



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

**KANNABİS KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA**  
**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GIS) HORMONLARI İLE**  
**AGRESYON VE AŞERME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Elif Merve Kurt**

**HAZİRAN-2020**





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

**KANNABİS KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA**  
**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GIS) HORMONLARI İLE**  
**AGRESYON VE AŞERME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Elif Merve Kurt**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı**

**HAZİRAN-2020**



## **BEYAN**

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 16/07/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu çalışma "1002-Hızlı Destek Programı" kapsamında TÜBİTAK tarafından 218S767 numaralı proje olarak 25/07/2019 tarihinde kabul edilmiştir. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



15/ 06 /2020  
Elif Merve Kurt  
İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak gelişimimi destekleyen ve üzerimde emekleri olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Atila Erol başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş Çilli, Doç. Dr. Esra Yazıcı ve Doç. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı'ya,

Tez sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin Tübitak projesi kapsamında yürütülmesi konusunda büyük katkıda bulunan değerli tez hocam Doç. Dr. Ahmet Bülent Yazıcı'ya,

Çocuk psikiyatri ve özellikle nöroloji rotasyonlarında eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, asistanlık sürecimde her anlamda katkıda bulunan ve yanımda olan Dr. Çağlar Turan, Dr. Rabia Erdoğan, Dr. Bahar Kılıç, Dr. Sevgi Güleç, Dr. Mehmet Akif Suda ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri Kliniği Erkek, Kadın, AMATEM servislerinde ve polikliniklerinde beraber çalıştığım hemşire, psikolog, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Çalışmaya katılmayı ve bilime katkı sağlamayı kabul eden tüm hastalarıma ve sağlıklı gönüllülere,

Çok şey öğrendiğim, kendimi geliştirmemde katkıları olan ve her zaman saygı duyduğum psikiyatri hastalarıma,

Her zaman destekleri ve sonsuz sevgileriyle yanımda olan, bu noktaya gelmemde en büyük desteği sağlayan ve hayattaki en büyük şanslarımdan çok sevgili annem İMRAN KURT, kıymetli babam EROL KURT ve canım kardeşim AYBERK KURT' a,

12 yıldır tanışıp da aslında hiç tanıyamadığım, kaderin bizi 12 yıl sonra bir araya getirdiği, hayattaki en büyük şanslarımdan biri olan, hayatıma ışık veren, aşkın tesadüfleri ne kadar sevdiğini gösteren, her anlamda desteğim, değerlim, sevgilim TOLGAM'a teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Elif Merve Kurt**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	4
KISALTMA VE SİMGELER.....	7
TABLolar.....	8
EKLER.....	10
ÖZET.....	11
SUMMARY.....	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	15
2. GENEL BİLGİLER .....	16
2.1. KANNABİNOİDLER .....	16
2.1.1. Tanım .....	16
2.1.2. Tarihçe.....	16
2.1.3. Kannabinoid ile İlişkili Genel Bilgiler .....	18
2.1.4. Kannabinoid Bağımlılığının Tanımı .....	24
2.1.5. Kannabinoid Bağımlılığının Epidemiyolojisi .....	26
2.1.6. Kannabinoid Bağımlılığının Etiyolojisi .....	29
2.1.7. Kannabinoidlerin Klinik Özellikleri.....	30
2.1.8. Kannabis Entoksikasyonu.....	31
2.1.9. Kannabis Yoksunluğu .....	32
2.1.10. Kannabinoidlerin Tıbbi Kullanımı .....	34
2.1.11. Sentetik Kannabinoidler .....	36
2.2. AGRESYON .....	39
2.2.1. Tanım .....	39
2.2.2. Agresyonun Etiyolojisi .....	40
2.2.3. Agresyon ve Madde Bağımlılığı .....	47
2.2.4. Agresyon ve Kannabis.....	48
2.3. AŞERME.....	50
2.3.1. Aşermenin Fiziopatolojisi.....	51
2.3.2. Koşullanma teorileri .....	52
2.3.3. Kognitif teoriler .....	53
2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HORMONLARI .....	54
2.4.1. Ghrelin.....	54
2.4.2. Leptin .....	57
2.4.3. Adiponektin .....	60



2.4.4.	Rezistin .....	63
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	66
3.1.	Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi.....	66
3.1.1.	Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	66
3.1.2.	Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri .....	66
3.1.3.	Kontrol Grubu (Sağlıklı Gönüllü) İçin Dışlama Kriterleri .....	67
3.2.	Verilerin toplanması ve araştırmanın uygulanması .....	67
3.2.1.	Veri Toplama Araçları .....	67
3.2.2.	Çalışmaya Katılanların Klinik Değerlendirmesi, Ölçeklerin ve Bilgisayar Programının Uygulanması.....	71
3.2.3.	Laboratuar Yöntemleri .....	71
3.2.4.	Verilerin İstatistik Analizi ve Yorumlanması .....	72
4.	BULGULAR .....	74
4.1.	Hasta Grubunun Sosyodemografik Özellikleri .....	74
4.2.	Hasta ve Kontrol Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması .....	78
4.3.	Grupların hormon düzeyleri .....	81
4.4.	Grupların hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	82
4.5.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması 87	
4.6.	Psap'ın Hormon Düzeyleri İle Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	90
4.7.	Hormon Düzeylerinin Agresyon Test Puanları İle Korelasyonu.....	91
4.8.	Hasta Grubunda Aşerme Ve Hormonların Korelasyonu .....	96
4.9.	Hastalarda BAPİ değerlendirme ölçeği ile testler ve hormon düzeylerinin Korelasyonu.....	96
4.10.	PSAP'ın Agresyon ve Anksiyete Testleri ile Korelasyonu .....	97
4.11.	Hormon Değerlerinin Korelasyonu .....	97
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	101

## KISALTMA VE SİMGELER

ACC: Anterior singulat korteks

BAPİ: Bağımlılık profil indeksi

BPAÖ: Buss Perry agresyon ölçeği

BKİ: Beden kitle indeksi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CB1: Kannabinoid reseptör 1

CB2: Kannabinoid reseptör 2

COMT: Katekol O-metiltransferaz

DA: Dopamin

HPA: Hipotalamo-pitüiter- adrenal

GABA: Gamma aminobütirik asit

GHS-R1: Ghrelin reseptörü

GİS: Gastrointestinal sistem

LH: Lateral hipotalamus

MAO-A: Monoamin Oksidaz A

Nac: Nucleus accumbens

POMC: Proopiomelanokortin

PSAP: Point Subtraction Aggression Paradigm (Puan Eksilme Saldırganlık Paradigması)

SK: Sentetik kannabinoid

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörleri

STAI: Durumluk sürekli kaygı envanteri

THC: Tetrahidrokannabinol

TUBİM: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

VTA: Ventral tegmental alan

5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit

## **TABLolar**

Tablo 1: Hastaların Madde Kullanım Özellikleri Açısından Verileri-1

Tablo 2: Hastaların Madde Kullanım Özellikleri Açısından Verileri-2

Tablo 3: Hasta Ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4: Hasta Ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Hasta Ve Kontrollerin Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Grupların Hormon Düzeyleri

Tablo 7: Hormon Değerlerinin Dağılımı

Tablo 8: Hastalarda Oyun Öncesi ve Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 9: Hastalarda 0. Gün ve 7. Gün Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Tüm Grupta Oyun Öncesi ve Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunda Oyun Öncesi Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunda Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 13: Kontrollerin Oyun Öncesi ve Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların 0. Gün Oyun Sonrası ve 7. Gün Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Grupların Karşılaştırılmış p Değerleri Tablosu

Tablo 16: BKİ Uç Değerler Çıkarıldığında Hasta ve Kontrol Gruplarında Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: Hasta ve Kontrollerin Bilgisayar Oyunundan Önce Ve Sonra Agresyon ve Anksiyete Testleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 18: Hastaların 0. Gün Oyun Öncesi ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 19: Hastaların 0. Gün Oyun Öncesi ve 7. Gün Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 20: Kontrollerin 0. Gün Oyun Öncesi ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 21: Tüm Grubun Oyun Öncesi ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Puanlarında Değişme

Tablo 22: Tüm Katılımcıların PSAP Yanıtları ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu

Tablo 23: Hastaların PSAP Yanıtları ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu

Tablo 24: Hasta Ve Kontrol Grubunun PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonları

Tablo 25: Hastalarda PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu

Tablo 26: Hasta ve Kontrol Gruplarında PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri İle Agresyon Testlerinin Korelasyonları

Tablo 27: Hastalarda PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri İle Agresyon Testlerinin Korelasyonu

Tablo 28: Kontrollerde PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu

Tablo 29: Kontrollerde PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu

Tablo 30: Hastalarda Aşerme Puanları ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu

Tablo 31: Hastaların Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu

Tablo 32: Tüm Grubun Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu

Tablo 33: Kontrollerin Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu

## **EKLER**

Ek 1. Etik kurul onay belgesi

Ek 2. TÜBİTAK onay belgesi

Ek 3. Sosyodemografik veri formu

Ek 4. Bağımlılık Profil İndeksi Uygulayıcı Formu (BAPİ)

Ek 5. Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ)

Ek 6. Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri (STAI)

Ek 7. Açık Agresyon Ölçeği

Ek 8. Madde Aşırme Ölçeği



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Madde kullanımı dünya genelinde biyo-psiko-sosyal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. En yaygın kullanılan yasa dışı madde esrar ve onun sentetik türevleridir. Esrar yoksunluğu son dönemde tanımlanmış olup agresyon ve aşerme en sık yoksunluk belirtilerindedir. Agresyon ve aşermenin kontrolü bağımlılık tedavilerinde hem arınma (detoks) hem de ayıklığın sürdürülmesinde anahtar rol oynamaktadır. Gastrointestinal hormonları (GİS) olarak bilinen ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistin iştahın düzenlenmesi yanında bazı psikiyatrik hastalıklar ve bağımlılıklarla ilişkisi yeni araştırma konularındandır. Bu çalışmada kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminde agresyon ve aşermenin GİS hormonları ile ilişkisi incelenecektir. Bu çalışmanın amacı GİS hormonları ile agresyon ve aşerme arasındaki ilişkiyi göstererek bağımlılık tedavilerine farklı bir boyut kazandırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmaya Eylül 2018 ile Mart 2020 tarihleri arasında AMATEM Kliniğinde tedavi amacıyla yatan, DSM V kriterlerine göre “Kannabis Kullanım Bozukluğu” tanısı alan 56 hasta ve 45 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara ve sağlıklı gönüllülere uygulanacak olan ölçekler; Bağımlılık Profil Endeksi (BAPİ), Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ), Madde Aşerme Ölçeği (MAÖ)(sadece hastalara), Durumluluk Süreklilik Kaygı Envanteri(STAI-1 ve 2)’dir. Ayrıca agresyonun değerlendirilmesi için PSAP (Point-Subtraction-Aggression-Paradigm) adlı bilgisayar uygulaması kullanılmıştır. 1 hafta sonrasında hastalara tekrar MAÖ, BPAÖ, STAI-1, STAI-2 ve Açık Agresyon Ölçeği (AAÖ) uygulanmıştır.

**BULGULAR:** Hasta ve kontrollerin 0. gün hormon düzeyleri karşılaştırıldığında; ghrelin, leptin ve adiponektin kan düzeyleri hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tüm katılımcılarda PSAP’ta yanıt/provakasyon ile leptin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastalarda agresyonu indükleyen bilgisayar oyunu (PSAP) sonrası ghrelin düzeylerinde ise anlamlı artma, rezistin düzeylerinde ise anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Tüm katılımcılarda BKİ etkisinden bağımsız olarak STAI-1 ve STAI-2 kaygı puanları ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların 0. ve 7. gün anksiyete puanları

karşılaştırıldığında STAI-1 puanlarında azalma görülürken, STAI-2 puanlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Hastaların 0. gün ve 7. gün agresyon düzeyleri kıyaslandığında BPAÖ ölçeği öfke alt puanının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Hastaların 7. günde aşerme puanlarının 0. güne göre azaldığı; 7. günde adiponektin, leptin ve rezistin düzeylerinin ise anlamlı olarak arttığı tespit edilmiş olup aşerme puanları ile hormon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

**SONUÇ:** Kannabis kullanım bozukluğu hastalarında ghrelin, leptin ve adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Kronik kannabinoid kullanımının ghrelin, leptin ve adiponektin hormonları üzerine etkili olmakla birlikte bu etkinin hangi mekanizma ile olduğu net değildir. Kannabinoid bağımlılarının agresyon ve anksiyete düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre yüksektir. Hasta grubunda kontrol grubundan farklı olarak agresyonu indükleyen oyun sonrasında ghrelin düzeylerinin anlamlı artışı; kannabinoidlerin ghrelin sinyalizasyonu etkilediğini ve agresyonun indüklenmesine verilen hormonal yanıtı değiştirdiğini düşündürmektedir. Anksiyete puanları ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular (hastalarda kontrol grubuna göre yüksek agresyon ve anksiyete puanlarının olması, agresyon puanları ile ghrelin düzeyleri arasında korelasyon bulunmaması, anksiyete puanları ile ghrelin düzeyleri arasında korelasyon bulunması) kannabinoid bağımlılarında ghrelinin agresyondaki rolünün anksiyete düzenlenmesi üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. PSAP oyununda leptin düzeyleri ile provakasyona kazanma davranışına devam yanıtı arasında korelasyon bulunması, leptinin motivasyonun düzenlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kannabinoid bağımlılarında bir haftalık yoksunluk süresince anksiyete, agresyon puanları ve aşermenin azaldığı tespit edilmiştir. Bir haftalık yoksunluk sonrasında leptin, ghrelin ve rezistin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu hormonların anksiyete, agresyon ve aşerme ile karmaşık ve dinamik bir ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. Ancak aşerme ile hormon düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Aşerme, agresyon ve GİS hormonları arasındaki ilişkinin anlaşılması için, çalışma verilerinin tekrarlanmasına ve daha geniş örneklem içeren, daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** kannabinoid, agresyon, aşerme, anksiyete, ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin

## SUMMARY

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** Substance abuse appears as a bio-psycho-social problem worldwide. The most common illegal substance is marijuana and its synthetic derivatives. Cannabis abstinence has been recently described and aggression and craving are among the most common withdrawal symptoms. Control of aggression and craving plays a key role in both detoxification and maintenance of addiction treatments. Ghrelin, leptin, adiponectin and resistin, known as gastrointestinal hormones (GIS), are among the new research topics in relation to the regulation of appetite as well as some psychiatric diseases and addictions. In this study, the relationship between aggression and craving and GIS hormones during abstinence in patients with cannabis use disorder will be examined. The aim of this study is to add a different dimension to addiction treatment by showing the relationship between GIS hormones and aggression and craving.

**MATERIAL AND METHOD:** This study included 45 healthy volunteers and 56 patients who were hospitalized for treatment at Alcohol and Substance Abuse Treatment Center (AMATEM) Clinic between September 2018 and March 2020 and were diagnosed as “Cannabis Use Disorder” according to DSM-5 criteria. The scales that will be applied to the patients and healthy volunteers included in the study; Addiction Profile Index (API), Buss Perry Aggression Questionnaire (BPAQ), Drug Craving Scale (DCS) (only for patients), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-1 ve 2). In addition, PSAP (Point-Subtraction-Aggression-Paradigm) computer application was used to evaluate aggression. After a week, the patients were again administered DCS, BPAQ, STAI-1, STAI-2 and The Overt Aggression Scale (OAS).

**RESULTS:** When the hormone levels of patients and controls were compared on day 0, blood levels of ghrelin, leptin and adiponectin were significantly lower in patients. A positive correlation was found between leptin and response/provocation in PSAP in all participants. It has been shown that there is a significant increase in ghrelin levels and a significant decrease in resistin levels after computer game (PSAP) induced aggression in patients. When the anxiety scores of the patients were compared on days 0 and 7, STAI-1 scores decreased, whereas STAI-2 scores decreased significantly.



When the aggression levels of the patients on days 0 and 7 were compared, it was found that the anger subscale of the BPAQ scale decreased significantly. It was found that the craving scores of the patients decreased on day 7 compared to day 0, and the levels of adiponectin, leptin and resistin increased significantly on day 7, but no significant correlation was found between craving scores and hormone levels.

**CONCLUSION:** In patients with cannabis use disorder, ghrelin, leptin and adiponectin levels were found to be significantly lower than healthy controls. Although chronic cannabinoid use is effective on ghrelin, leptin and adiponectin hormones, it is not clear which mechanism this effect is. The aggression and anxiety scores of cannabinoid addicts are higher than healthy volunteers. Unlike the control group, the significant increase in ghrelin levels after the game inducing aggression suggests that cannabinoids affect ghrelin signaling and change the hormonal response to the induction of aggression in the patient group. A negative correlation was found between anxiety scores and ghrelin levels. These findings (the higher aggression and anxiety scores in the patient group compared to the control group. no correlation between aggression scores and ghrelin levels, a correlation between anxiety scores and ghrelin levels) suggest that the role of ghrelin in aggression may be due to anxiety regulation in cannabinoid addicts. The correlation between leptin levels and continued behavior of earning points despite provocation in PSAP suggests that leptin may have a role in regulating motivation. In cannabinoid addicts, anxiety, aggression and craving scores were found to decrease during one-week abstinence. A significant increase in leptin, ghrelin and resistin levels was detected after one-week abstinence. We think that these hormones have a complex and dynamic relationship with anxiety, aggression and craving. However, no correlation was found between craving and hormone levels. In order to understand the relationship between craving, aggression and GIS hormones, we think that the repetition of study data and longer sample clinical studies with larger sample are needed.

**Keywords:** cannabinoid, aggression, craving, anxiety, ghrelin, leptin, adiponectin, resistin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Madde kullanımı dünya genelinde biyo-psiko-sosyal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Madde kullanım bozuklukları; madde kullanımı üzerinde kontrolün kaybı, zamanın çoğunu madde kullanımı veya ona ulaşmak için gerekli etkinliklere ayırma, tolerans gelişmesi ve alınmadığında yoksunluk gelişmesi gibi belirtilerle giden, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya yol açan bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. En yaygın kullanılan yasa dışı madde esrar ve onun sentetik türevleridir. Esrar yoksunluğu son dönemde tanımlanmış olup agresyon ve aşerme (craving) en sık yoksunluk belirtilerindedir. Agresyon (saldırganlık) ve madde kullanmaya yönelik güçlü bir istek ya da dürtü olarak tanımlanan aşermenin kontrolü bağımlılık tedavilerinin hem arınma (detoks) hem de ayıklığın sürdürülmesinde anahtar rol oynamaktadır. Gastrointestinal hormonlar(GİS) olarak bilinen ghrelin, leptin, adinopektin ve rezistin, iştahın düzenlenmesi yanında bazı psikiyatrik hastalıklar ve bağımlılıklarla ilişkisi açısından yeni araştırma konularındandır. Özellikle ghrelinin stres cevabı ile ilişkili hipotalamo-pitüter-adrenal aksını (HPA) ve bağımlılıkta merkezi rol oynadığı düşünülen ödül sistemini etkileyebileceğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca ghrelinin agresif davranışlarla ilişkisi olabileceğine dair prelinik bir çalışma mevcuttur. Ödül sistemini etkileyebileceği düşünülen bir diğer GİS hormonu olan leptin ile alakalı özellikle alkol bağımlılığı ve aşermeyle ilişkili çalışmalar olmakla birlikte madde bağımlılığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Diğer hormonlar adiponektin ve rezistin ise bağımlılıkla ilişkili olabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bağımlılıkta agresyonla GİS hormonları arasındaki ilişkiyi araştıran klinik bir çalışma yoktur ve aşerme konusu yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı kannabis(esrar ve sentetik türevleri) kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminde oluşan agresif belirtilerin ve aşermenin açlık ve tokluk hormonları olarak adlandırılan leptin, ghrelin, adiponektin ve rezistin hormon düzeyleri ile olan ilişkisini incelemek, aynı zamanda agresyon ve hormon düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler bağımlılık kliniklerinde tedavi düzenlemelerinde önemli bir sorun olarak ortaya çıkan iki ana belirtinin ( agresyon ve aşerme) düzeltilmesinde rol oynayabilir ve bağımlılık tedavisinde alternatif bir yaklaşım oluşmasına zemin hazırlayabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KANNABİNOİDLER

#### 2.1.1. Tanım

Esrar (kannabis) eski çağlardan beri kullanılan ve bağımlılık yaptığı bilinen bir maddedir. Dünyada en sık kullanılan yasadışı madde olup; nikotin, alkol ve kafeinden sonra 4. en yaygın kullanılan psikoaktif maddedir (Alıcı T, 2006). Doğal cannabis ( $\Delta^9$ -THC, tetrahidrokannabinol) hint keneviri bitkisi yani Cannabis Sativa'nın dışısının yaprak ve çiçeklerinden elde edilir (Gaoni & Mechoulam, 1971). Cannabis Sativa ilk defa 1543 yılında Alman hekim ve botanikçi Leonart Fuchs tarafından tanımlanmıştır. Ünlü botanikçi Cari Linneaus 1753 yılında yayınladığı modern taksonomi kitabında Cannabis bitkisini tanımlayarak beş ayrı isim altında kategorize etmiştir. Bunlar: Cannabis sativa, Cannabis erratica, Cannabis mas, Cannabis femina, Cannabis foliis digitalis'tir (Jacob L. Erkelens, 2014). Bazı bilim adamları ise Cannabis sativa'dan başka Cannabis indica ve Cannabis ruderalis olarak adlandırılan iki tür daha olduğundan söz etmişlerdir. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan "hint keneviri" ibaresi de Cannabis indica'dan gelmektedir. Bu sınıflandırmaya karşı çıkanlar da mevcut olup, buna göre sadece tek bir kenevir bitkisi vardır; o da Cannabis sativa'dır (William A. McKim. , 2017).

#### 2.1.2. Tarihçe

Halk arasında esrar ya da haşhaş olarak adlandırılan bağımlılık yapıcı maddeler cannabis bitkisinden elde edilmekte olup; kannabise ilişkin ilk bilgiler M.Ö. 2000'li yıllara dayanmaktadır. Bir Ortadoğu topluluğu olan İskitler, Yunan tarihçi Herodot tarafından cannabis kullanan savaşçılar olarak tanımlanmışlardır. Kannabisi keyif almak için ya da cenaze töreni gibi ritüel ayinlerde kullanan İskitler; Filistin üzerinden Mısır'a ve kuzeye yöneldiklerinde de Rusya ve yol üzerindeki Avrupa topraklarına kannabisi tanıtmış oldular. (William A. McKim. , 2017).

Çince'de Kenevir anlamına gelen "ma" kelimesi son 3000 yıldır kullanılmakta olup; Çin'de kannabisin yaklaşık 6000 yıl öncesi neolitik dönemlerde bilindiği tahmin

edilmektedir. Bitki ip elde etmek için yetiştirilse de bunun yanı sıra tohumları keyif verici ve tıbbi amaçlarla da kullanılıyordu(William A. McKim. , 2017).

Kannabisin tedaviye yönelik kullanımından ilk kez Çin’de, M.Ö. 2700’lerde bahsedilmiştir. Çin İmparatoru Shen-Nung sıtma ve romatizma tedavisinde kannabis kullanımını önermiştir(Evren C, 2013). Mısır’da M.Ö.1500 yıllarındaki papirüslerde gözdeki yaralanmalar ve enflamasyonun tedavisi için kannabis kullanıldığından bahsedilmektedir. M.Ö. 600’lerde Hindistan’da ‘Bhang’ adı verilen anestezi maddenin içinde kannabis bitkisinin yapraklarının olduğuna dair bilgiler mevcuttur. M.S. 79 yılında Romalı doğa bilimci Gaius Plinius Secundus kannabis köklerinin gut, ağrı ve krampların tedavisinde kullanılabileceğinden bahsetmiştir(Jacobson, 2014).

1600’lü yıllarda yaşayan Evliya Çelebi, Seyahatnamesi’nde İstanbul’da esrar satışı yapan dükkanlardan bahsetmektedir. Padişah IV. Murat (1612-1640) döneminde tütün ve alkol ile birlikte esrar üretimi ve kullanılması yasaklanmasına rağmen İstanbul’un yanı sıra Batı ve Güney Anadolu’da esrar kullanımı yaygınlaşmaya devam etmiştir(Köknel, 1998).

Kannabisin tıbbi amaçlarla kullanımına ait ilk somut veriler 18. Yüzyıla aittir. Kimya profesörü William Broke O’Shaughnessy 1839 yılında kannabisin antikonvulsan, analjezik, iştah açıcı ve antiemetik olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca kenevirin alkol, kloralhidrat ve opium bağımlılarının ve bazı akıl hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini savunmuştur. Fransız doktor Jacques-Joseph Moreau de Tours, melankoli ve hipomani gibi akıl hastalıkların tedavisinde; İngiltere’den John Russell Reynolds ise nörolojik hastalıkların tedavisinde kannabisi kullanmıştır(Jacobson, 2014).

1846 yılında Fransız yazar Theophile Gautier’in ‘Le Club des Hachichins’ isimli kitabı esrar bağımlılığının ilk ipuçlarından bahsetmekteydi fakat bu kitapta kannabis ya da kenevirden hiç söz edilmemiş olup ilk kez haşhaş ifadesi kullanılmıştı. Kannabis bitkisinin sigara şeklinde içilerek kötüye kullanılması ve marihuana tabiri ilk kez 20. yüzyılın başlarında Amerika’da ortaya çıkmış olup yavaş yavaş tüm Kuzey Amerika’ya yayılmıştır. 1925 yılında Amerika’da kannabisin tıbbi amaçlarla kullanımı kısıtlanmaya başlanmış, özellikle ağrı tedavisinde kannabis yerine aspirin gibi yeni ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında 1937 yılına kadar Amerika Birleşik

Devletleri'nin birçok eyaletinde marihuana kullanımı ve ticareti yasal olarak kısıtlanmış ve tıbbi amaçlarla kullanımı kontrol altına alınmıştır.(Jacobson, 2014)

İlk olarak Kanada'da marihuana kokain ve opioidler gibi yasadışı maddeler olarak narkotik ilaçlar sınıfına dâhil edilmiştir. 1970 yılında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde çıkan yasa ile marihuananın tıbbi kullanımı tamamen yasaklanmış ve ciddi bağımlılık yapıcı özelliği olduğu ifade edilmiştir.

### **2.1.3. Kannabinoid ile İlişkili Genel Bilgiler**

#### **2.1.3.1. Biyoaktif İçeriği ve Preperatları**

Kannabis bitkisinde 400'den fazla kimyasal bulunmaktadır. Bunlardan 60 tanesi kannabinoidler olarak adlandırılmaktadır. Kannabinoidler içerisinde en fazla psikoaktif olanı ise delta-9-tetrahidrocannabinoid' dir. Delta-9-THC 1964'de Mechoulam ve Gaoni tarafından haşhaştan izole edilmiştir(Gaoni Y. , 1964) Bir diğer psikoaktif bileşik delta-8-THC'dir ve oran olarak delta-9-THC'den daha düşüktür. 11-hidroksi-delta-9-THC de bir diğer psikoaktif kannabinoiddir. Diğer önemli kannabinoidler kannabidiol ve kannabinol gibi etken maddelerdir. Bunların davranış üzerine etkisi olmayıp; hazırlanma tekniği ve verilme yoluna bağlı olarak ya da metabolitleri aracılığıyla etkili hale gelirler. Kannabis oral olarak alınabileceği gibi genellikle yakılarak veya tütün gibi sarılıp dumanı inhale edilerek kullanılır ve yanma sırasında inaktif olan kannabidiol, aktif delta-9-THC'ye dönüşür (Ait-Daoud & Johnson, 2000; William A. McKim. , 2017).

Marihuana, Meksika-İspanyol kökenli olup ucuz tütün anlamına gelen bir kelimedir. Sonradan kannabis bitkisinin yaprak ve çiçeklerini ifade etmek için kullanılmaya başlamıştır. Marihuana genellikle sigara, pipo veya puro olarak kullanılır. Bazen de pişirilmiş kek ve çörek gibi yiyeceklere ilave edilebilir (William A. McKim. , 2017).

Hindistan'da "bhang" olarak adlandırılan ve marihuanaya benzeyen madde kannabisin reçinesi uzaklaştırılan ve kurutulan yapraklarından elde edilir. Pek güçlü değildir. 'Ganja' olarak adlandırılan madde ise dişi kannabisin reçinesi uzaklaştırılmadan kurutulmuş yapraklarından elde edilir ve bhang'tan 2-3 kat daha

güçlüdür. Marihuana, tütün gibi elle sarılmış sigara veya pipo olarak yakılıp dumanı inhale edilir. Bu amaçla genelde kurutulmuş yapraklar kullanılır (Ait-Daoud & Johnson, 2000).

Hindistan'da "charas" olarak adlandırılan haşhaş, dişi çiçeğin tepesinden elde edilen kurutulmuş reçineyi ifade eder. Hasat yapıldığında açık sarı renklidir olup kurutulduğunda rengi siyaha döner. En sık tek başına veya tütünlü karıştırılıp tütün gibi içilerek kullanılır. Pişirilmiş kek ve çöreklerin içerisine eklenerek de kullanılabilir(Uzby, 2015).

Haşhaş alkol veya diğer solventlerde kaynatılarak saflaştırılır ve bu sayede haşhaş yağı (kırmızı yağ) elde edilir. Kannabinoidler haşhaştan alkol yardımıyla ekstrakte ve konsantre edilir. Haşhaş yağı haşhaşa göre daha konsantre olup, %60'tan fazla kannabinoid içerir. Haşhaş yağı çeşitli yollarla tüketilebilir. En kolay tüketim yolu sigara tütünü üzerine damlatılarak içilmesidir. Sıcak bir yüzeye damlatıp dumanını inhale etmek bir diğer kullanım yoludur(Uzby, 2015).

### **2.1.3.2. Kannabinoidlerin Farmakokinetik Özellikleri**

#### **2.1.3.2.1. Absorbsiyon**

PKa'sı 10.6 olan THC zayıf asidik karakterde olup, vücut pH'ında iyonize olmaz. Kannabinoidler, yağda iyi çözünen bileşiklerdir. Esrar oral yoldan alındığında, içeriğindeki kannabinoidler yavaş bir şekilde absorbe olur. Bu absorpsiyonu arttırmak için bitkisel materyale bir miktar yağ eklenebilir. Bu yüzden kek veya çöreklerin içine konulan bitkisel kannabinoidlerin oral absorpsiyonu daha hızlı ve kolay olur. Sentetik kannabinoidlere ise susam yağı eklenerek hap şeklinde preparatları hazırlanabilir. Bu preparatların oral absorpsiyonu hızlıdır ancak düzenli değildir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına maruz kaldığı için oral kullanım dozu inhalasyonla alınan dozun 2-3 katı olması gerekir. Oral alımda etki 1-3 saat içinde başlar ve 5. saate kadar azalarak devam eder. Beşinci saatten sonra etki tamamen kaybolur. Ayrıca oral kullanımda bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir(William A. McKim. , 2017).

Kannabis bitkisinin tütün gibi yakılarak dumanının inhalasyonu en popüler ve en etkili kullanım şeklidir. Esrar sigarasındaki kannabinoidlerin yaklaşık %20-25'i inhalasyon sırasında akciğere geçer ve buradan tüm vücuda yayılır. Kandaki THC konsantrasyonu 15. dakikada maksimum seviyeye ulaşır. Etkisi birkaç dakika içinde hissedilmeye başlarken, 30-60 dakika içinde en şiddetli seviyeye ulaşır(William A. McKim. , 2017).

Veriliş yoluna göre en hızlı etki başlangıcı intravenöz yol ile görülür. İnhalasyon yoluyla kullanımda da etkinin başlama süresi ve sonlanması intravenöz yoldan kullanıma yakındır. Oral yoldan kullanımda ise etki daha yavaş başlarken daha geç sonlanır. Alınan keyif ise intravenöz yol veya inhalasyona göre oldukça düşüktür(William A. McKim. , 2017).

#### **2.1.3.2.2. Dağılım**

İnhalasyon yoluyla alınan THC akciğerler üzerinden hızlıca kana karışarak, 5-10 dakika içinde kanda maksimum konsantrasyona ulaşır. Kannabinoidler yağdaki yüksek çözünürlüklerinden dolayı tüm vücuda yayılırlar. En fazla akciğerler, böbrekler ve karaciğere dağılırken, kandaki maksimum konsantrasyonun ancak %1'i beyine geçer. Bu da yaklaşık 2-44 mikrogram civarındadır(William A. McKim. , 2017).

#### **2.1.3.2.3. Metabolizma**

Kannabinoidler; inhalasyon yolu ile alındığında bir miktar akciğerlerde, oral yoldan alındığında ise bir miktar gastrointestinal sistemde metabolize olmakla birlikte kannabinoidlerin asıl metabolize edildikleri yer karaciğerdir. Delta-9-THC karaciğerde primer olarak daha etkili ve kan-beyin bariyerini daha kolay geçen 11-hidroksi-delta-9-THC'ye dönüşür. Daha sonra her iki ürün de başka etkilere sahip birçok metabolite dönüşebilir. Bu metabolitlerden bazılarının etkileri THC'ye benzer. Çoğunluğu yağda az çözünen ve kolayca idrarla vücuttan atılabilir niteliktedir(Uzbay, 2015).

Kannabidiol tek başına pek etkili bir bileşik olmamakla birlikte THC'yi metabolize eden enzimi bloke edip THC metabolizmasını yavaşlatır. Bunun aksine kannabinol ise THC metabolizmasını hızlandırır. Kannabidiol ve kannabinol farklı

yollarla da THC ile etkileşebilir. Örneğin, THC 'yi bağlanma noktalarından uzaklaştırarak dağılımını değiştirebilir veya THC' nin kan-beyin bariyerinden geçişini dolayısıyla etkinliğini artırabilir(William A. McKim. , 2017).

Kanda ilk olarak eliminasyon yarılanma ömrü 24 saat olan delta-9-THC elimine olmaya başlar. Bir hafta içinde kandan tamamen elimine olurken, metabolitleri ise son kullanımdan 45-60 gün sonra bile çeşitli yöntemlerle saptanabilir. THC ve metabolitleri yağda iyi çözüldüğünden vücutta uzun süre kalabilir. İdrar, kan veya tükürük salgısından analiz yapılabilir. Analiz için ince tabaka kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi, radyoimmünoassay (RIA), gaz kromatografisi/ kütle spektrofotometrisi (GC/MS), enzim immünoassay (EIA) gibi teknikler kullanılır(Brick J, 1998).

Kannabinoidlere tolerans gelişimi ile kannabinoidlerin absorpsiyon, dağılım ve metabolizma özellikleri arasında bir ilişki olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Deneysel hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda da bu yönde bir ilişki saptanmamıştır(William A. McKim. , 2017).

### **2.1.3.3. Kannabinoidlerin Nöropsikofarmakolojisi**

Kannabinoidler doğal kannabinoidler, endojen kannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olarak üç grupta sınıflandırılır. Fitokannabinoidler olarak da adlandırılan doğal kannabinoidlerden en iyi bilineni ve esrarın ana aktif bileşeni olan delta 9 tetrahidrokannabinol (THC)'dur. Daha önce de belirtildiği gibi doğal kannabis ( $\Delta$ 9-THC) hint keneviri bitkisinin dışısının yaprak ve çiçeklerinden (*Cannabis Sativa*) elde edilir(Gaoni & Mechoulam, 1971). Fitokannabinoidleri;  $\Delta$ -9-THC, kannabigerol,  $\Delta$ -8-trans-tetrahidrokannabinol ( $\Delta$ 8-THC), kannabinol, kannabidiol, kannabisiklol, kannabikromen, kannabinodiol, kannabitriol, kannabelsoin, ve diğer kannabinoidler olmak üzere 11 alt gruba ayırabiliriz.  $\Delta$ 9-THC, kannabisin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinden ana sorumlu maddedir(Gul, 2014).

Endojen kannabinoidlerden en çok bilinenleri 2-araşidonilgliserol ve anandamid (araşidiniletonalamin) olmakla birlikte virodhamin, N-araşidonil-dopamin, noladin eter gibi kannabinoid reseptörlerine bağlanan 10'dan fazla molekül



tanımlanmıştır(R.G., 2015)Sentetik kannabinoidler ise THC'nin etkilerini taklit etmek için genellikle yasadışı laboratuvarlarda oluşturulan moleküllerdir(Ottani & Giuliani, 2001).

Kannabinoidler, beyinde G proteini ile ilişkili olan ve kannabinoid reseptörü (CB) adı verilen reseptörler üzerinden etkilidir. Memelilerde iki tip kannabinoid reseptörü (CB 1 ve CB2) eksprese olmaktadır(Howlett et al., 2002). CB1 reseptörleri daha çok merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır ve serebellum, hippokampus, bazal ganglionlar, hipotalamus, serebral korteks, olfaktör sistemde yaygın olarak eksprese olmaktadır(Mackie, 2005). CB1 reseptörü, çoğunlukla gabaerjik, glutamaterjik, kolinerjik, noradrenerjik, ve diğer nörotransmitterleri içeren santral ve periferik sinir sinapslarında bulunur ve sinaptik geçişi düzenler(R.G., 2006). Sinir sistemi dışında ise insanda over, prostat, uterus, iskelet kası, yağ dokusu, timus, tonsiller, akciğer, kalp, hipofiz, adrenal bezler, mide, karaciğer, pankreas, nötrofil, lökosit ve kemik iliği gibi birçok dokuda az sayıda da olsa bulunduğu gösterilmiştir(Pertwee, 1997).

CB2 reseptörlerinin ise daha çok kannabinoidlerin periferik etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. CB2 reseptörü, tüm hematopoetik hücreler, timüs, tonsiller, adrenal bez, kalp, prostat, uterus, over, testis, pankreas gibi birçok dokuda bulunmaktadır(Pertwee, 1997). CB2 reseptörü CB1 reseptörüne göre az da olsa hipokampus, amigdala, serebellum, striatum, korteks, retina, gibi bölgelerde dağılım gösterebilmektedir(Onaivi ES. & A., 2006). CB2 tipi reseptörlerin, immün sistemin düzenlenmesinde, nöronlar ve diğer hücrelerin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir(G. A. Cabral & Griffin-Thomas, 2009; Onaivi ES. & A., 2006).

Uluslararası Farmakoloji Birliği tarafından CB1 ve CB2 olmak üzere iki tip kannabinoid reseptörü tanımlanmış olmasına rağmen; kannabinoidlerle ilişkili G proteini ile kenetlenmiş farklı reseptörler ve GPR dışı reseptörlerin mevcut olduğu bilinmektedir(Morales & Reggio, 2017). Bu reseptörlerden en çok bilineni GPR18 ve GPR55tir. GPR55 yaygın olarak beyinde eksprese olurken; GPR18 ise lenfoid dokuda yaygındır(Balenga, Henstridge, Kargl, & Waldhoer, 2011).

Kannabinoid reseptörleri ve bu reseptörlere bağlanan endojen ligandlar birçok nörotransmitter sistemi etkileyen nöromodülatörler olarak görev alırlar. Kannabinoid

sistem beyinde glutamaterjik, GABAerjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemleriyle etkileşmektedir(Ameri, 1999). Ayrıca serotonin, dopamin, histamin, noradrenalin, ve opioid peptidlerle de etkileşir. Kannabinoidler dopamin, serotonin, GABA ve noradrenalin sentezini arttırmaktadır. Ayrıca noradrenalin, asetilkolin ve dopamin reseptörlerinde fonksiyon değişikliklerine neden olurlarken aynı zamanda noradrenalin, GABA, dopamin ve opioid peptidlerin de etkilerini arttırırlar(William A. McKim. , 2017).

Kannabinoid reseptörlerinden korteks ve hipokampusta bulunanların öğrenme ve bellekle, serebellum ve bazal gangliyonlardaki reseptörlerin motor fonksiyonlarla, nükleus akkumbens ve ventromedial striatumdaki reseptörlerin ise bağımlılık yapıcı etkilerle ilişkili olduğu saptanmıştır(Matsuda, Lolait, Brownstein, Young, & Bonner, 1990). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kannabinoid agonistlerinin hipokampal öğrenme ve belleği bozduğu, hatta bu bozulmaya çalışma belleğinin daha duyarlı olduğu saptanmıştır(Ferrari, Ottani, Vivoli, & Giuliani, 1999; Varvel, Hamm, Martin, & Lichtman, 2001).

Gövdesi ventral tegmental alanda bulunan ve nükleus akumbens, amigdala, limbik sistem ve prefrontal kortekse projeksiyon gösteren dopaminerjik nöronlar beyinin ödüllendirme davranışından sorumludur. Bu yapılar arasındaki bağlantıların düzenlenmesinde CB1 kannabinoid reseptörlerin rol oynadığı belirtilmektedir(Parsons & Hurd, 2015). Ayrıca CB1 reseptör aktivasyonunun opioidlerin pozitif pekiştirici etkileri ve bunlara fiziksel bağımlılık gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur(Ledent C. & Roques B.P., 1999).

Kannabinoidlerin dopaminerjik ve opioid sistemleriyle etkileşimi ile ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri ortaya çıkar. Bu ödüllendirici etkinin mezolimbik dopaminerjik sistemde aktivasyon artışıyla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir(Cheer, Wassum, Heien, Phillips, & Wightman, 2004). Araştırmalara göre kannabinoid sistem ve dopaminerjik sistem arasındaki etkileşim kannabinoid yoksunluğunda da önemli rol oynamaktadır. Örneğin, 6 gün boyunca kronik delta-9-THC uygulamasından sonra CB1 reseptör antagonisti ile yoksunluk sendromu oluşturulan sıçanların mezolimbik sistemlerinde dopaminerjik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir(Gessa, Casu, Carta, & Mascia, 1998). Başka bir çalışmada ise delta-9-

THC'ye bağımlı hale getirilmiş sıçanlarda CB1 reseptör antagonisti ile oluşturulan yoksunluk belirtileri D1 ve D2 dopamin reseptör agonistleri tarafından azaltılamamıştır(Sanudo-Pena M.C., 1999). Sonuç olarak, mezolimbik dopaminergic aktivasyon kannabinoid yoksunluğunda görülen somatik belirtilerden ziyade ödüllendirici etkiyle ilişkilidir.

#### **2.1.4. Kannabinoid Bağımlılığının Tanımı**

DSM- IV 'te ayrı olarak yer alan "Madde Kötüye Kullanımı" ve "Madde Bağımlılığı" tanıları DSM V' te "Madde Kullanım Bozuklukları" adıyla tek bir tanı kategorisi olarak birleştirilmiştir. DSM- V 'e göre "Madde Kullanım Bozukluğu" en az bir yıl süresince devam eden, madde kullanımı üzerinde kontrolün kaybı, zamanın çoğunu madde kullanımı ve/veya ona ulaşmak için etkinliklere ayırma, madde kullanımına bağlı sorumluluklarını yerine getirememesi, ailevi toplumsal sorunlar, diğer etkinliklere karşı ilgide azalma, uzun süreli kullanıma bağlı tolerans gelişmesi ve alınmadığında yoksunluk gelişmesi gibi belirtilerle giden, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ve işlevsellikte düşmeye yol açan bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır(Köroğlu, 2014).

