyon analizi Tablo 4.11’ de verilmiştir.

Tablo 4. 12. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon testleri korelasyon ilişkisi

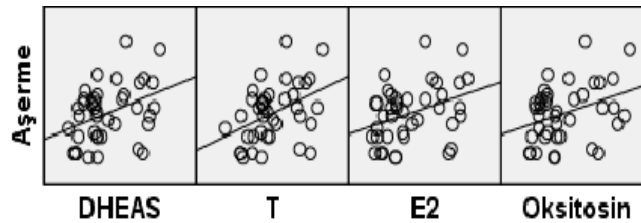
Pearson Korelasyon		ALLO	DHEAS	Testosteron	E2	Oksitosin
DDGÖ Toplam	r	-0,022	-0,011	0,005	0,013	0,029
	p	0,891	0,945	0,976	0,938	0,859
YİYE-2						
Kaçınmacı	r	0,099	0,071	0,062	0,049	0,138
	p	0,544	0,665	0,706	0,762	0,397

Tablo 4. 13. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile öz bildirim testleri arasındaki korelasyon ilişkisi (devam)

Kaygılı	r	0,081	0,029	0,076	0,097	0,076
	p	0,619	0,860	0,642	0,551	0,639
BPSÖ						
Fiziksel Saldırganlık	r	-0,096	-0,130	-0,112	-0,051	-0,084
	p	0,554	0,426	0,491	0,756	0,604
Sözel Saldırganlık	r	-0,035	0,060	0,097	-0,003	-0,001
	p	0,828	0,712	0,550	0,985	0,997
Öfke	r	-0,169	-0,131	-0,110	-0,134	-0,136
	p	0,298	0,422	0,500	0,409	0,401
Düşmanlık	r	-0,084	-0,076	-0,066	0,014	0,004
	p	0,605	0,642	0,684	0,933	0,981
Toplam	r	-0,141	-0,113	-0,087	-0,066	-0,082
	p	0,385	0,487	0,593	0,686	0,616

Pearson Korelasyon Testi (**. $p < 0.01$, *. $p < 0.05$) r: *Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği Kısa Form YİYE-2: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Ölçeği-II ALLO: Allopregnanolon DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat E2: 17- β Estradiol

Hasta grubunda aşırme ile DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin serum hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. Hasta grubunda aşırme ile DHEAS, testosteron, E2, oksitosin arasındaki korelasyon ilişkisi

Bağımlılık Şiddeti ile serum hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Hasta grubunda Beck intihar düşüncesi ölçeği ile serum hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 14. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile aşırme, bağımlılık şiddeti ve Beck intihar düşüncesi arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		ALLO	DHEAS	Testosteron	E2	Oksitosin
Aşırme	r	0,284	0,384*	0,415**	0,360*	0,350*
	p	0,076	0,014	0,008	0,023	0,027
BAPİ	r	0,081	0,191	0,227	0,196	0,133
	p	0,620	0,239	0,158	0,225	0,412
Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği	r	-0,029	-0,047	-0,081	-0,077	0,026
	p	0,860	0,772	0,621	0,638	0,876

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0,01$, *. $p<0,05$) r: *Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat E2: 17- β Estradiol ALLO: Allopregnanolon

4.6.3. Hasta grubunda ölçeklerin kendi arasındaki korelasyonu

Hasta grubu DDGÖ, BPSÖ ve YİYE-2 ölçeklerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkileri Tablo 4.13’ te verilmiştir.

Hasta grubunda DDGÖ ile BPSÖ toplam ve alt ölçekleri öfke, düşmanlık arasında istatistik pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). BPSÖ alt ölçekleri fiziksel saldırganlık ve sözel saldırganlık ile DDGÖ arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

DDGÖ ile YİYE-2 ölçeği arasında kaygılı alt ölçeğinde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,005$), kaçınmacı alt ölçeği ile ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). BPSÖ toplam puanı ile BPSÖ alt ölçekleriyle anlamlı pozitif

korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). BPSÖ toplam puanı ile kaygılı bağlanma arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

YİYE-2 alt ölçeği kaçınmacı bağlanma ile diğer ölçekler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. 15. Hasta grubunda DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi

	DDGÖ	BPSÖ Toplam	Fiziksel S.	Sözel S.	Öfke	Düşmanlık	YİYE2 Kaygılı	YİYE2 Kaçın- macı
DDGÖ	1							
BPSÖ Toplam	0,549** 0,000	1						
Fiziksel S.	0,238 0,139	0,648** 0,000	1					
Sözel S.	0,284 0,076	0,638** 0,000	0,259 0,107	1				
Öfke	0,604** 0,000	0,819** 0,000	0,335* 0,034	0,438** 0,005	1			
Düşmanlık	0,420** 0,007	0,797** 0,000	0,295 0,064	0,404** 0,010	0,536* *	1		
YİYE-2 Kaygılı	0,434** 0,005	0,323* 0,042	-0,015 0,925	0,197 0,222	0,277 0,084	0,443** 0,004	1	
YİYE-2 Kaçınmacı	0,121 0,456	0,169 0,296	0,023 0,888	0,180 0,267	0,190 0,240	0,119 0,463	0,266 0,097	1

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0.01$, *. $p<0.05$) DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği-Kısa Form YİYE-2: Yetişkin İlişkilerde Yaşantılar Envanteri BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği S.: Saldırganlık

Hasta grubunda aşırma puanları ile DDGÖ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,023$) (Tablo 4.14).

Aşerme ile YİYE-2 ve BPSÖ arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

BAPİ toplam puanı ile DDGÖ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,009$) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 16. Hasta grubunda aşerme ve BAPİ ile DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		DDGÖ	YİYE Kaygılı	YİYE Kaçınmacı	BPSÖ Toplam
Aşerme	r	0,359*	0,070	0,034	0,221
	p	0,023	0,670	0,837	0,171
BAPİ toplam	r	0,409*	0,067	-0,152	0,232
	p	0,009	0,683	0,349	0,150

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0,01$, *. $p<0,05$) r: Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği-Kısa Form YİYE-2: Yetişkin İlişkilerde Yaşantılar Envanteri BAPİ: Bağımlılık Profil İndeksi BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

Aşerme ile BAPİ toplam, BAPİ yaşam etkisi, BAPİ istek arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4. 17. Hasta grubunda aşerme ve BAPİ arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		BAPİ Toplam	BAPİ Madde Özellikleri	BAPİ Tanı	BAPİ Yaşam Etkisi	BAPİ Motivasyon	BAPİ İstek
Aşerme	r	0,465*	0,206	0,280	0,367*	0,063	0,544**
	p	0,003	0,203	0,080	0,020	0,698	0,000

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0,01$, *. $p<0,05$) r: Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
BAPİ: Bağımlılık Profil

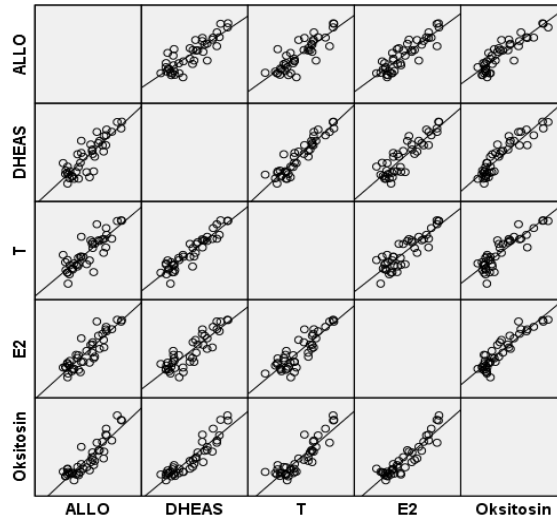
4.6.4. Kontrol grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi

Kontrol grubunda da hasta grubuna benzer şekilde ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin hormon düzeylerinin kendi arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.4).

Tablo 4. 18. Kontrol grubunda hormon düzeylerinin kendi arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		ALLO	DHEAS	Testosteron	E2	Oksitosin
ALLO	r	1,000				
	p					
DHEAS	r	,855**	1,000			
	p	,000				
Testosteron	r	,841**	,933**	1,000		
	p	,000	,000			
E2	r	,885**	,885**	,875**	1,000	
	p	,000	,000	,000		
Oksitosin	r	,896**	,916**	,888**	,922**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0.01$, *. $p<0.05$) r: *Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı
ALLO: Allopregnanolon E2:17- β Estradiol DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

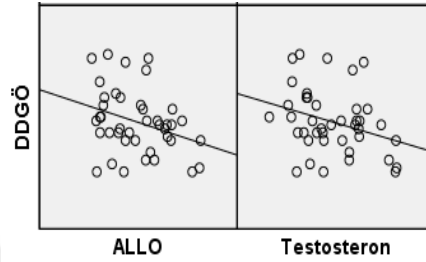


ALLO: Allopregnanolon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat T:Testosteron E2: 17- β Estradiol

Şekil 4. 4. Kontrol grubunda hormonların kendi arasındaki korelasyonu

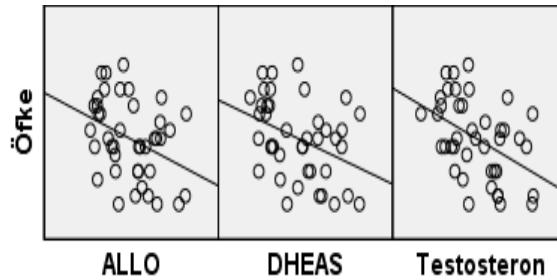
4.6.5. Kontrol grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon arasındaki korelasyon ilişkisi

Kontrol grubunda duygu düzenleme güçlüklerini ölçen DDGÖ ile ALLO ($p=0,042$), ve testosteron ($p=0,048$) hormonları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. Kontrol grubunda DDGÖ ile ALLO ve testosteron hormonları arasındaki korelasyon ilişkisi

Kontrol grubunda BPSÖ' nin öfkeyi ölçen alt ölçeği ile ALLO ($p=0,018$), DHEAS ($p=0,012$), testosteron ($p=0,003$) hormon düzeyleri arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 4.6). Sözel Saldıranlık Alt Ölçeği, ALLO düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir ($p=0,029$) (Tablo 4.17).



Şekil 4. 6. Kontrol grubunda BPSÖ öfke alt ölçeği ile ALLO, DHEAS, testosteron hormonları arasındaki korelasyon ilişkisi

Tablo 4. 19. Kontrol grubunda hormon düzeyleri ile duygu düzenleme, bağlanma ve agresyon testleri korelasyon ilişkisi

Pearson Korelasyon		ALLO	DHEAS	Testosteron	E2	Oksitosin
DDGÖ Toplam	R	-0,320*	-0,293	-0,310*	-0,264	-0,264
	p	0,042	0,063	0,048	0,095	0,095
YİYE-2						
Kaçınmacı	R	-0,260	-0,179	-0,244	-0,174	-0,108
	p	0,101	0,263	0,125	0,276	0,502
Kaygılı	R	-0,197	-0,143	-0,192	-0,015	-0,062
	p	0,218	0,373	0,230	0,926	0,700
BPSÖ						
Fiziksel Saldırganlık	R	-0,087	-0,211	-0,237	-0,043	-0,068
	p	0,590	0,186	0,135	0,790	0,672
Sözel Saldırganlık	R	0,321*	0,166	0,146	0,274	0,256
	p	0,041	0,298	0,362	0,083	0,107
Öfke	R	-0,369*	-0,390*	-0,448**	-0,256	-0,296
	p	0,018	0,012	0,003	0,106	0,061
Düşmanlık	R	-0,147	-0,105	-0,211	0,016	-0,027
	p	0,360	0,512	0,185	0,921	0,869
Toplam	R	-0,144	-0,211	-0,285	-0,038	-0,080
	p	0,369	0,185	0,071	0,813	0,617
BECK İNTİHAR DÜŞÜNCESİ ÖLÇEĞİ						
	r					
Toplam	p	0,156	0,201	0,132	0,232	0,225
		0,329	0,209	0,412	0,144	0,157

ALLO: Allopregnanolon DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat E2: 17-β Estradiol r: *Pearson istatistik değeri p: Anlamlılık katsayısı DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği Kısa Form YİYE-2: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Ölçeği-II BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

4.6.6. Kontrol grubunda ölçeklerin kendi arasındaki korelasyonu

Kontrol grubunda DDGÖ ölçeği ile BPSÖ toplam puanı, fiziksel saldırganlık ve düşmanlık arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.18).

DDGÖ ile BPSÖ sözel saldırganlık, öfke alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4. 20. Kontrol grubunda DDGÖ, YİYE-2, BPSÖ arasındaki korelasyon ilişkisi

Pearson	DDGÖ	BPSÖ	Fiziksel S.	Sözel S.	Öfke	Düşmanlık	YİYE Kaygılı	YİYE Kaçınmacı
DDGÖ	1							
BPSÖ Toplam	0,348* 0,026	1						
Fiziksel S.	0,354* 0,023	0,866** 0,000	1					
Sözel S.	-0,214 0,180	0,552** 0,000	0,415** 0,007	1				
Öfke	0,304 0,053	0,745** 0,000	0,483** 0,001	0,231 0,146	1			
Düşmanlık	0,435** 0,005	0,857** 0,000	0,692** 0,000	0,308 0,050	0,492** 0,001	1		
YİYE Kaygılı	0,474** 0,002	0,494** 0,001	0,357* 0,022	0,031 0,848	0,280 0,076	0,699** 0,000	1	
YİYE Kaçınmacı	0,599** 0,000	0,481** 0,001	0,349* 0,025	0,001 0,997	0,405** 0,009	0,580** 0,000	0,621** 0,000	1

Pearson Korelasyon Testi (**. $p<0.01$, *. $p<0.05$) DDGÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği-Kısa Form YİYE-2: Yetişkin İlişkilerde Yaşantılar Envanteri BPSÖ: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği S.: Saldırganlık

BPSÖ toplam puanı ile alt ölçekleri olan fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık, öfke ve düşmanlık arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Fiziksel saldırganlık ile öfke arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

BPSÖ toplam puanı ile YİYE kaygılı ve kaçınmacı bağlanma arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kaçınmacı bağlanma ile öfke, düşmanlık ve fiziksel saldırganlık alt ölçekleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Kaygılı bağlanma ise düşmanlık alt ölçeği arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

DDGÖ ile YİYE kaygılı ve kaçınmacı bağlanma arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

4.7. Regresyon Analizi

Bağımlı değişkenler (aşırma puanı, DDGÖ ve Buss Perry) üzerinde hormon düzeyleri ve klinik değişkenlerin etkisini değerlendirmek için tek değişkenli doğrusal regresyon modeli oluşturduk.

Tüm bağımlı değişkenler için lineer regresyon analizlerinde backward yöntemi kullanıldı.

Madde aşırma puanı bağımlı değişken olarak alınarak; BAPİ, DHEAS, E2, testosteron, yatış sayısı, DDGÖ, aile yapısı, Beck intihar düşüncesi ölçeği, madde başlama yaşını içeren 9 bağımsız değişkenin dahil edildiği lineer regresyon modeli kuruldu. SSPS programı 6 farklı model önerdi. Önerilen modeller arasında dört değişkeni (BAPİ toplam, aile yapısı, testosteron, Beck intihar düşüncesi ölçeği) içeren model en uygun modeldi. Bu model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F= 7,863$, $p= 0,000$, $GA= \%95$) ve varyansın $\%41,3$ 'ünü açıkladı (Düzeltilmiş $R^2= 0,413$). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin-Watson= 2,772 maksimum VIF puanı= $\pm 1,084$). BAPİ toplam, Beck intihar düşüncesi ölçeği ve testosteron anlamlıydı ($CI= \%95$, $p<0,05$).

Madde aşırma ölçeği puanının bağımlı değişken olarak alındığı regresyon modeli Tablo 4.19' da verilmiştir.

Tablo 4. 21. Hasta grubunda madde aşırme ölçeği için lineer regresyon modeli

Madde aşırme puanı	B	SS	Beta	t	p	95.0% CI for B	
						Lower	Upper
Constant	-7,843	5,375		-1,459	0,153	-18,755	3,069
BAPİ toplam	1,160	0,404	0,362	2,869	0,007	0,339	1,980
Beck İntihar Düşüncesi	0,355	0,142	0,308	2,504	0,017	0,067	0,642
Aile yapısı	-3,343	1,720	-0,245	-1,944	0,060	-6,835	0,148
Testosteron	6,820	2,746	0,317	2,484	0,018	1,245	12,395

DDGÖ toplam puanı bağımlı değişken olarak alınarak; DHEAS, testosteron, oksitosin, ALLO, E2, kaçınmacı bağlanma, kaç ay anne sütü aldı, fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık olarak 9 bağımsız değişkenin dahil edildiği lineer regresyon modeli kuruldu. SSPS programı 6 model önerdi. Dört değişkeni (Kaçınmacı bağlanma, sözel saldırganlık, fiziksel saldırganlık, kaç ay anne sütü aldı) içeren model en uygun modeldi. Bu model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F= 10,164$, $p= 0,000$, $GA= \%95$) ve varyansın $\%47,8$ 'ünü açıkladı (Düzeltilmiş $R^2= 0,478$). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin-Watson= 1,998 maks. VIF puanı= ± 1.421). Kaçınmacı bağlanma, sözel saldırganlık ve fiziksel saldırganlık anlamlıydı ($CI= \%95$, $p<0.05$) (Tablo 4.20).

