

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**İNTİHAR GİRİŞİMİNDE BULUNAN OLGULARDA
TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur BEDEN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ender ŞENOL

İZMİR-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bana her konuda ilgi ve yol gösteren, destek olan siz değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Süheyla ERTÜRK olmak üzere, Prof.Dr. Ekin Özgür AKTAŞ'a, Prof.Dr. Aytaç KOÇAK'a, öneri ve yardımlarıyla tez danışmanım ve ağabeyim Yrd.Doç.Dr. Ender ŞENOL'a ve desteğiyle Yrd.Doç.Dr. Ahsen KAYA'ya teşekkür ediyorum. Ayrıca Uzm.Dr. Hülya MUTLU'ya ve Uzm.Dr. Aydın AKDUMAN'a, beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, değerli dostum, ağabeyim ve meslektaşım Dr. Gürol ÇAKIR'a ve Anabilim Dalımızda görevli tüm personele çok teşekkür ediyorum.

Ayrıca bana her zaman her konuda destek olan biricik ve çok değerli eşim Gizem ÖZKAN BEDEN'e çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

Bu çalışma; intihar girişiminde bulunan olgulardan alınan kan örneklerinde Triptofan Hidroksilaz genindeki polimorfizmlerin varlığının saptanmasının, adli olayların çözümünde kullanılabilirliğin ortaya konması amacıyla planlanmıştır.

Bu amaçla EÜTF Etik Kurul'dan alınan izni takiben 2012 – 2013 tarihleri arasında EÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı servisi ile EÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine intihar girişimi nedeni ile başvuran 109 vaka bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu vakalardan alınan 5 ml kan EDTA'lı tüplere konmuş, analiz edilene kadar -80 derecede deep freeze'de saklanmıştır. Kontrol grubunda ise intihar girişimi öyküsü olmayan toplam 98 olgudan alınan 5 ml. kan örnekleri EDTA'lı tüpe konulmuş ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada DNA ları ekstrakte edilemeyen olgular çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmamıza katılan toplam 109 intihar olgusunun 73'ü (%67) kadın, 36'sı (%33) erkekti. Kontrol grubundaki 98 olguda ise erkeklerin sayısı 48 (%49), kadınların sayısı ise; 50 (%51)'ydi. İntihar vakalarında en sık görülen yaş grubu, 45 vaka ile (%41.3) 26-35 yaş grubuydu. Bunu 27 vaka ile (%24.8) 18-25 yaş grubu izledi. Kullanılan intihar yöntemleri arasında ilaç intoksikasyonları 98 vaka ile ilk sırada yer aldı. Bunu 6 vaka ile ası izledi.

Genotip açısından her iki grup arasında ki kare test uygulandığında; olgu grubunda AA genotipi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Olgulara triptofan hidroksilaz allel frekansları açısından bakıldığında; intihar olgularında C alleli sayısı 117 A alleli sayısı 101'di. Kontrol grubunda ise C alleli 126, A alleli sayısı 70'ti. İntihar ve kontrol grubundaki A alleli sayısındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubunda C allelinin A alleleline göre daha yoğun olduğu, intihar grubunda ise A ve C allellerinin birbirlerine daha yakın sayıda olduğu gözlemlendi.

ABSTRACT

This study was planned, in cases who attempted to suicide to set forth the usability of determining the presence of polymorphisms in gene that code Triptofan Hydroxilase in the blood samples obtained, in resolution of forensic cases.

For his purpose, after approval from the Ethical Committee of Ege University was obtained, 110 cases who attempted suicide, hospitalized to emergency service and psychiatry policlinics between 2012 and 2013, were included in this study. The blood samples of 5 ml obtained from these cases were put into tubes with EDTA and stored in a deep freeze at -80°C until analysis. In control group, the blood samples obtained from 100 cases who never have attempted suicide were put into tubes with EDTA and included in study as a control group. Those cases whose DNAs could not be extracted were excluded from study.

73 of the suicide attempters' cases were female, 36 of them were male. In the control cases, female were 50, male were 48. Age group between 26-35 was the highest group among all. The age group between 18-25 followed. Most of the attempted suicide method was drug overdose, and the second one was hanging. We found statistically significant difference of the distribution of the genotyping among the groups ($p<0.05$). Number of AA genotypes in case group was higher than the control group. By the allele distribution, we found statically significant that A allele in the control group was higher than suicide attempters. In the control group we found that C allele was higher than A allele, but in the suicide attempters number of both A and C alleles were closer.

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>SAYFA</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psikiyatrik Bozukluklar Ve İntihar İlişkisi.....	3
2.2. İntiharın Nörobiyolojisi.....	5
2.3. İntihara Genetik Yatkınlık.....	9
2.4. Triptofan Metabolizması.....	12
2.4.1. Triptofan Metabolizmasında Hidroksilasyon Yolu	
(Serotonin Sentezi).....	12
2.4.1.1. Serotonin Metabolizması.....	15
2.4.1.2 Dolaşımdaki Serotoninin Klirens	
Mekanizmaları.....	17
2.4.2. Triptofan Metabolizmasında Oksidasyon (Kinürenin)	
Yolu.....	18
2.5. Santral Sinir Sisteminde Serotonerjik Yolakların Dağılımı.....	19
2.6. Serotonin Reseptörleri ve Vücut Fonksiyonları Üzerine Etkileri	20
2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu.....	29
3.2. Triptofan Hidroksilaz A218c Polimorfizminin Real-Time PCR Yöntemi	
Melting Curve Analizi ile Araştırılması.....	30
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

8. EKLER.....	63
EK-1 Olgu Rapor Formu.....	63
EK- 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (olgu grubu için).....	64
EK-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (kontrol grubu için).....	66
EK-4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar	
Etik Kurulu Onay Belgesi.....	68

TABLoların LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa</u>
I.	Serotonin Reseptörleri	21
II.	Serotonin reseptörlerinin santral sinir sisteminde işlevleri ve dağılımı	22
III.	Serotonin reseptör alt tiplerinin santral sinir sistemi ve vücuttaki işlevleri	23
IV.	Olgu ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	33
V.	Olgu Grubu ile Kontrol Grubunun Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı	34
VI.	Olgu Grubunun Yaş Aralığı ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	34
VII.	Olgu ve Kontrol Grubunun Medeni Durumları	35
VIII.	Olgu ve kontrol grubunun eğitim seviyesine göre dağılımı	35
IX.	Olgu ve kontrol grubunun gelir düzeyi dağılımları	36
X.	Olgu ve kontrol grubunun birlikte yaşadıkları kişilere göre dağılımı	36
XI.	Olgu grubunda intihar yöntemlerinin cinsiyete göre dağılımı	37

XII.	Olgu ve kontrol grubunun Triptofan Hidroksilaz genotipi açısından karşılaştırılması	37
XIII.	Kadınlarda; olgu ve kontrol grubunda Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin dağılımı	38
XIV.	Erkeklerde, Olgu ve Kontrol Grubunda Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin Dağılımı.....	38
XV.	Olgu ve kontrol grubunun Triptofan Hidroksilaz allel frekansı açısından karşılaştırılması	39

SEKİLLERİN LİSTESİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
1	Triptofan Metabolizması.....	12
2	Serotonin Metabolizmasındaki Biyosentez ve Yıkım Yolları.....	13
3	İnsan Albumininin 3 Boyutlu Yapısı.....	15
4	Serotonin Reseptör Alt Tiplerinin Sinaptik Alanda Yerleşimi.....	21
5	PCR Reaksiyonun Şematik Olarak Gösterilmesi	27
6	RT-PCR Melting Curve değerleri karşılaştırılarak yapılan analiz	31
7	Melting Curve değerlerinin zamana karşı negatif türevlerinin hesaplanarak allellerin saptanması.....	32

KISALTMALAR DİZİNİ

AADC	Aromatik L-Aminoasit Dekarboksilaz
AMPA	α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoxazol
AlcDH	Alkol Dehidrogenaz
AldDH	Aldehit Dehidrogenaz
CSF	Serebrospinal Sıvı
HIOMT	Hidroksi İndol-O-Metil Transferaz
IDO	İndolamin 2,3 Dioksijenaz
IFN	İnterferon
MAO	Monoamin Okasidaz
N-Ac-5-HT	N-Asetil-5-Hidroksi Triptamin
N-Ac-5-MT	N-Asetil-5-Metoksi-Triptamin
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRL	Prolaktin
RT-PCR	Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAM	S-Adenozil Metyonin
TPH	Triptofan Hidroksilaz
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TRP	Triptofan
5-HIAA	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	5-Hidroksi Triptamin
5-HTOL	5-Hidroksi Triptofol

5-HTP

5-Hidroksi Triptofan

5-HTTLPR

Serotonin Transporter'in Promotor
Bölgesindeki Polimorfizm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntihar, bireyin öz benliğine yönelmiş bir saldırı olup, kendi yaşamına isteyerek son vermesidir (1). İntiharlar, kültürel ve sosyal farklılıkları açısından, gerek görülme sıklığı ve şekli, gerekse toplumda oluşturduğu tepki ve yargı açısından büyük değişkenlikler gösteren çok bileşenli, sosyal etkileri olan fenomendir (2). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2011 yılındaki Türkiye’de kaba intihar hızı %3,62’dir (3).

İntihar tek başına suç değildir, fakat intihara ikna ve yardım kanunlarımıza göre suçtur (4). Türk Ceza Kanunu’nun 84. Maddesinde ‘‘Başkasını intihara azmettiren, teşvik eden, başkasının intihar kararını kuvvetlendiren ya da başkasının intiharına herhangi bir şekilde yardım eden kişi, iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır’’ denilmektedir (5). İntihar sonucu meydana gelen yaralanma ve ölümler yasalarımız gereğince adli nitelik taşır. Yaşayanlarda rapor düzenlenmesi, ölenlerde kesin ölüm sebebinin belirlenmesi için otopsi yapılması gerekmektedir (4).

Bugünkü tıbbi görüşlere göre intihar bir hastalık değil, bir semptomdur (1). Ölümle sonuçlanmış intiharlarda %90’ın üzerinde mental hastalıklar ya da madde-alkol kullanımı ile ilgili bozukluklar saptanmıştır. Bu bozuklukların intihar davranışı için hazırlayıcı zemin oluşturduğu bildirilmektedir (6). Mental hastalıklarla madde kullanımının bir arada olduğu durumlarda ise intihar riski göreceli olarak artar (7). Yapılan araştırmalarda depresyon tanısı alanların % 15’inin, alkol kötüye kullanımı tanısı alanların % 15’inin, şizofreni tanısı alanların % 10’unun, antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alanların % 5’inin yaşamlarını intihar ile sonlandırdıkları görülmektedir (6).

İntihar ve duygu-durum bozuklukları klinik olarak birbirleriyle örtüşen tablolar olmalarına ve hatta intihar riskini en çok psikiyatrik bozukluğun arttırdığı bilinmesine rağmen, bazı hastaların intihar girişiminde bulunmamaları, intihar davranışı için yapısal yatkınlık ya da genetik eğilim varlığını düşündürmekte ve bu da intihar girişiminde bulunmanın psikiyatrik hastalıktan bağımsız olduğuna işaret etmektedir (8).

İlk olarak intihar davranışında genetik etkenlerin rolünü belirlemeye yönelik; aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. İkiz çalışmaları, intihar davranışının genetik temeli olduğunu gösteren ilk çalışmalardır (8). 5995 ikizin, intihar düşünceleri, hafif şiddetli intihar

girişimleri ve ciddi intihar girişimleri olarak üç grupta incelendiği bir çalışmada, tüm gruplarda tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı, çift yumurta ikizlerine göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca eğer eş ikizde ciddi bir intihar girişimi var ise, tek yumurta ikizlerinde intihar riski diğerk ikizlere göre 17 kat artmaktadır (9). Evlat edinme çalışmaları da genetik etkenlerin intihar davranışında etkili olduğunu destekleyen, ayrıca çevresel etkenlerin rolünü belirlemek konusunda önemli veriler sunan çalışmalardır (8). Bu alanda yapılmış iki temel çalışma vardır: Schulsinger ve arkadaşlarının 1979 yılında evlat edinilmiş bireyler üzerinde yaptığı çalışmada; intihar girişiminde bulunan bireylerin biyolojik akrabalarında saptanan geçmiş intihar girişimlerinin, intihar girişimi öyküsü bulunmayan bireylerin biyolojik akrabalarında saptanan intihar girişimlerine göre 6 kat fazla olduğu, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir (10). Bu konuda yapılan diğerk bir çalışmada; major depresyonu olan evlat edinilmiş bireylerin biyolojik akrabalarında ve kendilerini evlat edinenlerde intihar davranışının sıklığı karşılaştırılmış, biyolojik akrabalarda intihar sıklığı 15 kat daha yüksek bulunmuştur (11). Ayrıca evlat edinilmiş affektif bozukluk tanılı hasta grubu ile evlat edinilmiş sağlıklı kontrol grubu biyolojik akrabalarındaki intihar davranışı açısından karşılaştırılmış; affektif bozukluğu olan grubun akrabalarında intihar girişimi daha fazla bulunmuştur. Bu kişilerin intihar girişimleri yaşamsal krizlere bağlı olarak daha çok reaksiyonel şekilde gelişmiştir (11).

İntihar olguları adli olgular içinde orijin bakımından özel bir öneme sahiptir. Tanım olarak bireyin kendi yaşamına son vermesi anlamına gelse de, adli açıdan orijin konusunda kuşkuya neden olan olgularla karşılaşılmaktadır. Özellikle ölümle sonuçlanan ve intihar iddiası bulunan olgularda; olayın intihar olup olmadığı hususunda olay yeri incelemesi, öz ve soy geçmiş araştırması, ölü muayenesi, otopsi ve adli tahkikat bu tür olguların çözümüne yardımcı olsa da kimi zaman yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kesin olarak intihar tanısı koydurmasa da bir takım yardımcı laboratuvar testlerinin varlığı yapılan literatür araştırmalarında dikkati çekmektedir. Bunlar arasında en dikkat çekici olanları polimorfizm çalışmalarıdır. Bunlar arasında da en dikkat çeken Serotonin Transporter (5-HTT) Reseptörleri ve Triptofan Hidroksilaz (TPH) üzerine yapılan çalışmalardır. Yaptığımız çalışma intihar olgularında triptofan hidroksilaz gen polimorfizminin araştırılmasına yöneliktir. Çalışmamızın amacı triptofan hidroksilaz gen analizinin intihar olgularında tanı koymada yardımcı olabilecek bir marker olup olmadığını ortaya koymak ve daha sonra bu konuda yapılacak çalışmalara kılavuzluk edebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve İntihar İlişkisi

Çok sayıda çalışmada intihar girişiminde bulunan veya intihar nedeniyle ölen bireylerde yüksek oranda ruhsal bozukluklar bildirilmiş olup intihar girişimi ile ilişkisi en fazla gösterilen depresyondur (12). Psikiyatri kliniklerine başvuruların en sık sebebi depresyon olup, yapılan çalışmalarda intihar edenlerin yaklaşık yarısında duygudurum bozuklukları saptanmıştır (13). Duygudurum bozukluğu olan hastalarla yapılan uzun takipli bir çalışmada, bu hastaların %15'inin hayatlarını intiharla sonlandırdıkları ve bunun genel popülasyondan 30 kat fazla olduğu bulunmuştur (13). Depresyonda intihar riskini artıran etkenler şunlardır (7):

- 1- Depresyonun erken dönemleri
- 2- Erkeklerde genç, kadınlarda ileri yaş
- 3- Bekar ve yalnız yaşama (6 kat fazla)
- 4- Eski intihar girişimlerinin varlığı (7 kat fazla)
- 5- Ümitsizlik
- 6- Yüksek agresivite düzeyi

Alkol bağımlılığı da intihar davranışı için yüksek risk taşıyan bir durumdur (14). Öte yandan alkol bağımlılığında intihar girişiminin tekrarlama riskinin yüksek olduğu da bilinmektedir (15). Murphy ve Wetzel 1990'da, tüm intihar girişimlerinin yaklaşık dörtte birinin alkol bağımlılığı ya da kötüye kullanımı ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (16). Alkol bağımlılığı, yaşamın geç döneminde ortaya çıkan intihar girişimlerinde, depresyonun ardından ikinci önemli ve yatkinlığı artırıcı faktördür. Alkol bağımlılığı, depresyon ve intihar, yaşlılarda bir ölüm üçgeni oluştururlar (17). Depresyon ve panik bozukluğu olan hastalarda alkol bağımlılığının da bulunması intihar riskini artırmaktadır (18). Major depresyona alkolizmin veya madde kullanımının eklenmesi durumunda, hastaların alkolik olmayan depresif hastalara oranla intihara daha çok eğilimli oldukları, özdeğer duygusunda düşüklüğün daha fazla görüldüğü, bu hastalarda daha yüksek impulsivite, işlevsellikte bozulma, kişisel ve toplumsal ilişkilerde daha fazla bozulma olduğu saptanmıştır (19). İntihar eğilimi, depresif alkoliklerde en çok artan psikiyatrik semptomdur. Alkol bağımlılığında yaşam boyu intihar girişimi oranının ortalama %11 ile 15 arasında değiştiği ileri sürülmektedir (16). 1989-1992 yılları arasında yapılmış bir çalışmada, genç yaş intiharlarının daha çok madde kullanımı ve

psikotik hastalıklarla, yaşlı intiharlarının ise daha çok duygudurum bozuklukları ve özellikle de geç başlangıçlı, tek epizod major depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (20).