DSM-5'e göre kannabinoid kullanım bozukluğu kriterleri şunlardır:

A. 12 aylık süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan sorunlu bir kenevir kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak kenevir alınır.

2. Kenevir kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Kenevir elde etmek, kenevir kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Kenevir kullanmaya içinin gitmesi ya da kenevir kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici kenevir kullanımı.

6. Kenevir etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişiler arası sorunlar olmasına karşı kenevir kullanımını sürdürme.

7. Kenevir kullanımından ötürü önemli bir takım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme, dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde tehlikeli olabilecek durumlarda kenevir kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla kenevirin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşı kenevir kullanımını sürdürülür.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, tolerans gelişmiş olması:

a. Entoksikasyonu ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde kenevir kullanma gereksinimi

b. Aynı ölçüde kenevir kullanımının sürdürülmesine karşı belirgin olarak daha az etkinin sağlanması

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması

a. Kenevire özgü yoksunluk sendromu

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için kenevir ya da yakından ilişkili bir madde alınır.

Varsa belirtiniz:

Erken yatışma evresinde: Daha önce kenevir kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, kenevir kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü ("kenevir kullanmaya içinin gitmesi ya da kenevir kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme" dışında) 12 aydan daha kısa olmak üzere, en az 3 aydır karşılanmamaktadır.

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

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

O sıradaki ağırlığına göre belirtiniz

A. Ağır olmayan: İki ya da üç belirtinin olması

B. Orta derecede: Dört ya da beş belirtinin olması

C. Ağır: Altı ya da daha fazla belirtinin olması(Köroğlu, 2014)

Ayrıca, birkaç defadan fazla esrar kullanan bireylerin % 20–30' u (Moore T. M., 2005)ve günlük kullanıcıların ise % 25-50' sinde esrar bağımlılığı gelişmektedir(Volkow, 2014).

### **2.1.5. Kannabinoid Bağımlılığının Epidemiyolojisi**

Yasadışı madde kullanımı ve madde bağımlılığı dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de önemli toplumsal, ekonomik ve sosyal bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve kullanıcılar için ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır(Yazici, Yazici, Akkisi Kumsar, & Erol, 2015). Dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %5,5 'i, bir başka deyişle 15 – 64 yaşları arasında yaklaşık 271 milyon kişinin 2017 yılında en az bir uyuşturucu madde kullandığı, madde kullanım bozukluğu olan kişilerin sayısının ise artarak 29 milyona ulaştığı bildirilmiştir. Bu artış kısmen 15-64 yaş arası küresel nüfusun yüzde 10'luk artışı nedeniyle olsa da, veriler artık Afrika, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki opioid türevi kullanımının ve Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Asya'da esrar kullanımının daha yaygın olduğunu gösteriyor. En yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucu madde olmaya devam eden esrarı 2017 yılında 188 milyon kişinin kullandığı bildirilmiştir((UNDOC), 2019). Esrar, Dünya’da madde kullanımında 15-

64 yaş arası nüfusta %3.8 oranı ile ilk sıradadır. Dünya genelinde yaklaşık 13,1 milyon kişinin esrar bağımlısı olduğu tahmin edilmektedir(Degenhardt et al., 2013).

Avrupa Uyuşturucu Raporuna göre Avrupa’da 15-64 yaş aralığında bulunan erişkin nüfusunun %29’u yani yaklaşık 96 milyon kişinin yaşamlarının bir noktasında yasa dışı uyuşturucuları denediği tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı deneyiminin erkeklerde (57,8 milyon) kadınlara göre (38,3 milyon) daha sık olduğu raporlanmıştır. En sık denenen uyuşturucu esrardır. Esrarın yaşam boyu kullanım seviyeleri ülkeler arasında ciddi değişkenlik göstermektedir ve Fransa’da yetişkinler arasında %45, Malta’da yaklaşık %4 arasında değişkenlik göstermektedir. 2018 yılında erkeklerde (%20) kadınların (%11) yaklaşık iki katı olmak üzere 15-34 yaş arası 19,1 milyon genç yetişkinin uyuşturucu kullandığı (%16) tahmin edilmektedir. Avrupa’da 15-64 yaş arasındaki 91,2 milyon erişkinin yani erişkin nüfusun % 27,4’ ünün yaşamlarının bir noktasında esrarı denediği tahmin edilmektedir. 2018 yılında tahmini olarak bunların 17,5 milyonu 15-34 yaş arasında olup, yani bu yaş grubunun % 14,4’ ü esrar kullanmıştır. Yalnızca 15-24 yaş arası genç erişkinler dikkate alındığında, esrar kullanımı yaygınlığı daha yüksektir. 2018 yılında bu yaş aralığındaki kişilerin %18’inin yani 10,1 milyon kişinin esrar kullandığı bildirilmiştir(EMCDDA), 2019).

2000 yılından beri, bazı ülkelerde genç yetişkinler arasında esrar kullanımının yaygınlığı gittikçe artmaktadır. İrlanda ve Finlandiya’da en son verilerin AB ortalaması olan % 14,4 seviyesine yaklaştığı görülmektedir. Fransa’da, yapılan en son anketler yaygınlığın %22 ile yüksek bir seviyede sabit kaldığını göstermektedir. Danimarka’da yapılan 2017 yılındaki bir ankete göre 2013 yılındaki %17,6 oranının %15,4’e doğru bir düştüğü raporlanmıştır. Avrupa Birliği’ndeki erişkinlerin yaklaşık % 1’inin günlük veya neredeyse günlük esrar kullanıcısı olduğu yani, bir ay içerisinde 20 günden fazla uyuşturucu kullandığı tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %60’ı 35 yaşından küçük olup, dörtte üçü ise erkektir((EMCDDA), 2019).

Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar Türkiye’de diğer Avrupa ülkelerinde olduğu kadar yaygın olmamakla birlikte, 2011 TUBİM (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) Genel Nüfusta Madde Kullanım Araştırmasının sonuçlarına göre 15-24 yaş grubunda yaşam boyu uyuşturucu madde

kullanımı %2.9 iken, 25-44 yaş grubunda %2.8, 45-64 yaş grubunda %2.3 olarak saptanmıştır. Esrar benzer şekilde en çok kullanılan uyuşturucu madde olarak saptanmış ve yaşam boyu esrar kullanma prevalansı %0.7, son 12 ayda %0.3, son 1 ayda %0.2 olarak bildirilmiştir(TUBİM, 2013).

Türkiye'de erişkin genel nüfusu arasında yasadışı uyuşturucu madde kullanımına ilişkin en son veriler 2017 yılında yapılan bir çalışmaya ait olup esrarın en yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucu olduğu, ardından extacsy ve kokainin izlediği belirtilmiştir. En yüksek uyuşturucu kullanım oranlarının 15-34 yaş arası erkeklerde olduğu bildirilmiştir. 2011 yılında 14-19 yaş arası lise öğrencileri arasında yapılan bir ankete göre %1,5 'inin yaşam boyu herhangi bir uyuşturucuyu kullandığı, %0.3' ünün ise esrar kullandığı sonucuna varılmıştır. Türkiye'de 2017 yılında genç erişkinler (15-34 yaş) arasında uyuşturucu madde kullanıma ilişkin %1.8'inin esrar, %0.1'in kokain, %0.2'nin N- metilamfetamin kullandığı tahmin edilmektedir(EMCDDA, 2019)

Esrarın vücuttaki etkisini reseptör düzeyinde taklit eden sentetik formları 2004 yılından itibaren piyasaya sürülmüş ve 2010 yılından itibaren Türkiye'de tespit edilmiştir. Sentetik kannabinoid olarak adlandırılan bu kimyasalların kullanımı Türkiye'de ve dünyada giderek artmakta ve esrar kullanımının yerini almaktadır(Artuç, 2014). Sentetik kannabinoid kullanımı genel toplumda %1 in altında olmakla birlikte özellikle gençlerde giderek yaygınlaşmaktadır. 2011 yılında 14.966 kişi ile dünya genelinde yapılan online anket çalışmasına göre %17 SK kullanımı tespit edilmiş ve ortalama yaşın 26 ve kullanıcıların 2/3 erkek olduğu bildirilmiştir(Winstock, 2013). Türkiye'de genel toplumda yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir ancak Sakarya İli Denetimli Serbestlik verilerine göre 2014 yılında 3 aylık dönem bakılan idrarda toksikolojik analizde 12/743 (%1.6) olarak bildirilmiştir(Tanyeri, 2017). Sentetik kannabinoid kullanımı ile ilgili epidemiyolojik veriler toksikolojik olarak tespitinin güçlüğü ve nispeten yeni bir madde olması nedeniyle yeterli değildir ancak vaka raporları ve madde kullanımına bağlı zehirlenme, ölüm olaylarına yol açma sıklığı ve esrara etki mekanizmasındaki benzerlik nedeniyle yaygınlaştığı ve esrar kullanıcılarının tercihi haline geldiği görülmektedir(Artuç, 2014). (Artuç vd, 2014). Bu bilgiler uyuşturucu madde

kullanımında esrar ve sentetik kannabinoidlerin en yaygın kullanılan ve genç nüfusu tehdit eden bir problem olduğunu göstermektedir.

### **2.1.6. Kannabinoid Bağımlılığının Etiyolojisi**

Bağımlılığın gelişiminde birçok etkenin bir arada rol oynadığı bilinmektedir. Madde etkisi kişiler arası farklılık gösterse de bağımlılık gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Maddenin ilk defa denenmesinde; ulaşılabilirlik, akran etkisi ve toplumsal kabul ana belirleyicilerdir. Ancak kişilik ve bireysel biyolojik farklılıklar gibi diğer faktörler; maddenin etkisinin nasıl algılandığı ve tekrarlanan madde kullanımının merkezi sinir sisteminde sebep olduğu değişikliklerin derecesi açısından muhtemelen daha önemlidir(Sadock B, 2014). (Sadock B, 2014).

Bağımlılık gelişiminde psikopatoloji ve bireysel faktörler daha önemli belirleyiciler olmakla birlikte toplumsal ve çevresel etmenler de madde kullanımının devam ettirilmesini etkilerler.

Psikolojik açıdan en çok kabul gören, maddenin psikiyatrik sorunlarda belirtileri azaltmak veya gidermek amacıyla kullanılmasıdır. Bu sorunlar arasında en sık gözlenen düşük benlik değeridir(Millman R.B., 1986).

Bağımlılık süreci sadece fizyolojik bağımlılık ve yoksunluk sendromu ile açıklanamaz. Her iki durumun tedavisinin sonrasında aradan uzun bir dönem geçtikten sonra bile hastalığın tekrarlama riski devam eder(Hyman, 2005). Kannabinoidler nükleus akumbens'te dopamin düzeyini arttırlar. Dopamin, isteğe ve eyleme yönelik hedefin hedonik özelliklerinden sorumludur ve bu yüzden de ödülle bağlantılı davranışı şekillendirir(Hyman, 2005). Ödüllendirici davranışlar zaman içinde artarak devam etme eğilimindedir. Ödülle bağlantılı ipuçları motivasyonu başlatır ya da güçlendirebilir. Bu durum ödülün elde edilmesini sağlayan davranışları aşırı öğrenilmiş hale getirir(Ş. S., 2008).

Kannabis kullanıcılarında bağımlılık gelişme riski kullanım sıklığı ile birlikte artma eğilimindedir. Her gün veya yoğun şekilde kannabis kullanımı olan kişilerde bağımlılık gelişme riskinin %20-50 arasında olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(Coffey et al., 2002).



Tarter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kannabisin bağımlılık yapıcı etkisi ile birlikte üç temel faktörün daha bağımlılık gelişiminde rolü olduğu belirtilmiştir. Bunlar: kalımsal özellikler, ailenin çocukla etkileşimi sonucu kazanılan özellikler ve aile dışındaki çevrenin özellikleridir(Tarter R., 2014).

Bağımlılıkta kalımsal faktörlerin multigenetik olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmaya göre kannabis bağımlılığı gelişiminde kalıtımın etkisi %40'ın üzerindedir. Birinci derece yakınları kannabis bağımlılığı tanısı almış olan bireylerde bağımlılık riski genel toplumdaki 5,8 kat daha yüksektir(Merikangas K. R. & J., 1998).

Çocukluk dönemindeki emosyonel, bilişsel ve davranışsal problemlerin madde bağımlılığı için yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çocukluk döneminde görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi ruhsal rahatsızlıkların ilerde madde bağımlılığı riskini artırdığı belirtilmiştir(Bidwell, Henry, Willcutt, Kinnear, & Ito, 2014; Clark D. B., 1996; Sihvola E., 2008).

### **2.1.7. Kannabinoidlerin Klinik Özellikleri**

Kannabis kullanımı ile ortaya çıkan etkiler akut ve kronik kullanımda ortaya çıkan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Kannabis, sigara olarak kullanılırsa etkisi 2-4 saat, oral olarak alınırsa 5-12 saat sürmektedir. Kannabis alındığında akut dönemde dış uyaranlara karşı duyarlılıkta artış, algılamada ayrıntıcılık olur. Renkler daha canlı ve parlak görünür, seslere karşı aşırı duyarlılık olur. Yer ve zaman algısı değişir; dakikalar saatler gibi gelebilir. Öfori, disinhibisyon, nadiren yanılısama ve varsanılar olabilir. Fiziksel olarak konjunktival hiperemi, iştah artışı, taşikardi ve ağız kuruluğu yapabilmektedir (U. A. Öztürk O., 2015).

Kannabinoidlerin yoğun ve kronik kullanımı psikoz gelişme riskini arttırabilmektedir. Kannabis ve psikoz arasındaki ilişki ile alakalı ilk hipotez kannabis kullanımının, kannabis kullanımı olmadığında ortaya çıkmayacak olan bir psikozu başlatması; ikinci hipotez ise duyarlı olan kişilerde zaten ortaya çıkmaya hazır psikotik bulguları açığa çıkarması ya da psikozu alevlendirmesidir(Ksir & Hart, 2016; Moore TH & Barnes TR, 2007).

Kannabis kullanımı, basit motor koordinasyondan; problem çözme, planlama, karar verme, organize etme, duygu ve düşünceleri kontrol etme, hatırlama gibi daha kompleks yürütücü işlemlere kadar bilişsel fonksiyonları her boyutta olumsuz etkileyebilmektedir. Kannabis kullanımının akut dönem bilişsel etkileri daha çok dikkat ve konsantrasyonda azalma; bilgi işleme sürecinde, inhibisyonda ve çalışma belleğinde bozulma; dürtüsellikte artış şeklinde iken kronik dönemde özellikle karar verme, planlama ve kavram oluşturmada bozulma belirgindir(Crean R.D. , 2011).

Kronik kannabis kullanımında görülen bir diğer durum kayıtsızlık, ilgisizlik hali olarak da tanımlanabilen amotivasyonel sendromdur. Klinik bulguları apati, dikkat ve ilgi kaybı, günlük rutin görevlerde işlevselliğin kaybı, uzun süreli bir işe konsantre olamama, amaca yönelik davranışlarda azalma, sosyal içe çekilme gibi belirtilerle karakterizedir. Özellikle yüksek doz ve hemen her gün kannabis kullanan erkek adölesan grubunda rastlanmaktadır(Arı M., 2015).

Kannabis kullanımının en ciddi potansiyel olumsuz etkisi, tütünde de mevcut aynı kanserojen hidrokarbonların solunmasından kaynaklanmaktadır. Bazı veriler ağır kannabis kullanıcılarının kronik solunum yolu hastalıkları ve akciğer kanseri için risk altında olduğunu göstermektedir. Ayrıca bazı raporlar, uzun süreli esrar kullanımının nöbet duyarlılığı artışı, serebral atrofi, doğumsal kusurlar, kromozomal hasar, immün reaktivite bozukluğu, testosteron konsantrasyonlarındaki değişimler ve regl döngüsünde düzensizlik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu bulgular ile kannabis kullanımı arasındaki ilişki belirsizdir(Sadock B, 2014).

### **2.1.8. Kannabis Entoksikasyonu**

Esrar diğer psikoaktif maddelere göre daha geniş güvenli doz aralığına sahiptir ve letal dozu bilinmemektedir. Kannabis entoksikasyonu nadiren ölümcüldür. Kannabis ürünlerinin tek seferde yüksek doz alınması ve THC' nin yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşması durumunda aşırı rahatlama hissi, zaman-mekan algısının yitilmesi, dokunma hissinde aşırı duyarlılaşma, renkleri daha canlı görme, metafiziksel ve öförik düşüncede artış, gülme krizleri, kısa süreli belleğin kaybolması, gözlerde kızarıklık, aşırı ağız kuruluğu ve taşikardi gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu

belirtilerin şiddeti doza ve kişinin metabolize etme düzeyine göre bireysel farklılıklar gösterebilir(Uzbay, 2015).

DSM-V'e Göre Esrar Esrikliği (Entoksikasyonu) için tanı ölçütleri şunlardır:

- A. Yakın bir geçmişte kenevir kullanmış olma.
- B. Kenevir kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, klinik açıdan önemli, sorunlu davranışsal ya da ruhsal değişkenler (örn. motor koordinasyon bozukluğu, öfori, kaygı, zamanın yavaşladığı duyumu, yargılama bozukluğu, toplumdandan uzaklaşma).
- C. Kenevir kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, aşağıdaki belirti ya da bulgulardan biri (ya da daha fazlası):
  1. Konjunktivalarda kızarıklık.
  2. Yeme isteğinin artması.
  3. Ağız kuruluğu.
  4. Taşikardi
- D. Bu belirtiler ya da bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde esrikliği de içinde olmak üzere başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz(Köroğlu, 2014).

### **2.1.9. Kannabis Yoksunluğu**

Kannabinoidler ve türevlerinin bağımlılık yaptığı iyi bilinmekle birlikte kannabinoid bağımlılarında fiziksel bağımlılığın gelişimi ve yoksunluk sendromu tartışmalı bir konu olmuştur. Esrar bağımlılarında bağımlılığın sürmesine sebep olan en önemli etkenler arasında yoksunluk belirtilerinin yaşanması ya da yaşanabileceği korkusu yer almaktadır ve esrar kullananlarda yoksunluk sendromu tanımlanmıştır(Uzbay, 2015). Esrarla ilişkili yoksunluk belirtileri DSM-IV tanı sisteminde bulunmamaktayken, 2013 yılında yayımlanan DSM-V' te kannabis yoksunluk belirtileri tanımlanmıştır. Ayrıca DSM-V kannabis tanımı içine etki mekanizmaları benzer olan sentetik kannabinoidleri de eklemiştir.

Esrar yoksunluğu sendromunun en genel belirtileri arasında öfke, agresif davranışlar, sinirlilik, anksiyete, iştah ya da kilo kaybı, huzursuzluk, ve uyku problemleri, garip rüyalar; daha az görülen belirtiler arasında moral bozukluğu, mide bulantısı, titreme ve terleme sayılabilir. Diğer madde yoksunluk sendromlarına benzer şekilde, semptomların çoğu yoksunluktan sonraki 24 saat içinde başlar, 2 ya da 3. gün pik yapar, yaklaşık 1 ila 2 hafta sürer(Budney, Vandrey, Hughes, Thostenson, & Bursac, 2008).

Esrar yoksunluğunun diğer bağımlılık yapıcı maddelere göre hafif geçmesinin en önemli nedeni delta-9-THC'nin eliminasyon yarı ömrünün alkol, kokain ve opioid gibi maddelere göre çok daha uzun olmasıdır. Ayrıca yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişinin yatkınlığı ve kullanım süresine bağlı bireysel farklılıklar gösterebilir(Brick J, 1998).

DSM V'te esrar yoksunluğu şu şekilde tanımlanmıştır:

- A) En az birkaç ay süresince, her gün ya da neredeyse her gün esrar kullanımının bırakılması.
- B) Esrar kullanımının bırakılmasının ardından, yaklaşık 1 hafta sonra aşağıdaki üç belirti ya da bulgunun gelişmesi:
  - 1. Kolay kızma, öfke ya da saldırganlık
  - 2. Sinirlilik ya da bunaltı
  - 3. Uyku sorunu
  - 4. Yeme isteğinde azalma ya da kilo verme
  - 5. Huzursuzluk
  - 6. Çökkün duygudurum
  - 7. Belirgin rahatsızlığa neden olan şu bedensel belirtilerden en az biri: karın ağrısı, sarsılma/ titremeler, terleme, ateş, ürperme ya da baş ağrısı
- C) Bu belirti ve bulgular klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden

olur. Yoksunluk semptomları 1-3. günde başlar. Tepe noktaya 2-6 günde ulaşır. Çoğu yoksunluk semptomu 4-14 gün sürer.

D) Bu belirtiler ve bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde eksikliği ya da yoksunluğu da dahil olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz(Köroğlu, 2014).

### **2.1.10. Kannabinoidlerin Tıbbi Kullanımı**

Kannabinoidler birçok hastalıkta semptomları iyileştirmek amacıyla kullanılmalarına karşın; psikotrop ve merkezi sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkileri sebebiyle klinik olarak kullanımları kısıtlı kalmaktadır. Kannabinoidler tıbbi olarak kronik ağrılı durumlarda, kemoterapiye eşlik eden bulantı-kusmada, AIDS hastalarına eşlik eden anoreksiyada ve multiple skleroza bağlı spastisitede kullanılmaktadır. Ayrıca uyku bozuklukları, anksiyete bozuklukları, şizofreni, post travmatik stres bozukluğu, glokom, huntington kore ve parkinson gibi hastalıklarda tıbbi olarak kannabinoid kullanımına ilişkin araştırmalar devam etmektedir(Ulugöl, 2018).

Günümüzde tıbbi tedavi için onay almış ve kullanılmakta olan kannabinoid içeren üç ilaç bulunmaktadır.Dronabinol ve nabilon olarak adlandırılan iki ilaç tamamen sentetik olup ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır, FDA onayı olmayan diğer ilaç nabixsimols ise Kanada ve Avrupa'daki birçok ülkede kullanılmaktadır.

Dronabinol, oral olarak kullanılan sentetik delta9-tetrahidrokannabinol'dür (THC)(Schrot & Hubbard, 2016). İlk önce 1985'te kanser kemoterapisine eşlik eden bulantı ve kusma için anti-emetik tedaviye yanıt vermeyen durumlarda, sonrasında 1992'de kilo kaybı eşlik eden AIDS hastalarında anoreksi tedavisi için FDA onayı almıştır(Ulugöl, 2018).

Nabilon, THC' nin sentetik analogu olup oral kapsül olarak kullanılmaktadır(Schrot & Hubbard, 2016). Kanser kemoterapisine eşlik eden ve konvansiyonel anti-emetiklere yanıt vermeyen bulantı- kusma için 1981 yılında FDA onayı almış, sonrasında piyasadan çekilmiş, 2006 yılında tekrar onay almıştır.

Nabiximols ise kannabidiol ve THC içeren; oromukozal sprey olarak kullanılan standardize bitki ekstresidir(Schrot & Hubbard, 2016). Multipl skleroza bağlı spastisitenin tedavisinde ikinci-sıra ilaç olarak kullanılmasına karşın, aynı zamanda multipl sklerozlu hastalarda nöropatik ağrı tedavisinde ve kanser hastalarında ağrı tedavisinde opioidlere yardımcı ilaç olarak kullanılabilir.

Kannabis bitkisi ve kannabinoidlerin yüzyıllardan beri ağrı tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Medikal marihuana kullanıcılarının diğer endikasyonlardan çok ağrı gidermek amacıyla bu ilaçları kullandıkları belirlenmiştir(Ilgen et al., 2013). Kanser ağrısı, migren, kemik ve eklem ağrıları, doğum sancıları ve menstrüel kramplar gibi pek çok ağrı türünde etkili olduğu bilinen kannabinoidlerin nöropatik ağrı tedavisinde de etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Nabiximols ile yapılan bir çalışmada 4 haftalık tedavi sonrasında multipl skleroz hastalarında santral nöropatik ağrının belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir(Rog, Nurmikko, Friede, & Young, 2005). Dronabinol ve nabilon nöropatik ağrı tedavisinde kullanım için onay almamışken, buna karşılık nabiximols multipl skleroza bağlı nöropatik ağrı ve kanser ağrılarında opioid tedavisine yardımcı ilaç olarak kullanılmak üzere birçok ülkede onay almıştır(Ulugöl, 2018). Çoğunlukla nöropatiye bağlı kronik ağrılı hastaların yer aldığı 28 randomize klinik araştırmanın değerlendirildiği bir metanalizde nöropatik ağrı ile kronik kanser ağrısına karşı kannabinoid kullanımının fayda sağladığı sonucuna varılmıştır(Whiting PF & M, 2015).

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların en sık görülen yan etkisi bulantı ve kusmadır. CB1 reseptörlerin aktivasyonunun kusmayı önlediği, THC ve kannabidiolün ise farklı mekanizmalar aracılığıyla bulantı ve kusmayı azalttığı bilinmektedir. 12 tanesi nabilon, 11 tanesi dronabinol ile yapılan 23 klinik araştırmanın özetlendiği Cochrane derlemesinde, birinci-sıra antiemetik ilaçlar içerisinde yer almasalar da kannabinoidlerin önemli alternatif ilaçlar olduğu belirtilmiştir(L. A. Smith, Azariah, Lavender, Stoner, & Bettiol, 2015).

Kannabis kullanıcıları iştah artışı tarif etmekle birlikte, THC ve diğer CB1 agonistlerinin de benzer etkilere sahip olduğu belirtilmektedir(Schrot & Hubbard, 2016). 7 randomize kontrollü klinik araştırmanın incelendiği Cochrane derlemesinde

kannabinoidlerin AİDS hastalarında kilo almayı sağladığına ilişkin bulgular olduğu belirtilmiştir(Lutge E.E., 2013).

Nabiximols, multiple skleroza bağlı spastisite tedavisinde henüz FDA onayı almamasına rağmen, başta Kanada ve çoğu Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır. Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından hazırlanan sistematik derlemede multipl skleroz, hareket bozuklukları ve epilepside medikal kannabinoid kullanımına ilişkin makaleler değerlendirilmiş, spastisite semptomlarını iyileştirme açısından oral kannabis ekstresinin etkili olduğu; dronabinol, nabilon ve nabiximolsün ise muhtemelen etkili olduğu belirtilmiştir(Koppel et al., 2014).

Curtis ve ark. araştırmalarında nabilonun Huntington hastalığında görülen koreyi iyileştirici etkilerinin olduğu tespit edilmiş ve nabilon bu etkisi ile Amerikan Nöroloji Akademisi'nin tedavi kılavuzuna girmiştir(Armstrong MJ, 2012).

#### **2.1.11. Sentetik Kannabinoidler**

Sentetik kannabinoidler daha bilinen adıyla bonzai son zamanlarda ülkemizdeki gençler arasında kullanımı gittikçe artan sentetik bağımlılık yapıcı maddelerdir. Esrarın aktif bileşeni olan delta-9-tetrahidrokannabinol ve JWH olarak adlandırılan sentetik maddelerin bitki yapraklarına püskürtülmesiyle oluşturulan karışımlardır. Bazen içerisine birçok başka uyarıcı ya da halüsinojen kimyasalın eklenmesiyle daha tehlikeli bir hale gelebilmektedir.

Sentetik kannabinoidler ilk defa 1960'lı yıllarda, kannabinoid sistem ile ilgili bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere sentezlenmiş ve HU koduyla adlandırılmıştır(R. Solimini, 2017). 1970'li yılların sonunda bir ilaç şirketi tarafından CP koduyla adlandırılan yeni sentetik kannabinoidler sentezlenmiş ve bunların JWH koduyla adlandırılan analogları Amerika'da John W. Huffman tarafından sentezlenmiştir. Şu anda piyasadaki sentetik kannabinoidler bu gruplardan türetilerek sentezlenmiştir(Musselman M.E., 2014).

Sentetik kannabinoidler; Amerika Birleşik Devletleri'nde "K2", Avrupa'da "Spice", ülkemizde ise "Bonzai", "Jamaika", " Skunk" gibi isimler ile

pazarlanmaktadır. Bu karışımların içerikleri ve dozajları belli olmadığından kullanıcılar için ciddi risk oluşturmaktadırlar(Evren C, 2013).

Sentetik kannabinoidler yapısal olarak  $\Delta 9$ -THC'e benzeyen ve aynı reseptörlere bağlanarak etki gösteren kimyasallardır.  $\Delta 9$ -THC' ye göre daha yüksek afinite ile kannabinoid reseptörlerine bağlanırlar ve metabolitleri farklı oranlarda agonist, antagonist veya ters agonist olarak biyolojik aktivite gösterirler.  $\Delta 9$ -THC kısmi CB1 reseptör agonisti iken, sentetik kannabinoidler ise tam CB1 reseptör agonisti olduğundan kannabinoid reseptörlerine daha yüksek afinite ile bağlanır(Castaneto M.S., 2014). Sentetik kannabinoidler kannabinoid reseptörlerine 2 ile 800 kat daha fazla affinite gösterirler. Bu yüzden etkisi daha uzun sürebilir ve ciddi yan etkiler oluşturabilirler. Kannabisin anksiyolitik ve antipsikotik etkilerine sebep olan olan kannabidiolleri içermedikleri gibi aksine psikozu indükledikleri düşünülmektedir(Musselman M.E., 2014).

Sentetik kannabinoidler, kullanan kişilerde farklı etkiler oluşturabilir. Bazı kişilerde kendinden geçme, aşırı sedasyon, hissizleşme, zaman ve mekan algısının bozulması gibi etkiler oluştururken bazı kişilerde ise ajitasyon, kendine ve çevreye zarar verme, görsel halüsinasyonlar, sanrılar gibi belirtiler ortaya çıkarabilir. Öte yandan sentetik kannabinoid kullanımı sonrası serebral iskemi, myokard infarktüs ve bunlara bağlı ölümler görülebilmektedir. Bunun sebebi ise içinde bulunan bazı maddelerin hipertansiyon ve taşikardiye sebep olarak ciddi ritim bozukluklarına neden olabilmesidir. Bir başka tehlike de tek başına kullanılan ve içeriği bilinen diğer maddelere göre daha hızlı ve daha şiddetli bağımlılık oluşturmasıdır. Bu yüzden tek seferlik denemeler bile bağımlılık gelişmesi açısından ciddi risk oluşturmaktadır. Ayrıca ilk denemeden sonra bile psikotik belirtiler, epilepsi nöbetleri ve panik ataklar ortaya çıkabilir. İlk kullanımla dahi ani ölüm riski mevcuttur. Bu nedenle günümüzde sentetik kanabinoidlerin kullanımı çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. (Uzbay, 2015).

New York Ruh Sağlığı Dairesi (Department of Health and Mental Hygiene, DOHMH) toksikasyon belirtilerini iki başlık altında toplamaktadır: 1) Hasta opiyat intoksikasyonundaki gibi aşırı halsiz olabilir. Letarji, konfüzyon, kusma, bradikardi, nöbet, solunum depresyonu, bilinç kaybı görülebilir. 2) Hasta fensiklidin



kullanımındaki gibi ajite olabilir, taşikardi, agresyon, halüsinasyonlar, paranoid sanrılar görülebilir((DOHMH), 2016). Hastaların çoğunda letarji; ajitasyon ve agresyona göre daha sık görülmektedir. Bu farklı etkilerin nedeni, kullanılan maddeye karşı oluşan kişisel hassasiyetlerdeki farklılıkların yanı sıra kullanılan maddenin içeriğindeki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir.

Sentetik kannabinoidlerin uzun süreli kullanımı, kronik kanabis kullanımında olduğu gibi bağımlılık sendromuna, yoksunluk belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara sebep olur(Vardakou I., 2010). Sentetik kannabinoidlere hızlı tolerans gelişmektedir ve bu yüksek bağımlılık potansiyeli ile ilişkili olabilir. Yoksunluk sendromunda; iç sıkıntısı, iritabilite, sinirlilik, tremor, yoğun terleme, madde aşermesi, bulantı, kabuslar, uykusuzluk, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve depresif duygudurum gibi belirtiler gözlenebilmektedir(Zimmermann et al., 2009).

İdrar testi sonucunun negatif olması sentetik kannabinoid kullanımını elimine etmez, çünkü çalışılan cihaz sentetik kannabinoidlerin her türünü analiz edemeyebilir. Kimyasal içeriği sürekli değiştirildiğinden dolayı riskleri ve yan etkileri tahmin edilememektedir.

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Ofisi'nin (UNODC) 2017 'de yayınladığı rapora göre, sentetik kannabinoidler yeni nesil psikoaktif maddeler içerisinde popüler olmakla birlikte, esrar kullanıcılarının yine de sentetik kannabinoidler yerine bitkisel esrarı tercih ettikleri bildirilmiş. Kullanıcılar, sentetik kannabinoidlerin toksik ve öldürücü etkileri hakkında daha bilgili olmasına rağmen, kullanımının sınırlanamayacağı düşünülmektedir(United Nations Office on Drugs and Crime & (UNODC), 2017).

Esrardan daha güçlü etkiye sahip olması, daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, standart madde testlerinden kurtulma ihtimalinin daha yüksek olması sentetik kannabinoidlerin kullanımının artmasına katkıda bulunmaktadır(Fattore & Fratta, 2011). Bu yüzden tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sentetik kannabinoidler denetimli serbestlik gibi adli durumlar ve bağımlılık tedavisi için potansiyel bir kriz olarak sayılabilir.

## 2.2. AGRESYON

### 2.2.1. Tanım

Agresyon yani Türkçe tabiriyle saldırganlık; bedensel ve ruhsal açıdan başkalarına zarar vermek amacıyla, kızgınlık, öfke ve nefret dolu yıkıcı davranış olarak tanımlanmaktadır(Abay E., 2000). Bazı kaynaklarda ise agresyon kişinin diğer bir kişiye, kendisine, bir hayvana ya da bir nesneye; niyet ederek ya da kaza ile fiziksel ya da psikolojik olarak zarar vermesine sebep olabilecek herhangi bir davranış olarak tanımlanır(H., 2005). Agresyon ilişkisel ya da finansal zarar verme gibi indirek olarak da ortaya çıkabilir(Baron R. A., 2004).

Buss ve Perry agresyonu; sözel agresyon, fiziksel agresyon, öfke ve düşmanlık olmak üzere 4 boyutta incelemiştir. Sözel agresyon ve fiziksel agresyon, başkalarına zarar verme ve yaralamayı içerir ve motor davranışı yansıtır. Öfke davranışın emosyonel ya da affektif yönüyle ilişkilidir, fizyolojik yanıtı ve agresyona hazırlanmayı içerir. Düşmanlık ise davranışın bilişsel yönüyle ilişkilidir, kötü niyet ve adaletsizlik duygularını içerir(Buss & Perry, 1992).

Bazı kaynaklarda agresyonun; dürtüsel agresyon ve tasarlanmış agresyon olarak iki kategoride ele alınabileceği belirtilmiştir(Ramírez J.M., 2006). Ancak tanım konusunda görüş birliği olmamakla birlikte dürtüsel agresyon yerine hostile, reaktif, kasıtlı, afektif, kontrolsüz, plansız, negatif ya da yıkıcı terimleri kullanılabilir. Reaktif agresyonda asıl amaç ve motivasyon bir başkasına zarar vermektir. Bu tip agresyonun provakasyon sonucu ortaya çıktığı, emosyonel olarak yüklü ve dürtüsel olduğu kabul edilir. Yani öfke ile ortaya çıkar ve davranışsal kontrolün kaybedilmesiyle karakterizedir(Ramírez J.M., 2006). Dürtüsel agresyon negatif duygular, kötü yaşam deneyimleri, öfke ve anksiyete ile tetiklenebilir(Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

Tasarlanmış agresyon ise kontrollü, planlı, gizli, yararlı, proaktif, saldırgan, pozitif ya da yapıcı agresyon olarak tanımlanmaktadır. Burada amaç birine zarar vermek değil; bir takım avantaj, fayda ya da ödül elde etmektir. Amaca yönelik olduğundan ortaya çıkması için bir provakasyona ya da öfke duygusuna gerek yoktur(Ramírez J.M., 2006).

### **2.2.2. Agresyonun Etyolojisi**

Agresyonun hem ortaya çıkma şekli hem de ortaya çıkmasına sebep olan etkenler konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bu görüşleri biyolojik, psikolojik ve sosyal olmak üzere üç başlık altında toplayabiliriz.

#### **2.2.2.1. Biyolojik Kuramlar**

İnsanda agresyona neden olan biyolojik kuramları; evrimsel biyoloji, genetik, hormonlar, nörotransmitterler, nöroanatomi, alkol ve uyuşturucu maddeler, travma, nöropsikiyatrik hastalıklar, prenatal dönem ve doğum komplikasyonları gibi başlıklar olarak sıralayabiliriz.

##### **2.2.2.1.1. Evrimsel Biyoloji ve Genetik**

Evrimsel biyoloji görüşüne göre agresyon; zaman içinde kazanılmış bir davranış biçimidir. Bilindiği gibi insanlar da hayvanlar gibi temel ihtiyaçlarının ve kaynaklarının tehdit altında olduğunu algıladıklarında genellikle saldırganlık davranışı gösterebilirler. Hayvan ve insan davranışlarında; rekabet, bulunduğu yere hakimiyet kurmak, saldırganlık, neslin devamını sağlamak, erkek dişi farklılıkları gibi birçok benzerliğin bulunduğu araştırmalarda ortaya konmuştur. Bu araştırmalardan hareketle saldırganlığın amacının hem hakimiyeti artırma hem de rekabet edenleri yok etme olduğu belirtilmiştir(A., 1995).

Literatürde genetik yapı ve agresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada saldırgan davranışlar üzerindeki genetik etkinin oranının %37-57 olduğu ileri sürülmüş(Yeh, Coccaro, & Jacobson, 2010). Dopaminerjik sistemi düzenleyen genlerden dopamin reseptör geni DRD4 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile, DRD2 madde kötüye kullanımı ve disinhibisyon ile, DRD3'ün polimorfizmi ise dürtüsellik ile ilişkili bulunmuş(Retz, Rosler, Supprian, Retz-Junginger, & Thome, 2003; Tuvblad & Baker, 2011).

Nitrik oksit sentetaz (NOS1) ve triptofan hidroksilaz 1 ve 2 (TPH1 ve TPH2) genleri agresyon ve dürtüsellikte rol oynamaktadırlar. Epigenetik mekanizmalar prenatal tütün maruziyeti, prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal depresyon, paternal antisosyal davranış öyküsü gibi agresyonla ilişkili çevresel faktörlerle etkileşerek kişinin erişkin yaşamdaki davranış örüntüsüne katkıda bulunabilirler.

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve reseptörü TrkB ile ilişkili genler ve nörotrofinlerle ilişkili hücre içi “siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı bağlayıcı protein” (CREB) transkripsiyonu ve ilişkili genler de agresyonla ilişkilendirilmektedir. (Archer, Oscar-Berman, Blum, & Gold, 2012).

#### **2.2.2.1.2. Hormonlar**

Hormonlar ve agresyon arasındaki ilişkiyi araştıran birtakım çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Vazopressin saldırganlık ve yakınlık davranışı ile ilişkili bir nöropeptiddir. Kişilik patolojisi olan hastalarda saldırganlık davranışı öyküsü ile BOS vazopressin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir(Siever, 2008)

Oksitosin; bağlanma, güven ve yakınlık davranışı ile ilişkili bir hormondur. Oksitosin düzeyindeki azalma; güvensizlik, korku, hostilite gibi duygulara dolayısıyla saldırgan davranışın ortaya çıkmasına neden olmaktadır(Siever, 2008). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BOS oksitosin düzeyi ile yaşam boyu saldırganlık arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir(Yanowitch & Coccaro, 2011).

Opioid sistem ise özellikle kendine yönelik agresyon ile ilişkilidir. Metenkefalin artışı self mutilasyon ile ilişkilidir. Borderline kişilik bozukluğu hastalarında kendine yönelik zarar verici davranışın azalmış endojen opioid konsantrasyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(Siever, 2008).

Testosteron ve diğer steroid yapıdaki hormonlar agresyonu tetikleyebilir ve sosyal agresyonla ilişkili cevabı arttırabilir(Siever, 2008). Stres tepkisi ve stres yanıtında rol oynayan genler agresyonla ilişkili olabilir(Craig, 2007). Stres yanıtını düzenleyen primer nöroendokrin sistem olan hipotalamopitüiter aksın (HPA) aktivite düzeyi, kortizol seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenebilir. Davranış bozukluğu olan erkeklerde tükrük kortizol seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır(van Bokhoven et al., 2005). Agresyon eğilimi yalnızca kortizol ile açıklanamaz. Kortikosteroid hormonlardan bir diğeri olan testosteron ve kortizolün arasındaki etkileşim ve bu hormonların birbirine oranlarının da saldırganlıkta rol oynadığı söylenebilir(Terburg, Morgan, & van Honk, 2009). Düşük kortizol seviyeleri ve testosteron/kortizol oranının artışının öfke, düşmanlık, sözel ve fiziksel saldırganlık ile korele olduğu

gösterilmiştir. Yüksek testosteron ve düşük kortizol düzeyleri azalmış dürtü kontrolü sebebiyle agresyon eğilimine sebep olmaktadır(Hermans, Ramsey, & van Honk, 2008).

Testosteron ile yapılan çok sayıda araştırmada testosteron düzeyi ile agresyonun pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülen saldırganlık ve ilişkili durumlardan testosteronun sorumlu olabileceği belirtilmiştir(Brown et al., 2008). Trainor ve arkadaşları, testosteron düzeyi ve agresyon arasındaki ilişkinin amigdaladaki aromataz aktivitesiyle bağlantılı olabileceği görüşünü savunmaktadırlar. Testosteron, santral sinir sisteminde aromataz enzimi ile östrojene dönüşür, amigdala ve hipotalamustaki östrojen reseptörlerinin aktivite artışı zayıf agresyon ile ilişkilidir(Trainor B.C., 2006). Yüksek BOS testosteron ve düşük BOS serotonin düzeyleri agresyonun şiddetini arttırmaktadır. Testosteron yüksekliği rekabete dayalı agresyon ile ilişkiliyken, düşük serotonin düzeyleri ileri düzeyde saldırganlıkla ilişkilidir(Higley et al., 1996).

Yüksek testosteron düzeyleri üstünlük arama davranışı ile ilişkili olup bu durum engellendiğinde serotonin devreye girer. Düşük serotonin düzeyi kişiyi engellenme karşısında yoğun emosyonel tepki ile agresyona yöneltebilir(Birger et al., 2003). Hipotalamus ve amigdaladaki testosteron etkisi ve düşük serotonin düzeylerinin saldırganlığı arttırdığı düşünülmektedir(Coccaro et al., 1997).

Agresyonla ilişkisi son zamanlarda araştırılmaya başlanan bir diğer hormon da ghrelindir. Yapılan bir kemirgen deneyinde farelere ghrelinin yıkımından sorumlu olan bütiril kolinesteraz enzimi verilmesi ghrelin düzeylerinde azalmaya neden olmuş ve buna bağlı olarak farelerde stres kaynaklı saldırganlığın azaldığı görülmüş(S. Brimijoin, Gao, Geng, & Chen, 2018). Ayrıca ghrelinin HPA ile etkileşerek strese bağlı davranışları modüle edebileceği gösterilmiş(Bali & Jaggi, 2016).

