



Alkol/Madde Kullanım Bozukluklarında Şiddet ve İntiharın Nörobiyolojik Temelleri

Neurobiological Basis of Violence and Suicide in Alcohol/Substance Use Disorders

● Bahadır Geniş¹, ● Ferit Şahin², ● Nermin Gürhan³

¹Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

²Yerköy Devlet Hastanesi, Yozgat,

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

ÖZ

Alkol ve madde kullanım bozukluklarında hem intihar davranışı riski hem de şiddet davranışı riski artmaktadır. Ayrıca, alkol ve madde kullanım bozukluklarının dünya genelinde artan intihar ve şiddet yaygınlığına önemli ölçüde katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenlerle intihar, şiddet ve bağımlılık kavramlarından oluşan sorunlar sarmalının küresel ölçekte çözüm beklediği düşünülmektedir. Bu problemlerle başa çıkmak için altta yatan nörobiyolojik mekanizmaların keşfi gereklidir. İntihar, şiddet ve bağımlılık davranışlarını anlamada nörobiyolojik mekanizmaların önemi daha önceki araştırmalarda ortaya konulmuştur. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu üç durumun birbiriyle ilişkili genetik, epigenetik ve nörobiyolojik temellere sahip olabileceğine dair bazı kanıtlar göstermiştir. Bu nedenle bu derlemede alkol ve madde kullanım bozuklukları ile ilgili güncel nörobiyolojik araştırmaların yanı sıra intihar ve şiddet davranışları ile ilgili bilimsel yazın bir arada sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: Madde kullanımına bağlı bozukluklar, alkolizm, şiddet, intihar, psikiyatri

ABSTRACT

Both the risk of suicidal and violent behaviours increases in alcohol and substance use disorders. Besides, it's proposed that alcohol and substance use disorders significantly contribute to the increasing prevalence of suicide and violence worldwide. For these reasons, it is thought that the spiral of problems consisting of the concepts of suicide, violence, and addiction awaits a solution on a global scale. The discovery of the underlying neurobiological mechanisms is required to deal with these problems. Previous research has revealed the importance of neurobiological mechanisms in understanding suicidal, violent, and addictive behaviours. Especially recent studies have shown some evidence that these three conditions have some related genetic, epigenetic, and neurobiological bases. Therefore, besides the current neurobiological research on alcohol and substance use disorders, scientific literature related to suicidal and violent behaviours will be presented in this review altogether.

Keywords: Substance-related disorders, alcoholism, violence, suicide, psychiatry

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) şiddeti şu şekilde tanımlamaktadır; “Kişinin, kendine ya da bir başkasına yönelik yaralama, ölüm, psikolojik zarar oluşturma ya da yoksunluğa yol açabilecek fiziksel güç kullanımı ya da tehdit amaçlı eylemlerin içerisinde bulunması durumudur” (DSÖ 2002). DSÖ şiddet türlerini kendi kendine uygulanan şiddet, kişiler arası şiddet ve toplu şiddet olmak üzere üç başlık altında sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırma Şekil 1’de gösterilmiştir. Ruhsal bozukluklarda şiddet davranışı değerlendirildiğinde, sürecin oldukça karmaşık olduğu görülmektedir (Jacobs ve ark. 2010, Krug ve ark. 2014). Uslarda ilk olarak akla gelen, ruhsal bozukluğu olan bireylerin

kişiler arası ilişkilerinde uyguladıkları şiddettir. Bu senaryoda, ruhsal bozukluğu olan kişilerin ailesi ve yakın çevresi şiddetten mağdur olan birincil grup olarak görülmektedir. Ancak, ruhsal bozukluklardaki şiddeti sadece kişiler arası ilişkilerde yaşanan şiddet olarak düşündüğümüzde ciddi bir yanlışlığa düşmek mümkündür. Çünkü, ruhsal bozukluklardaki şiddet bir kısır döngü içindedir. DSÖ’nün de gruplamasında yer aldığı gibi şiddetin bir türü kişiler arası ilişkilerde uygulanan şiddet olmakla birlikte bir diğer türü de kendi kendine olan şiddettir. Ruhsal bozukluğu olan hastalarda kendi kendine uygulanan şiddetin en temel şekli intihardır. İntihar, ruhsal bozukluğu olanlarda topluma göre daha yüksek olarak görülmektedir (Ercan ve ark. 2000). Bu sıklık hastalıklara göre değişmektedir. Yapılan bir çalışma yaşam boyu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Bahadır Geniş, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta/E-mail: bahadirgenis06@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 20.09.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.12.2021

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8541-7670

intihar riskinin majör depresyon için 20 kat, iki uçlu duygulanım bozukluğu için 15 kat, distimi için 12 kat, şizofreni için 8 kat, obsesif kompulsif bozukluk için 11 kat ve panik bozukluk için 10 kat arttığını göstermiştir (Jacobs ve ark. 2010). Resmin tamamına baktığımızda ruhsal bozukluklarda şiddet davranışının arttığını görmek mümkündür. Ancak bu şiddet sadece etrafa değil aynı zamanda bireyin kendisine uyguladığı şiddeti de içerir.

Ruhsal bozukluğu olan bireylerdeki şiddetin nedenleri araştırıldığında, bir başka değinilmesi gereken konu, bu bireylerin geçmişlerinde daha sık çocukluk çağı travması yaşamasıdır (Bakar Kahraman ve Kızılay Çankaya 2020). Ek olarak, ruhsal bozukluğu olduğu için toplum tarafından yapılan damgalama, bu bireylerin görmüş olduğu bir başka şiddettir. Toplumda var olan bu damgalama tutumu ruhsal bozukluğun daha derinleşmesine ve hastalığın kötü seyirli olmasına neden olmaktadır (Cam ve Bilge 2013). Bu açıdan bakıldığında toplum, kendi eliyle kendine şiddet davranışı oluşturabilecek bir bozukluğu desteklemektedir. Bundan dolayı, şiddet ve ruhsal bozukluklar arasında karmaşık ve süregiden bir ilişki vardır. Bu durum Şekil 2'de özetlenmiştir. Bu karmaşık ve süregiden intihar, şiddet ve bağımlılık olgularının giderek yaygınlaştığı ve küresel ölçekte çözüm beklediği gözlenmektedir. Çözümün en önemli parçalarından birisi olan psikososyal müdahalelerin yanı sıra bu sorunların oluşmasında etkili olan nörobiyolojik mekanizmaların da keşfedilmesi gerekmektedir. Bu alanda yapılan araştırmalar intihar, şiddet ve bağımlılık davranışlarını anlamada nörobiyolojik mekanizmaların önemini ortaya koymuştur (Arseneault ve ark. 2000, van Heeringen ve Mann 2014, Koob ve Volkow 2016). Özellikle son çalışmalar, bu üç durumun bazı ilişkili genetik, epigenetik ve nörobiyolojik temellere sahip olabileceğine dair güçlü kanıtlar göstermiştir (Lutz ve ark. 2018, Cheung ve ark. 2020). Bu nedenle bu derlemede alkol ve madde kullanım bozuklukları ile ilgili güncel nörobiyolojik araştırmaların yanı sıra intihar ve şiddet davranışları ile ilgili bilimsel literatür bir arada sunulacaktır. Literatür araştırmamız ışığında, farklı ancak ilişkili

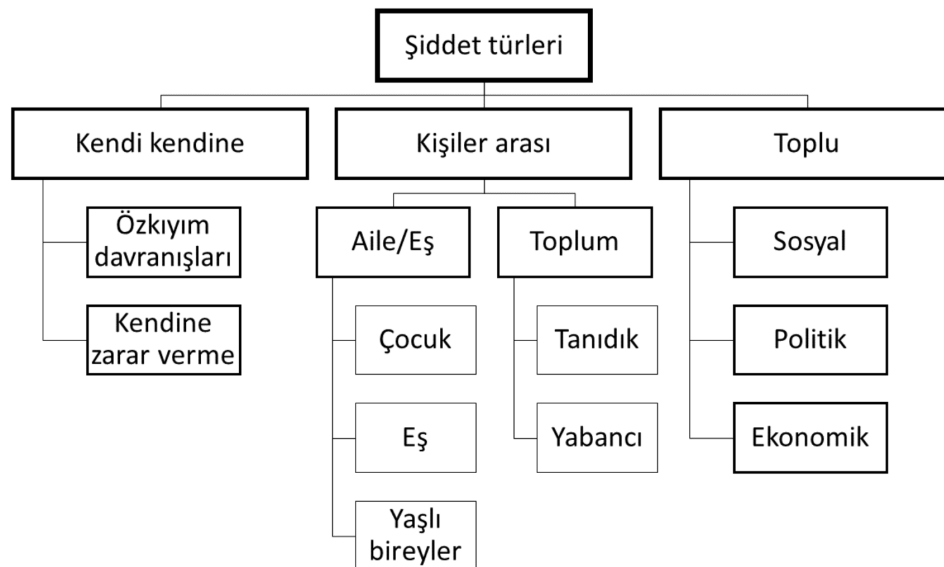
patolojilerin bulgularına bütüncül bir yaklaşımın bu sorunları anlamada ve literatür araştırmasına yön vermede değerli olacağını düşünmekteyiz.

Şiddet Davranışında Nörobiyolojik Mekanizmalar

Şiddet davranışının altında yatan birçok faktör bulunmaktadır. Günümüz bilgileriyle hangi faktörün şiddet davranışı üzerine ne kadar etki ettiği ise açık olarak bilinmemektedir. Ancak, bu faktörlerin genel bir çerçevesini çizilebilir mümkün olabilir.