Alkol ve madde kötüye kullanımının duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve bazı kişilik bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklara sekonder olarak, onların komplikasyonu şeklinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (21). Tüm alkoliklerin yaklaşık %60 ile %70'inin ek bir psikiyatrik rahatsızlığa da sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca alkol, aşırı ilaç alımı gibi bazı intihar yöntemlerini potansiyalize etmektedir (22). Kronik alkol kullanımında ortaya çıkan depresyon ve merkezi sinir sisteminde serotoninin azalması da intiharların oluşmasına katkı sağlamaktadır (23). Alkol ve madde kullanımında intihar riskini artıran etkenler şunlardır (22):

- 1- Depresyonla komorbidite
- 2- İleri yaş
- 3- Kötü fiziksel sağlık
- 4- Son 4 yıl içinde kötü iş uyumu
- 5- Yakın dönemde bir yakınından ayrılma deneyimi
- 6- Daha önce intihar girişimi ve/veya ciddi intihar niyeti

İntiharlarda duygu-durum bozukluklarından sonra, en sık görülen patoloji, alkol ve madde kullanım bozuklukları olup, ardından şizofreni gelmektedir (24).

Şizofrenlerin yaklaşık %10-15'i intihar ederek yaşamlarına son verirler (13). Şizofrenlerdeki intiharlar diğer psikiyatrik hastalıklardakinin aksine daha çok hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Araştırmaların büyük çoğunluğunda intihar ederek hayatına son vermiş olan şizofrenlerin on yıldan daha kısa bir hastalık öyküsüne sahip oldukları görülmektedir (13). İntiharların çoğu, genç işsiz erkeklerde ve hastalanmadan önce yüksek işlevsellik düzeyine sahip kişilerde görülmektedir (13). Bu hastalarda alkol ya da madde kötüye kullanımının varlığı, intihar riskini artıran bir diğer etkidir (25). Risk faktörü olan sosyal etmenler arasında işsizliğin yanı sıra, evlenmemiş veya boşanmış olmak ya da eşin ölmüş olması, yalnız yaşamak da sayılabilir. Uyum işlevlerinin bozuk olması, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmanın ağır olması da diğer bir risk faktörünü oluşturmaktadır. Devamlı işitsel varsanılarının varlığı da şizofrenlerdeki intihar riskini artıran bir diğer klinik faktördür (13).

Panik bozukluğun da en büyük risklerinden biri intihardır. Daha önce anksiyete bozukluğu tanısı ile hastaneye yatırılmış hastaların ölüm nedenleri arasında %20 oranında intihar görülmektedir (13). Finlandiya’da bir yıl boyunca meydana gelmiş tüm intihar vakaları üzerinde yapılmış bir psikolojik otopsi çalışmasında, intihar kurbanlarının %11’inde anksiyete bozuklukları saptanmıştır. Bunların yaklaşık üçte biri panik bozukluğu tanısı almıştır (26). Araştırmaların günümüzde ortaya koyduğu ağırlıklı görüş, panik bozukluğunun kendi başına bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebilecek ölçüde yalın gözükmediği, buna karşın özgül fobi, travma sonrası stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluğun da içinde bulunduğu anksiyete bozukluklarının, kişilik bozuklukları, alkol-madde kötüye kullanımı ve özellikle de duygudurum bozukluklarıyla birlikte görülmesi durumunda intihar riskini belirgin olarak artırdığı şeklindedir (13).

2.2 İntiharın Nörobiyolojisi

İntiharın ve intihar girişimlerinin tahmin edilmesine yönelik güncel yaklaşımlar asıl olarak klinik hikayeye dayanmaktadır ve düşük özgünlüğe sahiptir (27). Nörobiyolojik faktörler, klinisyenler tarafından intihar davranışı riskini saptamada kullanılmamaktadır. Nörobiyolojinin anlaşılması, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Teknik sınırlamalar ve santral sinir sisteminin karmaşıklığı bu konudaki çalışmaların önündeki en büyük engellerdir (27).

Klinik, postmortem, genetik ve hayvan çalışmaları, intihar davranışında serotoninin temel rol oynadığını göstermektedir. In vivo ve postmortem çalışmalar, tamamlanmış intihar ve ciddi intihar girişimlerinde serotonerjik hipofonksiyona işaret etmektedir (27). Higley 1996’da, Higley ve Linnoila 1997’de yaptıkları hayvan çalışmaları ile, santral sinir sisteminde düşük serotonerjik aktiviteye sahip memelilerin, bozulmuş impuls kontrolü ve artmış agresyon gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (28). Bu memeliler, fazla agresif davranış, şiddet sebepli erken ölüm ve yüksek derecede risk alma eğilimindedirler. Düşük serebrospinal sıvı 5-hidroksiindolasetikasit (CSF 5-HIAA) düzeyine sahip memeliler, sosyal izolasyon ve düşük sosyal üstünlük gösterirler (27).

Mann ve Malone 1997’de, ölümle sonuçlanma olasılığı düşük intihar girişimi hikayesi olan depresif hastalarla karşılaştırıldığında, ölümle sonuçlanma olasılığı yüksek ya da iyi planlanmış intihar girişimi hikayesi olan depresif hastalarda düşük CSF 5-HIAA düzeyleri

saptamışlardır (29). CSF’de saptanabilen dopamin metaboliti homovalinik asit ve noradrenalin metaboliti 3-metoksi-4-hidroksi-fenil etilenglikol, intihar davranışı ile bağlantılı bulunmamıştır (29). Ninan 1984’de intihar girişimi olan şizofrenlerde düşük CSF 5-HIAA seviyeleri rapor etmişlerdir (30). Asberg 1997’de, düşük CSF 5-HIAA seviyelerinin, unipolar depresyon ve kişilik bozukluklarında intihar girişimi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (31). Virkkunen 1994’de, 58 şiddet suçlusu ve 21 normal kontrol vakasını karşılaştırmış ve suçlularda düşük CSF 5-HIAA seviyeleri saptamıştır. Linnoila 1983’de, 27 impulsif ve 9 nonimpulsif alkolik suçluyu karşılaştırmış ve impulsiflerin örneklerinde düşük CSF 5-HIAA seviyeleri rapor etmiştir (32). Lindberg 2000’de, 35 cinayet suçlusu ile bunlara yaş ve boy bakımından denk olan erkek kontrol vakalarının CSF 5-HIAA konsantrasyonlarını karşılaştırmış ve farklılık bulamamıştır. Ancak bir ya da birkaç intihar girişiminde bulunmuş olan üç suçlunun ortalama CSF 5-HIAA konsantrasyonları geriye kalan suçlularınkinden anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (33). Stanley 2000’de, 35 agresif ve 29 nonagresif hastanın CSF 5-HIAA konsantrasyonlarını karşılaştırmış ve agresif grubun anlamlı derecede düşük CSF 5-HIAA konsantrasyonlarına sahip olduklarını bulmuştur (34). Bu bulgular, düşük serotonerjik fonksiyonun intihar davranışı kadar agresyon ve impulsiviteyle de ilişkili olduğunu kuvvetli bir şekilde düşündürmektedir (27).

Fenfluramin; presinaptik depo granüllerinden serotonin salınımına neden olur ve reuptake’ini inhibe eder. Aynı zamanda postsinaptik serotonin reseptörlerini stimüle ederek serotonerjik aktivasyona neden olur (27). Fenfluraminin indüklediği serotonerjik aktivasyon, hayvan ve insanlarda prolaktin (PRL) artışına yol açar. Aynı zamanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve bundan dolayı kortizol salınımının artışına neden olur. Fenfluramin uyarma testleri santral serotonerjik aktivitenin göstergesi olarak kullanılırlar (27). O’Keane ve Dinan 1991’de ve Mann 1995’de depresif hastalarda fenfluramine PRL yanıtının kütleştüğünü rapor etmişlerdir (35,36). Park 1996’da depresif hastalarda PRL yanıtında farklılık saptamamıştır (37). Mann 1995’de, intihar hikayesi olan 41 depresif hasta arasında ölümle sonuçlanma olasılığı yüksek intihar girişimi hikayesi olanlarda fenfluramine anlamlı derecede düşük PRL yanıtı saptamıştır (36). Coccaro 1989’da ve New 1997’de, intihar girişimi ya da self mutilasyon hikayesi olan kişilik bozukluklu hastalarda fenfluramine PRL yanıtında kütleşme rapor etmişlerdir (38,39). Yapılan diğer bir çalışmada, major depresyon tanısı olan, intihar girişimi hikayesi olan ve olmayan 85 hasta ve 18 sağlıklı kontrol vakasında fenfluramine PRL yanıtını araştırmış, intihar girişimi hikayesi olan hastalarda, intihar girişimi

hikayesi olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük PRL yanıtına rastlamışlardır (40).

Plateletlerle serotonin nöron terminallerinin birçok ortak özellikleri vardır. Her ikisi de embriyolojik olarak nöral crestten köken alırlar ve 5-hidroksitriptamin 2A (5-HT_{2A}) reseptörleri, monoaminoksidaz-B (MAO-B) ve serotonin transporter içerirler. Serotonin transporter ve 5-HT_{2A} reseptörleri en çok çalışılan platelet reseptörleridir (27). Wagner 1985’de, ³H-imipramine kullanarak, depresif hastalarda platelet serotonin transporter konsantrasyonunu düşük olarak bulmuştur (41). Marazziti 1989 ve 1999’da, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında intihar girişimi olan hastalarda ³H-imipramin bağlayıcılarında anlamlı bir düşüş saptamıştır (42,43). Bununla birlikte Meltzer ve Arora 1986’da, Roy 1987’de intihar girişimi olan ve olmayan hastalarda ³H-imipramin bağlayıcılarında böyle bir düşüşe rastlamamışlardır (44,45).

Beynin nöropatolojik çalışmaları çok azdır. Rajkowska 1997’de yaptığı çalışmada, 10 tanesi intihar sonucu ölmüş 16 şizofrenin postmortem beyin örneklerini incelemiş, şizofrenlerin prefrontal kortekslerinde, Brodmann’ın 9. alanında, glial yoğunluk değişmeden kalmış iken nöron yoğunluğunda %17 artış ve kortikal genişlikte %8’lik azalma saptamıştır (46). Aynı araştırmacı, 3 tanesi intihar sonucu ölmüş 7 bipolar hasta ve 7 intihar sonucu ölmüş depresif hastanın dorsolateral prefrontal kortekslerinde, kontrollerle karşılaştırıldığında kortikal kalınlıkta azalma rapor etmiştir (bipolar hastalarda %6, depresif hastalarda %17). Fakat şizofrenlerin beyinlerinden farklı olarak nöronal yoğunlukta kontrollere göre fark bulunmamıştır (46).

Shaw 1967’de, Bestkow 1976’da, Korpi 1986’da, Coccaro 1989’da, Mann 1996’da yaptıkları postmortem çalışmalarda, intihar sonucu ölen kişilerin beyin saplarında, serotonin ve 5-HIAA seviyelerini düşük olarak bulmuşlardır (38,47,48,49,50). Boldrini 1999’da, intihar sonucu ölen depresif hastaların raphe nükleuslarında serotonin transporter bağlayıcılarında düşüş rapor etmiştir (51). Bununla birlikte Little 1997’de, dopamin ve serotonin transporterlar için yüksek afinite gösteren 3 beta-(4-iodofenil)tropan-2 beta-karboksil asit metil ester (¹²⁵I RTI-55) kullanarak yaptığı çalışmada, kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında intihar sonucu ölen depresif hastaların orta beyin, hipokampus ya da frontal kortekslerinde serotonin transporter bağlayıcılarında farklılık saptamamıştır (52). Bligh-Glover 2000’de, ³H-paroxetine kullanarak, intihar sonucu ölen 10 vakanın dorsal raphe nükleuslarında rostraldan kaudale

doğru ilerledikçe serotonin transporter bağlayıcılarında artış olduğunu göstermiştir (53). Stockmeier 1997’de, intihar sonucu ölen depresif hastaların dorsal raphe nukleuslarında inhibitör 5-HT_{1A} otoresptörlerinin sayısında artış saptamıştır (54).

Beyin sapı çalışmalarına ters olarak intihar sonucu ölmüş kişilerin prefrontal kortekslerinde yapılan 8 çalışmanın yalnızca 3’ünde 5-HIAA seviyeleri düşük olarak bulunmuş, hiçbirinde serotonin seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmemiştir (Beskow ve Cochran 1976, Owen 1983, Crow 1984, Korpi 1986, Cheetham 1989, Lagattuta ve Ohmori 1992) (48,49,55,56,57,58,59,60). Lawrence 1990 ve 1997’de yaptığı çalışmalarda, ³H-paroxetine kullanarak, şiddet içermeyen intihar sonucu ölen ve antidepresanlarla tedavi edilmiş ve edilmemiş kişilerin putamenlerinde serotonin transporter bağlayıcılarında azalma rapor etmiştir (61,62). Gross-Isseroff 1989’da, ³H-imipramin kullanarak, prefrontal kortekste serotonin transporter bağlayıcılarında değişiklik saptamamışken, diğer beyin bölgelerinde serotonin transporter bağlayıcılarında hem artma hem de azalma rapor etmiştir (63). Mann 2000’de, depresif kişilerin prefrontal kortekslerinde serotonin transporter bağlayıcılarının azaldığını fakat intihar sonucu ölmüş kişilerin prefrontal kortekslerinin yalnızca ventral kısmında serotonin transporter bağlayıcılarında azalmanın görüldüğünü rapor etmiştir (64).

Serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri, serotonerjik nöronlarda postsinaptik, somatodendritik otoresptördür (27). Serotonerjik nöronların aktivasyon hızını ve sinapta serotoninin kullanılabilirliğini kontrol eder. Raphe nukleusunda serotoninin bu reseptöre bağlanması nöronların aktivasyon hızını düşürür (27). Yates 1990’da, normal kontrollerle karşılaştırıldığında 15 depresif hastada 5-HT_{1A} reseptörlerinde anlamlı farklılık saptamamıştır (65). Sumiyoshi 1996’da, normal kontrollerle karşılaştırıldığında 5 tanesi intihar sonucu ölen 12 şizofrenik hastanın frontal kortekslerinde 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunda artış rapor etmiştir (66). Cheetham 1990’da, intihar sonucu ölen depresif hastaların hipokampuslarında 5-HT_{1A} reseptörlerinin yoğunluğunda azalma olduğunu göstermişken, frontal kortekslerinde reseptör yoğunluğunda farklılık saptamamıştır (67). Crow 1984’de, Owen 1986’da ve Dillon 1991’de, intihar sonucu ölenlerin 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunda farklılık gözlememişlerdir (57,68,69). Joyce 1993’de, kontrollerle karşılaştırıldığında intihar sonucu ölen kişilerin temporal korteksinde 5-HT_{1A} reseptörlerinde artış saptamıştır. Araştırmacı, çalıştığı alanların %90’ından fazlasında 5-HT_{1A} ve serotonin transporter arasında negatif korelasyon saptamış ve intihar sonucu ölen kişilerde, 5-HT_{1A} reseptörlerinde upregülasyon ve sinir terminalinde serotonin transporterda azalma görüldüğünü rapor etmiştir (70).

5-HT_{2A} reseptörleri, santral sinir sisteminde değişik hücre tiplerinde, plateletlerde, düz kas ve immün sistem hücrelerinde, deri fibroblastlarında ve bazı periferel hücre tiplerinde bulunan postsinaptik bir reseptördür (27). Trazadone, nefazodone ve mianserin gibi antidepresanlar ve atipik antipsikotikler, bu reseptörün potent antagonistleridir (27). Hayvanlarda kronik antidepresan tedavi ile santral sinir sisteminde 5-HT_{2A} reseptörlerinde down regülasyon meydana gelir (27). Stanley ve Mann 1983’de, Mann 1986’da, Arora 1989’da, Arango 1990’da, Hrdina ve Laruelle 1993’de, Turecki 1999’da yaptıkları çalışmalarda, intihar sonucu ölenlerin frontal kortekslerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinde artış rapor etmişlerdir (71,72,73,74,75,76,77). Crow 1984’de, Owen 1983 ve 1986’da, Cheetham 1988’de, Arranz 1994’de, Stockmeier 1997’de yaptıkları çalışmalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında intihar sonucu ölenlerin frontal kortekslerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinde farklılık saptamamışlarken, Rosel 2000’de, hipokampusda 5-HT_{2A} reseptörlerinde azalma rapor etmiştir (56,57,68,78,79,80,81). Gross-Isseroff 1990’da, yalnız intihar sonucu ölen gençlerin frontal kortekslerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinde azalma saptamış, aynı bulguyu yaşlılarda gösterememiştir (82). Arango 1997’de, psikiyatrik bozukluklarda görülen azalmış serotonin salınımından dolayı prefrontal korteksde 5-HT_{2A} reseptör dansitesinde meydana gelen artışın upregülasyona bağlı olabileceğini rapor etmiştir (83).