#### **2.2.2.1.3. Nörotransmitterler**

Serotonin, anterior singulat korteks ve orbitofrontal kortekste 5-HT2 reseptörleri üzerinden etki göstererek saldırgan davranışı baskılar. Prefrontal kortekste serotonerjik uyarımda azalma, agresyon konusunda disinhibisyona sebep olur (Siever, 2008). Agresif özellikler gösteren kişilik bozukluklarında, şiddet içeren

suisid girişimi olan olgularda düşük 5-HIAA konsantrasyonları ve SSRI' ların dürtüsel saldırganlığı baskıladığını gösteren çalışmalar bu durumu desteklemektedir(Pavlov et al., 2012; Siever, 2008).

Mezokortikolimbik dopamin yolağı saldırgan davranışın gelişiminde rol oynar. Çalışmalar, prefrontal korteks ve nucleus accumbenste dopamin artışının sadece saldırgan atağın gelişiminde değil aynı zamanda saldırıya karşı gösterilen savunucu ya da boyun eğici tepkilerde de rol oynadığını göstermektedir(Siever, 2008).

Stres hormonu olan noradrenalin, adrenalin ile birlikte "savaş ya da kaç" yanıtında rol oynar. Siever ve Davis'in 1991 yılında yaptıkları çalışmada, artmış noradrenerjik aktivite irritabilite ve saldırganlığa yol açarken, düşük noradrenerjik aktivitenin ise kendine yönelik saldırganlığa sebep olabileceği belirtilmiş(Yanowitch & Coccaro, 2011). Merkezi sinir sisteminde katekolamin katabolizmasında COMT ve MAO-A olmak üzere iki enzim rol oynamaktadır. Katekolaminerjik aktivitenin artışının agresyona sebep olduğu düşünülürse, MAO-A ve COMT enzimlerinin aktivitesinin azalması indirekt olarak agresyonu arttırabilir(de Almeida, Ferrari, Parmigiani, & Miczek, 2005).

Merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri GABA'dır. Serotonerjik tonusun düzenlenmesinde rol oynayan GABA-A reseptörlerinin kortikolimbik projeksiyon alanındaki artmış aktivasyonu agresif davranışın artışına sebep olan nörobiyolojik mekanizmalardan biri olabilir(Yanowitch & Coccaro, 2011). Benzodiazepinler, barbitüratlar, alkol gibi GABA-A reseptörlerinin allosterik modülatörleri düşük dozda agresif davranışı arttırırken, yüksek dozlarda agresif davranışı azaltırlar(Klaus A., 2006). Aynı zamanda agresyonu arttıran nörobiyolojik mekanizmalardan birinin dorsal raphe nucleusundaki 5-HT nöron aktivitesinin presinaptik GABA-B reseptörleri tarafından inhibisyonu olabileceği gösterilmiş(Takahashi, Shimamoto, Boyson, DeBold, & Miczek, 2010).

Glutamat, merkezi sinir sisteminde ana eksitator nörotransmitter olup glutamaterjik ve GABAerjik sistemler arasındaki dengesizlik, subkortikal limbik bölgede aktivite artışına neden olmaktadır. Glutamaterjik aktivasyon artışı ve GABA-

A reseptörlerindeki azalmış aktivasyon agresif davranışı arttırabilmektedir(Siever, 2008).

#### **2.2.2.1.4. Nöroanatomi**

İnsanda saldırganlıkla ilişkili beyin yapıları amigdala, limbik sistem ve temporal lobdur. Dürtüsel davranışların kontrolünde ve inhibisyonunda ise prefrontal ve orbitomediyal korteks görevlidir(Abay E., 2000).

Prefrontal korteksin agresyondaki kritik rolü, bu bölgenin hasarıyla birlikte disinhibe saldırgan davranışların ortaya çıkmasıyla fark edilmiştir. Prefrontal bölgeyi etkileyen travma, tümör veya metabolik bozukluklarda saldırgan davranış ortaya çıkabilmektedir(Siever, 2008). Temporal lob, agresyon ve şiddete davranışında rol oynayan beyin bölgelerinden biridir. Temporal bölgede yer alan lezyonlarda saldırgan davranış görülebilmektedir. Ayrıca temporal lob epilepsilerinde de subakut postiktal saldırganlık görülebilir(Siever, 2008).

Dürtüsel agresyon ve şiddet davranışında bir diğer önemli beyin bölgesi limbik sistemdir. Bu sistemde artmış aktivasyon, öfke ve saldırganlığın disinhibisyonuna sebep olur. Ayrıca antisosyal ve şiddet eğilimi olan bireylerde hipotalamik fonksiyon anormallikleri gösterilmiştir(Siever, 2008).

İnsanlarda dürtüsel saldırganlığı ortaya çıkaran mekanizmaların analizi ile, saldırganlık ve anksiyete arasında amigdala, anterior singulat korteks ve prefrontal korteks bölgeleri arasında düzenlenen bir ilişkinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur(Pavlov et al., 2012). Amigdala; savunma, kaçınma ve saldırganlık davranışını başlatan nöral mekanizmaların kontrolünden sorumludur. Amigdaladaki aşırı reaktivasyon yetersiz prefrontal kontrol ile birlikte saldırgan davranışı arttırabilmektedir(Pavlov et al., 2012).

Emosyonel kontrolden sorumlu bölgeler yani amigdala, anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteksin disfonksiyonu, agresyon ve şiddet davranışının sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır(Davidson, Putnam, & Larson, 2000).

### **2.2.2.1.5. Alkol ve Uyuşturucu Maddeler**

Agresyon, madde bağımlılığı ve antisosyal davranışların ilişkili olduğu gösterilmiştir(Muntaner C., 1990). Alkol ve madde bağımlılarında agresyonu araştıran çalışmalarda madde bağımlılarındaki agresyon düzeyinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(Bacskai, Czobor, & Gerevich, 2011; Roozen, van der Kroft, van Marle, & Franken, 2011). Ancak aralarındaki neden sonuç ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Agresyonun madde bağımlılığına yatkınlık oluşturması ya da madde kullanımının agresyona yol açması şeklinde tek yönlü bir ilişki olabileceği gibi her iki olasılığın da birbirini pekiştirdiği çift yönlü bir ilişki olabileceği de düşünülmektedir(Bacskai et al., 2011).

Kannabinoid kullanımı ile anormal saldırganlık arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Düşük dozda esrarın saldırganlığı hafifçe artırabileceği; orta ve yüksek dozlarda ise insanlarda agresif davranışları baskılayabileceği konusunda genel bir fikir birliği oluşmuştur. Ancak artan kanıtlar, uzun süreli kannabis kullanımından sonra görülen yoksunluğu saldırganlık artışı ile ilişkilendirmektedir(Rodríguez-Arias, Miñarro, Arenas, & Aguilar, 2016).

### **2.2.2.2. Psikososyal Kuramlar**

#### **2.2.2.2.1. Psikodinamik Kuram**

1920'den önce insanlarda cinsel ve ego dürtüleri gibi iki temel dürtüden bahseden Freud, bu dürtülerin doyumunun engellenmesiyle saldırganlığın ortaya çıktığını savunmuştur. 1920'den sonra ise temel olarak ölüm ve yaşam dürtülerinden söz eden Freud; yaşam dürtüsünün yani varlığını devam ettirme mücadelesi, iktidar arayışı ve nesneyi ele geçirme arzusunun somut bir ölüm ve öldürme arzusu olmadığını ifade etmiştir. Saldırganlığın ise bu arayışın önüne çıkan engellere yönelik ve tepkisel olduğunu ifade etmiştir(Freud S., 2001; Kaptanoğlu C., 2012).

Laplanche ve Pontalis ise saldırganlığı; gerçekte veya düşlemede diğer insanlara zarar vermeye, aşağılamaya, engellemeye yönelik eğilimler kümesi olarak



tanımlar. Laplanche'a göre saldırganlık yalnızca şiddet davranışı veya yıkıcı motor eylem ile kendini göstermek zorunda değildir(Kaptanoğlu C., 2012).

Melanie Klein ise saldırganlığın insanın doğuştan gelen temel içgüdülerinden biri olduğunu ileri sürmüştür. Saldırganlığın; hasetin, yıkıcı güdülerin, oral ve anal sadistik ifadesi olduğunu söylemiştir. Bünyesel bir temeli olduğunu ve yaşamın başından beri etkili olduğunu savunmuştur(Klein M., 2008).

Ego psikolojisinin kurucularından Heinz Hartmann ise saldırganlığı; haksızlık sonucunda gelişen fizyolojik tepki olarak ifade eder. Bağlanma kuramını geliştiren John Bowlby'ye göre ise güvensiz bağlanmanın sonuçlarından biri olan saldırganlık davranışı, nesne kaybına bağlı oluşan acıya verilen bir tepkidir(Kaptanoğlu C., 2012).

Kendilik psikolojisi kuramının kurucusu Heinz Kohut'a göre saldırganlığın, kendilik nesnesinin, çocuğun aynalanma ihtiyacını karşılamaındaki yetersizliğe sekonder ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür(Kaptanoğlu C., 2012).

#### **2.2.2.2.2. Engellenme - Saldırganlık Hipotezi**

Bu hipoteze göre saldırganlık doğuştan gelen bir dürtü ya da iç güdü değildir. Saldırganlık engellenmeden kaynaklanan bir dürtüdür. Bu hipotez üç temel varsayım üzerine kurulmuştur. İlk varsayım, tüm engellenmelerin saldırganlığa yol açacağıdır. İkincisi, tüm saldırganlıkların engellenmelerden kaynaklandığı, üçüncü varsayım ise engellenme ile ortaya çıkan gerginliğin, saldırganlık davranışıyla ifade edildiğinde azalacağıdır. Yani kişi öfkesini ifade edebilirse, daha sonraları daha düşük düzeyde saldırganlık gösterebilir fikrini ileri sürmektedir(Atkinson L.R., 1995).

#### **2.2.2.2.3. Sosyal Öğrenme Kuramı**

Sosyal öğrenme kuramı, saldırgan davranışın gelişimini, insanı saldırgan davranışa neyin yönelttiğini ve bu davranışı devam ettirenin ne olduğunu açıklamaya çalışmıştır. Bu kuram engellenme hipotezinin aksine, bireylerde engellenme sonrası davranış farklılıklarının olabileceğini belirtmektedir. Davranışlar, kişiye dışardan gelen duygusal uyarılar sonucunda ortaya çıkar ve stresle baş etmek amacıyla öğrenilmiştir(Pervin L.A., 1999).

Bu kurama göre agresyon sonradan kazanılan bir davranış biçimidir. Bu davranış biçimi edimsel koşullanma, taklit ve özdeşleşme gibi öğrenme kavramlarıyla açıklanmaktadır. Edimsel koşullanmada, ödül ve ceza önemlidir. Ödüllendirilen ya da onaylanan agresif davranışların sürdürülme olasılığı yüksektir. Agresif davranışın ardından gelen pekiştirme amaç haline gelerek, agresif davranışın araç olarak kullanılmasına ve devam ettirilmesine neden olabilmektedir. Agresif davranışlar ödül ve ceza etkileşimi içerisinde belirlenmektedir. Agresif olmayan davranışlar ödüllendirilir ve agresif davranışlar cezalandırılırsa agresif davranışlarda azalma eğilimi görülmektedir(Arkanoc S., 1992).

Sosyal açıdan bakıldığında; yoksulluk, düşük sosyal statü, sosyal yoksunluk, sosyal ilişkilerin bozulması, azınlık olma saldırgan davranış ve şiddet suçu ile ilişkilidir. Bu durum genel popülasyon ve majör psikiyatrik hastalıklarda da aynıdır(Tarter et al., 2002) Gelişimsel faktörler de agresyon ve şiddet davranışının ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Çocukluk çağında maruz kalınan ihmal, istismar ve hatta aile bireylerinden birinin şiddet görmesine tanıklık etme agresyon ve şiddet davranışının gelişimini etkilemektedir(Harford T.C., 2014).

### **2.2.3. Agresyon ve Madde Bağımlılığı**

Alkol ve madde bağımlılarında agresyonu araştıran çalışmalarda, normal popülasyona göre agresyon düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(Bacscai et al., 2011). Kötüye kullanılan maddeler ile agresyon ve şiddet arasındaki ilişki madde bağımlılığının yaygınlaşması ile birlikte dikkat çekmektedir. Bağımlılık yapıcı maddelerin kişide agresyonu ortaya çıkarması tek bir etkiden ziyade birkaç faktörün bir araya gelmesiyle oluşan çok yönlü ve karmaşık bir etkinin sonucu olabilir. Bunlar madde intoksikasyonu gibi direkt farmakolojik etkiler ya da maddenin kronik kullanımı sonucu oluşan nörotoksik etkiler veya madde yoksunluğuna bağlı etkiler olarak sıralanabilir(Hoaken & Stewart, 2003). Farmakolojik etkilerden biri, uyarılma ve ödül mekanizması sonucu psikomotor sistemde meydana gelen değişikliklerdir. Psikomotor uyarıcılar maddeye ulaşma, heyecan arama veya saldırıya geçme gibi motor davranışları artırır. Bu riskli davranışların artışı kişide şiddetin ortaya çıkmasına zemin hazırlar(Hoaken & Stewart, 2003).

Diğer bir farmakolojik etki de, kötüye kullanılan bazı maddelerin inhibe edici mekanizmaları bozarak saldırgan davranışın oluşma ihtimalini arttırması olabilir. Bazı maddeler, ağrı duyarlılığını arttırarak ya da azaltarak saldırgan davranışların ihtimalini arttırabilmektedir. Ağrı duyarlılığı azalırsa kişi provokatif bir etkileşim ile saldırganlığa başvurabilir ya da aksine artarsa savunmacı bir tutumla saldırgan davranış gösterebilir(Hoaken & Stewart, 2003).

Bağımlılık yapıcı maddeler; planlama, davranışsal strateji geliştirme, amaca yönelik davranışın başlatılması ve sürdürülmesi gibi bilişsel işlevler üzerinde de etki göstermektedirler. Bu da madde bağımlılarının agresyon davranışının ortaya çıkmasındaki süreçte etkili olabilir(Hoaken & Stewart, 2003).

Kullanılan maddenin türünün agresyon düzeyiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak için yapılan bir çalışmada esrar bağımlıları, alkol bağımlıları, eroin bağımlıları ve kontrol grubu kıyaslanmış. Tüm gruplarda Buss Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ) toplam puanı ve alt ölçek puanları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Alkol ve eroin bağımlıları arasında anlamlı fark saptanmazken esrar bağımlılarının diğer gruplarla kıyaslandığında daha düşük BPAÖ puanlarının olduğu bildirilmiş. Alkol bağımlılarının yatarak tedavi gören hastalardan, eroin bağımlılarının ise ayaktan tedavi gören hastalardan oluşması, gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının dengesiz olması alkol ve eroin bağımlıları arasında anlamlı farklılık saptanmamasına sebep olmuş olabileceği öne sürülmüştür. Esrar bağımlılarında agresyon düzeyinin daha düşük olmasının sebebinin ise maddenin farklı psikofarmakolojik ve davranışsal özellikleri olmasıyla alakalı olabileceği bildirilmiş(Bacsikai et al., 2011). Başka bir çalışmada ise alkol psikoaktif maddeler içerisinde, davranışsal kontrolü azaltan ve agresif davranışı ortaya çıkaran en güçlü ajan olarak gösterilmiş(Heinz, Beck, Meyer-Lindenberg, Sterzer, & Heinz, 2011).

#### **2.2.4. Agresyon ve Kannabis**

Esrarın temel psikoaktif komponenti olan THC' nin düşük dozlarda agresif davranışı arttırdığı, orta ve yüksek dozlarda ise agresif davranışı baskıladığı, hatta agresyonu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Orta dozlarda plaseboya göre sözel

saldırıcılığı ve iritabiliteyi azalttığı gösterilmiştir(Hoaken & Stewart, 2003). 2005'te Milani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orta dozlarda esrar ve birlikte ekstazi kullanımının, ekstazi ile tetiklenen somatik belirtileri ve saldırgan davranışı maskeleyiği öne sürülmüştür(Milani R.M., 2005).

Esrar ile agresyonun en çok ilişkili olduğu yegane durum esrar yoksunluk sendromudur. Özellikle yoksunluğun ilk haftası, agresif davranışlar ve şiddet açısından en fazla riske sahip dönemdir. Pek çok çalışmada yoksunluk sendromu sırasında öfke ve agresyonun görüldüğü gözlenmiştir(Vandrey R.G., 2008).

Smith ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada, esrar kullanıcılarından geçmişinde saldırganlık öyküsü olanlarda daha yüksek agresyon skorları saptanmıştır. Geçmişinde saldırganlık öyküsü olmayanlarda ise yoksunluk döneminde agresyon ile yoksunluk arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir(Smith P.H., 2013).

Esrar bağımlılarında depresyon ve agresyonun kendi kendine tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada, şiddet davranışının kontrolünde sorun yaşayan bağımlıların; şüpheciliği, saldırganlığı azaltmak ve rahatlamak için esrar kullandıkları saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların intoksikasyon ile birlikte agresif davranış gösterdikleri saptanmıştır(Arendt et al., 2007).

Kouri ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada yoksunluk döneminde bulunan kronik esrar kullanıcılarında 0, 1, 3, 7 ve 28. günlerde agresyon düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların 3. ve 7. günlerde agresyon düzeyinin daha yüksek olduğu, 28. günde ise agresyon düzeyinin yoksunluk döneminden önceki düzeye döndüğü saptanmıştır(Kouri, Pope, & Lukas, 1999).

2016 yılında yapılan alkol intoksikasyonu ve esrar intoksikasyonu sırasında maruz kalınan agresyona verilen agresif yanıtın karşılaştırıldığı bir çalışmada; akut alkol intoksikasyonunun maruz kalınan agresyon sonrası agresyon davranışını arttırdığı, esrar intoksikasyonunun ise tam tersi agresyon davranışını azalttığı gösterilmiştir(E. B. De Sousa Fernandes Perna, 2016).

Kannabinoidler, CB1 reseptörü olarak adlandırılan ve presinaptik olarak yerleştirilmiş bir G-proteine bağlı reseptöre etki eder. Hayvan çalışmalarında CB1

reseptörünün agresif davranışın kontrolündeki rolü olduğu gösterilmiştir(Rodriguez-Arias et al., 2013). Kannabis ile ilişkili saldırganlığın modülasyonunda 5-HT2B reseptörlerinin rolü olabileceği gösterilmiştir(Montalvo-Ortiz et al., 2018).

### 2.3. AŞERME

Aşerme; şiddetli arzu veya patolojik iştah, yani kontrol edilemeyen madde kullanma arzudur. Aşerme, ödüllendirici bir nesne veya deneyim için duyulan yoğun istek olarak tanımlanır ve bağımlılığın etiolojisinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir(Wise, 1988).

Aşerme yani craving DSM-V’ te “madde kullanmaya yönelik güçlü bir istek ya da dürtü” şeklinde tanımlanmış ve madde kullanım bozuklukları için tanı ölçütü olarak eklenmiştir(Hasin D.S., 2013). Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (ICD-10) ise aşermeyi “madde kullanmak için duyulan güçlü kompulsif arzu ya da niyet” olarak tanımlamakta ve aşermeyi alkol ya da diğer maddelere bağımlılık için opsiyonel tanı ölçütü olarak kabul etmektedir(U. B. Öztürk O., 1992).

Aşerme; biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörleri içeren çok boyutlu bir kavramdır(DiClemente, Bellino, & Neavins, 1999). Aşerme tatmin edilmediği zaman yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, saldırganlık, anksiyete ve depresyon gibi fiziksel ve psikolojik rahatsızlığı provoke edebilen bir durumdur(Addolorato, Leggio, Abenavoli, & Gasbarrini, 2005).

Deneysel ve uygulamalı araştırmalar, madde kullanıcılarında aşermenin; madde kullanımına devam edilmesi, artan bağımlılık riski ve madde yoksunluğunun ardından artan relaps riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir(Robinson & Berridge, 1993).

Aşermenin genellikle davranışsal öğrenme ve psikoaktif maddenin oluşturduğu nörobiyolojik etki ile geliştiği düşünülmektedir.(Skinner & Aubin, 2010).

Wright, Beck, Newman ve Liese 1993 yılında yayınladıkları bir çalışmada Marlatt ve Gordon’ un teorisine dayanarak 4 tip aşerme tanımlamışlardır:

- 1) Yoksunluk belirtilerine cevap olarak aşerme
- 2) Haz alma arzusunun cevap olarak aşerme
- 3) Memnuniyetin azalmasına cevap olarak aşerme

- 4) Hatırlatıcılara koşullu cevap olarak aşerme(Wright, Beck, Newman, & Liese, 1993)

Maddenin ödüllendirici etkisi ve ortamdaki uyaranlar Pavlovian şartlandırma yoluyla ilişkilendirildiğinde, uyaranlar daha sonrasında koşullandırılmış yanıtı ortaya çıkarabilir. Maddenin etkisinin beklentisi, maddenin kendisinin kullanılmadığı durumlarda bile tetiklenebilir. Bu beklenti durumu madde kullanımına olan isteği motive eden, ipucu kaynaklı aşerme olarak adlandırılır(Drummond, 2000a).

Madde kullanımı için artmış uyum kompulsif madde kullanımına dönüşmektedir. Bu modele göre madde olmadan da madde isteği ortaya çıkmaktadır(Modell, Glaser, Mountz, Schmaltz, & Cyr, 1992).

Bazı çalışmalarda dürtüsellik ve yenilik arayışının aşermenin belirleyicisi olabileceği gösterilmiştir(Zilberman M.L., 2003). Bununla birlikte aşermenin bağımlılığın tedavisinde önemli bir yeri olabilir. Yapılan çalışmalarda aşerme özellikle tedavi sonrası erken dönemde depresme ihtimali ile ilişkili bulunmuştur(Anton, Moak, & Latham, 1996).

### **2.3.1. Aşermenin Fizyopatolojisi**

Endokannabinoid sistemin, özellikle de her yerde bulunan kannabinoid 1 reseptörlerinin (CB1) ödül yollarında anahtar rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur(Cooper & Haney, 2008). CB1 reseptörleri, ventral tegmental alan (VTA) ve nüklus accumbensin de (NAc) dahil olduğu ödül nöral devrelerindeki önemli bölgelerde yer alan dopaminerjik nöronlarda bulunur(Fattore, Fadda, Spano, Pistis, & Fratta, 2008).

Kannabinoidlerin NAc üzerindeki doğrudan etkisi, NAc'de bulunan CB1 reseptörlerine bağlanması sonucu striatum ve NAc'de dopamin salınımını arttırması şeklindedir(Bossong et al., 2009). Bununla birlikte, VTA'daki dopaminerjik nöronların kannabinoidler aracılığıyla GABA ve glutamat sistemleri ile etkileşimi sayesinde dolaylı olarak uyarılması için daha fazla kanıt bulunmaktadır. Anandamid gibi CB1 agonistlerinin uygulanmasının, özellikle dopamin açısından zengin ventral tegmental alanda mezolimbik dopamin nöronlarının ateşlenmesinin artmasına yol açtığı bilinmektedir(Gessa, Melis, Muntoni, & Diana, 1998; Solinas, Justinova,

Goldberg, & Tanda, 2006). Kannabinoidlerin, dopaminerjik nöronlar üzerinde sonlanan GABA nöronları üzerindeki disinhibitör etkisi ile dopaminerjik nöronlarda ateşlemeyi sağladığı ileri sürülmektedir(Cheer, Kendall, & Marsden, 2000). Kanabinoidler ayrıca ventral tegmental bölgedeki glutamaterjik sisteme etki ederek dopamin ateşini artırabilir(Melis M., 2004). Kannabinoidlerin ödül sistemleri üzerindeki dolaylı etkisinin glutamat ve GABA sistemleri yoluyla VTA'daki DA etkileşiminden kaynaklandığını gösteren kanıtlar olmakla birlikte, daha karmaşık sistemler de devreye girebilir. VTA 'dan nucleus accumbense kadar dopamin nörotransmisyonu için çoklu yolların olduğu düşünülebilir(Filbey & DeWitt, 2012).

Esrarla ilgili ipuçları esrarın kendisine verilen cevaba benzer şekilde artmış aşermeye yol açabilir. Bu nedenle, ödül nöral devresi içindeki mekanizmaların benzer şekilde esrar ipuçlarına verilen cevabın temelini oluşturması beklenmektedir(Filbey & DeWitt, 2012). Yapılan görüntüleme çalışmalarında, ödül devresi içindeki bölgelerin, esrar aşermesinin gelişimi için temel oluşturduğu düşünülmektedir(Filbey, Schacht, Myers, Chavez, & Hutchison, 2009).

2009 yılında yapılan dokusal ipucunun kullanılarak aşermenin oluşturulduğu bir nörogörüntüleme çalışmasında beyinde ventral tegmental alan, amygdala, orbitofrontal korteks, nucleus accumbens ve insula bölgelerinde aktivasyon artışı olduğu gösterilmiştir. Tüm bu alanların aşerme duygusu için ventral tegmental alanla birlikte dopaminerjik projeksiyonlara yol açan bir döngü oluşturabileceği öne sürülmüştür(Filbey et al., 2009). Görsel ipuçlarının kullanılarak aşermenin oluşturulduğu başka bir nörogörüntüleme çalışmasında ise beyinde amygdala, insula, dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat korteks bölgelerinde aktivasyon olduğu gösterilmiştir(Cousijn et al., 2012).

### **2.3.2. Koşullanma teorileri**

Koşullanma modeline göre madde kullanımını hatırlatan işaretler, olumlu (haz alma) ve olumsuz pekiştireçler (yoksunluğu giderme) sonucunda aşerme gelişir ve madde kullanma davranışına devam edilir(Singleton E.G., 1998). Bu modelde koşullu uyarana tepki otonomik (kalp atışı ve salivasyon artışı gibi), bilişsel (subjektif aşerme)

veya davranışsal (madde arama davranışı) olarak ortaya çıkabilir(Drummond D. C., 1995).

Drummond'a göre ise aşırme yoksunluk sendromunun bir parçasıdır. Ayrıca yoksunluk sendromunun bir parçası olan aşırme ile koşullu uyarana cevap olarak gelişen aşırme birbirinden ayrılmalıdır. İki aşırme sıklıkla beraber ve benzer formda olmasına rağmen koşullu uyararla ortaya çıkan aşırmenin relapsı öngörmesinin daha fazla olduğunu ileri sürmüştür(Drummond, 2000b).

### **2.3.3. Kognitif teoriler**

Bilişsel modelin temeli ise madde ve maddeyle alakalı uyarıcı faktörler, maddenin zevk verici etkisine dair beklentiler ve aşırme ile başa çıkabilme becerisi hakkındaki inançlara dayanır(Tiffany, 1999).

Marlatt ve Gordon relaps olasılığını Bandura'nın sosyal öğrenme kuramı ile açıklamaya çalışmışlardır. Relaps olasılığı bireyin maddeye karşı direnme yeteneğine olan güveniyle ilişkilir. Olumlu faktörler (haz alma, ağrıyı azaltma) ve olumsuz faktörler (rahatsızlık hissi, iş kaybı, ailevi problemler) arasındaki etkileşim sonucunda birey maddeyi alıp almamak konusunda bir karara varır. Bu teoride aşırme maddenin pekiştirici etkilerine bağlı istek duyma olarak tanımlanır bu yüzden aşırme önceki bir hazla ilişkili uyarıların neden olduğu koşullu bir cevaptır(Marlatt G. A., 1985).

Kognitif etiketleme modelinde, bilişsel-duygusal durum bireysel bağlam ve dış durumlara bağlıdır. Kognitif etiketleme modelinde, yoksunluktaki aşırme, madde ile ilişkili uyarılara cevap olarak gelişen aşırmeden farklıdır(Drummond, 2001).

Baker, Morse ve Sherman tarafından önerilen çift etki modeline göre aşırme pozitif uyarınlarla (tetikleyciler) veya negatif uyarınlarla (yoksunluk) tetiklenebilir. Bu teori birbirini engelleyen olumlu ve olumsuz affektif iki sistemi içerir(Baker, Morse, & Sherman, 1986).

Niaura ve arkadaşlarının bahsettiği dinamik regülatuar modele göre aşırme; duygudurum değişiklikleri ile pozitif ve negatif uyarınlara verilen koşullu yanıtlardan gelişir. Bağımlılık ve relaps, kişinin kendine hakim olabilmesi ve uyarınlara baş



edebilme becerisine bağlıdır. Bu teoriye göre koşullu uyaran aşırma için önemli bir parametredir ancak kendine hakim olabilme, başa çıkabilme ve anksiyetenin kontrol edilebildiği durumda önemi büyük ölçüde azaldığını belirtmiştir(N. R. S., 2000).

Tiffany tarafından tanımlanan kognitif işleme modeline göre maddenin kötüye kullanımı otomatik bir bilişsel süreç ile düzenlenirken; aşırma otomatik olmayan bilişsel süreçlerin aktivasyonu ile ortaya çıkar. Bu modele göre aşırma zihinsel efor isteyen ve bireyin bilişsel kapasitesi ile sınırlı, otomatik olmayan bir süreçtir. Başka bir deyişle aşırma; sözel, somatoviseral ve davranışsal cevaplardan oluşan otomatik olmayan bilişsel bir süreçtir(Tiffany, 1990).

Bu teorilere göre Breiner, Stritzke ve Lang aşırmanın sadece madde arama davranışını etkileyen zihinsel süreçlerin bir bileşeni olduğunu savunmaktadır(Breiner, Stritzke, & Lang, 1999).

## **2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HORMONLARI**

### **2.4.1. Ghrelin**

Açlık hormonu olarak adlandırılan ghrelin, özellikle iştahı ve besin alımını arttırdığı bilinen, 28 amino asitli bir peptiddir. 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilmiş ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak tanımlanmıştır(Kojima et al., 1999). Özellikle midede nöroendokrin fonksiyonlara sahip oksintik hücreler tarafından sentezlendiği gösterilmiş olup tükrük bezi, tiroid bezi, hipotalamus, hipofiz, ince bağırsak, pankreas, böbrekler, kalp, akciğer, plasenta, immün sistemde sentezlenmektedir. Aktif ve inaktif olmak üzere iki formu vardır. Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır(Kojima et al., 1999).

Ghrelin; büyüme hormonu, prolaktin, ACTH salınımını artırır. Ayrıca beslenme, gastrik motilite, gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir(Abizaid et al., 2006; Guan et al., 1997).

Ghrelinin insanlarda insülin sekresyonunu inhibe ettiği ve glukoz düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir(Broglio et al., 2001). Aynı zamanda dolaşımdaki leptin düzeyini arttırırken resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder(A. Asakawa et al.,

2003). Bunlar ghrelinin enerji depolanması ve adipogenezde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Ghrelinin aynı zamanda “Appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır(Abizaid et al., 2006). Santral ve vagus sinirinin aracılık yaptığı periferik yollar ile iştahı uyarır. Mideden salgılanan ghrelinin kan-beyin bariyerini geçerek beyine ulaşabilir(Venkova & Greenwood-Van Meerveld, 2008), periferde sentezlenerek afferent vagal sinir yoluyla hipotalamusu uyarabilir(Mano-Otagiri et al., 2006) ya da iddia edildiği gibi hipotalamusta lokal olarak sentezlenebilir(Cowley et al., 2003).

Ghrelinin spontan vagal afferent aktivitesini azaltmaktadır. Vagal afferentin blokajı da periferik ghrelinin indüklediği beslenmeyi azaltır. Yani ghrelinin direkt beslenme üzerine olan etkisi ve vagus siniri üzerine olan etkileri birbirine zıttır(Le Roux et al., 2005).

#### **2.4.1.1. Ghrelin ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Ghrelinin enerji homeostazisi, glikoz metabolizması, gastrik asit sekresyonu gibi süreçlerin yanı sıra; öğrenme ve hafıza, stres ve ödül işleme, cinsel davranışlar gibi çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçlerde de rol oynadığı gösterilmiştir(Zallar, Farokhnia, Tunstall, Vendruscolo, & Leggio, 2017).

Ghrelinin beyinde üretilebileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu konu tartışmalıdır(A. Cabral, Lopez Soto, Epelbaum, & Perello, 2017; Ferrini, Salio, Lossi, & Merighi, 2009). Ayrıca, merkezi sinir sistemi(MSS) dışında üretilen ghrelinin MSS ile etkileşimde bulunduğu; doğrudan kan-beyin bariyerini geçerek ve dolaylı olarak da vagus sinirini uyararak etki edebildiği gösterilmiştir(Zallar et al., 2017).

Hillemacher tarafından iştah ve kilo alımını düzenleyen peptitlerin alkol aşermesinde de etkili olabileceği belirtilmiştir. Ghrelin, adiponektin, leptin, ANP, AVP'nin santral etkilerinin olabileceği ve beyinde özellikle HPA aksını etkileyerek iştah ya da besin alımında önemli olduğu, bunun da depresyon, anksiyete ve bağımlılıkta tedavi yöntemlerinde yeni bir ufuk açabileceği üzerinde

durulmuştur(Hillemacher et al., 2010). Ghrelinin uyku - uyanıklık döngüsünde, hafızada ve özellikle depresyon olmak üzere merkezi sinir sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir(Steiger, Dresler, Schussler, & Kluge, 2011). Şizofreni hastalarında serum ghrelin, leptin, adiponektin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken diğer peptitlerin düzeyinin değişmediği görülmüştür(Tsai, Chang, Liu, Chang, & Huang, 2011).

Ghrelinin aktif formu olarak bilinen açıl-ghrelinin; metabolizma ve besin tüketimindeki oreksijenik (iştah açıcı) rolü iyi bilinmekle birlikte beslenmenin ayrıca hedonik(haz vericici) yönünü düzenlediği de gösterilmiştir. Ancak gıda alımı dışında da ödül sistemini düzenleyici etkisi olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Örneğin ghrelin uygulamasının beyindeki dopaminerjik iletimi düzenleyerek ödül almaya yönelik davranışları arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelin reseptörü olarak bilinen GHS-R1a mezolimbik ödül yolağı boyunca bulunur ve ödül sisteminin ana nörotransmitteri olan dopaminin D1 ve D2 reseptörleri ile heterodimer oluşturur(Zallar et al., 2017). Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında ghrelin uygulanmasının madde kullanımı ve ilgili davranışları arttırdığı görülürken, ghrelin reseptör blokajının ise madde kullanımı ve ilgili davranışları azalttığı görülmüştür(Thiele, 2017). Bu bulgular ghrelinin ödül sisteminde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ghrelinin HPA(hipofizier-pitüiter-aks) ile etkileşerek strese bağlı davranışları modüle edebileceği gösterilmiştir(Bali & Jaggi, 2016). Yapılan hayvan çalışmalarında santral olarak verilen ghrelinin anksiyeteyi artırdığı ve ghrelin reseptörü genetik olarak çıkarılmış farelerde strese verilen kortikosteroid cevabının azaldığı gösterilmiştir(Chuang et al., 2011; Currie et al., 2012).

Ghrelinin hem ödül sistemi üzerine etkisi hem de stres yollarına katılımı bağımlılıkta ghrelin sinyallemesinin potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin ödül sistemine etkisi ile pozitif pekiştireç ve stres azaltıcı etkisi ile negatif pekiştireç mekanizmalarıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu bulgular daha çok nikotin, alkol ve psikostimulanlar üzerinde gösterilmiş olup esrar ile ilgili literatürde bulguya rastlanmamıştır(Koob & Volkow, 2016; Panagopoulos & Ralevski, 2014).

Alkol aşermesi ve yiyecek arama davranışı ile ilgili açlık, aynı nöronal devreleri paylaşır(Addolorato, Leggio, Abenavoli, Gasbarrini, & Alcoholism Treatment Study, 2005). Hem aktif alkol kullanıcıları hem de detoksifikasyon dönemindeki alkol bağımlılarından yapılan bir çalışmada; ghrelin düzeyleri alkol bağımlılarından kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Erken yoksunluk dönemindeki alkol bağımlılarından ghrelin düzeyleri aktif kullanıcılara göre de daha yüksek bulunmuştur(Kraus et al., 2005). Alkol bağımlılarından yapılan iki çalışmada ise ghrelinin alkol alımı ile azaldığı ve yoksunluk sırasında arttığı gösterilmiştir(Addolorato et al., 2006; Kraus et al., 2005). Alkolün sağlıklı kontroller üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise alkolün ghrelin düzeylerini akut olarak baskıladığı gösterilmiştir(Calissendorff, Danielsson, Brismar, & Rojdmarm, 2005). Alkol bağımlılarından ghrelin düzeyleri ve aşerme arasında pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar(Addolorato et al., 2006) bulunmakla birlikte bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur(Kim et al., 2005). Alkol bağımlılarından gastrointestinal sistem hormonlarının aşermeyle ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise ghrelin ve aşerme arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir(Akkişi Kumsar N., 2015). Bildiğimiz kadarıyla esrar bağımlılarından ghrelin ve aşerme düzeylerini karşılaştıran bir çalışma henüz yoktur.

Ghrelin ve agresyon arasındaki ilişkiye bakacak olursak; bir hayvan çalışmasında farelere ghrelin yıkımından sorumlu enzim olan bütiril kolin esteraz seviyelerinde artmaya yol açan viral gen tranferi yapılmış bunun sonucunda, ghrelin düzeylerinin azaldığı ve buna bağlı olarak farelerde stres kaynaklı saldırganlığın azaldığı görülmüş(S. Brimijoin et al., 2018). Ghrelinin stresi arttırıcı etkisi ve bağımlık davranışı üzerine etkisinin agresif davranışları dolaylı olarak etkileyebileceği düşünüldüğünde agresyon üzerine etkisinin araştırılması önemli gözükmektedir. Bildiğimiz kadarıyla ghreline ve agresyon ilişkisini araştıran bir klinik çalışma henüz yoktur.

#### **2.4.2. Leptin**

Leptin beyaz ve kahverengi yağ doku, gastrik epitelyum, pituiter bez, hipotalamus, iskelet kası ve sinsisyotrofoblast gibi birçok dokudan sentezlenen, 167

aminoasitten oluşan protein yapıda bir hormondur(Munzberg & Morrison, 2015). Tokluk hormonu olarak bilinen leptin özellikle yağ dokudan salgılanır ve kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusta arcuat ve paraventriküler çekirdeklerde POMC nöronlarında bulunan reseptörlerine bağlanarak enerji depolanmasını sağlar. İştahın düzenlenmesi, termoregülasyon, enerji metabolizması, immün sistem, üreme sistemi ve sempatik sistem aktivasyonu gibi birçok görevde rol oynadığı gösterilmiştir(Hall, 2013).

Yapılan çalışmalarda leptinin hipotalamus dışındaki yapılarda da etkinliğinin olduğu gösterilmiştir.Talamus, substantia nigra ve serebellumda da leptin reseptörleri gösterilmiştir(Elmqvist, Bjorbaek, Ahima, Flier, & Saper, 1998). Leptinin; orta beyin, hipokampus ve beyin sapında nöronal gelişimde, sinaptogeneziste ve aksonal büyümede önemli olduğu gösterilmiştir(Fulton et al., 2006; Hayes et al., 2010). Ayrıca hipokampal hücrelerde sitotoksiteyi önleyip, apoptozisi durdurarak nöroprotektif etki sağladığına inanılmaktadır(F. Zhang, Wang, Signore, & Chen, 2007). Bu etkinin sadece hipokampusta değil, kortikal nöronlarda da bulunduğu gösterilmiştir(Udagawa et al., 2006).

Yiyeceklere bağlı hedonik davranışa, endokannabinoid, oreksinerjik ve dopaminerjik sinyal içeren mezolimbik devre aracılık eder(Cason et al., 2010; Cristino et al., 2013). Leptin hedonik davranıştan sorumlu; lateral hipotalamik (LH), mezolimbik ödül devresi ile birlikte, ventral tegmental alanı (VTA) ve nükleus akumbensi (NAc) içeren devre boyunca çoklu sinyalleri inhibe ederek anorektik etki göstermektedir(Coccarello & Maccarrone, 2018).

#### **2.4.2.1. Leptin ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Psikiyatrik hastalıklarda leptinin rolünü araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Psikotik bozukluklarda antipsikotik kullanımı sonrası leptin düzeyleri, antidepresanlarla leptin ilişkisi, intihar leptin ilişkisi, bipolar bozukluk, yeme bozuklukları ve özellikle son zamanlarda alkol ve madde kullanım bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur(Sengül, 2004).

Leptin reseptörleri ayrıca beyinde ödül devresi için kritik olan ventral tegmental alan (VTA) dahil olmak üzere ekstrapotalamik bölgelerde ekspres edilmektedir(Figlewicz, Evans, Murphy, Hoen, & Baskin, 2003). VTA'dan kaynaklanan ve prefrontal korteks, amigdala ve ventral striatuma projekte olan dopaminerjik nöronlar; beslenme davranışı da dahil olmak üzere davranışın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle NAc'de dopamin salınımı; ödüllendirici uyaran ve davranışları öğrenmede ve ödül için gerekli motor aktivitede temel rol oynar(Schultz, 2002). Ayrıca, VTA-NAc dopamin yolağının (“mezoaccumbens”) madde bağımlılığının mekanizmalarında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu yolağın bağımlılık davranışının gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan nöroadaptasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir(Hyman, Malenka, & Nestler, 2006).

Kronik alkol kullanımı olan hastalarda yapılan bir çalışmada leptin plazma düzeylerinin kronik alkol kullanımı süresince yükseldiği; yoksunluk ve ayıklık süresince normale döndüğü gözlenmiştir(Wurst et al., 2003). Leptin HPA eksenini regüle eder ve kortizol aracılığı ile stres cevabını inhibe eder. Kiefer ve arkadaşlarının alkol bağımlılarında yaptıkları çalışmalarda alkoliklerde bu geribildirim mekanizmasının değiştiği, gıda veya madde alımı sonucunda harekete geçen ödül sistemlerinin arasında güçlü bir benzerlik olabileceği öne sürülmüştür. Leptin düzeylerinin bağımlı grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde (14.günde) leptin düzeylerinde azalma gözlemlendiği, aşerme ve leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir(Kiefer, Jahn, Jaschinski, et al., 2001; Kiefer, Jahn, Kellner, Naber, & Wiedemann, 2001). Özellikle kadın alkol bağımlılarında, yoksunluk süresince alkol aşermesi ve leptin arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(F. M. Wurst et al., 2007).

HIV ile enfekte hastalarda nöropatik ağrı tedavisi için tıbbi esrar ya da placebo kullanılarak iştah hormonlarının düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada aktif esrar kullanımı sonrasında ghrelin ve leptin kan düzeylerinin arttığı, bunun glikoz metabolizmasından bağımsız olarak, endojen kannabinoid sistemle alakalı olabileceği düşünülmüştür(P. K. Riggs et al., 2012).