BPSÖ öfke puanı bağımlı değişken olarak alınarak; DHEAS, testosteron, oksitosin, ALLO, E2, medeni durum, kaçınmacı bağlanma, Beck intihar düşüncesi ölçeğini içeren 8 bağımsız değişkenin dahil edildiği lineer regresyon modeli kuruldu. SSPS programı 5 model önerdi. Dört değişkeni (Kaçınmacı bağlanma, DHEAS, medeni durum, Beck intihar düşüncesi ölçeği) içeren model en uygun modeldi. Bu model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F= 8,163$, $p= 0,000$, $GA= \%95$) ve varyansın $\%47,2$ 'ini açıkladı (Düzeltilmiş $R^2= 0,472$). Değişkenlerde otokorelasyon ve çoklu bağlantı yoktu (Durbin-Watson= 1,819, maks. VIF puanı= ± 1.435). Kaçınmacı bağlanma, DHEAS, medeni durum anlamlıydı ($CI= \%95$, $p<0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4. 22. Kontrol grubunda DDGÖ ve BPSÖ öfke puanları için lineer regresyon modeli

DDGÖ toplam	B	SS	Beta	t	p	95.0% CI for B	
						Lower	Upper
Constant	17,769	3,763		4,723	0,000	10,138	25,400
Kaçınmacı bağlanma	4,003	1,169	0,433	3,424	0,002	1,632	6,375
Sözel Saldırganlık	-0,918	0,349	-0,336	-2,631	0,012	-1,626	-0,210
Fiziksel Saldırganlık	0,518	0,224	0,315	2,310	0,027	0,063	0,972
Kaç ay anne sütü aldı	0,197	0,102	0,228	1,926	0,062	-0,010	0,405
BPSÖ Öfke Puanı							
Constant	-2,419	3,627		-0,667	0,509	-9,783	4,944
DHEAS	-5,081	1,585	-0,387	-3,207	0,003	-8,298	-1,864
Medeni hali	5,024	1,442	0,493	3,485	0,001	2,098	7,951
Kaçınmacı bağlanma	1,643	0,639	0,302	2,570	0,015	0,345	2,941
Beck intihar düşüncesi	0,260	0,132	0,236	1,970	0,057	-0,008	0,527

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın ana bulguları;

1. MeKB olan bireyler sağlıklı bireylere göre daha fazla duygu düzenleme güçlüğü yaşamaktadır ve güvensiz bağlanma stillerine sahiptir.
2. Periferik kandan ölçülen ALLO, DHEAS, testosteron, E2, oksitosin serum düzeyleri iki grup arasında istatistiksel anlamda fark göstermemiştir.
3. Hastalarda aşırme ile serum testosteron, DHEAS, E2, oksitosin arasında pozitif bir ilişki mevcuttur.
4. Yapılan ileri analizde testosteron düzeyleri hastalarda aşırme için öngördürücü olarak diğer hormonların önüne geçmiştir.
5. Sağlıklı bireylerde ALLO, testosteron düzeyleri ile duygu düzenleme güçlüğü arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ancak bu ilişki ileri analizde anlamlılığını yitirmiştir.
6. Sağlıklı bireylerde öfke düzeyi ile ALLO, DHEAS, testosteron arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ve ileri analizde DHEAS öfke için öngördürücü olarak ön plana çıkmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna dahil edilen tüm bireylerin cinsiyeti erkektir. TUBİM 2021 raporuna göre, ülkemizde metamfetamin kullanan bireylerin %92,9'unun erkek olduğu bildirilmiştir (TUBİM, 2022). Kliniğimizde yatarak tedavi gören hastalarımızın çoğunluğunun erkek cinsiyette olması ve hormon düzeylerinin cinsiyete bağlı farklılık göstermesi nedeniyle örneklem grubu erkek olarak seçilmiştir.

Araştırmamıza dahil edilen örneklemde yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer ve yaşadığı kişiler gibi sosyodemografik özelliklerinin sağlıklı bireylerle benzer olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte eğitim durumu, çalışma durumu, mesleği, aile yapısı ve aylık gelir düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hasta grubumuzun yaş ortalaması 30,02 yıl olarak saptanmıştır. Çin'de bir yatan hasta kliniğinde 1464 metamfetamin kullanan hasta ile yapılan çalışmada ortalama yaş

çalışmamızla uyumlu olarak 31,6 yıl olarak tespit edilmiştir (He ve ark., 2013). Ülkemizde 2019 yılında denetimli serbestliğe başvuran 1024 kişi ile yapılan çalışmada yaş ortalaması 28,6 yıl olarak tespit edilmiştir (Bahadır Demir ve ark., 2021). Ülkemizde metamfetamin kullanıcıları ile yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise ortalama yaşı 29,36 yıl olarak saptanmıştır (Yılmaz, 2022).

Hasta grubumuzda madde kullanımına başlama yaşını ortalama 18,92 yıl, sigaraya başlama yaşını 15,7 yıl olarak saptadık. Madde kullanımına başlama yaşının sıklıkla adolesan dönem-genç erişkin dönem olduğu, erken yaşta sigara ve madde kullanımının bağımlılığı öngördüğü bilinmektedir (Garofoli, 2020). TUBİM 2021 yılı raporunda, metamfetamin kullanıcılarının maddeye başlama yaşı 21,64 olarak tespit edilmiştir (TUBİM, 2022). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada hastaların maddeye başlama yaşları ortalama 17.4 yıl olarak saptanmıştır (Filiz, 2021).

Hasta grubumuzun %45'inin ortaokul mezunu olduğunu saptadık. Bu durum ergenlikte madde kullanımına başlayan bireylerin eğitimlerine devam etmemesi ile açıklanabilir. ABD'nde üniversite çağındaki gençlerde yapılan bir çalışmada yasadışı uyuşturucu ve sigara kullanım oranlarının liseyi terk edenler arasında daha yüksek olarak saptandığı bildirilmiştir (Gfroerer ve ark., 1997). TUBİM 2021 raporuna göre, metamfetamin kullanan bireylerin %39,6'sı ortaokul mezunu olduğunu bildirmiştir (TUBİM, 2022).

Çalışmamızda hasta grubunun %57,5'inin düzenli işinin olmadığını saptadık. TUBİM 2021 yılı madde kullanıcıları profili analizi raporunda metamfetamin kullanan bireylerin %45,1'inin düzenli işinin olmadığı raporlanmıştır (TUBİM, 2022). Çalışmamızdaki hastaların çalışma oranının düşük olması örneklemimizin yatan hasta grubu olması ve yüksek bağımlılık şiddetine sahip olması ile açıklanabilir. Ayrıca düşük düzenli işe sahip olma oranı ülkemizde denetimli serbestlik hastalarının incelendiği bir çalışmada %82,6 gösterilmiştir (B. Demir ve ark., 2021).

Hasta grubumuzun aylık gelir düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu bulgu, literatürle madde kullanım bozukluklarının düşük sosyoekonomik statü ile ilişkilendiği bilgisiyle uyumlu görünmektedir (Henkel, 2011).

Hastalarımızın %75'i ilk kullandığı maddenin esrar olduğunu bildirmiştir. Literatürde esrarın diğer maddelere geçiş maddesi olduğu desteklenmektedir (Hasin, 2018; Vanyukov ve ark., 2012).

Hastalarımızın %37,5'i maddeye başlama nedeninin arkadaş, %25'i başlama nedeninin merak olduğunu bildirmiştir. Madde kullanımına başlamada arkadaş etkisinin önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Lundborg, 2006; Titus ve ark., 2007) .

Hasta grubunun kilo ve BKİ değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük olarak saptadık. Bu durum metamfetaminin insanlarda kullanımının iştah ve kilo kaybı etkisi ile açıklanabilir (Jaafari-Sheybani ve ark., 2021; Neale ve ark., 2009).

Hasta grubunda intihar girişimi ve kendine zarar verme davranışı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Literatürde bildirilen madde kullanım bozukluğu ile intihar girişimi riski arasındaki ilişki sonuçlarımızla uyumludur (Chang ve ark., 2019; Darke ve ark., 2019; Darvishi ve ark., 2015; Lynch ve ark., 2020; Marshall ve ark., 2011; Poorolajal ve ark., 2016; Schneider, 2009; Youssef ve ark., 2016). Ayrıca kendine zarar verme davranışında altta yatan patolojiler incelendiğinde; duygudurum bozuklukları ve kişilik bozukluklarından sonra en önemli ilişki alkol ve madde kullanım bozukluğu arasında olduğu bulunmuştur (Haw ve ark., 2018). Hasta grubumuz Beck intihar düşüncesi ölçeğinde de kontrol grubumuza göre daha yüksek puan aldı. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak madde kullanımının daha fazla intihar düşüncesi ve intihar girişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda eşlik eden kişilik bozuklukları tanısını hasta grubunda anlamlı daha yüksek, %45 oranında saptadık. Alkol ve madde kullanan kişilerde kişilik bozukluğu komorbiditesi yüksek bulunmaktadır (Noaman ve ark., 2022; Sher ve Trull, 2002; Skodol ve ark., 1999; Timothy J. Trull ve ark., 2000). Bu komorbidite; MKB ve kişilik bozukluğu etyolojisinde rol oynayan etkenlerin (erken yaşam olayları gibi) ortak olması; kişilik bozukluğu olan kişilerin dürtüsellik, duygu düzenleme güçlüğü gibi nedenlerle madde kullanması; kronik madde kullanan kişilerde oluşan nörobiyolojik değişikliklerin kişilik bozuklukları semptomlarını arttırması gibi nedenlerle açıklanmaya çalışılmaktadır (Sher ve ark., 2002). Madde kullanan 120 hastada yapılan bir çalışmada en sık saptanan SCID-II tanıları antisosyal, çekingen, paranoid ve

borderline olarak bildirilmiştir (Noaman ve ark., 2022). Biz de literatürle uyumlu olarak hasta grubumuzda en çok antisosyal ve borderline kişilik bozukluğu saptadık (Noaman ve ark., 2022; Timothy J Trull ve ark., 2018; Timothy J. Trull ve ark., 2000; Verheul, 2020; Zhang ve ark., 2018).

Çalışmamızda hasta grubunda madde kullanımına komorbid psikiyatrik tanı (SCID-I tanısı) %17.5, kontrol grubunda %12,5 olarak saptanmış olup, anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak çalışmamıza bipolar affektif bozukluk ve psikotik bozukluk tanılı hastalar dahil edilmemiştir. Metamfetamin kullanan bireylerle yapılan çalışmada, madde kullanımına bağlı bozukluklar dışında SCID-I tanısı %24 oranında bildirilmiştir (Akindipe ve ark., 2014). Madde kullanan bireylerde depresyon oranının %9 ile %25 arasında değiştiği, anksiyete bozukluklarının %18'e kadar çıktığı bildirilmiştir (Torrens ve ark., 2012). Çalışmamızda SCID-I tanı oranı daha düşük saptanmış olup, bu durum çalışma dizaynı (işleme ve dışlama kriterleri) ve örneklem seçimi ile ilişkili gibi gözükmemektedir. Diğer yandan majör ruhsal rahatsızlıkların karıştııcı etkisini azaltması açısından olumlu bir durum olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Kokaine maruz kalan sıçanlarda, oksitosin plazma konsantrasyonlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir (Sarnyai ve ark., 1992). Bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, esrar bağımlılığı olanlarda ALLO plazma düzeyi anlamlı düzeyde daha düşük saptanırken; kokain, amfetamin, alkol kullanım bozukluğu olanlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mason ve ark., 2017). Kokain kullanıcılarında kokain kesilmesi sonrasında plazma DHEA ve DHEAS düzeylerinin değiştiği; ancak plazma düzeylerinin kullanım süresi, sıklık, miktar gibi kokain kullanımı ile ilgili değişkenlerden etkilenmediği bildirilmiştir (Buydens-BrancheyBrancheyHudson ve Majewska, 2002). Esrar kullanımı öncesinde, sırasında ve sonrasında plazma testosteron ölçümü yapılan bir çalışmada anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Jack H. Mendelson ve ark., 1974). Genel olarak baktığımızda literatürde plazma NAS düzeyleri ile madde kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır ve çalışmamız bu konuda literatüre yeni bilgiler sağlamaktadır.

NAS'lerin MKB tedavisindeki yerini araştıran klinik ve preklinik çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. Preklinik çalışmalarda genel olarak, DHEA ve DHEAS'ın madde arama davranışını azalttığı gösterilmiştir (Yadid ve ark., 2010). Plasebo kontrollü klinik bir çalışmada ise, DHEA tedavisi alan kokain bağımlıları daha kötü tedavi sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (Shoptaw ve ark., 2004).

Oksitosin bu alanda daha fazla araştırılmış bir moleküldür. Preklinik çalışmalarda, oksitosin uygulamasının hayvanlarda alkol, eroin, kokain ve metamfetamin alımını azalttığı bildirilmiştir (M. R. Lee ve Weerts, 2016). Ancak, periferik vene oksitosin uygulamasının hayvanlarda kendi kendine eroin uygulamasını arttırdığı ve MSS'ine uygulanan oksitosinin morfinle şartlandırılmış yer tercihini arttırdığı gibi çelişkili sonuçlar da vardır (Moaddab ve ark., 2015; Van Ree ve ark., 1977).

Aslında teorik olarak, hipotezimizle uyumlu olarak NAS'lerin ve oksitosinin GABA ve dopamin sistemi ile ilişkisi nedeniyle çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark bulmayı bekledik. Bunun birkaç sebebi olabilir; öncelikle hastalarımızın serum hormon düzeyleri metamfetaminin akut etkisinin ortadan kalktığı bir haftalık uzaklaşma sonrasında ölçüldü. Erkek farelerde 10 günlük metamfetamin uygulanmasının plazma oksitosin seviyelerini arttırdığı, amigdala ve hipokampüste oksitosin reseptör modülasyonuna neden olduğu, 7 günlük bir geri çekilme sonrası bu artışın normale döndüğü gösterilmiştir (Georgiou ve ark., 2016). Ayrıca hasta grubumuzdaki tüm bireylerin aynı zamanda nikotin kullanımı mevcuttu ve bu nedenle kontrol grubu da nikotin kullanan bireylerden oluşturuldu. Nikotin kullanımının da NAS ve oksitosin plazma düzeyleri üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır (Concas ve ark., 2006; Iancu ve ark., 2007; Christine E. Marx ve ark., 2006; Porcu ve ark., 2003). Bununla birlikte periferik hormon düzeylerinin MSS'indeki düzeyleri ne kadar yansıttığı önemlidir. Şimdiye kadar farklı deneysel modellerde plazmadaki NAS seviyelerindeki değişikliklerin sinir sisteminde meydana gelen değişiklikleri tam olarak yansıtmadığı bildirilmiştir (Mecangi ve ark., 2011). Ancak, sıçanlarda yapılan bir çalışmada DHEA dışında diğer steroidler, plazma ve serebral kortekste pozitif bir korelasyon göstermiştir (Caruso ve ark., 2013).

Literatürde madde kullanım bozukluğu olan bireylerin, duygu düzenlemede madde kullanım bozukluğu olmayan kişilere göre daha fazla güçlük çektiğine yönelik önemli kanıtlar vardır (Stellern ve ark., 2022; Nicole H. Weiss ve ark., 2022). 1936 kişiyi ve 1567 kontrolü temsil eden, DDGÖ kullanıldığı, içinde MeKB olan bireylerle yapılan çalışmaların da olduğu 22 çalışmanın incelendiği bir meta analizde; madde kullanan bireylerin DDGÖ ölçeğinin her bir alt ölçeğinde duygu düzenlemede daha fazla güçlük gösterdiği bildirilmiştir (Stellern ve ark., 2022).

Çalışmamızda hasta grubu, sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde daha fazla duygu düzenleme güçlüğü bildirdi. Hasta grubu, olumsuz duyguları kabul etmeme (Kabul etmeme), sıkıntılıken amaca yönelik davranışlarda bulunmada güçlükler (Hedefler), duyguları etkili bir şekilde düzenlemek için yapılabilecek çok az şey olduğuna inanma (Stratejiler), sıkıntılıken dürtüsel davranışları kontrol etmede zorluklar (Dürtü), duygusal farkındalık eksikliği (Farkındalık) ve duygusal netlik eksikliği (Netlik) olmak üzere tüm alt ölçeklerde anlamlı daha yüksek puan aldı. Bu bulgumuz literatürle uyumlu olarak MeKB olan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha fazla duygu düzenleme güçlüğü yaşadığını göstermektedir. Bu veri, duygu düzenleme güçlüğü yaşayan kişilerin “duygusal sıkıntıya karşı kendi kendine tedavi” amacıyla metamfetamin kullanımına yönelmesi şeklinde açıklanabileceği gibi kronik metamfetamin kullanımının bireylerin duygu düzenleme mekanizmalarını etkilemesi şeklinde yorumlanabilir (Kober, 2014).

Hasta grubumuz YİYE ölçeği kaygılı ve kaçınmacı bağlanma alt ölçeklerinin her ikisinde de sağlıklı bireylere göre anlamlı daha yüksek puan almış ve yetişkin ilişkilerde daha fazla güvensiz bağlanma göstermiştir.

Literatürde güvensiz bağlanma ve madde kullanımı arasındaki ilişkiye yönelik önemli kanıtlar vardır (Schindler, 2019; Schindler ve Bröning, 2015). Bir meta analizde bağlanma sorunlarının madde kullanımından önce birincil olduğu görüşünün, madde kullanımı nedeniyle bağlanma sorunları oluşmasından önemli ölçüde daha güçlü olduğu ve güvensiz bağlanmanın madde kullanımı için bir nedensel faktör olabileceği bildirilmiştir (Fairbairn ve ark., 2018). Evlat edinilen bir grupta yapılan bir çalışmada her iki güvensiz bağlanma stili madde kullanım bozukluğu ile ilişkili bulunmuş ve güvensiz bağlanma stilleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Caspers ve ark.,

2005). Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada kaygılı bağlanmanın esrar, nikotin ve alkol bağımlılığı ile daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kassel ve ark., 2007). Başka bir çalışmada ise kaçınmacı bağlanma ile madde kullanımı arasında daha fazla ilişki bulunmuştur (Schindler ve ark., 2005). Çalışmamız literatürle uyumlu olarak MeKB olan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha fazla güvensiz bağlanma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Madde kullanımı ve saldırganlık ilişkisi bilinmektedir (Tomlinson ve ark., 2016). Bununla birlikte literatür, madde kullanımı ve saldırganlık arasındaki ilişkinin oldukça karmaşık olduğunu ve hem geçici hem de kalıcı fizyolojik, çevresel ve bireysel faktörlerinin bir kombinasyonu tarafından oluştuğunu öne sürmektedir (Tomlinson ve ark., 2016). MeKB ile saldırganlık arasında ilişki bulan çalışmalar vardır (Darke ve ark., 2008; Payer ve ark., 2011; Plüddemann ve ark., 2010). Cinayet suçu ve MeKB ilişkisini araştıran bir çalışma sonuçları, MeKB olan kişilerin cinayet suçunu işleme olasılığının 9 kat fazla olduğunu göstermiştir (Stretesky, 2009). Başka bir çalışmada MeKB olan kişiler sağlıklı kontrollere göre BPSÖ' inde daha fazla puan almıştır (Liu ve ark., 2022). Hasta grubumuz sağlıklı kontrollere göre BPSÖ tüm alt ölçeklerinde anlamlı daha yüksek puan aldı. Çalışmamız MeKB olan kişilerin daha fazla saldırganlık gösterdiği konusunda literatürü desteklemektedir.