2.3. İntihara Genetik Yatkınlık

Çok sayıda çalışmada intiharın ailesel geçişine dair kanıtlar vardır. İntiharın genetik geçişi, intiharla ilişkili psikiyatrik bozuklukların genetik geçişi ile ilişkili olabilir (27). Schulsinger ve arkadaşları 1979’da, evlat edinilmiş 57 tane intihar vakasına rastlamış ve bunları 57 tane intihar girişimi olmayan evlat edinilmiş kontrol vakasıyla karşılaştırmıştır. İntihar grubunda biyolojik olarak akraba olanlar arasında 12 intihar vakası, kontrol grubunda biyolojik olarak akraba olanlar arasında 2 intihar vakası saptanmıştır. Her iki grupta evlatlıkların akrabaları arasında intihara rastlanmamıştır. Ek olarak, biyolojik olarak akraba olanlar arasında ve evlat edinilenlerin akrabaları arasında intihar etmemiş psikiyatrik hastaların sayılarında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, intihar davranışının geçişinde genetik faktörlerin rol oynadığı ve genetik faktörlerin mental bozukluğun geçişinden bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır (10).

Egeland 1985’de, Güneydoğu Pensilvanya’da Amish toplumunda 1880’den 1980’e kadar 26 intihar vakasını retrospektif olarak analiz etmiş, intiharların %92’sinde, major

affektif bozukluk tanısı saptamış ve intiharların %73'ünün bipolar, unipolar ve diğer affektif bozukluklar için çok yüksek genetik yüke sahip dört adet çok kuşaklı aileden geldiğini bulmuştur (84). Bazı aileler major affektif bozukluk için güçlü genetik yüke sahiptir fakat intihar oranları yüksek değildir. Bu durum, yüksek intihar oranının psikiyatrik tanıdan bağımsız olabileceğine işaret ettiği belirtilmiştir (27). Brent 1996'da, intihar sonucu ölmüş 58 adölesan ve genel toplumdaki seçilmiş 55 kontrol vakasını karşılaştırarak, intihar sonucu ölmüş adölesanların akrabalarında intihar davranışının daha yüksek olup olmadığını belirlemeye yönelik bir araştırma yürütmüştür. Araştırma sonucunda, intihar sonucu ölenlerin birinci derece akrabalarında intihar girişiminin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca intihar edenlerin akrabaları arasında agresyonun da yüksek intihar eğilimi ile birlikte daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (85). Bunun da, agresyonun ve intihar davranışının geçişinde bir ilişki olduğunu düşündürdüğü belirtilmiştir (27).

İntihar ya da intihar davranışına yatkınlıkta genetik faktörlerin rolünü destekleyen tüm bu kanıtlara dayanarak yapılan çalışmalarda, intihar davranışına artmış yatkınlıkla ilişkili olabilen genlerin saptanmasına çalışılmıştır (86). Son on yıl boyunca intihar çalışmalarının birçoğunda en büyük odak olan aday gen, TPH'ı kodlayan gendir. Serotonerjik sistem; depresyon, impulsivite ve intihar davranışı ile ilişkili olduğu için, TPH'ı kodlayan gen intihar çalışmalarında araştırılması gereken en önemli genlerden biridir (87). TPH geni, 11. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. U ve L olmak üzere iki alleli vardır. Genin 7. intronunda, nükleotid 779 (A779C) ve 218 (A218C)'de A'nın C ile yer değiştirmesiyle meydana gelen 2 adet polimorfizm vardır (27,88). TPH'a ilgi, 1994'te Finlandiya'lı alkolik şiddet suçlularının örneklerinde intron 7 polimorfizmi ve intihar girişimi hikayesi arasındaki ilişkiyi gösteren Nielsen'in çalışmasını takiben başlamıştır (89). Pozitif intihar girişimi hikayesi ile ilişkisi bulunan bu polimorfizm, L allelindedir (87). Nielsen, TPH L allelinin varlığının santral sinir sisteminde azalmış serotonin metabolizmasına ve buna bağlı olarak düşük CSF 5-HIAA seviyelerine yol açacağını ileri sürmüştür (89). Aynı çalışmada intihar davranışı, TPH UL ya da LL genotipleri ile ilişkili bulunmuş, ayrıca birden fazla intihar girişimi ile LL genotipi arasında ilişki saptanmıştır (89). Bu bulgular, serotoninin düşük seviyelerinin impulsivite ve intihar davranışı ile ilişkili olduğunu gösteren Linnoila'nın 1983'de yaptığı çalışma bulguları ile uyumludur (90). Nielsen 1998'de yaptığı çalışmada da, bu bulguları kısmen doğrulamış ve intihar davranışı ile TPH L allelindeki A779C polimorfizmi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (91). Mann 1997'de, intihar girişimi olan 29 depresif hasta ve intihar girişimi olmayan 22 depresif hastada A779C polimorfizminin

prevalansını incelemiştir. Daha az yaygın olan TPH U allelinin intihar girişimi olan depresif hastalarda, intihar girişimi olmayan depresif hastalarla karşılaştırıldığında yüksek oranda var olduğunu bulmuş ve bu ilişkinin komorbid borderline kişilik bozukluğu ve major depresyonun varlığı ya da şiddetinden bağımsız olduğunu açıklamıştır (92).

Serotonin transporter bağlayıcı bölgeler, serotonin nöronları, sinir terminalleri ve plateletler üzerinde bulunmaktadır (93). Böylece, çeşitli beyin alanlarındaki serotonin transporter bölgelerinin dansitesi, serotonin sinir terminallerinin sayı ve bütünlüğünün göstergesi olarak görülmektedir (94). Hrdina 1993’de, Arango 1995’de ve Du 1999’da, intihar sonucu ölenlerin prefrontal kortekslerinde serotonin transporter bağlayıcılarının azaldığını göstermişlerdir (75,95,96). Arango 1995’de ve Mann 2000’de, prefrontal korteksdeki bu eksikliğin orbital korteksde lokalize olduğunu ve depresyonda çok yaygın olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (64,96). Serotonin transporter bağlayıcılarındaki bu gibi anormallikler, serotonin transporter genindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (88). Serotonin transporter geni 17. kromozomda lokalizedir. Lesch 1996’da, serotonin transporterın promotor bölgesinde yaygın olarak görülen fonksiyonel polimorfizmin (5-HTTLPR), 5’ regülatuar bölgedeki 44 baz çiftlik insersiyon (LL)/delesyon (SS) polimorfizmi olduğunu saptamıştır (97). Bu durum, hücre dizilerinde serotonin transporter bağlayıcı bölgelerin farklı şekilde ifade edilmesi ile sonuçlanmaktadır (97). Bu şekilde değişikliğe uğramış lenfoblastoma hücre dizilerinde, 5-HTTLPR lokusunun homozigot (SS) ve heterozigot (SL) kısa formları, homozigot (LL) uzun forma göre daha az sayıda serotonin transporter bağlayıcı bölge ile ilişkilidirler (97). Bu nedenle, depresif hastalar ve intihar sonucu ölen vakaların orbital prefrontal kortekslerindeki az sayıdaki serotonin transporter bölgesi, major depresyon ya da intihar ile 5-HTTLPR’nin kısa formunun (S alleli) ilişkisinden dolayı olabileceği düşünülmüştür (96,64).

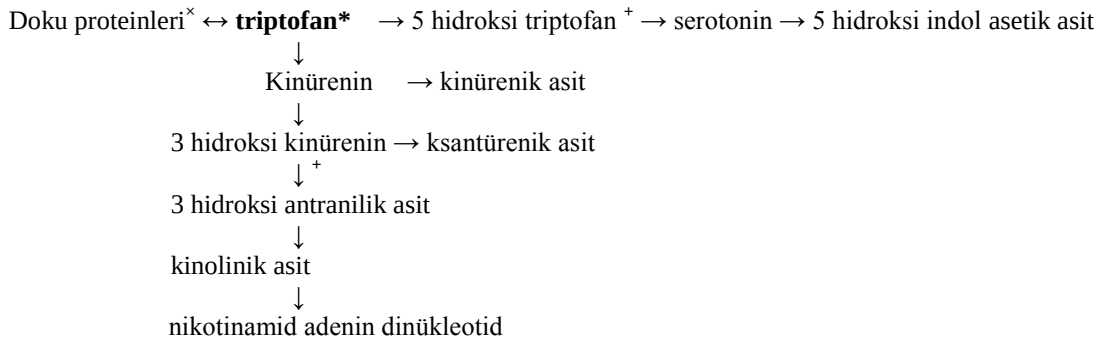
Serotonin (5-Hidroksi Triptamin, 5-HT) ilk kez 1937’de Ersparmer ve Vialli tarafından izole edilen heterosiklik bir amindir. Vücuttaki en büyük kaynağı gastrointestinal mukozada yer alan enterokromaffin hücrelerdir (98). Serotonin sentezinin %80’den fazlası, enterokromaffin hücrelerde, %15-20’si de kan-beyin bariyerini geçtikten sonra beyinde meydana gelir (99). Serotonin; bitkilerde, meyve, sebze ve kabuklu yemişlerde, hem omurgalı hem de omurgasız hayvanlarda bulunmaktadır. Memelilerdeki önemli depo yerleri; gastrointestinal mukozadaki enterokromaffin hücreler, beyindeki serotonerjik nöronlar, pineal bez ve plateletlerdir (98). Serotonin, beyinde noradrenalin ve dopamin gibi oldukça yüksek

yoğunlukta bulunan bir nörotransmitterdir (100). Esansiyel aminoasit olan triptofandan (TRP) sentezlenen indolik bir bileşiktir (98). Triptofan, günlük diyetle alımı yaklaşık 20 mmol olan bir aminoasittir. Referans değerleri plazmada 45 ila 60 µmol/L arasındadır (99).

2.4. Triptofan Metabolizması

Patolojik olmayan durumlarda triptofan, üç major metabolik yoldan birini izler (Şekil 1) (99):

- 1- Oksidasyon yolu,
- 2- Hidroksilasyon yolu,
- 3- Doku proteinleri ile birleşme.



Şekil 1: Triptofan Metabolizması.(Aşağı oklar, triptofanın oksidasyon yolunu, sağ oklar, hidroksilasyon yolunu özetlemektedir.)

* Tetrahidrobiopterine bağlı reaksiyon

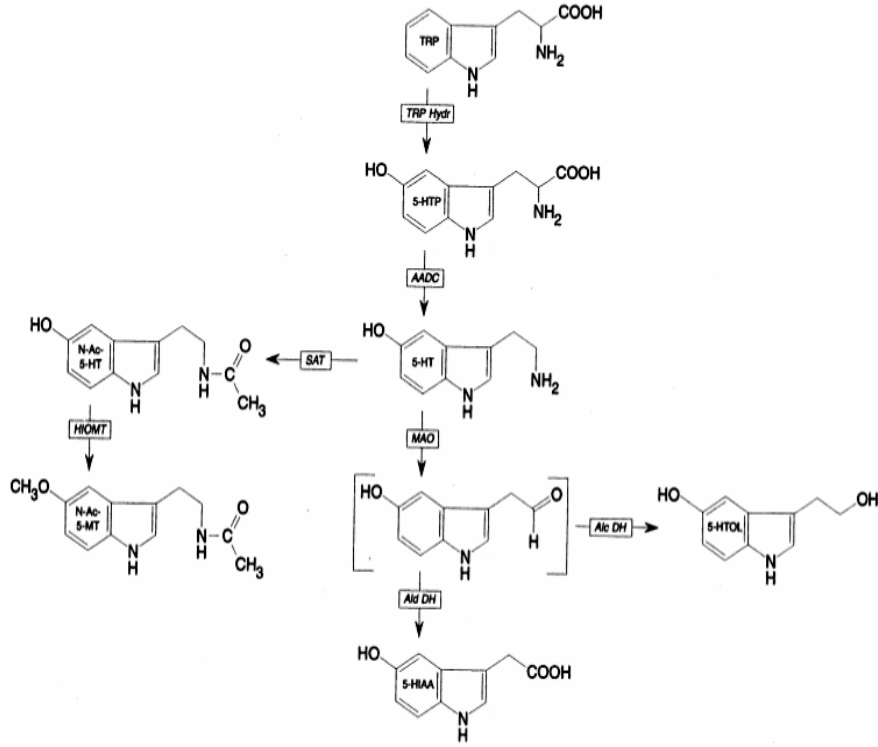
⁺ Pridoksal fosfata bağlı reaksiyon

[×] Normal durumlarda (büyüme hariç) protein sentezi ve yıkımı dengededir. Bu nedenle diyetteki triptofanın bu yola akışı önemsizdir (99).

2.4.1. Triptofan Metabolizmasında Hidroksilasyon Yolu (Serotonin Sentezi)

Diyetteki triptofanın yaklaşık %1'i serotonine dönüşür (98). Bu süreçteki ilk ve hız kısıtlayıcı basamak Triptofanın, Triptofan 5 Hidroksilaz (TPH) enzimi aracılığı ile 5 Hidroksi Triptofana hidroksilasyonudur (Şekil 2) (98,99). Triptofan 5 Hidroksilaz, Tirozin Hidroksilaz ve Fenilalanin Hidroksilaz enzimlerini de içeren pterin bağımlı enzim ailesinin bir üyesidir. Ailenin bu üç üyesi, biyokimyasal ve genetik benzerlik gösterirler (88,101). Triptofan 5

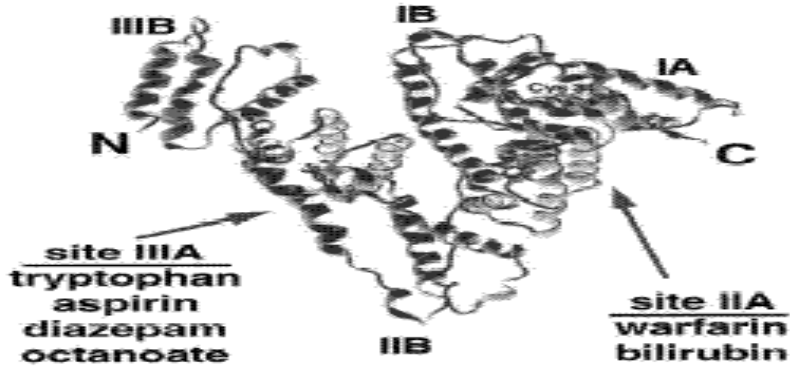
Hidroksilaz enziminin inhibitörleri, p-klorofenilalanin ve p-kloroamfetamindir. Triptofan 5 Hidroksilaza karşı antikorlar, gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücreler, beyindeki serotonerjik nöronlar ve pineal bez gibi bu enzimin var olduğu dokularda gösterilmiştir (98). 5 Hidroksi Triptofan, Aromatik L-Aminoasit Dekarboksilaz enzimi (AADC) aracılığıyla Serotonin'e dönüşür (98,100). AADC, koenzim olarak vitamin B₆'nın aktif formu olan pridoksal 5 fosfatı kullanır. Bu enzim, karsinoid tümörler ve feokromasitoma gibi neoplastik dokularda da saptanmıştır. Serotoninin sentez hızı, triptofan hidroksilaz ve AADC aktivitesi ile triptofanın kullanılabilirliğine bağlıdır. Diyetle triptofan alımı doku serotonin içeriğini artırırken triptofandan fakir diyet serotonin seviyesinde azalmaya sebep olur (98).



Şekil 2: Serotonin Metabolizmasındaki Biyosentez ve Yıkım Yolları.

Kısaltmalar: AADC; aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz, Alc DH; alkol dehidrogenaz, Ald DH; aldehit dehidrogenaz, HIOMT; hidroksiindol-O-metil transferaz, MAO; monoamin oksidaz, N-Ac-5-HT; N-asetil-5-hidroksitriptamin, N-Ac-5-MT; N-asetil-5-metoksitriptamin, melatonin, TRP; triptofan, TRP Hydr; triptofan hidroksilaz, 5-HIAA; 5-hidroksiindolasetikasit, 5-HT; serotonin, 5-HTOL; 5-hidroksitriptofol, 5-HTP; 5-hidroksitriptofan (98).