Kokain bağımlılarında plazma leptin düzeyleri ve aşermenin ölçüldüğü bir çalışmada ise, leptin düzeyleri ve kokain aşermesi arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur(Martinottia G., 2017). Sigara bağımlılarında yapılan bir çalışmada ise leptinin yüksek plazma konsantrasyonlarının artmış aşerme ve yoksunluk ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Gomes Ada et al., 2015).

Alkol bağımlılarında yapılan bir başka çalışmada ise remisyonunda olan kadın hastalarda leptin düzeylerinin remisyonunda olmayanlara göre yüksek olduğu ve bu artışın zamanla ilişkili olabileceği bulunmuştur(Toffolo, Marliere, de Freitas, & Nemer, 2012). Yine alkol bağımlılarında yapılan bir çalışmada hem kadın hem de erkek cinsiyet için serum leptin düzeyleri ve aşermenin pozitif ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Hillemacher et al., 2007). Yoksunluk döneminde leptin seviyelerindeki artış, mezolimbik sistemdeki dopaminerjik etkinin azaltılmasını teşvik edebilir, bu da daha yoğun aşerme ve bağımlılık davranışının sürdürülmesiyle sonuçlanır. Az sayıda çalışma olmasına rağmen, sonuçlar leptinin nikotin bağımlıları ve yoksunluk dönemindeki alkol bağımlılarında nüks için bir risk belirteci olarak yararlı olabileceğini göstermektedir (Aguiar-Nemer, Toffolo, da Silva, Laranjeira, & Silva-Fonseca, 2013). Sigara ve alkol bağımlılarında leptinin aşerme ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte esrar bağımlılarında çalışılmamış olup, bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamızda leptin ve aşerme arasındaki ilişki ilk defa değerlendirilecektir.

Leptin ve agresyon arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Zebra balıklarında leptinin iştah dışı davranışlar üzerindeki etkileri incelendiği bir çalışmada leptin a(lepa) geninin agresyon, endişe, korku ve sirkadiyen ritim davranışlarını modüle ettiği gösterilmiştir(Audira et al., 2018). Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla insanlarda leptin ve agresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olabilir.

### **2.4.3. Adiponektin**

Adiponektin, beyaz adipositlerden salınan, yapısında 244 aminoasit içeren polipeptittir(Wiecek, Kokot, Chudek, & Adamczak, 2002). Bilinen iki reseptörü

olmakla birlikte AdipoR1 çoğunlukla iskelet kasında bulunmaktayken, AdipoR2 ise karaciğerde bol miktarda bulunmaktadır(Yamauchi et al., 2003). Kemirgenlerde hipotalamus, hipokampus, beyin sapı ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde adiponektin reseptörlerinin gösterilmesi; adiponektinin metabolizmadaki rolüne ek olarak MSS'de ki rolünü düşündürmektedir(Fry et al., 2006; Hoyda, Fry, Ahima, & Ferguson, 2007; Neumeier et al., 2007; Repunte-Canonigo et al., 2010; Rodriguez-Pacheco et al., 2007). Adiponektin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlediği gibi, aynı zamanda antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır(Jin, Meyer, Mudaliar, & Jeste, 2008).

Adiponektinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi ile ilgili olarak kan-beyin bariyerini geçebileceği öne sürülmüştür(Qi et al., 2004). Adiponektinin, enerji ve glukoz homeostazisini mediobasal hipotalamusta bulunan AdipoR1 reseptörleri üzerinden düzenlediği belirtilmiştir(Kubota et al., 2007). AdipoR1 aynı zamanda VTA'daki dopaminerjik nöronlarda da eksprese edilmektedir(Sun et al., 2019). Adiponektin reseptör ekspresyonu, adiponektin ve dopamin sinyal yollarının birbirini etkileyebileceğini ifade eder. Yani hedonik davranışlar ve duygusal davranışların dopamin sinyalleme tarafından iç içe geçirildiği düşünülebilir(Chaudhury et al., 2013; Nestler & Carlezon, 2006; Tye et al., 2013). Adiponektin reseptörünün anksiyetadaki rolünü inceleyen son araştırmalar, adiponektin veya adiponektin reseptör agonisti AdipoRon'un VTA içerisine infüzyonunun AdipoR1'e bağımlı bir şekilde dopaminerjik ateşlenmeyi baskıladığını ortaya koymuştur(Sun et al., 2019). Adiponektin geninin inaktivasyonu ile, hipokampusta hücre çoğalmasının, farklılaşmasının ve hücre sağkalımının azaldığı gösterilmiştir(D. Zhang, Wang, & Lu, 2016).

#### **2.4.3.1. Adiponektin ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Önceleri metabolik sendrom açısından araştırılan adiponektin daha sonra psikiyatrik ilaç kullanımına bağlı metabolik riskler açısından incelenmiştir. Adiponektinin psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi depresyonda, bipolar duygulanım bozukluğunda, obsesif kompulsif bozuklukta, şizofrenide, demansta, alkol bağımlılığında ve anoreksia nervosada çalışılmıştır.



Anksiyete ve depresyonda sitokinler artarken adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(Leo et al., 2006). Major depresyonda leptin ve adiponektin düzeylerinin incelendiği bir metaanalizde düşük adiponektin düzeylerinin majör depresyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir(Cao et al., 2018). Bipolar bozukluk hastalarında adiponektin düzeylerinin incelendiği bir araştırmada ise adiponektin düzeyleri ötimik ve depresif dönemdeki hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur(Platzer et al., 2018). İlk atak ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada adiponektin düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, sitokin düzeyleri ile arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir(Song et al., 2013).

Anoreksiya nervosa hastalarında yapılan bir çalışmada adiponektin düzeylerinin hastalığın akut döneminde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, kilo alımıyla birlikte bu bulgunun değişmediği, aynı zamanda yüksek adiponektin düzeylerinin hastalardaki obsesif semptomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Tyszkiewicz-Nwafor, Slopian, Dmitrzak-Weglarz, & Rybakowski, 2019). Demans türleri ile adiponektin, leptin, resistin düzeylerini araştıran bir çalışmada; Alzheimer demansının yüksek adiponektin seviyeleri ile karakterize olduğu ve bu hormonların düzeyleri ile abdominal obezite ve glikoz metabolizması parametrelerinin arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir(Bednarska-Makaruk et al., 2017). Adiponektin düzeylerinin azaldığı tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş kişilerde anksiyete semptomlarının metabolik bozukluklarla komorbidite gösterdiği belirtilmiştir(Kahl et al., 2015).

Alkol bağımlılarında adiponektin ve resistin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada adiponektin düzeyleri bağımlılarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup; yoksunluk dönemi ile birlikte 1 hafta sonra tekrar ölçüm yapıldığında adiponektin düzeylerinin azalma eğiliminde olduğu ve bunun aşerme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Hillemacher et al., 2009). Başka bir çalışmada ise adiponektin düzeylerinin alkol yoksunluğu süresince azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir(Lenz et al., 2010). Yine alkol bağımlılarında yapılan bir çalışmada adiponektin düzeylerinin aşerme ile pozitif korelasyon gösterdiği, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve yoksunluk döneminde azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir(Akkişi Kumsar N., 2015).

Kan beyin bariyerini geçen adiponektinin; hipofiz,hipotalamus ve beyin sapında AdipoR1 üzerinden ve kortikal bölgelerde ise AdipoR2 üzerinden etkili olduğu ve bunun da alkolün hücrel ve davranışsal etkileriyle alakalı olabileceği belirtilmiştir(Thundyil, Pavlovski, Sobey, & Arumugam, 2012). Anterior singulat korteks(ACC) alkol ve uyuşturucu bağımlılığında rol oynamaktadır. Bir hayvan deneyinde adiponektinin ACC’de nöronların uyarılabilirliğini arttırdığını ve bu etkinin alkol yoksunluğu sırasında daha belirgin olduğu gösterilmiştir. AdipoR2 uyarılmasının ACC aktivitesinin artmasına katkıda bulunabileceği gözlenmiştir(Repunte-Canonigo et al., 2010). ACC aktivitesindeki artışın ise madde aşermesi ve arayışında etkili olan nucleus accumbensde hareket artışına sebep olduğu gösterilmiştir(Kalivas & Volkow, 2005). Ayrıca artan ACC aktivitesinin, alkol bağımlılarında subjektif aşerme dereceleri ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(Acheson, Robinson, Glahn, Lovallo, & Fox, 2009; Myrick et al., 2004).

Adiponektinin anksiyetede rolünü araştıran çalışmalar, bozulmuş adiponektin sinyalinin anksiyete davranışını ve dopaminerjik aktiviteyi arttırdığını göstermektedir. Adiponektinin etkisi, leptinin VTA dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibe edici etkisi ile benzerlik göstermektedir. Leptin ve adiponektin etkileşiminin, ödül ve duygusal davranışları modüle eden VTA dopaminerjik nöronlarında da mevcut olabileceği düşünülmektedir(Lee, Cheng, Hoo, Siu, & Yau, 2019).

Adiponektin kannabinoid bağımlılarında daha önce çalışılmamış olup bildiğimiz kadarıyla kannabinoid bağımlılarında agresyonla veya aşermeyle ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur.

#### **2.4.4. Rezistin**

Rezistin adipositlerden salınan, 108 aminoasitten oluşan ve sisteinden zengin bir polipeptiddir. Rezistin glikoz toleransını bozar ve hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığı azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur(Steppan et al., 2001).Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde rol oynadığı düşünülmekle birlikte ayrıca ateroskleroz, kardiovasküler hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, romatizmal hastalıklar, malignite, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve

kronik böbrek hastalığının gelişimi ile de bağlantılıdır(Filkova, Haluzik, Gay, & Senolt, 2009; Gnacinska, Malgorzewicz, Stojek, Lysiak-Szydłowska, & Sworczak, 2009).

İnsanlarda, resistin adipositler dışında periferel kan mononükleer hücreleri, makrofajlar ve kemik iliği hücreleri tarafından üretilir(Fain, Cheema, Bahouth, & Lloyd Hiler, 2003; Patel et al., 2003). Resistin geninin hipofiz bezinde ve hipotalamusta ifade edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Morash, Wilkinson, Ur, & Wilkinson, 2002). Ayrıca resistinin, hipotalamusta dopamin ve norepinefrin salınımını etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hipotalamusta katekolamin salınımını inhibe eden resistinin bu sayede merkezi beslenme mekanizmalarını etkileyebileceği gösterilmiştir(Brunetti et al., 2004). Rezistinin beynin öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarında rol oynayan hipokampusta glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(Cisternas, Martinez, Ahima, William Wong, & Inestrosa, 2019).

#### **2.4.4.1. Rezistin ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Psikiyatrik hasta grubunda rezistinle ilgili yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte, bu çalışmalar çoğunlukla bağımlık alanı dışında major depresyon, bipolar duygulanım bozukluğu, şizofreni, anoreksiya nervosa hastaları üzerinde yapılmıştır. İlk atak psikoz hastalarında iştah hormonlarının düzeylerini ölçen çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde resistin düzeylerinin ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamıştır(Misiak et al., 2019). İlk atak psikoz ve şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise resistin düzeyleri ilk atak psikoz ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve hastalığın inflamatuvar sürecinde rol oynayabileceği savunulmuştur(Sahpolat, Ari, & Kokacya, 2020).

Bipolar bozukluk hastalarının manik ve ötimik dönemlerinde adipositokin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada resistin düzeylerinin manik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve Young Mani Drecelendirme Ölçeği ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir(Tuncel et al., 2018). Major depresyon hastalarında

adiponektin ve resistin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada resistin düzeylerinin atipik semptomlarla ilişkili olabileceği bulunmuştur(Lehto, Huotari, Niskanen, Tolmunen, Koivumaa-Honkanen, Honkalampi, Ruotsalainen, Herzig, Viinamaki, et al., 2010). Majör depresyon hastalarının değerlendirildiği bir metanalizde rezistin düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir(Carvalho et al., 2014). Anoreksiya nervosa hastalarında adipokin düzeylerinin incelendiği bir metanalizde leptin ve resistin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı sonucuna varılmıştır(Karageorgiou et al., 2020).

Alkol bağımlılarında resistin ve adiponektin düzeylerinin aşerme ile olan ilişkisini araştıran bir çalışmada resistin düzeyleri bağımlılarda kontrol grubuna göre yüksek ölçülmüş olup, detoksifikasyon sonrası hafif düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ancak resistin ve aşerme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(Hillemacher et al., 2009). Alkol bağımlılarında yapılan başka bir çalışmada ise resistin düzeylerinin detoksifikasyon sonrası dönemde arttığı ve resistin düzeylerinin alkol aşermesini değerlendiren ölçekler ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur(Akışi Kumsar N., 2015). Kokain bağımlılarında yoksunluk döneminde adipokin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada ise erken yoksunluk döneminde çocukluk çağı travması olan bağımlı grubunda çocukluk çağı travması olmayan gruba göre daha düşük resistin düzeyleri saptanmıştır(Levandowski et al., 2013). Rezistinin agresyonla ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır ve madde bağımlılığı alanındaki çalışmalar sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla rezistinin kannabinoid bağımlılarında aşerme ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma yoktur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ**

Bu araştırma Eylül 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Alkol ve Madde Bağımlılığı, Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM) Kliniğinde tedavi amacıyla yatan hastalar DSM V kriterlerine göre değerlendirilerek “Kannabis Kullanım Bozukluğu” tanısı alan ve içleme kriterlerini karşılayanlar hasta grubunda çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından uyumlu, aynı bölgede yaşayan, sağlıklı gönüllü dışlama kriterlerine uygunluğu klinik olarak değerlendirilen 45 gönüllü kontrol grubuna dahil edilmiştir. Buna göre çalışmamızda hasta

#### **3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1.18 – 65 yaş aralığında olmak
- 2.Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 3.DSM -V'e göre “Kannabis Kullanım Bozukluğu” tanısı almış olmak
- 4.Hastanın kannabis(ya da onun sentetik türevleri) kullanımı üzerinden en fazla 7 gün geçmiş olması

#### **3.1.2. Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri**

- 1.18 - 65 yaş aralığı dışında olanlar
- 2.Okur-yazar olmayanlar
- 3.Ek psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar (kişilik bozukluğu tanısı olanlar hariç)
- 4.Bilinen ağır nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalık öyküsü olanlar
- 5.Zeka geriliği olanlar

6.DSM-V kriterlerine göre kannabis kullanım bozukluğu dışında tanı alanlar ya da diğer başka bir madde kullanım şekli ( ya da alkol) 1 ay süreyle haftada ikiden fazla olanlar

7.Son altı ay içinde elektro-konvulziv tedavi almış olanlar

### **3.1.3. Kontrol Grubu (Sağlıklı Gönüllü) İçin Dışlama Kriterleri**

1.18-65 yaş aralığı dışında olanlar

2.Okur-yazar olmayanlar

3.Ek psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar (kişilik bozukluğu tanısı olanlar hariç)

4.Bilinen ağır nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalık öyküsü olanlar

5.Zeka geriliği olanlar

6.Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olanlar

7.Son altı ay içinde elektro-konvulziv tedavi almış olanlar

## **3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI**

### **3.2.1. Veri Toplama Araçları**

#### **3.2.1.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Yaş, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, kimlerle yaşadığı, yaşadığı yer, aylık gelir düzeyi, kannabinoid kullanımına başlangıç yaşı, daha önceki tedavi öyküsü, en uzun kullanmadığı süre, yoksunluk belirtileri, önceki kavga ve buna bağlı eğer aldıysa ceza öyküsü, askerlik süresince ceza ya da firar öyküsü, intihar veya intihar dışı kendine zarar verme öyküsü ve denetimli serbestlik sayısını belirleyen yapılandırılmış görüşme formudur. Sosyodemografik veri formu Ek 3' te sunulmuştur.

### 3.2.1.2. Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ)

Bağımlılığın farklı boyutlarını, şiddetini değerlendirerek; tedavinin planlanmasında yardımcı olacak bir ölçek olarak planlanmıştır. Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ) 37 sorudan ve 5 alt ölçekten oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Alt ölçekler, madde kullanım özelliklerini, bağımlılık tanı ölçütlerini, madde kullanımının kişinin yaşamına etkisini, madde kullanımı için şiddetli isteği (craving) ve madde kullanımını bırakma motivasyonunu ölçmektedir. Madde kullanım özellikleri kategorisi, kullanılan maddelerin cinslerini ve kullanım sıklıklarını araştıran 12 sorudan oluşmaktadır. Bağımlılık tanı ölçütleri kategorisinde 8, madde kullanmanın kişinin yaşamına etkisi kategorisinde 10, madde kullanma için şiddetli istek (craving) kategorisinde 4, madde kullanmayı bırakma motivasyonu kategorisinde ise 3 soru bulunmaktadır. Toplam puanın hesaplanması sonucunda 12 puan altı düşük bağımlılık şiddeti, 12 ile 14 puan arası orta bağımlılık şiddeti, 14 puanın üstü yüksek bağımlılık şiddeti olarak değerlendirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kültegin Ögel ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılmıştır(Ogel, Evren, Karadag, & Gurol, 2012). Tüm ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,89 ve alt ölçeklerin Cronbach alfa katsayıları 0,63-0,86 arasında bulunmuştur. BAPİ uygulayıcı formu Ek 4'te sunulmuştur.

### 3.2.1.3. Buss Perry Agresyon(Saldırganlık) Ölçeği (BPAÖ)

Buss Perry Agresyon Ölçeği tüm dünya literatüründe en sık kullanılan saldırganlık ölçeklerinden olup 29 maddeden oluşan 5'li Likert türü bir ölçektir. Fiziksel saldırganlık, sözel saldırganlık, düşmanlık ve öfke olmak üzere saldırganlığın dört farklı boyutunu ölçmeyi amaçlamaktadır(Buss & Perry, 1992). Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması H. Andaç Demirtaş Madran tarafından yapılmıştır. Tüm ölçek için Cronbach alfa katsayısı 0,85, fiziksel saldırganlık alt ölçeği için 0,78, düşmanlık alt ölçeği için 0,71, öfke alt ölçeği için 0,71 ve sözel saldırganlık alt ölçeği için 0,48 olarak bulunmuştur.(Demirtaş Madran, 2013). Buss Perry Agresyon ölçeği formu Ek 5'te sunulmuştur.

#### **3.2.1.4. Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri (STAI)**

STAI, 1964 yılında Spielberger ve Gorsuch tarafından geliştirilmeye başlanmış olan envanter ile normal ve normal olmayan bireylerdeki sürekli ve durumluk kaygı düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,86 ile 0,95 arasında değişmektedir(Spielberger, 1983). Türk toplumunda geçerliliği Necla Öner tarafından gösterilmiştir(N. Öner, 1977). Türkçeye Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri olarak çevrilmiştir Envanterin , her biri , 20 maddelik iki ayrı ölçeği vardır. Durumluk Kaygı Ölçeği, bireyin belli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirlerken,Sürekli Kaygı Ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, genellikle kendini nasıl hissettiğini belirler(N. Öner, Le Compte, A. , 1985). Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri Ek 6 'da sunulmuştur.

#### **3.2.1.5. Açık Agresyon Ölçeği**

Orijinal adı 'The Overt Aggression Scale (OAS)' olan ölçek Yudofsky ve ark. tarafından agresyonun şiddetini puanlayarak fiziksel ve sözel agresyonun objektif değerlendirilmesinde kullanılmak için geliştirilmiş. Ölçeğin total agresyon puanı için Cronbach alfa katsayısı 0,97 olarak bulunmuştur(Yudofsky, Silver, Jackson, Endicott, & Williams, 1986). Agresif davranış ve girişimler olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Agresif davranış bölümünde; Sözel agresyon, eşyalara karşı fiziksel agresyon,kendisine karşı fiziksel agresyon, başkalarına karşı fiziksel agresyon olmak üzere dört kategoriden oluşmaktadır. Girişimler bölümü ise agresyonun şiddetine bağlı olarak hafif ve ciddi girişimlere kadar giden on bir alt maddeyi içermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Leman Kutlu tarafından yapılmıştır(Kutlu, 2003). Açık Agresyon Ölçeği formu Ek 7'de sunulmuştur.

#### **3.2.1.6. Madde Aşerme Ölçeği**

Penn Alkol Aşerme Ölçeğinin alkol dışı madde kullanan bağımlılar için uyarlanmış hali olan ölçek bir önceki hafta için madde kullanma isteğini (sıklık, süre,



yoğunluk, direnme ve genel aşırma) değerlendirmektedir. 5 maddeden oluşan öz bildirim ölçeği olup her madde 0 ile 6 puan arasında değerlendirilir. Maksimum toplam aşırma puanı 30'dur. Madde Aşırma Ölçeği'nin Cronbach alfa değeri tüm ölçek için 0.84 bulunmuştur. Her bir madde için düzeltilmiş madde toplam korelasyon değerleri 0.75 ile 0.82 arasında değiştiği saptanmıştır (C. Evren, Gürol, D.T., Ögel, K., 2011). Madde Aşırma Ölçeği formu Ek 8'de sunulmuştur.

### **3.2.1.7. Point Subtraction Aggression Paradigm (Puan Eksilme Saldırganlık Paradigması) (PSAP)**

Saldırganlık, kaçma ve para kazanma tepkilerini ölçmek için Cherek tarafından geliştirilmiş bir bilgisayar oyunudur (D. R. Cherek, 1992). Oyun bilgisayar tarafından oluşturulan ve katılımcı tarafından sanal olduğu bilinmeyen bir rakibe karşı oynanır. Oyunda katılımcı tuşlara artarda basarak puan ve bunun karşılığında para kazanır (A tuşu 100 kez 1 puan), rakibinden 1 puan eksiltir (B tuşu 10 kez) ya da puan eksiltmesini belli bir süre için (C tuşu 10 kez) önler. B tuşu; dışa yönelen bir agresyon, A tuşu; para kazanma, C tuşu; kaçma davranışı olarak değerlendirilir. Her kazanılan puan 10 kuruş değerindedir. Oyunda katılımcıya aynı kuralların rakip için de geçerli olduğunu ve başka bir mekanda online olarak bağlı olduğu bilgisi verilir. Sadece rakibin eksilttiği puanların kendi puanlarına ekleneceğini, katılımcının eksilttiği puanların ise onun puanlarına eklenmeyeceği bildirilir. Oyun katılımcıyı kışkırtmak için belli aralıklarla sizin puanlarınızı eksiltir ve program agresyon, kaçma ve para kazanma yanıtlarını kaydeder. PSAP agresif davranışlar ve hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaları için sık kullanılan bir laboratuvar araçlarından biridir (Geniole, MacDonell, & McCormick, 2017). Program için Türkçe ara yüz araştırma ekibi tarafından satıcı firma ile görüşülerek oluşturulmuştur (Millisecond Software 1508 E Prospect St Seattle, WA 98112-3304). Bu çalışmada PSAP skorlarının değerlendirilmesinde daha önce Don R. Cherek ve ark tarafından kullanılan agresyon/provakasyon yanıt/provakasyon, kaçma/provakasyon oranları (D. Cherek, Pietras, & Lane, 2003) yanı sıra, Skibsted ve ark. tarafından tanımlanan agresif davranış  $[(1000 \times \text{kaçma davranışı sayısı}) / (\text{toplam basma sayısı} \times \text{provakasyon sayısı})]$  (Skibsted et al., 2017) kullanılmıştır.

### **3.2.2. Çalışmaya Katılanların Klinik Değerlendirmesi, Ölçeklerin ve Bilgisayar Programının Uygulanması**

SEAH AMATEM kliniğine yatışı yapılan hastaların rutin tetkiklerinin yapılmasını takiben ilk 3 gün içerisinde sabah 8.00 'de gastrointestinal hormon düzeylerinin tespiti için kan alınmış; kan alınması öncesinde Sosyodemografik Veri Formu, Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ), Buss Perry Agresyon Ölçeği, Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri, Madde Aşırme Ölçeği uygulanmıştır. Ardından PSAP (Point- Subtraction-Aggression-Paradigm) adlı bilgisayar uygulaması oynatılmıştır. Laboratuvar ortamında agresif davranışı indükleyebilecek bir uygulama olan PSAP uygulaması sonrasında hastadan gastrointestinal hormonların tespiti için tekrar kan alınıp; Buss Perry Agresyon Ölçeği ve Durumluk- Sürekli Kaygı Envanterinin Durumluluk alt ölçeği tekrar uygulanmıştır. 7 gün sonra tekrar hormon düzeylerinin kontrolü için sabah 08.00' de kan alınmış ve öncesinde Buss Perry Agresyon Ölçeği, Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri, Madde Aşırme Ölçeği tekrar uygulanmıştır. Bu süre içerisindeki gözleme dayanarak Açık Agresyon Ölçeği uygulayıcı tarafından puanlanmıştır.

Araştırmaya kontrol grubu olarak katılan sağlıklı gönüllülerden sabah 8.00 'de gastrointestinal hormon düzeylerinin tespiti için kan alınmış, öncesinde Sosyodemografik Veri Formu, Buss Perry Agresyon Ölçeği ve Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri uygulanmıştır. Ardından PSAP (Point- Subtraction-Aggression-Paradigm) adlı bilgisayar uygulaması oynatılmıştır. Laboratuvar ortamında agresif davranışı indükleyebilecek bir uygulama olan PSAP uygulaması sonrasında hastadan gastrointestinal hormonların tespiti için tekrar kan alınıp; Buss Perry Agresyon Ölçeği ve Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Durumluluk alt ölçeği tekrar uygulanmıştır.

### **3.2.3. Laboratuvar Yöntemleri**

#### **3.2.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması**

AMATEM kliniğinde yatarak tedavi olması uygun görülen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yatışı takiben ilk 3 gün içerisinde 12 saatlik gece

açlığını takiben sabah 08.00-09.00 saatleri arasında 1 tüp kan örneği alındı. PSAP uygulamasından sonra 1 tüp daha kan alındı. 7 gün sonra tekrar 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.00'da bir tüp kan örneği daha alındı. Kan örnekleri 2 saat içerisinde 5000 rpm'de 7 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra ependorflara konularak analiz zamanına kadar - 80 °C'de saklandı.. Ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri birinci günde 2 defa ve 8. Günde 1 defa olmak üzere toplam 3 defa kan örneği alınarak ölçüldü.

### **3.2.3.2. Kan Örneklerinin Analizi**

Tüm hasta örneklemi tamamlandı, serumlar depolandıkları -80°C 'den çıkarılıp oda sıcaklığında (22-24°C) biyokimyasal analizler için hazırlanacaktır. Çalışma için ticari kitler kullanılacak olup tüm reaktifler kullanılmadan önce protokole uygun olarak oda sıcaklığında bekletilecektir. Çalışma için analiz edilecek hormonlar ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistindir. Tüm hormonlar spektrofotometrik olarak (Biotek ELX-800 Washer, USA, Biotek ELX50 Reader Instruments, Vinoski, VT, USA) analiz edilecektir.

### **3.2.4. Verilerin İstatistik Analizi ve Yorumlanması**

Çalışmanın verileri Windows 10.0 yazılım paketi ile çalışan bilgisayarda SPSS 22.00 programına girilerek bu program aracılığı ile değerlendirildi. Önce verileri tanımlayıcı analizler ve frekans analizleri yapılarak daha sonra grupların karşılaştırılmasına geçilmiştir. Gruplar değerlendirildiğinde; Shapiro Wilk testi ile değerlendirildiğinde norml dağılıma uyan bağımsız değişkenlerin ortalamasını karşılaştırmak için Student-t testi, bağımlı değişkenler için Mann Whitney U testi, bağımlı değişkenler için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Bu çalışmada elde edilen hormon düzeyleri ve psikiyatri ölçek skorları ve PSAP skorları lineer değişkenler olup bunlar hem ön test son test grupları arasında hem de hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış; ayrıca hormonların kendi aralarında ve ölçek skorları ile ilişkisini tespit etmek için ise normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan değişkenlerde Spearman korelasyon

analizi kullanılmıştır. Cinsiyet , tanı gibi kategorik değişkenler ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$ , güven aralığı %95 olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada SEAH AMATEM Kliniği'nde kannabinoid kullanım bozukluğu tanısı ile yatarak tedavi gören hastalar (n=56) ve herhangi bir madde kullanım bozukluğu ve psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler (n=45) karşılaştırılmış, gastrointestinal sistem hormonları olarak bilinen ghrelin, leptin, adiponektin, resistin düzeylerinin agresyon, aşırma, anksiyete semptomları, sosyodemografik ve klinik özellikler ile ilişkisi incelenmiştir.

### 4.1. HASTA GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların cinsiyeti erkektir. Hastaların yaş ortalamasının  $28,00 \pm 6,28$  (min-max:18-41) olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların %41,1'inin (n=32) çalıştığı, %58,9'unun (n=33) çalışmadığı; hastaların %26,8'nin (n=15) bir meslek sahibi olmadığı, %21,4'ünün (n=12) işçi, %51,8'inin (n=29) ise serbest meslek sahibi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların gelir düzeyine bakıldığında %55,4'ünün (n=31) aylık gelirin 1600 TL'den düşük olduğu, %39,3'ünün (n=22) aylık gelirin 1600 – 5000 TL arasında olduğu, %5,4'ünün (n=3) aylık gelirin 5000 TL ve üzeri olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hastaların öğrenim durumlarına bakıldığında %76,8'inin (n=43) ilkokul ve ortaokul mezunu olduğu, kalan %23,2'sinin (n=13) lise ve üzeri eğitime sahip olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hastaların medeni durumlarına bakıldığında %46,4'ünün (n=26) evli olduğu, diğer hastaların bekar ya da boşanmış olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %53,6'sının (n=30) çocuk sahibi olmadığı, %16,1'inin (n=9) 1 çocuk, %23,2'sinin (n=12) 2 çocuk, %5,4'ünün (n=3) 3 çocuk sahibi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %78,6'sının (n=44) kentlerde yaşadığı, %87,5'unun (n=49) ailesiyle birlikte yaşadığı ve %82,1'inin (n=46) çekirdek ailesiyle yaşadığı tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hastaların %76,8'inin (n=43) herhangi bir fiziksel aktiviteye sahip olmadığı hastalar tarafından bildirilmiştir. Hastaların sadece %3,6'sının (n=2) kronik bir hastalığı olduğu (1 hastada astım, 1 hastada Tip II diabetes mellitus bildirilmiştir. (Tablo 3)

Hastaların %94,6'sının (n=53) aktif sigara kullanmakta olduğu, bunların %13,2'sinin (n=7) günde 1 paketten az sigara içtiği, %62,3'ünün (n=33) günde 1 paket sigara içtiği tespit edilmiştir. Hastaların alkol kullanımına bakıldığında tüm hastaların hayatları boyunca en az 1 kez alkol kullanımının bulunduğu, %58,9'unun (n=33) haftada 1 veya daha az alkol kullandığı, %41,1'inin (n=23) ise haftada 1'den fazla alkol kullandığı ve alkol kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamadığı tespit edilmiştir. (Tablo 1)

Hastaların %42,9'unun (n=24) bağımlılık düzeyinde olmayan başka bir madde kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %94,6'sının (n=53) maddeyi başladığı ortam olarak arkadaş ortamı tarif etmiş ve %37,5'u (n=21) ise başlama nedenini merak olarak bildirmiştir. Hastaların son 1 ay içerisinde %57,1'inin (n=32) en az 1 defa esrar kullandığı, %82,1'inin (n=46) en az bir kez sentetik kannabinoid kullandığı, %33,9'unun (n=19) en az bir defa extazi kullandığı, %5,4'ünün (n=3) ise en az 1 defa metamfetamin kullandığı tespit edilmiştir. (Tablo 1)

**Tablo 1: Hastaların Madde Kullanım Özellikleri Açısından Verileri-1**

		n	%
Sigara	Var	53	94,6
	Yok	3	5,4
Sigara paket sayısı (günde)	<1 paket	7	12,5
	1 paket	33	58,9
	1-2 paket	11	19,6
	>2 paket	2	3,6
Alkol	<haftada 1 defa	33	58,9
	>haftada 1 defa	23	41,1
Başka madde kullanımı (kannabinoid dışı)	Var	24	42,9
	Yok	32	51,1
Başladığı ortam	Aile	1	1,8
	Arkadaş	53	94,6
	Gizlice	2	3,6
Başlama nedeni	Stres giderici	8	14,3
	Keyif verici	6	10,7
	Arkadaş ortamı	19	33,9
	Aldatılarak	2	3,6
	Merak	21	37,5
Son 1 ay içerisinde kullanımı	Esrar	32	57,1
	Bonzai	46	82,1
	Extacy	19	33,9
	Metamfetamin	3	5,4
	Uçucu madde	2	3,6
	Kokain	1	1,8
	Opioid	1	1,8

Hastaların %92,9'unun (n=52) esrar ve sentetik kannabinoid türevlerini hemen her gün %7,1'inin (n=4) ise haftada 2'den fazla (2-6 gün) kullandıklarını bildirmişlerdir. Hastaların tümünün son bir hafta içerisinde esrar ve sentetik kannabinoid maddelerinden en az bir tanesini kullandığı ve bu maddeleri kullanım şekli olarak %67,9'unun (n=38) kova şeklinde solunum yoluyla kullandığı tespit edilmiştir. (Tablo 2)

Hastaların %67,9'unun (n=38) daha önce AMATEM polikliniğine tedavi başvurusunun olduğu, %32,1'inin (n=18) ise daha önce tedavi başvurusu bulunmadığı, %33,9'unun (n=19) ise daha önce yatarak tedavi gördüğü tespit edilmiştir. Hastaların daha önce AMATEM kliniğinde yatış sayılarına baktığımızda %14,2'sinin (n=8) bir defa, %19,6'sının (n=11) 2 veya daha fazla AMATEM kliniğinde yatışı olduğu tespit edilmişti. Hastaların %71,4'ünün (n=40) kendi isteğiyle başvurduğu, %23,2'sinin (n=13) ailesinin isteğiyle, %5,4'ünün (n=3) adli merciler tarafından tedavi amacıyla kliniğimize gönderildiği tespit edilmiştir. (Tablo 2)

Hastalara madde almadıklarında ortaya çıkan yoksunluk belirtileri sorulduğunda %85,7'sinde (n=48) sinirlilik, %37,5'unda (n=21) fiziksel ya da sözel saldırganlık, %67,9'unda (n=38) kolay kızma, %82,1'inde (n=46) gerginlik, %67,9'unda (n=38) uykusuzluk, %64,3'ünde (n=36) huzursuzluk, %51,8 (n=29)'inde çökkün duygudurum, %39,3'ünde (n=22) titreme, %26,8'inde (n=15) baş ağrısı, %17,9'unda (n=10) karın ağrısı şikayetlerinin olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 2)

Hastalara en uzun madde kullanmadığı dönem sorulduğunda %37,5'i (n=21) 1 aydan az, 33,9'u (n=19) ise 1- 6 ay arası olarak bildirmiş olup hastaların %7,2'si (n=4) 1 yıldan uzun süreli madde bırakma dönemi tanımlamıştır. (Tablo 2)

**Tablo 2: Hastaların Madde Kullanım Özellikleri Açısından Verileri-2**

		n	%
Kannabinoid kullanım sıklığı	Hemen hergün	52	92,9
	>haftada 2 defa	4	7,1
Son 1 haftada madde kullanımı	Var	56	100
	Yok	0	0
Madde kullanım yolu	Sigara	14	25
	Kova	38	67,9
	Bong	4	7,1
Tedavi başvuru	Evet, yatış var	19	33,9
	Evet, yatış yok	19	33,9
	Hayır	18	32,1
AMATEM yatış sayısı	1 defa	8	14,2
	≥ 2 defa	11	19,6
Tedavi motivasyonu	Kendisi	40	71,4
	Ailesi	13	23,2
	Adli vaka	3	5,4
Yoksunluk belirtileri (Birden fazla saçenek)	Sinirlilik	48	85,7
	Saldırganlık	21	37,5
	Kolay kızma	38	67,9
	Gerginlik	46	82,1
	Uykusuzluk	38	67,9
	Huzursuzluk	36	64,3
	Çökkün duygudurum	29	51,8
	Titreme	22	39,3
	Baş ağrısı	15	26,8
	Karın ağrısı	10	17,9
	En uzun madde kullanmadığı dönem	yok	2
< 1 ay		21	37,5
1-6 ay		19	33,9
6-12 ay		9	16,1
>1 yıl		4	7,2

Hastaların %64,3'ü (n=36) hem fiziksel hem de sözlü kavrayışa karıştığını bildirirken, %10,7'si (n=6) daha önce fiziksel ya da sözlü bir kavrayışa karışmadığını bildirmiştir. Fiziksel kavrayışa karışan hastaların %67,4'ünde (n=29) kavga sonrası adli süreç geliştiği ve bunların %13,9'unun (n=6) para cezası, %25,5'inin (n=11) hapis cezası aldığı bildirilmiştir. Hastaların %7,1'i (n=4) askerlik sırasında firar suçu işlediğini, %30,4 ü (n=17) askerlik sırasında disiplin cezası aldığını bildirmiştir. Hastaların %75'i (n=42) denetimli serbestlik nedeniyle tedavi ve izleme tabi olmuştur. (Tablo 4)

Hastaların %12,5'unda (n=7) 1. derece yakınlarında madde kullanım öyküsü varken, %48,2'inde (n=27) 2. derece akrabalarında madde kullanım öyküsü var



olduğu, %57,1'inde (n=32) akrabalarında madde kullanımı öyküsünün olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %42,9'unda (n=24) intihar girişimi öyküsünün olduğu, %60,7'sinde (n=34) intihar dışı kendine zarar verme davranışı bulunduğu tespit edilmiştir. (Tablo 4)

Hastaların boy ortalamasının 174,21±6,81 cm (min:160 cm – max:1,88 cm) olduğu, vücut ağırlığı ortalamasının 68,94±10,09 kg (min:50kg- max:90 kg) olduğu ve vücut kitle endeksi ortalamasının 22,71±3,03 (min:16,98- max:31,14) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sigaraya başlama yaşının ortalama 13,87±4,36 (min:7- max:30) olduğu, kannabinoid kullanımına başlama yaşının ise ortalama 16,98±5,08 (min:10- max:32) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların madde kullanım süresinin ortalama 9,90±5,07 (min:1,5- max:25) yıl olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5).

#### **4.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hasta ve kontrollerin sosyodemografik verilerini karşılaştırmak için ki kare testi kullandık(Tablo x).Hasta ve kontrol grubu çalışma durumu açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamamıştır. (p>0,05) (Tablo 3) Hasta ve kontrol grupları meslek dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,001) (Tablo 3) Kontrol grubu memur grubunun , hasta grubunda ise serbest meslek grubunun çoğunluğunu oluşturduğu tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hasta ve kontrol grubu öğrenim durumlarına göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunduğu tespit edilmiştir (p>0.001). Hasta grubu daha çok ilkokul ve ortaokul mezunu, kontrol grubunun daha çok lise mezunu olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Hasta ve kontrol grubu medeni durum açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05), (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubu yaşadığı yer açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun daha fazla sayıda kişinin kırsal alanda yaşadığı ve aralarında anlamlı fark bulunduğu tespit edilmiştir (p<0,005). (Tablo 3)

Hasta ve kontrol grubu birlikte yaşadığı kişiler açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun ağırlıklı olarak ailesiyle birlikte yaşadığı, kontrol grubunun ise aile ve arkadaşlarıyla birlikte yaşadığı tespit edilmiş olup anlamlı farklılık olduğu tespit

edilmiştir (p<0,001). (Tablo 3) Hasta ve kontrol grubu aile yapısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05). ( Tablo 3)

**Tablo 3: Hasta Ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

		Hasta (n=56)		Kontrol (n=45)		p
		n	%	n	%	
Çalışma durumu	Çalışıyor	24	42,9	28	62,2	0,053
	Çalışmıyor	32	57,1	17	37,8	
Mesleği	Çalışmıyor	15	26,8	17	37,8	0,000
	Memur	0	0	11	24,4	
	İşçi	12	21,4	12	26,6	
	Serbest	29	51,8	5	11,2	
Öğrenim durumu	İlkokul	10	17,9	2	4,4	0,000
	Ortaokul	33	58,9	9	20	
	Lise	11	19,6	31	68,9	
	Üniversite	2	3,6	3	6,7	
Medeni hali	Evli	26	46,4	12	26,7	0,163
	Bekar	26	46,4	31	68,9	
	Boşanmış	3	5,4	2	4,4	
	Ayrı yaşıyor	1	1,8	0	0	
Yaşadığı yer	Kentsel	44	78,5	44	97,8	0,004
	Kırsal	12	21,5	1	2,2	
Beraber yaşadığı kişiler	Aile	49	87,5	30	66,7	0,000
	Arkadaş	0	0	13	28,9	
	Yalnız	7	12,5	2	4,4	
Aile yapısı	Çekirdek	46	82,1	42	93,3	0,095
	Geniş	10	17,9	3	6,7	

Hasta ve kontrol grubu fiziksel aktivite açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun fiziksel aktivitesinin kontrol grubuna göre daha az olduğu, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). (Tablo 4) Hasta ve kontrol grubunda kronik hastalık açısından fark bulunamamıştır (p>0,05). (Tablo 4)

Sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p< 0,005). (Tablo 4) Alkol kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (P<0.001). Hasta grubu kontrol grubuna göre kullanım sıklığı açısından daha yüksek oranlara sahip olduğu bulunmuştur.