Hasta grubunda aşırma ile DHEAS, E2, oksitosin ve testosteron arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

Opioid programında olan kişilerde ölçülen plazma oksitosin seviyeleri tedaviyi erken bırakanlarda tedaviyi tamamlayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve bu durum daha yüksek yoksunluk stresi seviyelerinin, daha yüksek plazma oksitosin seviyeleri ve erken taburculuk ile ilişkilendirilmiştir (Nikolaou ve ark., 2017). Preklinik bir çalışmada sıçanlara verilen oksitosin kendi kendine uygulanan metamfetamin için azalmış motivasyonla (istekle) ilişkilendirilmiştir (CarsonCornish ve ark., 2010). Preklinik diğer çalışmalar da oksitosinin metamfetamin arayışını azalttığını, kokain ve metamfetamin kaynaklı davranışları ve ilişkili nöronal aktiviteyi azalttığını göstermiştir (Sarah J Baracz ve ark., 2012; Carson ve ark., 2013; Cox ve ark., 2017; Qi ve ark., 2009). Klinik bir çalışmada ise MeKB olan kişilere intranazal verilen

oksitosinin aşırme ve depresyon puanlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Azadbakht ve ark., 2022).

Çalışmamızda 7 günlük detoksifikasyon sonrasında aşırme puanları ile serum oksitosin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptadık. Çalışmalar oksitosin uygulamasının MeKB’ da ve diğer MKB’ da bağımlılık ve oluşan nörodavranışsal sorunları hafiflettiği yönünde bilgiler içermektedir (Wu ve ark., 2016). Ancak MeKB bulunan kişilerde kesilme döneminde oksitosin seviyeleri ile ilgili bilgiler eksiktir. MKB olan hastalarda oksitosin tedavi uygulamalarının aşırme üzerine etkileri yönünden bakıldığında normalde beklenen oksitosin seviyesi ile aşırme arasında ters bir korelasyon ortaya çıkmasıdır. Bu durum yüksek aşırmenin, ağrı kontrolünde artan endorfinler gibi tepkisel olarak oksitosin artışına yol açtığı şeklinde yorumlanabilir (Knezevic ve ark., 2023). Ayrıca MeKB olan kişilerde oksitosin ile ilgili sisteminde reseptör, reseptör sonrası sistemlerde oluşan bir bozukluğu gösteriyor olabilir (ZanosWright ve ark., 2014).

DHEAS bağımlılıktaki rolü bilinmemektedir ancak teorik olarak GABA ve dopamin yolağındaki düzenlemeler üzerinden önemli olabileceği düşünülmektedir. Preklinik çalışmalar DHEA ve DHEAS’ ın madde arama davranışını azalttığını göstermektedir (Yadid ve ark., 2010). Bir hayvan bağımlılık modelinde, DHEA kokain alımı sırasında veya yoksunluk sırasında uygulandığında farelerin kokain arama davranışını azalttığı gösterilmiştir (R. Doron ve ark., 2006).

Kokain bağımlılığı olan kişilerle tasarlanan klinik bir çalışmada ise 12 haftalık DHEA ve plasebo verilen iki grup arasında, DHEA alanlarda daha fazla nüks saptanmıştır ve iki grup arasında aşırme puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Shoptaw ve ark., 2004). Kokain bağımlılığı olan erkek hastalarda yoksunluk döneminde kortizol ve DHEAS plazma seviyeleri ölçülmüş ve yoksunluğunun 6. ve 18. günleri arasında kortizolde kademeli bir düşüş ve DHEAS düzeylerinde karşılıklı bir artış gözlemlenmiştir (Buydens-BrancheyBrancheyHudson ve Dorota Majewska, 2002). Kokain bağımlılarında endojen DHEAS seviyeleri ile tedavide kalma arasındaki ilişkiye bakan başka bir çalışmada tedavide kalan grupta DHEAS seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (J. N. Wilkins ve ark., 2005).

Preklinik ve klinik kanıtlar; DHEA ve DHEAS plazma seviyelerinin madde bırakma döneminde değiştiğini, ekzojen verilen DHEA' ın preklinik çalışmalarda madde arama davranışını azalttığı bununla birlikte çelişkili olan klinik çalışmalar olduğunu göstermiştir. Biz çalışmamızda aşerme puanları ile DHEAS serum seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu, oksitosine benzer şekilde aşermesi fazla olan bireylerde refleks tepki olarak endojen DHEAS seviyelerine sahip olduğunu gösterebilir. DHEAS, MSS' inde dopamin salınmasını uyarır (Murray ve ark., 1997). MeKB olan bireylerde dopamin yolağında nöroadaptasyonlar olduğu bilinmektedir (Blum ve ark., 2021). Aşermesi fazla olan bireylerde dopamin yolağındaki bozukluğu NAS' ler yardımı ile tolere etmeye çalışıyor olabilir.

Aşerme ile testosteron ve E2 arasında da pozitif korelasyon saptadık. Literatürde E2 ve testosteron, madde kullanımında daha çok cinsiyet farklılığı üzerinden araştırılmıştır (Becker ve Chartoff, 2019; Liana Fattore ve ark., 2008; Harp ve ark., 2020; Quinones-Jenab ve Jenab, 2012). Hayvan çalışmalarında dişilerin metamfetamin etkilerine ve yoksunluğuna daha savunmasız olduğu bildirilmiştir (Becker ve ark., 2001; Roth ve Carroll, 2004). Bununla birlikte testosteron ve E2'nin nörosteroid etkileri bilinmektedir (Fester ve ark., 2021). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, testosteron plazma düzeyleri ile opioid aşermesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (Janke ve ark., 2021).

Hasta grubunda aşerme ile DDGÖ toplam puanı ve strateji alt ölçeği arasında pozitif korelasyon saptadık. MeKB olan kişilerde duygu düzenleme güçlüğünün aşerme ile ilişkili olduğu daha önce bildirilmiştir (Kyoji Okita ve ark., 2016; Shen ve ark., 2012). DDGÖ strateji alt ölçeği olumsuz duygularla başa çıkma yöntemleri ile ilgilidir. Bu bulgu, yüksek aşerme gösteren hastaların maddeden uzaklaşmanın neden olduğu olumsuz duygularla başa çıkamıyor olduğunu gösterebilir.

Yaptığımız regresyon analizi sonucunda testosteron, aşerme için öngördürücü olarak ön plana çıktı. Daha önce birçok çalışmada testosteron da dahil hormonların aşerme ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak ilk kez bir çalışmada tüm hormonların aşerme ile ilişkisi birlikte araştırılmıştır. Bu bulgu da özellikle MeKB hastalarında olmak üzere MKB olan hastalarda testosteronun bir araştırma konusu olması gerektiğini düşündürmektedir.

Plazmada veya beyin omurilik sıvısında azalmış ALLO düzeylerinin, depresyon, anksiyete bozuklukları, premenstrüel disforik bozukluk veya dürtüsel saldırganlık ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Chen ve ark., 2021; Schüle ve ark., 2014). ALLO' un klinik ve preklinik çalışmalarda duygu üzerinde olumlu düzenleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (R. K. Sripada ve ark., 2014). ALLO' un duygu düzenleme sürecindeki etkisini incelemek için yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında; sağlıklı kişilere pregnenolon uygulamasının ALLO plazma seviyesindeki artışla birlikte, negatif duygu oluşumuyla bağlantılı bölgelerde azalan aktivite, düzenleyici süreçlerle bağlantılı bölgelerde artan aktivite ve fonksiyonel bağlantının artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (R. K. Sripada ve ark., 2013). Çalışmamızda sağlıklı kişilerde DDGÖ puanları ile ALLO arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptadık. DDGÖ ve serum ALLO düzeyleri arasındaki negatif ilişki, düşük serum ALLO düzeylerinin daha yüksek duygu düzenleme gücüyle ilişkili olduğunu gösteriyor olabilir. Literatürde ALLO'nun duygu düzenleme üzerine etkilerinin önemli olduğu görülmektedir.

Kontrol grubunda DDGÖ ile testosteron arasında da negatif korelasyon saptadık. Preklinik ve klinik çalışmaların incelenmesi sonucunda testosteronun kaygı ve duygudurum bozuklukları için koruyucu olduğu bildirilmiştir (Seney ve Sibille, 2014). Düşük plazma testosteron düzeylerinin hem yaşlı erkeklerde hem de kadınlarda depresif ruh hali ilişkili olduğu bildirilmiştir (Almeida ve ark., 2008; Morsink ve ark., 2007). Bir çalışmada, endojen testosteron konsantrasyonlarının duygu düzenleme mekanizmasında önemli olan amigdala ve orbitoprefrontal korteks aktivitesi ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (G. A. van Wingen ve ark., 2011). Sağlıklı erkeklerde plazma testosteron düzeyleri ile duygu düzenlemede önemli rolü olan serotonerjik sistem arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek plazma testosteronu yüksek MSS serotonin düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Perfalk ve ark., 2017). Testosteron, ALLO' a benzer şekilde, GABA A reseptörü üzerine pozitif allosterik olarak etki eden androstandiole metabolize edilir (Reddy ve Jian, 2010). Sağlıklı grupta saptadığımız ALLO ve testosteron ile DDGÖ arasındaki negatif korelasyon ilişkisini hasta grubunda saptayamadık. Hasta grubumuzda bu ilişkinin saptanamaması kronik metamfetamin kullanımının hormonların (ALLO, testosteron) duygudurum düzenleme üzerine etkilerini bozduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak bunu destekleyecek bir çalışma verisi bulunmamaktadır.

Hasta ve kontrol grubunda DDGÖ ile DHEAS, oksitosin ve E2 arasında bir ilişki bulamadık. DHEAS, GABA A reseptörünün negatif allosterik modülatörüdür ve duygu düzenleme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pluchino ve ark., 2015; Wolf ve Kirschbaum, 1999). Bununla birlikte duygudurum ile DHEAS ilişkisini inceleyen literatür hala tutarsızdır (do Vale ve Escera, 2018; Pluchino ve ark., 2015). Oksitosinin, duygu ifade eden yüzlere karşı duygu düzenlemede önemli bir merkez olan amigdala aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Domes ve ark., 2007). Bunun aksine, oksitosinin plazma düzeyinin, amigdala aktivitesiyle ilişkili olmadığı da bildirilmiştir (Motoki ve ark., 2016). Erkeklerde plazma oksitosin seviyeleri ile olumsuz duygu düzenleme stratejisi olan bastırma arasında negatif bir ilişki olduğu, olumlu duygu düzenleme stratejisi olan yeniden değerlendirme ile ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (Mohiyeddini ve ark., 2014). E2'nin duygu düzenleme üzerindeki etkisi daha çok kadınlarda menstrüel döngü boyunca değişen E2 ve progesteron dalgalanmaları üzerinden araştırılmıştır (G. A. van Wingen ve ark., 2011). Plasebo kontrollü bir çalışmada E2 alan kadınların duygu düzenleme nöral devrelerinin etkilendiği ancak duygu düzenleme anketinde farklılık göstermediği bildirilmiştir (Rehbein ve ark., 2021). Ancak duygu düzenlemede cinsiyet farklılıkları olduğu gösterilmiştir (McRae ve ark., 2008).

Yapılan regresyon analizinde klinik değişkenler modelin içine katıldığında kontrol grubunda ALLO ve testosteron düzeyleri ile DDGÖ puanları arasındaki korelasyon anlamlılığını yitirmiştir. Bu sonuçlar; DDGÖ ile serum ALLO, testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin klinik değişkenlere göre daha az önemli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte duygu düzenleme ile ilişkili hormonal faktörlerin anlaşılması için daha kapsamlı çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Kontrol grubunda BPSÖ öfke alt ölçeği ile ALLO, DHEAS, testosteron hormonları ile negatif korelasyon saptadık. Sözel saldırganlık alt ölçeğiyle ise ALLO serum düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptadık. Erkek saldırganlığı ile testosteron ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır ancak sonuçlar tutarsız görünmektedir (Archer, 2006). Saldırganlık gösteren grupta plazma testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğu, bununla birlikte testosteron ve saldırganlığın zayıf pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Archer, 1991, 1994). Aksine genç erkeklerde testosteron düzeyi ile BPSÖ ve alt ölçekleri arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (Archer ve ark., 1998).

Yine başka bir çalışmada tükürük testosteron seviyeleri ile BPSÖ arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Campbell ve ark., 1997). Son dönemde testosteron düzeylerinin saldırganlıktan ziyade rekabet, meydan okuma, liderlik, hakimiyet gibi kavramlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Archer, 2006). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada kortizol/DHEAS oranının öfke, kaygı, öfke ifadesi ile pozitif ilişkili olduğu; yüksek kortizol seviyelerinin ve düşük DHEAS seviyelerinin öfke ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ritsner ve ark., 2004)

Saldırganlığın GABA A reseptör modülasyonu ile düzenlenebileceği ve ALLO gibi pozitif modülatörlerin saldırganlığı arttırabileceği düşünülmektedir (de Almeida ve ark., 2005; Fish ve ark., 2002; Miczek ve ark., 2002). Bununla birlikte çalışmamızın sonuçları GABA A reseptörü üzerinden bir açıklamayı zorlaştırmaktadır. NAS' lerin GABA A reseptörü üzerine etkilerini bildiren literatürü dikkate aldığımızda ALLO, testosteron ve DHEAS' ın öfke üzerine birbirine zıt yönde korelasyon göstermelerini bekleyebiliriz. Ancak bizim çalışmamızda tüm bu hormon düzeylerinin aynı yönde negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar NAS' lerin öfke üzerine olan düzenleyici etkilerinin GABA reseptörü üzerinden olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan regresyon analizinde diğer hormonlar ve klinik değişikler ile öfke arasındaki korelasyon anlamlılığını yitirirken DHEAS düzeyleri, medeni durum ve kaçınmacı bağlanma stili anlamlılığını korumuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek DHEAS seviyeleri ile travmatik stres arasında pozitif yönlü korelasyon bildirilmiştir (van Zuiden ve ark., 2017). Buna göre artan DHEAS seviyeleri öfke gibi olumsuz duyguların da regüle edilmesi ile ilişkili olabilir. Ancak tüm bunlar, bu ilişkilerin bilinenden karmaşık olduğunu düşündürmektedir ve anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bağlanma kaygısı olan ve/veya bağlanmadan kaçınan bireylerin, bağlanmayla ilişkili sıkıntıyı sürdüren bastırma, düşük bilişsel yeniden değerlendirme gibi uyumsuz duygu düzenleme stratejileri daha çok kullandıkları bildirilmiştir (Read ve ark., 2018). Duygu düzenleme, bağlanma kuramında önemli bir yere sahiptir (Lewczuk ve ark., 2021). Çalışmamızda hasta grubunda DDGÖ ile kaygılı bağlanma, sağlıklı grupta ise DDGÖ ile kaygı ve kaçınmacı bağlanma pozitif olarak ilişkiliydi. Ayrıca sağlıklı grupta, kaçınmacı bağlanma duygu düzenleme güclüğü için bir öngördürücü olarak ön plana

çıkıştır. Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak güvensiz bağlanma ile duygu düzenleme güçlüğü'nün ilişkisini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, MeKB olan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha fazla duygu düzenleme güçlüğü, güvensiz bağlanma, saldırganlık, intihar düşüncesi ve kişilik bozukluğu gösterdiğini bildiren daha önceki literatürü desteklemektedir. Ancak, MeKB olan bireylerle sağlıklı bireylerin serum ALLO, DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Sağlıklı grupta ALLO ve testosteron serum düzeyleri ile duygu düzenleme güçlüğü arasında bir korelasyon görülürken bu korelasyonun MeKB olan grupta görülmemesi, MeKB olan bireylerde NAS ile duygu düzenleme arasındaki ilişkinin bozuk ya da sonradan bozulmuş olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, tüm değişkenler için içine katıldığında ALLO ve testosteron düzeylerinin klinik değişkenlerden daha az önemli olduğu gözükmemektedir. Aşerme puanları ile DHEAS, testosteron, E2 ve oksitosin düzeyleri pozitif bir ilişki göstermiştir ve bu hormonlardan testosteron, aşerme için bir öngördürücü olarak ön plana çıkmıştır. ALLO, DHEAS ve testosteron serum düzeylerinin artışı, BPSÖ öfke puanlarının azalması ile ilişkilidir ve tüm değişkenler dikkate alındığında bu hormonlardan sadece DHEAS anlamlılığını korumuştur. Çalışmanın dikkate değer sonuçları yanında bildiğimiz kadarıyla bu çalışma MeKB olan bireylerde nörosteroid ve oksitosin ile duygu düzenleme ve bağlanma arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları vardır. Öncelikle NAS ve oksitosin serum düzeylerinin MSS düzeylerini gösterip göstermediğidir. Çalışmada 7.gün tek ölçüm yapılması Metamfetaminin akut etkilerini ve süreç içindeki değişimin etkisini ölçemememize neden olmuştur. Bunun dışında tütün kullanımının tüm deneklerde mevcut olması sigara kullanımının etkilerini dışlamamızı engellemiştir. Kullanılan metamfetaminin dozlarının tam olarak bilinmemesi sonuçları değerlendirmek açısından kısıtlılığa yol açmıştır. Çalışmadan ayrılan ve kriterler nedeniyle çalışma dışı bırakılan hastalar verilerin genellenebilirliği için bir problem oluşturabilir.

Bu çalışmanın önemli güçlü yanları vardır. Tüm hasta ve kontrol grubu SCID-1 ve SCID-2 görüşmesi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda birçok klinik değişkenin birlikte değerlendirilmesi, hormonların etkisini anlamak için değerlidir.

Çalışmamızın yatan hasta kliniğinde yürütülmesi ve tümünün erkek derneklerden oluşması homojen bir grup oluşturulması açısından değerlidir. Tüm hastalarda idrarda madde negatifliği saptanması, maddelerin akut toksik etkilerinin dışlanmış olması açısından önemlidir.