Dolaşımdaki aminoasitler; serotonin, katekolamin ve histamin gibi monoaminlerin, S-adenozil metyonin (SAM) gibi önemli kofaktörlerin ve karnozin (histidil dipeptit) gibi nörotransmitterlerin beyindeki sentezi için prekürsördürler (102). Dolaşımdaki aminoasitlerin beyne uptake'ı arka arkaya iki tane membrandan transportu içerir. Bunlar; kan-beyin bariyerini oluşturan beyin kapiller endotel duvarı ve beyin hücresi (nöron, glia) plazma membranıdır (102). Kan-beyin bariyeri, beyin kapiller endotelinin luminal ve abluminal membranlarından oluşur (102). Aminoasitlerin, plazmadan beyin intraselüler boşluklarına hareketinin hız kısıtlayıcı basamağı, kan-beyin bariyeri transport basamağıdır (102). Beyin kapiller endotelinde tight junctionların varlığından dolayı aminoasitlerin serbest difüzyonu için paraselüler yol yoktur. Bundan dolayı kanda taşınan aminoasitlerin beyne girişi için kullanılabilir tek yol kan-beyin bariyerinden taşıyıcı aracılıklı transporttur (102). Dolaşımdaki triptofan amfipatik yapısından dolayı plazma albüminine bağlanan tek büyük nötral aminoasittir (102,103). Plazma triptofanının %50-85'i albumine bağlanır (102). Triptofanın %10-50'si serumda serbest olarak bulunur ve serbest yağ asidi konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir (103). İnsan albumini, IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB olarak ifade edilen 3 ana alan ve 6 potansiyel bağlanma bölgesinden oluşur (Şekil 3) (102). Triptofan IIIA'ya bağlanır ve bağlanma bölgesini, octanoate gibi kısa zincirli yağ asitleri ya da aspirin ve diazepam gibi ilaçlarla paylaşır. Beyin triptofan uptake'ı; kan-beyin bariyeri transporterının transport kapasitesi, total plazma triptofan konsantrasyonu ve kan-beyin bariyerinden transport için elverişli triptofan fraksiyonundan etkilenir (102). Dolaşımdaki triptofanın hem serbest hem de albumine bağlı fraksiyonlarının, beyne transport için elverişli oldukları ileri sürülmektedir (102). Albumin kan-beyin bariyerinden geçemediği için, albumine bağlı triptofanın beyne transportundaki genel düşünce; beyin mikrosirkülasyonunda triptofanın albumindeki bağlanma bölgesinden disosiasyonunun arttığı yönündedir. Bu da, in vivo triptofanın albumine bağlanma afinitesinin azalması ile sonuçlanır (Disosiasyon sabiti K_D artar) (102).



Şekil 3: İnsan Albumininin 3 Boyutlu Yapısı.

Şekilde, amino (N) ve karboksil (C) terminalleri ile albumin molekülü üzerinde IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB olarak adlandırılan 6 adet bağlanma bölgesi gösterilmiştir. Albumin molekülüne ilaçların bağlanma bölgeleri, IIA ve IIIA'dır. Tryptofan da IIIA'ya bağlanır (102).

2.4.1.1. Serotonin Metabolizması

Serotonin, oksidatif deaminasyon, sülfürik ve glukuronik asitle konjugasyon, N-asetilasyon, 5-O-metilasyon ve bunların kombinasyonları ile metabolize olur (98).

Serotoninin büyük kısmı flavoprotein Monoamin Oksidaz (MAO) tarafından metabolize edilir. Bu enzim esas olarak mitokondride lokalizedir ve birkaç monoaminin bunlara karşılık gelen aldehit, amonyak ve hidrojen peroksitlerine oksidatif deaminasyonunu katalizler (98). Substrat afiniteleri ve inhibitörlerinin farklı olduğu bilinen iki MAO formu bulunmaktadır. MAO A; serotonin ve norepinefrin için en yüksek aktiviteye sahipken, MAO B; benzilamin ve feniletilamin deaminasyonunda rol oynar (98). Serotoninin oksidatif deaminasyonunun ürünü olan 5-hidroksi indol asetaldehit, ya 5-hidroksi indol asetik asite oksidize olur ya da 5-hidroksi triptofole indirgenir. 5-HIAA oluşumu, aldehit dehidrogenaz tarafından katalizlenir ve koenzim olarak nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanılır (98). Aldehit dehidrogenaz beyin ve karaciğeri de içeren birçok dokuda saptanmıştır. Enzim aynı zamanda katekolamin aldehit ara ürünlerinin bunların karşılığı olan asidik metabolitlerine oksidasyonunu katalizler (98). İdrarla atılan 5-HIAA miktarı, serotonin aktivitesinin bir ölçüsüdür (98). 5-HIAA'nın 5-hidroksi triptofole redüksiyonu aldehit redüktaz tarafından katalizlenir ve koenzim olarak NADH kullanılır (98). 5-hidroksi triptofol oluşumu serotonin metabolizmasının minör yolunu oluşturur. Normal durumlarda üriner 5-hidroksi triptofol, serotonin turnover'nın yaklaşık %1'inden sorumludur (98). Alkolizm ve

diğer karaciğer patolojilerinde 5-hidroksi triptofol oranı, metabolizmanın 5-HIAA'den 5-hidroksi triptofole değişimi ile önemli ölçüde artabilir (98).

Serotoninin sülfirik asitle (serotonin-O-sülfat oluşumu) ya da glukuronik asitle (serotonin-O-glukuronid oluşumu) konjugasyonu minör metabolik yolu temsil eder. Konjugatların her iki tipi de sağlıklı kişilerin ve karsinoid tümörlü hastaların idrarında saptanabilir (98).

Serotoninin N-asetilasyon ve 5-O-metilasyonunu katalizleyen iki çok spesifik enzim aynı zamanda pineal bezde melatonin sentezinde de görev yaparlar. Melatonin; sirkadyan ritm, reproduktif gelişim ve davranışın fizyolojisinden sorumlu olan hormondur (98). Serotonin-N-asetil transferaz hem beyin hem de karaciğerde bulunur (98). Pineal bezde, geceleri plazma melatonin seviyelerinin önemli ölçüde artışına neden olan tipik sirkadyan ritm gösterir (98). Hidroksi indol-O-metil transferaz melatonin oluşumunda ikinci basamağı katalizler. Bu enzim, metil donörü olarak S-adenozilmetyonin ile N-asetil serotoninin, 5-O-metilasyonunu hızlandırır (98).

Gelişmiş organizmaların sinir sistemlerinde, hücreler arasındaki iletişimin belli başlı yolu kimyasal sinyal iletimidir. Birbirinden ayrı hücreler arasındaki kimyasal iletişim, ekstrasellüler habercilerin salınımını ve hedef hücrelerin içinde ya da üzerinde spesifik reseptör mekanizmalarını gerektirir (104). Uyarı taşıyan maddeler arasında hormonlar, nörotransmitterler, trofik faktörler ve diğer diffüze olabilen maddeler vardır (104). Bu maddeler, presinaptik nörondan sinaptik aralığa salınırlar. Sinaptik iletinin sonlanması ise; salınan nörotransmitterlerin, presinaptik terminalin plazma membranında bulunan ve nörotransmitterlere spesifik, yüksek afiniteli transporterlar aracılığı ile sinaptik aralıktan uzaklaştırılması yoluyla gerçekleşir (104,105,106). Normal beyinde, transporterlar düşük intrasynaptik ve ekstrasellüler nörotransmitter düzeylerini korurlar ve bu yolla; sinaptik etkiyi regüle ederler, sinapsın eski haline dönmelerini sağlarlar ve fazla eksitatuvar nörotransmitterlerin potansiyel nörotoksitesini azaltırlar. Bugün için bilinen 5 tane transporter ailesi vardır; a- Gama Amino Bütirik Asit transporterlar, b- Monoamin transporterlar, c- Aminoasit transporterlar, d- Orphan transporterlar, e- Bakteriyel transporterlar (104). Monoamin transporterlar; noradrenalin, serotonin ve dopamin transporterlarını içerirler. Protein kinaz ve fosfataz ile fosforilasyon ve defosforilasyon yoluyla regüle edilirler (104). Monoamin transporterların birçoğu ilaç etkileri için önemli bölgeler olup, antidepresanlar,

psikostimulanlar ve antihipertansif ilaçların hedefidirler. Örneğin, yalnızca depresyon için değil, aynı zamanda davranışsal sorunlar için de yaygın olarak reçete edilen selektif serotonin reuptake inhibitörü fluoksetin serotonin transporterı inhibe eder (104). Serotonin, 1 Na⁺ ve 1 Cl⁻ ile beraber kotransport edilir. Serotonin transporter'a (5-HTT) öncelikle Na⁺ ve Cl⁻ iyonları bağlanır. Bu bağlanmanın etkisi ile transporter'ın yapısında meydana gelen değişiklik serotoninin bağlanmasını olası kılar. Transport basamağını takiben Na⁺ iyonu ilk olarak salınır ve sonra serotonin ve Cl⁻ iyonu salınır. Transporter spontan olarak orijinal yapısına dönerek sonraki siklus için hazır hale gelir (104). Sonuçta serotonin transporter; Na⁺ ve Cl⁻ bağımlı mekanizma ile serotoninin presinaptik nörona uptake'ine aracılık ederek serotonerjik nörotransmisyonun sonlanmasında kritik rol oynar (107).

2.4.1.2. Dolaşımdaki Serotoninin Klirens Mekanizmaları

Serotonin; asetilkolin stimülasyonu, noradrenerjik stimülasyon, intraluminal basınç artışı ve intestinal pH'da düşme sonucu enterokromaffin hücrelerden salınır. Salınan serotonin intestinal lümen, portal kan ve sistemik dolaşımda saptanabilir (98). Serotonin güçlü bir vazoaaktif amindir. Sirkülasyonda hemen hemen tamamı plateletler tarafından alınır ve fonksiyonel olarak inaktif hale dönüşür (98). Plazma serotonin konsantrasyonunun yükselmesi tehlikeli olabileceğinden bazı temizleme mekanizmaları geliştirilmiştir. Bu temizleme işlemi;

- 1- Plateletler,
- 2- Karaciğer,
- 3- Akciğerler,
- 4- Spesifik makromoleküller tarafından gerçekleştirilir (98).

Dolaşan plazma serotoninini esas olarak aktif transport mekanizmasıyla plateletler tarafından alınır ve dens granüllerde depolanır. Yarı ömrü 4.2 gün kadardır ve platelet yarı ömrüne yaklaşık olarak eşittir (98). Platelet membranı iki tip serotonin bağlayan bölge içerir. Bir bölge platelet agregasyonuna neden olurken diğeri uptake'e aracılık eder (98). Plateletlerde aktif uptake işleminden başka pasif uptake işlemi de vardır. Pasif uptake, serotonin sekrete eden karsinoid tümörlü hastalarda olduğu gibi yüksek ekstraselüler serotonin konsantrasyonlarında meydana gelir (98). Platelet serotonin uptake'i nispeten yavaş bir işlemdir. Buna rağmen plateletlerin uzun dönem uptake'i dolaşımdaki serotoninin tüm klirensine anlamlı derecede yardım eder (98).

Karaciğer, plazma serotoninin önemli miktarlarını ortadan kaldırabilme özelliğine sahiptir. Hayvan çalışmalarından serotoninin portal ve hepatik venler arasındaki yıkım miktarının yaklaşık %30 olduğu tahmin edilmektedir (98). Sürekli serotonin infüzyonunu takiben serotoninin karaciğer tarafından metabolik yıkımı %80'in üzerine çıkabilir (98). Serotonin salınımına neden olan karaciğer metastazlı hastalarda, hepatik serotonin inaktivasyonu salınan miktarları zorunlu olarak karşılayamamaktadır. Bu hastalar, hepatik venlerde yüksek plazma serotonin konsantrasyonlarına sahiptirler. Uzun dönem yüksek miktarda serotonine maruz kalma sonucu kalbin sağ tarafında endokardiyal fibrozis meydana gelir (98).

Dolaşımdaki serotoninin pulmoner yıkımı çok hızlı ve etkili bir işlemdir. İntravenöz olarak enjekte edilen ya da endojen olarak salınan serotoninin %90'ından fazlası tek transpulmoner geçişte ortadan kaldırılır (98). MAO A inhibitörleri akciğerlerde serotoninin oksidatif deaminasyonunu önler fakat pulmoner yıkım hızını etkilemez. İntraendotelyal katabolizmadan çok endotelyal hücrelere serotoninin uptake'i, serotoninin tüm pulmoner yıkımında hız kısıtlayıcı basamaktır (98).

2.4.2. Triptofan Metabolizmasında Oksidasyon (Kinürenin) Yolu

Diyetteki triptofanın yaklaşık %99'u oksidatif ya da kinürenin yolu boyunca metabolize olur (99). Kinürenin yolu, NAD gibi enzim kofaktörlerinin ve nikotinamid sentezi için gerekli olan nikotinik asidin çoğunluğunun kaynağıdır (108). Bu yolun sonunda, primer olarak karaciğerde bulunan triptofan oksijenaz enzimi aracılığı ile nikotinamid adenin dinükleotid ve su oluşur (99). Serebrovasküler olay ya da stroke'u takiben gelişen beyin hasarından tek başına hipoksi sorumlu değildir (108). Hipoksi, nöronlardan ekstraselüler mesafeye fazla miktarda glutamat salınımını tetikler. Glutamat; iyon kanallarını açan iyonotropik reseptörleri ve adenilat siklaz gibi intraselüler ileti sistemlerinde değişiklikler yapan metabotropik reseptörleri aktive eder (108). İyonotropik reseptörler; N-metil-D-aspartat (NMDA), kainik asit ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazol'ü (AMPA) içeren 3 major alt gruba ayrılır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nöronlara kalsiyum girişini artırır, destrüktif enzimlerin aktivasyonuna yol açar, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır ve kortikal nöronlarda eksitasyon yapar (108). Oksidatif triptofan katabolizmasının ara basamaklarında oluşan kinürenik asit, NMDA reseptörlerini bloke ederken, yolun NAD'den önceki ürünü olan kinolinik asit, NMDA reseptörlerini aktive eder. Kinürenik asit, bu etkisi ile kemirgenler ve

memelilerde serebral hipoksiye bağılı olarak salınan glutamatın nörodejeneratif etkisini bloke ederek nöroprotektan ve antikonvülzan etki gösterir (108). Oksidatif triptofan katabolizmasının manüplasyonu yoluyla iskemik hasar ve nöronal hipereksitabiliteye tedavi yaklaşımı geliştirilmesi olasıdır. Bu amaçla, kinürenin hidroksilaz inhibitörü olarak nikotinilalanin geliştirilmiştir (108). Kinürenin hidroksilazın inhibisyonu, endojen kinolinik asit seviyelerinde düşme ve triptofan metabolizmasında kinürenik asite doğru kayma meydana getirir (108). Oksidatif triptofan katabolizması çeşitli eksternal ve internal mekanizmalarla uyarılabilir. Örneğin; karaciğer triptofan oksidaz aktivitesi, adrenal kortizol tarafından uyarılır. Ratlarda immobilizasyon stresi geçirilmesi plazma triptofan seviyelerini %20 azaltır (109). Gönüllülere kortizol verilmesi, plazma triptofan seviyelerinde azalma ile sonuçlanır (110). Oksidatif triptofan katabolizmasının uyarımı aynı zamanda indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzimi yoluyla da meydana gelir (111). IDO aktivitesi patolojik olmayan durumlarda minimaldir. Fakat enzim, interferonlar (IFN) gibi proinflatuar sitokinler tarafından çeşitli dokularda çok kolay uyarılabilir. AIDS ve kanser gibi hastalıklarda, endojen interferon-gama (IFN- γ) oluşumu artar ve plazma triptofan seviyeleri düşer (99).

2.5. Santral Sinir Sisteminde Serotonerjik Yolakların Dağılımı

Santral sinir sisteminde serotonin içeren nöronlar yaygın bir dağılım gösterirler. Serotonin içeren yolakların çıkış noktası, beyin sapında yer alan raphe çekirdeğidir. Serotonin içeren yolaklar raphe çekirdeğinin dorsal ve medialinden tüm beyne, serebelluma ve medulla spinalise yayılırlar (100).