Genetik, şiddet davranışı üzerinde belki de en çok rolü olduğu düşünülen alandır. Ancak genetik özelliklerin, şiddet davranışı üzerindeki etkisi yaşa göre değişmektedir. Örneğin gençlik döneminde genetik ve çevrenin etkisi benzerken, yaş ilerledikçe genetik özelliklerin etkisi artmaktadır (Craig ve Halton 2009). İkiz çalışmalarında şiddet davranışına genetik yapının etkisinin %60-79 gibi ciddi bir oranda olabileceği bildirilmiştir (Blonigen ve Krueger 2005). Genetik çalışmalar sonucunda, X kromozomunun p11-p21 bölgesi (monoamin oksidaz tip A ve B reseptörü ilişkili), 22q kromozomundaki katekol O-metil transferaz (COMT) enzim polimorfizmi, dopamin beta-hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzim sorunları ve nöroepitelyal hücre transformasyonu 1 gibi genetik değişikliklerin şiddet davranışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Blonigen ve Krueger 2005).

Nörotransmitterler, şiddet davranışı ile ilişkili olarak saptanmıştır. Serotonin ve dopamin üzerinde en çok çalışmaların yapıldığı nörotransmitterlerdir. Prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste azalan serotoninerjik aktivite saldırganlık ile doğrudan ilişkilidir (Sopromadze ve Tsiskaridze 2018). Serotonin etkisini gösteren bir diğer çalışma ise saldırgan tutumu olan hastaların beyin omurilik sıvısındaki (BOS) serotonin metabolitinin (5-hidroksiindolasetik asit) artmış olmasıdır (van Praag ve ark. 1990). Mezolimbik yollardaki dopamin



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün şiddet türleri sınıflandırması

miktarının artmasının da saldırganlıkla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Depue ve Spooont 1986).

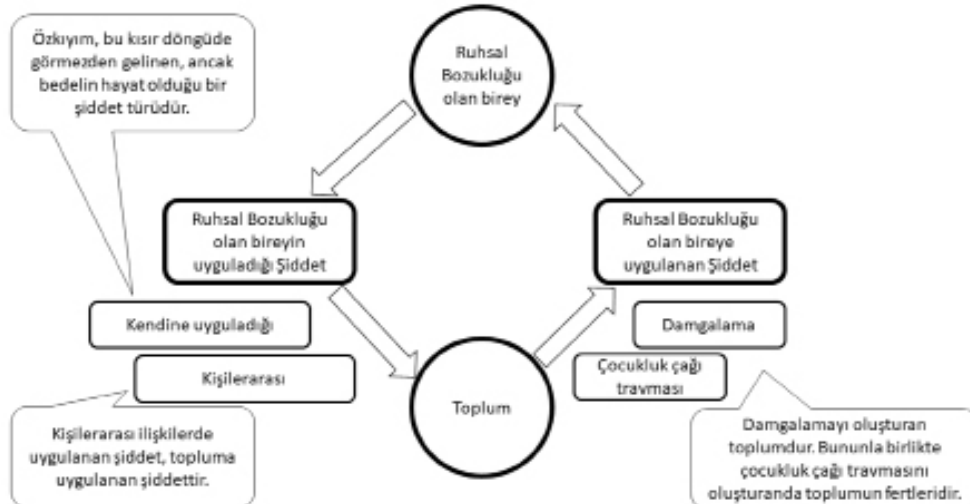
Nörogörüntüleme çalışmaları, şiddet davranışı üzerindeki birçok teorinin netleşmesinde oldukça yardımcı olmuştur. Bununla birlikte, bazı sınırlılıklar veya henüz fonksiyonu anlaşılammış nöronal yapılarla ilgili sonuçlar zihinleri karıştırmıştır. Çalışmaların önemli bir kısmı, frontal lobda olan işlev bozukluğu şiddet davranışı arasında açık bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Orbitofrontal korteks, dorsolateral korteks ve anterior singulat korteks fonksiyon bozukluklarında duygusal tepkilerde bozulma, yargılama bozukluğu, artan dürtüsellik ve azalmış kendilik kontrolü gibi yürütücü işlevlerde bozulmaların olduğu gösterilmiştir (Phelps 2006, Pardini ve ark. 2014). Amigdala ve nükleus akumbens, şiddet davranışı ile ilişkili olduğu saptanan diğer nöronal yapılardır. Amigdala, temel olarak korku davranışının düzenlenmesinde sorumlu iken, bazolateral çekirdeği bir uyarana karşı oluşan bilinçli tepkide, duygusal tepkinin bellekle ilişkilendirilmesinde ve bu tepkiler sonucunda otonom sinir sisteminin tepkisinin güçlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Amigdalanın, özellikle sağ amigdalanın büyüklüğü ile saldırganlık arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Pardini ve ark. 2014). Erkeklerde şiddet davranışının daha sık olması ve amigdala boyutunun kadınlara göre büyük olması bu çalışma sonucunu desteklemektedir. Akkumbens çekirdeklerinin ise amigdaladan önemli oranda girdi aldığı ve orbitofrontal korteksle yakından ilişkisi olduğu için davranışların düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (Phelps 2006).

İntihar Davranışında Nörobiyolojik Mekanizmalar

Dünyada her 40 saniyede bir kişi intihar ederek ölmektedir. İntihar, önde gelen bir ölüm nedenidir ve önemli bir küresel sağlık sorunudur. Her yıl 800.000 kişinin intihar nedeniyle öldüğü ve yılda 25 milyon ölümcül olmayan intihar girişimi olduğu tahmin edilmektedir (O'Connor ve ark. 2020). Psikiyatrik

bozukluğu olan insanlarda intihar yüksek olmakla birlikte, hastaların önemli bir kısmı intihar davranışı göstermez. Bu yüzden intihar davranışının oluşumu için genel bir yatkinlık olduğu düşünülmektedir. Stres-yatkinlik modeline göre intihar olguları çevresel faktörlerin bireyin yatkinlığıyla etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Broerman 2017). Bu model aslında intihar davranışını araştırırken nörobiyolojik fenotipleri klinik ve bilişsel bakış açılarıyla bütünleştirme fırsatı sunar.

Genetik alanında yapılan çalışmalar, intiharın genetik temellerinin olduğunu ortaya koymuştur. McGuffin ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, intihar girişiminde genetik nedenlerin katkısının %43 olduğu gösterilmiştir. İntiharın genetik temeli olduğunu gösteren çalışmalar aile, evlat edinme ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır (Özalp 2009). Aile çalışmaları intihar davranışında bulunan eden bireylerin akrabalarında intihar oranlarının daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu oran psikopatolojinin etkisi kontrol edildiğinde de devam etmektedir (Aydın ve ark. 2019). Az sayıda evlat edinme çalışmalarından elde edile bulgular intihar davranışında bulunan kişilerin biyolojik akrabalarında daha fazla intihar riski olduğunu göstermiştir. Hasta kayıt sisteminin oldukça gelişmiş olduğu Danimarka'da yapılan ender bir çalışmada 5483 evlat edinme kaydı incelenmiştir. Bunlar arasında 57 tane tamamlanmış intihar olduğu ve bu olgular evlat edinilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında bu 57 intihar olgusunun 269 biyolojik akrabasının 12 tanesinde intiharla ölüm olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan kontrol grubundaki kişilerin akrabalarında bu rakam yalnızca ikidir. Bu çalışmaya göre intiharla ölenlerin biyolojik akrabalarında intihar oranı kontrol grubundan altı kat daha fazladır (Yüksel 2001). İkiz çalışmaları ise genel olarak monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla intihar riski olduğunu, dizigotik ikizlerde ise genel topluma göre daha fazla intihar riski olduğunu göstermiştir (Brent ve Mann 2005). Bunun yanında intihar davranışının aktarımında bazı ara fenotipler olduğu bildirilmiştir. Bunlar genetik olarak aktarıldığı düşünülen dürtüsel saldırganlık, nörotizm ve nörokognitif bozukluklardır (Brent ve Melhem 2008).



Şekil 2. Birey ve toplum arasındaki ilişkide şiddetin kısır döngüsü

Gen düzeyindeki ilk çalışmalara bakıldığında bazı genlerin polimorfizmlerinin intihar davranışlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları serotonin taşıyıcı reseptör (SERT), triptofan hidroksilaz (TPH), bazı serotonin reseptörleri (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A), katekolO-metiltransferaz (COMT), monoamin oksidaz A(MAOA), tirozin hidroksilaz (TH) genleridir (Özalp 2009). İlerleyen yıllarda epigenetik mekanizmaların önemini anlaşılması sonucunda güncel çalışmalarda gen-çevre etkileşiminin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılabilmesi için mikro RNA (miRNA) interferansı, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi gen ekspresyonunu etkileyen değişimler üzerinde durulmaktadır (Cheung ve ark. 2020).