6. KAYNAKLAR

- Abramian, Armen M, Comenencia-Ortiz, Eydith, Vithlani, Mansi, Tretter, Eva Verena, Sieghart, Werner, Davies, Paul A, & Moss, Stephen J. (2010). Protein kinase C phosphorylation regulates membrane insertion of GABAA receptor subtypes that mediate tonic inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 285(53), 41795-41805.
- Acevedo-Rodriguez, Alexandra, Mani, Shaila K, & Handa, Robert J. (2015). Oxytocin and estrogen receptor β in the brain: an overview. *Frontiers in endocrinology*, 6, 160.
- Ainsworth, Mary D Salter. (1978). The bowlby-ainsworth attachment theory. *Behavioral and brain sciences*, 1(3), 436-438.
- Ainsworth, MDS, & Bell, SM. (1970). Attachment, exploration, and separation: illustrated by the behavior. *Katarzyna Goluńska, Magdalena Miotk-Mrozowska*.
- Akindipe, Taiwo, Wilson, Don, & Stein, Dan J. (2014). Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: prevalence and risk factors. *Metabolic Brain Disease*, 29(2), 351-357. doi: 10.1007/s11011-014-9496-5
- Aldao, Amelia, Nolen-Hoeksema, Susan, & Schweizer, Susanne. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical psychology review*, 30(2), 217-237.
- Allen, Joseph P, Moore, Cynthia, Kuperminc, Gabriel, & Bell, Kathy. (1998). Attachment and adolescent psychosocial functioning. *Child development*, 69(5), 1406-1419.
- Almeida, Osvaldo P, Yeap, Bu B, Hankey, Graeme J, Jamrozik, Konrad, & Flicker, Leon. (2008). Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Archives of general psychiatry*, 65(3), 283-289.
- Alves, V. L., Goncalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Camara, J. S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*, 50(5), 359-382. doi: 10.1080/10408444.2020.1762539
- Alves, Vera L, Gonçalves, João L, Aguiar, Joselin, Teixeira, Helena M, & Câmara, José S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(5), 359-382.
- Andréen, Lotta, Nyberg, Sigrid, Turkmen, Sharuh, van Wingen, Guido, Fernández, Guillen, & Bäckström, Torbjörn. (2009). Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1121-1132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.003>

- Archer, John. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *British Journal of Psychology*, 82(1), 1-28. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1991.tb02379.x>
- Archer, John. (1994). Testosterone and aggression. *Journal of Offender Rehabilitation*, 21(3-4), 3-25.
- Archer, John. (2006). Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(3), 319-345.
- Archer, John, Birring, Surinder S, & Wu, Frederick CW. (1998). The association between testosterone and aggression among young men: Empirical findings and a meta-analysis. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 24(6), 411-420.
- Association, American Psychiatric. (1987). Diagnostic and statistical manual for mental disorders. *DSM-IIIIR 精神障害の分類と診断の手引*, 3-24.
- Aydın, Orkun, Balıkçı, Kuzeymen, Taş, Cumhur, Ünal-Aydın, Pınar, Taneli, Fatma, & Esen-Danacı, Ayşen. (2019). Assessing the relationship between attachment, parental attitude and plasma oxytocin in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Nordic journal of psychiatry*, 73(1), 51-57.
- Azadbakht, Abbas, Salehi, Mehrdad, Maracy, Mohammad Reza, & Banafshe, Hamid Reza. (2022). The Effects of Oxytocin on Craving, Mental Health Parameters, and Stress Hormones in Methamphetamine-Dependent Patients Undergoing Matrix Treatment Model: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *European Addiction Research*, 28(5), 340-349.
- Bäckström, T., Haage, D., Löfgren, M., Johansson, I. M., Strömberg, J., Nyberg, S., . . . Bengtsson, S. K. (2011). Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*, 191, 46-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.061>
- Baracz, Sarah J, Rourke, Poppy I, Pardey, Margery C, Hunt, Glenn E, McGregor, Iain S, & Cornish, Jennifer L. (2012). Oxytocin directly administered into the nucleus accumbens core or subthalamic nucleus attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference. *Behavioural brain research*, 228(1), 185-193.
- Baracz, Sarah J., & Cornish, Jennifer L. (2016). The neurocircuitry involved in oxytocin modulation of methamphetamine addiction. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 43, 1-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.08.001>
- Baulieu, EE. (1998). Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 963-987.
- Bawor, Monica, Dennis, Brittany B., Samaan, M. Constantine, Plater, Carolyn, Worster, Andrew, Varenbut, Michael, . . . Samaan, Zainab. (2014). Methadone induces testosterone suppression in patients with opioid addiction. *Scientific Reports*, 4(1), 6189. doi: 10.1038/srep06189

- Beck, Aaron T, Kovacs, Maria, & Weissman, Arlene. (1979). Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *Journal of consulting and clinical psychology*, 47(2), 343.
- Becker, Jill B, & Chartoff, Elena. (2019). Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 166-183.
- Becker, Jill B, Molenda, Heather, & Hummer, Daniel L. (2001). Gender differences in the behavioral responses to cocaine and amphetamine: implications for mechanisms mediating gender differences in drug abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 937(1), 172-187.
- Behl, C., Widmann, M., Trapp, T., & Holsboer, F. (1995). 17- β Estradiol Protects Neurons from Oxidative Stress-Induced Cell Death in Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 216(2), 473-482. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2647>
- Belelli, Delia, & Lambert, Jeremy J. (2005). Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 565-575.
- Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T., & London, E. D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123-142. doi: 10.1038/mp.2008.90
- Birzniece, Vita, Bäckström, Torbjörn, Johansson, Inga-Maj, Lindblad, Charlotte, Lundgren, Per, Löfgren, Magnus, . . . Zhu, Di. (2006). Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Research Reviews*, 51(2), 212-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.11.001>
- Bjureberg, Johan, Ljótsson, Brjánn, Tull, Matthew T, Hedman, Erik, Sahlin, Hanna, Lundh, Lars-Gunnar, . . . Gumpert, Clara Hellner. (2016). Development and validation of a brief version of the difficulties in emotion regulation scale: the DERS-16. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, 38(2), 284-296.
- Bloch, Miki, Schmidt, Peter J, Danaceau, Merry A, Adams, Linda F, & Rubinow, David R. (1999). Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biological psychiatry*, 45(12), 1533-1541.
- Bloomfield, M. A., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369-377. doi: 10.1038/nature20153
- Blum, Kenneth, Cadet, Jean Lud, & Gold, Mark S. (2021). Psychostimulant use disorder emphasizing methamphetamine and the opioid -dopamine connection: Digging out of a hypodopaminergic ditch. *Journal of the Neurological Sciences*, 420, 117252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117252>
- Book, Angela S., Starzyk, Katherine B., & Quinsey, Vernon L. (2001). The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior*, 6(6), 579-599. doi: [https://doi.org/10.1016/S1359-1789\(00\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S1359-1789(00)00032-X)

Bowlby, John. (1973). Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger *Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger* (pp. 1-429): London: The Hogarth press and the institute of psycho-analysis.

Bowlby, John. (1979). The bowlby-ainsworth attachment theory. *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4), 637-638.

Bowlby, John. (2008). *Attachment*: Basic books.

Broberg, Anders G, Hjalmer, Ingrid, & Nevenon, Lauri. (2001). Eating disorders, attachment and interpersonal difficulties: a comparison between 18-to 24-year-old patients and normal controls. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*, 9(6), 381-396.

Buss, Arnold H, & Perry, Mark. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of personality and social psychology*, 63(3), 452.

Buydens-Branchey, Laure, Branchey, Marc, Hudson, Jeffrey, & Dorota Majewska, Maria. (2002). Perturbations of plasma cortisol and DHEA-S following discontinuation of cocaine use in cocaine addicts. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1), 83-97. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00037-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00037-3)

Buydens-Branchey, Laure, Branchey, Marc, Hudson, Jeffrey, & Majewska, Maria Dorota. (2002). Perturbations of plasma cortisol and DHEA-S following discontinuation of cocaine use in cocaine addicts. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 83-97.

Campbell, Anne, Muncer, Steven, & Odber, Josie. (1997). Aggression and testosterone: Testing a bio-social model. *Aggressive Behavior*, 23(4), 229-238. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2337\(1997\)23:4<229::AID-AB1>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2337(1997)23:4<229::AID-AB1>3.0.CO;2-F)

Carson, Dean S, Cornish, Jennifer L, Guastella, Adam J, Hunt, Glenn E, & McGregor, Iain S. (2010). Oxytocin decreases methamphetamine self-administration, methamphetamine hyperactivity, and relapse to methamphetamine-seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology*, 58(1), 38-43.

Carson, Dean S, Guastella, Adam J, Taylor, Emily R, & McGregor, Iain S. (2013). A brief history of oxytocin and its role in modulating psychostimulant effects. *Journal of Psychopharmacology*, 27(3), 231-247. doi: 10.1177/0269881112473788

Carson, Dean S, Hunt, Glenn E, Guastella, Adam J, Barber, Lachlan, Cornish, Jennifer L, Arnold, Jonathon C, . . . McGregor, Iain S. (2010). Systemically administered oxytocin decreases methamphetamine activation of the subthalamic nucleus and accumbens core and stimulates oxytocinergic neurons in the hypothalamus. *Addiction biology*, 15(4), 448-463.

Caruso, Donatella, Pesaresi, Marzia, Abbiati, Federico, Calabrese, Donato, Giatti, Silvia, Garcia-Segura, Luis Miguel, & Melcangi, Roberto Cosimo. (2013). Comparison of plasma and cerebrospinal fluid levels of neuroactive steroids with their brain, spinal cord and peripheral nerve levels in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 2278-2290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.04.016>

- Caspers, Kristin M., Cadoret, Remi J., Langbehn, Douglas, Yucuis, Rebecca, & Troutman, Beth. (2005). Contributions of attachment style and perceived social support to lifetime use of illicit substances. *Addictive Behaviors*, 30(5), 1007-1011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.09.001>
- Caspers, Kristin M., Yucuis, Rebecca, Troutman, Beth, & Spinks, Ruth. (2006). Attachment as an organizer of behavior: implications for substance abuse problems and willingness to seek treatment. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 1(1), 32. doi: 10.1186/1747-597X-1-32
- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*, 144, 12-41. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
- Chambers, Joanna. (2017). The Neurobiology of Attachment: From Infancy to Clinical Outcomes. *Psychodynamic Psychiatry*, 45(4), 542-563. doi: 10.1521/pdps.2017.45.4.542
- Chan, Brian, Freeman, Michele, Kondo, Karli, Ayers, Chelsea, Montgomery, Jessica, Paynter, Robin, & Kansagara, Devan. (2019). Pharmacotherapy for methamphetamine/amphetamine use disorder—a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 114(12), 2122-2136. doi: <https://doi.org/10.1111/add.14755>
- Chang, He Benny, Munroe, Sara, Gray, Katarina, Porta, Giovanna, Douaihy, Antoine, Marsland, Anna, . . . Melhem, Nadine M. (2019). The role of substance use, smoking, and inflammation in risk for suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*, 243, 33-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.005>
- Chen, Shiyi, Gao, Lijuan, Li, Xiaoyu, & Ye, Yiping. (2021). Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. *Pharmacological Research*, 169, 105682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105682>
- Chou, S., Ranganath, T., Fish, K. N., Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2022). Cell type specific cannabinoid CB1 receptor distribution across the human and non-human primate cortex. *Sci Rep*, 12(1), 9605. doi: 10.1038/s41598-022-13724-x
- Cohen, Koby, & Weinstein, Aviv. (2018). The effects of cannabinoids on executive functions: evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—a systematic review. *Brain sciences*, 8(3), 40.
- Cohen, Koby, & Weinstein, Aviv M. (2018). Synthetic and non-synthetic cannabinoid drugs and their adverse effects-a review from public health prospective. *Frontiers in public health*, 6, 162.
- Colizzi, Marco, McGuire, Philip, Pertwee, Roger G, & Bhattacharyya, Sagnik. (2016). Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 359-381.
- Concas, Alessandra, Sogliano, Cristiana, Porcu, Patrizia, Marra, Carla, Brundu, Andrea, & Biggio, Giovanni. (2006). Neurosteroids in nicotine and morphine dependence. *Psychopharmacology*, 186(3), 281-292.

Cooper, Ziva D. (2016). Adverse effects of synthetic cannabinoids: management of acute toxicity and withdrawal. *Current psychiatry reports*, 18(5), 1-10.

Corpéchet, Colette, Robel, Paul, Axelson, Magnus, Sjövall, J, & Baulieu, Etienne-Emile. (1981). Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(8), 4704-4707.

Cox, Brittney M., Bentzley, Brandon S., Regen-Tuero, Helaina, See, Ronald E., Reichel, Carmela M., & Aston-Jones, Gary. (2017). Oxytocin Acts in Nucleus Accumbens to Attenuate Methamphetamine Seeking and Demand. *Biological Psychiatry*, 81(11), 949-958. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.011>

Crocq, M. A. (2007). Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci*, 9(4), 355-361.

Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(3), 223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq

Dabbs Jr, James M. (1990). Salivary testosterone measurements: reliability across hours, days, and weeks. *Physiology & behavior*, 48(1), 83-86.

Darke, Shane, Kaye, Sharlene, Duflou, Johan, & Lappin, Julia. (2019). Completed Suicide Among Methamphetamine Users: A National Study. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 49(1), 328-337. doi: <https://doi.org/10.1111/sltb.12442>

Darke, Shane, Kaye, Sharlene, McKetin, Rebecca, & Duflou, Johan. (2008). Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug and alcohol review*, 27(3), 253-262.

Darvishi, Nahid, Farhadi, Mehran, Haghtalab, Tahereh, & Poorolajal, Jalal. (2015). Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(5), e0126870. doi: 10.1371/journal.pone.0126870

de Almeida, Rosa MM, Ferrari, Pier Francesco, Parmigiani, Stefano, & Miczek, Klaus A. (2005). Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *European journal of pharmacology*, 526(1-3), 51-64.

Demir, B., Kocamer Sahin, S., Altındağ, A., Elboga, G., & Unal, A. (2021). Substance use profile, treatment compliance, treatment outcomes and related factors in probation: a retrospective file review. *J Ethn Subst Abuse*, 20(3), 490-505. doi: 10.1080/15332640.2020.1808873

Demir, Bahadır, Kocamer Sahin, Sengul, Altındağ, Abdurrahman, Elboga, Gülcin, & Unal, Ahmet. (2021). Substance use profile, treatment compliance, treatment outcomes and related factors in probation: a retrospective file review. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 20(3), 490-505.

do Vale, Sónia, & Escera, Carles. (2018). Chapter Sixteen - Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone-Sulfate and Emotional Processing. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 108, pp. 413-441): Academic Press.

Doering, Charles H., Kraemer, Helena C., Brodie, H. Keith H., & Hamburg, David A. (1975). A Cycle of Plasma Testosterone in the Human Male. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 40(3), 492-500. doi: 10.1210/jcem-40-3-492

Domes, Gregor, Heinrichs, Markus, Gläscher, Jan, Büchel, Christian, Braus, Dieter F., & Herpertz, Sabine C. (2007). Oxytocin Attenuates Amygdala Responses to Emotional Faces Regardless of Valence. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1187-1190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.025>

Dornellas, Ana Paula S, Macedo, Giovana C, McFarland, Minna H, Gómez-A, Alexander, O'Buckley, Todd K, Da Cunha, Claudio, . . . Robinson, Donita L. (2021). Allopregnanolone decreases evoked dopamine release differently in rats by sex and estrous stage. *Frontiers in pharmacology*, 11, 608887.

Doron, Guy, Moulding, Richard, Nedeljkovic, Maja, Kyrios, Michael, Mikulincer, Mario, & Sar-El, Dar. (2012). Adult attachment insecurities are associated with obsessive compulsive disorder. *Psychology and psychotherapy: theory, research and practice*, 85(2), 163-178.

Doron, Ravid, Fridman, Lilach, Gispán-Herman, Iris, Maayan, Rachel, Weizman, Abraham, & Yadid, Gal. (2006). DHEA, a neurosteroid, decreases cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2231-2236.

Drugs, United Nations Office on, & Crime. (2006). *World drug report* (Vol. 1): Boom Koninklijke Uitgevers.

du Vigneaud, Vincent, Ressler, Charlotte, & Trippett, Stuart. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *Journal of Biological Chemistry*, 205(2), 949-957.

Dubrovsky, Bernardo O. (2005). Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2), 169-192.

EMCDDA. (2022). European Drug Report. doi: 10.2810/75644

Engin, Elif, & Treit, Dallas. (2007). The anxiolytic-like effects of allopregnanolone vary as a function of intracerebral microinfusion site: the amygdala, medial prefrontal cortex, or hippocampus. *Behavioural pharmacology*, 18(5-6), 461-470.

Estévez, A., Jáuregui, P., Sánchez-Marcos, I., López-González, H., & Griffiths, M. D. (2017). Attachment and emotion regulation in substance addictions and behavioral addictions. *J Behav Addict*, 6(4), 534-544. doi: 10.1556/2006.6.2017.086

Everett, Nicholas A, Baracz, Sarah J, & Cornish, Jennifer L. (2020). The effect of chronic oxytocin treatment during abstinence from methamphetamine self-administration on incubation of craving, reinstatement, and anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 45(4), 597-605.

Evren, Cüneyt, & Bozkurt, Müge. (2013). Synthetic cannabinoids: crisis of the decade. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 26(1), 1.

Fairbairn, Catharine E, Briley, Daniel A, Kang, Dahyeon, Fraley, R Chris, Hankin, Benjamin L, & Ariss, Talia. (2018). A meta-analysis of longitudinal associations between substance use and interpersonal attachment security. *Psychological bulletin*, 144(5), 532.

- Fattore, L., & Fratta, W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci*, 5, 60. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00060
- Fattore, Liana, Altea, Silvia, & Fratta, Walter. (2008). Sex Differences in Drug Addiction: A Review of Animal and Human Studies. *Women's Health*, 4(1), 51-65. doi: 10.2217/17455057.4.1.51
- Ferland, J. N., & Hurd, Y. L. (2020). Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nat Neurosci*, 23(5), 600-610. doi: 10.1038/s41593-020-0611-0
- Fester, L., & Rune, Gabriele M. (2021). Sex neurosteroids: Hormones made by the brain for the brain. *Neuroscience Letters*, 753, 135849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135849>
- Filiz, Nupel. (2021). Madde kullanım bozukluğu tedavisi gören hastaların bağımlılık profili ve genel özyeterlilikleri arasındaki ilişki.
- Fish, Eric W, De Bold, Joseph F, & Miczek, Klaus A. (2002). Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone. *Psychopharmacology*, 163(3), 459-466.
- Food, US, & Administration, Drug. (2019). FDA approves first treatment for postpartum depression. *FDA news release*.
- Fox, H. C., Axelrod, S. R., Paliwal, P., Sleeper, J., & Sinha, R. (2007). Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend*, 89(2-3), 298-301. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.12.026
- Garke, Maria Å, Isacson, Nils Hentati, Sörman, Karolina, Bjureberg, Johan, Hellner, Clara, Gratz, Kim L, . . . Jayaram-Lindström, Nitya. (2021). Emotion dysregulation across levels of substance use. *Psychiatry Research*, 296, 113662.
- Garofoli, M. (2020). Adolescent Substance Abuse. *Prim Care*, 47(2), 383-394. doi: 10.1016/j.pop.2020.02.013
- Gatta, Eleonora, Camussi, Diletta, Auta, James, Guidotti, Alessandro, & Pandey, Subhash C. (2022). Neurosteroids (allopregnanolone) and alcohol use disorder: From mechanisms to potential pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 108299.
- Georgiou, Polymnia, Zanos, Panos, Garcia-Carmona, Juan-Antonio, Hourani, Susanna, Kitchen, Ian, Kieffer, Brigitte L, . . . Bailey, Alexis. (2015). The oxytocin analogue carbetocin prevents priming-induced reinstatement of morphine-seeking: Involvement of dopaminergic, noradrenergic and MOPr systems. *European Neuropsychopharmacology*, 25(12), 2459-2464.
- Georgiou, Polymnia, Zanos, Panos, Garcia-Carmona, Juan-Antonio, Hourani, Susanna, Kitchen, Ian, Laorden, Maria-Luisa, & Bailey, Alexis. (2016). Methamphetamine abstinence induces changes in μ -opioid receptor, oxytocin and CRF systems: Association with an anxiogenic phenotype. *Neuropharmacology*, 105, 520-532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.02.012>
- Gfroerer, Joseph C, Greenblatt, Janet C, & Wright, Douglas A. (1997). Substance use in the US college-age population: differences according to educational status and living arrangement. *American journal of public health*, 87(1), 62-65.