Her bir serotonin nöronunun serebral korteks içinde 500.000'den fazla sonlanması vardır. Serebral kortekste serotonin innervasyon yoğunluğu, noradrenalin ve dopamin yoğunluğundan daha çoktur (112). Raphe çekirdeğinden çıkan serotonin lifleri, mezensefalonun arka ucuna, interpedinküler nükleusun ardına ve kaudal medullaya kadar yayılırlar (100). Ön beyinde; korteks, hipotalamus, talamus, bazal gangliyon, substantia nigra, kaudat putamen, amigdala, hipokampus, septum, tegmentum ve mamiller cisim serotonin içeren liflerle innerve edilirler. Raphe çekirdeğinden serebelluma da uzanan lifler vardır (100). Medulla oblangatadaki serotonin içeren nöronlar medulla spinalise yayılım gösterirler. Ventrikül yüzeylerinde ve kan damarlarının çeperlerinde serotonin varlığı saptanmıştır. Ayrıca prefrontal korteks, medulla spinalis, serebellum, ön beyin tabanının arka bölümü, lateral hipotalamus ve habenular çekirdekten çıkıp raphe çekirdeğinde sonlanan nöronal

yolaklar vardır. Bu serotonin yolakları birbirinden yapısal farklılıklar gösterirler (112). Median rapheden yukarı yayılan yolaklar, hipokampus ve septuma giderler. Bu yolaklardaki aksonlar diğer bölgelerdekilere göre daha kaba, tespih gibi boğumlu ve sonlanmalarında varikoziteler gösteren yapılardır (100). Dorsal rapheden çıkanlar ise, daha çok korteks ve striatuma yayılırlar. Bu aksonlar derin ve ince yapıdadırlar ve nörotoksik amfetaminlere duyarlıdırlar (100). Raphe çekirdeğinde bulunan serotonin nöronlarının gövdeleri de özgül farmakolojik ajanlara farklı duyarlılıklar gösterirler. Örneğin, bir serotonin reseptör agonisti olan 8-hidroksi-2 tetralin'in dorsal raphede bulunan nöronların ateşlenme hızlarını, median raphede bulunan nöronlardan üç kat daha fazla baskıladığı gösterilmiştir (112). Bu araştırmalar serotonin tarafından innerve edilen bölgelerde, serotoninin neden benzer etkiler yaratmadığını açıklayabilir. Raphe çekirdeğine lokus sereleus'tan da yayılmalar vardır. Lokus sereleusta hem noradrenalin hem de serotonin içeren nöronlar bulunur (100). Lokus sereleus ile raphe çekirdeği arasında anatomik olduğu kadar bilişsel bir ilişki de vardır. Raphe çekirdeği lokus sereleus üzerinde engelleyici bir etki yaratır. Lokus sereleusta noradrenalin işlevi arttığında, raphe çekirdeğinde de serotonin işlevinin arttığı görülür (100). Öyleyse, bu iki bölgedeki serotonin ve noradrenalin, birbirlerinin dönüşümlerini etkilemektedir. Uzun süreli antidepresan tedavinin etkilerinden biri olan 'postsinaptik noradrenerjik beta reseptör sayısı ve etkinlik azalması' noradrenalin sistemine yayılan serotonin sisteminin kesik olduğu durumlarda gözlenmemektedir (113). Serotonin nöronları substantia nigra ve striatumdaki dopamin nöronlarına da yayılarak dopaminin dönüşümünü de etkiler. Substantia nigradaki serotonin nöron sonlanmalarında da dopaminerjik reseptörler vardır ve bunların serotonin salınımını etkiler (113).

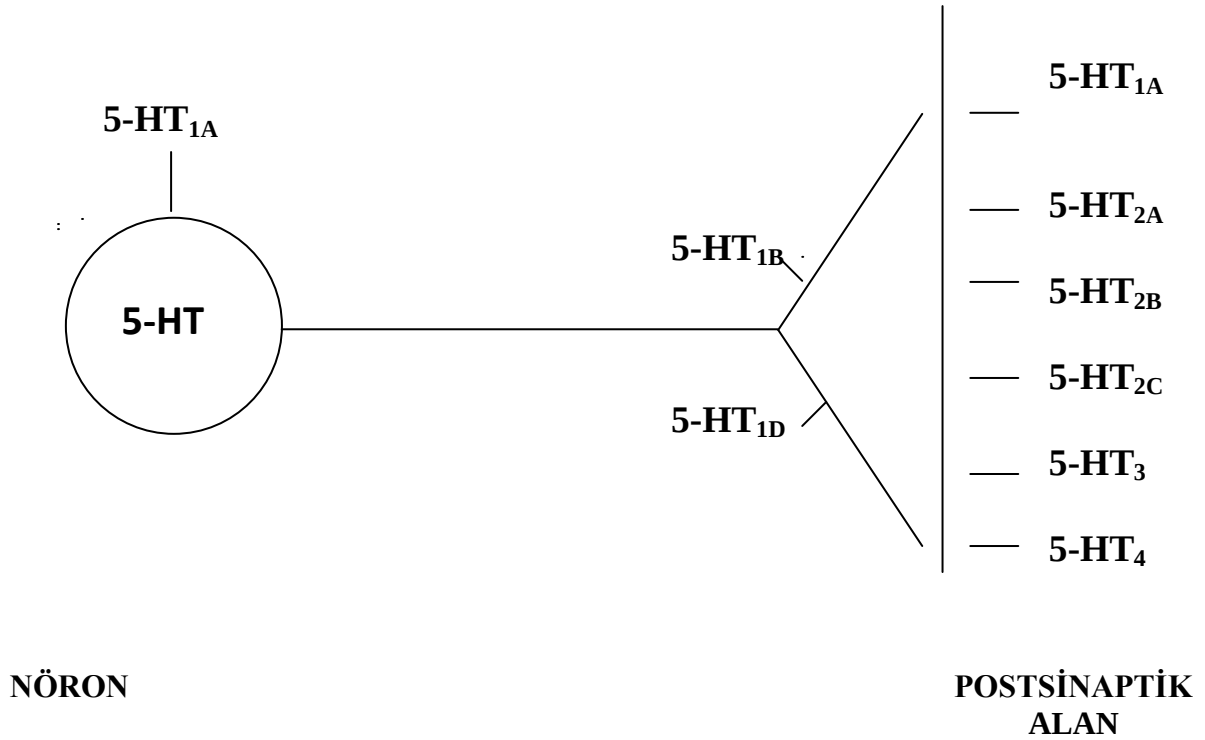
2.6. Serotonin Reseptörleri Ve Vücut Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Bugün için tanımlanmış 7 serotonin reseptör ailesi vardır (114). Bunlar hücrede oluşturdukları etkiye göre üç ana kümede toplanırlar; G protein-bağlı reseptörler, ligand-bağımlı iyon kanalları ve transporterlar (Tablo I) (114).

Tablo I: Serotonin Reseptörleri (114):

G protein bağlı reseptörler: Gi/o bağlı reseptörler: 5HT ₁ ailesi (5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{1F}), 5-HT _{5A} Gq/11 bağlı reseptörler: 5-HT2 ailesi (5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}) Gs bağlı reseptörler: 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇
Ligand-bağlı Na⁺/K⁺ kanalları: 5-HT ₃
Transporterlar 5-HT uptake bölgesi

Bu reseptör alt tipleri, nöronlar ve sinaptik alanda farklı bölgelerde yer alırlar (Şekil 4) (100).



Şekil 4: Serotonin Reseptör Alt Tiplerinin Sinaptik Alanda Yerleşimi (100).

Serotonin reseptörleri; santral sinir sisteminde vücutta birçok bölgede dağılmış halde bulunur (Tablo II, TabloIII) (115,116).

Tablo II: Serotonin Reseptörlerinin Santral Sinir Sisteminde İşlevleri Ve Dağılımı (115):

Reseptör alt tipi	Hücresel işlevi	Merkezi sinir sistemindeki dağılımı
5-HT _{1A}	Adenilat siklaz inhibisyonu	Korteks, hipokampus, raphe çekirdeği
5-HT _{1B}	Adenilat siklaz inhibisyonu	Korteks, bazal ganglionlar
5-HT _{1D}	Adenilat siklaz inhibisyonu	Bazal ganglionlar
5-HT _{1E}	Adenilat siklaz inhibisyonu	Korteks, striatum, hipotalamus
5-HT _{1F}	Adenilat siklaz inhibisyonu	Korteks, hipokampus
5-HT _{5A}	Adenilat siklaz inhibisyonu?	Korteks, hipokampus, serebellum
5-HT _{2A}	Fosfolipaz C aktivasyonu	İzokortikal bölgeler
5-HT _{2B}	Fosfolipaz C aktivasyonu	Serebellum, dorsal hipotalamus, amigdala
5-HT _{2C}	Fosfolipaz C aktivasyonu	Koroid pleksus, bazal ganglion, hipokampus, ventromedial hipotalamus
5-HT ₃	İyon kanalı	N. tractus solitarius, N. Trigeminalis, N. Vagus, amigdala, hipokampus
5-HT ₄	Adenilat siklaz aktivasyonu	Bazal ganglion, hipokampus
5-HT ₆	Adenilat siklaz aktivasyonu	Striatum, korteks
5-HT ₇	Adenilat siklaz aktivasyonu	Talamus, hipotalamus, hipokampus

Tablo III: Serotonin Reseptör Alt Tiplerinin Santral Sinir Sistemi Ve Vücuttaki İşlevleri
(116)

Reseptör	Santral sinir sistemi ve vücuttaki işlevleri
5-HT _{1A}	Anksiyete, agresyon, iştah, bağımlılık, bulantı, kusma, duygudurum, hafıza, motilite, bulantı, kusma, solunum, uyku, termoregülasyon, cinsel davranış, kan basıncı, vazokonstriksiyon, penis ereksiyonu, pupil dilatasyonu
5-HT _{1B}	Agresyon, anksiyete, öğrenme, bağımlılık, hafıza, duygudurum, cinsel davranış, pulmoner vazokonstriksiyon, penis ereksiyonu
5-HT _{1D}	Anksiyete, serebral vazokonstriksiyon
5-HT _{1E}	Hafıza
5-HT _{1F}	Kan damarlarında vazokonstriksiyon
5-HT _{2A}	Anksiyete, iştah, bağımlılık, bilişsel işlevler, hayal gücü, öğrenme, hafıza, duygudurum, algı, cinsel davranış, uyku, termoregülasyon, vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, trombosit agregasyonu
5-HT _{2B}	Aksiyete, iştah, uyku, motilite artışı, vazokonstriksiyon
5-HT _{2C}	Anksiyete, iştah, bağımlılık, duygudurum, cinsel davranış, uyku, termoregülasyon, motilite artışı, vazokonstriksiyon, penis ereksiyonu
5-HT ₃	Anksiyete, bağımlılık, bulantı, kusma, öğrenme, hafıza, motilite artışı
5-HT ₄	Anksiyete, iştah, öğrenme, hafıza, duygudurum, solunum, motilite artışı
5-HT _{5A}	Lökomotor sistem, uyku
5-HT ₆	Anksiyete, bilişsel işlevler, öğrenme, hafıza, duygudurum
5-HT ₇	Anksiyete, hafıza, duygudurum, solunum, uyku, termoregülasyon, vazokonstriksiyon

5-HT_{1A} reseptörü, vücutta en yaygın bulunan serotonin reseptörüdür (116). SSS’de yüksek oranda serebral kortekste, hipokampüste, amigdalada ve rafe çekirdeğinde, aynı

zamanda tüm gastrointestinal sistemde myenterik pleksusta bulunur. SSS’de hem presinaptik hem de postsinaptik bölgede saptanmıştır (116). Genetik olarak 5-HT_{1A} reseptörleri inaktive edilmiş farelerde, agresyonda azalma ve korkuda artma saptanmıştır (117). Yapılan bir çalışmada; şiddet içermeyen tamamlanmış intihar kurbanlarının frontal kortekslerindeki 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun, şiddet içeren intihar kurbanlarına göre daha fazla olduğu bulunmuştur (118). Alkol bağımlılığı da beyinde 5-HT_{1A} reseptörünün azalmış yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (119).

5-HT_{1B} reseptörü, SSS’de presinaptik inhibitör etkisinin yanısıra, pulmoner vazokonstriksiyon etkisiyle de bilimektedir (116). SSS’de bazal ganglionlarda ve frontal kortekste yüksek oranda bulunur (116). Bu reseptörün fonksiyonu yerleşim yerine bağlıdır. Frontal kortekste dopamin salınımını azalttığı, bazal ganglionlarda ise serotonin salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir (116).

5-HT_{1D} reseptörü, 5-HT_{1B} reseptörü ile % 63 oranda yapısal homoloji gösterir (116). Dorsal rafe çekirdeğinde otoresseptör, kalpte ise serotonin salınımının düzenleyicisi olarak rol oynar. SSS’de vazokonstriksiyona sebep olur (116,120).

5-HT_{2A} reseptörünün uyarılması, düz kaslarda kasılmaya aracılık eder. Trombosit agregasyonunda ve kapiller permeabilitede artışa neden olur (116). Adrenokortikotropin hormon, kortikosteron, oksitosin, renin ve prolaktin salınımına neden olur (121,22).

5-HT_{2B} reseptörünün aktivasyonu mide fundustaki ve sindirim sitemindeki longitudinal düz kasların kasılmasına neden olur (116). SSS’de ise serebellumda, hipotalamusta ve amigdalada tespit edilmiştir (123,124).

5-HT_{2C} reseptörü ile ilgili yeterli bilgi mevcut olmasa da antagonistleri kullanılarak yapılan çalışmalarda; SSS’de noradrenalin ve dopamin salınımında artış olduğu gösterilmiştir (125).

5-HT₃ reseptörü ligand bağımlı bir iyon kanalıdır. Antagonistlerinin kullanımı kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı önler ancak harekete bağlı bulantı ve kusmada etkisizdir (116). Yine antagonistlerinin, alkol ve madde bağımlılığının uzun süreli tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır (126).

5-HT₄ reseptörünün agonistlerinin disritmilerde, nörodejeneratif hastalıklarda ve üriner inkontinanstaki kullanılabileceği belirtilmiştir (127,128).

5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri ile ilgili yeterli bilgi henüz elde edilememiştir (116). 5-HT₅ reseptörünün yerleşim yerine bağlı olarak; depresyonda, anksiyetede, motor, öğrenme, hafıza ve beyin gelişimi gibi işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (126). 5-HT₆ reseptör antagonistlerinin anksiyete bozuklukları ile demans gibi hafıza kayıplarına neden olan hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (129). 5-HT₇ reseptör antagonistlerinin ise depresyon ve uyku bozukluğunda kullanılabileceği belirtilmiştir (116,130).

2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dizisi bilinen bir Deoksiribonükleik asit (DNA) bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün milyonlarca hatta milyarlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir. İlk olarak Kary Mullis bu tekniğe bugünkü ismini vermiş ve uygulamaya koymuştur ve bu fikri ile 1993 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmıştır. (131)

PCR;

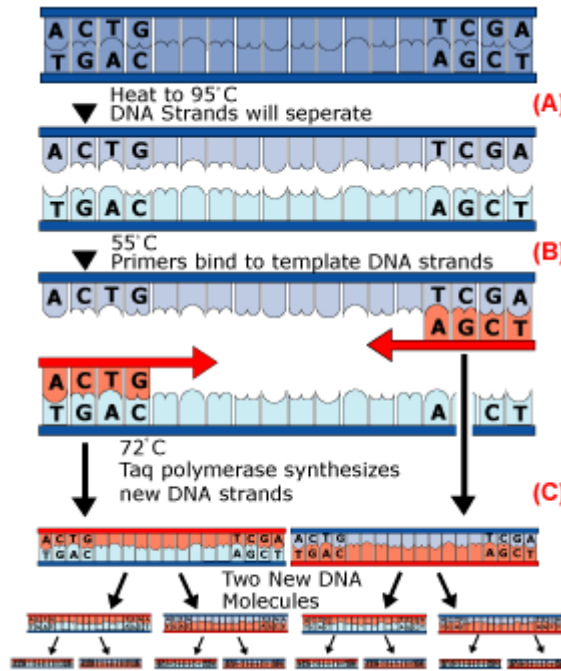
1. DNA'nın dizi analizi ve DNA haritalamasında,
2. Genetik hastalıkların teşhisinde (orak hücre anemisi, kistik fibrozis, fragile x sendromu, AIDS, lösemi v.b.)
3. DNA parmak izi analizinde,
4. İnsan genom projesindeki araştırmalarda,
5. Allellik dizi varyasyonlarının gösterilebilmesi ile doku transplantasyonu için doku tipinin belirlenmesinde,
6. Nesep tayininde,
7. Tarımda tohum saflığının belirlenmesinde,
8. Doğadaki çeşitli canlı türlerinin tanısı, türler arasındaki polimorfizmin belirlenmesinde kullanılmaktadır (131).

Polimeraz zincir reaksiyonu için;

1. Kalıp DNA molekülüne,
2. 20-25 baz çifti uzunluğunda ve kalıp zincirin 5' ve 3' uçlarındaki DNA dizilerine komplementer olan sentetik oligonükleotidlere,
3. Serbest deoksinükleotidtrifosfatlara (dNTP) (dATP, dCTP, dGTP, dTTP),
4. Taq DNA polimeraz enzimine,
5. Taq polimerazın çalışması için uygun tampon sistemine ihtiyaç vardır. tamponudur (131).

PCR'in prensibi tekrarlanan 3 basamağa dayanır (Şekil 5) (131);

1. Amplifiye edilecek DNA'nın 94 °C'de denatürasyonu,
2. Primerlerin DNA'daki hedef bölgelerle özgül hibridizasyonuna olanak verecek sıcaklıkta annealing reaksiyonu,
3. Taq DNA polimeraz enziminin en yüksek aktivite gösterdiği sıcaklık olan 72 °C'de primerlerin uzaması (Tamamlayıcı zincir sentezi).