Nöradrenerjik sistemin intihar davranışlarıyla ilişkisi olduğunu düşündüren birtakım çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada intihar sonucu ölen kişilerin beyinlerinin postmortem incelemelerinde nöradrenerjik nöronların en yoğun olarak bulunduğu lokus seruleusta kontrollere kıyasla azalmış pigmente nöron sayısı ve yoğunluğunun olduğu bildirilmiştir (Arango ve ark. 1996). İntihar girişiminde bulunan kişilerde nöradrenalinin ana metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) kan ve idrar düzeylerinin kontrollere kıyasla daha az olduğu bulunmuştur (Secunda ve ark. 1986). Kemirgenlerde ve muhtemelen insanda yaşamın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntıların stres etkenlerine karşı organizmanın nöradrenalin salınımı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Heim ve Nemeroff 2001). Hem nöradrenerjik nöronların sayısının azalmış olmasının hem de stres etkenlerine nöradrenalin cevabında artmış olan duyarlılığın nöroadrenerjik nöronlarda nöradrenalinin tükenmesine ve böylece merkezi sinir sisteminde ve periferde azalmış MHPG konsantrasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir (van Heeringen ve Mann 2014). Reseptör yoğunluğunu değerlendiren çalışmalarda intihar davranışından bulunan kişilerin frontal kortekste beta ve a2 adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış olduğu ifade edilmektedir (Aydın ve ark. 2019). Frontal kortekste artmış adrenerjik reseptör yoğunluğunun yanısıra katekolamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz aktivitesinin artmış olmasının norepinefrin depleksiyonuna bir yanıt olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Mann 2003).

Dopaminerjik sistemin intihar davranışı üzerindeki rolünü araştıran çalışmalara bakıldığında dopamin metabolitlerindeki değişimin, dopamin reseptörlerindeki disfonksiyonun ve hormon uyarım çalışmalarının üzerinde durulduğu görülmektedir. Homovanilik asit, dopaminin ana yıkım ürünü olup santraldeki ve daha zayıf olarak periferdeki homovanilik asit düzeyleri dopamin metabolizmasının önemli bir göstergesidir (Amin ve ark. 1992). Beyin omurilik sıvısındaki homovanilik asit düzeyleriyle intihar davranışı arasında kesin bir ilişki ortaya konamadığı bildirilmektedir (Jokinen ve ark. 2009). İntihar davranışından bulunan depresyon hastalarında intihar davranışında bulunmayan kişilere kıyasla bir dopamin agonisti olan apomorfine tepe büyüme hormonu yanıtının anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (Pitchot ve ark. 2001). Bu çalışmada hipotalamus düzeyinde bir dopaminerjik yanıt ölçüldüğü için çalışma mezokortikal ve mezolimbik yollar

hakkında bilgi vermemektedir. Güncel bir postmortem çalışmada ise intihar sonucu ölen depresyon hastalarıyla intihar dışı nedenlerle ölen kişiler dopamin reseptör bağlanma profilleri açısından karşılaştırılmıştır (Fitzgerald ve ark. 2017). İki grup arasında D1 reseptörü, D2 reseptörü ve dopamin taşıyıcısına radyoligand bağlanma oranları açısından anlamlı fark olmadığı ancak intiharla ölen kişilerde kontrol grubunun aksine D1 ve D2 reseptör bağlanma oranları arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar depresif olmayan insanların bu iki tip dopamin reseptörünün nispi ekspresyon seviyelerini düzenleyebileceği ancak intihar davranışında bulunan depresif insanların bunu etkili bir şekilde yapamayabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bunun sebebinin depresyon mu yoksa daha önce hastaların kullandığı psikotrop ilaçlar mı olduğu ise bilinmemektedir.

İntihar davranışında stres cevabında oldukça önemli bir devre olan hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü (HPA) aksının işleyişiyle ilgili bozukluklar olduğu gösterilmiştir (O'Connor ve ark. 2016). Glukokortikoid reseptörünün (GR) ekspresyonundan sorumlu olan NR3C1 geninin ekspresyonundaki epigenetik farklılıkların intiharla ilişkili olduğu bulunmuştur (McGowan ve Szyf 2010).

Nörotrofik sistem, nöronların gelişimini, farklılaşmasını, işlevini, plastisitesini ve ayrıca nöronal hücrenin yaşamını destekleyen bir büyüme faktörü proteinleri ailesidir (Oliveira ve ark. 2013). Bunlardan biri olan beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) serum düzeylerinin şizofreni ve duygudurum bozukluklarının seyri ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Peng ve ark. 2018). BDNF üretiminden sorumlu olan BDNF geninin Val66Met polimorfizminin azalmış hipokampal BDNF aktivitesi ve sekresyonuyla ilgili olduğu gösterilmiştir (Chiaruttini ve ark. 2009). Epigenetik araştırmalarda BDNF promotörü CpG metilasyonu azalmış nöronal BDNF sentezi (Martinowich ve ark. 2003) ve intihar (Keller ve ark. 2010) ile ilişkilendirilmiştir. Hayatın erken dönemlerinde yaşanan travmaların BDNF geninin metilasyonuna yol açtığı ve bunun da depresyon, şizofreni, iki uçlu bozukluk ve otizm gibi nöropsikiyatrik bozukluklara yol açtığına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Kundakovic ve ark. 2015).

İntiharı serotonerjik aktivite veya aday genlerle ilişkilendiren çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir (Buttenschön ve ark. 2013). Örneğin intiharla ilişkili olabilecek serotonerjik genlerden 5HT2A reseptör geni ve nöronlarda serotonin sentezinde yer alan triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) geniyle ilgili yapılan epigenetik çalışmalarda bu genlerin promotör bölgelerinin hipermetilasyonlarının intiharla ilişkili olduğuna dair bulgular vardır ancak aksini iddia eden bulgular da bulunmaktadır (Cheung ve ark. 2020).

Epigenetik temelde mikroRNA ve histon modifikasyonu ile ilgili çalışmalar da sürmektedir. Şimdiye kadar elde edilen bulgular güçlü ve tartışılmaz bir ilişki göstermemiştir. Özetle intiharın nörobiyolojisinin anlaşılmasında en ümit verici bulgular BDNF geninin modifikasyonu ile intihar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilmiştir (Cheung ve ark. 2020).

Nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, intihar girişiminde bulunan kişilerde kortikal alanlardan orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, insula ve superior temporal girusta ve bazal ganglionlardaki (kaudat ve globus pallidus) gri cevher hacimlerinde esas olarak sağ hemisferde azalmalar olduğunu göstermektedir (van Heeringen ve ark. 2011). İntihar girişiminde bulunanlarda talamus ve sağ amigdala hacimleri daha fazla görünmektedir. Beyaz cevher hiperintensiteleri (özellikle periventriküler), alt frontal beyaz cevher yollarının bilateral hacimlerinde artış (özellikle unsinat fasikül ve alt orbitofrontal fasikülde) ve sol orbitofrontal alanda ve iç kapsülün sol ön kolunda daha düşük anizotropi bulguları, intihar davranışıyla bağlantılı yapısal bağlantı bozuklukları olduğunu gösterir (van Heeringen ve ark. 2011). İntihar davranışıyla ilişkili fonksiyonel nörogörüntüleme bulguları, esas olarak bilateral orbitofrontal, sağ ventromedial ve anterior singulat ve sol dorsolateral prefrontal korteks alanlarında not edilen çeşitli uyaranlara karşı değişen reaktiviteyi içerir. Ön singulat ve arka insula arasında fonksiyonel bağlantı azalır ve striatal motor-duyusal ağda bağlantı artar (van Heeringen ve Mann 2014).

Madde Kullanım Bozukluklarında Nörobiyoloji

Maddeler, beyin üzerinde geri dönüşümü olmayan hasarlar oluşturmaktadır. Bu hasarların nörobiyoloji temelli görüntüleme çalışmalarında saptanması sonrasında madde kullanım bozukluklarına bakış açısı değişmiştir (Koob ve Volkow 2010). Nörobiyoloji alanında yapılan çalışmalar sonrasında madde kullanım bozukluğu beyin hastalığı ya da beyin bozukluğu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

Alkol/madde kullanım bozukluğu ile ilgili en kabul edilen nörobiyoloji döngüsü Koob ve Volkow tarafından (2010) ortaya konmuştur. Bu döngüde üç aşama vardır;

1. Aşırı içme/intoksikasyon
2. Yoksunluk/olumsuz duygular
3. Zihinsel uğraş/beklenti

Aşırı İçme/İntoksikasyon Evresi

madde alımı sonrasında, alınan maddenin türüne ventral tegmental alanda uyarılan reseptörler olur. Bu uyarım sonrasında nükleus akumbense dopaminin ani ve yüksek miktarda salınımı olur (Hernandez ve ark. 2006). Bu salınım, bireylerin doğal ödüllere elde ettiği haz ve keyif algısından daha farklı olmasına neden olur (Koob ve Volkow 2010). Çünkü doğal ödüller (kitap okuma, film izleme, yürüyüş yapma, yemek yeme vb.) sonrasında salınan dopamin daha uzun salınımlı ve daha az miktardadır. Dopamin salınımı sonrasında nükleus akumbensten dorsal striatuma giden yollar aktifleşir (Nestler 2005). Dorsal striatum, elde edilen haz ve keyif duygusunun alışkanlık haline gelmesinde önemli bir merkezdir. Striatum-Globus Pallidal-Talamus-Korteks yolağı bu alışkanlığın oluştuğu ve kontrol edildiği yoldur (Everitt ve ark. 2008).