- Glenk, L. M., Kothgassner, O. D., Felnhöfer, A., Gotovina, J., Pranger, C. L., Jensen, A. N., . . . Jensen-Jarolim, E. (2020). Salivary cortisol responses to acute stress vary between allergic and healthy individuals: the role of plasma oxytocin, emotion regulation strategies, reported stress and anxiety. *Stress*, 23(3), 275-283. doi: 10.1080/10253890.2019.1675629
- Gonzalez-Alvear, Grace M, & Werling, Linda L. (1994). Regulation of [3H] dopamine release from rat striatal slices by sigma receptor ligands. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271(1), 212-219.
- González-Flores, Oscar, Sánchez, Norma, García-Juárez, Marcos, Lima-Hernández, Francisco Javier, González-Mariscal, Gabriela, & Beyer, Carlos. (2004). Estradiol and testosterone modulate the anesthetic action of the GABA-A agonist THIP, but not of the neurosteroid 3 α ,5 β -pregnanolone in the rat. *Psychopharmacology*, 172(3), 283-290. doi: 10.1007/s00213-003-1649-x
- Gross, James J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281-291. doi: <https://doi.org/10.1017/S0048577201393198>
- Grube, Markus, Hagen, Paul, & Jedlitschky, Gabriele. (2018). Neurosteroid transport in the brain: role of ABC and SLC transporters. *Frontiers in pharmacology*, 9, 354.
- Gunn, Benjamin G, Cunningham, Linda, Mitchell, Scott G, Swinny, Jerome D, Lambert, Jeremy J, & Belelli, Delia. (2015). GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response. *Frontiers in neuroendocrinology*, 36, 28-48.
- Gurney, SMR, Scott, KS, Kacinko, SL, Presley, BC, & Logan, BK. (2014). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*, 26(1), 53-78.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2014). The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal*, 6(1-2), 39-45. doi: 10.1002/dta.1506
- Harp, Samuel J, Martini, Mariangela, Lynch, Wendy J, & Rissman, Emilie F. (2020). Sexual Differentiation and Substance Use: A Mini-Review. *Endocrinology*, 161(9). doi: 10.1210/endocr/bqaa129
- Hasin, Deborah S. (2018). US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 195-212.
- Haw, Camilla, Hawton, Keith, Houston, Kelly, & Townsend, Ellen. (2018). Psychiatric and personality disorders in deliberate self-harm patients. *British Journal of Psychiatry*, 178(1), 48-54. doi: 10.1192/bjp.178.1.48
- Hazan, Cindy, & Shaver, Phillip. (2017). Romantic love conceptualized as an attachment process *Interpersonal Development* (pp. 283-296): Routledge.
- He, Jincai, Xie, Ying, Tao, Jingyan, Su, Hang, Wu, Wenxiu, Zou, Shengzhen, . . . Yang, Xiaofei. (2013). Gender differences in socio-demographic and clinical characteristics of methamphetamine inpatients in a Chinese population. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1-3), 94-100.

Henkel, Dieter. (2011). Unemployment and substance use: a review of the literature (1990-2010). *Current drug abuse reviews*, 4(1), 4-27.

Hicks, Callum, Cornish, Jennifer L, Baracz, Sarah J, Suraev, Anastasia, & McGregor, Iain S. (2016). Adolescent pre-treatment with oxytocin protects against adult methamphetamine-seeking behavior in female rats. *Addiction biology*, 21(2), 304-315.

Hornor, G. (2019). Attachment Disorders. *J Pediatr Health Care*, 33(5), 612-622. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.04.017

Huffman, John W, Dai, Dong, Martin, Billy R, & Compton, David R. (1994). Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4(4), 563-566.

Huffman, John W, Zengin, Gulay, Wu, Ming-Jung, Lu, Jianzhong, Hynd, George, Bushell, Kristen, . . . Hurst, Dow P. (2005). Structure–activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl) indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(1), 89-112.

Iancu, Iulian, Tchernihovsky, Eleonora, Maayan, Rachel, Poreh, Amir, Dannon, Pinhas, Kotler, Moshe, . . . Strous, Rael D. (2007). Circulatory neurosteroid levels in smoking and non-smoking chronic schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, 17(8), 541-545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.02.001>

Ibragimov, Rasim, Kovács, Gábor L, Szabó, Gyula, & Telegdy, Gyula. (1987). Microinjection of oxytocin into limbic-mesolimbic brain structures disrupts heroin self-administration behavior: a receptor-mediated event? *Life sciences*, 41(10), 1265-1271.

Isoardi, Katherine Z, Ayles, Sarah F, Harris, Keith, Finch, Clare J, & Page, Colin B. (2019). Methamphetamine presentations to an emergency department: management and complications. *Emergency Medicine Australasia*, 31(4), 593-599.

Jaafari-Sheybani, F., Hoseini, S. E., Mehrabani, D., Derakhshanfar, A., & Karimi-Busheri, F. (2021). Histological Changes in Adipose Tissue: An Alarm When Methamphetamine Is Targeted for Weight Loss Purposes. *World J Plast Surg*, 10(1), 53-59. doi: 10.29252/wjps.10.1.53

Jahan, A. R., & Burgess, D. M. (2022). Substance Use Disorder *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Janke, Eva, Groh, Adrian, Mühle, Christiane, Dürsteler-MacFarland, Kenneth M, Wiesbeck, Gerhard A, Kornhuber, Johannes, . . . Frieling, Helge. (2021). Association of Testosterone Levels and Steroid 5-Alpha-Reductase 2 Polymorphisms with Opioid Craving. *Neuropsychobiology*, 80(1), 64-73.

Jiao, Dongliang, Liu, Yao, Li, Xiaohong, Liu, Jinggen, & Zhao, Min. (2015). The role of the GABA system in amphetamine-type stimulant use disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 162.

- John, Oliver P, & Gross, James J. (2004). Healthy and unhealthy emotion regulation: Personality processes, individual differences, and life span development. *Journal of personality*, 72(6), 1301-1334.
- Jones, C. M., Compton, W. M., & Mustaquim, D. (2020). Patterns and Characteristics of Methamphetamine Use Among Adults - United States, 2015-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(12), 317-323. doi: 10.15585/mmwr.mm6912a1
- Justice, Angela JH, & de Wit, Harriet. (1999). Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology*, 145(1), 67-75.
- Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H. J., & Lancon, C. (2014). Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des*, 20(25), 4112-4118. doi: 10.2174/13816128113199990620
- Kassel, Jon D., Wardle, Margaret, & Roberts, John E. (2007). Adult attachment security and college student substance use. *Addictive Behaviors*, 32(6), 1164-1176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.08.005>
- Katz, Nathaniel, & Mazer, Norman A. (2009). The impact of opioids on the endocrine system. *The Clinical journal of pain*, 25(2), 170-175.
- Kaya, Ender. (2014). Madde kullanım bozuklukları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(2), 79-83.
- Kiefer, F, & Wiedemann, K. (2004). Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addiction biology*, 9(3-4), 205-212.
- King, Courtney E., Gano, Anny, & Becker, Howard C. (2020). The role of oxytocin in alcohol and drug abuse. *Brain Research*, 1736, 146761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146761>
- Knezevic, Nebojsa Nick, Nader, Anthony, Pirvulescu, Iulia, Pynadath, Aby, Rahavard, Behnoosh B, & Candido, Kenneth D. (2023). Circadian pain patterns in human pain conditions—A systematic review. *Pain Practice*, 23(1), 94-109.
- Kober, Hedy. (2014). Emotion regulation in substance use disorders.
- Kohtz, Amy S., & Frye, Cheryl A. (2012). Dissociating Behavioral, Autonomic, and Neuroendocrine Effects of Androgen Steroids in Animal Models. In F. H. Kobeissy (Ed.), *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols* (pp. 397-431). New York, NY: Springer New York.
- Koksma, Jan-Jurjen, van Kesteren, Ronald E, Rosahl, Thomas W, Zwart, Ruud, Smit, August B, Lüddens, Hartmut, & Brussaard, Arjen B. (2003). Oxytocin Regulates Neurosteroid Modulation of GABA_A Receptors in Supraoptic Nucleus around Parturition. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 788-797.
- Koob, George F. (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, 101, 23-30.
- Koob, George F, & Moal, Michel Le. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.

- Koob, George F, & Volkow, Nora D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- Koole, Sander L. (2010). *The psychology of emotion regulation: An integrative review*: Psychology press.
- Köroğlu., çev Ed. E. (2014). Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. *Hekimler Yayın Birliği Ankara*.
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci*, 19(3), 309-316.
- Lambert, Jeremy J, Cooper, Michelle A, Simmons, Ross DJ, Weir, Cameron J, & Belelli, Delia. (2009). Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. *Psychoneuroendocrinology*, 34, S48-S58.
- Lambert, Jeremy J, Peters, John A, Sturgess, Nicholas C, & Hales, Tim G. (2007). *Steroid modulation of the GABAA receptor complex: electrophysiological studies*. Paper presented at the Ciba Foundation Symposium 153-Steroids and Neuronal Activity: Steroids and Neuronal Activity: Ciba Foundation Symposium 153.
- Lan, Kuo-Cheng, Lin, Yuh-Feng, Yu, Fu-Chiu, Lin, Chien-Sheng, & Chu, Pauling. (1998). Clinical manifestations and prognostic features of acute methamphetamine intoxication. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 97(8), 528-533.
- Lecomte, Tania, Dumais, Alexandre, Dugre, Jules R, & Potvin, Stephane. (2018). The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 268, 189-192.
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S., 3rd. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 88(2), 127-151. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
- Lee, M. R., & Weerts, E. M. (2016). Oxytocin for the treatment of drug and alcohol use disorders. *Behav Pharmacol*, 27(8), 640-648. doi: 10.1097/fbp.0000000000000258
- Lee, Susan J, & McEwen, Bruce S. (2001). Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogens and their therapeutic implications. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 41, 569.
- Leong, Kah-Chung, Zhou, Luyi, Ghee, Shannon M, See, Ronald E, & Reichel, Carmela M. (2016). Oxytocin decreases cocaine taking, cocaine seeking, and locomotor activity in female rats. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 24(1), 55.
- Lewczuk, Karol, Kobylińska, Dorota, Marchlewska, Marta, Krysztofiak, Magdalena, Glica, Agnieszka, & Moiseeva, Viktoriia. (2021). Adult attachment and health symptoms: The mediating role of emotion regulation difficulties. *Current Psychology*, 40(4), 1720-1733. doi: 10.1007/s12144-018-0097-z

Likhtik, Ekaterina, Popa, Daniela, Apergis-Schoute, John, Fidacaro, George A, & Paré, Denis. (2008). Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature*, 454(7204), 642-645.

Liu, Mengqi, Pu, Liujin, Liu, Tieqiao, Zhang, Xiaojie, Shen, Hongxian, Deng, Qijian, . . . Yang, Cheng. (2022). Correlates of Aggression in Men With Methamphetamine Use Disorder: Childhood Trauma and Methamphetamine-Use Characteristics. *Frontiers in Psychiatry*, 912.

Lloyd-Evans, E., & Waller-Evans, H. (2020). Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays Biochem*, 64(3), 591-606. doi: 10.1042/ebc20200043

Lloyd-Evans, Emyr, & Waller-Evans, Helen. (2020). Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 591-606.

Love, Tiffany M. (2018). The impact of oxytocin on stress: the role of sex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 136-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.06.018>

Luetjens, C Marc, & Weinbauer, Gerhard F. (2012). Testosterone: biosynthesis, transport, metabolism and (non-genomic) actions. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Nieschlag E, Behre HM (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, 2, 15-33.

Lundborg, Petter. (2006). Having the wrong friends? Peer effects in adolescent substance use. *Journal of health economics*, 25(2), 214-233.

Lynch, Frances L., Peterson, Edward L., Lu, Christine Y., Hu, Yong, Rossom, Rebecca C., Waitzfelder, Beth E., . . . Ahmedani, Brian K. (2020). Substance use disorders and risk of suicide in a general US population: a case control study. *Addiction Science & Clinical Practice*, 15(1), 14. doi: 10.1186/s13722-020-0181-1

Maayan, Rachel, Lotan, Sharon, Doron, Ravid, Shabat-Simon, Maytal, GISPAN-Herman, Iris, Weizman, Abraham, & Yadid, Gal. (2006). Dehydroepiandrosterone (DHEA) attenuates cocaine-seeking behavior in the self-administration model in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 16(5), 329-339.

Maayan, Rachel, Touati-Werner, Dafna, Shamir, David, Yadid, Gal, Friedman, Alexander, Eisner, Dana, . . . Herman, Issaschar. (2008). The effect of DHEA complementary treatment on heroin addicts participating in a rehabilitation program: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*, 18(6), 406-413.

MacKenzie, Georgina, & Maguire, Jamie. (2013). Neurosteroids and GABAergic signaling in health and disease. *BioMolecular Concepts*, 4(1), 29-42. doi: doi:10.1515/bmc-2012-0033

Madran, H Andaç DEMİRTAŞ. (2012). Buss-Perry saldırganlık ölçeği'nin Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 24(2), 1-6.

- Maguire, Jamie, & Mody, Istvan. (2007). Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABAA receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2155-2162.
- Main, Mary, & Solomon, Judith. (1990). Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. *Attachment in the preschool years: Theory, research, and intervention*, 1, 121-160.
- Majewska, Maria Dorota, Harrison, Neil L, Schwartz, Rochelle D, Barker, Jeffery L, & Paul, Steven M. (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232(4753), 1004-1007.
- Maldonado, R., Berrendero, F., Ozaita, A., & Robledo, P. (2011). Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience*, 181, 1-17. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.035
- Manbeck, Katherine E, Shelley, David, Schmidt, Clare E, & Harris, Andrew C. (2014). Effects of oxytocin on nicotine withdrawal in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 116, 84-89.
- Marsh, N., Marsh, A. A., Lee, M. R., & Hurlemann, R. (2021). Oxytocin and the Neurobiology of Prosocial Behavior. *Neuroscientist*, 27(6), 604-619. doi: 10.1177/1073858420960111
- Marshall, Brandon D. L., Galea, Sandro, Wood, Evan, & Kerr, Thomas. (2011). Injection methamphetamine use is associated with an increased risk of attempted suicide: A prospective cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(1), 134-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.012>
- Marx, Christine E, Stevens, Robert D, Shampine, Lawrence J, Uzunova, Veska, Trost, William T, Butterfield, Marian I, . . . Lieberman, Jeffrey A. (2006). Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology*, 31(6), 1249-1263.
- Marx, Christine E., Trost, William T., Shampine, Lawrence, Behm, Frederique M., Giordano, Louis A., Massing, Mark W., & Rose, Jed E. (2006). Neuroactive steroids, negative affect, and nicotine dependence severity in male smokers. *Psychopharmacology*, 186(3), 462-472. doi: 10.1007/s00213-005-0226-x
- Mason, Brittany L., Van Enkevort, Erin, Filbey, Francesca, Marx, Christine E., Park, John, Nakamura, Alyson, . . . Brown, E. Sherwood. (2017). Neurosteroid Levels in Patients With Bipolar Disorder and a History of Cannabis Use Disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), 684-688. doi: 10.1097/jcp.0000000000000793
- Massey, Suen H, Compton, Michael T, & Kaslow, Nadine J. (2014). Attachment security and problematic substance use in low-income, suicidal, African American women. *The American Journal on Addictions*, 23(3), 294-299.
- Maxwell, Jane Carlisle, & Brecht, Mary-Lynn. (2011). Methamphetamine: here we go again? *Addictive behaviors*, 36(12), 1168-1173.
- McKetin, Rebecca, Dawe, Sharon, Burns, Richard A, Hides, Leanne, Kavanagh, David J, Teesson, Maree, . . . Saunders, John B. (2016). The profile of psychiatric

symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug and alcohol dependence*, 161, 104-109.

McRae, Kateri, Ochsner, Kevin N., Mauss, Iris B., Gabrieli, John J. D., & Gross, James J. (2008). Gender Differences in Emotion Regulation: An fMRI Study of Cognitive Reappraisal. *Group Processes & Intergroup Relations*, 11(2), 143-162. doi: 10.1177/1368430207088035

Mechoulam, R., & Gaoni, Y. (1965). A Total Synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*, 87, 3273-3275. doi: 10.1021/ja01092a065

Mechoulam, Raphael, Lander, Naftali, & Zahalka, Jamal. (1990). Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1(5), 315-318.

Melcangi, R. C., Panzica, G., & Garcia-Segura, L. M. (2011). Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience*, 191, 1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.024>

Mendelson, Jack H, Mendelson, JOHN E, & Patch, VERNON D. (1975). Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 192(1), 211-217.

Mendelson, Jack H., Kuehnle, John, Ellingboe, James, & Babor, Thomas F. (1974). Plasma Testosterone Levels before, during and after Chronic Marihuana Smoking. *New England Journal of Medicine*, 291(20), 1051-1055. doi: 10.1056/nejm197411142912003

Meredith, Charles W, Jaffe, Craig, Ang-Lee, Kathleen, & Saxon, Andrew J. (2005). Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harvard review of psychiatry*, 13(3), 141-154.

Miczek, Klaus A, Fish, Eric W, De Bold, Joseph F, & de Almeida, Rosa M. (2002). Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and γ -aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology*, 163(3), 434-458.

Middleman, Amy B, & DuRant, Robert H. (1996). Anabolic steroid use and associated health risk behaviours. *Sports medicine*, 21(4), 251-255.

Milivojevic, V., Covault, J., Angarita, G. A., Siedlarz, K., & Sinha, R. (2019). Neuroactive steroid levels and cocaine use chronicity in men and women with cocaine use disorder receiving progesterone or placebo. *Am J Addict*, 28(1), 16-21. doi: 10.1111/ajad.12828

Milivojevic, Verica, Fox, Helen C., Sofuoglu, Mehmet, Covault, Jonathan, & Sinha, Rajita. (2016). Effects of progesterone stimulated allopregnanolone on craving and stress response in cocaine dependent men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 65, 44-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.008>

Miniati, Mario, Callari, Antonio, & Pini, Stefano. (2017). Adult attachment style and suicidality. *Psychiatria Danubina*, 29(3), 250-259.