Şekil 5: PCR Reaksiyonun Şematik Olarak Gösterilmesi

- 1. Basamak (Denatürasyon): PCR reaksiyonu içinde yer alan çift zincirli kalıp DNA'nın 95°C'de denatürasyonu (A)
- 2. Basamak (Annealing): Birbirinden ayrılmış DNA zincirlerine primerlerin 55-60 °C'de bağlanması (B)
- 3. Basamak (Extension): Taq polimeraz enziminin maksimum aktivite gösterdiği sıcaklık olan 72 °C'de yeni sentezlenen DNA zincirinin uzaması (C) (131).

Reaksiyon için ilk yıllarda Taq DNA polimerazın Klenow fragmenti kullanılırken günümüzde "Thermus aquaticus" termofilik bakterisinden izole edilen ve yüksek ısıya dayanıklı bir enzim olan Taq polimeraz enzimi kullanılmaktadır. Çünkü bu enzim 94°C'de

inkübe edildikten sonra bile aktivitesini kaybetmez. Oysa E.coli'den elde edilen DNA polimeraz I yüksek sıcaklıkta inaktif olur ve her döngüde enzimi yenilemek gerekir. Taq polimeraz yukarıdaki koşullar sağlandığında, primerin 3'-OH grubuna serbest dNTP'lerin 5'-fosfat gruplarını 3'-5' fosfodiester bağı ile kovalent olarak bağlar. Reaksiyonun özgülüğü çok iyi tanımlanmış primer oligonükleotidlerin seçilmesiyle sağlanır. Bunlar, amplifiye edilecek DNA'nın 5' ve 3' uçlarındaki bölgelere komplementer yapıda, kısa, tek zincirli sentetik oligonükleotidlerdir (132).

PCR için saf DNA kullanmaya gerek yoktur. Kaba hücre özütü, total DNA preparatı, bir damla kan ya da sperm başarılı bir PCR için başlangıç materyali olabilir. Başlangıçtaki DNA molekülü sayısı PCR'ın kaç döngü uygulanacağını belirler. 1–100 kopya DNA molekülü ile başlanıyorsa 30–45 döngü, 1.000–100.000 ile başlanıyorsa 20–30 döngü yeterlidir. Bir döngü sonucunda başlangıçta (n) olan DNA zincir sayısı (2n)'e yükselir. Döngüler arka arkaya çok kez tekrarlanırken her bir döngünün ürünü, bir sonrakinde kalıp olarak kullanıldığı için her döngüde istenen DNA segmentinin miktarı 2 katına çıkar (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; intihar girişiminde bulunan olgulardan alınan kan örneklerinde Triptofan Hidroksilaz'ı kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin varlığının saptanması sonucu, adli olayların çözümünde kullanılabilirliğinin ortaya konması amaçlanmış ve kesitsel tipte bir araştırma yapılmıştır.

Bu amaçla EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan izni takiben 2012 – 2013 yıllarında EÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı ve EÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na intihar girişimi nedeniyle başvuran 110 olgu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgulardan alınan 5 ml kan EDTA'lı tüplere konmuş, ayrıca kontrol grubundan intihar girişimi öyküsü olmayan toplam 100 gönüllüden alınan 5 ml. kan örnekleri de EDTA'lı tüplere alınarak analiz edilene kadar -80⁰C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Kontrol grubunda ise intihar girişimi öyküsü olmayan toplam 100 olgudan alınan ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu olgulara olgu rapor formlarında bulunan toplam 14 soru sorulmuş (Ek-1) ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatılmıştır (Ek-2, Ek-3). Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara olgu rapor formunda; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, aylık gelir, birlikte yaşadığı kişiler, İzmir içinde yaşayıp yaşamadıkları, kentsel veya kırsal kesimde yaşadıkları, sigara ve/veya alkol kullanıp kullanmadıkları, daha önce hastanede yatıp yatmadıkları, daha önce acil servise başvurup başvurmadıkları, sürekli ilaç kullanmalarını gerektirecek herhangi bir hastalıklarının olup olmadığı sorulmuştur. Çalışmaya 18 yaş ve üstü olgular dahil edilmiştir. Kontrol grubundan DNA ekstrakte edilemeyen ve olgu grubundan olgu rapor formunda eksikler bulunan toplam 3 olgu değerlendirilmeye alınmamıştır.

3.1. Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

EDTA'lı kan örneklerinden DNA izolasyonu, High Pure PCR Template Preparation Kiti (Roche Applied Science) kullanılarak gerçekleştirildi. Bunun için:

1. 1,5 ml lik Eppendorf tüplere 200 µl kan örneği alındı.
2. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinase K eklenerek iyice mix edildi.

3. 10 dk 72 °C’de inkübasyona bırakıldı.
4. Daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklendi ve pipetle mix edildi (DNA’ların çökmesi sağlandı).
5. Hasta sayısı kadar koleksiyon tüpü çıkartıldı ve her birine filter tüp yerleştirildi.
6. Hazırlanan bu karışım koleksiyon tüplerine aktarıldı. 8000 x g de 1 dk santrifüj edildi.
7. Koleksiyon tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni koleksiyon tüplerine alındı.
8. Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklendi. 8000x g de 1 dk santrifüj edildi.
9. Koleksiyon tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni koleksiyon tüplerine alındı.
10. Her tüpe 500 µl wash buffer eklendi. 8000x g de 1 dk santrifüj edildi.
11. Koleksiyon tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni koleksiyon tüplerine alındı.
12. Her tüpe 500 µl wash buffer eklendi. 8000x g de 1 dk santrifüj edildi.
13. Koleksiyon tüplerindeki sıvı döküldü ve tekrar 13000 x g de 10 saniye spin yapıldı.
14. Koleksiyon tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5ml lik Eppendorflara alındı.
15. Her tüpe önceden Eppendorflara bölünerek hazırlanmış ve 72°C’de bekleyen elution bufferdan 200 µl eklendi.
16. 8000x g de 1 dk santrifüj yapıldı.
17. Filtreli tüpler atıldı ve DNA ‘lar Eppendorflara alındı.
18. Elde edilen DNA örnekleri gerekli analizler yapılana kadar -80°C’lik derin dondurucuda saklandı.

Tek Örnek İçin PCR Karışımının Hazırlanması

PCR master miksi, primerlerin her biri kuyucuk başına 0,5 pmol/ul(uM) olacak şekilde, probe konsantrasyonları 0,15 pmol/ul(uM) olacak şekilde, Mg⁺² konsantrasyonu 3mM olacak şekilde, LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe (Cat no:12239272001) enzim miksi x konsantrasyonda olacak şekilde ve son reaksiyon hacmimiz 20 ul olacak şekilde ayarlandı.

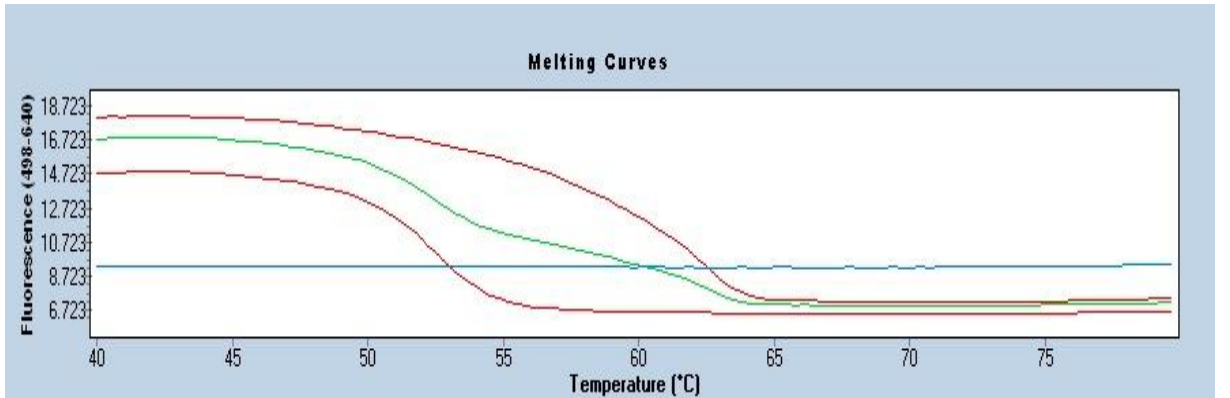
3.2. Triptofan Hidroksilaz A218C Polimorfizminin Real-Time PCR Yöntemi Melting Curve Analizi ile Araştırılması

Realtime PCR (RT-PCR) primerleri Hu A218C Forward: GAA GCA TTT AGA ATG GTA CCTGG ve Hu A218C Reverse: GAT GCA ACA TTT GCA TAC ATT TACT ve Florasan Labeled probe: TTA GGT GCT AGC TGC TAT TCT Anchor Probe: AGC ATA GGG AAT GTA ACA CTG AAA AAA AT olarak Genmar LAB. bünyesinde dizayn edilip

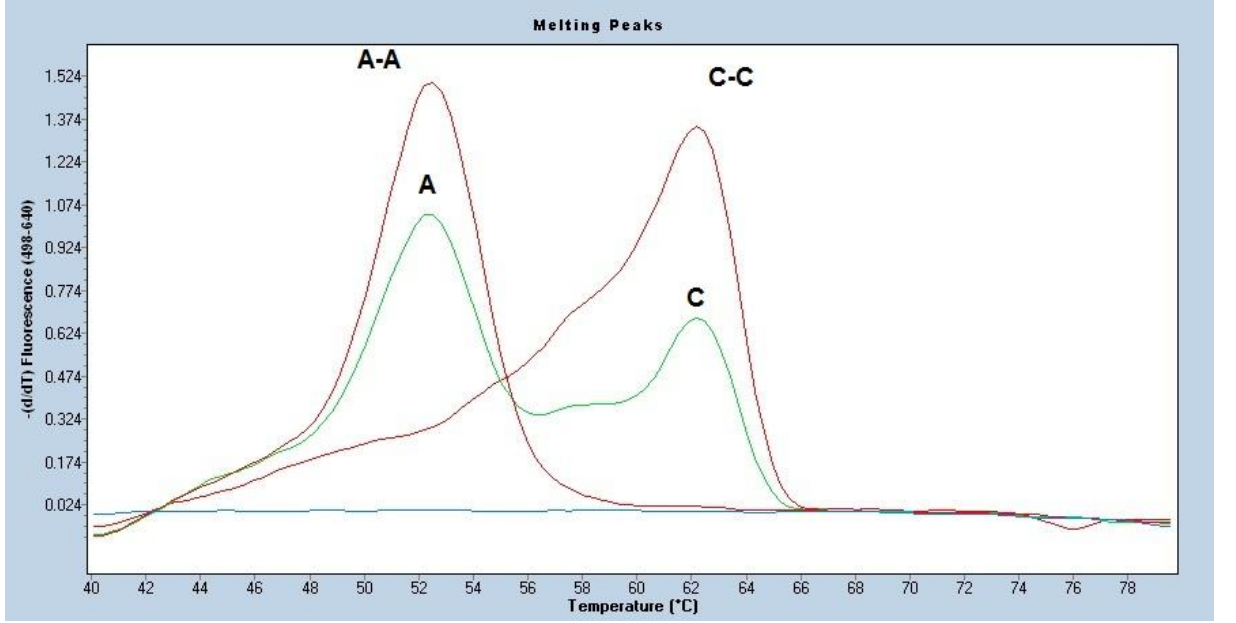
temin edildi. Primer ve probelar Oligo 7 Software’i kullanılarak yapıldı. Kontrolü NCBI Blast yazılımı ile gerçekleştirildi.

LightCycler protokolün’de Hotstart bir enzim kullanıldığı için 95⁰C’de 10 dakikalık bir pre-inkubasyon (Faststart) ardından 45 siklus olacak şekilde 95⁰C’de 15 saniye 53⁰C’de 10 saniye 72⁰C’de 10 saniye amplifikasyon programı uygulandı. 60⁰C’de florimetrik bir tek (single) okuma yaptırıldı. Ardından 1 siklus 95⁰C’de 0 saniye 40⁰C’de 30 saniye ve 95⁰C’de 0 saniye derece başına 3 okuma olacak şekilde sürekli floresan okuma (continuous) yaptırıldı. Son olarak da cihazı koruma amaçlı soğutma 40⁰C’de 30 saniye bekletildi.

Analiz, melting değerleri karşılaştırılarak yapıldı (Şekil 6). Hybridizasyon probu yöntemi ile mutasyon analizi yapıldı. DNA ile örneklerin melting sonuçları karşılaştırılarak C nukleotidi ve A nukleotidi olduğuna karar verildi. Probumuz C nukleotidi spesifik olduğu için yüksek derecede pik verenler bizim C nukleotidine sahip bireylerimiz, düşük pike sahip örnekler ise A nukleotidine sahip bireyler olarak isimlendirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 6: RT-PCR Melting Curve değerleri karşılaştırılarak yapılan analiz.



Şekil 7: Melting Curve değerlerinin zamana karşı negatif türevlerinin hesaplanarak allellerin saptanması.

Elde edilen sonuçlarda genotip ve haplotip analizi verileri SPSS for Windows 11,5 analiz programına aktarılmıştır. İstatistiksel analizler için Chi Square Test kullanılmış ve sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. Belirtilen ortalama değerler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan intihar girişiminde bulunan 109 olgu ile kontrol grubunda bulunan 98 gönüllü Triptofan Hidroksilazı kodlayan genler açısından ayrı ayrı incelenmiştir.

Kontrol grubundan DNA ekstrakte edilemeyen 2 kişi ve olgu grubundan rapor formunda eksikler bulunan 1 kişi değerlendirilmeye alınmamıştır.

İntihar girişiminde bulunan 109 olgunun 73'ü (%67) kadın, 36'sı (%33) erkektir. Kontrol grubundaki 98 kişide ise erkeklerin sayısı 48 (%49), kadınların sayısı ise; 50 (%51) dir (Tablo IV).

Tablo IV: Olgu ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Olgu grubu	Kontrol grubu
Erkek	36 (%33)	50 (%51)
Kadın	73 (%67)	48 (%49)
Toplam	109 (%100)	98 (%100)

Olgu grubu 18 – 68 yaşları arasında olup yaş ortalaması 33.64 ± 11.393 iken, kontrol grubunun en küçüğü 18 ve en büyüğü 67 yaşında olup yaş ortalaması 36.56 ± 13.737 'dir. Olgu grubunda en sık görülen yaş aralığı, 45 olgu ile (%41,3) 26-35 yaş aralığıdır. Bunu 27 olgu ile (%24,8) 18-25 yaş aralığı izlemektedir (Tablo V). En az görülen yaş aralığı ise 66 yaş ve üstündeki yaş grubudur. Yine olgu grubuna cinsiyet açısından bakıldığında her iki cinsiyette de 26-35 yaş aralığı ağırlıklı olduğu görüldü (Tablo VI).

Tablo V: Olgu Grubu ile Kontrol Grubunun Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
18-25	27	% 24.8	28	% 28.6
26-35	45	% 41.3	27	% 27.6
36-45	20	% 18.3	18	% 18.4
46-55	10	% 9.2	11	% 11.2
56-65	6	% 5.5	12	% 12.2
66 yaş ve üstü	1	% 0.9	2	% 2
Toplam	109	% 100	98	% 100

Tablo VI: Olgu Grubunun Yaş Aralığı ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Erkek		Kadın	
	n	%	n	%
18-25	7	% 19.4	20	% 27.4
26-35	14	% 38.9	31	% 42.5
36-45	9	% 25	11	% 15.1
46-55	4	% 11.1	6	% 8.2
56-64	1	% 2.8	5	% 6.8
65 üstü	1	% 2.8	0	% 0
Toplam	36	% 100	73	% 100

Grupların medeni durumları incelendiğinde; olgu grubunda 38 bekar (%34,9), 62 evli (%56.9) ve 9 boşanmış birey (%8.3) bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise; bekar birey sayısı 33 (%33.7), evli birey sayısı 64 (%65.3), boşanmış birey sayısı 1 (% 1) olarak saptanmıştır (Tablo VII).

Tablo VII: Olgu ve Kontrol Grubunun Medeni Durumları

Medeni hal	Olgu Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Bekar	38	% 34,9	33	% 33,7
Evli	62	% 56,9	64	% 65,3
Boşanmış	9	% 8,3	1	% 1
Toplam	109	% 100	98	% 100

Eğitim düzeyi açısından incelendiğinde; olgu grubundaki bireylerin eğitim düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo VIII).

Tablo VIII: Olgu Ve Kontrol Grubunun Eğitim Seviyesine Göre Dağılımı

Eğitim seviyesi	Olgu		Kontrol	
	n	%	n	%
Okur-yazar değil	3	% 2.8	0	% 0
İlköğretim	43	% 38.5	18	% 18.4
Lise	35	% 32.1	27	% 27.6
Üniversite	29	% 26.6	53	% 54.1
Toplam	109	% 100	98	% 100

Gruplara aylık gelir düzeylerinin nasıl olduğu sorulduğunda; olgu grubunun, gelir düzeyini daha çok ‘idare ediyorum’ ve ‘yetersiz’ olarak, kontrol grubunun ise, daha çok ‘idare ediyorum’ ve ‘yeterli’ olarak cevap verdiği saptanmıştır (Tablo IX).