Yoksunluk/Olumsuz Duygular

Yoğun kullanım sonrasında beyin bir adaptasyon sürecine girer. Artan ödül yollarına karşın bir anti-ödül sistemi oluşturur (Koob ve Volkow 2016). Bu ödülün oluşmasının temel hedefi beyinin zarar görmesini azaltmaktır. Bu aşamada, nükleus akumbenste dopamin ve serotonin azalır, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks devreye girer ve amigdala da CRF yükselir, mü opioid reseptör yanıtında artış (opioiderjik substratların azalması kaynaklı) olur, nükleus akumbenste GABA azalır ve glutamat artar (Melis ve ark. 2005, Koob ve Volkow 2016). Bu değişiklikler birbiri içine geçmiştir. Bundan dolayı değişiklikleri net sınırlarla çizmek mümkün değildir. Bu değişimlerin oluşması artık alınan maddenin oluşturduğu haz ve keyif düzeyini azaltır. Çünkü beyin nöroadaptasyon ile anti ödül sistemini devreye sokmuştur. Alınan maddenin keyif oluşturmaması bireyde olumsuz duyguların oluşmasına neden olur (Koob ve Kreek 2007). Bu olumsuz duygulara madde bulamadığı zamanki yoksunlukta eklenince durum duygusal açıdan daha da kötüleşir. Yapılan çalışmalarda bu dönemde maddenin keyif verici özelliğinin önemli oranda azaldığını göstermektedir. Bu dönem, bağımlı bireylerin doğal ödül verici eylemlere de ilgisinin neden azaldığını kısmen açıklayabilir (Koob ve Simon 2009, Koob ve Volkow 2010, Koob ve Volkow 2016).

Zihinsel Uğraş/Beklenti

Yoksunluk içinde olan ve haz alamayan kişi, çözümünü kullandığı maddenin miktarında artışta bulacağını zanneder. Bunun sonucunda ise birey hem haz alamaz hem de bağımlılık derinleşir. Madde kullanımının tekrarlı şekilde olması bireyin etraftaki nötr olarak adlandırılan nesne ya da durumların artık birer tetikleyici haline dönmesine neden olur. Örneğin, uzun süre birlikte madde kullanılan bir arkadaş, madde kullanıcısı için artık bir tetikleyicidir. Bu arkadaş madde kullansın ya da kullanmasın, birey bu arkadaşını gördüğünde madde alım isteği ortaya çıkar. Bir başka örnek, madde alımı sırasında dinlenen bir şarkı, birey madde kullanımını bırakmış olsa bile şarkı çaldığında madde kullanım isteği oluşur. Bu koşullanmış pekiştiricilerin işlenmesinin önemli merkezlerinden birisi bazolateral amigdaladır (Schultheis ve ark. 2000). Bu nöronal yapının yanında hipokampus bağlamsal bilginin işlenmesinde önemli olan bir diğer yapıdır. Prefrontal korteks ve bu iki yapı arasındaki glutamaterjik yollar madde ile ilişkili uyaranlar ortaya çıktığında davranışları düzenlemede sorumludur (Koob ve Volkow 2010). Bu duruma ek olarak prefrontal korteks ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların uyarımını kontrol eder. Bu yol ise glutamaterjik bir nörotransmisyon ile kontrol edilir (Koob ve Volkow 2016). Madde kullanım isteğinin artışı her zaman madde kullanımı olacak anlamına gelmez. Eğer bireyde prefrontal sistemdeki GABAerjik aktivasyonda da bozulmalar varsa yani prefrontal sistemdeki kontrol sistemi bozulduysa bireyin yeniden madde kullanım riski ciddi oranda artar. Artık prefrontal korteks hasarı sonucunda yürütücü işlev bozukluğu (karar verme bozukluğu, öz-denetim eksikliği ve işleyen bellek bozulmaları) ortaya çıkmıştır. Birey maddeyle eşleşmiş uyaranlara aşırı yönelim gösterir, maddeyle ilişkili olmayan ödüllere yanıtı azalır ve uyumsuz davranışları baskılamakta güçlük çeker (Bolla ve ark. 2003, Aharonovich ve

ark. 2006).

Bozulan prefrontal korteks fonksiyonları sonrasında öz-denetimi azalan bireydeki önemli sonuçlardan birisi de şiddet davranışıdır. Madde kullanım bozukluklarında şiddet oluşumundaki en temel mekanizma prefrontal korteks fonksiyonlarındaki bozulmadır.

Ruhsal Bozukluklar ve Şiddet

Ruhsal bozukluklar ve şiddet arasındaki ilişki uzun zamandır çalışmaların konusu olmuştur (Joyal 2007). Bazı ruhsal bozukluk ile şiddet arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, bu ilişkinin varlığı ya da yokluğu zaman içinde politikalara göre de değişiklik göstermiştir. Örneğin, 1980'li yıllarda şizofreni tanılı hastaların şiddet içerikli davranış açısından toplumla benzer bir risk gösterdiği belirtilirken, yakın dönemli yapılan çalışmalar bu görüşün tersi bir yaklaşım göstermiştir (Geniş ve Coşar 2018). Lindqvist ve Allebeck'in (1990) birlikte yaptığı çalışmada, şizofreni tanılı hastaların ve toplumun şiddet içerikli suç oranlarını incelemiştir. Hastaların suç oranlarının topluma göre dört kat arttığını ve bu suçlarında neredeyse hepsinin küçük olarak adlandırılabilir suçlar olduğunu ifade etmiştir. Volavka ve arkadaşları (1997) ise on ülkenin katılımıyla oluşan 1017 şizofreni hastasını inceledikleri araştırmalarında, şiddet içerikli davranış sıklığı %20,6 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, oranlar ülkelerin gelişmemiş ülkelerde, işitsel varsanısı olanlarda ve alkol kullanım sorunları eşlik edenlerde daha yüksek olarak gösterilmiştir. Gray ve arkadaşlarının (2011) kriminal temelli yaptıkları araştırmada, 1992-2000 yılları arasında psikiyatri servisinde taburcu edilen 996 hasta iki yıl boyunca şiddet suçu açısından takip edilmiştir. İki yıl içinde suç işleme oranı tüm psikiyatrik hastalıklar genel olarak değerlendirildiğinde %19,4 iken, duygudurum bozuklukları için bu oran %19, şizofreni tanısı olanlarda %15,6 olarak saptanmıştır.

İkiüçlü duygudurum bozukluğunda şiddet davranışı yaygınlığı şizofreniye benzer bir sıklıkta gibi durmaktadır. Şiddet içerikli davranış özellikle mani ve karma dönemlerde artmaktadır. Ayrıca, bipolar bozukluğunun bu dönemlerinin temel tanı kriterlerinden birisi de irritabilitenin artmasıdır (APA 2013). Depresyonda ise agresyon psikanalitik bir bakış açısıyla kişinin kendisine yönelttiği bir davranıştır. Bu agresyonun sonucunda intihar ortaya çıkabilmektedir (Özer ve ark. 2015). Şiddet içerikli davranışların sıklığını epidemiyolojik bir tasarımda değerlendiren bir çalışma, bipolar bozukluğu tanısı olanlar için şiddet davranışı oranı %16, alkol kötüye kullanımı olanlarda %9,1, madde kötüye kullanımı olanlarda %19,8 ve hiçbir rahatsızlığı olmayanlarda ise %2 olarak bildirmiştir (Corrigan ve Watson 2005). Amerika Birleşik Devletleri'nde 43093 yetişkinde yaşam boyu şiddet içerikli davranışların yaygınlığını değerlendiren bir çalışmada yapılmıştır (Pulay ve ark. 2008). Bu çalışmada psikiyatrik bozukluğu olmayanlarda şiddet içerikli davranış sıklığı %0,6 iken, tip 1 ve tip 2 bipolar bozukluklarında bu oranlar sırasıyla %25,3 ve %13,5 olarak saptanmıştır. Bu verilerle birlikte ruhsal bozukluklarda görülen şiddete iki açıdan yaklaşılabilir. Bunlardan birincisi alkol/madde kullanım bozukluğu olmadan bozukluktan kaynaklı olan şiddettir. İkincisi ise ruhsal bozukluğa alkol/madde

kullanım bozukluğunun eşlik etmesiyle kötüleşen şiddettir. Bir başka deyişle alkol/madde kullanım bozuklukları psikiyatrik bozukluğu olanlarda hem intiharı arttırabilir hem de kişilerarası ilişkilerde yaşanan şiddete neden olabilir.

Psikiyatrik bozukluklar ve şiddet arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar şiddet davranışı için birçok risk faktörü belirlenmiştir. Erkek cinsiyet, genç yaş grubunda olma, aile öyküsünde şiddet davranışı varlığı, çocukluk çağı travması varlığı, kötü sosyoekonomik durum, olumsuz yaşam olaylarını daha sık yaşama, kişilik bozukluğu varlığı, tedaviye uyumsuzluk, bağımlılığın erken yaşta başlaması, geçmişte şiddet davranışının varlığı, intihar girişimi varlığı gibi değişkenler şiddet davranışı için birer risk faktörü olarak saptanmıştır (Eronen ve ark. 1996, Steinert ve ark. 1999, Arseneault ve ark. 2000, Quanbeck ve ark. 2005, Garno ve ark. 2008, Fazel ve ark. 2009). Bu faktörlere ek olarak alkol/madde kullanım bozukluğunun olması şiddet davranışını belirgin olarak arttırmaktadır.