- Moaddab, Mahsa, Hyland, Brian I, & Brown, Colin H. (2015). Oxytocin enhances the expression of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 159-169.
- Mobasher, Maha W, Eid, Heba F, Soliman, Aliaa M, El-Hanafi, Hadeel M, Adel, Shaden, Mahfouz, Noha A, & El-Makawi, Shirin M. (2021). Personality traits and its relation to craving and serum oxytocin among male patients with opioid dependence. *Egyptian Journal of Psychiatry*, 42(2), 59.
- Mohiyeddini, Changiz, Opacka-Juffry, Jolanta, & Gross, James J. (2014). Emotional suppression explains the link between early life stress and plasma oxytocin. *Anxiety, Stress, & Coping*, 27(4), 466-475.
- Morelli, Micaela, & Tognotti, Eugenia. (2021). Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Experimental Neurology*, 342, 113754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113754>
- Morsink, Lisette FJ, Vogelzangs, Nicole, Nicklas, Barbara J, Beekman, Aartjan TF, Satterfield, Suzanne, Rubin, Susan M, . . . Kritchevsky, Stephen B. (2007). Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 874-883.
- Motoki, Kosuke, Sugiura, Motoaki, Takeuchi, Hikaru, Kotozaki, Yuka, Nakagawa, Seishu, Yokoyama, Ryoichi, & Kawashima, Ryuta. (2016). Are plasma oxytocin and vasopressin levels reflective of amygdala activation during the processing of negative emotions? A preliminary study. *Frontiers in psychology*, 7, 480.
- Murray, HE, & Gillies, GE. (1997). Differential effects of neuroactive steroids on somatostatin and dopamine secretion from primary hypothalamic cell cultures. *Journal of neuroendocrinology*, 9(4), 287-295.
- Neale, Alice, Abraham, Suzanne, & Russell, Janice. (2009). "Ice" use and eating disorders: A report of three cases. *International Journal of Eating Disorders*, 42(2), 188-191.
- Nelson, Marianela, & Pinna, Graziano. (2011). S-norfluoxetine microinfused into the basolateral amygdala increases allopregnanolone levels and reduces aggression in socially isolated mice. *Neuropharmacology*, 60(7-8), 1154-1159.
- Nickell, J. R., Siripurapu, K. B., Vartak, A., Crooks, P. A., & Dwoskin, L. P. (2014). The vesicular monoamine transporter-2: an important pharmacological target for the discovery of novel therapeutics to treat methamphetamine abuse. *Adv Pharmacol*, 69, 71-106. doi: 10.1016/b978-0-12-420118-7.00002-0
- Nikolaou, Kakia, Kapoukranidou, Dorothea, Ndungu, Samuel, Floros, Georgios, & Kovatsi, Leda. (2017). Severity of withdrawal symptoms, plasma oxytocin levels, and treatment outcome in heroin users undergoing acute withdrawal. *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(3), 233-241.
- Noaman, Mostafa M, Hassan, Wageeh A, Abd ELazeem, Doaa N, & Abdelrahman, Ahmad A. (2022). Personality disorders in patients with substance use disorders. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 7(2), 151.

- Okita, K., Ghahremani, D. G., Payer, D. E., Robertson, C. L., Dean, A. C., Mandelkern, M. A., & London, E. D. (2016). Emotion dysregulation and amygdala dopamine D2-type receptor availability in methamphetamine users. *Drug Alcohol Depend*, 161, 163-170. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.029
- Okita, Kyoji, Ghahremani, Dara G., Payer, Doris E., Robertson, Chelsea L., Dean, Andy C., Mandelkern, Mark A., & London, Edythe D. (2016). Emotion dysregulation and amygdala dopamine D2-type receptor availability in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 163-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.029>
- Ozcelik, Halime Seyma, Ozdel, Kadir, Bulut, Suheyla Dogan, & Orsel, Sibel. (2015). The reliability and validity of the Turkish version of the Beck Scale for Suicide Ideation (Turkish BSSI). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(2), 141-150.
- Ögel, K., Karalı, A., Tamar, D., & Çakmak, D. (1998). Alkol ve madde el kitabı. *Erken Tanı ve Danışmanlık*, 34-44.
- Ögel, Kültegin, Evren, Cüneyt, Karadağ, Figen, & Gürol, T. (2012). Bağımlılık Profil İndeksi'nin (BAPİ) geliştirilmesi, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(4), 264-273.
- Panzica, Giancarlo, & Melcangi, Roberto C. (2020). Neuroactive steroids and the new decade.
- Paul, Steven M, & Purdy, Robert H. (1992). Neuroactive steroids. *The FASEB Journal*, 6(6), 2311-2322.
- Paulus, M. P., & Stewart, J. L. (2020). Neurobiology, Clinical Presentation, and Treatment of Methamphetamine Use Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, 77(9), 959-966. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0246
- Payer, Doris E, Lieberman, Matthew D, & London, Edythe D. (2011). Neural correlates of affect processing and aggression in methamphetamine dependence. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 271-282.
- Peltier, MacKenzie R., & Sofuoglu, Mehmet. (2018). Role of Exogenous Progesterone in the Treatment of Men and Women with Substance Use Disorders: A Narrative Review. *CNS Drugs*, 32(5), 421-435. doi: 10.1007/s40263-018-0525-5
- Peltier, MacKenzie R., Verplaetse, Terril L., Mineur, Yann S., Gueorguieva, Ralitzia, Petrakis, Ismene, Cosgrove, Kelly P., . . . McKee, Sherry A. (2021). Sex differences in progestogen- and androgen-derived neurosteroids in vulnerability to alcohol and stress-related disorders. *Neuropharmacology*, 187, 108499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108499>
- Perfalk, Erik, Cunha-Bang, Sofi da, Holst, Klaus K., Keller, Sune, Svarer, Claus, Knudsen, Gitte M., & Frokjaer, Vibe G. (2017). Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology*, 81, 22-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.018>

- Phan, K Luan, Wager, Tor, Taylor, Stephan F, & Liberzon, Israel. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331-348.
- Pigott, Teresa A, Walker, Maryann H, Teitelbaum, Scott A, & Lu, Ching-ju. (2009). Sex differences and neurotransmitter systems in addiction.
- Pinna, Graziano. (2019). Animal models of PTSD: the socially isolated mouse and the biomarker role of allopregnanolone. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 114.
- Plasencia, Gabriela, Luedicke, Joerg M., Nazarloo, Hossein P., Carter, C. Sue, & Ebner, Natalie C. (2019). Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: Functional relationships with attachment and cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 110, 104419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104419>
- Pluchino, N., Drakopoulos, P., Bianchi-Demicheli, F., Wenger, J. M., Petignat, P., & Genazzani, A. R. (2015). Neurobiology of DHEA and effects on sexuality, mood and cognition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 273-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.04.012>
- Plüddemann, Andreas, Flisher, Alan J, McKetin, Rebecca, Parry, Charles, & Lombard, Carl. (2010). Methamphetamine use, aggressive behavior and other mental health issues among high-school students in Cape Town, South Africa. *Drug and alcohol dependence*, 109(1-3), 14-19.
- Poorolajal, Jalal, Haghtalab, Tahereh, Farhadi, Mehran, & Darvishi, Nahid. (2016). Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *Journal of Public Health*, 38(3), e282-e291. doi: 10.1093/pubmed/fdv148
- Porcu, Patrizia, Sogliano, Cristiana, Cinus, Monica, Purdy, Robert H., Biggio, Giovanni, & Concas, Alessandra. (2003). Nicotine-induced changes in cerebrocortical neuroactive steroids and plasma corticosterone concentrations in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74(3), 683-690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)01065-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)01065-1)
- Purdy, Robert H, Morrow, A Leslie, Blinn, James R, & Paul, Steven M. (1990). Synthesis, metabolism, and pharmacological activity of 3. alpha.-hydroxy steroids which potentiate GABA-receptor-mediated chloride ion uptake in rat cerebral cortical synaptoneurosomes. *Journal of medicinal chemistry*, 33(6), 1572-1581.
- Qi, Jia, Yang, Jing-Yu, Wang, Fang, Zhao, Ya-Nan, Song, Ming, & Wu, Chun-Fu. (2009). Effects of oxytocin on methamphetamine-induced conditioned place preference and the possible role of glutamatergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex of mice in reinstatement. *Neuropharmacology*, 56(5), 856-865. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.01.010>
- Quinones-Jenab, Vanya, & Jenab, Shirzad. (2012). Influence of sex differences and gonadal hormones on cocaine addiction. *Ilar Journal*, 53(1), 14-22.
- Quirin, Markus, Kuhl, Julius, & Düsing, Rainer. (2011). Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities.

Psychoneuroendocrinology, 36(6), 898-904. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.005>

Rasmussen, N. (2015). Amphetamine-Type Stimulants: The Early History of Their Medical and Non-Medical Uses. *Int Rev Neurobiol*, 120, 9-25. doi: 10.1016/bs.irn.2015.02.001

Read, Darryl L, Clark, Gavin I, Rock, Adam J, & Coventry, William L. (2018). Adult attachment and social anxiety: The mediating role of emotion regulation strategies. *PloS one*, 13(12), e0207514.

Reddy, Doodipala Samba, & Jian, Kuihuan. (2010). The testosterone-derived neurosteroid androstenediol is a positive allosteric modulator of GABAA receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 334(3), 1031-1041.

Reece, Albert Stuart. (2009). Chronic toxicology of cannabis. *Clinical Toxicology*, 47(6), 517-524.

Rehbein, Elisa, Kogler, Lydia, Hornung, Jonas, Morawetz, Carmen, Bayer, Janine, Krylova, Marina, . . . Derntl, Birgit. (2021). Estradiol administration modulates neural emotion regulation. *Psychoneuroendocrinology*, 134, 105425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105425>

Reynolds, Maureen D., Tarter, Ralph, Kirisci, Levent, Kirillova, Galina, Brown, Stacy, Clark, Duncan B., & Gavalier, Judith. (2007). Testosterone Levels and Sexual Maturation Predict Substance Use Disorders in Adolescent Boys: A Prospective Study. *Biological Psychiatry*, 61(11), 1223-1227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.008>

Ritsner, Michael, Maayan, Rachel, Gibel, Anatoly, Strous, Rael D., Modai, Ilan, & Weizman, Abraham. (2004). Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, 14(4), 267-273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2003.09.003>

Roth, Megan E, & Carroll, Marilyn E. (2004). Sex differences in the acquisition of IV methamphetamine self-administration and subsequent maintenance under a progressive ratio schedule in rats. *Psychopharmacology*, 172(4), 443-449.

Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol*, 28(5), 228-237. doi: 10.1097/01.wnf.0000185824.57690.f0

Sarnyai, Zoltán, Bíró, Éva, Babarczy, E, Vecsernyes, M, Laczi, F, Szabo, G, . . . Telegdy, G. (1992). Oxytocin modulates behavioural adaptation to repeated treatment with cocaine in rats. *Neuropharmacology*, 31(6), 593-598.

Schifano, F., Napoletano, F., Chiappini, S., Guirguis, A., Corkery, J. M., Bonaccorso, S., . . . Vento, A. (2021). New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychol Med*, 51(1), 30-42. doi: 10.1017/S0033291719001727

- Schindler, Andreas. (2019). Attachment and substance use disorders—theoretical models, empirical evidence, and implications for treatment. *Frontiers in psychiatry*, 10, 727.
- Schindler, Andreas, & Bröning, Sonja. (2015). A review on attachment and adolescent substance abuse: empirical evidence and implications for prevention and treatment. *Substance Abuse*, 36(3), 304-313.
- Schindler, Andreas, Thomasius, Rainer, Sack, Peter-Michael, Gemeinhardt, Brigitte, KÜstner, Udo, & Eckert, Jochen. (2005). Attachment and substance use disorders: A review of the literature and a study in drug dependent adolescents. *Attachment & human development*, 7(3), 207-228.
- Schmidt, Peter J, Daly, Robert C, Bloch, Miki, Smith, Mark J, Danaceau, Merry A, Clair, Linda Simpson St, . . . Rubinow, David R. (2005). Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Archives of general psychiatry*, 62(2), 154-162.
- Schneider, Barbara. (2009). Substance Use Disorders and Risk for Completed Suicide. *Archives of Suicide Research*, 13(4), 303-316. doi: 10.1080/13811110903263191
- Schumacher, Martin, Weill-Engerer, Sebastien, Liere, Philippe, Robert, Francoise, Franklin, RJM, Garcia-Segura, Luis M, . . . Parducz, A. (2003). Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Progress in neurobiology*, 71(1), 3-29.
- Schüle, Cornelius, Nothdurfter, Caroline, & Rupprecht, Rainer. (2014). The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*, 113, 79-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.003>
- Schverer, Marina, Lanfumey, Laurence, Baulieu, Etienne-Emile, Froger, Nicolas, & Villey, Isabelle. (2018). Neurosteroids: non-genomic pathways in neuroplasticity and involvement in neurological diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 191, 190-206.
- Scott, Lesley J. (2019). Brexanolone: first global approval. *Drugs*, 79(7), 779-783.
- Seger, Donna. (2010). Cocaine, metamfetamine, and MDMA abuse: the role and clinical importance of neuroadaptation. *Clinical Toxicology*, 48(7), 695-708. doi: 10.3109/15563650.2010.516263
- Selçuk, Emre, Günaydin, Gül, Sümer, Nebi, & Uysal, Ahmet. (2005). Yetişkin Bağlanma Boyutları İçin Yeni Bir Ölçüm: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II'nin Türk Örnekleminde Psikometrik Açısından Değerlendirilmesi. *Türk Psikoloji Yazıları*.
- Seney, Marianne L., & Sibille, Etienne. (2014). Sex differences in mood disorders: perspectives from humans and rodent models. *Biology of Sex Differences*, 5(1), 17. doi: 10.1186/s13293-014-0017-3
- Shaver, Philip, & Hazan, Cindy. (1987). Being lonely, falling in love. *Journal of Social Behavior and Personality*, 2(2), 105.
- Shen, Wenwen, Liu, Yu, Li, Longhui, Zhang, Yisheng, & Zhou, Wenhua. (2012). Negative moods correlate with craving in female methamphetamine users enrolled in

compulsory detoxification. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 7(1), 44. doi: 10.1186/1747-597X-7-44

Sheppes, G., Suri, G., & Gross, J. J. (2015). Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 11, 379-405. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032814-112739

Sher, Kenneth J., & Trull, Timothy J. (2002). Substance use disorder and personality disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4(1), 25-29. doi: 10.1007/s11920-002-0008-7

Shirayama, Yukihiro, Muneoka, Katsumasa, Fukumoto, Makoto, Tadokoro, Shigenori, Fukami, Goro, Hashimoto, Kenji, & Iyo, Masaomi. (2011). Infusions of allopregnanolone into the hippocampus and amygdala, but not into the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex, produce antidepressant effects on the learned helplessness rats. *Hippocampus*, 21(10), 1105-1113.

Shoptaw, Steve, Majewska, Maria Dorota, Wilkins, Jeffery, Twitchell, Geoffrey, Yang, Xiaowei, & Ling, Walter. (2004). Participants receiving dehydroepiandrosterone during treatment for cocaine dependence show high rates of cocaine use in a placebo-controlled pilot study. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 12(2), 126.

Shors, Tracey J., & Leuner, Benedetta. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 85-96. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00428-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00428-7)

Skodol, Andrew E, Oldham, John M, & Gallaher, Peggy E. (1999). Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 733-738.

Smith, Howard S, & Elliott, Jennifer A. (2012). Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain physician*, 15(3S), ES145.

Smith, Timothy W., Uchino, Bert N., MacKenzie, Justin, Hicks, Angela M., Campo, Rebecca A., Reblin, Maija, . . . Light, Kathleen C. (2013). Effects of couple interactions and relationship quality on plasma oxytocin and cardiovascular reactivity: Empirical findings and methodological considerations. *International Journal of Psychophysiology*, 88(3), 271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.04.006>

Sripada, Chandra Sekhar, Phan, K. Luan, Labuschagne, Izelle, Welsh, Robert, Nathan, Pradeep J., & Wood, Amanda G. (2012). Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 255-260. doi: 10.1017/s1461145712000533

Sripada, R. K., Marx, C. E., King, A. P., Rampton, J. C., Ho, S. S., & Liberzon, I. (2013). Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biol Psychiatry*, 73(11), 1045-1053. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.12.008

Sripada, Rebecca K., Marx, Christine E., King, Anthony P., Rajaram, Nirmala, Garfinkel, Sarah N., Abelson, James L., & Liberzon, Israel. (2013). DHEA Enhances Emotion Regulation Neurocircuits and Modulates Memory for Emotional Stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1798-1807. doi: 10.1038/npp.2013.79

- Sripada, Rebecca K., Marx, Christine E., King, Anthony P., Rampton, Jessica C., Ho, S. Shaun, & Liberzon, Israel. (2013). Allopregnanolone Elevations Following Pregnenolone Administration Are Associated with Enhanced Activation of Emotion Regulation Neurocircuits. *Biological Psychiatry*, 73(11), 1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.008>
- Sripada, Rebecca K., Welsh, Robert C., Marx, Christine E., & Liberzon, Israel. (2014). The neurosteroids allopregnanolone and dehydroepiandrosterone modulate resting-state amygdala connectivity. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3249-3261. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22399>
- Stellern, Jordan, Xiao, Ke Bin, Grennell, Erin, Sanches, Marcos, Gowin, Joshua L, & Sloan, Matthew E. (2022). Emotion regulation in substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*.
- Stevenson, JR, Wenner, SM, Freestone, DM, Romaine, CC, Parian, MC, Christian, SM, . . . O'Kane, CM. (2017). Oxytocin reduces alcohol consumption in prairie voles. *Physiology & behavior*, 179, 411-421.
- Stretesky, Paul B. (2009). National Case-Control Study of Homicide Offending and Methamphetamine Use. *Journal of Interpersonal Violence*, 24(6), 911-924. doi: 10.1177/0886260508325011
- Strous, Rael D, Maayan, Rachel, & Weizman, Abraham. (2006). The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *European Neuropsychopharmacology*, 16(3), 155-169.
- Stumpf, Walter E., & Sar, Madhabananda. (1976). Steroid hormone target sites in the brain: The differential distribution of estrogen, progestin, androgen and glucocorticosteroid. *Journal of Steroid Biochemistry*, 7(11), 1163-1170. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(76\)90050-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(76)90050-9)
- Sulcova, Alexandra, & Goldberg, Steven. (2003). The neurobiology of methamphetamine abuse. *Adiktologie*, 3(2).
- Tannenbaum, Cara, Barrett-Connor, Elizabeth, Laughlin, Gail A, & Platt, Robert W. (2004). A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, 151(6), 717-725.
- Thompson, R. A. (1994). Emotion regulation: a theme in search of definition. *Monogr Soc Res Child Dev*, 59(2-3), 25-52.
- Titus, Janet C, Godley, Susan H, & White, Michelle K. (2007). A post-treatment examination of adolescents' reasons for starting, quitting, and continuing the use of drugs and alcohol. *Journal of child & adolescent substance abuse*, 16(2), 31-49.
- Tomaselli, Giovanni, & Vallée, Monique. (2019). Stress and drug abuse-related disorders: The promising therapeutic value of neurosteroids focus on pregnenolone-progesterone-allopregnanolone pathway. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 55, 100789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100789>