Tablo IX: Olgu Ve Kontrol Grubunun Gelir Düzeyi Dağılımları

Gelir Düzeyi	Olgu Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Çok yetersiz	21	% 19,3	6	% 6,1
Yetersiz	37	% 33,9	8	% 8,2
İdare ediyor	37	% 33,9	60	% 61,2
Yeterli	14	% 12,8	22	% 22,4
Çok yeterli	0	% 0,0	2	% 2
Toplam	109	% 100	98	% 100

Alkol kullanımı açısından bakıldığında; her iki grupta da olguların bir haftada hiç veya haftada 1 birimden az alkol tüketen gruptan olduğu saptanmıştır (Bir birim alkol: Bir şişe veya kutu bira=Bir bardak şarap=Bir kadeh yüksek alkollü içecek). Olguların arasında sigara içenlerin sigara paket yılı ortalaması 13.15 ± 9.81 'dir. Kontrol grubu içindeki sigara içenlerin sigara paket yılı ortalaması 14.13 ± 11.93 'tür.

Her iki grup açısından da kentsel bölgede yerleşme oranı (%95.7), kırsal bölgede yerleşme oranına (%4.3) göre çok yüksek bulunmuştur.

Gruplar birlikte yaşadığı kişi/kişiler açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta da aile yanında yaşayanlar en büyük çoğunluğu oluşturmuştur. İntihar girişiminde bulunma oranının yalnız yaşayanlarda fazla olduğu görülmüş ve bu durum anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo X).

Tablo X: Olgu Ve Kontrol Grubunun Birlikte Yaşadıkları Kişilere Göre Dağılımı

	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
Yalnız yaşayanlar	12	% 11	3	% 3,06
Başkasıyla birlikte yaşayanlar (aile, arkadaş, akraba vb)	97	% 89	95	% 96,94
Toplam	109	% 100	98	% 100

Olgu grubunda kullanılan intihar yöntemleri arasında ilaç intoksikasyonu 98 vaka ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu 6 vaka ile ası izlemektedir (Tablo XI).

Tablo XI: Olgu Grubunda İntihar Yöntemlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

İntihar yöntemi	Erkek		Kadın	
	n	%	n	%
İlaç intoksikasyonu	30	(%83,3)	68	(%93,2)
Bilekleri kesme	0	(%0)	2	(%2,7)
Ası	5	(%13,9)	1	(%1,4)
Yüksekten atlama	1	(%2,7)	0	(%0)
Diğer(araçtan atlama, yakma vb.)	0	(%0)	2	(%2,7)
Toplam	36	(%100)	73	(%100)

Triptofan Hidroksilaz genotipi açısından karşılaştırılması yapılan olgu grubunda; 32 CC genotipi, 53 AC genotipi, 24 AA genotipine rastlanmıştır. Kontrol grubunda ise; CC genotipi 42, AC genotipi 42 ve AA genotipi 14 kişide saptanmıştır. Genotip açısından her iki grup arasında ki kare testi uygulandığında; olgu grubunda AA genotipi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII: Olgu Ve Kontrol Grubunun Triptofan Hidroksilaz Genotipi Açısından Karşılaştırılması

Triptofan hidroksilaz	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
CC genotipi	32	% 29,36	42	% 42,85
CA genotipi	53	% 48,62	42	% 42,85
AA genotipi	24	% 22,02	14	% 14,28
Toplam	109	% 100	98	% 100
Lineer Ki-kare* = 4.532 p<0.05				

* Yapılan parametrik Ki-kare test dört gözlü olmadığından lineer Ki-Kare değeri dikkate alınmıştır.

Kadınlarda, olgu ve kontrol gruplarında Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Kadınlarda; Olgu Ve Kontrol Grubunda Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin Dağılımı

TPH Genotipleri	Olgu grubu		Kontrol grubu		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	14	% 18.66	4	% 8.3	18	% 14.9
AC	34	% 46.57	25	% 52	59	% 48.7
CC	25	% 34.24	19	% 39.58	44	% 36.4
Toplam	73	%100	48	% 100	121	% 100
Lineer Ki-kare = 1.613 $p>0.05$						

* Yapılan parametrik Ki-kare test dört gözlü olmadığından lineer Ki-Kare değeri dikkate alınmıştır.

Erkeklerde; olgu ve kontrol grubunda Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Erkeklerde, Olgu Ve Kontrol Grubunda Triptofan Hidroksilaz Genotiplerinin Dağılımı

Erkeklerde TPH Genotipleri	Olgu grubu		Kontrol grubu		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	10	% 27.8	10	% 20	20	% 23.2
AC	19	% 52.8	17	% 34	36	% 41.9
CC	7	% 19.8	23	% 46	30	% 34.9
Toplam	36	% 100	50	% 100	86	% 100
Eğimde Ki-kare	4.294	$p<0.05$				

* Yapılan parametrik Ki-kare test dört gözlü olmadığından lineer Ki-Kare değeri dikkate alınmıştır.

Cinsiyetler göz önüne alınarak yapılan analizde; erkeklerin kontrol grubunda olgu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CC sayısında artış saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak kadın bireyler için bu durum geçerli değildir.

Olgulara Triptofan Hidroksilaz allel frekansları açısından bakıldığında; olgu grubunda C alleli sayısı 117, A alleli sayısı 101'dir. Kontrol grubunda ise C alleli 126, A alleli sayısı 70'tir. Olgu ve kontrol grubundaki A alleli sayısındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda C allelinin A alleleline göre daha yoğun olduğu, olgu grubunda ise A ve C allellerinin birbirlerine daha yakın sayıda olduğu gözlenmektedir (Tablo XV).

Tablo XV: Olgu Ve Kontrol Grubunun Triptofan Hidroksilaz Allel Frekansı Açısından Karşılaştırılması

Triptofan Hidrosilaz Allel Frekansı	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
C allel	117	% 53,66	126	% 64,28
A allel	101	% 46,34	70	% 35,71
Toplam	218	% 100	196	% 100
Odds ratio:1.5538		$p<0.05$		

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan toplam 109 intihar olgusu Triptofan Hidroksilazı kodlayan genler açısından ayrı ayrı incelenmiş ve daha önce intihar girişiminde bulunmamış 98 kontrol grubu olgu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz demografik veriler yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; Yiğit ve arkadaşlarının 2006-2007 yılları arasında acil servise başvuran 90 intihar girişimi olgusu üzerinde yaptığı çalışmada olguların 65'inin kadın (%72), 25'inin erkek (%28) olduğu, yaş gruplarına göre bakıldığında en çok başvurunun 16-24 yaş grubunda olduğunun (%57) tespit edildiği bildirilmiştir (133). Sayıl ve arkadaşlarının 1990 yılı içinde Ankara'da tüm acil servislere intihar girişimi nedeniyle yapılan başvuruların retrospektif olarak incelediği çalışmada; 1901 olgunun saptandığı, 15 olgunun cinsiyetinin belirlenemediği, cinsiyeti belirlenen olguların 645'inin erkek, 1241'inin kadın olduğu, yaş faktörüne bakıldığında, 15-24 (% 57.5) ve 25-34 (% 21.5) olmak üzere iki farklı yaş grubunda yükselme görüldüğü bildirilmiştir (134). Arslan ve arkadaşlarının 2008 Ocak ile 2008 Eylül ayları arasında intihar girişiminde bulunan 81 olguyu içeren çalışmasında; olguların 66'sının (%81.48) kadın olduğu, %76.54'ünün 13-24 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (135). Sengül ve arkadaşlarının 01.01.2007-01.01.2008 tarihleri arasında acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran ve psikiyatri polikliniğine başvuran 432 olgunun geriye dönük olarak incelendiği çalışmalarında; olguların 332'sinin (%77) kadın, 100'ünün (%23) erkek olduğu, olgular yaş gruplarına göre incelediğinde intihar girişimlerinin 233'ü (%54) 15-24 yaş grubunda olduğu, sıklık sırasına göre her iki cinsiyette de 15-24 yaş grubunun birinci, 25-34 yaş grubunun ikinci, 35-49 yaş grubunun üçüncü sırada olduğunun saptandığı bildirilmiştir (136). Köse ve arkadaşlarının 2009 yılında Acil Servise intihar girişimi nedeniyle başvuran ve psikososyal destek biriminde “ İntihar girişimleri geri bildirim formu” kaydı olan 15 yaş üstü 112 olgunun geriye dönük olarak incelediği çalışmada, olguların 92'sinin kadın (%82.2), 20'sinin erkek (%17.8) olduğu, intihar girişimlerinin en sık 15-24 yaş arasında olduğu (%71.4) belirtilmiştir (137). Şevik ve arkadaşlarının Haziran 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında intihar girişimleri nedeniyle kriz müdahale birimine başvuran ve psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiş olan 193 olgu üzerinde yaptığı çalışmada; olguların 150'sinin (%78) kadın, 43'ünün (%22) erkek olduğu belirtilmiştir (138). Abbar ve arkadaşlarının yaptığı 231 intihar girişimi olgusunu içeren bir diğer çalışmada; kadınların, tüm intihar girişiminde bulunan olgulara göre oranının yarından biraz fazla olduğu (54.5%) belirtilmiştir

(139).Elisei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Haziran 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında intihar girişiminde bulunan ve acil servise başvuran 111 olgunun 81'inin (73%) kadın, 30'unun (27%) ise erkek olduğu, olguların yaş ortalamasının 42.95 ± 14.76 olduğu bildirilmiştir (140). Lee ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; Ocak 2007 - Aralık 2009 tarihleri arasında hastaneye başvuran 2996 intihar girişimi vakası cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek/kadın oranının 1 : 1.38 (1259 erkek, 1737 kadın) olduğu, ortalama yaşın 41.29 ± 17.61 olduğu belirtilmiştir (141).

Ono ve arkadaşlarının 132 sonuçlanmış intihar vakası ve 132 kontrol vakası üzerinde yaptığı çalışmada; her iki grupta 90 (% 68.2) erkek, 42 (% 31.8) kadın bulunmaktadır. İntihar grubunun yaş ortalaması 48.3 ± 18.0 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 47.2 ± 15.7 'dir (142). Du'nun 24 intihar vakası ve 31 ani ölüm vakası üzerinde yaptığı bir çalışmada, intihar grubunun yaş ortalaması 45.5 ± 2.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50.7 ± 2.3 olarak belirtilmiştir (143). Du'nun 35 intihar vakası ve 84 ani ölüm vakası üzerinde yaptığı bir başka çalışmada; intihar vakalarının 27'sinin (% 77.1) erkek, 8'inin (% 22.9) kadın, kontrol vakalarının 60'ının (% 71.4) erkek, 24'ünün (% 28.6) kadın olduğu, intihar grubunun yaş ortalamasının 47.7 ± 14.6 , kontrol grubunun yaş ortalamasının 56.6 ± 12.8 olduğu belirtilmiştir (144).

Mann'ın 82 intihar vakası ve 138 kontrol vakası üzerinde yaptığı çalışmada, intihar vakalarının 61'inin (% 74.4) erkek, 21'inin (% 25.6) kadın, kontrol vakalarının 107'sinin (% 77.5) erkek, 31'inin (% 24.5) kadın olduğu, intihar grubunun yaş ortalamasının 43.0 ± 20.0 , kontrol grubunun yaş ortalamasının ise 42.0 ± 16.0 olduğu belirtilmiştir (64). Hranilovic'in 135 tamamlanmış intihar vakası ve 299 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, intihar vakalarının 102'sinin (% 75.5) erkek, 33'ünün (% 24.5) kadın, kontrol vakalarının 283'ünün (% 94.6) erkek, 16'sının (% 5.4) kadın olduğu, intihar grubunun yaş ortalamasının 51.0 ± 19.0 , kontrol grubunun yaş ortalamasının ise 41.0 ± 12.0 olduğu belirtilmiştir (145).

Bu konuda daha önce yapılmış birçok çalışmada yaş grubu ve cinsiyet ile ilgili elde edilen bulgular, çalışmamızdaki bulgularla benzer özellikler göstermektedir. İntihar girişimleri, cinsiyet açısından kadınlarda erkeklerden daha fazla, ancak tamamlanmış intiharlarda ise ölüm oranının erkelerde kadınlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Özellikle ileri yaştaki erkeklerde intihar girişimi sonrası ölüm riskinin arttığı, dolayısıyla bu konuda kadınlara göre daha kararlı oldukları düşünülmüştür.

Çalışmamızda, gruplara medeni durum yönünden bakıldığında; her iki grupta da evli birey sayısının daha fazla olduğu saptanmakla birlikte, yalnız yaşayanlarda intihar girişiminde bulunma oranı, başka biriyle yaşayanlara göre (aile, arkadaş vb.) anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Benzer verilerin değerlendirildiği diğer çalışmalara bakıldığında; Sayıl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; olguların % 39.61'inin evli, % 58.44'ünün bekar ve % 1.95'inin dul olarak saptandığı (134), diğer bir çalışmada ise; intihar girişiminde bulunan olguların %32'sinin evli, %55'inin bekâr, %6'sının boşanmış veya dul olduğu, %66'sının ailesiyle birlikte yaşadığı belirtilmiştir (133). Bir diğer çalışmada; çalışma kapsamındaki olguların %39.3'ünün evli, %57.1'inin bekar olduğu bildirilmiştir (137). Elisei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; intihar girişiminde bulunan olguların %40,5'inin bekar, %33.3'ünün evli, %14.4'ünün boşanmış olduğu, %8.1'inin ise medeni halinin bilinmediği belirtilmiştir (140). Sengül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında; medeni duruma göre intihar girişimlerinin kadınlarda evli olanlarda, erkeklerde bekâr olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (136).

Çalışmaların tümü incelendiğinde; bekar olma durumu ve yalnız yaşamının intihar davranışını tetiklediği, bununla birlikte aile ile birlikte yaşayan veya sosyal desteği olan kişilerin intihar girişiminde daha az bulunmasının nedeni olarak yaşadığı problemlerle başetme konusunda daha başarılı oldukları düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplar eğitim düzeyi açısından incelendiğinde; olgu grubunun eğitim düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Olgu grubu ve kontrol grubunun gelir düzeyine bakıldığında her iki grubun da gelir düzeyinin yeterli düzeyin altında yoğunlaştığı görülmektedir.

Ekici ve arkadaşlarının, daha önceden psikiyatri servisinde tedavi gördüğü belirlenen ve intihar ederek hayatına son vermiş olan 48 olgu ile yine psikiyatri servisinde tedavi görmüş olan ve intihar öyküsü olmayan 45 kontrol olgusunu içeren ve intihar riskini arttıran psikososyal etmenlerin araştırıldığı çalışmalarında; mesleki durum dağılımında intihar ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da dikkat çekici olarak her iki grupta da işsizlerin oranının belirgin olarak fazla olduğu, intihar grubundaki işsizlerin oranının kontrol grubundan daha fazla olduğu bildirilmiştir (25). Arslan ve arkadaşlarının

çalışmasında; olguların eğitim durumları incelendiğinde; %55.55'inin ilköğretim, %37.03'ünün lise, %4.94'ünün yüksekokul eğitimi olduklarını, %2.47'sinin okuryazar olmadıklarını beyan ettikleri belirtilmiştir (135). Sengül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında; kadınların %61,1'inin, erkeklerin ise %69'unun ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (136). Yiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; gelir düzeylerine bakıldığında intihar girişimi nedeniyle acil servise başvuran olguların çoğunluğunun çalışmayan ve alt gelir grubunda olduğu (%59), eğitim durumuna göre olguların %26'sının ilköğretim (ilkokul ve ortaokul) mezunu iken, %42'sinin lise mezunu, %15'inin ise yüksekokul mezunu veya öğrencisi olduğu bildirilmiştir (133). Köse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; olguların eğitim durumları incelendiğinde; %41.2'sinin ilköğretim mezunu, %26.8'inin lise mezunu ve %6.2'sinin üniversite mezunu olduğu, %8.9'unun ise okuryazar olmadığı, iş durumları incelendiğinde; büyük çoğunluğunu ev hanımları oluşturduğu (%34.9), öğrenciler ve çalışmayanların oranının ise sırasıyla %24.1 ve %26.8 olduğu belirtilmiştir (137). Görüldüğü üzere eğitim düzeyi intihar davranışı açısından önemli bir faktör olarak görünmektedir. Eğitim düzeyi düştükçe bu davranışın arttığı benzer çalışmalarda da görülmektedir. Ancak gelir düzeyi açısından anlamlı bir çıkarım yapmak mümkün görünmemektedir.