Ruhsal Bozukluğa Ek Alkol/Madde Kullanım Bozuklukları ve Şiddet

Torrey (1994), ruhsal bozukluğu olan popülasyon ile toplum popülasyonunu şiddet davranışı açısından karşılaştırmıştır. Ruhsal bozukluğu olanların şiddet davranışı sergileme açısından toplum genelinden belirgin olarak bir farklılık göstermediğini, ancak küçük bir alt grubun şiddet davranışı açısından risk taşıdığını belirtmiştir. Bu grubun ise geçmişte şiddet davranışı sergilemiş olma, ilaç tedavisine uymama ve madde kullanım bozukluğu tanısı olma gibi özelliklere sahip olduğunu bildirilmiştir. Arseneault ve arkadaşları (2000) psikiyatrik bozukluklar ve şiddet arasındaki ilişkiyi incelerken, alkol bağımlılığı olanlarda şiddet davranışı 1,9 kat, marihuana bağımlılığı olanlarda ise şiddet davranışının 3,8 kat arttığını belirtmiştir. Bununla birlikte bu bozuklukların çalışma örnekleminin beşte birini oluşturmasına rağmen işlenen suçların yaklaşık yarısını oluşturduğu vurgulanmıştır. Fazel ve arkadaşlarının (2009) şizofreni tanılı hastaların şiddet göstermek sıklığını ele aldıkları meta-analizde, psikotik bozukluğu olan bireylerin etrafa zarar verici şiddet davranışlarının topluma göre sık olduğunu ve bu durumu madde kullanım bozukluğu ek tanısı olması anlamlı şekilde arttırmıştır. Steinert ve arkadaşları (1999), şizofreni tanısı olan bireylerin hem kişilerarası alanda uyguladığı şiddet sıklığını hem de kendilerine karşı olan şiddet sıklığını araştırmıştır. Örneklemdaki erkeklerin %75'i, kadınların ise %56'sı saldırgan tutum sergilemişlerdir. Erkeklerin %17'si, kadınların ise %26'sı intihar girişiminde bulunmuşlardır. Agresif davranışla ilişkili olan faktörler ise erkek cinsiyet, tekrarlı kez hastane yatışının olması ve alkol kullanım bozukluğunun olmasıdır. Eronen ve arkadaşları (1996) tarafından 13 yıllık bir dönemde cinayet olguları ve tekrarlayan cinayet olgularının failleri araştırılmıştır. Tekrarlayan cinayet olgularının faillerinin %75'inde alkol kullanım bozukluğu olduğu saptanmıştır. Çinik ve arkadaşları (2015), ülkemizde şizofreni tanısına ek olarak madde kullanım bozukluğunun olması ve olmaması durumundaki şiddet davranışını karşılaştırmıştır. Şizofreniye madde kullanım bozukluğu tanısının eşlik ettiği grupta, suç sayısının daha fazla olduğu, ciddi şiddet içeren davranışların daha sık olduğu ve

çocukluk çağında fiziksel şiddete maruz kalma durumunun daha sık olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte eş tanı grubun %88'i suç işledikleri aşamada maddenin etkisi altında olduklarını bildirmişleridir.

Bipolar bozukluğu, alkol/madde kullanım bozukluklarının en sık eşlik ettiği ruhsal bozukluktur. Alkol/madde kullanım bozukluğunun bu hastalığa eşlik etmesi diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi şiddet davranışını arttırmıştır. Garno ve arkadaşları (2008), bipolar bozukluğuna eşlik eden saldırganlığın nedenleri araştırmışlardır. Önemli değişkenlerden birisi madde kullanım bozukluğu olarak saptanmıştır. Bununla birlikte şiddet davranışı hastalığın şiddeti ile de yakından ilişkili olarak saptanmıştır. Quanbeck ve arkadaşları (2005), bipolar bozukluğu olanlarda tutuklanma nedenleri araştırmıştır. Bu araştırmada tutuklanan hastaların %76'sında madde kullanım bozukluğu saptanırken, tutuklanmayanların %19'unda madde kullanım bozukluğu saptanmıştır. Sublette ve arkadaşları (2009) bipolar bozukluklarında madde kullanım bozukluğu ve intihar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Madde kullanım bozukluğunun olması Tip 1 bipolar bozukluğu ile ilişkili olarak saptanırken, Tip 2 bipolar bozukluğu ile ilişkili olarak saptanmamıştır. Tip 1 bipolar bozukluğu olan kişilerde alkol kullanım bozukluğu ile ilişkili intihar girişimi olanlarda daha yüksek saldırganlık puanları olduğu gözlenmiştir. Yine tip 1'lerde madde kullanım bozukluğunun olması dürtüsellik, düşmanlık, saldırganlığı artırarak intihar girişimini arttırdığı saptanmıştır. Bu hasta grubunda ek tanı olarak alkol kullanım bozukluğunun olması intihar riskini beş kat arttırırken, madde kullanım bozukluğu tanısının olması intihar riskini 11 kat arttırmaktadır. Şiddet davranışı ve madde kullanımı arasındaki ilişki birinin diğerine neden olduğu bir süreci içermektedir. Benzer ilişki şiddet davranışı ve kişilik bozuklukları içinde geçerlidir (Geniş ve Coşar 2018). Stoffel ve arkadaşları (2019) antisosyal kişilik bozukluğu (ASKB) tanısı olan ve olmayan crack kullanıcılarında travmatik yaşantıları araştırmıştır. Her iki grupta da bilinen bir kişi tarafından fiziksel şiddet görme oranı oldukça yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla %59 ve %46). Bununla birlikte, aynı çalışmada gruplarda şiddet içeren bir suç işleme durumu da araştırılmıştır. ASKB olan crack kullanıcılarında şiddet içeren bir suç işleme oranı %53,5 iken, ASKB olmayan crack kullanıcılarında bu oran %37,5 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmadaki veriler ASKB tanısı olan kişilerin daha fazla şiddete maruz kaldığını ve daha fazla şiddet uyguladığını göstermektedir.

Şiddet davranışı ve alkol kullanım bozukluğunun sıklıkla birlikte eşlik ettiği psikiyatrik bozukluklardan biriside aralıklı patlayıcı bozukluktur (APB). APB, affektif agresyonun ana belirti olarak gözüktüğü önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Bu bozukluk nadir gibi düşünülse de popülasyonun yaklaşık %5'inde bulunmaktadır. Puhalla ve arkadaşları (2020), APB tanısı olanlarla sağlıklı kontrol grubunu eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve bazı özellikler açısından karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonunda, APB tanısı olanlarda madde kullanım bozukluğu ve kişilik bozukluklarının APB tanısı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğunu bulmuştur. Çalışmanın önemli sonuçlarından birisi kişilik bozukluğu tanısı olanlarda APB gelişme ihtimali 11,2

kat, çocukluk çağı travması yaşayanlarda 4 kat ve alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde 3,8 kat artmaktadır. Bu çalışma da çocuklukta yaşanan şiddet ve erişkinlik döneminde uygulanan şiddet arasında önemli bağlantılar olduğunu ortaya koymaktadır.

Alkol/Madde Kullanım Bozuklukları ve Şiddet

Alkol ve madde kullanım bozuklukları şiddet davranışıyla birlikte işgücünde kayıp, aile üyelerini olumsuz yönde etkileme, genetik olarak bağımlılıkların aktarılması gibi konularda da toplumsal yapıyı etkilemektedir. Alkol/madde kullanım bozukluklarında yürütücü işlevlerin bozulmasıyla öz-denetim azalır, karar verme yetisi bozulur ve şiddet davranışı ortaya çıkar. Bu şiddetten hasta, hasta yakınları ve toplum ciddi düzeyde zarar görür. Yapılan çalışmalar, işlenen suçlar öncesinde ya da sırasında alkol ya da madde kullanımının olduğunu göstermektedir. İlginç olan kısımlardan birisi de şudur; şiddetten mağdur olanda travmasının etkisini azaltmak için alkol ya da madde kullanılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında alkol ya da madde hem bir şiddet tetikleyicisi olarak hem de şiddetin oluşturmuş olduğu ruhsal sıkıntıyı azaltmak amacıyla yanlış bir başa çıkma stratejisi olarak kullanılmaktadır. Bu alkol ya da madde kullanım bozukluklarındaki sorun sarmalının somut bir göstergesidir.

Alkol ya da madde kullanım bozukluklarında şiddet bazen yoksunlukta bazen de intoksikasyon sırasında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte şiddet davranışı ile ilişkili olabilecek birçok durum olabilir. Maddenin türü, kullanım sıklığı, kullanım süresi ve uygulama şekli bunlardan bazılarıdır. Swanson ve arkadaşları (1990) psikiyatrik hastalıklar ve şiddet davranışı arasındaki ilişkiyi incelediği araştırmasında, psikiyatrik hastalıklar arasında madde kullanım bozukluğunun şiddet davranışı ile en güçlü ilişkiye sahip olduğunu saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada, alkol/madde kullanım bozukluğu olan hastaların şizofreni hastalarına göre iki kat daha fazla şiddet davranışı gösterme riski olduğu belirlenmiştir. Roy (2009), kokain bağımlılığı olan hastalarda kendine şiddet uygulama yöntemi olan intiharın sıklığını ve ilişkili olabilecek faktörleri araştırmışlardır. Hastaların %43'ü en az bir defa intihar girişiminde bulunmuştur. Hastaların intihar girişiminde bulunmasında, çocukluk travmasının olması, ek olarak alkol/opioide kullanım bozukluğunun eşlik etmesi, ailede intihar girişimi öyküsünün bulunması gibi faktörlerin intihar girişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mantalvo ve arkadaşları (2012), madde kullanım bozukluğu olanlarda şiddet davranışı sıklığını araştırmıştır. Örneklemin %40'ının şiddet davranışı sergilediğini bulmuşlardır. Şiddet davranışı olanların daha genç yaşta olduğunu ve madde kullanımının daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte şiddet davranışı olan her iki bireyden birinin istismar öyküsünün olduğu saptanmıştır. Alanyazındaki çalışmaların önemli bir kısmı alkol/madde kullanım bozukluğu olan kişilerin gösterdiği şiddet davranışı üzerinedir. Marshall ve arkadaşları (2008) ise madde kullanım bozukluğu olan hastaları şiddet görme sıklığını araştırmıştır. Hastaları beş yıl boyunca takip eden araştırmacılar, kadınların %66'sının, erkeklerin ise %70'inin bu beş yıllık dönem içinde en az bir defa şiddete maruz kaldıklarını saptamışlardır. Evsiz olmak, alkol/madde kullanımının sık olması ve ağır bir ruhsal bozukluğun

olması şiddet görme riskini anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Ülkemizde Türkmen ve Epsöylü (2019) AMATEM kliniğindeki suç işleme durumunu ve ilişkili değişkenleri araştırmıştır. Klinikteki örneklem %34'ünün bir suç işlediği saptanmıştır. Suç işleyen hastaların %71'inin çocukluğunda şiddete maruz kaldığını ve %95'inin akrabalarında suç öyküsü olduğu saptanmıştır. İnandı ve arkadaşlarının (2009) lise öğrencilerinde madde kullanımı sıklığını ve şiddetle ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, sigara ya da diğer maddelerden kullanan öğrencilerde son bir yıl içinde şiddet uygulama ve şiddete uğrama durumunun daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları ve İntihar