- Tomlinson, Monica F., Brown, Matthew, & Hoaken, Peter N. S. (2016). Recreational drug use and human aggressive behavior: A comprehensive review since 2003. *Aggression and Violent Behavior*, 27, 9-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avb.2016.02.004>
- Torrens, Marta, Rossi, Paola C, Martinez-Riera, Roser, Martinez-Sanvisens, Diana, & Bulbena, Antoni. (2012). Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Substance Use & Misuse*, 47(8-9), 1005-1014.
- Tournebize, Juliana, Gibaja, Valérie, & Kahn, Jean-Pierre. (2017). Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Substance abuse*, 38(3), 344-366.
- Trull, Timothy J, Freeman, Lindsey K, Vebares, Tayler J, Choate, Alexandria M, Helle, Ashley C, & Wyckoff, Andrea M. (2018). Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review. *Borderline personality disorder and emotion dysregulation*, 5(1), 1-12.
- Trull, Timothy J., Sher, Kenneth J., Minks-Brown, Christa, Durbin, Jennifer, & Burr, Rachel. (2000). Borderline personality disorder and substance use disorders: A review and integration. *Clinical Psychology Review*, 20(2), 235-253. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(99\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(99)00028-8)
- TUBİM. (2018). Türkiye’de genel nüfusta tütün, alkol ve madde kullanımına yönelik tutum ve davranış araştırması.
- TUBİM. (2022). MADDE KULLANICILARI PROFİL ANALİZİ 2021 YILI NARKOLOG RAPORU.
- Tuem, Kald Beshir, & Atey, Tesfay Mehari. (2017). Neuroactive steroids: receptor interactions and responses. *Frontiers in Neurology*, 8, 442.
- UNODC. (2022). World Drug Report *UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME*.
- Uttl, L., Szczurowska, E., Hajkova, K., Horsley, R. R., Stefkova, K., Hlozek, T., . . . Palenicek, T. (2018). Behavioral and Pharmacokinetic Profile of Indole-Derived Synthetic Cannabinoids JWH-073 and JWH-210 as Compared to the Phytocannabinoid Delta(9)-THC in Rats. *Front Neurosci*, 12, 703. doi: 10.3389/fnins.2018.00703
- Uusberg, Andero, Taxer, Jamie L., Yih, Jennifer, Uusberg, Helen, & Gross, James J. (2019). Reappraising Reappraisal. *Emotion Review*, 11(4), 267-282. doi: 10.1177/1754073919862617
- Uzunova, Veska, Sampson, Luther, & Uzunov, Doncho P. (2006). Relevance of endogenous 3 α -reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology*, 186(3), 351-361.
- Van Ree, Jan M, & De Wied, David. (1977). Modulation of heroin self-administration by neurohypophyseal principles. *European journal of pharmacology*, 43(2), 199-202.

- van Wingen, G. A., Ossewaarde, L., Bäckström, T., Hermans, E. J., & Fernández, G. (2011). Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*, 191, 38-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.042>
- Van Wingen, GA, Van Broekhoven, F, Verkes, RJ, Petersson, Karl Magnus, Bäckström, T, Buitelaar, JKe, & Fernandez, G. (2008). Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Molecular psychiatry*, 13(3), 325-333.
- Van Wingen, Guido, Van Broekhoven, Frank, Verkes, Robbert Jan, Petersson, Karl Magnus, Bäckström, Torbjörn, Buitelaar, Jan, & Fernández, Guillén. (2007). How progesterone impairs memory for biologically salient stimuli in healthy young women. *Journal of Neuroscience*, 27(42), 11416-11423.
- van Zuiden, Mirjam, Haverkort, Sanne Q., Tan, Zhonglin, Daams, Joost, Lok, Anja, & Olf, Miranda. (2017). DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 76-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.010>
- Vanyukov, M. M., Tarter, R. E., Kirillova, G. P., Kirisci, L., Reynolds, M. D., Kreek, M. J., . . . Ridenour, T. A. (2012). Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend*, 123 Suppl 1, S3-17. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.12.018
- Vearrier, D., Greenberg, M. I., Miller, S. N., Okaneku, J. T., & Haggerty, D. A. (2012). Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Dis Mon*, 58(2), 38-89. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.09.004
- Verheul, R. (2020). Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *European Psychiatry*, 16(5), 274-282. doi: 10.1016/S0924-9338(01)00578-8
- Vigneaud, Vincent du, Ressler, Charlotte, Swan, College John M, Roberts, Carleton W, Katsoyannis, Panayotis G, & Gordon, Samuel. (1953). The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *Journal of the American Chemical Society*, 75(19), 4879-4880.
- Ward, Mary J, Lee, Shelley S, & Polan, H Jonathan. (2006). Attachment and psychopathology in a community sample. *Attachment & Human Development*, 8(4), 327-340.
- Weiss, N. H., Kiefer, R., Goncharenko, S., Raudales, A. M., Forkus, S. R., Schick, M. R., & Contractor, A. A. (2022). Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, 230, 109131. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109131
- Weiss, Nicole H., Kiefer, Reina, Goncharenko, Svetlana, Raudales, Alexa M., Forkus, Shannon R., Schick, Melissa R., & Contractor, Ateka A. (2022). Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 230, 109131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109131>
- Weiss, Nicole H., Sullivan, Tami P., & Tull, Matthew T. (2015). Explicating the role of emotion dysregulation in risky behaviors: a review and synthesis of the literature

with directions for future research and clinical practice. *Current Opinion in Psychology*, 3, 22-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.01.013>

Welker, Keith M, Gruber, June, & Mehta, Pranjali H. (2015). A positive affective neuroendocrinology approach to reward and behavioral dysregulation. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 93.

White, Tara L., Justice, Angela J. H., & de Wit, Harriet. (2002). Differential subjective effects of d-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(4), 729-741. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00818-3](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00818-3)

Wiley, Jenny L, Compton, David R, Dai, Dong, Lainton, Julia AH, Phillips, Michelle, Huffman, John W, & Martin, Billy R. (1998). Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(3), 995-1004.

Wilkins, J. N., Majewska, M. D., Van Gorp, W., Li, S. H., Hinken, C., Plotkin, D., & Setoda, D. (2005). DHEAS and POMS measures identify cocaine dependence treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 18-28. doi: [10.1016/j.psyneuen.2004.04.006](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.006)

Wilkins, JN, Majewska, MD, Van Gorp, W, Li, SH, Hinken, C, Plotkin, D, & Setoda, D. (2005). DHEAS and POMS measures identify cocaine dependence treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 18-28.

Williams, Alishia D, & Grisham, Jessica R. (2012). Impulsivity, emotion regulation, and mindful attentional focus in compulsive buying. *Cognitive therapy and research*, 36(5), 451-457.

Wolf, Oliver T., & Kirschbaum, Clemens. (1999). Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Research Reviews*, 30(3), 264-288. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00021-1)

Wu, Chun-Fu, Yang, Jing-Yu, & Wang, Fang. (2016). The Effect of Oxytocin on Methamphetamine Addiction *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (pp. 300-308): Elsevier.

Yadid, Gal, Sudai, Einav, Maayan, Rachel, Gspan, Iris, & Weizman, Abraham. (2010). The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) in drug-seeking behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 303-314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.03.003>

Yamamoto, Bryan K, Moszczynska, Anna, & Gudelsky, Gary A. (2010). Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187(1), 101-121.

Yazici, A. B., Yazici, E., Akkisi Kumsar, N., & Erol, A. (2015). Addiction profile in probation practices in Turkey: 5-year data analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2259-2263. doi: [10.2147/NDT.S89417](https://doi.org/10.2147/NDT.S89417)

Yiğit, İbrahim, & Guzey Yiğit, Melike. (2019). Psychometric properties of Turkish version of difficulties in emotion regulation scale-brief form (DERS-16). *Current Psychology*, 38(6), 1503-1511.

Yilmaz, Seda. (2022). Impaired biological rhythm in men with methamphetamine use disorder: the relationship with sleep quality and depression. *Journal of Substance Use*, 1-7.

Youssef, Ismail M, Fahmy, Magda T, Haggag, Wafaa L, Mohamed, Khalid A, & Baalash, Amany A. (2016). Dual diagnosis and suicide probability in poly-drug users. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26(2), 130-133.

Zanos, Panos, Georgiou, Polymnia, Gonzalez, Loreto Rojo, Hourani, Susanna, Chen, Ying, Kitchen, Ian, . . . Bailey, Alexis. (2016). Emotional impairment and persistent upregulation of mGlu5 receptor following morphine abstinence: implications of an mGlu5-MOPr interaction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(7), pyw011.

Zanos, Panos, Georgiou, Polymnia, Wright, Sherie R, Hourani, Susanna M, Kitchen, Ian, Winsky-Sommerer, Raphaëlle, & Bailey, Alexis. (2014). The oxytocin analogue carbetocin prevents emotional impairment and stress-induced reinstatement of opioid-seeking in morphine-abstinent mice. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 855-865.

Zanos, Panos, Wright, Sherie R, Georgiou, Polymnia, Yoo, Ji Hoon, Ledent, Catherine, Hourani, Susanna M, . . . Bailey, Alexis. (2014). Chronic methamphetamine treatment induces oxytocin receptor up-regulation in the amygdala and hypothalamus via an adenosine A2A receptor-independent mechanism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119, 72-79.

Zehra, A., Burns, J., Liu, C. K., Manza, P., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G. J. (2018). Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*, 13(4), 438-452. doi: 10.1007/s11481-018-9782-9

Zhang, Chenxi, Luo, Tao, Liu, Liang, Dong, Huixi, & Hao, Wei. (2018). Prevalence rates of personality disorder and its association with methamphetamine dependence in compulsory treatment facilities in China. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 698.

Zheng, Ping. (2009). Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Progress in neurobiology*, 89(2), 134-152.

Zhou, Luyi, Sun, Wei-Lun, Young, Amy B, Lee, Kunhee, McGinty, Jacqueline F, & See, Ronald E. (2015). Oxytocin reduces cocaine seeking and reverses chronic cocaine-induced changes in glutamate receptor function. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(1), pyu009.

Zorick, Todd, Nestor, Liam, Miotto, Karen, Sugar, Catherine, Hellemann, Gerhard, Scanlon, Graham, . . . London, Edythe D. (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*, 105(10), 1809-1818.

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*, 19(3). doi: 10.3390/ijms19030833

Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*, 28(2), 153-157. doi: 10.1590/s1516-44462006000200015



7. EKLER

7.1. Ek 1: Etik kurul kararı



7.2. Ek 2: Sosyodemografik veri formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

1. Adı Soyadı:

2. Yaş:

3. Cinsiyet: 1. K 2. E

4. Çalışma Durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor

5. Mesleği: 1. Çalışmıyor 2. Memur 3. İşçi 4. Serbest

6. Öğrenim Durumu: 1. Yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite

7. Medeni Hali: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Ayrı yaşıyor 5. Dul

8. Çocuk Sayısı:

9. Yaşadığı Yer: 1. Kırsal 2. Kentsel

10. Yaşadığı Kişiler: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Yalnız

11. İlk 3 yaşa kadar bakımını kim yaptı: 1. Anne -Baba 2. Aileden başka biri
3.Kurum 4. Diğer

12. 3-6 ya arası kimlerle yaşadı: 1. Anne -Baba 2. Aileden başka biri
3.Kurum 4. Diğer

13. Kaç ay anne sütü aldı:

14. Konuşmasında gecikme olmuş mu? 1. Evet 2. Hayır

15. Yürümesinde gecikme olmuş mu? 1. Evet 2. Hayır

16. Çocukluk dönemi göç öyküsü var mı: 1. Var 2. Yok

17. Aile yapısı: 1. Çekirdek 2. Geniş aile

18. Aylık gelir düzeyi: 1.≤5000 2.5001-20000 3.≥20001

19. Fiziksel aktivite: 1. Yok 2. Var: haftada.....gün süre

20. Boy:..... cm Kilo:..... kg

21. Kronik Hastalık: 1. Yok 2. Var:

22. Hayatınızda hiç sigara kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır

23. Sigara ilk kullanım yaşı:

24. Nasıl bir ortamda başladı: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

25. Şuan sigara kullanıyor musunuz ? 1. Evet Kaç paket yıl..... 2. Hayır

26. Hayatınızda hiç alkol kullandınız mı? 1. Evet 2. Hayır

27. Alkol ilk kullanma yaşı:

28. Nasıl bir ortamda başladı: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

29. Alkol: 1. Yok 2. Var a. Haftada.....kere

30. Madde ilk kullanma yaşı:

31. İlk kullanılan madde:

32. Nasıl bir ortamda başladı: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice

33. Madde kullanmaya başlama nedeni: 1. Stres giderici 2. Ağrı giderici 3. Kokusundan Hoşlanma 4. Keyif verici 5. Arkadaş Ortamında 6. Aldatılarak 7. Merak

34. Bir yıl üzerinde hemen her gün kullandığınız alkol ve ya madde oldu mu?
1. Evet 2. Hayır

35. Bu madde(ya da alkol) hangisi/hangileridir?.....

36. Son 1 yıldır kullandığınız maddeler hangileridir ve ne sıklıkla kullandınız?

1) Haftada 1 den az 2) Haftada 1 defa 3) Haftada 2 ve üzeri 4) Hemen her gün
(aşağıdaki tabloda rakam olarak işaretlenecek)

Esrar	SK	Kokain	Ekstazi
Uçucu	Opiyat	LSD	Crack (taş)
Metamfetamin	Amfetamin	Sihirli mantar	Diğer

37. Son 1 hafta içinde madde kullanımı var mı?

38. Madde kullanım yolu:

39. Daha önce tedavi için başvurdu mu: 1. Evet a. Kaç defa:..... 2. Hayır

40. Daha önce alkol ya da madde bağımlılığı nedeniyle yatarak tedavi gördü mü?

1.Evet (.....Kere) 2. Hayır

41. Tedaviye başvurma motivasyonu: 1. Aile 2. Kendi 3.Zorunlu tedavi

42. DSM 5 yoksunluk belirtilerinden kaç tanesini karşılıyor

1. Sinirlilik	2. Saldırganlık	3. Kolay kızma	4. Gerginlik, bunalı
5. Uyku sorunları	6. Huzursuzluk	7. Çökkün duygudurum	8. Titreme
9. İştahta artma	10. Karın Ağrısı	11. Baş ağrısı	12. Kas eklem ağrıları

43. En uzun madde almadığı dönem:.....

44. Bu dönem öncesi tedavi aldı mı? 1) Evet 2) hayır

45. Evet ise nasıl bir tedavi aldı:

1. Psikiyatri Polikliniği 2. AMATEM polikliniği 3. AMATEM yatış 4. Psikiyatri yatış 5. Danışmanlık 6. Kendi çabası ve aile desteği ile

46. Daha önce hiç fiziksel ya da sözel kavgaya karıştınız mı? A. Fiziksel B. Sözel
C. Her ikisi de D. Hiçbiri

47. Fiziksel kavgaya karıştıysanız adli sürece neden oldu mu? 1. Evet 2.Hayır

48. Adli süreç sonucu ceza aldınız mı? A.Evet 1.Para cezası 2. Hapis cezası Yıl
B. Hayır

49. Denetim serbestlik tedbiri: 1. Yok 2. Var Kaç defa:.....

50. 1. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok

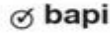
51. 2. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:..... 2. Yok

52. İntihar girişimi: 1. Yok 2. Var

53. Daha önce kendinize fiziksel bir zarar verdiniz mi? (intihar düşüncesi olmadan)

1. Evet 2. Hayır

7.3. Ek 3: Bağımlılık Profil İndeksi



Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun.

Soruları boş bırakmayın, kendinizi en yakın hissettiğiniz tek bir şıkla işaretleyin.

I . Adınız soyadınız (.....)

II . Doğum tarihiniz (.....)

III . Cinsiyetiniz?

☐ Kadın ☐ Erkek

IV . Eğitiminiz?

☐ Okur yazar ☐ İlkokulu bitirmiş ☐ Ortaokulu bitirmiş ☐ Liseyi bitirmiş ☐ Üniversiteyi bitirmiş

V . Medeni durumunuz?

☐ Evli ☐ Bekar ☐ Ayrı ☐ Boşanmış ☐ Dul ☐ Diğer

VI . Çocuğunuz var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

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

☐ Evet ☐ Hayır

Son BİR yıl içinde aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

Son bir yıl içinde...

	Hiç	Sadece 1-2 kez	Ayda 1-3 kez	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1 . Alkol	☐	☐	☐	☐	☐
2 . Esrar (marihuana, joint, gubar vb)	☐	☐	☐	☐	☐
3 . Ecstasy (Ekstazi)	☐	☐	☐	☐	☐
4 . Eroin	☐	☐	☐	☐	☐
5 . Kokain	☐	☐	☐	☐	☐
6 . Taş (krak kokain)	☐	☐	☐	☐	☐
7 . Rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar	☐	☐	☐	☐	☐
8 . Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb)	☐	☐	☐	☐	☐
9 . Çeşitli haplar (akineton, tantum, xanax vb)	☐	☐	☐	☐	☐
10 . Amfetamin türevleri (metamfetamin, ice vb)	☐	☐	☐	☐	☐
11 . Diğer (LSD, GHB vb)	☐	☐	☐	☐	☐

Dikkat!

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

Örneğin...

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

12 . [Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta problem yaşıyorsunuz?

(örneğin film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı vb)

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

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

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

13 . Kullandığınız [maddenin] miktarı zaman içinde giderek arttı mı?

(örneğin giderek daha fazla miktarda [madde] kullanmak)

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

14 . Her zamanki dozda kullanmanıza rağmen kullandığınız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu?

(örneğin her zamanki kadar [madde] kullandığınız halde sarhoş olmama veya kafanızın güzel olmaması)

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

15 . Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığınızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı?

(örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

16 . Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığınız oldu mu?

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

17 . [Madde] kullanmaya başladıktan sonra, kullanmayı durdurmakta zorlanıyor musunuz?

(örneğin az içmeyi düşünüp fazla içmek veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullanmak)

Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Neredeyse her zaman
☐	☐	☐	☐	☐

18 . Kullandığınız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığınız oldu mu?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

19 . [Maddeyi] aramak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu?

(örneğin [madde] bulmak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak zamanınızın büyük bir kısmını kaplıyor mu?)