Kavgaya karışma açısından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Kavga sonrası gelişen adli süreçlere dahil olma açısından hasta grubunun daha çok adli sürece dahil olduğu ve anlamlı farklılık tespit edilmiştir

( $p < 0,001$ ). Adli ceza alma açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup, hasta grubunun kontrol grubuna göre daha fazla sayıda adli para ve hapis cezası almış olduğu tespit edilmiştir ( $P < 0,001$ ). ( Tablo 4)

Hasta grubu ve kontrol grubu intihar girişimi açısından hasta grubunun belirgin olarak intihar girişiminin fazla olduğu ve anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $P < 0,001$ ). İntihar dışında kendine zarar verme davranışı açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda fiziksel zarar verme davranışının daha fazla görüldüğü ve anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $P < 0,001$ ). ( Tablo 4)

**Tablo 4: Hasta Ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

		Hasta (n=56)		Kontrol (n=45)		p
		n	%	n	%	
Fiziksel Aktivite	Var	13	23,2	23	51,1	<b>0,004</b>
	Yok	43	76,8	22	48,9	
Kronik Hastalık	Yok	54	96,4	42	93,3	0,446
	Diabetes Mellitus	1	1,8	2	4,4	
	Hipertansiyon	0	0	1	2,3	
	Astım	1	1,8	0	0	
Sigara	Var	53	94,6	29	64,4	<b>0,000</b>
	Yok	3	5,4	16	35,6	
Alkol	Haftada 1 defa	33	58,9	41	91,1	<b>0,000</b>
	Haftada 1-3	23	41,1	4	8,9	
Kavgaya karışma	Fiziksel	7	12,5	1	2,2	0,194
	Sözel	7	12,5	8	17,8	
	Fiziksel ve sözel	36	64,2	28	62,2	
	Hiçbiri	6	10,8	8	17,8	
Kavga sonrası adli süreç	Var	29	51,7	7	15,6	<b>0,000</b>
	Yok	27	48,3	38	84,4	
Adli ceza	Para cezası	6	10,7	0	0	<b>0,000</b>
	Hapis cezası	11	19,7	0	0	
	Ceza yok	39	69,6	45	100	
Askerlikte firar	Evet	4	7,1	0	0	0,067
	Hayır	52	92,9	45	100	
Askerlikte disiplin cezası	Evet	17	30,3	0	0	<b>0,000</b>
	Hayır	39	69,7	45	100	
1.derece akraba madde kullanımı	Var	7	12,5	3	6,7	0,329
	Yok	49	87,5	42	93,3	
2.derece akraba madde kullanımı	Var	27	48,2	10	22,2	<b>0,007</b>
	Yok	29	51,8	35	77,8	
Kendine zarar verme davranışı	Var	34	60,7	3	6,7	<b>0,000</b>
	Yok	22	39,3	42	93,3	
İntihar girişimi	Var	24	42,9	0	0	<b>0,000</b>
	Yok	32	57,1	45	100	

Askerlikte firar öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p<0,05$ ). Askerlikte disiplin cezası açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda daha fazla sayıda disiplin cezası aldığı görülmüş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0.001$ ). Çalışmamızda 1. derece akrabalarda madde kullanımı açısından ki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ) 2. derece akrabalarda madde kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunduğu, hasta grubunun 2. Derece akrabalarında madde kullanımının fazla olduğu tespit edilmiştir( $P<0.01$ ). ( Tablo 4)

Hasta ve kontroller klinik verilerine göre karşılaştırıldığında yaş ve boy anlamlı fark tespit edilemezken ( $p>0.05$ ), VKİ ve kilo açısından ortalamalar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir( $p<0.001$ ). Hasta grubunun BKİ ortalaması 22,71, kontrol grubunun BKİ ortalaması 25,43 olup normal değerler arasındadır. Kontrol grubunda BKİ değerleri 30'un üzerinde 3 kişi (%6.6) hasta grubunda 1 kişi(%1.7) bulunurken; hasta grubundan 3 kişi(%5.3) BKİ değerleri 18.5 altında olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrollerin klinik verilerinin karşılaştırılması tablo 5 'teki gibidir.

**Tablo 5: Hasta ve Kontrollerin Klinik Verilerinin Karşılaştırılması**

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Yaş	Hasta	56	28,03	6,28	0,500
	Kontrol	45	27,15	7,02	
Boy	Hasta	56	174,21	6,81	0,220
	Kontrol	45	175,86	6,51	
Kilo	Hasta	56	68,94	10,09	<b>0,000</b>
	Kontrol	45	78,88	14,73	
BKİ	Hasta	56	22,71	3,03	<b>0,000</b>
	Kontrol	45	25,43	4,16	
Sigara başlama yaşı	Hasta	56	13,87	4,36	<b>0,005</b>
	Kontrol	30	16,60	3,65	

#### 4.3. GRUPLARIN HORMON DÜZEYLERİ

Grupların hormon düzeyleri tablodaki gibidir.

**Tablo 6: Grupların Hormon Düzeyleri**

		n	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
<b>Adiponektin</b>	Toplam	248	999,00	75000,00	9540,14	9215,60
	Oyun öncesi Hasta	56	1750,00	23392,86	7398,71	4465,19
	Kontrol	45	1896,94	68023,26	11891,14	11647,59
	Oyun sonrası Hasta	56	999,00	51428,57	7646,13	7113,58
	Kontrol	45	1911,54	75000,00	12479,29	13248,82
	7. gün Hasta	46	1468,37	41421,57	9277,73	7158,93
<b>Ghreltin</b>	Toplam	248	6,73	757,85	101,83	101,41
	Oyun öncesi Hasta	56	6,73	546,90	74,81	84,67
	Kontrol	45	33,68	571,95	116,31	89,15
	Oyun sonrası Hasta	56	7,65	286,24	89,65	74,71
	Kontrol	45	38,83	571,95	106,22	81,63
	7. gün Hasta	46	13,99	757,85	131,09	156,15
<b>Rezistin</b>	Toplam	248	63,93	33537,20	6953,91	5220,62
	Oyun öncesi Hasta	56	66,23	24173,15	7083,53	4601,99
	Kontrol	45	75,92	29661,77	6354,69	4850,56
	Oyun sonrası Hasta	56	1305,53	16982,98	5290,45	3262,04
	Kontrol	45	63,93	26975,10	5432,17	4260,45
	7. gün Hasta	46	3285,02	33537,20	10896,03	6923,21
<b>Leptin</b>	Toplam	248	,24	20,73	2,20	2,71
	Oyun öncesi Hasta	56	,24	7,41	1,58	1,52
	Kontrol	45	,32	15,04	3,47	3,45
	Oyun sonrası Hasta	56	,66	6,04	1,56	1,25
	Kontrol	45	,27	20,73	3,48	4,12
	7. gün Hasta	46	,25	8,72	1,23	1,44

#### 4.4. GRUPLARIN HORMON DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubunda adiponektin, ghreltin, rezistin ve leptin hormonları, hormon düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılabilmesi için normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş olup  $p > 0,005$  tespit edilmiş olup, tüm hormon değerlerinin normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Bu nedenle grup ortalamaları arasındaki fark bağımsız değişkenler için Mann Whitney U ve bağımlı değişkenler için Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır.

**Tablo 7: Hormon Değerlerinin Dağılımı**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Adiponektin	,187	248	,000	,628	248	,000
Ghrelin	,195	248	,000	,679	248	,000
Rezistin	,152	248	,000	,800	248	,000
Leptin	,235	248	,000	,624	248	,000

Hastaların (n=56) oyun öncesi ve oyun sonrası hormon düzeyleri karşılaştırıldığında resistin(p=0,005) ve ghrelin (p=0.001) düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu ancak leptin ve adiponektin kan düzeylerinde anlamlı farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir. Hormon değerlerindeki değişimin yönü ve değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Hastalarda Oyun Öncesi ve Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması\***

		Leptin	Rezistin	Ghrelin	Adiponektin
Ortanca	1.ölçüm	0,935	6360,30	47.30	5242.96
	2.ölçüm	1,000	4349,07	65.98	5701.08
Ortanca fark		0,000	-1022,04	15.08	298,07
Negatif yönde değişim (n)		25	36	15	31
Pozitif yönde değişim (n)		27	20	40	25
Değişim göstermeyen (n)		4	0	1	0
Z		-,82	-2,80	-3,47	-,84
p		,412**	,005***	,001**	,401***

\*Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır \*\*Negatif değişime göre, \*\*\*Pozitif değişime göre 1. Ölçüm: 0. Gün, PSAP öncesi 2. Ölçüm: 0. Gün, PSAP sonrası

Hastaların(n=56) 0. Gün ve 7. Gün hormon düzeyleri karşılaştırıldığında leptin (p=0,005), resistin (p=0,002) ve ghrelin (p=0,001) kan düzeylerinde anlamlı farklılık saptanırken, aynı fark adiponektin düzeyleri için saptanmamıştır. Hormon değerlerindeki değişimin yönü ve değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9:Hastalarda 0. Gün ve 7. Gün Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması\***

		<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Ortanca	1. ölçüm	0,935	6360,30	47,30	5242,96
	3.ölçüm	0,705	8281,53	74,52	8026,96
Ortanca fark		-0,160	3130,06	18,58	16,20
Negatif yönde değişim (n)		30	15	13	23
Pozitif yönde değişim (n)		15	31	33	23
Değişim göstermeyen(n)		1	0	0	0
Z		-2,805	-3,152	-3,261	-1,306
p		<b>,005***</b>	<b>,002**</b>	<b>,001**</b>	<b>,192**</b>

\*Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır \*\*Negatif değişime göre, \*\*\*Pozitif değişime göre 1. Ölçüm:0. Gün PSAP öncesi 3. Ölçüm: 7. gün

Tüm grubun oyun öncesi ve sonra hormon kan düzeyleri karşılaştırıldığında rezistin ( $p<0.001$ ) ve ghrelin ( $p<0.05$ ) için anlamlı fark bulunurken diğer hormonlar için anlamlı fark bulunamamıştır. Hormon değerlerindeki değişimin yönü ve değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10:Tüm Grupta Oyun Öncesi ve Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması\***

		<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Ortanca	1.ölçüm	1,36	6048,60	67,39	7604,49
	2.ölçüm	1,43	4396,60	75,70	7728,69
Ortanca fark		0,01	-801,50	9,32	70,67
Negatif yönde değişim (n)		52	70	37	49
Pozitif yönde değişim (n)		45	31	63	52
Değişim göstermeyen (n)		4	0	1	0
Z		-0,518	-3,816	-2,118	-,178
p		<b>0,604***</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,034***</b>	<b>0,895***</b>

\*Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır \*\*Negatif değişime göre, \*\*\*Pozitif değişime göre 1. Ölçüm: 0. Gün, PSAP öncesi 2. Ölçüm: 0. Gün, PSAP sonrası

Hasta ve kontrol grubunun oyun öncesi kan düzeyleri karşılaştırıldığında ghrelin ve leptinde yüksek düzeyde anlamlı olarak kontrol grubunda yüksek olduğu ( $p=0,000$ ), adiponektin kan düzeylerinde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş olup ( $p=0,023$ ), rezistin düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir. (Tablo 11)

**Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunda Oyun Öncesi Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Z	-3,591	-1,237	-4,055	-2,275
p	<b>,000</b>	,216	<b>,000</b>	<b>,023</b>

Hasta ve kontrol grubunun oyun sonrası kan düzeyleri karşılaştırıldığında leptin ve ghrelinde düzeyindeki yüksek anlamlılık devam etmekle birlikte ortalama değerler arasındaki farkın azaldığı tespit edilmiş olup, adiponektin kan düzeyi arasındaki farkın anlamlılık düzeyini koruduğu, ortalamalar arasındaki farkın arttığı tespit edilmiştir. (Tablo 12)

**Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunda Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Z	-3,202	-,239	-2,521	-2,856
p	<b>,001</b>	,811	<b>,012</b>	<b>0,004</b>

Kontrollerin (n=45) oyun öncesi ve oyun sonrası hormon düzeyleri karşılaştırıldığında resistin(p=0,005) düzeyinde anlamlı bir fark olduğu ancak leptin, ghrelin ve adiponektin kan düzeylerinde anlamlı farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir. Hormon değerlerindeki değişimin yönü ve değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13: Kontrollerin Oyun Öncesi ve Oyun Sonrası Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması\***

		<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Ortanca	1. ölçüm	2,07	5403,14	84,81	8555,06
	2. ölçüm	2,21	4703,97	84,49	9267,61
Ortanca fark		0,90	-587,86	-1,65	370,03
Negatif yönde değişim (n)		27	34	22	18
Pozitif yönde değişim (n)		18	11	23	27
Değişim göstermeyen(n)		0	0	0	0
Z		-1,095	-2,794	-0,378	-0,367
p		0,274***	<b>0,005**</b>	0,705**	0,714***



\*Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır \*\*Negatif değişime göre, \*\*\*Pozitif değişime göre 1. Ölçüm: 0. Gün, PSAP öncesi 2. Ölçüm: 0. Gün, PSAP sonrası

Hastaların (n=46) 0. gün oyun sonrası ve 7.gün hormon düzeyleri karşılaştırıldığında resistin (p=0,000) ve leptin (p=0.000) ve adiponektin (p=0,009) düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu ancak ghrelin kan düzeyinde anlamlı farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir. Hormon değerlerindeki değişimin yönü ve değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14: Hastaların 0. Gün Oyun Sonrası ve 7. Gün Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması\***

		<b>Leptin</b>	<b>Rezistin</b>	<b>Ghrelin</b>	<b>Adiponektin</b>
Ortanca	2. ölçüm	1,00	4349,07	65,98	5701,08
	3.ölçüm	0,705	8281,53	74,52	8026,96
Ortanca fark		-0,32	3983,77	11,63	910,82
Negatif yönde değişim (n)		37	5	16	16
Pozitif yönde değişim (n)		9	41	30	30
Değişim göstermeyen(n)		0	0	0	0
Z		-3,720	-5,261	-1,437	-2,606
p		<b>,000**</b>	<b>,000***</b>	<b>,151***</b>	<b>,009***</b>

\*Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır \*\*Negatif değişime göre, \*\*\*Pozitif değişime göre 2. Ölçüm:0. Gün, PSAP sonrası 3. Ölçüm: 7. gün

**Tablo 15: Grupların Karşılaştırılmış p Değerleri Tablosu**

	<b>p</b>			
	<b>Ghrelin</b>	<b>Leptin</b>	<b>Adiponektin</b>	<b>Rezistin</b>
Oyun Öncesi Hasta- Kontrol	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,023</b>	0,216
Oyun Sonrası Hasta-Kontrol	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	0,811
Hastalarda Oyun Öncesi-Sonrası	<b>0,001</b>	0,412	0,401	<b>0,005</b>
Hastalarda Oyun Öncesi-7. Gün	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	0,192	<b>0,002</b>

Hasta ve kontrol gruplarında BKİ'nin uç değerleri çıkarıldığında hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması istatistiksel anlamlılık açısından farklılık oluşmamıştır (Tablo 16).

**Tablo 16: BKİ Uç Değerler Çıkarıldığında Hasta ve Kontrol Gruplarında Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	Oyun Öncesi Hasta-Kontrol		Oyun Sonrası Hasta-Kontrol	
	Z	p	Z	p
Ghrelin	-3,972	<b>0,000</b>	-2,600	<b>0,009</b>
Adiponektin	-2,563	<b>0,010</b>	-2,919	<b>0,004</b>
Leptin	-3,119	<b>0,002</b>	-2,800	<b>0,005</b>
Rezistin	-1,467	0,142	-0,087	0,931

#### **4.5. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ AGRESYON VE ANKSİYETE TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Tüm agresyon testleri normal dağılım gösterdiği için değerlendirmede independent sample T (student T) testi kullanıldı.

Hasta ve kontrollerde STAI-1 oyun öncesi, STAI-1 oyun sonrası, STAI-2 önce, Buss Perry Toplam oyun öncesi ve sonrası puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Hasta ve kontrol grubu kendi aralarında STAI-1 oyun öncesi ve sonrası, STAI-2 ölçeklerinin 0. Gün puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. (p=0,000). (Tablo 17)

Hasta ve kontroller kendi aralarında oyun öncesi Buss Perry testi toplam ve alt ölçekleri açısından değerlendirildiğinde toplam puan, fiziksel saldırganlık, öfke, düşmanlık açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunurken (p<0,001), sözel saldırganlık açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,340). (Tablo 17)

Hasta ve kontroller kendi aralarında oyun sonrasında yapılan Buss Perry testi toplam ve alt ölçekleri açısından değerlendirildiğinde toplam puan, fiziksel saldırganlık, öfke, düşmanlık açısından gruplar arasında yüksek derecede anlamlı farklılık bulunurken (p<0,001), hastaların sözel saldırganlık puanlarının arttığı ve iki grup arasında sözel saldırganlık testinde anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edilmiştir (p=0,014). (Tablo 17)

**Tablo 17: Hasta ve Kontrollerin Bilgisayar Oyunundan Önce ve Sonra Agresyon ve Anksiyete Testleri Açısından Karşılaştırılması**

	Hasta (n=56)	Kontrol (n=45)	p
<b>STAI-1 (PSAPÖ)</b>	43,07±11,34	30,00±6,16	<b>0,001</b>
<b>STAI-1 (PSAPS)</b>	42,60±9,99	32,42±8,50	<b>0,001</b>
<b>STAI-2 (PSAPÖ)</b>	50,51±8,04	37,82±7,15	<b>0,001</b>
<b>BUSS PERRY (PSAPÖ)</b>			
Fiziksel Saldırganlık	14,69±6,93	7,75±5,34	<b>0,001</b>
Sözel Saldırganlık	9,58±4,71	8,80±3,55	0,340
Öfke	15,66±6,35	9,37±5,83	<b>0,001</b>
Düşmanlık	16,10±6,31	11,00±6,73	<b>0,001</b>
Toplam	56,17±20,87	36,97±18,49	<b>0,001</b>
<b>BUSS PERRY (PSAPS)</b>			
Fiziksel Saldırganlık	14,10±8,13	7,02±4,91	<b>0,001</b>
Sözel Saldırganlık	10,19±4,77	8,00±3,89	<b>0,014</b>
Öfke	15,21±7,07	8,28±5,10	<b>0,001</b>
Düşmanlık	16,67±7,02	10,46±7,17	<b>0,001</b>
Toplam	56,19±23,63	33,77±17,93	<b>0,001</b>

- PSPÖ; Bilgisayar oyunundan önce, PSAPS; Bilgisayar oyunundan sonra

Hastaların 0. gün oyun öncesi ve sonrasında STAI-1 puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. ( $p>0.05$ ) Hastaların oyun öncesi ve sonrası yapılan Buss Perry ölçeğinin toplam ve alt ölçekleri karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18: Hastaların 0. Gün Oyun Öncesi ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması\***

	PSAP Öncesi (n=56)	PSAP Sonrası (n=56)	t	p
<b>STAI-1</b>	43,07±11,34	42,60±9,99	,541	,591
<b>BUSS PERRY</b>				
Fiziksel Saldırganlık	14,69±6,93	14,10±8,13	1,244	,219
Sözel Saldırganlık	9,58±4,71	10,19±4,77	-1,272	,209
Öfke	15,66±6,35	15,21±7,07	,894	,375
Düşmanlık	16,10±6,31	16,67±7,02	-1,189	,240
Toplam	56,17±20,87	56,19±23,63	-,014	,989

\* Paired sample t test ile karşılaştırılmıştır

Hastaların 0. Gün oyun öncesi ve 7. günde yapılan Buss Perry testi toplam ve alt ölçekleri karşılaştırıldığında öfke alt ölçeğinde azalma yönünde bir değişim anlamlı farklılık tespit edilmiş olup ( $p<0,05$ ), toplam puan, fiziksel saldırganlık alt ölçeği, sözel saldırganlık, düşmanlık alt ölçeğinde ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). (Tablo 19)

Hastaların 0. ve 7. Günlerde yapılan STAI-1 ölçekleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte anlık kaygı düzeylerinin azalmış olduğu gözükmemektedir( $p>0.05$ ). Hastaların 0. ve 7. Günlerde yapılan STAI-2 ölçekleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.05$ ). (Tablo 19)

**Tablo 19: Hastaların 0. Gün Oyun Öncesi ve 7. Gün Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması\***

	PSAP Öncesi (n=56)	7. Gün (n=45)	t	p
<b>STAI-1</b>	43,07±11,34	40,04±12,77	1,820	,076
<b>STAI-2</b>	50,51±8,04	48,42±8,24	2,086	<b>0,043</b>
<b>BUSS PERRY</b>				
Fiziksel Saldırganlık	14,69±6,93	13,11±8,49	1,567	,124
Sözel Saldırganlık	9,58±4,71	10,24±4,87	-,469	,642
Öfke	15,66±6,35	13,71±7,32	2,575	<b>,013</b>
Düşmanlık	16,10±6,31	15,48±7,70	1,391	,171
Toplam	56,17±20,87	53,00±26,03	1,649	,171

\*Paired sample t test ile karşılaştırılmıştır

Kontrollerin oyun öncesi ve sonrasında STAI-1 puanları karşılaştırıldığında anlık kaygı düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunun oyun öncesi ve sonrası yapılan Buss Perry ölçeğinin toplam ve alt ölçekleri karşılaştırıldığında düşmanlık alt ölçeği dışında ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak puanların azaldığı tespit edilmiş olup, anlamlı farklılık tespit edilmiştir( $p<0.05$ ). (Tablo 20)

**Tablo 20:Kontrollerin 0. Gün Oyun Öncesi ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Testlerinin Karşılaştırılması**

	PSAP Öncesi (n=45)	PSAP Sonrası (n=45)	t	p
<b>STAI-1</b>	30,00±6,16	32,42±8,50	-2,422	<b>,020</b>
<b>BUSS PERRY</b>				
Fiziksel Saldırganlık	7,75±5,34	7,02±4,91	2,413	<b>,020</b>
Sözel Saldırganlık	9,58±4,71	8,00±3,89	3,233	<b>,002</b>
Öfke	8,80±3,55	8,28±5,10	2,418	<b>,020</b>
Düşmanlık	11,00±6,73	10,46±7,17	1,125	,267
Toplam	36,97±18,49	33,77±17,93	3,161	<b>,003</b>

Tüm grubun oyun öncesi ve sonrasında STAI-1 puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Tüm grubun oyun öncesi ve sonrası yapılan Buss Perry ölçeğinin toplam ve alt ölçekleri karşılaştırıldığında fiziksel saldırganlık alt ölçeği ( $p=0,029$ ) ve öfke alt ölçeğinde ( $p=0,034$ ) anlamlı bir azalma tespit edilmiş olup, diğer alt ölçekler ve toplam puanda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). (Tablo 21)

**Tablo 21: Tüm Grubun Oyun Öncesi Ve Sonrası Agresyon ve Anksiyete Puanlarında Değişme**

	PSAP Öncesi(n=101)	PSAP Sonrası (n=101)	t	p
<b>STAI-1</b>	37,24±11,40	38,06±10,61	-1,237	,219
<b>BUSS PERRY</b>				
Fiziksel Saldırganlık	11,60±7,14	10,95±7,71	2,220	<b>,029</b>
Sözel Saldırganlık	9,23±4,23	9,21±4,51	,067	,946
Öfke	12,86±6,86	12,12±7,13	2,144	<b>,034</b>
Düşmanlık	13,83±6,95	13,91±7,70	-,231	,818
Toplam	47,62±21,95	46,20±23,95	1,663	,099

#### **4.6. PSAP'IN HORMON DÜZEYLERİ İLE KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hasta ve kontrollerde (n=97) oyun öncesi ghrelin, adiponektin ve resistin değerleri ile agresif davranış, agresyon/provakasyon, yanıt/provakasyon, kaçma/provakasyon değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi( $p>0.05$ ). **Hasta ve kontrollerde (n=97) oyun öncesi leptin değerleri ile yanıt/provakasyon ( $p=0,024$ ;  $r_s=0,229$ ) arasında doğrusal bir anlamlı korelasyon bulunmuştur.** Ancak agresif davranış, agresyon/provakasyon, kaçma/provakasyon değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). (Tablo 22)

Hastalarda(n=52) oyun öncesi ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin değerleri ile agresif davranış, agresyon/provakasyon, yanıt/provakasyon, kaçma/provakasyon değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi( $p>0.05$ ). (Tablo 23)

Hasta ve kontrollerde (n=97) oyun sonrası ghrelin, leptin, adiponektin, resistin değerleri ile agresif davranış, agresyon/provakasyon, yanıt/provakasyon, kaçma/provakasyon değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). (Tablo22)

Hastalarda (n=52) oyun sonrası ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin değerleri ile agresif davranış, agresyon/provakasyon , yanıt/provakasyon, kaçma/provakasyon değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi( $p>0.05$ ). (Tablo 23)

**Tablo 22: Tüm Katılımcıların PSAP Yanıtları Ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu**

Hasta ve Kontrol (n=97)								
	Agresif Davranış		Agresyon / Provakasyon		Yanıt / Provakasyon		Kaçma / Provakasyon	
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>
<b>Ghreltin</b>								
PSAP öncesi	0,127	-0,156	0,131	-0,154	0,150	0,147*	0,991	-0,001
PSAP Sonrası	0,196	-0,132	0,202	-0,131	0,331	0,100*	0,972	-0,004
<b>Leptin</b>								
PSAP öncesi	0,771	0,030	0,703	0,039	<b>0,024</b>	<b>0,229*</b>	0,476	0,073
PSAP Sonrası	0,943	-0,007	0,881	0,015	0,067	0,187*	0,703	-0,039
<b>Adiponektin</b>								
PSAP öncesi	0,501	-0,069	0,464	-0,075	0,610	-0,052*	0,876	-0,016
PSAP sonrası	0,123	-0,158	0,117	-0,160	0,811	0,025*	0,912	-0,014
<b>Rezistin</b>								
PSAP öncesi	0,227	-0,124	0,249	-0,118	0,108	-0,164*	0,594	-0,055
PSAP sonrası	0,549	-0,062	0,531	0,064	0,099	-0,169*	0,416	-0,084

*r*=Pearson korelasyon katsayısı , *r<sub>s</sub>* = Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 23: Hastaların PSAP Yanıtları Ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu**

Hasta (n=52)								
	Agresif Davranış		Agresyon / Provakasyon		Yanıt / Provakasyon		Kaçma / Provakasyon	
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>
<b>Ghreltin</b>								
PSAP öncesi	0.606	-0.073	0.608	-0.073	0.947	0.009*	0.984	-0.003
PSAP Sonrası	0.254	-0.161	0.234	-0.166	0.946	0.010*	0.756	-0.044
<b>Leptin</b>								
PSAP öncesi	0.426	0.113	0.394	0.121	0.515	0.092*	0.697	0.055
PSAP Sonrası	0.571	-0.080	0.512	0.093	0.414	0.116*	0.661	-0.062
<b>Adiponektin</b>								
PSAP öncesi	0.920	-0.014	0.787	-0.038	0.783	-0.039*	0.983	-0.003
PSAP sonrası	0.855	-0.026	0.815	-0.033	0.924	-0.014*	0.949	-0.009
<b>Rezistin</b>								
PSAP öncesi	0.370	-0.127	0.455	-0.106	0.335	-0.137*	0.421	-0.114
PSAP sonrası	0.413	-0.116	0.388	0.122	0.620	-0.070*	0.961	-0.007

\*Pearson korelasyon katsayısı

*r<sub>s</sub>* = Spearman korelasyon katsayısı

#### 4.7. HORMON DÜZEYLERİNİN AGRESYON TEST PUANLARI İLE KORELASYONU

Hasta ve kontrollerde (n=101) oyun öncesi ghreltin düzeyleri; oyun öncesi STAI-1 ölçeği (p=0,000; r=-0,349) ve STAI-2 ölçeği (p=0,000; r=-0,394), oyun öncesi Buss Perry Ölçeği'nin öfke alt ölçeği (p=0,048; r=-0,198) arasında anlamlı negatif

korelasyon göstermektedir. Diğer hormon düzeyleri ve agresyon testlerinin korelasyonları tabloda gösterilmiştir. (Tablo 24)

**Tablo 24: Hasta ve Kontrol Grubunun PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu**

Hasta ve Kontrol (n=101)									
	Ghrelın		Leptin		Adiponektin		Rezistin		
	PSAP öncesi		PSAP öncesi		PSAP öncesi		PSAP öncesi		
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	
<b>STAI-1</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,349</b>	0,124	-0,154	0,088	-0,171	<b>0,033</b>	<b>0,212</b>	
<b>STAI-2</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,394</b>	<b>0,039</b>	<b>-0,206</b>	0,052	-0,194	<b>0,044</b>	<b>0,201</b>	
<b>BUSS PERRY</b>									
Fiziksel Saldırganlık	0,231	-0,120	0,124	-0,157	0,129	-0,152	0,429	0,080	
Sözel Saldırganlık	0,351	0,094	0,672	-0,043	0,601	-0,053	0,832	0,021	
Öfke	<b>0,048</b>	<b>-0,198</b>	0,238	-0,118	0,134	-0,150	0,170	0,138	
Düşmanlık	0,106	-0,162	0,181	-0,134	0,064	-0,185	0,078	0,176	
Toplam	0,194	-0,130	0,212	-0,125	0,104	-0,163	0,215	0,125	
<b>BKİ</b>	0,183	0,133	<b>0,000</b>	<b>0,728</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,279</b>	0,179	-0,135	

r = Pearson korelasyon katsayısı

r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

Hastalarda (n=56) oyun öncesi ghrelın, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri; oyun öncesi STAI-1 ve STAI-2 ölçeği, Buss Perry alt ölçekleri ve aşerme puanı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (p>0.05). Hastalarda (n=56) oyun öncesi ghrelın düzeyleri ve total agresyon puanı (p=0,005; r=-0,372) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. (Tablo 25)

**Tablo 25: Hastalarda PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu**

Hasta (n=56)									
	Ghrelın		Leptin		Adiponektin		Rezistin		
	PSAP öncesi		PSAP öncesi		PSAP öncesi		PSAP öncesi		
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	
<b>STAI-1</b>	0,090	-0,229	0,354	0,126	0,397	-0,115	0,230	0,163	
<b>STAI-2</b>	0,150	-0,195	0,074	0,240	0,075	-0,240	0,999	0,000	
<b>BUSS PERRY</b>									
Fiziksel Saldırganlık	0,440	0,105	0,289	0,144	0,513	-0,089	0,360	-0,125	
Sözel Saldırganlık	0,360	0,125	0,527	0,086	0,374	-0,121	0,516	-0,089	
Öfke	0,361	-0,124	0,066	0,247	0,532	-0,085	0,793	-0,036	
Düşmanlık	0,856	0,025	0,707	0,051	0,636	0,065	0,712	0,051	
Toplam	0,768	0,040	0,265	0,151	0,505	0,091	0,619	-0,068	
Total Agresyon Puanı	<b>0,005</b>	<b>-0,372</b>	0,789	-0,037	0,638	0,064	0,920	-0,014	
Aşerme Puanı	0,718	0,049	0,246	0,158	0,546	-0,082	0,757	-0,042	
<b>BKİ</b>	0,886	0,020	<b>0,000</b>	<b>0,648</b>	<b>0,019</b>	<b>-0,312</b>	0,839	0,028	

r = Pearson korelasyon katsayısı

r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

Hasta ve kontrollerde (n=101) oyun sonrası ghrelin düzeyleri ile; STAI-1 ölçek puanı (p=0,011; r=-0,252), Buss Perry öfke alt ölçeği ile (p=0,027; r=-0,221) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Hasta ve kontrollerde(n=101) oyun sonrası adiponektin düzeyleri ile STAI-1 ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Diğer hormonlar ve agresyon testlerinin korelasyonları tabloda gösterilmiştir. (Tablo 26)

**Tablo 26: Hasta ve Kontrol Gruplarında PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri İle Agresyon Testlerinin Korelasyonları**

Hasta ve Kontrol (n=101)									
	Ghrelin		Leptin		Adiponektin		Rezistin		
	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	
<b>STAI-1</b>	<b>0,011</b>	<b>-0,252</b>	0,121	-0,155	<b>0,031</b>	<b>-0,214</b>	0,449	0,076	
<b>BUSS PERRY</b>									
Fiziksel Saldırganlık	0,433	-0,288	0,369	-0,090	0,178	-0,135	0,791	0,027	
Sözel Saldırganlık	0,793	0,026	0,640	-0,047	0,457	-0,075	0,921	0,010	
Öfke	<b>0,027</b>	<b>-0,221</b>	0,120	-0,156	0,401	-0,084	0,300	0,104	
Düşmanlık	0,262	-0,113	0,163	-0,140	0,089	-0,170	0,770	0,029	
Toplam	0,223	-0,122	0,185	-0,133	0,171	-0,137	0,590	0,054	
<b>BKİ</b>	0,486	0,070	<b>0,000</b>	<b>0,754</b>	0,054	-0,192	0,551	-0,060	

r = Pearson korelasyon katsayısı      r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

Hastalarda(n=56) oyun sonrası ghrelin düzeyleri ve oyun sonrası STAI-1 (p=0,012; r=-0,335) ölçek puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Hastalarda(n=56) oyun sonrası adiponektin düzeyleri ve oyun sonrası STAI-1 (p=0,047; r=-0,266) ölçek puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Diğer hormonlar ve agresyon testlerinin korelasyonları tabloda gösterilmiştir. (Tablo 27)

**Tablo 27: Hastalarda PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri İle Agresyon Testlerinin Korelasyonları**

Hasta (n=56)									
	Ghrelin		Leptin		Adiponektin		Rezistin		
	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	
<b>STAI-1</b>	<b>0,012</b>	<b>-0,335</b>	0,470	0,098	<b>0,047</b>	<b>-0,266</b>	0,143	0,198	
<b>BUSS PERRY</b>									
Fiziksel Saldırganlık	0,757	0,042	0,314	0,137	0,397	-0,115	0,718	-0,049	
Sözel Saldırganlık	0,421	0,110	0,561	0,079	0,662	-0,060	0,547	-0,082	
Öfke	0,258	-0,154	0,499	0,092	0,535	0,085	0,457	0,101	
Düşmanlık	0,658	-0,060	0,358	0,125	0,844	-0,027	0,385	0,118	
Toplam	0,842	-0,027	0,366	0,123	0,877	-0,021	0,703	0,052	
<b>BKİ</b>	0,506	-0,091	<b>0,000</b>	<b>0,664</b>	0,053	-0,260	0,501	0,092	



r = Pearson korelasyon katsayısı      r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda(n=45) oyun öncesi hormon düzeyleri ile STAI-1, STAI-2 ve Buss Perry Agresyon Ölçeği toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05). (Tablo 28)

**Tablo 28: Kontrol Grubunda PSAP Öncesi Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu**

	Kontrol (n=45)							
	Ghrelin		Leptin		Adiponektin		Rezistin	
	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi	PSAP öncesi
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>
<b>STAI-1</b>	0,617	0,077	0,587	-0,083	0,740	0,051	0,499	0,103
<b>STAI-2</b>	0,277	-0,166	0,317	-0,153	0,238	0,179	0,068	0,274
<b>Buss Perry</b>								
Fiziksel Saldırganlık	0,396	0,130	0,750	-0,049	0,919	0,016	0,194	0,197
Sözel Saldırganlık	0,338	0,146	0,670	-0,065	0,612	0,078	0,335	0,147
Öfke	0,148	0,219	0,179	-0,204	0,620	0,076	0,071	0,272
Düşmanlık	0,995	0,001	0,780	-0,043	0,582	-0,084	0,150	0,218
Toplam	0,400	0,129	0,508	-0,101	0,968	-0,006	0,085	0,260
<b>BKİ</b>	0,525	0,097	<b>0,000</b>	<b>0,717</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,534</b>	0,243	-0,178

r = Pearson korelasyon katsayısı      r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 29: Kontrol Grubunda PSAP Sonrası Hormon Düzeyleri ve Agresyon Testlerinin Korelasyonu**

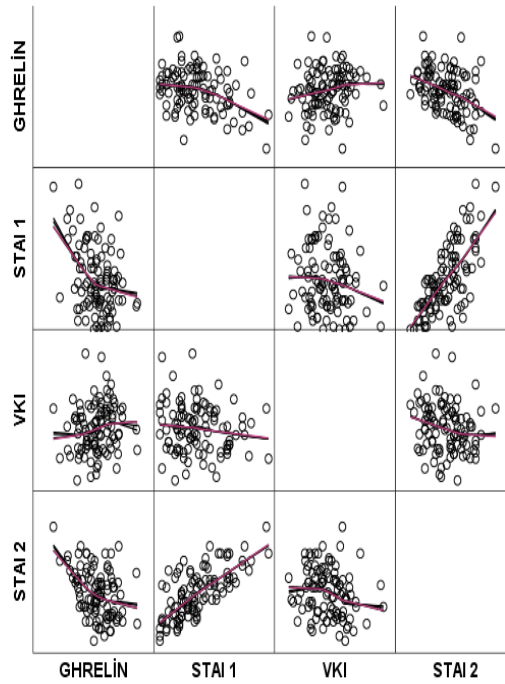
	Kontrol (n=45)							
	Ghrelin		Leptin		Adiponektin		Rezistin	
	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası	PSAP sonrası
	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>
<b>STAI-1</b>	0,195	0,197	0,140	-0,224	0,867	0,026	0,822	-0,035
<b>BUSS PERRY</b>								
Fiziksel Saldırganlık	0,762	0,046	0,303	0,157	0,612	-0,078	0,188	0,200
Sözel Saldırganlık	0,740	0,051	0,513	0,100	0,869	-0,025	0,246	0,177
Öfke	0,670	-0,065	0,945	0,011	0,814	-0,036	0,130	0,229
Düşmanlık	0,681	0,063	0,427	0,121	0,447	-0,116	0,861	0,027
Toplam	0,843	0,030	0,446	0,116	0,585	-0,084	0,267	0,169
<b>BKİ</b>	0,568	0,087	<b>0,000</b>	<b>0,828</b>	0,257	-0,172	<b>0,036</b>	<b>-0,314</b>

r = Pearson korelasyon katsayısı      r<sub>s</sub> = Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda(n=45) oyun sonrası hormon düzeyleri ile STAI-1, STAI-2 ve Buss Perry Agresyon Ölçeği toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). (Tablo 29)

BKİ, STAI-1, STAI-2 ve ghrelin arasında şekil 1’ de gösterildiği gibi doğrusal ilişkiler tespit edildi ve birbirleri arasındaki ilişki kısmi korelasyon analizi ile kontrol edildi. Ghrelin ve BKİ değerleri normal dağılım göstermediği için normal dağılıma uyum sağlamları için LG10 dönüşümü uygulandı.

**Şekil 1:**



Beden kitle indeksi (BKİ) ve durumluluk kaygı düzeyinin (STAI-1) etkilerinden bağımsız olarak süreklilik kaygı düzeyi (STAI-2) ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p=0,034$ ) zayıf negatif korelasyon ( $r=-0,214$ ) tespit edildi.

Beden kitle indeksi (BKİ) ve STAI-2 etkilerinden bağımsız olarak STAI-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ( $p=0,305$ ;  $r=-0,104$ ) tespit edilemedi.

Beden kitle indeksinin (BKİ) etkisinden bağımsız olarak ghrelin düzeyi ile STAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,001$ ) orta negatif korelasyon ( $r=-0,336$ ) tespit edildi.

Beden kitle indeksinin (BKİ) etkisinden bağımsız olarak ghrelin düzeyi ile STAI-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,000$ ) orta negatif korelasyon ( $r=-0,380$ ) tespit edildi.

#### 4.8. HASTA GRUBUNDA AŞERME VE HORMONLARIN KORELASYONU

Hastaların( $n=45$ ) 0. gün aşerme puanları ortalama  $19\pm 8,33$  olup, 7. gün aşerme puanları  $9,6\pm 8,36$  olarak tespit edilmiş olup 0. Gün ve 7. Gün aşerme puanları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ,  $Z=-5,201$ ).

Hastalardan( $n=45$ ) 7. günde aşerme puanı azalan 39 kişi, aşerme puanı artan 5 kişi tespit edilmiş olup 1 kişinin aşerme puanında ise 7. günde hiçbir değişiklik olmamıştır. Hastaların aşerme puanlarının 1 hafta sonunda anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

Hastaların( $n=56$ ) 0. gün aşerme puanları ve 0. gün hormon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır( $p>0,05$ ). Yatışının ilk haftasının tamamlayan hastaların( $n=45$ ) 7. günde ölçülen aşerme puanları ve hormon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır( $p>0,05$ ). (Tablo 30)

**Tablo 30: Hastalarda Aşerme Puanları Ve Hormon Düzeylerinin Korelasyonu\***

	Ghrelin		Leptin		Adiponektin		Rezistin		
	n	p	r	p	r	p	r	p	r
Aşerme puanı (0.gün)	56	0,718	,049	0,264	0,158	0,546	-0,082	0,757	-0,042
Aşerme puanı (7.gün)	45	0,976	,005	0,811	0,037	0,643	0,071	0,053	0,291

\*Spearman korelasyon analizi

#### 4.9. HASTALARDA BAPİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ İLE TESTLER VE HORMON DÜZEYLERİNİN KORELASYONU

Hastaların BAPİ toplam puanlarının ortalaması  $14,17\pm 2,17$ 'dir (min:8,76 – max:18,35). Hastaların %20'si ( $n=11$ ) hafif şiddette bağımlılık, %25,5'inin ( $n=14$ )

orta şiddette bağımlılık, %54,5'inin (n=30) yüksek şiddette bağımlılık özelliği gösterdiği saptanmıştır.

Hastalarda BAPİ toplam puanı ile STAI-2 arasında orta pozitif korelasyon ( $p=0,008$ ,  $r=0,352$ ); Buss Perry toplam ve alt ölçekleri arasında yüksek pozitif korelasyon ( $p<0,001$ ,  $r>0,500$ ) tespit edilmiştir.

Hastalarda BAPİ toplam puanı ile STAI-1 ve Total Agresyon puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastalarda BAPİ toplam puanı ve hormon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalarda BAPİ toplam puanı ile 0. gün aşırma puanı ( $p=0,010$ ,  $r=0,344$ ) ve 7. gün aşırma puanı ( $p=0,015$ ,  $r=0,366$ ) arasında anlamlı orta pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

#### **4.10. PSAP' IN AGRESYON VE ANKSİYETE TESTLERİ İLE KORELASYONU**

Bilgisayar oyunu PSAP' ın değerlendirme alt parametreleri agresif davranış, agresyon/provakasyon, kaçma/provakasyon, ve yanıt/provakasyon ile total agresyon puanı, Buss Perry Agresyon toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

PSAP' ta agresyon/provakasyon yanıtının oyun öncesi ve sonrası STAI-1 puanları ile anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Agresif davranış yanıtı ise oyun öncesi ve sonrası STAI-1 puanları arasında anlamlı korelasyon sağlanmıştır ( $p<0,01$ ). Kaçma provakasyon ve yanıt provakasyon cevapları ile STAI-1 puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p<0,05$ ).

#### **4.11. HORMON DEĞERLERİNİN KORELASYONU**

Hastaların hormon düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyon değerleri Tablo 31'da gösterilmiştir.