Tüm maddeler intihar davranışı riskini artırırken, alkol (%22) ve opioidler (%20) intiharla ölen kişilerde tespit edilen en yaygın maddelerdir (Esang ve Ahmed 2018). Bu oranlar esrar (%10,2), kokain (%4,6) ve amfetamin oranlarının (%3,4) çok üzerindedir (Esang ve Ahmed 2018). Bir meta-analizden elde edilen bulgulara göre akut alkol alımı 7 kat artan intihar girişimi riski ile ilişkilendirilmiştir (Borges ve ark. 2017). Bunun yanında tüketilen alkol miktarı ne kadar yüksek olursa riskin o kadar yüksek olduğu bulunmuştur. Az miktarda alkol alımı sonrasında yaklaşık üç kat intihar riski varken bu oran yüksek alkol alımında 37 kata kadar çıkmaktadır (Borges ve ark. 2017). Akut alkol kullanımında intihar düşüncesi, disfori, disinhibisyon, dürtüsellik, miyopi ve saldırganlığın artan yoğunluğu yoluyla akut etkilerin ortaya çıkabileceği öne sürülürken, düzenli ağır alkol kullanımının intihar riski üzerindeki etkilerinin, depresyon ve alkol kullanımı arasındaki karşılıklı ilişkilerinden ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Pompili ve ark. 2010, Bagge ve ark. 2014). Alkol kullanım bozuklukları yüksek oranda birinci eksen ve ikinci eksen psikiyatrik patolojilerle birliktelik göstermektedir ve bunların seyrini olumsuz yönde etkiler (Castillo-Carniglia ve ark. 2019). 2018 yılındaki bir meta-analizde, alkol kullanım bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı antisosyal kişilik bozukluğu olan kişilerde %77, borderline kişilik bozukluğu olan kişilerde %52 ve diğer kişilik bozuklukları olan kişilerde (kombine veya farklılaşmamış kişilik dahil) %39 olarak bulunmuştur (Guy ve ark. 2018). Yaşam boyu majör depresyonu olanlarda yaşam boyu alkol kullanım bozukluğu prevalansı, ABD'deki epidemiyolojik çalışmalarda yaklaşık %27 ila %40 arasında değişmektedir (Sullivan ve ark. 2005). Uluslar arası araştırmalar, intihar oranları ile kişi başına düşen alkol tüketimi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir (Ramstedt 2001). Geçtiğimiz 20 yılda hem alkol alımı hem de intihar oranlarında artış olduğu görülmektedir (Shiels ve ark. 2020). ABD'de 2001'den bu yana, yüksek riskli içmenin son bir yıldaki yaygınlığı %29,9 ve alkol kullanım bozukluğunun %49,4 oranında arttığı bildirilmiştir (Grant ve ark. 2017). Bunun yanında alkolle ilişkili intihara bağlı ölümlerde %35'lik bir artış olduğu bulunmuştur (Hedegaard ve ark. 2020). Alkol alımı ve intihar arasındaki ilişkinin nedensel olmadığı, ancak iki davranışın da acı verici bir duygulanımdan uzaklaşmayı amaçladığı düşünüldüğünde alkolün depresan etki oluşturarak paradoksik olarak disforiyi arttırması sonucunda

intihar riskini arttıran bir aracı faktör olduğu düşünülebilir.

Alkol kullanım bozukluğu ve intihar girişimi bazı ortak nörobiyolojik özelliklere sahiptir. Bir postmortem çalışmaya göre alkol dışı intiharlarda ventral prefrontal kortekste 5-HT1A bağlanması lokalize bir artış olduğu, bu artışın alkolik intiharlarda gözlenmediği bildirilmiştir. Bu nedenle alkolik intiharlarda azalmış serotonerjik iletime yanıt olarak ventral prefrontal 5-HT1A reseptörlerinin upregülasyonunun sağlanmadığı, daha az serotoninin sinyal iletimi üzerindeki etkisini hafifletemeyebileceği ve böylece intihar davranışı riskini artırabileceği bildirilmiştir (Underwood ve ark. 2004). Alkol bağımlısı olan bireylerin beyin omurilik sıvılarında bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir ve bu durum alkol bağımlısı olan bireylerde serotonerjik iletimde azalma olduğunu göstermektedir (Placidi ve ark. 2001). Bunun yanında bir serotonin taşıyıcı protein geni olan SLC6A4'ün S aleli, kontrollere kıyasla şiddetli alkol bağımlılığı olan hastalarda daha sık bulunmuştur (Sander ve ark. 1997). İlginç olarak SLC6A4 geninin 5-HTTLPR olarak adlandırılan promotor bölgesindeki bir polimorfizmin intihar davranışlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Gorwood ve ark. 2000).

Nörogörüntüleme çalışmaları alkol kullanım bozukluğu olan bireylerle intihar öyküsü olan bireylerde benzer bazı morfolojik değişiklikler olduğunu göstermektedir. Karar verme ve davranışsal inhibisyonu sağlamada çok önemli bir yeri olan dorsolateral prefrontal kortekste gri cevher hacminin azaldığı hem alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda hem de intihar öyküsü olan hastalarda gösterilmiştir (Wagner ve ark. 2012, Welch ve ark. 2013). Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları hem intihar girişiminde bulunanlarda hem de gençlerde frontal ve limbik bölgelerde daha düşük beyaz cevher bütünlüğü göstermektedir (Rizk ve ark. 2021).

Bunun yanında hem intihar girişimi olan bireylerde hem de alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde strese cevabın sağlanmasında önemli bir bileşen olan HPA aksında bozulmalar olduğu bilinmektedir (Rizk ve ark. 2021). İlginç olarak, yüksek düzeyde dürtüsellik ve şiddete eğilimi olup da intihar davranışı sergileyen bireylerin düşük düzeyde dürtüsellik ve şiddete eğilimi olan bireylere kıyasla laboratuvar ortamında oluşturulan sosyal stresörlere daha yüksek kortizol cevabı verdikleri görülmüştür (Stanley ve ark. 2019).

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerdeki nörotoksik etkilere bağlı olarak beyinde ortaya çıkan makroskopik ve mikroskobik düzeydeki değişiklikler intihara yatkın bireylerdeki zaten sorunlu olan sistemi daha da sorunlu hale getirmektedir. Bu yüzden intihara genetik olarak yatkın bir bireyde akut ya da kronik alkol kullanımının intihar davranışının ortaya çıkmasında nörobiyolojik anlamda bir ivme kazandırdığı söylenebilir.

Opiyat kullanım bozukluğu ile artan intihar riski arasındaki ilişki birkaç faktöre bağlanabilir. Aile desteğinin az olması, işsizlik ve evsizlik gibi sosyal ve çevresel dezavantajlar intihara meyilli bireyler kadar opiyat kullanım bozukluğu olan kişiler arasında

oldukça yaygındır (Phillips ve ark. 2004, Roy 2010). Çocukluk çağı travması (örneğin, fiziksel veya cinsel istismar) intihar için özellikle önemli bir erken risk faktörüdür ve opiyat kullanım bozukluğu olanlarda oldukça yaygındır (Sansone ve ark. 2009, Zatti ve ark. 2017). Sonuç olarak çocukluk çağı istismarı öyküsü, opiyat kullanım bozukluğu olan bireylerde intihar davranışı riskini önemli ölçüde artırır (Roy 2002). Bunun yanında opiyat kullanım bozukluğu olan bireylerde depresyon ve anksiyete bozukluğu başta olmak üzere yüzde 75 oranında eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmiştir (Brienza ve ark. 2000, Cacciola ve ark. 2001).

Kronik opiyat kullanıcılarının postmortem beyinlerinde serotoninin striatal seviyeleri hafif yükselirken, serotonin metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit seviyeleri kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (Kish ve ark. 2001). Bu ise uzun süreli eroin kullanımının serotonin aktivitesinde azalmaya yol açtığını düşündürmektedir (Cosgrove ve ark. 2010).

Son yıllarda opiyat kullanım bozukluğu olan kişilerde kappa opioid reseptörlerinin olumsuz duyulanımla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Hayvan çalışmaları, aktive edilmiş bir kappa reseptör sisteminin, disforiye bağlı semptomların ve depresif davranışların önemli bir aracısı olduğunu göstermektedir. İntihar sonucu ölen insanların beyinlerinde kappa reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (Hurd ve ark. 1997). Bir çalışmada, amigdala-anterior singulat-striatal devredeki kappa reseptörlerinin mevcudiyetinin, disforinin ifadesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Pietrzak ve ark. 2014). Kappa reseptörleriyle ilgili birtakım epigenetik modifikasyonların çocukluk çağı travmalarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lutz ve ark. 2018).