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

20 . [Madde] kullandığınız için hayatınızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu?

(örneğin aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler vb)

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

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

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

27 . [Madde] kullanmak başınızı derde soktu mu?

(örneğin kavga, kaza, istenmeyen cinsel ilişki-gebelik, cinsel yolla bulaşan hastalık vb)

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

28 . [Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamanıza neden oldu mu?

(örneğin maddeyle yakalanmak, ehliyeti kaptırmak, karakola düşmek vb)

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

29 . Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığınız oldu mu?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

30 . [Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığınız oldu mu?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

31 . Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor mu?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

SON BİR HAFTA İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

32 . Ne sıklıkta aklınıza [madde] kullanmak ya da [maddenin] keyif verici/rahatlatıcı etkisi geliyor?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

33 . Ne sıklıkta [madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyorsunuz?

Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman ☐

34 . [Madde] ile karşılaştığınızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu?

Hiçbir zaman

Nadiren

Bazen

Çoğu zaman

Neredeyse her zaman

☐☐☐☐☐

35 . [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz?

Hiçbir zaman

Nadiren

Bazen

Çoğu zaman

Neredeyse her zaman

☐☐☐☐☐

36 . [Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz?

Hiçbir zaman

Nadiren

Bazen

Çoğu zaman

Neredeyse her zaman

☐☐☐☐☐

37 . [Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?

Hiçbir zaman

Nadiren

Bazen

Çoğu zaman

Neredeyse her zaman

☐☐☐☐☐

7.4. Ek 4: Duygu Düzenleme G  l         

Duygu Düzenleme G  l         -Kısa Form (DDGÖ-16)

Aşağıdaki ifadelerin size ne sıklıkla uyduğunu, her ifadenin yanında yer alan 5 dereceli       üzerinden değerlendiriniz. Her bir ifadenin altındaki 5 noktalı      ten, size uygunluk yüzdesini de dikkate alarak, yalnızca bir tek rakamı yuvarlak içine alarak işaretleyiniz.

	Hemen hemen hi� (% 0-% 10	Bazen (% 11- % 35)	Yakla�ık Yarı yarıya (% 36- % 65)	�o�u zaman (% 66- % 90)	Hemen hemen her zaman (% 91- % 100)
1. Duygularıma bir anlam vermekte zorlanırım.					
2. Ne hissetti�im konusunda karma�a ya�arım.					
3. Kendimi k�t� hissetti�imde i�lerimi bitirmekte zorlanırım.					
4. Kendimi k�t� hissetti�imde kontrolden �ıkarım.					
5. Kendimi k�t� hissetti�imde uzun s�re b�yle kalaca�ına inanırım.					
6. Kendimi k�t� hissetmenin yo�un depresif duyguyla sonu�lanaca�ına inanırım.					
7. Kendimi k�t� hissederken ba�ka �eylere odaklanmakta zorlanırım.					
8. Kendimi k�t� hissederken kontrolden �ıktı�ım korkusu ya�arım.					
9. Kendimi k�t� hissetti�imde bu duygumdan dolayı kendimden utanırım.					
10. Kendimi k�t� hissetti�imde zayıf biri oldu�um duygusuna kapılırım.					
11. Kendimi k�t� hissetti�imde davranı�larımı kontrol etmekte zorlanırım.					
12. Kendimi k�t� hissetti�imde daha iyi hissetmem i�in yapabilece�im hi�bir �ey olmadı�ına inanırım.					
13. Kendimi k�t� hissetti�imde b�yle hissetti�im i�in kendimden rahatsız olurum.					
14. Kendimi k�t� hissetti�imde kendimle ilgili olarak �ok fazla endi�elenmeye ba�larım.					
15. Kendimi k�t� hissetti�imde ba�ka bir �ey d���nmekte zorlanırım.					
16. Kendimi k�t� hissetti�imde duygularım dayanılmaz olur.					

7.5. Ek 5: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri 2

(YIYE-II)

Aşağıdaki maddeler romantik ilişkilerinizde hissettiğiniz duygularla ilgilidir. Bu araştırmada sizin ilişkinizde yalnızca şu anda değil, genel olarak neler olduğuyla ya da neler yaşadığınızla ilgilenmekteyiz. Maddelerde sözü geçen "birlikte olduğum kişi" ifadesi ile romantik ilişkide bulunduğunuz kişi kastedilmektedir. Eğer halihazırda bir romantik ilişki içerisinde değilseniz, aşağıdaki maddeleri bir ilişki içinde olduğunuzu varsayarak cevaplandırınız. Her bir maddenin ilişkilerinizdeki duygu ve düşüncelerinizi ne oranda yansıttığını karşılarındaki 7 aralıklı ölçek üzerinde, ilgili rakam üzerine çarpı (X) koyarak gösteriniz.

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
Hiç Kararsızım/ Tamamen
katılmıyorum fikrim yok katılıyorum

1. Birlikte olduğum kişinin sevgisini kaybetmekten korkarım.	1	2	3	4	5	6	7
2. Gerçekte ne hissettiğimi birlikte olduğum kişiye göstermemeyi tercih ederim.	1	2	3	4	5	6	7
3. Sıklıkla, birlikte olduğum kişinin artık benimle olmak istemeyeceği korkusuna kapılırım.	1	2	3	4	5	6	7
4. Özel duygu ve düşüncelerimi birlikte olduğum kişiyle paylaşmak konusunda kendimi rahat hissedirim.	1	2	3	4	5	6	7
5. Sıklıkla, birlikte olduğum kişinin beni gerçekten sevmediği kaygısına kapılırım.	1	2	3	4	5	6	7
6. Romantik ilişkide olduğum kişilere güvenip inanmak konusunda kendimi rahat bırakmakta zorlanırım.	1	2	3	4	5	6	7
7. Romantik ilişkide olduğum kişilerin beni, benim onları önemsedığım kadar önemsemeyeceklerinden endişe duyarım.	1	2	3	4	5	6	7
8. Romantik ilişkide olduğum kişilere yakın olma konusunda çok rahatımdır.	1	2	3	4	5	6	7
9. Sıklıkla, birlikte olduğum kişinin bana duyduğu hislerin benim ona duyduğum hisler kadar güçlü olmasını isterim.	1	2	3	4	5	6	7
10. Romantik ilişkide olduğum kişilere açılma konusunda kendimi rahat hissetmem.	1	2	3	4	5	6	7
11. İlişkilerimi kafama çok takarım.	1	2	3	4	5	6	7
12. Romantik ilişkide olduğum kişilere fazla yakın olmamayı tercih ederim.	1	2	3	4	5	6	7
13. Benden uzakta olduğunda, birlikte olduğum kişinin başka birine ilgi duyabileceği korkusuna kapılırım.	1	2	3	4	5	6	7

14. Romantik ilişkide olduğum kişi benimle çok yakın olmak istediğinde rahatsızlık duyarım.	1	2	3	4	5	6	7
15. Romantik ilişkide olduğum kişilere duygularımı gösterdiğimde, onların benim için aynı şeyleri hissetmeyeceğinden korkarım.	1	2	3	4	5	6	7
16. Birlikte olduğum kişiyle kolayca yakınlaşabilirim.	1	2	3	4	5	6	7
17. Birlikte olduğum kişinin beni terk edeceğinden pek endişe duymam.	1	2	3	4	5	6	7
18. Birlikte olduğum kişiyle yakınlaşmak bana zor gelmez.	1	2	3	4	5	6	7
19. Romantik ilişkide olduğum kişi kendimden şüphe etmeme neden olur.	1	2	3	4	5	6	7
20. Genellikle, birlikte olduğum kişiyle sorunlarımı ve kaygılarımı tartışırım.	1	2	3	4	5	6	7
21. Terk edilmekten pek korkmam.	1	2	3	4	5	6	7
22. Zor zamanlarımda, romantik ilişkide olduğum kişiden yardım istemek bana iyi gelir.	1	2	3	4	5	6	7
23. Birlikte olduğum kişinin, bana benim istediğim kadar yakınlaşmak istemediğini düşünürüm.	1	2	3	4	5	6	7
24. Birlikte olduğum kişiye hemen hemen her şeyi anlatırım.	1	2	3	4	5	6	7
25. Romantik ilişkide olduğum kişiler bazen bana olan duygularını sebepsiz yere değiştirirler.	1	2	3	4	5	6	7
26. Başımdan geçenleri birlikte olduğum kişiyle konuşurum.	1	2	3	4	5	6	7
27. Çok yakın olma arzum bazen insanları korkutup uzaklaştırır.	1	2	3	4	5	6	7
28. Birlikte olduğum kişiler benimle çok yakınlaştığında gergin hissedirim.	1	2	3	4	5	6	7
29. Romantik ilişkide olduğum bir kişi beni yakından tanıdıkça, "gerçek ben"den hoşlanmayacağından korkarım.	1	2	3	4	5	6	7
30. Romantik ilişkide olduğum kişilere güvenip inanma konusunda rahatımdır.	1	2	3	4	5	6	7
31. Birlikte olduğum kişiden ihtiyaç duyduğum şefkat ve desteği görememek beni öfkelenendirir.	1	2	3	4	5	6	7
32. Romantik ilişkide olduğum kişiye güvenip inanmak benim için kolaydır.	1	2	3	4	5	6	7

33. Başka insanlara denk olamamaktan endişe duyarım	1	2	3	4	5	6	7
34. Birlikte olduğum kişiye şefkat göstermek benim için kolaydır.	1	2	3	4	5	6	7
35. Birlikte olduğum kişi beni sadece kızgın olduğumda önemser.	1	2	3	4	5	6	7
36. Birlikte olduğum kişi beni ve ihtiyaçlarımı gerçekten anlar.	1	2	3	4	5	6	7

7.6. Ek 6: Beck intihar düşüncesi ölçeği

BECK İNTİHAR DÜŞÜNCESİ ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

I. Yaşam / Ölüme Dair Tutumun Özellikleri

1. Yaşama arzusu ()
0.Orta veya şiddetli
1.Zayıf
2.yok
2. Ölme arzusu ()
0.Yok
1.Zayıf
2.Orta veya şiddetli
3. Yaşam / Ölüm için Nedenler ()
0.Yaşam ölümden ağır basmakta
1.Yaşam ve ölüm için nedenler eşit
2.Ölmek yaşamaktan ağır basıyor
4. Aktif intihar girişiminde bulunma arzusu ()
0.Yok
1.Zayıf
2:Orta veya şiddetli
5. Pasif İntihar girişimi ()
0.Yaşamı korumak için intihar girişimi
1.Yaşamayı ölmeyi şansa bırakabilir
2.Hayatını korumak ve sürdürmek için önlemlerden kaçınma

II. İntihar Düşüncesi / Arzusu Karakteristiği

6. Zaman boyutu: Süresi ()
0. Kısa ve geçici dönemler
1.Uzun dönemler
2.Kronik veya hemen daima sürekli
7. Zaman boyutu: Sıklık ()
0.Nadiren
1.Aralıklı
2.Sebat eden veya süregen

8. Düşünce ve Arzuya karşı tutum ()
0.Kabul etmeyen
1.Ambivalan, tepkisiz
2.Kabul eden
9. İntihar davranışını / Acting outu kontrol etme arzusu ()
0.Kontrol etme duygusu mevcut
1.Kontrol edeceğinden emin değil
2.Kontrol etme duygusu yok
10. Aktif girişimden caydıran etmenler (din, aile, başarılı olmayan ()
ciddi hasar. Geri dönüş yok
0.Caydırıcılar sebebi ile intihar etmeme
1.Caydırıcılar hakkında biraz ilgi gösterme
2.Caydırıcılar hakkında hiç ya da minimal ilgi taşıma
11. Düşünülen girişim için sebep ()
0. Çevreyi etkilemek, dikkat çekmek, intikam
1. 0 ve 2 nin kombinasyonu
2. Problemden kaçma, çözmek, tamamen sona erdirmek

III. Tasarlanan Girişimin Özellikleri

12. Yöntem: Özgüllük ve Planlama ()
0.Dikkate alınmama
1.Dikkate alınmış fakat detaylar çalışılmamış
2.Detaylar çalışılmış ve çok iyi planlanmış
13. Yöntem: Erişilebilirlik ()
0.Yönteme ulaşamıyor, fırsat yok
1.Yöntem zaman ve çaba istiyor, fırsat gerçekten yok
2a.Yöntem ve fırsata erişilebilir
2b.Gelecekte yöntem ile ilgili fırsat veya erişilebilirlik önceden tahmin edilebilir.
14. Girişimi gerçekleştirme yeteneğine ilişkin duyumları olması ()
0.Cesaret yok, korkmuş, çok zayıf, yeteneksiz
1.Cesaret konusunda emin değil, yeteneği var.
2.Yeteneği ve cesareti var

15. Gerçek girişimin beklentisi / öngörüsü ()
0. Yok
1. Belirsiz, emin değil
2. Evet

IV- Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi

16. Gerçek Hazırlık ()
0. Yok
1. Kısmen
2. Tam
17. İntihar Notu ()
0. Yok
1. Başlamış fakat tamamlamamış ya da bırakmamış, sadece düşünce
2. Tamamlamış, bırakmış
18. Ölüm beklentisi içinde yapılan son hareketler ()
0. Yok
1. Düşünmüş ve bazı düzenlemeler yapmış
2. Kesin planlar yapmış ya da düzenlemeleri tamamlamış
19. Tasarlanan girişimin gizlenmesi ya da aldatıcı tavır sergilenmesi ()
0. Tasarıları açıkça belli etmek
1. Açılmaktan çekinmek
2. Yalan söyleme, aldatma, gizli tutma girişimlerinde bulunur.

V- Arka Plan Faktörleri

20. Önceki intihar girişimi ()
0. Yok
1. 1
2. Birden fazla
- 21 Son girişimle ilgili ölme eğilimi ()
0. Düşük
1. Orta derecede, ikilemli, emin değil
2. Yüksek

7.7. Ek 7: Buss perry saldırganlık ölçeği

BUSS-PERRY ÖLÇEĞİ

KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.	HİÇ BENİM ÖZELLİĞİM DEĞİL	ÇOK AZ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMEN BENİM ÖZELLİĞİM
1 . Arada bir başka bir insana vurma arzumu kontrol edemem,					
2 . Yeterince kızdıtırsam başka bir insana vurabilirim.					
3 . Eğer biri bana vurursa, ben de ona vururum.					
4 . Birçok insana göre biraz daha fazla kavgalara katılırım,					
5 . Haklarımı korumam için şiddete başvurmam gerekirse, başvururum,					
6 . Beni o kadar zorlayan insanlar olmuştur ki, kavgaya tutuştuk.					
7 . Bir insana vurma için iyi bir sebep düşünmüyorum.*					
8 . Tanıdığım insanları tehdit ettim,					
9 . O kadar kazdım ki, bir şeyleri kazdım,					
10. Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımda onlara açıkça söylerim,					
11. Sık sık kendimi insanlarla tartışırken bulurum,					
12. İnsanlar sinirimi bozduklarında onlara haklarında ne düşündüğümü söyleyebilirim.					
13. İnsanlar benimle fikir ayrılığına düştüğünde münakaşaya girmekten kendimi alıkoyamam,					
14. Arkadaşlarım münakaşayı seven biri olduğumu söylerler,					
15. Çabuk parlar fakat çabuk sakinleşirim,					
16. Engellendiğimde kızgınlığımı gösteririm,					
17. Bazen kendimi patlamaya hazır barut fıçısı gibi hissederim.					
18. Ben sakin bir insanım.*					
19. Bazı arkadaşlarım asabi olduğumu düşünüyor,					
20. Bazen hiçbir sebep yokken tepem atar,					
21. Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim,					
22. Bazen kıskançlık beni yiyip bitirir,					
23. Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını hissederim.					
24. Fırsatlar her zaman diğer insanlardan yana gibi.					
25. Bazen niye bu kadar sert olduğumu merak ediyorum,					
26. "Arkadaşların", arkamdan hakkımda konuştuklarını biliyorum.					
27. Fazla dostça davranan yabancılardan şüphelenirim.					
28. Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissederim.					
29. İnsanlar özellikle nazik davrandıklarında, ne isteyeceklerini merak ederim.					

7.8. Ek 8: Madde aşırma ölçeği

MADDE AŞİRME ÖLÇEĞİ (MAÖ)

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

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

- 0 .. Hiç (geçtiğimiz hafta içinde 0 kez)
- 1 .. Nadiren (geçtiğimiz hafta içinde 1 ila 2 kez)
- 2 .. Ara sıra (geçtiğimiz hafta içinde 3 ila 4 kez)
- 3 .. Bazen (geçtiğimiz hafta içinde 5 ila 10 kez veya günde 1 ila 2 kez)
- 4 .. Sıklıkla (geçtiğimiz hafta içinde 11 ila 20 kez veya günde 2 ila 3 kez)
- 5 .. Çoğu zaman (geçtiğimiz hafta içinde 20 ila 40 kez veya günde 3 ila 6 kez)
- 6 .. Neredeyse her zaman (geçtiğimiz hafta içinde 40 kez den fazla veya günde 6 kez den fazla)

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

- 0 .. Hiç değildi
- 1 .. Önemsenecek düzeyde, yani çok hafif istek
- 2 .. Hafif istek
- 3 .. Orta düzeyde istek
- 4 .. Güçlü istek, fakat kolaylıkla kontrol edildi
- 5 .. Güçlü istek ve kontrol edilmesi zor
- 6 .. Güçlü istek ve eğer elde edilebilir olsaydı madde kullanmış olurum

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

- 0 .. Hiç
- 1 .. 20 dakikadan az
- 2 .. 21-45 dakika
- 3 .. 46-90 dakika
- 4 .. 90 dakika -3 saat
- 5 .. 3 ila 6 saat arası
- 6 .. 6 saatten daha fazla

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

- 0....Hiç zor olmazdı
- 1....Çok hafif zor
- 2....Hafif zor
- 3....Orta zorlukta
- 4..Çok zor
- 5....Aşırı zor
- 6....Karşı koyamazdım

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

- 0....Hiç madde kullanma düşüncem olmadı ve hiç madde kullanma isteğim olmadı.
- 1....Nadiren madde kullanmayla ilgili düşündüm ve nadiren madde kullanma isteğim oldu
- 2....Ara sıra madde kullanmayla ilgili düşündüm ve ara sıra madde kullanma isteğim oldu
- 3....Bazen madde kullanmayla ilgili düşündüm ve bazen madde kullanma isteğim oldu
- 4....Sıklıkla madde kullanmayla ilgili düşündüm ve sıklıkla madde kullanma isteğim oldu
- 5....Çoğu zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve çoğu zaman madde kullanma isteği oldu
- 6 ... Neredeyse her zaman madde kullanmayla ilgili düşündüm ve neredeyse her zaman madde kullanma isteğim oldu

ÖZGEÇMİŞ