**Tablo 31: Hastaların Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu**

		LPT 1	ADP 1	RES 1	GRL 2	LPT 2	ADP 2	RES 2	GRL 3	LPT 3	ADP 3	RES 3
<b>GRL 1</b>	r	-0.315	0.074	-0.039	0.881	-0.189	-0.067	-0.337	0.689	-0.075	-0.142	-0.267
	p	<b>0.018</b>	0.588	0.777	<b>0.000</b>	0.162	0.621	<b>0.011</b>	<b>0.000</b>	0.622	0.347	0.073
<b>ADP 1</b>	r	-0.352		0.165	0.105	-0.354	0.816	0.025	0.257	-0.175	0.690	0.100
	p	<b>0.008</b>		0.226	0.442	<b>0.007</b>	<b>0.000</b>	0.856	0.084	0.245	<b>0.000</b>	0.509
<b>RES 1</b>	r	-0.099	0.165		-0.037	-0.032	0.028	0.462	0.038	-0.080	0.016	0.219
	p	0.467	0.226		0.786	0.813	0.839	<b>0.000</b>	0.802	0.599	0.914	0.144
<b>GRL 2</b>	r	-0.372	0.105	-0.037		-0.290	0.026	-0.397	0.529	-0.133	0.070	-0.262
	p	<b>0.005</b>	0.442	0.786		<b>0.030</b>	0.849	<b>0.002</b>	<b>0.000</b>	0.378	0.642	0.078
<b>LPT 2</b>	r	0.905	-0.354	-0.032	-0.290		-0.304	0.147	-0.149	0.879	-0.466	0.089
	p	<b>0.000</b>	<b>0.007</b>	0.813	<b>0.030</b>		<b>0.023</b>	0.278	0.324	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	0.558
<b>ADP 2</b>	r	-0.201	0.816	0.028	0.026	-0.304		0.193	-0.033	-0.107	0.767	0.197
	p	0.138	<b>0.000</b>	0.839	0.849	<b>0.023</b>		0.154	0.830	0.479	<b>0.000</b>	0.190
<b>RES 2</b>	r	0.268	0.025	0.462	-0.397	0.147	0.193		-0.363	0.110	0.061	0.531
	p	<b>0.046</b>	0.856	<b>0.000</b>	0.002	0.278	0.154		<b>0.013</b>	0.468	0.686	<b>0.000</b>
<b>GRL 3</b>	r	-0.323	0.257	0.038	0.529	-0.149	-0.033	-0.363		-0.174	0.030	-0.272
	p	<b>0.029</b>	0.084	0.802	<b>0.000</b>	0.324	0.830	<b>0.013</b>		0.248	0.845	0.067
<b>LPT 3</b>	r	0.842	-0.175	-0.080	-0.133	0.879	-0.107	0.110	-0.174		-0.294	0.007
	p	<b>0.000</b>	0.245	0.599	0.378	<b>0.000</b>	0.479	0.468	0.248		<b>0.047</b>	0.964
<b>ADP 3</b>	r	-0.351	0.690	0.016	0.070	-0.466	0.767	0.061	0.030	-0.294		0.242
	p	0.017	<b>0.000</b>	0.914	0.642	0.001	0.000	0.686	0.845	0.047		0.105
<b>RES 3</b>	r	0.206	0.100	0.219	-0.262	0.089	0.197	0.531	-0.272	0.007	0.242	
	p	0.169	0.509	0.144	0.078	0.558	0.190	<b>0.000</b>	0.067	0.964	0.105	

GRL; Ghrelin, ADP; Adiponektin, LPT; Leptin, RES; Resistin, 1: PSAP öncesi (0. gün), 2: PSAP sonrası (0. gün), 3: 7. Gün

Tüm grubun hormon düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyon değerleri Tablo 32’de gösterilmiştir.

**Tablo 32: Tüm Grubun Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu**

		LPT 1	ADP 1	RES 1	GRL 2	LPT 2	ADP 2	RES 2
GRL 1	r	-,047	,107	-,173	,721	,030	,024	-,169
	p	,643	,287	,084	<b>,000</b>	,765	,814	,090
ADP 1	r	-,194	1,000	,067	,094	-,271	,829	,069
	p	,052	.	,505	,348	<b>,006</b>	<b>,000</b>	,494
RES 1	r	-,154	,067	1,000	-,132	-,125	,035	,483
	p	,125	,505	.	,188	,214	,731	<b>,000</b>
GRL 2	r	-,024	,094	-,132	1,000	,029	,033	-,257
	p	,811	,348	,188	.	,770	,743	<b>,009</b>
LPT 2	r	,933	-,271	-,125	,029	1,000	-,195	,015
	p	<b>,000</b>	<b>,006</b>	,214	,770	.	,051	,884
ADP 2	r	-,108	,829	,035	,033	-,195	1,000	,233
	p	,282	<b>,000</b>	,731	,743	,051	.	<b>,019</b>
RES 2	r	,030	,069	,483	-,257	,015	,233	1,000
	p	,768	,494	<b>,000</b>	<b>,009</b>	,884	<b>,019</b>	.

GRL; Ghrelin, ADP; Adiponektin, LPT; Leptin, RES; Resistin , 1: PSAP öncesi (0. gün), 2:PSAP sonrası (0. gün), 3:7. Gün

Kontrollerin hormon düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyon değerleri Tablo 33'de gösterilmiştir.

**Tablo 33: Kontrollerin Hormon Değerlerinin Kendi Arasında Korelasyonu**

	LPT 1	ADP 1	RES 1	GRL 2	LEP 2	ADP 2	RES 2
GRL 1	-,147	-,117	-,222	,269	-,078	-,206	,039
	,335	,445	,142	,073	,610	,176	,801
ADP 1	-,275	1,000	,022	-,073	-,422	,785	,053
	,068	.	,886	,634	<b>,004</b>	<b>,000</b>	,728
RES 1	-,090	,022	1,000	-,203	-,106	,137	,551
	,555	,886	.	,181	,488	,371	<b>,000</b>
GRL 2	,246	-,073	-,203	1,000	,226	-,165	-,073
	,104	,634	,181	.	,136	,278	,635
LPT 2	,950	-,422	-,106	,226	1,000	-,316*	-,219
	<b>,000</b>	,004	,488	,136	.	,035	,149
ADP 2	-,252	,785	,137	-,165	-,316*	1,000	,286
	,095	<b>,000</b>	,371	,278	<b>,035</b>	.	,057
RES 2	-,286	,053	,551	-,073	-,219	,286	1,000
	,057	,728	<b>,000</b>	,635	,149	,057	.

GRL; Ghrelin, ADP; Adiponektin, LPT; Leptin, RES; Resistin , 1: PSAP öncesi (0. gün), 2:PSAP sonrası (0. gün), 3:7. Gün

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kannabis yoksunluğu son dönemde tanımlanmış bir kavram olup aşerme ve agresyon yoksunluk döneminde en sık görülen belirtilerdendir. Gastrointestinal hormonlar(GİS) olarak bilinen ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistin iştahın düzenlenmesinin yanında bazı psikiyatrik hastalıklar ve bağımlılıklarla ilişkisi yeni araştırma konularındandır. Çalışmamızda kannabis (esrar ve onun sentetik türevleri) kullanım bozukluğu olan hastalarda yoksunluk döneminde agresyon ve aşermenin GİS hormonları olan ilişkisi incelenmiş olup literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Çalışmamızda hasta grubunun tümü erkeklerden oluşuyordu. Avrupa Uyuşturucu Raporu (EMCDDA) 2017 yılı verilerine göre Türkiye’de kannabinoid kullananların %97’sinin erkek olduğu, yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmaya göre AMATEM’e tedavi başvurusunda bulunanların %98,2’sinin erkek olduğu gösterilmiştir(EMCDDA, 2019; Yazici et al., 2015). Bizim kliniğimize başvuran ve yatarak tedavi gören hastaların büyük çoğunluğunun erkek olduğu gözlenmiş olup, incelediğimiz gastrointestinal hormonların düzeyi kadın ve erkek cinsiyette farklılık gösterebileceği düşünüldüğü için hasta grubu erkeklerden seçilmiştir.

Dünya genelinde yapılan bir online anket çalışmasında kannabinoid kullanıcılarının yaş ortalaması 25,3 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda benzer şekilde yaş ortalamasının 28 olduğu saptanmıştır(Winstock, 2013). Yine aynı çalışmaya katılanların %36,4’ünün üniversite mezunu olduğu, ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise katılımcıların %4,6’sının üniversite mezunu olduğu bildirilmiştir(Winstock, 2013; Yazici et al., 2015). Çalışmamızda hastaların %3,5’inin üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Bu durum dünyaya kıyasla ülkemizde kannabinoid kullanımının düşük eğitim seviyesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Dünya genelinde yapılan bir online anket çalışmasında sentetik kannabinoid kullanımına başlama yaşının ortalaması 21, doğal kannabinoidlerin başlama yaşının ortalaması 16 olarak saptanmıştır(Winstock, 2013). EMCDDA 2017 yılı raporuna göre kannabinoid kullanımına başlama yaşı ortalama 18 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda yayınlarla benzer şekilde kannabinoid kullanımına başlama yaşı ortalama 16,9 olarak tespit edilmiştir.



Sentetik kannabinoid kullanıcılarında yapılan bir çalışmada merak %78 ile başlama nedenleri arasında 1. sırada yer alırken, çalışmamızda merak %37 ile ilk sırada, 2. sırada ise arkadaş ortamı yer almıştır. Yine aynı çalışmada sentetik kannabinoidlerle alkol alımı %97,8 oranında saptanmış olup benzer şekilde çalışmamızda hastaların tümünde alkol kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamayacak şekilde alkol alımı mevcuttur(Vandrey R., 2012) Dünya genelinde yapılan anket çalışmasında sentetik kannabinoid kullanıcılarında sigara kullanım oranının %67,9 olduğu, bir başka çalışmada ise % 66 olduğu tespit edilmiştir(Vandrey R., 2012; Winstock, 2013). Çalışmamızda kannabinoid kullanıcılarında sigara kullanımı %94,6 olarak saptanmıştır. Yine kannabinoid kullanıcılarında yapılan bir online anket çalışmasında son 1 ay içerisinde alkol ve sigaradan sonra en sık kullanılan yasadışı maddenin %26,2 ile extacsy olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak kannabinoid bağımlıları arasında son 1 ayda sigara ve alkolden sonra en sık görülen yasadışı maddenin %33,9 ile extacsy olduğu saptanmıştır.

Dünya genelinde yapılan ve sentetik kannabinoid kullanıcılarının değerlendirildiği bir çalışmada yoksunluk belirtileri arasında %15 ile gerginlik ve anksiyete ilk sırada yer alırken bunu %15 ile baş ağrıları, %14 ile uyku bozuklukları, %13 ile öfke ve kolay kızma izlemiştir(Vandrey R., 2012). Çalışmamızda ise hastaların yoksunluk döneminde en sık görülen şikayetinin %85 ile sinirlilik olduğu; sonra sırasıyla %82'sinde gerginlik, %68'inde uykusuzluk, %64.3'ünde huzursuzluk olduğu tespit edilmiştir. Oranlardaki farklılık hastaların yatarak tedavi görmesinden, sentetik kannabinoid kullanmalarından ve bağımlılık şiddetininin orta ve ağır düzeyde olmasından dolayı daha şiddetli yoksunluk belirtileri ile ilişkili olabilir.

Literatürde alkol bağımlılarında ve kannabinoid bağımlılarında yapılan diğer çalışmalarda hasta ve kontrollerin akrabalarındaki madde kullanımı kıyaslandığında anlamlı farklılık olduğu saptanmış(Açar, 2016; Yılmaz Çengel, 2016). Bakırköy AMATEM'de madde bağımlılığı tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarında madde kullananların oranının %21.9 olduğu saptanmıştır(C. Evren & Ögel, 2003). Denetimli serbestlik polikliniğinde yapılan bir çalışmada hastaların %16.7'sinin birinci derece akrabalarında alkol-madde kullanım bozukluğu öyküsü olduğu saptanmıştır(Zorlu, Türk, Manavgat, Karadas, & Gülseren, 2011). Çalışmamız

akrabalardaki madde kullanım öyküsünü detaylandırmak konusunda diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Literatürde birinci derece akrabalarda madde kullanım öyküsü bulunmasının madde kullanımına yatkınlığına yol açtığından bahsedilmekle birlikte ikinci derece ya da uzak akrabalarda madde kullanım bozukluğu öyküsü açısından karşılaştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların ve kontrollerin 1. derece akrabalarında madde kullanımı kıyaslandığında anlamlı farklılık olduğu saptanmazken hasta ve kontrollerin 2. derece akrabalarında madde kullanımı kıyaslandığında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunun 1. derece akrabalarında madde kullanım öyküsünün vaka grubu ile benzerlik gösterse de, kontrol grubunun eğitim düzeyinin hasta grubuna göre yüksek olmasının madde kullanımı açısından koruyucu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubunda intihar girişimi öyküsü kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kannabinoid kullanımı ve intihar ilişkisini inceleyen bir meta-analizde de benzer şekilde ağır kannabis kullanıcılarında intihar düşüncesi ve girişimi riskinin daha yüksek olduğu olduğu gösterilmiştir(Borges, Bagge, & Orozco, 2016). Çalışmamızda hasta grubu intihar dışı kendine zarar verme davranışı açısından kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Acile kendine zarar verici davranış ile başvurular üzerinde yapılan bir çalışmada %20'sinde madde kullanım bozukluğu saptanmıştır(Grover, Sarkar, Bhalla, Chakrabarti, & Avasthi, 2016). Bir doğum kohortu çalışmasında kannabis kullanımı intihar dışı kendine zarar verme davranışı için en güçlü yordayıcı olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada intihar girişiminin en güçlü yordayıcısı olarak intihar dışı kendine zarar verme davranışı ve kannabis kullanımı olduğu belirtilmiştir(Mars et al., 2019).

Çalışmamızda kavgaya karışma açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında kavga sonrası adli süreç ve adli ceza açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Kannabis kullanımının toplum düzeyinde bağımsız bir şiddet yordayıcısı olduğu gösterilmiş olsa da(Arseneault, Moffitt, Caspi, Taylor, & Silva, 2000) doğrudan şiddetin nedeni olup olmadığı belirsizdir. Yine bir çalışmada kannabisin uzun süreli kullanımın şiddeti teşvik edebileceği belirtilmiştir(Friedman, 1998). Literatürde madde kullanımı ve şiddet suçu arasında nedensel bir ilişkiden söz edilmiştir(Resignato, 2000). Çalışmanın bu veriyle ilgili sonuçları niceliksel ve

niteliksel bir bilgi içermemektedir. Dolayısıyla her iki grup arasında kavgaya karışma açısından farklılık olmamasını yaşam boyu beklenen kültürel bir davranış biçiminin bir sonucu olarak yorumlanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak madde kullanımı ile bu davranışın şiddet ve yoğunluğunun artmış olabileceğini, bunun sonucunda şiddete bağlı adli olayların daha fazla görülebileceğini öngörmekteyiz. Bu açıdan çalışma sonuçları madde kullanım bozukluğu bulunan hastaların daha impulsif olduğu (Açar, 2016) ve daha fazla suça karıştığı (Gottfredson, Kearley, & Bushway, 2008) ile ilgili literatür bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların bilgisayar oyunu (PSAP) öncesi ve sonrası hormon düzeylerinde değişimi özetlersek hasta grubunda ghrelin düzeyleri anlamlı olarak 1 hafta sonra yapılan ölçümde (3. ölçüm), ghrelin düzeylerinde oyun öncesine (1. ölçüm) göre istatistiksel olarak anlamlı ve oyun sonrası ölçümde (2. ölçüm) göre istatistiksel anlamlı olmayan bir yükselme bulunmuştur. Rezistin düzeylerinde ise oyun sonrası hasta grubunda rezistin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, 1 hafta sonrasında yapılan 3. ölçümde ise oyun öncesi (1. ölçüm) ve oyun sonrasına (2. ölçüm) göre anlamlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Leptin düzeylerinde ise oyun öncesi (1. ölçüm) ve oyun sonrası (2. ölçüm) anlamlı fark bulunmazken, 1 hafta sonra yapılan 3. ölçümde oyun öncesi (1. ölçüm) ve oyun sonrasına (2. ölçüm) göre anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Adiponektin düzeylerinde oyun öncesi (1. ölçüm) ve oyun sonrası (2. ölçüm) arasında, 0. Gün oyun öncesi ve 1 hafta sonrasında yapılan 3. ölçüm arasında anlamlı fark bulunmazken; 0. Gün oyun sonrası (2. ölçüm) ve 1 hafta sonrasında yapılan 3. ölçüm arasında değerlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği görülmüştür. Kontrol grubunda ise hormon değerlerinde benzer yönde bir değişim olmakla birlikte sadece rezistin düzeylerinde azalma yönünde anlamlı bir fark bulunmuştur. Tüm grubun oyun öncesi ve sonra hormon kan düzeyleri karşılaştırıldığında rezistin için anlamlı düzeyde azalma görülürken ve ghrelin için anlamlı düzeyde artma gözlenmiştir. Tüm bu hormonlardaki değişim sürecisini yorumlamak güç gözükmemektedir. Ancak dinamik bir süreç olduğu, hem zamanla ilişkili olduğu, hasta ve kontrol grubundaki fark dikkate alındığında madde kullanımının ve yoksunluk sürecinin hormonların kan düzeyleri ve değişimi üzerinde etkisi olduğu açık görünmektedir. PSAP' ın deneysel olarak saldırganlığı indüklediği

bildirilmiştir(Geniole et al., 2017). Dolayısıyla hasta ve kontrol grubunun deneysel olarak indüklenen saldırganlığa karşı GİS hormonları açısından yanıtları farklıdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda PSAP ile agresyonla ilişkili hormonlardaki değişim incelenmiştir. Gerra et al. (2004)yaptığı PSAP ile deneysel olarak saldırganlığın indüklendiği yoksunluktaki eroin bağımlıları ve kontrol grubunda agresif yanıtların kıyaslandığı bir çalışmada oyun öncesi ve sonrası norepinefrin ve epinefrin değerlerinin her iki grupta da artış gösterdiği ve agresif yanıtla pozitif korele olduğu saptanmıştır. Oyun (PSAP) öncesi ve sonrası testosteron, östradiol ve kortizol düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada oyun sonrası testosteron düzeyinin erkeklerde artışın daha fazla olduğu, testosteron düzeylerinin PSAP sonrası antagonistik davranış (parayı paylaşmama) ile ilişkili olduğu saptanmıştır(Geniole, Busseri, & McCormick, 2013). Çalışmamız kannabinoid bağımlılarında PSAP'm kullanıldığı; ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeylerinin agresyonla ilişkisini PSAP oyunuyla değerlendiren ilk çalışmadır.

Hastalarda PSAP sonrası rezistin düzeylerinde anlamlı azalma, ghrelin düzeylerinde anlamlı artış tespit edilirken; kontrol grubunda rezistin düzeylerinde anlamlı azalma ile birlikte ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubu PSAP agresyon yanıtı açısından karşılaştırıldığında ise hastalarda agresif davranış yanıtının kontrollere kıyasla anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Agresyonu indükleyen bir bilgisayar oyunu olan PSAP sonucunda izlenen farklı hormonal düzeylerden hasta ve kontrol gruplarında ghrelin düzeylerindeki farklılık dikkat çekmektedir. Kannabinoid kullanımının ghrelin sinyalizasyonunu etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Hasta grubunda yüksek olan agresyon yanıtı ve artan ghrelin düzeyleri ghrelinin agresyondaki rolünün anksiyete düzenlenmesi aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir. Oyun sonrasında anlık kaygı düzeylerine baktığımızda ise hasta grubunun anksiyete puanlarında anlamlı olmayan azalma mevcutken, kontrol grubunun anksiyete puanlarında anlamlı artma mevcuttur. Buna paralel olarak oyun sonrasında hasta grubunda ghrelin düzeylerinde anlamlı artma mevcutken aynı artış kontrol grubunda saptanmamıştır. Çalışmalarda ghrelinin hem anksiyolitik hem de anksiyojenik rolü olabileceği gösterilmiştir(Bali & Jaggi, 2016). Kannabinoid bağımlılarında değişen ghrelin sinyalizasyonunun anksiyete modülasyonunda anksiyeteyi azaltma yönünde etki ettiğini düşünmekteyiz.

Literatürde alkol yoksunluğu döneminde ghrelin düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar var olmakla birlikte(Koopmann et al., 2012; Leggio et al., 2012) yoksunluk sırasında zamanla ghrelin düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(Akkisi Kumsar & Dilbaz, 2015; Friedrich M. Wurst et al., 2007). HIV pozitiflerde yapılan bir çalışmada ise esrarın tıbbi kullanımını sonrası kan ghrelin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(Patricia K. Riggs et al., 2012). Başka bir çalışmada ise alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde leptin düzeylerinin azaldığını ancak yoksunluğun 14. gününde bile leptin düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır(Kiefer, Jahn, Kellner, et al., 2001). Yine alkol bağımlılarında yapılan bir çalışmada leptin düzeylerinin yoksunluk sırasında (1, 2 ve 7. günler) arttığı gösterilmiştir(Kraus et al., 2004). Kokain bağımlılarında yapılan bir çalışmada erken yoksunluk döneminde leptin düzeylerinin arttığı ancak kontrol grubuna göre düşük kaldığı bildirilmiştir(Levandowski et al., 2013). Alkol bağımlılarında rezistin düzeylerinin aşermeye ilişkisini araştıran bir çalışmada rezistin düzeylerinin 0 günden 7. güne arttığı gösterilmiştir(Akkişi Kumsar N., 2015). Bizim çalışmamız kannabinoid bağımlılarında yoksunluk döneminde bu hormonların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle sonuçları kıyaslamak mümkün değildir. Ayrıca daha önce başka maddelerin yoksunluk dönemi ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bu durum metodolojik farklılıklar ve başka bir çok değişkenle ilgili olabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bilgisayar oyunu öncesi hormon düzeyleri karşılaştırıldığında ghrelin, leptin ve adiponektin düzeylerinin hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Oyun sonrası hormon düzeyleri karşılaştırıldığında ise hormon düzeyleri arasındaki farkın anlamlılık düzeyini koruduğu tespit edilmiştir. BKİ uç değerler çıkarıldığında hormon düzeylerindeki istatistiksel anlamlı farklılık devam etmektedir. Alkol bağımlılarında yapılan bazı çalışmalarda bağımlılarda sağlıklı bireylere göre ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu(Kim et al., 2005; Kraus et al., 2005; Friedrich M. Wurst et al., 2007); bazılarında ise alkol bağımlılarında kontrollere kıyasla ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğu (Addolorato et al., 2006; Badaoui et al., 2008) saptanmıştır. Yine alkol bağımlılarında yapılan bir çalışmada leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu(Kiefer, Jahn, Kellner, et al., 2001), kokain bağımlılarında yapılan bir çalışmada ise leptin düzeylerinin kontrollere göre düşük

olduğu(Levandowski et al., 2013) saptanmıştır. Alkol bağımlılarında aşerme ile ilişkili yapılmış çalışmalarda adiponektin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(Akkişi Kumsar N., 2015; Hillemacher et al., 2009). Eroin bağımlılarında yapılan bir çalışmada leptin ve adiponektin düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır(Housova et al., 2005). Erkek esrar kullanıcılarında yapılan bir çalışmada leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır(Moreira et al., 2018). Yapılan hayvan çalışmalarında madde arama davranışı ile ilişkili olduğu düşünülen ghrelinin kannabinoid bağımlılarında kompensatuar yanıt olarak düzeyinin düşük olabileceği düşünülmüştür. Ödül sisteminde yer alan VTA'yı inhibe ettiği bilinen leptin ve adiponektinin bizim çalışmamızda hasta grubunda düşük olması, kannabinoid bağımlılığının fizyopatolojisinde leptin ve adiponektinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bilgisayar oyunu öncesinde STAI-1 ve STAI-2 puanları karşılaştırıldığında, hastaların durumluluk ve süreklilik kaygı düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kannabis kullanıcıların, kullanmayanlara göre anksiyete düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kullanıcıların yaşam boyu kaygı düzeyinin kullanıcı olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu, ancak durumluk kaygı düzeyinde anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir(Temple, Driver, & Brown, 2014). Literatürde kannabinoid kullanımının sonradan anksiyete bozukluğu gelişimi riskini arttırabileceğine(Fergusson, Boden, & Horwood, 2011), anksiyete semptomlarına direkt katkıda bulunabileceği veya en azından semptomları arttırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(Hayatbakhsh et al., 2007; Patton et al., 2002). Bir çalışmada kronik kannabinoid kullanıcıları ile kontroller kıyaslandığında STAI-1 ve STAI-2 puanlarının kannabis kullanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır(Greenwood et al., 2014). Sık esrar kullanımı endokannabinoid sistem ile etkileşerek, HPA ekseninin stres modülasyonunu etkileyebilir ve bu yüzden kannabis kullanıcılarında stres ve dolayısıyla anksiyetenin artmış olabileceği ileri sürülmüştür(Temple et al., 2014). Bağımlılık düzeyinde kannabinoid kullanımı sonucunda HPA ekseninde stresin uyarılmasıyla birlikte ortaya çıkan belirtilerin hasta grubu tarafından anksiyete şeklinde algılanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bilgisayar oyunu sonrasında STAI-1 puanları karşılaştırıldığında, hastaların durumluluk kaygı düzeylerinin kontrollere göre yüksekliğinin devam ettiği saptanmıştır. Ancak hastaların bilgisayar oyunu sonrası anksiyete puanları düşerken, kontrollerin ise anksiyete puanlarının arttığı gözlenmiştir. Bu durumun madde kullanıcılarında belli bir davranışa yönelmenin, odağın değişmesinin, öfkenin dışsallaştırılmasının kaygıyı azaltırken; kontrol grubunda eylemin kendisinin oluşturduğu sorumluluk bilincinin sonuçları ile ilgili kaygı ve endişe oluşturması sonucu olması muhtemeldir. Nitekim madde kullanıcılarının kişilik özelliklerini inceleyen çalışmalar daha impulsif ve daha az sorumluluk bilinci taşıdıklarını göstermektedir. Ayrıca madde bağımlılığı tedavi programlarının çoğunluğu anksiyeteyi azaltmak için meşguliyet ile ilgili davranışsal terapiler(ergoterapi) kullanırlar(Gutman, 2006).

Çalışmamızda bilgisayar oyunu öncesi hasta grubunun Buss Perry Agresyon Ölçeği puanları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta grubunda fiziksel saldırganlık, öfke ve düşmanlık alt puanlarının yani agresyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak sözel saldırganlık alt puanları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde kannabinoid kullanımının daha fazla dürtüsel karar verme, risk alma, davranışsal inhibisyonun azalması ve agresif davranışa önemli derecede katkıda bulunacağına dair yayınlar mevcuttur(Gruber, Dahlgren, Sagar, Gönenc, & Killgore, 2012; Schoeler et al., 2016; Solowij et al., 2012). Aynı zamanda kannabinoid yoksunluğunun da agresif davranışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(P. H. Smith, Homish, Leonard, & Collins, 2013). Kannabinoid kullananlarda agresyon düzeyinin kontrollere göre yüksek olmakla birlikte sözel saldırganlık açısından bu farklılık mevcut değildir. Hasta grubu davranışsal inhibisyonun azalması ve dürtüselliliğin daha fazla olması sebebiyle var olan yüksek agresyonunu daha çok fiziksel saldırganlık olarak yansıtmaya meyilli iken kontrol grubunun ise var olan agresyonunu sözel olarak yansıtmamasından dolayı sözel saldırganlık alt puanları açısından anlamlı bir farklılık oluşmadığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte toplam agresyon skorları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasındaki farkın sadece niteliksel değil niceliksel bir fark oluşturduğu görülmektedir. Bu durum madde kullanıcılarının öfke kontrolü kadar, yoğunluğundaki bir soruna işaret etmektedir.

Literatürde borderline kişilik bozukluğunda dürtüsellik ve agresyonun değerlendirildiği bir çalışmada PSAP agresyon yanıtının Buss Perry Agresyon Ölçeği, Yaşam Boyu Agresyon Ölçeği, Durumluluk- Sürekli Öfke İfade Envanteri-2 gibi agresyon ölçek puanları ile korelasyon gösterdiği aynı zamanda borderline kişilik bozukluğu olan olgularda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla agresyon puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır(McCloskey et al., 2009). Çalışmamızda hastaların bilgisayar oyunu sonrası Buss Perry Agresyon Ölçeği puanları kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların sözel saldırganlık da dahil olmak üzere oyun sonrası agresyon puanlarının anlamlı yüksekliğinin devam ettiği ancak kontrol grubunun düşmanlık alt ölçeği dışında anlamlı düşme gösterdiği saptanmıştır. Bilgisayar oyunu öncesinde olmamasına rağmen, oyun sonrasında hasta ve kontroller arasında sözel saldırganlık alt puanı açısından anlamlı farklılık olduğu tespit ettik. Bu durum hastaların oyun sonrası agresyon puanları aynı kalırken, kontrollerin agresyon puanlarındaki düşmeye bağlı olabilir. Her ne kadar BPAÖ zaman içinde stabil olan saldırganlığı ölçtüğü; PSAP ise durumsal faktörlere duyarlı durum saldırganlığını ölçtüğü bildirilmiş olsa da(D. Cherek et al., 2003) öfke ve saldırganlığın ifadesi anksiyete puanlarındaki azalma ile ilişkili olabilir(Walsh, Wolk, Haimes, Jensen-Doss, & Beidas, 2018). Bizim çalışmamızda da bilgisayar oyunu sonrası hastaların BPAÖ agresyon puanlarının aynı kaldığını tespit ettik. Bu durum madde kullanım bozukluğu olan hastalarda agresyonun şiddeti kadar yerinde, zamanında ve sosyal normlara uygun şekilde ifadesiyle ilgili bir sorun olduğunu düşündürmektedir.

PSAP laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda reaktif agresyonunun bir ölçüsüdür(Geniole et al., 2017). Çalışmamızda hastaların bilgisayar oyunu öncesi ve sonrasında STAI-1 puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilememiş olup yani reaktif agresyonun indüklenmesi ile birlikte anksiyete düzeylerinin aynı kaldığı saptanmıştır. Literatürde PSAP ve anksiyete düzeyiyle alakalı bir çalışma bulunamamıştır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada tekrarlanan saldırganlık deneyimine, erkek farelerde anksiyete gelişimi eşlik edebileceği gösterilmiştir(Natalia N. Kudryavtseva, Bondar, & Avgustinovich, 2002). Başka bir hayvan çalışmasında anlık anksiyetesi yüksek olan farelerde tekrarlayan saldırganlık deneyimi bilinmeyen koşullarda artan anksiyeteye sebep olurken, tanıdık koşullarda ise güçlü agresif motivasyonun gelişimine yol açmıştır. Sürekli anksiyetesi yüksek farelerde ise



tekrarlayan saldırganlık deneyimi daha fazla anksiyeteye sebep olurken, tanıdık koşullarda ise agresif motivasyonda azalmaya sebep olmuştur(N. N. Kudryavtseva, Bondar, & Avgustinovich, 2004). Adölesanlarda yapılan kesitsel bir çalışmada reaktif agresyonun anksiyete ile anlamlı ve pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir(Seah & Ang, 2008). Bu alanda klinik çalışmaların sınırlı olduğu, geniş örneklemelerle yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların bilgisayar oyunu öncesi ve sonrası Buss Perry Agresyon ölçeği toplam puanları ve alt ölçek puanları arasında agresyon düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır. BPA saldırganlığı ölçek ve zaman içinde stabildir; PSAP ise durumsal faktörlere duyarlı durum saldırganlığını ölçek(D. Cherek et al., 2003). Bizim çalışmamızda da bilgisayar oyunu sonrası hastaların agresyon puanlarının aynı kaldığını tespit ettik.

Çalışmamızda hastaların 0. gün ve 7. gün STAI-1 ve STAI-2 puanları karşılaştırıldığında STAI-1 anlık kaygı puanlarında azalmanın olduğu ancak bunun anlamlı derecede olmadığı; STAI-2 sürekli kaygı puanlarının ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Kannabinoid yoksunluk sendromu tarif eden bağımlılarda yoksunluk semptomları arasında ilk sırada %76,3 ile anksiyete, ikinci sırada ise %71,9 ile öfke ve agresyon yer almaktadır(Livne, Shmulewitz, Lev-Ran, & Hasin, 2019). Kannabinoid bağımlılarında yoksunluk semptomlarının değerlendirildiği çalışmalarda 7. günde anksiyete düzeylerinin 1. güne göre azaldığı, ancak kontrol grubuna göre yüksekliğinin devam ettiği saptanmıştır(Budney, Moore, Vandrey, & Hughes, 2003; Kouri & Pope, 2000). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda yoksunluk döneminde 1. haftada anksiyete düzeylerinin azaldığı görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 0. gün ve 7. gün Buss Perry Agresyon alt ölçek ve toplam puanları kıyaslandığında genel olarak puanların 7. günde azaldığı ancak sadece öfke alt puanında anlamlı azalmanın olduğu saptanmıştır. Kannabis yoksunluğuyla ilgili bir çalışmada agresyon düzeylerinin yoksunluk öncesine göre 1. günde yükseldiği, 6. günde pik yaptığı, sonrasında azalmaya başladığı, agresyon düzeylerinin normale dönmesinin 20. güne kadar uzayabileceği saptanmıştır. Aynı çalışmada kannabis kullanıcılarında yoksunluk döneminde öfke puanlarının yoksunluk öncesine göre 1. günde yükseldiği, 13. günde pik yaptığı, normale

dönmesinin 20. güne kadar uzayabildiği saptanmıştır. (Budney et al., 2003). Kronik kannabis kullanıcılarında yoksunluk dönemindeki agresif davranış değişikliklerini belirlemek amacıyla PSAP ile yapılmış bir çalışmada kannabis kullanıcılarının yoksunluğun 3. ve 7. günlerinde kontrollere kıyasla çok daha şiddetli agresyon gösterdiği, 28. günde agresyon düzeylerinin yoksunluk öncesi döneme geri döndüğü tespit edilmiştir(Kouri et al., 1999). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda yoksunluktaki agresyon düzeyinin azalmaya başladığını ve anlamlı farklılık için 7. günden sonraki bir süreçte testlerin tekrarlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bilgisayar oyunu öncesi STAI-1 ve STAI-2 puanları ile hormon düzeyleri karşılaştırıldığında; STAI-1 anlık kaygı puanının ghrelinle anlamlı negatif, rezistinle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. STAI-2 sürekli kaygı puanının ise ghrelin ve leptinle anlamlı negatif, rezistinle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında ghrelinin akut ve kronik stres durumlarında ghrelin düzeyinin yükseldiği(Asakawa et al., 2001; Kristensson et al., 2006), dışardan ghrelin verilmesiyle birlikte ghrelinin akut stres sonucu oluşan anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir(Lutter et al., 2008). Bazı hayvan çalışmalarında ise ghrelinin anksiyeteyi arttırdığı saptanmıştır(Valeria P Carlini et al., 2002). Depresyon hastalarında yapılan klinik bir çalışmada ise ghrelin ve anksiyete arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır(Lawson et al., 2012). Majör depresyon ve panik bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre anksiyete düzeyi yüksek olan tedaviye dirençli panik bozukluk hastalarında ghrelin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır(Ishitobi et al., 2012). Ghrelinin anksiyete ile ilişkili davranışı modüle edebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki tüm katılımcıların ghrelin düzeylerinin anksiyeteyi baskılayamayacak seviyede olduğu için anksiyete puanlarının yüksek olduğu ve ghrelinle negatif korele olduğunu düşünmekteyiz. Metabolik sendromdaki farelerle yapılan bir çalışmada artmış anksiyete düzeylerinin, artmış resistin seviyeleri ile ilişkisinin araştırılması için klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğundan bahsedilmiştir(Rebolledo-Solleiro et al., 2017). Çalışmamız anksiyete düzeyleri ile resistin düzeylerinin pozitif ilişkili olabileceğini düşündüren ilk klinik çalışmadır. Yapılan hayvan çalışmalarında leptinin kaygıyı azalttığı ve bu modülasyonu VTA üzerinden yapabileceği tespit edilmiştir(Akihiro

Asakawa et al., 2003; Liu, Guo, & Lu, 2015). Klinik çalışmalarda vücut yağ oranları ve kilo değişkenleri kontrol edildikten sonra bile leptin düzeyleri ile anksiyete düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir(Lawson et al., 2012). İntihar girişimi olan kadınlarda düşük BOS leptin düzeylerinin anksiyete ve HPA eksenini aktivasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir(Ambrus & Westling, 2019). Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bilgisayar oyunu öncesi Buss Perry Agresyon Ölçeği alt ölçek ve toplam puanları ile hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, yalnızca öfke alt ölçeği ile ghrelin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında ghrelin infüzyonunun agresif davranışı arttırdığı gösterilmiştir(Jesper Vestlund et al., 2019). Bir hayvan çalışmasında ghrelini parçalayan bütiril kolinesteraz enziminin aşırı ifadesinin kanda düşük grelin seviyelerine yol açtığı ve böylece farelerde agresyonun ve sosyal stresin azaldığı tespit edilmiştir(Stephen Brimijoin, Chen, Pang, Geng, & Gao, 2016). Ghrelin ve agresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızda hastaların bilgisayar oyunu öncesi STAI-1 ve STAI-2 puanları ile yani anksiyete düzeylerinin hormonlarla korelasyonuna baktığımızda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Metamfetamin bağımlılarında yapılan bir çalışmada ghrelinin prekürsörü Leu72Met gen polimorfizminin yani Met72 varyantını taşıyanların anksiyete düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(Yoon et al., 2005). Eroin bağımlılarında yapılan bir çalışmada yoksunluğun 3. ve 10. günlerinde leptin ve anksiyete düzeylerinin ikisinde azalma eğiliminde olduğu tespit edilmiş ancak anksiyete ve leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(Shi et al., 2009). 50-70 yaş arası sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, sürekli kaygı puanı adiponektin düzeyleri ile negatif ilişkili bulunmuştur(Narita et al., 2008). Anksiyete düzeyinin yüksek olduğu panik bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir(Unsal et al., 2012). Depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada resistin düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu, resistin düzeylerinin atipik depresif belirtilerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir(Lehto, Huotari, Niskanen, Tolmunen, Koivumaa-Honkanen, Honkalampi, Ruotsalainen, Herzig, Viinamäki, et al., 2010). Bir ön çalışmada, blumia nervosa hastalarında resistin

düzeyleri ile sürekli anksiyete arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(Yamada, 2008). Literatürde madde bağımlılarında leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri ile anksiyete ilişkisi hakkında klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Riskli alkol kullanımı olan erkeklerde yapılan bir çalışmada daha yüksek saldırganlığın pre-pro-ghrelin genindeki Leu72Leu varyantı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(J. Vestlund et al., 2019). Literatürde madde bağımlılarında leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri ile agresyon ilişkisi inceleyen klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Hastaların bilgisayar oyunu öncesi Buss Perry Agresyon alt ölçek ve toplam puanlarının tüm hormonlarla arasında anlamlı korelasyon saptanmamışken, açık agresyon ölçeği total agresyon puanı ile ghrelin arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.Buss Perry Agresyon Ölçeği hasta tarafından doldurulan öznel bir ölçek olduğu için hastanın kendini iyi gösterme çabası dolayısıyla agresyon düzeyleri olduğundan düşük yansıtılmış olabilir. Ya da kişinin yetişmiş olduğu sosyokültürel çevrede agresyonun normalize edilmesi ve kendisiyle ilgili iç görüşünün olmaması dolayısıyla agresyon düzeyini tam olarak yansıtmıyor olabilir. Ancak açık agresyon ölçeği doktor tarafından puanlandığı için hastanın agresyon düzeyini gerçek olarak yansıttığı düşünülebilir. Literatürde yapılmış prelinik bir çalışmada ghrelin ve agresyon arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen bizim çalışmamızda negatif korelasyon olmasının sebebi ghrelinin insanlardaki agresyon üzerinde modülasyonun farklı olabileceğini ya da ghrelinin agresyonu kannabis bağımlılarında farklı şekilde etkiliyor olabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızda tüm katılımcıların oyun sonrası STAI-1 ve Buss Perry Agresyon alt ölçek ve toplam puanları hormon düzeyleriyle karşılaştırıldığında, anlık kaygı düzeyinin ghrelin ve adiponektin ile negatif korele olduğu, öfke alt puanının ise ghrelin ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada alkol ve esrar bağımlılarında intoksikasyon durumunda PSAP sonrası agresyon yanıtı ve kortizol ile testosteron arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Erkek katılımcılarından oluşan bir çalışmada PSAP öncesi sürekli kaygı düzeylerinin saldırgan davranış ve testosteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. Sadece sürekli kaygısı düşük olan erkeklerde oyun sonrası testosteron düzeylerinin saldırganlık ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir(Norman, Moreau, Welker, & Carré, 2015). Oksitosinin agresyonla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise yüksek kaygı düzeyine sahip kadınlarda

oksitosinin PSAP ile indüklenen agresyon düzeyini azalttığı gösterilmiştir(Campbell & Hausmann, 2013).

Hastalarda ise oyun sonrası anlık kaygı puanları ile ghrelin ve adiponektin düzeylerinin negatif korele olduğu, agresyon ile hormonlar arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Literatürde madde bağımlılarında bu hormonlarla agresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışma bulunmamaktadır. Alkol intoksikasyonu sonrasında agresyon yanıtının arttığı, esrar intoksikasyonu ile agresyon yanıtının azaldığı ve bunun kortizol ya da testosteron ile korele olmadığı tespit edilmiştir(De Sousa Fernandes Perna, Theunissen, Kuypers, Toennes, & Ramaekers, 2016).