Kronik opiyat kullanımını nöral bağlantıdaki değişikliklerin bir sonucu olarak bağımlı bireyde olumsuz duygulara, strese ve acıya karşı artan hassasiyetin yanında doğal ödüllere karşı azalmış bir duyarlılık olduğu düşünülmektedir (Shurman ve ark. 2010). Hem akut hem de kronik opioid kullanımının dikkat, konsantrasyon, hatırlama, görsel-uzaysal beceriler ve psikomotor hızda olumsuz sonuçları olduğu gösterilmiştir (Gruber ve ark. 2007). Opiyat kullanımının uzun vadeli etkilerinin, bilişsel yeniden yapılandırma ve uygunsuz tepki eğilimlerini engelleme yeteneği de dahil olmak üzere yürütücü işlevler üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu görülmektedir (Gruber ve ark. 2007, Fu ve ark. 2008). Nörogörüntüleme bulguları ve klinik çıkarımlar, opiyat kullanım bozukluğunun prefrontal korteksi (PFC), insulayı, talamusu ve nükleus akübens'i (amigdala ve sensorimotor korteksler) etkilediğine dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır (Jeong ve Yuan 2017).

Genel olarak literatür verileri incelendiğinde opiyat kullanım bozukluğu ve intihar davranışı arasında nörobiyolojik açıdan tatmin edici bir ilişki kurulamamıştır (Nobile ve ark. 2020). Arada bir ilişki olduğu bilinmekte ancak çalışmalardan elde edilen çelişkili veriler, net bir mekanizma sunamamaktadır. Diğer yandan depresyon tedavisinde opioidlerjik sistemin potansiyel bir hedef olduğu da bildirilmektedir (Berrocoso ve ark. 2009). Bu nedenle intihar oldukça sık görüldüğü depresyonda opioidlerjik sistemdeki düzensizliği hedef alan yeni yaklaşımlar, opioidlerjik

sistem ve intihar ilişkisi açısından yeni bilgiler getirebilir.

Sonuç

Alkol/madde kullanım bozukluğu ile şiddet davranışı arasındaki ilişki açıktır. Bu şiddet hem bireyin kendine uyguladığı hem de kişilerarası alanda uyguladığı bir şiddet türüdür. Bununla birlikte alkol/madde kullanım bozukluğunun ruhsal bozukluklara eşlik etmesi her iki şiddet türünü de arttırmaktadır. Hastaların şiddet ortamında büyümesi ve çocukluk çağında travmalara maruz kalması şiddet davranışının bir sonraki nesle aktarılmasında ciddi bir etkidir. Alkol/madde kullanım bozuklukları sadece bireyi değil, eşini, çocuklarını, akrabalarını, komşularını kısacası tüm toplumu etkiler. Bunun için alkol ya da madde kullanım bozukluklarında görülen şiddet davranışının tedavisi tüm toplum için gereklidir. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı gelişmiş ülkelerdeki çalışmalardır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve şiddet davranışı arasındaki ters ilişkiyi düşündüğümüzde, alanyazında gördüğümüz şiddet davranışı sıklıkları buz dağının sadece görünen yüzüdür. Bunun yanında, şiddet davranışının bildirilmediği olguları da düşünürsek durumun ciddiyeti daha iyi anlaşılacaktır. Şiddet davranışının biyolojik, psikolojik ve sosyal yönleriyle anlaşılması ve buna yönelik çözüm arayışları devam etmektedir. İlgili literatür incelendiğinde genom çalışmaları, hayvan deneyleri ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular madde kullanım bozukluğu ve şiddet içeren davranışların sağlam biyolojik temelleri olduğunu göstermektedir.

Yazarların Katkıları: Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduklarını kabul etmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Authors Contributions: The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV (2006) Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, 81:313-322.

Amin F, Davidson M, Davis KL (1992) Homovanillic acid measurement in clinical research: a review of methodology. *Schizophr Bull*, 18:123-148.

APA (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM 5). Washington, DC, American Psychiatric Association.

Arango V, Underwood MD, Mann JJ (1996) Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry*, 39:112-120.

Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA (2000) Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry*, 57:979-986.

Aydın M, Hacimusalar Y, Hocaoglu Ç (2019) İntihar davranışının

nörobiyolojisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 11:1-23.

Bagge CL, Littlefield AK, Conner KR, Schumacher JA, Lee HJ (2014) Near-term predictors of the intensity of suicidal ideation: an examination of the 24 h prior to a recent suicide attempt. *J Affect Disord*, 165:53-58.

Berrococo E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J, Mico JA (2009) Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Des* 15:1612-1622.

Blonigen D, Krueger R (2005) Human quantitative genetics of aggression. In *Biology of Aggression*. (Ed Nelson R). Oxford, Oxford University Press: 20-36.

Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C et al. (2003) Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 19:1085-1094.

Borges G, Bagge CL, Cherpitel CJ, Conner KR, Orozco R, Rossow I (2017) A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol Med*, 47:949-957.

Brent DA, Mann JJ (2005). Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133c:13-24.

Brent DA, Melhem N (2008) Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31:157-177.

Brienza RS, Stein MD, Chen M, Gogineni A, Sobota M, Maksad J et al. (2000) Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat*, 18:331-337.

Broerman R (2017) Diathesis-Stress Model. *Encyclopedia of personality and individual differences*. (Eds Zeigler-Hill V, Shackelford TK). Cham, Springer International Publishing: 1-3.

Buttenshön HN, Flint TJ, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen NF et al. (2013) An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *J Affect Disord*, 148:291-298.

Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD (2001) The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend*, 61:271-280.

Cam O, Bilge A (2013) The process of stigmatization, attitude, and belief about mental illness and patient in Turkey: a systematic review. *Journal of Psychiatric Nursing*, 4:91-102.

Castillo-Carniglia A, Keyes KM, Hasin DS, Cerdá M (2019) Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry*, 6:1068-1080.

Cheung S, Woo J, Maes MS, Zai CC (2020) Suicide epigenetics, a review of recent progress. *J Affect Disord*, 265:423-438.

Chiaruttini C, Vicario A, Li Z, Baj G, Braiuca P, Wu Y et al. (2009) Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:16481-16486.

Corrigan PW, Watson AC (2005) Findings from the National Comorbidity Survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 136:153-162.

Cosgrove KP, Tellez-Jacques K, Pittman B, Petrakis I, Baldwin RM, Tamagnan G et al. (2010) Dopamine and serotonin transporter availability in chronic heroin users: a [¹²³I]β-CIT SPECT imaging study. *Psychiatry Res*, 184:192-195.

Craig IW, Halton KE (2009) Genetics of human aggressive behaviour. *Hum Genet*, 126:101-113.

Çinik E, Güçlü O, Şenormancı Ö, Aydın E, Erkiran M, Erkmén H (2015) Şizofreni hastalarında madde kullanımının suç ve şiddet özelliklerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16:104-112.

Depue RA, Spoont MR (1986) Conceptualizing a serotonin trait. A behavioral dimension of constraint. *Ann N Y Acad Sci*, 487:47-62.

Dünya Sağlık Örgütü (2002) World report on violence and health: summary. Geneva, World Health Organization.

Elizabeth Sublette M, Carballo JJ, Moreno CC, Galfalvy HC, Brent DA,

Birmaher B et al. (2009) Substance use disorders and suicide attempts in bipolar subtypes. *J Psychiatr Res*, 43:230-238.

Eronen M, Hakola P, Tiihonen J (1996) Factors associated with homicide recidivism in a 13-year sample of homicide offenders in Finland. *Psychiatr Serv*, 47:403-406.

Esang M, Ahmed S (2018) A closer look at substance use and suicide. *Am J Psychiatry Resid J*, 13:6-8.

Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW (2008) Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363:3125-3135.

Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M (2009) Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 6:e1000120.

Fernández-Montalvo J, López-Goñi JJ, Arteaga A (2012) Violent behaviors in drug addiction: differential profiles of drug-addicted patients with and without violence problems. *J Interpers Violence*, 27:142-157.

Fitzgerald ML, Kassir SA, Underwood MD, Bakalian MJ, Mann JJ, Arango V (2017) Dysregulation of striatal dopamine receptor binding in suicide. *Neuropsychopharmacology*, 42:974-982.

Fu LP, Bi GH, Zou ZT, Wang Y, Ye EM, Ma L et al. (2008) Impaired response inhibition function in abstinent heroin dependents: an fMRI study. *Neurosci Lett*, 438:322-326.

Garno JL, Gunawardane N, Goldberg JF (2008) Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 10:285-292.

Geniş B, Coşar B (2018) Psikiyatrik Hastalıklar ve Şiddet, Ankara, Nobel Kitabevi.

Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C (2000) Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*, 48:259-264.

Grant BF, Chou SP, Saha TD, Pickering RP, Kerridge BT, Ruan WJ et al. (2017) Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JAMA Psychiatry*, 74:911-923.

Gray NS, Taylor J, Snowden RJ (2011) Predicting violence using structured professional judgment in patients with different mental and behavioral disorders. *Psychiatry Res*, 187:248-253.

Gruber SA, Silveri M, Yurgelun-Todd DA (2007) Neuropsychological consequences of opiate use. *Neuropsychol Rev*, 17:299-315.

Guy N, Newton-Howes G, Ford H, Williman J, Foulds J (2018) The prevalence of comorbid alcohol use disorder in the presence of personality disorder: Systematic review and explanatory modelling. *Personal Ment Health*, 12:216-228.

Hedegaard H, Curtin SC, Warner M (2020) Increase in suicide mortality in the United States, 1999-2018. *NCHS Data Brief*, 362:1-8.

Heim C, Nemeroff CB (2001) The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, 49:1023-1039.

Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A et al. (2006) Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci*, 120:888-904.

Hurd YL, Herman MM, Hyde TM, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE (1997) Prodynorphin mRNA expression is increased in the patch vs matrix compartment of the caudate nucleus in suicide subjects. *Mol Psychiatry*, 2:495-500.

Jeong HF, Yuan Z (2017) Resting-State neuroimaging and neuropsychological findings in opioid use disorder during abstinence: A review. *Front Hum Neurosci*, 11:1-12.

- İnanlı T, Özer C, Akdemir A, Akoğlu S, Babayigit C, Turhan E, Sangün Ö (2009) Hatay'da lise öğrencilerinde madde kullanımı, bazı psikolojik özellikler ve şiddet: Kesitsel bir çalışma. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26:189-196.
- Jacobs DG, Baldessarini RJ, Conwell Y, Fawcett JA, Horton L, Meltzer H et al. (2010) Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Jokinen J, Nordström A-L, Nordström P (2009) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicide. *Nord J Psychiatry*, 63:276-279.
- Joyal CC, Putkonen A, Mancini-Marie A, Hodgins S, Kononen M, Boulay L et al. (2007) Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res*, 91:97-102.
- Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V et al. (2010) Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 67:258-267.
- Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L et al. (2001) Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, 24:561-567.
- Koob G, Kreek MJ (2007) Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry*, 164:1149-1159.
- Koob GF, Simon EJ (2009) The neurobiology of addiction: Where we have been and where we are going. *J Drug Issues*, 39:115-132.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35: 217-238.
- Koob GF, Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3:760-773.
- Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB (2002) The world report on violence and health. *Lancet*, 360:1083-1088.
- Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA (2015) DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112:6807-6813.
- Lindqvist P, Allebeck P (1990) Schizophrenia and crime. A longitudinal follow-up of 644 schizophrenics in Stockholm. *Br J Psychiatry*, 157:345-350.
- Lutz PE, Gross JA, Dhir SK, Maussion G, Yang J, Bramouille A et al. (2018) Epigenetic regulation of the kappa opioid receptor by child abuse. *Biol Psychiatry*, 84:751-761.
- Mann JJ (2003) Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4:819-828.
- Marshall BDL, Fairbairn N, Li K, Wood E, Kerr T (2008) Physical violence among a prospective cohort of injection drug users: a gender-focused approach. *Drug Alcohol Depend*, 97:237-246.
- Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y et al. (2003) DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 302:890-893.
- McGowan PO, Szyf M (2010) The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis*, 39:66-72.
- McGuffin P, Perroud N, Uher R, Butler A, Aitchison KJ, Craig I et al. (2010) The genetics of affective disorder and suicide. *Eur Psychiatry*, 25:275-277.
- Melis M, Spiga S, Diana M (2005) The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol*, 63:101-154.
- Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 8:1445-1449.
- Nobile B, Lutz PE, Olie E, Courtet P (2020) The role of opiates in social pain and suicidal behavior. *Curr Top Behav Neurosci*, 46:197-210.
- O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC (2016) Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63:370-379.
- O'Connor DB, Gartland N, O'Connor RC (2020) Stress, cortisol and suicide risk. *Int Rev Neurobiol*, 152:101-130.
- Oliveira SL, Pillat MM, Cheffer A, Lameu C, Schwindt TT, Ulrich H (2013) Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry A*, 83:76-89.
- Özalp E (2009) İntihar davranışının genetiği. *Türk Psikiyatri Derg*, 20:85-93.
- Özer Ü, Yıldırım EA, Erkoç ŞN (2015) Major depresyon olgularında intihar düşünce ve davranışının bağlanma biçimi ile ilişkisi. *Noro Psikiyatri Ars*, 52: 283-288.
- Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R (2014) Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry*, 75:73-80.
- Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X (2018) BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med*, 26:127-136.
- Phelps EA (2006) Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, 57:27-53.
- Phillips J, Carpenter KM, Nunes EV (2004) Suicide risk in depressed methadone-maintained patients: associations with clinical and demographic characteristics. *Am J Addict*, 13:327-332.
- Pietrzak RH, Naganawa M, Huang Y, Corsi-Travali S, Zheng MQ, Stein MB et al. (2014) Association of in vivo μ -opioid receptor availability and the transdiagnostic dimensional expression of trauma-related psychopathology. *JAMA Psychiatry*, 71:1262-1270.
- Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Fuchs S, Pirard S et al. (2001) Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology*, 26:331-335.
- Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Huang YY, Ellis SP, Mann JJ (2001) Aggressivity, suicide attempts, and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry*, 50:783-791.
- Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Dominici G, Ferracuti S, Kotzalidis GD et al. (2010) Suicidal behavior and alcohol abuse. *Int J Environ Res Public Health*, 7:1392-1431.
- Puhalla AA, Berman ME, Coccaro EF, Fahlgren MK, McCloskey MS (2020) History of childhood abuse and alcohol use disorder: Relationship with intermittent explosive disorder and intoxicated aggression frequency. *J Psychiatr Res*, 125:38-44.
- Pulay AJ, Dawson DA, Hasin DS, Goldstein RB, Ruan WJ, Pickering RP et al. (2008) Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*, 69:12-22.
- Quanbeck CD, Stone DC, McDermott BE, Boone K, Scott CL, Frye MA (2005) Relationship between criminal arrest and community treatment history among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, 56:847-852.
- Ramstedt M (2001) Alcohol and suicide in 14 European countries. *Addiction*, 96:59-75.
- Rizk MM, Herzog S, Dugad S, Stanley B (2021) Suicide risk and addiction: The impact of alcohol and opioid use disorders. *Curr Addict Rep*, 1-14.
- Roy A (2002) Characteristics of opiate dependent patients who attempt suicide. *J Clin Psychiatry*, 63:403-407.
- Roy A (2009) Characteristics of cocaine dependent patients who attempt suicide. *Arch Suicide Res*, 13:46-51.
- Roy A (2010) Risk factors for attempting suicide in heroin addicts. *Suicide Life Threat Behav*, 40:416-420.
- Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M et al. (1997) Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 21:1356-1359.
- Sansone RA, Whitecar P, Wiederman MW (2009) The prevalence of childhood trauma among those seeking buprenorphine treatment. *J Addict Dis*, 28:64-67.

- Secunda SK, Cross CK, Koslow S, Katz MM, Kocsis J, Maas JW et al. (1986) Biochemistry and suicidal behavior in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 21:756-767.
- Schultheis G, Ahmed SH, Morse AC, Koob GF, Everitt BJ (2000) Conditioning and opiate withdrawal. *Nature*, 405:1013-1014.
- Shiels MS, Tatalovich Z, Chen Y, Haozous EA, Hartge P, Nápoles AM et al. (2020) Trends in mortality from drug poisonings, suicide, and alcohol-induced deaths in the United States from 2000 to 2017. *JAMA Netw Open*, 3:e2016217.
- Shurman J, Koob GF, Gutstein HB (2010) Opioids, pain, the brain, and hyperkatifeia: a framework for the rational use of opioids for pain. *Pain Med*, 11:1092-1098.
- Sopromadze S, Tsiskaridze A (2018) Violent behavior. *Neurologic-Psychiatric Syndromes in Focus. Part II. In From Psychiatry to Neurology* (Eds Bogousslavsky J): 106-121. Basel, Karger.
- Stanley B, Michel CA, Galfalvy HC, Keilp JG, Rizk MM, Richardson-Vejlgaard R et al. (2019) Suicidal subtypes, stress responsivity and impulsive aggression. *Psychiatry Res*, 280: 112486.
- Steinert T, Wiebe C, Gebhardt RP (1999) Aggressive behavior against self and others among first-admission patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 50: 85-90.
- Stoffel BCMM, Henrique PKF, Flavio P, Lisia vD, Olivier SMF, Tatiana HL et al. (2019) Crack users and violence. What is the relationship between trauma, antisocial personality disorder and posttraumatic stress disorder? *Addict Behav*, 98:106012.
- Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG (2005) The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med*, 118:330-341.
- Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT (1990) Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry*, 41:761-770.
- Torrey EF (1994) Violent behavior by individuals with serious mental illness. *Hosp Community Psychiatry*, 45: 653-662.
- Türkmen SN, Epsoylu H (2019) Madde kullanım varlığının, suç işleyen ve işlemeyen hastalarda suç ve şiddet özelliklerine etkisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 28:108-113.
- Underwood MD, Mann JJ, Arango V (2004) Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide. *Alcohol Clin Exp Res*, 28:57-69.
- van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K (2011) Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with suicidal behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 35:688-698.
- van Heeringen K, Mann JJ (2014) The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*, 1: 63-72.
- van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, Brown SL, Korn M, Friedman JM et al. (1990) Monoamines and abnormal behaviour. A multi-aminergic perspective. *Br J Psychiatry*, 157:723-734.
- Volavka J, Laska E, Baker S, Meisner M, Czobor P, Krivelevich I (1997) History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analyses based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Br J Psychiatry*, 171:9-14.
- Wagner G, Schultz CC, Koch K, Schachtzabel C, Sauer H, Schlösser RG (2012) Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, 46: 1449-1455.
- Welch KA, Carson A, Lawrie SM (2013) Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol*, 48:433-444.
- Yüksel N (2001) İntiharn nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4:5-15.
- Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegario VC, Freitas LH et al. (2017) Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res*, 256:353-358.