Çalışmamızda tüm katılımcılarda BKI etkisinden bağımsız olarak bilgisayar oyunu öncesi ghrelin düzeyleri ile STAI-1 ve STAI-2 arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. BKI ve STAI-1 etkilerinden bağımsız olarak sürekli kaygı düzeyi ve ghrelin arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilirken; BKI ve STAI-2 etkilerinden bağımsız olarak anlık kaygı düzeyi ile ghrelin arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Rastgele seçilmiş yetişkinlerde leptin ve ghrelin düzeylerinin BMI ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada BMI ve ghrelin düzeylerinin negatif korele olduğu saptanmıştır(Monti, Carlson, Hunt, & Adams, 2006). Literatürde ghrelinin hem anksiyolitik (Lutter et al., 2008; Spencer et al., 2012) hem de anksiyojenik etkisi olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır(V. P. Carlini et al., 2004; Currie et al., 2012). Ghrelinin, kronik stres durumunda veya stresin olmadığı koşullarda anksiyojenik davranışı teşvik ederken akut stres durumunda ise anksiyolitik etkisinin olabileceği düşünülmektedir(Wittekind & Kluge, 2015). Kaygının düzenlenmesinde rol oynayan ghrelinin agresyonla ilişkisi kaygı düzeyiyle bağlantılı olabilir. Kişinin akut stres durumunda yaşadığı organizmanın kendini korumasına yönelik kaygısı ve buna sekonder kendini savunmak için gelişen öfke ve saldırganlığın modülasyonunda ghrelinin rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde madde bağımlılarında ya da herhangi bir psikiyatrik hasta grubunda PSAP ile yapılmış ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeylerinin agresyon yanıtlarıyla ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. PSAP' da tüm katılımcılarda yanıt/provakasyon cevabı ile oyun öncesi leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada insülin ve leptin

reseptörlerinin VTA ve substantia nigra'daki dopaminerjik nöronlar üzerinden etkili olabileceği gösterilmiştir(Figlewicz et al., 2003). Leptinin güçlü olmamakla birlikte provakasyon karşısında motivasyonu kaybetmeden kazanmaya yönelik davranışa odaklanmakla ilişkisi olabilir. VTA'da dopaminerjik sistem aracılığıyla leptinin ödül arama davranışını modüle etmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların 0. gün ve 7. gün aşerme puanları karşılaştırıldığında anlamlı azalmanın olduğu saptanmıştır. Hastalarda ghrelin, adiponektin ve resistin düzeylerinin 7. günde arttığı, leptin düzeylerinin ise 7. günde azaldığı tespit edilmiştir. Ancak hastaların 0. gün ve 7. gün aşerme puanları; ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde kannabinoid bağımlılarında aşerme ile ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Alkol bağımlılarında ghrelin düzeyleri ve aşerme arasında pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar(Addolorato et al., 2006; Akkişi Kumsar N., 2015) bulunmakla birlikte bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur(Kim et al., 2005; Kraus et al., 2005). Alkol bağımlılarında leptin düzeyleri ve aşerme arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar (Hillemacher et al., 2009; Kiefer, Jahn, Jaschinski, et al., 2001) olmakla birlikte kokain bağımlılarında da aşerme ve leptin arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir(Martinotti et al., 2017). Eroin bağımlıların ise leptin ve aşerme arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(Shi et al., 2009). Alkol bağımlılarında yapılan çalışmalarda kan adiponektin düzeylerinin aşermeye anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, resistin düzeylerinin ise bir çalışmada aşermeye negatif korelasyon gösterdiği, diğerinde ise aşerme ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir(Akkişi Kumsar & Dilbaz, 2015; Hillemacher et al., 2009). Çalışmamız kannabinoid bağımlılarında ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin ile aşerme ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Literatür incelendiğinde madde bağımlılarında bu hormonların aşerme patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmekle birlikte, ilişkinin hangi yönde olduğu net değildir. Bu ilişkinin aydınlatılması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların BAPİ toplam puanı ile STAI-2 puanları arasında düşük pozitif korelasyon, Buss Perry Agresyon toplam ve alt ölçek puanları arasında yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır. Esrar bağımlılarında yapılan bir çalışmada

kaygı düzeyinin esrar kullanım şiddetini arttıran temel faktörlerden biri olduğu saptanmıştır(Spalletta, Bria, & Caltagirone, 2007). Madde bağımlılarında yapılan bir çalışmada hastaların agresyon puanları ile BAPİ alt ölçek puanlarından şiddetli istek, yaşam üzerine etkileri ve motivasyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(Ekinci, Kural, & Yalçınay, 2016). Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerini inceleyen bir çalışmada anksiyete düzeyleri ile BAPİ toplam puanı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir(Yalçın, 2018). Çalışmamızda hastaların BAPİ toplam puanı ile 0. gün aşırme puanı ve 7. gün aşırme puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Alkol bağımlılarında yapılan bir çalışmada BAPİ toplam puanı ile aşırme puanlarının pozitif korele olduğu gösterilmiştir(Erzin et al., 2020). BAPİ'nin geçerlilik güvenirlik çalışmasında madde aşırme ölçeğinin Cronbach alfa değeri tüm ölçek için 0,84 olarak bulunmuştur(Ögel, Evren, Karadağ, & Gürol, 2012). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda bağımlılık şiddetinin, aşırme şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kannabinoid bağımlılarında bağımlılık şiddetinin saptanmasının hastanın yoksunluk süresince en sık yaşadığı problemlerden olan anksiyete, agresyon ve aşırmeyi öngörmesi ve tedavi planlanmasının yapılması açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda BPAÖ toplam ve alt ölçek puanları ile PSAP davranış yanıtları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde borderline kişilik bozukluklarında endofenotip olarak davranışsal dürtüsellik ve saldırganlığın incelendiği bir çalışmada PSAP agresyon yanıtı ile BPAÖ fiziksel saldırganlık, öfke ve düşmanlık alt ölçekleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(McCloskey et al., 2009). Şiddette psikopati ve kortizol düzeylerinin rolünü inceleyen bir çalışmada ise BPAÖ toplam puanı ile PSAP arasında bir korelasyon saptanmamıştır(Gowin et al., 2013).

Sağlıklı gönüllülerde testosteron düzeyleri ve saldırganlık arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada sürekli kaygı düzeyi ve PSAP agresyon yanıtı arasında korelasyon saptanmamıştır(Norman et al., 2015). Kronik esrar kullanıcılarının yoksunluk döneminde agresyon davranışının değerlendirildiği bir çalışmada PSAP' a verilen agresif yanıtların anksiyete puanları arasında korelasyon saptanmamıştır(Kouri et al., 1999). Çalışmamızda ise agresif davranış ve provakasyona verilen agresyon yanıtları ile anlık kaygı düzeyi arasında anlamlı pozitif

korelasyon saptanmıştır. Reaktif olarak agresif olan çocuk ve ergenlerin, proaktif olarak agresif olan ve agresif olmayanlara göre kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(Vitaro, Barker, Boivin, Brendgen, & Tremblay, 2006). Bireylerde yüksek kaygı düzeyinin stres karşısında sempatik sistemin hiperaktivasyonuna sebep olmasının ya da yüksek kaygı düzeyinden kaynaklanan hipervijilansın durumu tehdit edici olarak algılayıp, düşmanca tutum gösterme eğilimine sebep olabileceğini ve bu yüzden agresyon yanıtı ve anksiyete düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta grubunda ghrelin leptinle negatif korelasyon, leptinin ise adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış olup bu konu tezin ana bulgularının ve hipotezinin dışında olduğundan burada tartışılmayacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Hastaların AMATEM kliniğinde yatışı süresince aldıkları psikososyal ve farmakolojik tedavilerin verileri etkilemiş olma ihtimali; hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri, BKİ ve sigara kullanımı açısından farklılık göstermesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; kannabinoid kullanım bozukluğu hastalarında ghrelin, leptin ve adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu veri bize kronik kannabinoid kullanımının GİS hormon düzeyleri üzerinde bir etkisi olduğunu söylemektedir ancak bu etkinin hangi mekanizma ile olduğu açık değildir. Kannabis bağımlılarının agresyon ve anksiyete düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırdığımız hormonlar ve agresyon arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Agresyonu indükleyen bir oyun olan PSAP sonrası hasta ve kontrol grubunda rezistin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, ancak hasta grubunda ek olarak ghrelin düzeylerinde anlamlı artışın olduğu tespit edilmiştir. Bu bize kannabinoidlerin ghrelin sinyalizasyonu etkilediğini ve agresyonun indüklenmesine verilen hormonal yanıtı değiştirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca tüm grupta anksiyete düzeyi ve ghrelin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kannabinoid bağımlılarında ghrelinin agresyondaki rolünün anksiyete düzenlenmesi üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. PSAP'ta yanıt provakasyon cevabının leptinle pozitif



korelasyonu, leptinin ödül motivasyonunu VTA'daki dopaminerjik nöronlar üzerinden modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Kannabinoid bağımlılarında 1 haftalık yoksunluk süresince anksiyete ile agresyon düzeylerinde ve aşerme puanlarında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. 1 haftalık yoksunluk sonrasında leptin, ghrelin ve rezistin düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bu veriler GİS hormonlarının anksiyete, agresyon ve aşerme ile karmaşık ve dinamik bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak aşerme ile hormon düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamız kannabinoid bağımlılarında ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistin ile aşerme ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları literatür bilgisi ışında yorumlandığında hormon düzeylerinin anksiyete düzeyleri ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin çok güçlü bir ilişki olmadığı, bu nedenle bu hormonların anksiyete ile ilgili nörotransmitterlerin modülasyonunda dolaylı olarak da agresyonun düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Aşerme, agresyon ve GİS hormonları arasındaki ilişkinin anlaşılması için, çalışma verilerin tekrarlanmasına ve daha geniş örneklem içeren, daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



- (DOHMH), New York City Department of Health and Mental Hygiene. (2016). Increase in synthetic cannabinoid (K2)-related adverse events and emergency department visits. *New York City, 2016 Advisory*.
- (EMCDDA), Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi. (2019). *Avrupa Uyuşturucu Raporu 2019 , Eğilimler ve Gelişmeler*
- (UNDOC), United Nations Office on Drugs and Crime. (2019). Executive Summary, Latest Trends. *World Drug Report 2019*.
- A., Hariri. (1995). *Lise oğrencilerinde saldırgan davranışlar ile şiddet potansiyelinin araştırılması*. Sağlık Bakanlığı Bakırkoy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Abay E., Tuğlu C. (2000). şiddet ve Agresyonun Nörobiyolojisi. *KLİNİK PSİKİYATRİ*, 3, 21-26.
- Abizaid, A., Liu, Z. W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J. D., . . . Horvath, T. L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*, 116(12), 3229-3239. doi: 10.1172/JCI29867
- Acheson, A., Robinson, J. L., Glahn, D. C., Lovallo, W. R., & Fox, P. T. (2009). Differential activation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus during a gambling simulation in persons with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Drug Alcohol Depend*, 100(1-2), 17-23. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.08.019
- Açar, M. (2016). *Alkol Ve Kannabis Bağımlıları İle Sağlıklı Kontrollerin Dürtüsellik İle Mizaç Ve Karakter Özellikleri Açısından Karşılaştırılması*. Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Addolorato, G., Capristo, E., Leggio, L., Ferrulli, A., Abenavoli, L., Malandrino, N., . . . Gasbarrini, G. (2006). Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 30(11), 1933-1937. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00238.x
- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., & Gasbarrini, G. (2005). Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav*, 30(6), 1209-1224. doi: 10.1016/j.addbeh.2004.12.011
- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., Gasbarrini, G., & Alcoholism Treatment Study, Group. (2005). Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav*, 30(6), 1209-1224. doi: 10.1016/j.addbeh.2004.12.011
- Aguiar-Nemer, A. S., Toffolo, M. C., da Silva, C. J., Laranjeira, R., & Silva-Fonseca, V. A. (2013). Leptin influence in craving and relapse of alcoholics and smokers. *J Clin Med Res*, 5(3), 164-167. doi: 10.4021/jocmr1159w
- Ait-Daoud, N., & Johnson, B. A. (2000). *Drugs, the Brain, and Behavior: the Pharmacology of Abuse and Dependence*. Edited by John Brick and Carlton Erickson. 186 pp., illustrated. New York: Haworth Medical Press. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3(1), 87. doi: 10.1017/S1461145799001698
- Akkisi Kumsar, N., & Dilbaz, N. (2015). Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(4), 702-709. doi: 10.1111/acer.12689
- Akkışi Kumsar N., Dilbaz N. (2015). Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(4), 702-709.

- Akkişi Kumsar, Neslihan, & Dilbaz, Nesrin. (2015). Relationship Between Craving and Ghrelin, Adiponectin, and Resistin Levels in Patients with Alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(4), 702-709. doi: 10.1111/acer.12689
- Alıcı T, Uzbay IT. (2006). Kannabinoidler: ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi*, 7, 140-149.
- Ambrus, L., & Westling, S. (2019). Leptin, Anxiety Symptoms, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity among Drug-Free, Female Suicide Attempters. *Neuropsychobiology*, 78(3), 145-152. doi: 10.1159/000500737
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*, 58(4), 315-348. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00087-2
- Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. K. (1996). The obsessive compulsive drinking scale: A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch Gen Psychiatry*, 53(3), 225-231. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830030047008
- Archer, T., Oscar-Berman, M., Blum, K., & Gold, M. (2012). Neurogenetics and Epigenetics in Impulsive Behaviour: Impact on Reward Circuitry. *J Genet Syndr Gene Ther*, 3(3), 1000115. doi: 10.4172/2157-7412.1000115
- Arendt, M., Rosenberg, R., Fjordback, L., Brandholdt, J., Foldager, L., Sher, L., & Munk-Jorgensen, P. (2007). Testing the self-medication hypothesis of depression and aggression in cannabis-dependent subjects. *Psychol Med*, 37(7), 935-945. doi: 10.1017/S0033291706009688
- Arı M., Şahpolat M., Kokaçya MH., Çöpoğlu ÜS. (2015). Amotivasyonel Sendrom: Az Bilinen ve Tanı Konulan Bir Klinik. *Journal of Mood Disorders*, 5(1), 31.
- Arkanoc S. (1992). *Psikoloji Zihinsel Süreçler Bilimi*. İstanbul: Alfa Yayınları.
- Armstrong MJ, Miyasaki JM, Neurology AA. (2012). Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. *Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*, 79(6), 597-603.
- Arseneault, L., Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, P. J., & Silva, P. A. (2000). Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry*, 57(10), 979-986. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.979
- Artuç, Selahattin, Doğan, Kamil Hakan, Demirci, Şerafettin. (2014). Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trend Sentetik Kannabinoidler. *The Bulletin of Legal Medicine*, 19(3), 198-205.
- Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Katsuura, G., Fujimiya, M., Fujino, M. A., & Kasuga, M. (2003). Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 52(7), 947-952. doi: 10.1136/gut.52.7.947
- Asakawa, Akihiro, Inui, Akio, Inui, Toshio, Katsuura, Goro, Fujino, Masayuki A., & Kasuga, Masato. (2003). Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17(2), 105-107. doi: [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00185-X](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00185-X)
- Asakawa, Akihiro, Inui, Akio, Kaga, Toshihiro, Yuzuriha, Hideki, Nagata, Toshiaki, Fujimiya, Mineko, . . . Kasuga, Masato. (2001). A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*, 74(3), 143-147.
- Atkinson L.R., Atkinson R.C., Hilgard E.R. . (1995). *Psikolojiye Giriş*. İstanbul: Sosyal Yayınlar.
- Audira, G., Sarasamma, S., Chen, J. R., Juniardi, S., Sampurna, B. P., Liang, S. T., . . . Hsiao, C. D. (2018). Zebrafish Mutants Carrying Leptin a (lepa) Gene Deficiency Display Obesity, Anxiety, Less Aggression and Fear, and Circadian Rhythm and Color Preference Dysregulation. *Int J Mol Sci*, 19(12). doi: 10.3390/ijms19124038
- Bacsikai, E., Czobor, P., & Gerevich, J. (2011). Gender differences in trait aggression in young adults with drug and alcohol dependence compared to the general population.

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(5), 1333-1340. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.04.005
- Badaoui, A., De Saeger, C., Duchemin, J., Gihousse, D., De Timary, P., & Stärkel, P. (2008). Alcohol dependence is associated with reduced plasma and fundic ghrelin levels. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(6), 397-403. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01947.x
- Baker, T. B., Morse, E., & Sherman, J. E. (1986). The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. *Nebr Symp Motiv*, 34, 257-323.
- Balenga, N. A., Henstridge, C. M., Kargl, J., & Waldhoer, M. (2011). Pharmacology, signaling and physiological relevance of the G protein-coupled receptor 55. *Adv Pharmacol*, 62, 251-277. doi: 10.1016/B978-0-12-385952-5.00004-X
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2016). An Integrative Review on Role and Mechanisms of Ghrelin in Stress, Anxiety and Depression. *Curr Drug Targets*, 17(5), 495-507. doi: 10.2174/1389450116666150518095650
- Baron R. A., Richardson D. R. (2004). Human aggression. *Springer Science & Business Media*.
- Bednarska-Makaruk, M., Graban, A., Wisniewska, A., Lojkowska, W., Bochynska, A., Gugala-Iwaniuk, M., . . . Wehr, H. (2017). Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology*, 18(4), 561-580. doi: 10.1007/s10522-017-9701-0
- Bidwell, L. C., Henry, E. A., Willcutt, E. G., Kinnear, M. K., & Ito, T. A. (2014). Childhood and current ADHD symptom dimensions are associated with more severe cannabis outcomes in college students. *Drug Alcohol Depend*, 135, 88-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.11.013
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y., Grishpan, C., & Kotelr, M. (2003). Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J*, 5(9), 653-658.
- Borges, Guilherme, Bagge, Courtney L., & Orozco, Ricardo. (2016). A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *Journal of Affective Disorders*, 195, 63-74. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.007
- Bossong, M. G., van Berckel, B. N., Boellaard, R., Zuurman, L., Schuit, R. C., Windhorst, A. D., . . . Kahn, R. S. (2009). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 759-766. doi: 10.1038/npp.2008.138
- Breiner, M. J., Stritzke, W. G., & Lang, A. R. (1999). Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Res Health*, 23(3), 197-206.
- Brick J, Erickson CK. (1998). Drugs, the Brain, and Behavior. The Pharmacology of Abuse and Dependence. *The Haworth Medical Press, New York*, 33-54, 119-131.
- Brimijoin, S., Gao, Y., Geng, L., & Chen, V. P. (2018). Treating Cocaine Addiction, Obesity, and Emotional Disorders by Viral Gene Transfer of Butyrylcholinesterase. *Front Pharmacol*, 9, 112. doi: 10.3389/fphar.2018.00112
- Brimijoin, Stephen, Chen, Vicky Ping, Pang, Yuan-Ping, Geng, Liyi, & Gao, Yang. (2016). Physiological roles for butyrylcholinesterase: A BChE-ghrelin axis. *Chemico-Biological Interactions*, 259, 271-275. doi: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.02.013
- Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., . . . Ghigo, E. (2001). Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 5083-5086. doi: 10.1210/jcem.86.10.8098
- Brown, G. L., McGarvey, E. L., Shirtcliff, E. A., Keller, A., Granger, D. A., & Flavin, K. (2008). Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone interrelationships in

- healthy young males: a pilot study with implications for studies of aggressive behavior. *Psychiatry Res*, 159(1-2), 67-76. doi: 10.1016/j.psychres.2007.06.012
- Brunetti, L., Orlando, G., Recinella, L., Michelotto, B., Ferrante, C., & Vacca, M. (2004). Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol*, 493(1-3), 41-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.04.020
- Budney, A. J., Moore, B. A., Vandrey, R. G., & Hughes, J. R. (2003). The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol*, 112(3), 393-402. doi: 10.1037/0021-843x.112.3.393
- Budney, A. J., Vandrey, R. G., Hughes, J. R., Thostenson, J. D., & Bursac, Z. (2008). Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat*, 35(4), 362-368. doi: 10.1016/j.jsat.2008.01.002
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol*, 63(3), 452-459. doi: 10.1037//0022-3514.63.3.452
- Cabral, A., Lopez Soto, E. J., Epelbaum, J., & Perello, M. (2017). Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci*, 18(3). doi: 10.3390/ijms18030638
- Cabral, G. A., & Griffin-Thomas, L. (2009). Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev Mol Med*, 11, e3. doi: 10.1017/S1462399409000957
- Calissendorff, J., Danielsson, O., Brismar, K., & Rojdmarm, S. (2005). Inhibitory effect of alcohol on ghrelin secretion in normal man. *Eur J Endocrinol*, 152(5), 743-747. doi: 10.1530/eje.1.01905
- Campbell, A., & Hausmann, M. (2013). Effects of oxytocin on women's aggression depend on state anxiety. *Aggress Behav*, 39(4), 316-322. doi: 10.1002/ab.21478
- Cao, B., Chen, Y., Brietzke, E., Cha, D., Shaukat, A., Pan, Z., . . . McIntyre, R. S. (2018). Leptin and adiponectin levels in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 238, 101-110. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.008
- Carlini, V. P., Varas, M. M., Cragolini, A. B., Schioth, H. B., Scimonelli, T. N., & de Barioglio, S. R. (2004). Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun*, 313(3), 635-641. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.150
- Carlini, Valeria P, Monzón, María E, Varas, Mariana M, Cragolini, Andrea B, Schiöth, Helgi B, Scimonelli, Teresa N, & de Barioglio, Susana R. (2002). Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 299(5), 739-743.
- Carvalho, A. F., Rocha, D. Q. C., McIntyre, R. S., Mesquita, L. M., Koehler, C. A., Hyphantis, T. N., . . . Berk, M. (2014). Adipokines as emerging depression biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 59, 28-37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.002
- Cason, A. M., Smith, R. J., Tahsili-Fahadan, P., Moorman, D. E., Sartor, G. C., & Aston-Jones, G. (2010). Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: implications for obesity. *Physiol Behav*, 100(5), 419-428. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.03.009
- 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*, 1(144), 12-41. doi: doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
- Chaudhury, D., Walsh, J. J., Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Koo, J. W., . . . Han, M. H. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, 493(7433), 532-536. doi: 10.1038/nature11713

- Cheer, J. F., Kendall, D. A., & Marsden, C. A. (2000). Cannabinoid receptors and reward in the rat: a conditioned place preference study. *Psychopharmacology (Berl)*, *151*(1), 25-30. doi: 10.1007/s002130000481
- Cheer, J. F., Wassum, K. M., Heien, M. L., Phillips, P. E., & Wightman, R. M. (2004). Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci*, *24*(18), 4393-4400. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0529-04.2004
- Cherek, D.R. . (1992). Point Subtraction Aggression Paradigm (PSAP). Houston, TX: University of Texas at Houston.
- Cherek, DR, Pietras, CJ, & Lane, SD. (2003). Laboratory measures: point subtraction aggression paradigm (PSAP) In: Coccaro EF, editor. Aggression: assessment and treatment: Marcel Dekker New York:.
- Chuang, J. C., Perello, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Savitt, J. M., Lutter, M., & Zigman, J. M. (2011). Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest*, *121*(7), 2684-2692. doi: 10.1172/JCI57660
- Cisternas, P., Martinez, M., Ahima, R. S., William Wong, G., & Inestrosa, N. C. (2019). Modulation of Glucose Metabolism in Hippocampal Neurons by Adiponectin and Resistin. *Mol Neurobiol*, *56*(4), 3024-3037. doi: 10.1007/s12035-018-1271-x
- Clark D. B., Neighbors B. (1996). Adolescent substance abuse and internalizing disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *5*(1), 45-57.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Trestman, R. L., Gabriel, S. M., Cooper, T. B., & Siever, L. J. (1997). Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Res*, *73*(1-2), 1-14. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00108-x
- Coccarello, Roberto, & Maccarrone, Mauro. (2018). Hedonic Eating and the "Delicious Circle": From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 271-271. doi: 10.3389/fnins.2018.00271
- Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., Sanci, L., & Patton, G. C. (2002). Cannabis dependence in young adults: an Australian population study. *Addiction*, *97*(2), 187-194. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00029.x
- Cooper, Z. D., & Haney, M. (2008). Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict Biol*, *13*(2), 188-195. doi: 10.1111/j.1369-1600.2007.00095.x
- Cousijn, J., Goudriaan, A. E., Ridderinkhof, K. R., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Wiers, R. W. (2012). Approach-bias predicts development of cannabis problem severity in heavy cannabis users: results from a prospective fMRI study. *PLoS One*, *7*(9), e42394. doi: 10.1371/journal.pone.0042394
- Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschop, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., . . . Horvath, T. L. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, *37*(4), 649-661. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1
- Craig, I. W. (2007). The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays*, *29*(3), 227-236. doi: 10.1002/bies.20538
- Crean R.D. , Crane N.A. , Mason B.J. (2011). An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *Journal of Addiction Medicine*, *5*(1), 1-8.
- Cristino, L., Busetto, G., Imperatore, R., Ferrandino, I., Palomba, L., Silvestri, C., . . . Di Marzo, V. (2013). Obesity-driven synaptic remodeling affects endocannabinoid control of orexinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(24), E2229-2238. doi: 10.1073/pnas.1219485110

- Currie, P. J., Khelemsky, R., Rigsbee, E. M., Dono, L. M., Coiro, C. D., Chapman, C. D., & Hincliff, K. (2012). Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus. *Behav Brain Res*, 226(1), 96-105. doi: 10.1016/j.bbr.2011.08.037
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*, 289(5479), 591-594. doi: 10.1126/science.289.5479.591
- de Almeida, R. M., Ferrari, P. F., Parmigiani, S., & Miczek, K. A. (2005). Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol*, 526(1-3), 51-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.004
- De Sousa Fernandes Perna, E. B., Theunissen, E. L., Kuypers, K. P. C., Toennes, S. W., & Ramaekers, J. G. (2016). Subjective aggression during alcohol and cannabis intoxication before and after aggression exposure. *Psychopharmacology*, 233(18), 3331-3340. doi: 10.1007/s00213-016-4371-1
- Degenhardt, L., Ferrari, A. J., Calabria, B., Hall, W. D., Norman, R. E., McGrath, J., . . . Vos, T. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PLoS One*, 8(10), e76635. doi: 10.1371/journal.pone.0076635
- Demirtas Madran, H. A. (2013). [The reliability and validity of the Buss-Perry Aggression Questionnaire (BAQ)-Turkish Version]. *Turk Psikiyatri Derg*, 24(2), 124-129.
- DiClemente, C. C., Bellino, L. E., & Neavins, T. M. (1999). Motivation for change and alcoholism treatment. *Alcohol Res Health*, 23(2), 86-92.
- Drummond, D. C. (2000a). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95 Suppl 2, S129-144. doi: 10.1080/09652140050111708
- Drummond, D. C. (2000b). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95(8), S129-S144.
- Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 96(1), 33-46. doi: 10.1046/j.1360-0443.2001.961333.x
- Drummond D. C., Tiffany S. T., Glautier S. P., Remington B. (1995). Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours. *Addictive behaviour: Cue exposure theory and practice*, 1-17.
- E. B. De Sousa Fernandes Perna, E. L. Theunissen, K. P. C. Kuypers, S. W. Toennes, J. G. Ramaekers. (2016). Subjective aggression during alcohol and cannabis intoxication before and after aggression exposure. *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 3331-3340. doi: 10.1007/s00213-016-4371-1
- Ekinci, Suat, Kural, Hanife Uğur, & Yalçınay, Merve. (2016). Madde bağımlılığı olan hastalarda öfke düzeyi; bağımlılık profili, depresyon ve anksiyete düzeyi ile ilişkisi. *Bağımlılık Dergisi 2016; 17 (Suppl. 1): 12, 17.*
- Elmqvist, J. K., Bjorbaek, C., Ahima, R. S., Flier, J. S., & Saper, C. B. (1998). Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol*, 395(4), 535-547.
- EMCDDA. (2019). Turkey Country Drug Report 2019.
- Erzin, G., Kılınçel, O., Okurcan, A., Yirun, M., Okay, İ. T., Dalğar, İ., & Göka, E. (2020). The Relationship Between Treatment Motivation, Addiction Characteristics, Craving and Affective Temperament Traits in Male Alcohol Addicts. *Cukurova Medical Journal*, 45(1), 1-1.
- Evren C, Bozkurt M. (2013). Sentetik kannabinoidler; Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 26, 1-11. doi: 10.5350/DAJPN20132601001



- Evren, C., Gürol, D.T., Ögel, K. . (2011). Reliability and validity of the Penn Alcohol Craving Scale (PACS) Revised Version for substance craving in male substance dependent inpatients. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 22(1), 70.
- Evren, Cüneyt, & Ögel, Kültegin. (2003). Alkol/madde bağımlılarında dissosiyatif belirtiler ve çocukluk çağı travması, depresyon, anksiyete ve alkol/madde kullanımı ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 4(1), 30-37.
- Fain, J. N., Cheema, P. S., Bahouth, S. W., & Lloyd Hiler, M. (2003). Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*, 300(3), 674-678. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02864-4
- Fattore, L., Fadda, P., Spano, M. S., Pistis, M., & Fratta, W. (2008). Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol Cell Endocrinol*, 286(1-2 Suppl 1), S97-S107. doi: 10.1016/j.mce.2008.02.006
- 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
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2011). Structural models of the comorbidity of internalizing disorders and substance use disorders in a longitudinal birth cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 46(10), 933-942. doi: 10.1007/s00127-010-0268-1
- Ferrari, F., Ottani, A., Vivoli, R., & Giuliani, D. (1999). Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav*, 64(3), 555-561. doi: 10.1016/s0091-3057(99)00106-
- Ferrini, F., Salio, C., Lossi, L., & Merighi, A. (2009). Ghrelin in central neurons. *Curr Neuroparmacol*, 7(1), 37-49. doi: 10.2174/157015909787602779
- Figlewicz, D. P., Evans, S. B., Murphy, J., Hoen, M., & Baskin, D. G. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*, 964(1), 107-115. doi: 10.1016/s0006-8993(02)04087-8
- Filbey, F. M., & DeWitt, S. J. (2012). Cannabis cue-elicited craving and the reward neurocircuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 38(1), 30-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.11.001
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S., & Hutchison, K. E. (2009). Marijuana craving in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(31), 13016-13021. doi: 10.1073/pnas.0903863106
- Filkova, M., Haluzik, M., Gay, S., & Senolt, L. (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*, 133(2), 157-170. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.013
- Freud S. (2001). *Haz İlkesinin Ötesinde, Ben ve İd*: Metis Yayınları.
- Friedman, Alfred S. (1998). Substance use/abuse as a predictor to illegal and violent behavior: A review of the relevant literature. *Aggression and Violent Behavior*, 3(4), 339-355. doi: https://doi.org/10.1016/S1359-1789(97)00012-8
- Fry, M., Smith, P. M., Hoyda, T. D., Duncan, M., Ahima, R. S., Sharkey, K. A., & Ferguson, A. V. (2006). Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. *J Neurosci*, 26(38), 9695-9702. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2014-06.2006
- Fulton, S., Pissios, P., Manchon, R. P., Stiles, L., Frank, L., Pothos, E. N., . . . Flier, J. S. (2006). Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*, 51(6), 811-822. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.006
- Gaoni Y. , Mechoulam R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 86(1646-1647).

- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1971). The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc*, *93*(1), 217-224. doi: 10.1021/ja00730a036
- Geniole, S. N., Busseri, M. A., & McCormick, C. M. (2013). Testosterone dynamics and psychopathic personality traits independently predict antagonistic behavior towards the perceived loser of a competitive interaction. *Horm Behav*, *64*(5), 790-798. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.09.005
- Geniole, S. N., MacDonell, E. T., & McCormick, C. M. (2017). The Point Subtraction Aggression Paradigm as a laboratory tool for investigating the neuroendocrinology of aggression and competition. *Horm Behav*, *92*, 103-116. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.04.006
- Gerra, G., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Bubicic, C., Mossini, M., . . . Brambilla, F. (2004). Aggressive responding in abstinent heroin addicts: neuroendocrine and personality correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *28*(1), 129-139. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.029
- Gessa, G. L., Casu, M. A., Carta, G., & Mascia, M. S. (1998). Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. *Eur J Pharmacol*, *355*(2-3), 119-124. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00486-5
- Gessa, G. L., Melis, M., Muntoni, A. L., & Diana, M. (1998). Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*, *341*(1), 39-44. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01442-8
- Gnacinska, M., Malgorzewicz, S., Stojek, M., Lysiak-Szydłowska, W., & SworczaK, K. (2009). Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*, *54*(2), 150-157. doi: 10.2478/v10039-009-0035-2
- Gomes Ada, S., Toffolo, M. C., Keulen, H. V., Castro e Silva, F. M., Ferreira, A. P., Luquetti, S. C., . . . de Aguiar, A. S. (2015). Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res*, *229*(1-2), 126-132. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.060
- Gottfredson, Denise C, Kearley, Brook W, & Bushway, Shawn D. (2008). Substance use, drug treatment, and crime: An examination of intra-individual variation in a drug court population. *Journal of Drug Issues*, *38*(2), 601-630.
- Gowin, Joshua L., Green, Charles E., Alcorn, Joseph L., 3rd, Swann, Alan C., Moeller, F. Gerard, & Lane, Scott D. (2013). The role of cortisol and psychopathy in the cycle of violence. *Psychopharmacology*, *227*(4), 661-672. doi: 10.1007/s00213-013-2992-1
- Greenwood, Lisa-marie, Broyd, Samantha J., Croft, Rodney, Todd, Juanita, Michie, Patricia T., Johnstone, Stuart, . . . Solowij, Nadia. (2014). Chronic Effects of Cannabis Use on the Auditory Mismatch Negativity. *Biological Psychiatry*, *75*(6), 449-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.035>
- Grover, Sandeep, Sarkar, Siddharth, Bhalla, Ashish, Chakrabarti, Subho, & Avasthi, Ajit. (2016). Demographic, clinical and psychological characteristics of patients with self-harm behaviours attending an emergency department of a tertiary care hospital. *Asian journal of psychiatry*, *20*, 3-10.
- Gruber, Staci A, Dahlgren, Mary Kathryn, Sagar, Kelly A, Gönenc, Atilla, & Killgore, William DS. (2012). Age of onset of marijuana use impacts inhibitory processing. *Neuroscience letters*, *511*(2), 89-94.
- Guan, X. M., Yu, H., Palyha, O. C., McKee, K. K., Feighner, S. D., Sirinathsinghji, D. J., . . . Howard, A. D. (1997). Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*, *48*(1), 23-29. doi: 10.1016/s0169-328x(97)00071-5

- Gul, Mahmoud A. ElSohly and Waseem. (2014). Constituents of Cannabis Sativa. *Handbook of Cannabis; Edited by Roger Pertwee, UK: Oxford University Pres; 2014, 3-23.*
- Gutman, Sharon A. (2006). Why Addiction Has a Chronic, Relapsing Course. The Neurobiology of Addiction. *Occupational Therapy in Mental Health, 22(2)*, 1-29. doi: 10.1300/J004v22n02\_01
- H., Şahin. (2005). Öfke Denetiminin Çocuklarda Gözlenen Saldırğan Davranışlar Üzerine Etkisi, . *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 3(26)*, 47-61.
- Hall, J. E. (2013). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri.*
- Harford T.C., Yi H.Y., Grant B.F. (2014). Associations between childhood abuse and interpersonal aggression and suicide attempt among U.S adults in a national study. *Child Abuse Negl, 38(8)*, 1389-1398. doi: 10.1016/j.chiabu.2014.02.011
- Hasin D.S., O'Brein C.P., Auriacombe M., Borges G., Bucholz K., Budney A.et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry, 170*, 834-851.
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 46(3)*, 408-417. doi: 10.1097/chi.0b013e31802dc54d
- Hayes, M. R., Skibicka, K. P., Lechner, T. M., Guarnieri, D. J., DiLeone, R. J., Bence, K. K., & Grill, H. J. (2010). Endogenous leptin signaling in the caudal nucleus tractus solitarius and area postrema is required for energy balance regulation. *Cell Metab, 11(1)*, 77-83. doi: 10.1016/j.cmet.2009.10.009
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P., & Heinz, A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci, 12(7)*, 400-413. doi: 10.1038/nrn3042
- Hermans, E. J., Ramsey, N. F., & van Honk, J. (2008). Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Biol Psychiatry, 63(3)*, 263-270. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.013
- Higley, J. D., Mehlman, P. T., Poland, R. E., Taub, D. M., Vickers, J., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1996). CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry, 40(11)*, 1067-1082. doi: 10.1016/S0006-3223(95)00675-3
- Hillemacher, T., Bleich, S., Frieling, H., Schanze, A., Wilhelm, J., Sperling, W., . . . Kraus, T. (2007). Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology, 32(1)*, 87-90. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.09.013
- Hillemacher, T., Kahl, K. G., Heberlein, A., Muschler, M. A., Eberlein, C., Frieling, H., & Bleich, S. (2010). Appetite- and volume-regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs, 11(10)*, 1097-1106.
- Hillemacher, T., Weinland, C., Heberlein, A., Groschl, M., Schanze, A., Frieling, H., . . . Bleich, S. (2009). Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence--possible link to craving. *Drug Alcohol Depend, 99(1-3)*, 333-337. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.07.019
- Hoaken, P. N., & Stewart, S. H. (2003). Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav, 28(9)*, 1533-1554. doi: 10.1016/j.addbeh.2003.08.033
- Housova, J., Wilczek, H., Haluzik, M. M., Kremen, J., Krizova, J., & Haluzik, M. (2005). Adipocyte-derived hormones in heroin addicts: the influence of methadone maintenance treatment. *Physiol Res, 54(1)*, 73-78.

- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., . . . Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, *54*(2), 161-202. doi: 10.1124/pr.54.2.161
- Hoyda, T. D., Fry, M., Ahima, R. S., & Ferguson, A. V. (2007). Adiponectin selectively inhibits oxytocin neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Physiol*, *585*(Pt 3), 805-816. doi: 10.1113/jphysiol.2007.144519
- Hyman, S. E. (2005). Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry*, *162*(8), 1414-1422. doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1414
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, *29*, 565-598. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
- Ilgen, M. A., Bohnert, K., Kleinberg, F., Jannausch, M., Bohnert, A. S., Walton, M., & Blow, F. C. (2013). Characteristics of adults seeking medical marijuana certification. *Drug Alcohol Depend*, *132*(3), 654-659. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.019
- Ishitobi, Y., Kohno, K., Kanehisa, M., Inoue, A., Imanaga, J., Maruyama, Y., . . . Akiyoshi, J. (2012). Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology*, *66*(3), 185-192. doi: 10.1159/000339948
- Jacob L. Erkelens, Arno Hazekamp. (2014). That which we call Indica, by any other name would smell as sweet. *Cannabinoids*, *9*(1).
- Jacobson, R. (2014). Medical marijuana: How the evidence stacks up. *Scientific American Mind*, *25*(3).
- Jin, H., Meyer, J. M., Mudaliar, S., & Jeste, D. V. (2008). Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*, *100*(1-3), 70-85. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.026
- Kahl, K. G., Schweiger, U., Correll, C., Muller, C., Busch, M. L., Bauer, M., & Schwarz, P. (2015). Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav*, *5*(3), e00306. doi: 10.1002/brb3.306
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, *162*(8), 1403-1413. doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Kaptanoğlu C., Köşger F. (2012). Şiddetin Ruhsal Kökenleri. *TPD Sürekli Eğitim/ Sürekli Mesleki Gelişim Dergisi*, *2*, 191-198.
- Karageorgiou, V., Furukawa, T. A., Tsigkaropoulou, E., Karavia, A., Gournellis, R., Soureti, A., . . . Michopoulos, I. (2020). Adipokines in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *112*, 104485. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104485
- Kiefer, F., Jahn, H., Jaschinski, M., Holzbach, R., Wolf, K., Naber, D., & Wiedemann, K. (2001). Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*, *49*(9), 782-787. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01081-2
- Kiefer, F., Jahn, H., Kellner, M., Naber, D., & Wiedemann, K. (2001). Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(5), 509-510. doi: 10.1001/archpsyc.58.5.509
- Kim, D. J., Yoon, S. J., Choi, B., Kim, T. S., Woo, Y. S., Kim, W., . . . Jeong, J. (2005). Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol*, *40*(1), 76-79. doi: 10.1093/alcalc/agh108
- Klaus A., Miczek & Erick W. Fish. (2006). *Biology of Aggression - Monoamines, GABA, Glutamate and Aggression*: Oxford University Press.
- Klein M. (2008). *Haset ve Şükran*: Metis Yayınları.

- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656-660. doi: 10.1038/45230
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, *3*(8), 760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
- Koopmann, Anne, von der Goltz, Christoph, Grosshans, Martin, Dinter, Christina, Vitale, Meike, Wiedemann, Klaus, & Kiefer, Falk. (2012). The association of the appetitive peptide acetylated ghrelin with alcohol craving in early abstinent alcohol dependent individuals. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(7), 980-986. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.11.005>
- Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *82*(17), 1556-1563. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363
- Kouri, E. M., & Pope, H. G., Jr. (2000). Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol*, *8*(4), 483-492. doi: 10.1037//1064-1297.8.4.483
- Kouri, E. M., Pope, H. G., Jr., & Lukas, S. E. (1999). Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology (Berl)*, *143*(3), 302-308. doi: 10.1007/s002130050951
- Köknel, Ö. (1998). Bağımlılık - Alkol ve Madde Bağımlılığı.
- Köroğlu, E. (2014). Amerikan Psikiyatri Birliği, ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı ölçütleri bağıvuru elkitabından, çev.
- Kraus, T., Reulbach, U., Bayerlein, K., Mugele, B., Hillemacher, T., Sperling, W., . . . Bleich, S. (2004). Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict Biol*, *9*(3-4), 213-219. doi: 10.1080/13556210412331292541
- Kraus, T., Schanze, A., Groschl, M., Bayerlein, K., Hillemacher, T., Reulbach, U., . . . Bleich, S. (2005). Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, *29*(12), 2154-2157. doi: 10.1097/01.alc.0000191753.82554.7e
- Kristensson, Elin, Sundqvist, Monika, Astin, Maria, Kjerling, Marita, Mattsson, Hillevi, de la Cour, Charlotta Dornonville, . . . Lindström, Erik. (2006). Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. *Regulatory peptides*, *134*(2-3), 114-117.
- Ksir, C., & Hart, C. L. (2016). Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep*, *18*(2), 12. doi: 10.1007/s11920-015-0657-y
- Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., . . . Kadowaki, T. (2007). Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, *6*(1), 55-68. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.003
- Kudryavtseva, N. N., Bondar, N. P., & Avgustinovich, D. F. (2004). Effects of Repeated Experience of Aggression on the Aggressive Motivation and Development of Anxiety in Male Mice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *34*(7), 721-730. doi: 10.1023/B:NEAB.0000036013.11705.25
- Kudryavtseva, Natalia N., Bondar, Natalia P., & Avgustinovich, Damira F. (2002). Association between experience of aggression and anxiety in male mice. *Behavioural Brain Research*, *133*(1), 83-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00443-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00443-0)
- Kutlu, L. (2003). Açık Agresyon Ölçeği'nin (The Overt Aggression Scale) Türk psikiyatrik hasta grubunda geçerlilik güvenilirlik çalışması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Lawson, E. A., Miller, K. K., Blum, J. I., Meenaghan, E., Misra, M., Eddy, K. T., . . . Klibanski, A. (2012). Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women

- across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(4), 520-525. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04182.x
- le Roux, C. W., Neary, N. M., Halsey, T. J., Small, C. J., Martinez-Isla, A. M., Ghatei, M. A., . . . Bloom, S. R. (2005). Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8), 4521-4524. doi: 10.1210/jc.2004-2537
- Ledent C., Valverde O., Cossu G., Petitet F., Aubert J.F., Beslot F. Bohme G.A., Imperato A., Pedrazzini T., & Roques B.P., Vassart G., Fratta W., Parmentier M. (1999). Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiats in CB1 knockout mice. *Science*, 283, 401-404.
- Lee, T. H., Cheng, K. K., Hoo, R. L., Siu, P. M., & Yau, S. Y. (2019). The Novel Perspectives of Adipokines on Brain Health. *Int J Mol Sci*, 20(22). doi: 10.3390/ijms20225638
- Leggio, Lorenzo, Ferrulli, Anna, Cardone, Silvia, Nesci, Antonio, Miceli, Antonio, Malandrino, Noemi, . . . Addolorato, Giovanni. (2012). Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addiction Biology*, 17(2), 452-464. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00308.x
- Lehto, S. M., Huotari, A., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., . . . Hintikka, J. (2010). Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(3), 209-215. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x
- Lehto, S. M., Huotari, A., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., . . . Hintikka, J. (2010). Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 121(3), 209-215. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x
- Lenz, Bernd, Heberlein, Annemarie, Weinland, Christian, Frieling, Helge, Kornhuber, Johannes, Bleich, Stefan, & Hillemacher, Thomas. (2010). Androgen Receptor Polyglutamine Length Does Not Influence Serum Levels of Adipocytokines in Alcoholism: A Preliminary Retrospective Analysis. *Alcohol and Alcoholism*, 46(2), 214-216. doi: 10.1093/alcalc/agq090
- Leo, R., Di Lorenzo, G., Tesauro, M., Cola, C., Fortuna, E., Zanasi, M., . . . Romeo, F. (2006). Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci Lett*, 407(3), 211-213. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.043
- Levandowski, M. L., Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Teixeira, A. L., Brietzke, E., Bauer, M. E., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Adipokines during early abstinence of crack cocaine in dependent women reporting childhood maltreatment. *Psychiatry Res*, 210(2), 536-540. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.007
- Liu, Jing, Guo, Ming, & Lu, Xin-Yun. (2015). Leptin/LepRb in the Ventral Tegmental Area Mediates Anxiety-Related Behaviors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2). doi: 10.1093/ijnp/pyv115
- Livne, Ofir, Shmulewitz, Dvora, Lev-Ran, Shaul, & Hasin, Deborah S. (2019). DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 195, 170-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005>
- Lutge E.E., Gray A., Siegfried N. (2013). The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Db Syst Rev* 2013.
- Lutter, Michael, Sakata, Ichiro, Osborne-Lawrence, Sherri, Rovinsky, Sherry A, Anderson, Jason G, Jung, Saendy, . . . Nestler, Eric J. (2008). The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature neuroscience*, 11(7), 752-753.

- Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*(168), 299-325. doi: 10.1007/3-540-26573-2\_10
- Mano-Otagiri, A., Nemoto, T., Sekino, A., Yamauchi, N., Shuto, Y., Sugihara, H., . . . Shibasaki, T. (2006). Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: Evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the arc. *Endocrinology*, 147(9), 4093-4103. doi: 10.1210/en.2005-1619
- Marlatt G. A., Gordon J. R. (1985). *Relapse prevention: Maintenance strategies for addictive behaviours*. New York Guildford Press.
- Mars, Becky, Heron, Jon, Klonsky, E. David, Moran, Paul, O'Connor, Rory C., Tilling, Kate, . . . Gunnell, David. (2019). Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non-suicidal self-harm: a population-based birth cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 6(4), 327-337. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30030-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30030-6)
- Martinotti, Giovanni, Montemitro, Chiara, Baroni, Gaia, Andreoli, Sara, Alimonti, Flaminia, Di Nicola, Marco, . . . Janiri, Luigi. (2017). Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*, 85, 35-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.004>
- Martinottia G., Montemitroa C., Baronia G., Andreolic S., Alimontic F., Nicolac M.D., Tonionic F., Leggiold L., Giannantonioa M., Janiri L. (2017). Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*, 85, 35-41.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564. doi: 10.1038/346561a0
- McCloskey, M. S., New, A. S., Siever, L. J., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Flory, J. D., & Coccaro, E. F. (2009). Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 43(12), 1036-1048. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.01.002
- Melis M., Pistis M., Perra S., Muntoni A.L., Pillolla G., Gessa G.L. (2004). Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci.*, 7(24).
- Merikangas K. R., Stolar M., Stevens D. E., Goulet J., Preisig M. A., Fenton B., & J., Rounsaville B. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry Clinics of North America*, 55(11), 973-979. doi: doi:10.1001/archpsyc.55.11.973
- Milani R.M., Parrott A.C., Schifano F., Turner J.J. (2005). Pattern of cannabis use in ecstasy polydrug users: moderate cannabis use may compensate for self-rated aggression and somatic symptoms. *Hum Psychopharmacol*, 20(4), 249-261. doi: 10.1002/hup.684
- Millman R.B., Sbriglio R. (1986). Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users. *Psychiatry Clinics of North America*, 9(3), 533-545. doi: [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30611-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30611-7)
- Misiak, B., Bartoli, F., Stramecki, F., Samochowiec, J., Lis, M., Kasznia, J., . . . Stanczykiewicz, B. (2019). Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic

- review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *102*, 362-370. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.018
- Modell, J. G., Glaser, F. B., Mountz, J. M., Schmaltz, S., & Cyr, L. (1992). Obsessive and compulsive characteristics of alcohol abuse and dependence: quantification by a newly developed questionnaire. *Alcohol Clin Exp Res*, *16*(2), 266-271. doi: 10.1111/j.1530-0277.1992.tb01374.x
- Montalvo-Ortiz, Janitza L., Zhou, Hang, D'Andrea, Ivana, Maroteaux, Luc, Lori, Adriana, Smith, Alicia, . . . Gelernter, Joel. (2018). Translational studies support a role for serotonin 2B receptor (HTR2B) gene in aggression-related cannabis response. *Molecular Psychiatry*, *23*(12), 2277-2286. doi: 10.1038/s41380-018-0077-6
- Monti, Veronica, Carlson, Joseph J., Hunt, Steven C., & Adams, Ted D. (2006). Relationship of Ghrelin and Leptin Hormones with Body Mass Index and Waist Circumference in a Random Sample of Adults. *Journal of the American Dietetic Association*, *106*(6), 822-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.03.015>
- Moore T. M., Stuart G.L. (2005). A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggression and Violent Behavior*, *10*(2), 171-192.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A., & Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, *370*(9584), 319-328.
- Morales, P., & Reggio, P. H. (2017). An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*, *2*(1), 265-273. doi: 10.1089/can.2017.0036
- Morash, B. A., Willkinson, D., Ur, E., & Wilkinson, M. (2002). Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett*, *526*(1-3), 26-30. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03108-3
- Moreira, F. P., Wiener, C. D., Oliveira, J. F., Souza, L. D. M., da Silva, R. A., Portela, L. V., . . . Oses, J. P. (2018). Gender differences of cannabis smoking on serum leptin levels: population-based study. *Braz J Psychiatry*, *40*(2), 216-219. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2231
- Muntaner C., Walter D., Nagoshi C., Fishbein D., Haertzen C.A., Jaffe J.H. (1990). Self-report vs. laboratory measures of aggression as predictors of substance abuse. *Drug Alcohol Depend.*, *25*(1), 1-11. doi: 10.1016/0376-8716(90)90133-y
- Munzberg, H., & Morrison, C. D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, *64*(1), 13-23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010
- Musselman M.E., Hampton J.P. (2014). "Not for human consumption": a review of emerging designer drugs. *Pharmacotherapy*, *34*(7), 745-757. doi: 10.1002/phar.1424
- Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Drobos, D., Voronin, K., & George, M. S. (2004). Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*, *29*(2), 393-402. doi: 10.1038/sj.npp.1300295
- Narita, Kosuke, Murata, Tetsuhito, Hamada, Toshihiko, Kosaka, Hirotaka, Sudo, Satoru, Mizukami, Kimiko, . . . Wada, Yuji. (2008). Associations between trait anxiety, insulin resistance, and atherosclerosis in the elderly: A pilot cross-sectional study. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(3), 305-312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.11.013>
- Nestler, E. J., & Carlezon, W. A., Jr. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*, *59*(12), 1151-1159. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.018



- Neumeier, M., Weigert, J., Buettner, R., Wanninger, J., Schaffler, A., Muller, A. M., . . . Buechler, C. (2007). Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(4), E965-969. doi: 10.1152/ajpendo.00119.2007
- Norman, Rachel E., Moreau, Benjamin J. P., Welker, Keith M., & Carré, Justin M. (2015). Trait Anxiety Moderates the Relationship Between Testosterone Responses to Competition and Aggressive Behavior. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 1(3), 312-324. doi: 10.1007/s40750-014-0016-y
- Ogel, K., Evren, C., Karadag, F., & Gurol, D. T. (2012). The development, validity, and reliability of the Addiction Profile Index (API). *Turk Psikiyatri Derg*, 23(4), 263-275.
- Onaivi ES., Ishiguro H., Gong JP., Patel S., Perchuk, & A., Meozzi PA., et al. (2006). Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074(514), 36.
- Ottani, A., & Giuliani, D. (2001). Hu 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev*, 7(2), 131-145.
- Ögel, Kültegin, Evren, Cüneyt, Karadağ, Figen, & Gürol, T. (2012). Bağımlılık Profil İndeksi'nin (BAPI) geliştirilmesi, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(4), 264-273.
- Öner, N. (1977). *Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanterinin Türk toplumundaki Geçerliliği* Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Öner, N., Le Compte, A. . (1985). *Durumluk Sürekli Anksiyete Envanteri El Kitabı*. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.
- Öztürk O., Uluğ B. (1992). *Dünya Sağlık Örgütü, Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların ICD-10 Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları*. Ankara: Medikomat Basım Yayın.
- Öztürk O., Uluşahin A. (2015). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 13. Baskı, 547.
- Panagopoulos, V. N., & Ralevski, E. (2014). The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(14), 2725-2740. doi: 10.1007/s00213-014-3640-0
- Parsons, L. H., & Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 16(10), 579-594. doi: 10.1038/nrn4004
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., . . . Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*, 300(2), 472-476. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1195-1198. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1195
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*, 53(1), 61-82. doi: 10.1007/s13353-011-0069-6
- Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, 74(2), 129-180. doi: 10.1016/s0163-7258(97)82001-3
- Pervin L.A., Oliver P.J. (1999). *Handbook of Personality: Theory and Research*. New York: The Guilford Press.
- Platzer, M., Fellendorf, F. T., Bengesser, S. A., Birner, A., Dalkner, N., Hamm, C., . . . Reininghaus, E. Z. (2018). Adiponectin is decreased in bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 1-8. doi: 10.1080/15622975.2018.1500033
- Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S. M., Patel, H. R., Berg, A. H., Pajvani, U. B., . . . Ahima, R. S. (2004). Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*, 10(5), 524-529. doi: 10.1038/nm1029

- R. Solimini, F.P. Busardò, M.C. Rotolo, S. Ricci, L. Mastrobattista, C. Mortali, S. Graziano, M. Pellegrini, N.M. di Luca, I. Palmi. (2017). Hepatotoxicity associated to synthetic cannabinoids use. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(1), 1-6.
- R.G., Pertwee. (2006). The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity*, 30(13), 8.
- R.G., Pertwee. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handbook of experimental pharmacology 2015*, 231, 1-37.
- Ramírez J.M., Andreu J.M. (2006). Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity); some comments from a research project. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006(30), 276-291.
- Rebolledo-Solleiro, Daniela, Roldán-Roldán, Gabriel, Díaz, Daniel, Velasco, Myrian, Larqué, Carlos, Rico-Rosillo, Guadalupe, . . . Pérez de la Mora, Miguel. (2017). Increased anxiety-like behavior is associated with the metabolic syndrome in non-stressed rats. *PLoS one*, 12(5), e0176554-e0176554. doi: 10.1371/journal.pone.0176554
- Repunte-Canonigo, V., Berton, F., Cottone, P., Reifel-Miller, A., Roberts, A. J., Morales, M., . . . Sanna, P. P. (2010). A potential role for adiponectin receptor 2 (AdipoR2) in the regulation of alcohol intake. *Brain Res*, 1339, 11-17. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.060
- Resignato, Andrew J. (2000). Violent crime: a function of drug use or drug enforcement? *Applied Economics*, 32(6), 681-688. doi: 10.1080/000368400322291
- Retz, W., Rosler, M., Supprian, T., Retz-Junginger, P., & Thome, J. (2003). Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm (Vienna)*, 110(5), 561-572. doi: 10.1007/s00702-002-0805-5
- Riggs, P. K., Vaida, F., Rossi, S. S., Sorkin, L. S., Gouaux, B., Grant, I., & Ellis, R. J. (2012). A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res*, 1431, 46-52. doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.001
- Riggs, Patricia K., Vaida, Florin, Rossi, Steven S., Sorkin, Linda S., Gouaux, Ben, Grant, Igor, & Ellis, Ronald J. (2012). A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Research*, 1431, 46-52. doi: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.001
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291. doi: 10.1016/0165-0173(93)90013-p
- Rodríguez-Arias, M., Navarrete, F., Daza-Losada, M., Navarro, D., Aguilar, M. A., Berbel, P., . . . Manzanares, J. (2013). CB1 cannabinoid receptor-mediated aggressive behavior. *Neuropharmacology*, 75, 172-180. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.013
- Rodríguez-Arias, Marta, Miñarro, José, Arenas, M. Carmen, & Aguilar, María A. (2016). Chapter 77 - CB1 Cannabinoid Receptors and Aggression: Relationship to Cannabis Use. In V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (pp. 827-835). San Diego: Academic Press.
- Rodríguez-Pacheco, F., Martínez-Fuentes, A. J., Tovar, S., Pinilla, L., Tena-Sempere, M., Dieguez, C., . . . Malagon, M. M. (2007). Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*, 148(1), 401-410. doi: 10.1210/en.2006-1019
- Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T., & Young, C. A. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6), 812-819. doi: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
- Roozen, H. G., van der Kroft, P., van Marle, H. J., & Franken, I. H. (2011). The impact of craving and impulsivity on aggression in detoxified cocaine-dependent patients. *J Subst Abuse Treat*, 40(4), 414-418. doi: 10.1016/j.jsat.2010.12.003

- S., Niaura R. (2000). Cognitive social learning and related perspective on drug craving. *Addiction*, 95(Suppl. 2), 155-164.
- S., Şenol. (2008). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*, 293-311.
- Sadock B, Sadock V. (2014). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry. *Eleventh edition*.
- Sahpolat, M., Ari, M., & Kokacya, M. H. (2020). Plasma Apelin, Visfatin and Resistin Levels in Patients with First Episode Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 18(1), 109-115. doi: 10.9758/cpn.2020.18.1.109
- Sanudo-Pena M.C., Tsou K., Delay E.R., Hohman A.G., Force M., Walker J.M. (1999). Endogenous cannabinoids as an aversive or counter rewarding system in the rat. *Neurosci Lett*(223), 125-128.
- Schoeler, Tabea, Theobald, Delphine, Pingault, J-B, Farrington, David P, Jennings, Wesley G, Piquero, Alex R, . . . Bhattacharyya, Sagnik. (2016). Continuity of cannabis use and violent offending over the life course. *Psychological medicine*, 46(8), 1663-1677.
- Schrot, R. J., & Hubbard, J. R. (2016). Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med*, 48(3), 128-141. doi: 10.3109/07853890.2016.1145794
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), 241-263. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00967-4
- Seah, Suzanne L., & Ang, Rebecca P. (2008). Differential correlates of reactive and proactive aggression in Asian adolescents: relations to narcissism, anxiety, schizotypal traits, and peer relations. *Aggressive Behavior*, 34(5), 553-562. doi: 10.1002/ab.20269
- Sengül, C. B., Sengül, C., Okay, T., Dilbaz, N. (2004). Leptin and psychiatric disorders. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 5(1), 37.
- Shi, Jie, Li, Su-xia, Zhang, Xiao-li, Wang, Xi, Foll, Bernard Le, Zhang, Xiang-Yang, . . . Lu, Lin. (2009). Time-Dependent Neuroendocrine Alterations and Drug Craving during the First Month of Abstinence in Heroin Addicts. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35(5), 267-272. doi: 10.1080/00952990902933878
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*, 165(4), 429-442. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07111774
- Sihvola E., Rose R.J., Dick D.M., Pulkkinen L., Marttunen M., Kaprio J. (2008). Early-onset depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence: a prospective study of adolescent Finnish twins. *Addiction*, 103(12), 2045-2053.
- Singleton E.G., Gorelick D.A. (1998). Mechanisms of alcohol craving and their clinical implications. *Recent Dev Alcohol.*, 14, 177-195.
- Skibsted, A. P., Cunha-Bang, S. D., Carre, J. M., Hansen, A. E., Beliveau, V., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2017). Aggression-related brain function assessed with the Point Subtraction Aggression Paradigm in fMRI. *Aggress Behav*, 43(6), 601-610. doi: 10.1002/ab.21718
- Skinner, M. D., & Aubin, H. J. (2010). Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(4), 606-623. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.024
- Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S., & Bettiol, S. (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2
- Smith P.H., Homish G.G., Leonard K.E., Collins R.L. (2013). Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of U.S. marijuana users. *Drug Alcohol Depend.*, 132, 63-68. doi: 10.1016/j.drugalcdep

- Smith, Philip H, Homish, Gregory G, Leonard, Kenneth E, & Collins, R Lorraine. (2013). Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of US marijuana users. *Drug and alcohol dependence, 132*(1-2), 63-68.
- Solinas, M., Justinova, Z., Goldberg, S. R., & Tanda, G. (2006). Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *J Neurochem, 98*(2), 408-419. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03880.x
- Solowij, Nadia, Jones, Katy A, Rozman, Megan E, Davis, Sasha M, Ciarrochi, Joseph, Heaven, Patrick CL, . . . Yücel, Murat. (2012). Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology, 219*(2), 575-586.
- Song, X., Fan, X., Song, X., Zhang, J., Zhang, W., Li, X., . . . Lv, L. (2013). Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naive, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr Res, 150*(1), 269-273. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.044
- Spalletta, G., Bria, P., & Caltagirone, C. (2007). Differences in temperament, character and psychopathology among subjects with different patterns of cannabis use. *Psychopathology, 40*(1), 29-34. doi: 10.1159/000096387
- Spencer, Sarah J., Xu, Lu, Clarke, Melanie A., Lemus, Moyra, Reichenbach, Alex, Geenen, Bram, . . . Andrews, Zane B. (2012). Ghrelin Regulates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Restricts Anxiety After Acute Stress. *Biological Psychiatry, 72*(6), 457-465. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.010>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. , Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. from Published by Mind Garden
- Steiger, A., Dresler, M., Schussler, P., & Kluge, M. (2011). Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol, 340*(1), 88-96. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.013
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., . . . Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature, 409*(6818), 307-312. doi: 10.1038/35053000
- Sun, Fengjiao, Lei, Yun, You, Jingjing, Li, Chen, Sun, Linshan, Garza, Jacob, . . . Lodge, Daniel. (2019). Adiponectin modulates ventral tegmental area dopamine neuron activity and anxiety-related behavior through AdipoR1. *Molecular psychiatry, 24*(1), 126-144.
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., DeBold, J. F., & Miczek, K. A. (2010). GABA(B) receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. *J Neurosci, 30*(35), 11771-11780. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1814-10.2010
- Tanyeri, Pelin, Yazici, Ahmet Bulent, Buyukokuroglu, Mehmet Emin, Yazici, Esra, & Erol, Atila. (2017). Urinary extract profiles of illegal substances at psychiatry and dependency clinics: three years report. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 6*(3), 495-502.
- Tarter, R. E., Kirisci, L., Vanyukov, M., Cornelius, J., Pajer, K., Shoal, G. D., & Giancola, P. R. (2002). Predicting adolescent violence: impact of family history, substance use, psychiatric history, and social adjustment. *Am J Psychiatry, 159*(9), 1541-1547. doi: 10.1176/appi.ajp.159.9.1541
- Tarter R., Kirisci L., Reynolds M. . (2014). A new approach to researching the etiology of cannabis use disorder: integrating transmissible and nontransmissible risk within a developmental framework. *Substance Abuse, 35*(4), 336-343.

- Temple, Elizabeth C., Driver, Matthew, & Brown, Rhonda F. (2014). Cannabis Use and Anxiety: Is Stress the Missing Piece of the Puzzle? *Frontiers in Psychiatry*, 5(168). doi: 10.3389/fpsy.2014.00168
- Terburg, D., Morgan, B., & van Honk, J. (2009). The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry*, 32(4), 216-223. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008
- Thiele, T. E. (2017). Neuropeptides and Addiction: An Introduction. *Int Rev Neurobiol*, 136, 1-3. doi: 10.1016/bs.irn.2017.07.001
- Thundyil, J., Pavlovski, D., Sobey, C. G., & Arumugam, T. V. (2012). Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*, 165(2), 313-327. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev*, 97(2), 147-168. doi: 10.1037/0033-295x.97.2.147
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health*, 23(3), 215-224.
- Toffolo, M. C. F., Marliere, C. A., de Freitas, S. N., & Nemer, A. S. D. (2012). Increasing leptin level in abstaining alcohol-dependent women. *Nutricion Hospitalaria*, 27(3), 781-788. doi: 10.3305/nh.2012.27.3.5695
- Trainor B.C., Kyomen H.H., Marler C.A. (2006). Estrogenic encounters: how interactions between aromatase and the environment modulate aggression. *Front Neuroendocrinol*, 27(2), 170-179.
- Tsai, M. C., Chang, C. M., Liu, C. Y., Chang, P. Y., & Huang, T. L. (2011). Association of serum levels of leptin, ghrelin, and adiponectin in schizophrenic patients and healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 15(2), 106-111. doi: 10.3109/13651501.2010.550400
- Tuncel, O. K., Sariso, G., Bilgici, B., Pazvantoglu, O., Cetin, E., & Tuncel, E. K. (2018). Adipocytokines and ghrelin level of bipolar patients from manic episode to euthymic episode. *Nord J Psychiatry*, 72(2), 150-156. doi: 10.1080/08039488.2017.1402953
- Tuvblad, C., & Baker, L. A. (2011). Human aggression across the lifespan: genetic propensities and environmental moderators. *Adv Genet*, 75, 171-214. doi: 10.1016/B978-0-12-380858-5.00007-1
- Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H. C., Finkelstein, J., . . . Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 493(7433), 537-541. doi: 10.1038/nature11740
- Tyszkiewicz-Nwafor, M., Slopian, A., Dmierzak-Weglarz, M., & Rybakowski, F. (2019). Adiponectin and resistin in acutely ill and weight-recovered adolescent anorexia nervosa: Association with psychiatric symptoms. *World J Biol Psychiatry*, 20(9), 723-731. doi: 10.1080/15622975.2018.1492735
- Udagawa, J., Hashimoto, R., Suzuki, H., Hatta, T., Sotomaru, Y., Hioki, K., . . . Otani, H. (2006). The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology*, 147(2), 647-658. doi: 10.1210/en.2005-0791
- Ulugöl, Ahmet. (2018). Kannabis ve Kannabinoidler Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji* 6(1).
- United Nations Office on Drugs and Crime, & (UNODC). (2017). Global Synthetic Drugs Assessment.
- Unsal, Cuneyt, Hariri, Aytul Gursu, Yanartas, Omer, Sevinc, Ergun, Atmaca, Murad, & Bilici, Mustafa. (2012). Low plasma adiponectin levels in panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 302-305. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.022

- Uzbay, Tayfun. (2015). Esrar ve Bağımlılığı. *Madde Bağımlılığı, Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler*.
- van Bokhoven, I., Van Goozen, S. H., van Engeland, H., Schaal, B., Arseneault, L., Seguin, J. R., . . . Tremblay, R. E. (2005). Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. *J Neural Transm (Vienna)*, *112*(8), 1083-1096. doi: 10.1007/s00702-004-0253-5
- Vandrey R., Dunn K. E., Fry J. A., Girling E. R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend*, *120*(1-3).
- Vandrey R.G., Budney A.J., Hughes J.R., Liguori A. (2008). A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend*, *92*(1-3), 48-54. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.06.010
- Vardakou I., Pistos C., Spiliopoulou C. (2010). Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters*, *197*(3), 157-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.002>
- Varvel, S. A., Hamm, R. J., Martin, B. R., & Lichtman, A. H. (2001). Differential effects of delta 9-THC on spatial reference and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, *157*(2), 142-150. doi: 10.1007/s002130100780
- Venkova, K., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2008). Application of ghrelin to gastrointestinal diseases. *Curr Opin Investig Drugs*, *9*(10), 1103-1107.
- Vestlund, J., Winsa-Jornulf, J., Hovey, D., Lundstrom, S., Lichtenstein, P., Anckarsater, H., . . . Jerlhag, E. (2019). Ghrelin and aggressive behaviours—Evidence from preclinical and human genetic studies. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 80-88. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.020
- Vestlund, Jesper, Winsa-Jörnulf, Julia, Hovey, Daniel, Lundström, Sebastian, Lichtenstein, Paul, Anckarsäter, Henrik, . . . Jerlhag, Elisabet. (2019). Ghrelin and aggressive behaviours—Evidence from preclinical and human genetic studies. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 80-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.020>
- Vitaro, Frank, Barker, Edward Dylan, Boivin, Michel, Brendgen, Mara, & Tremblay, Richard E. (2006). Do early difficult temperament and harsh parenting differentially predict reactive and proactive aggression? *Journal of abnormal child psychology*, *34*(5), 681-691.
- Volkow, N.D., Baler, R.D., Compton, W.M., Weiss, S.R.B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N. Engl. J. Med.*, *370*(23), 2219-2227. doi: 10.1056/NEJMra1402309
- Walsh, L. M., Wolk, C. B., Haimes, E. M. B., Jensen-Doss, A., & Beidas, R. S. (2018). The Relationship Between Anger and Anxiety Symptoms in Youth with Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Couns*, *4*(2), 117-133. doi: 10.1080/23727810.2017.1381930
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio, & M, Duffy S, Hernandez AV, et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama-J Am Med Assoc*, *313*(24).
- Wiecek, A., Kokot, F., Chudek, J., & Adamczak, M. (2002). The adipose tissue—a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*, *17*(2), 191-195. doi: 10.1093/ndt/17.2.191
- William A. McKim. , Stephanie D. Hancock. (2017). *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology., 8th Edition*.
- Winstock, A. R., & Barratt, M. J. . (2013). Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend*, *131*(1-2), 106-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011

- Wise, R. A. (1988). The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol*, 97(2), 118-132. doi: 10.1037//0021-843x.97.2.118
- Wittekind, D. A., & Kluge, M. (2015). Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 176-194. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.013
- Wright, F. D., Beck, A. T., Newman, C. F., & Liese, B. S. (1993). Cognitive therapy of substance abuse: theoretical rationale. *NIDA Res Monogr*, 137, 123-146.
- Wurst, F. M., Bechtel, G., Forster, S., Wolfersdorf, M., Huber, P., Scholer, A., . . . Dammann, G. (2003). Leptin levels of alcohol abstainers and detoxification patients are not different. *Alcohol Alcohol*, 38(4), 364-368. doi: 10.1093/alcalc/agg088
- Wurst, F. M., Rasmussen, D. D., Hillemaier, T., Kraus, T., Ramskogler, K., Lesch, O., . . . Bleich, S. (2007). Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(12), 1963-1967. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00531.x
- Wurst, Friedrich M., Graf, Iris, Ehrenthal, Hans D., Klein, Silvia, Backhaus, Jutta, Blank, Sebastian, . . . Junghanns, Klaus. (2007). Gender Differences for Ghrelin Levels in Alcohol-Dependent Patients and Differences Between Alcoholics and Healthy Controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(12), 2006-2011. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00527.x
- Yalçın, Hatice. (2018). *Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin işlevsel olmayan tutumlar, depresyon ve anksiyete düzeyleri açısından incelenmesi: karşılaştırmalı bir çalışma*. Hasan Kalyoncu Üniversitesi.
- Yamada, H., Nagata, T., Yoshimura, C., & Nakajima, T. . (2008). Adipocytokines in patients with bulimia nervosa. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(297).
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., . . . Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941), 762-769. doi: 10.1038/nature01705
- Yanowitch, R., & Coccaro, E. F. (2011). The neurochemistry of human aggression. *Adv Genet*, 75, 151-169. doi: 10.1016/B978-0-12-380858-5.00005-8
- 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
- Yeh, M. T., Coccaro, E. F., & Jacobson, K. C. (2010). Multivariate behavior genetic analyses of aggressive behavior subtypes. *Behav Genet*, 40(5), 603-617. doi: 10.1007/s10519-010-9363-z
- Yılmaz Çengel, H. (2016). *Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olanlarda Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesi Ve Esrar Kullanım Bozukluğu Olanlarla Karşılaştırılması*. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.
- Yoon, Su-Jung, Pae, Chi-Un, Lee, Heejin, Choi, Bomoon, Kim, Tae-Suk, Lyoo, In Kyoon, . . . Kim, Dai-Jin. (2005). Ghrelin precursor gene polymorphism and methamphetamine dependence in the Korean population. *Neuroscience Research*, 53(4), 391-395. doi: https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.08.013
- Yudofsky, S. C., Silver, J. M., Jackson, W., Endicott, J., & Williams, D. (1986). The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry*, 143(1), 35-39. doi: 10.1176/ajp.143.1.35
- Zallar, L. J., Farokhnia, M., Tunstall, B. J., Vendruscolo, L. F., & Leggio, L. (2017). The Role of the Ghrelin System in Drug Addiction. *Int Rev Neurobiol*, 136, 89-119. doi: 10.1016/bs.irn.2017.08.002

- Zhang, D., Wang, X., & Lu, X. Y. (2016). Adiponectin Exerts Neurotrophic Effects on Dendritic Arborization, Spinogenesis, and Neurogenesis of the Dentate Gyrus of Male Mice. *Endocrinology*, *157*(7), 2853-2869. doi: 10.1210/en.2015-2078
- Zhang, F., Wang, S., Signore, A. P., & Chen, J. (2007). Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke*, *38*(8), 2329-2336. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482786
- Zilberman M.L., Tavares H., Guebaly N. (2003). Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry*, *13*, 3-6.
- Zimmermann, U. S., Winkelmann, P. R., Pilhatsch, M., Nees, J. A., Spanagel, R., & Schulz, K. (2009). Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int*, *106*(27), 464-467. doi: 10.3238/arztebl.2009.0464
- Zorlu, Nabi, Türk, Himmert, Manavgat, Ali İlhan, Karadas, Baris, & Gülseren, Seref. (2011). Denetimli serbestlik uygulaması kapsamında başvuran hastalarda sosyodemografik, klinik özelliklerin ve alkol kullanım bozukluğu sıklığının geriye dönük değerlendirilmesi/Retrospective studying of sociodemographic, clinical characteristics and extent of alcohol use disorder among patients applied by probation. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, *12*(4), 253.



# EK 1 ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 16214662/050.01.04/51  
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı

İlgi : 06.07.2018 tarihli ve 51 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Kannabis Kullanım Bozukluğu Hastalarında Gastrointestinal Sistem (GIS) Hormonları ile Agresyon ve Aşerme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

EK :  
11.07. 2018 tarih ve 02 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
16...107...12018.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENN40U9A>

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



## EK 2 TÜBİTAK ONAY FORMU



T.C.  
**TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU BAŞKANLIĞI**  
Araştırma Destek Programları Başkanlığı

Sayı : 85109024-604.01.02-E.141887  
Konu : Desteklenmesine Karar Verilen Proje  
(218S767)

25/07/2019

**Sayın Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI**  
Sakarya Ü.  
Tıp F. Psikiyatri ABD.  
Korucuk Adapazarı SAKARYA

Kurumumuza önerilen "218S767" nolu ve "Kannabis Kullanım Bozukluğu Hastalarında Gastrointestinal Sistem (GİS) Hormonları ile Agresyon ve Aşerme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı projenizin, Araştırma Destek Grubu ve panel değerlendirmeleri çerçevesinde desteği uygun görülen kalemler üzerinden yapılan değerlendirme sonucunda nihai bütçesi belirlenmiştir. Sonuç olarak projenin 12 ay süre ve toplam 41.000-TL ödenekle desteklenmesine karar verilmiştir.

Belirlenen bu bütçeye göre hazırlanan proje sözleşmesi, ekleri ile birlikte ilişikte sunulmaktadır. Projenin yürürlüğe konularak harcamaların başlatılabilmesi için aşağıdaki işlemlerin yapılarak istenen tüm belgelerle birlikte işbu yazı tarihinden itibaren 10 gün içerisinde aşağıda verilen adrese gönderilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde, onaylanan bütçenizin ilk dönem ödeneğinin transfer sürecinin gecikeceğini bilgilerinize saygılarımla sunarım.

Doç. Dr. Cengiz ARICI  
ARDEB Başkan Yrd. V.

### **EKTE GÖNDERİLEN BELGELER:**

1. Proje Destekleme Sözleşmesi
2. Vücuda Getirilecek Fikri ve Sınai Ürünler Üzerindeki Hakların Devrine İlişkin Taahhüt Sözleşmesi
3. Projenin Ekonomik Kodlara Göre Yıl ve Dönem Bazında Transfer Tutarları
4. Proje Destekleme Sözleşmesi Kabul ve Beyan Taahhütname

### **YAPILACAK İŞLER**

1. (1) ve (2) numaralı belgelerin her sayfası yürütücü tarafından paraflanarak imza yerleri ilgili kişilerce imzalanacaktır.
2. (3) numaralı belgenin her sayfası yürütücü tarafından paraflanacaktır.
3. (4) numaralı belge ilgili kişilerce imzalanacaktır.
4. İşlemleri tamamlanan evrakın tümü aşağıdaki adrese iletilecektir.

### **NOTLAR**

1. Proje yürütücüsü dışındaki kişilerin imza alanlarında kaşe/damga bulunması tercih edilir.
2. Sözleşmede TÜBİTAK imzası da tamamlandığında, sözleşme ve ekleri taranarak Proje Takip Sistemi (PTS) üzerinden tarafınıza iletilecektir.

#### **ADRES:**

TÜBİTAK – ARDEB - MADES  
Atatürk Bulvarı No:221  
06100 Kavaklıdere/ANKARA

#### **Avrıntılı Bilgi İçin İrtibat:**

Tel: 0312 2981159  
Faks:0312 4277491  
e-posta: zeynep.alkan@tubitak.gov.tr

BELGENİN ASLI ELEKTRONİK İMZALIDIR.

Evrak doğrulama işlemi <http://evrakdogrulama.tubitak.gov.tr?V=BE8V5FV56> adresinden yapılabilir.

Atatürk Bulvarı No:221 06100 Kavaklıdere Ankara  
Telefon No:(0 312) 468 53 00 Faks No (0 312) 427 74 89  
KEP Adresi: [tubitak\\_baskanlik@tubitak.gov.tr](mailto:tubitak_baskanlik@tubitak.gov.tr)  
e-Posta: [tubimer@tubitak.gov.tr](mailto:tubimer@tubitak.gov.tr) İnternet Adresi: [www.tubitak.gov.tr](http://www.tubitak.gov.tr)

Bilgi için: Zeynep ALKAN  
Unvanı: Başuzman

## EK 3 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

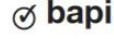
### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

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. Aylık gelir düzeyi:		1. ≤1600	2. 1600-5000	3. ≥5000				
12. Aile yapısı:		1. Çekirdek	2. Geniş aile					
13. Fiziksel aktivite:		1. Yok	2. Var: haftada.....gün ..... süre					
14. Boy:..... cm		Kilo:..... kg						
15. Kronik Hastalık:		1. Yok	2. Var: 16a. ....					
16. Sigara:		1. Yok	2. Var:	17a. 1. Bir paketten az	2. Bir paket	3. Bir-iki paket	4. İki paketten fazla	
17. Sigara başlama yaşı:.....								
18. Alkol:		1. Yok	2. Var a. Haftada.....kere					
19. Kanabinoid kullanımına başlama yaşı: ....								
20. Başka madde kullanımı var mı (kanabinoid dışında):.....								
21. Nasıl bir ortamda başladı:		1. Aile	2. Arkadaş	3. Gizlice				
22. Başlama nedeni:		1. Stres giderici	2. Ağrı giderici	3. Kokusundan Hoşlanma	4. Keyif verici	5. Arkadaş Ortamında	6. Aldatılarak	7. Merak
23. Madde kullanma süresi: .....yıl (.....ay)								
24. Şu an kullandığı maddeler:		1. Esrar	2. Bonzai	3. Jamaika	4. Ekstazi			
		5. Uçucu (tiner, bali)	6. Opiyat (eroin, morfin, kodein)	7. Kokain	8. Crack (taş)			
		9. BZD	10. Amfetamin (captagon, ICE)	11. LSD	12. Sihirli mantar			
		13. Diğer .....						
25. Madde kullanım sıklığı: 1) Haftada 1 den az 2) Haftada 1 defa 3) Haftada 2 ve üzeri 4) Hergün								
26. Son 1 hafta içinde madde kullanımı var mı?								

<b>27. Madde kullanım yolu:</b>				
<b>28. Daha önce tedavi için başvurdu mu: 1. Evet a. Kaç defa:..... b. 1. Yatış var 2. Yatış yok 2. Hayır</b>				
<b>29. Tedaviye başvurma motivasyonu:</b>				
		<b>1. Aile</b>	<b>2. Kendi</b>	
<b>30.Yoksunluk Belirtileri</b>	<b>1. Sinirlilik</b>	<b>2. Saldırganlık</b>	<b>3. Kolay Kızma</b>	<b>4. Gerginlik, bunaltı</b>
	<b>5. Uyku sorunları</b>	<b>6. Huzursuzluk</b>	<b>7. Çökkün duygudurum</b>	<b>8. Titreme</b>
	<b>9. Baş ağrısı</b>	<b>10. Karın ağrısı</b>		
<b>31. En fazla madde almadığı dönem:...</b>		<b>Motivasyonu: 1) Kendisi</b>		<b>2)Tedavi ile</b>
<b>32. Daha önce hiç fiziksel ya da sözel kavgaya karıştınız mı? A.Fiziksel C. Her ikisi de D. Hiçbiri</b>		<b>B.Sözel</b>		
<b>33. Fiziksel kavgaya karıştıysanız adli sürece neden oldu mu?</b>		<b>1. Evet</b>	<b>2.Hayır</b>	
<b>34. Adli süreç sonucu ceza aldınız mı? A.Evet B.Hayır</b>		<b>1.Para cezası</b>	<b>2. Hapis cezası ..... yıl</b>	
<b>35. Askerde firar öyküsü var mı?</b>		<b>1.Evet</b>	<b>2.Hayır</b>	
<b>36. Askerde disiplin cezası aldınız mı?</b>		<b>1. Evet</b>	<b>2.Hayır</b>	
<b>37. Denetim serbestlik tedbiri:</b>		<b>1. Yok</b>	<b>2. Var Kaç defa:.....</b>	
<b>38.</b>		<b>1. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:.....</b>		<b>2. Yok</b>
		<b>2. Derece Akrabada madde kullanımı: 1. Var:.....</b>		<b>2. Yok</b>
<b>39. İntihar girişimi:</b>		<b>1. Yok</b>	<b>2. Var</b>	
<b>40. Daha önce kendinize fiziksel bir zarar verdiniz mi ? (intihar düşüncesi olmadan)</b>				
<b>1. Evet 2. Hayır</b>				
<b>41. Ek Psikiyatrik Hastalık (DSM-V): 1. Yok 2. Major Depresyon 3. Anksiyete Boz. 4.Bipolar boz. 5. Obsesif Kompulsif Boz. 6.Yeme Boz. 7.Diğer</b>				
.....				

## EK 4 BAĞIMLILIK PROFİL İNDEKSİ FORMU (BAPİ)



Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun.  
Soruları boş bırakmayın, kendinizi en yakın hissettiğiniz tek bir şıkkı 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
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 . Alkol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 . Esrar (marihuana, joint, gubar vb)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 . Ecstasy (Ekstazi)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 . Eroin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 . Kokain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 . Taş (krak kokain)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 . Rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 . Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 . Çeşitli haplar (akineton, tantum, xanax vb)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 . Amfetamin türevleri (metamfetamin, ice vb)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 . Diğer (LSD, GHB vb)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Dikkat!**

Aşağıdaki sorularda yer alan [madde] sözcüğü son dönem içinde kullanmayı daha çok tercih ettiğiniz maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak 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 sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi?**

Hiçbir zaman  Nadiren  Bazen  Çoğu zaman  Neredeyse her zaman

**24 . [Madde] kullanmak ruhsal sağlığınızı 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

## EK 5 BUSS PERRY AGRESYON ÖLÇEĞİ (BPAÖ)

BUSS-PERRY Agresyon Ölçeği

### BUSS-PERRY ÖLÇEĞİ

KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.	HIÇ BENİM ÖZELLİĞİM DEĞİL	ÇOK AZ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMEN BENİM ÖZELLİĞİM
1 . Arada bir başka bir insana vurma arzumu kontrol edemem.					
2 . Yeterince kızdırılırsam 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 vurmak için iyi bir sebep düşünemiyorum.*					
8 . Tanıdığım insanları tehdit ettim.					
9 . O kadar kızdım ki, bir şeyleri kırdım.					
10. Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımında onlara açıkça söylerim.					
11. Sıklıkla 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. "Arkadaşlarım", 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.					

## EK 6 DURUMLUK SÜREKLİ KAYGI ENVANTERİ (STAI)

### STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamiyle
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk Kaygı Puanı:

## STAI FORM TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yoruluyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlanm.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırm.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alırım ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Sürekli Kaygı Puanı:

## EK 7 AÇIK AGRESYON ÖLÇEĞİ (AAÖ)

### AÇIK AGRESYON ÖLÇEĞİ (OAS)

Davranış	Ağırlık Puanı
<b>Sözel Agresyon</b>	
-Yüksek sesle gürültü yapma, öfkeyle bağırma	1
-Bağırarak kişiye yönelik hafif hakaretlerde bulunma (Örn:“Sen aptalsın”)	2
-Ağır küfürler söyleme, öfkeyle çirkin dil kullanma, kendisine yada çevresindekilere karşı orta şiddette tehditlerde bulunma	3
-Başkalarına ya da kendisine yönelik açıkça şiddet tehditlerinde bulunma ( “Seni öldüreceğim”) yada	4
<b><u>Eşyalara Karşı Fiziksel Agresyon</u></b>	
- Kapıyı çarpma, giysilerini atarak dağıtma, ortalığı dağıtma	2
- Eşyaları fırlatma, mobilyaları kırmadan tekmeleme, duvara iz bırakma	3
- Eşyaları kırma, pencereleri çarparak kırma	4
-Yangın çıkarma, eşyaları tehlikeli bir biçimde atma	5
<b><u>Kendisine Karşı Fiziksel Agresyon</u></b>	
-Cildini çimdikleme yada tırmalama,kendisine vurma saçını çekme (Hafif bir yaralanma ile ya da yaralanmadan )	3
-Başını vurma, yumruklama, kendini yere atma ya da eşyalara vurma (Ciddi yaralanma olmaksızın kendine zarar verme)	4
-Kendisinde küçük kesiklere, morluklara ve hafif yanıklara neden olma	5
-Kendisini sakatlama, derin bir şekilde kesme, ısırma (Bazen ısırık kanamaya neden olacak kadar güçlüdür.) İç organlarda yaralanma, kırıklar, diş kaybı,kendini kaybetme	6

### **Başkalarına Karşı Fiziksel Agresyon**

- Tehdit edici bir tarzda hareketlerde bulunma, ellerini kollarını sallama,giysilerini çekiştirme **3**
- Başkalarına vurma, tekmeleme,itme yada saçlarını çekme **4**  
(Onları yaralamadan)
- Başkalarına saldırma, hafif yada orta şiddette fiziksel olarak zarar verme **5**  
(çürükler,burkulma, darbe izleri)
- Başkalarına saldırma, ağır fiziksel yaralanmalara neden olma (kemik kırıkları,derin yaralar yada iç organ yaralanmaları) **6**

#### **MÜDAHALE(GİRİŞİM)**

- Girişim Yok -
- Hastayla Konuşma **1**
- Yakın Gözlem **2**
- Hastayı Tutarak Engelleme **3**
- Hastayı tecrit etmeksizin izolasyon(Süre koymadan) **3**
- Acil olarak ağız yoluyla ilaç verme **4**
- Acil olarak enjeksiyon yoluyla ilaç verme **4**
- Hastayı tecrit etme **5**
- Kısıtlamaları kullanma (Gömlekle yada yatağa bağlayarak) **5**
- Yaralanma hastanın acil tıbbi tedavisini gerektirir -
- Yaralanma diğer kişinin acil tıbbi tedavisini gerektirir -

## EK 8 MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ (MAÖ)

### MADDE AŞERME ÖLÇEĞİ (MAÖ)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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