Alkol ve sigara kullanımı açısından bakıldığında; her iki grupta da alkol kullanımının en çok hiç veya haftada 1'den az olduğu saptanmıştır. Olguların arasında sigara içenlerin sigara paket yılı ortalaması 13.15 ± 9.81 'dir. Kontrol grubu içindeki sigara içenlerin sigara paket yılı ortalaması 14.13 ± 11.93 'tür. Her iki grup açısından da kentsel bölgede yerleşme oranı (%95.7), kırsal bölgede yerleşme oranına (%4.3) göre çok yüksek bulunmuştur.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; intihar girişiminde bulunan olgularda % 51.2 oranında alkol tüketimi olduğu bildirilmiştir (141). Sengül ve arkadaşlarının çalışmasında; ikametgâh olarak merkezde yaşayanlarda intihar girişim oranının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (136).

Eğitim durumları, sigara ve alkol bağımlılığı, yerleşim yeri, meslek, gelir düzeyi, yalnız yaşayıp yaşamadıkları göz önüne alındığında; çalışmamız bulguları ve diğer çalışmalar arasında küçük farklar olsa da birbirlerine yakın sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir.

Çalışmamızda kullanılan intihar yöntemleri arasında ilaç intoksikasyonları 98 vaka ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu 6 vaka ile ası izlemektedir. Sayıl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kadın ve erkek için ilaç alma veya kendini zehirleme yöntemi % 88.21 ile ilk sırayı alırken ikinci sırayı kesi (damar açma, boğazlama gibi kesici delici aletlerin kullanıldığı yöntemler) yönteminin oluşturduğu bildirilmiştir. Kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında, erkeklerin kadınlara oranla bir intihar girişim yöntemi olarak kesiyi daha fazla tercih ettikleri belirtilmiştir (134). Köse ve arkadaşları kendi yaptıkları çalışmada; intihar girişiminde bulunan olgularda her iki cinsiyette de en sık kullanılan intihar yönteminin ilaç alımı olduğunu bildirilmişlerdir (137). Yiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; intihar girişiminde bulunan olguların çoğunluğunun ilaçla kendini zehirleme yoluyla intihar girişiminde bulunduğu tespit edildiği (%88) belirtilmiştir (133). Şevik ve arkadaşları çalışmalarında; intihar girişimlerinin %79'unun ilaç olarak yapıldığını belirtmişlerdir (138).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; intihar girişiminde bulunan olgularda intihar yöntemleri arasında en çok ilaç intoksikasyonlarının olduğu belirtilmiştir (141).

Elisei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; olguların %53,2'sinde ilaç intoksikasyonu, %9.9'unda kendine zarar verme (otolezyon) saptandığı, %2.7'sinde yüksekten atlama, %1.8'inde zehirlenme, %0.9'unda ise ası izlendiği bildirilmiştir (140).

Tüm çalışmalara bakıldığında; ölümle sonuçlanmamış intihar girişimlerinde, ilaç intoksikasyonunun öne çıktığı görülmektedir. Bunun sebepleri arasında; ilaçlara ve toksik maddelere kolay ulaşılması, kolay uygulanabilir olması, travmatik olmaması ve intiharı gerçekleştiren kişiye imdat çağrısında bulunabilmesi için zaman tanıyan bir yöntem olması sayılabilir.

Ölümle sonuçlanmış intihar girişimleri ile ilgili çalışmalarda ise; Du'nun yaptığı iki ayrı çalışmada; tamamlanmış intihar vakalarının kullandıkları intihar yöntemleri arasında ası ilk sırada yer almakta, bunu sırasıyla ilaç intoksikasyonları, yüksekten düşmeler ve karbonmonoksit zehirlenmeleri izlemektedir (143,144). Zalsman'ın intihar girişimi olan psikiyatrik bozukluklu hastalar üzerinde yaptığı 2 çalışmada da kullanılan intihar yöntemleri arasında ilk sırayı ilaç intoksikasyonları almış, bunu yüksekten düşmeler izlemiş ve asılar, ven kesileri, zehir içme ve suda boğulmalar yer almıştır (146,147).

Tamamlanmış intiharlara bakıldığında ise; ası ilk sırayı almaktadır. TÜİK verilerine göre de ası dünyadaki diğer istatistiksel verilerle paralel olarak ilk sırayı almaktadır (3).

Çalışmamızda; Triptofan Hidroksilaz genotipi açısından karşılaştırılması yapılan olgu grubunda; 32 CC genotipi, 53 AC genotipi, 24 AA genotipine rastlanmıştır. Kontrol grubunda ise; CC genotipi 42, AC genotipi 42 ve AA genotipi 14 kişide saptanmıştır. Genotip açısından her iki grup arasında ki-kare testi uygulandığında; olgu grubunda AA genotipi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Tsai'nin 151 affektif bozukluk tanılı olgu ve 200 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada; intihar girişimi hikayesi olan vakalarda AA genotipinin daha sık olarak görüldüğünü bildirmiştir (148). Galfalvy ve arkadaşlarının, 343 affektif bozukluk tanılı olgunun 1 yıllık takibinin yapıldığı çalışmalarında; AA genotipine sahip olan olguların geçmişlerinde ciddi intihar girişiminde bulunmuş olma ve 1 yıl içerisinde tekrar intihar girişiminde bulunma sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (149). Ono ve arkadaşlarının tamamlanmış intihar olgularının Triptofan Hidroksilaz polimorfizmi açısından ve beyin örneklerinde TPH enzim aktivite ölçümü ve 5HT_{2a} reseptör yoğunluğu açısından yaptıkları çalışmada; AA genotipine sahip olan olguların, yüksek TPH immunreaksiyon gösterdiği ve düşük 5HT_{2a} reseptör yoğunluğuna sahip oldukları bildirilmiştir (150).

Yoon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; intihar girişimi hikayesi olan major depresyon tanılı 191 olgu ile 193 sağlıklı kontrol vakası karşılaştırılmış, Triptofan Hidroksilaz genotiplerine ve allellere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (151). Kunugi, Mergen ve Souery yaptıkları çalışmalarda; intihar girişimi hikayesi olan hastalarla kontrol vakalarını karşılaştırmışlar, Triptofan Hidroksilaz genotiplerine ve allellere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır ($p>0.05$) (152,153,154). Bellivier yaptığı çalışmada, intihar girişimi hikayesi olan bipolar hastalarla, intihar girişimi hikayesi olmayan bipolar hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış, her iki grupta Triptofan Hidroksilaz genotiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamıştır ($p>0.05$) (155).

Paik yaptığı çalışmada; şizofrenik hastalar ve normal kontroller arasında Triptofan Hidroksilaz genotip ve allel dağılımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamıştır ($p>0.05$). Ancak şizofrenik hastalar arasında intihar girişimi olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında; Triptofan Hidroksilaz genotiplerinin dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$). İntihar girişimi hikayesi, CC genotipi olan vakalarda daha sık olarak görülmektedir. Aynı zamanda C allelinin frekansı, intihar girişimi olan

şizofrenik hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (156). Hong yaptığı çalışmada; Triptofan Hidroksilaz genotip ve allel dağılımlarının şizofrenik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğunu bulmuştur ($p<0.05$) (157). A alleleline sahip vakaların şizofrenik bozukluklar yönünden yüksek riske sahip oldukları ve Triptofan Hidroksilaz CC genotipinin intihar girişimi olan şizofrenik hastalarda daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir (157). Abbar yaptığı çalışmada; şiddet içeren intihar girişimi hikayesi olanlarla şiddet içermeyen intihar girişimi hikayesi olanları karşılaştırmış, Triptofan Hidroksilaz genotiplerinin dağılımı açısından istatistiksel fark saptamıştır ($p<0.05$) (139). Şiddet içeren intihar girişimi olanlarda AA genotipi daha sık olarak görülmektedir. Aynı zamanda A allelinin frekansı, şiddet içeren intihar girişimi olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (139).

Du, Faludi, Turecki ve Ono yaptıkları çalışmalarda; intihar sonucu ölmüş vakalarla kontrol vakalarını karşılaştırmışlar, intihar ve kontrol vakaları arasında Triptofan Hidroksilaz genotiplerine ve allellerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır ($p>0.05$) (87,142,144,158,159). Benzer şekilde Furlong ve Souery yaptıkları çalışmalarda; intihar girişimi öyküsü ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalar ile kontrol vakalarını karşılaştırmışlar, hasta ve kontrol vakaları arasında Triptofan Hidroksilaz genotiplerine ve allellerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır ($p>0.05$) (154,160).

Koçak ve arkadaşlarının 111 tamamlanmış intihar olgusu ile 83 kontrol grubunu içeren çalışmalarında; intihar olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde AC sayısında artış saptandığı ($p<0.05$), ayrıca cinsiyetler göz önüne alınarak yapılan analizde kadın cinsiyetine sahip olan bireylerde bu farkın belirginleştiği bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda ise tamamlanmamış intihar olgularında erkeklerde anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmalara genotip ve allel frekansları açısından bakıldığında; A alleli ve AA genotipinin özellikle şizofreni ve şiddet içeren intihar vakalarında da öne çıktığı görülmektedir. Tsai'nin çalışması bu çalışmalar arasında bizim çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, bu konuda yapılan birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Bunun nedeni, çalışılan grupların homojen olmaması ya da olgu sayılarının az olması olarak düşünülebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda triptofan hidroksilaz genotipi açısından intihar girişiminde bulunan olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde AA genotipi sayısında ve A allel frekanslarında artış saptanmıştır($p<0.05$). Çalışmamız bulgularına göre AA genotipine sahip kişiler intihar girişimi açısından risk taşıyor gibi görünmesine rağmen, bu genotipe sahip kişilerin intihar eğilimi konusunda kesin bir yargıya varılabilmesi için gerek olgu sayısı gerekse homojen grup açısından daha geniş çaplı bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Polimorfizm çalışmaları henüz emekleme döneminde olan çalışmalardır. Bu nedenle çalışmamız, triptofan hidroksilaz gen analizinin intihar olgularında tanı koymada yardımcı olabilecek marker olup olmadığını ortaya koymakla ilgilidir. Bu yöntemin tek başına anlamlı olabilmesi henüz mümkün görünmemesine rağmen ilerideki çalışmalara klavuzluk edebileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

- 1- Oral G. Adli Psikiyatri: Adli Tıp, Cilt 3. Birinci Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1999, S:1525
- 2- Lizardi D, Grunebaum MF, Burke A, Stanley B, Mann JJ, Harkavy-Friedman J, Oquendo M. The Effect Of Social Adjustment And Attachment Style On Suicidal Behaviour. *Acta Psychiatr Scand*, 2011; 124: 295-300
- 3- Türkiye İstatistik Kurumu İntihar İstatistikleri, 2011
- 4- Tüzün B, Polat O, Vatansever S, Elmas I. Questioning The Psycho-Socio-Cultural Factors That Contribute To The Cases Of Suicide Attempts: An Investigation. *Forensic Science International* 2000; 113: 297-301
- 5- 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu
- 6- Algın F (Uzmanlık Tezi). Şizofreni Hastalarında Başa Çıkma Tutumlarının Umutsuzluk, İntihar Davranışı Ve İçgörü İle İlişkisi. İstanbul, 2009
- 7- Taktak Ş (Uzmanlık Tezi). Ölümle Sonuçlanan İntihar Olgularının Psikososyodemografik Ve Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi, T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, 2003
- 8- Özalp E. İntihar Davranışının Genetiği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(1):85-93
- 9- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG. Suicidal Behaviour: An Epidemiological And Genetic Study. *Psychol Med*, 1998; 28(4):839-55
- 10- Schulsinger F, Kety S, Rosenthal D ve ark. A Family Study Of Suicide. *Prevention And Treatment Of Affective Disorders*, M Schou (Ed), Orlando: Academic press, 1979s. 278-287
- 11- Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric Disorders in the Biological and Adoptive Families of Adopted Individuals With Affective Disorders, *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43(10):923-929
- 12- Isometsa ET, Henriksson MM, Hillevi MA. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*, 1994; 151:530-536
- 13- Bulut ER, Küçüker H, Bulut NS. İntiharın Kısa Tarihçesinden Sebep Ve Yöntemlerine Genel Bir Bakış. *Cumhuriyet Tıp Derg*, 2012; 34: 128-137
- 14- Roy A, Linnoila M. Alcoholism and suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1986;16: 244-73

- 15- Beck AT, Steer RA, Trexler LD. Alcohol abuse and eventual suicide. *J Stud Alcohol*, 1989; 52: 202-9
- 16- Murphy GE, Wetzel RD. The lifetime risk of suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47:383-92
- 17- Osgood NJ. Psychological factors in late-life suicide. *Crisis*, 1991;12:18-24
- 18- Fawcett J. Suicide risk factors in depressive disorders and in panic disorder, *J Clin Psychiatry*, 1992; 53:9-13
- 19- Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J ve ark. Disproportionate suicidality in patients with comorbid Major Depression and Alcoholism. *Am J Psychiatry*, 1995; 152:358-364
- 20- Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, ve ark. Relationships of age and Axis-1 diagnosis in victims of completed suicide:A psychological autopsy study. *Am J Psychiatry*, 1996;153:1001-1008
- 21- Pages KP, Russo JE, Roy-Byrne PP, Ries RK, Cowley, DS. Determinants of suicidal ideation: the role of substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58(11):510-5; 516-7
- 22- Ekici G, Savaş HA, Çıtak S. Tamamlanmış İntiharlarda Alkol Madde Kullanım Öyküsünün Rolü Bağımlılık Dergisi, 2001; 2(3): 113-116
- 23- Blumenthal SJ. Suicide: A guide to risk factors, assesment and treatment of suicidal patients. *Medical Clinics of North America*, 1988; Vol.72, No:4
- 24- Rudd MD, Dahm PF, Rajab MH. Diagnostic comorbidity in persons with suicidal ideation and behavior. *Am J Psychiatry*, 1993;150:928-93
- 25- Ekici G, Savaş AH, Çıtak S. İntihar Riskini Artıran Psikososyal Etmenler (Sosyal Güvence Yokluğu, Göç ve Diğer Stresörler). *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2001; 2: 204-12
- 26- Henriksson MM, Isometsä ET, Kuoppasalmi KI, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lönnqvist JK. Panic disorder in completed suicide. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 275-81
- 27- Kamali M, Oquendo MA, Mann JJ: Understanding The Neurobiology Of Suicidal Behavior. *Depression And Anxiety*, 2001;14: 164-176
- 28- Higley JD, Linnoila M Ann NY. Low central nervous system serotonergic activity is traitlike and correlates with impulsive behavior. A nonhuman primate model investigating genetic and environmental influences on neurotransmission. *Acad Sci.*, 1997;836:39-56

- 29- Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 1997;41(2):162-71
- 30- Ninan PT, van Kammen DP, Scheinin M, Linnoila M, Bunney WE Jr, Goodwin FK. CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1984;141(4):566-9
- 31- Asberg M, Ann NY. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies *Acad Sci.*, 1997;836:158-81
- 32- Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogeras K, Karonen SL, Linnoila M. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 1994;51(1):20-7
- 33- Lidberg L, Belfrage H, Bertilsson L, Evenden MM, Åsberg M. Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand*, 2000;101:395–402
- 34- Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gamaroff MJ, Parsons B, Mann JJ. Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry*, 2000;157(4):609-14
- 35- O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry*, 1991;148(8):1009-15
- 36- Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 1995;13(1):53-64
- 37- Park SB, Williamson DJ, Cowen PJ. 5-HT neuroendocrine function in major depression: prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine. *Psychol Med*, 1996;26(6):1191-6
- 38- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 1989;46(7):587-99
- 39- New AS, Trestman RL, Mitropoulou V, Benishay DS, Coccaro E, Silverman J, Siever LJ. Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Res.*, 1997;69(1):17-26

- 40- Corrêa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Trémeau F, Staner L, Diep TS, Hodé Y, Crocq MA, Macher JP. Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 2000;93:189–199
- 41- Wägner A, Aberg-Wistedt A, Asberg M, Ekqvist B, Mårtensson B, Montero D. Lower 3H-imipramine binding in platelets from untreated depressed patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.*, 1985;16(2):131-9
- 42- Marazziti D, De Leo D, Conti L. Further evidence supporting the role of the serotonin system in suicidal behavior: a preliminary study of suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand*, 1989;80: 322–324
- 43- Marazziti D, Presta S, Silvestri S, Battistini A, Mosti L, Balestri C, Palego L, Conti L. Platelet markers in suicide attempters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995;19:375–383
- 44- Meltzer HY, Arora RC. Platelet markers of suicidality. *Ann N Y Acad Sci.*, 1986;487:271-80
- 45- Roy A, Everett D, Pickar D, Paul SM. Platelet tritiated imipramine binding and serotonin uptake in depressed patients and controls. Relationship to plasma cortisol levels before and after dexamethasone administration. *Arch Gen Psychiatry*, 1987;44(4):320-7
- 46- Rajkowska G. Morphometric methods for studying the prefrontal cortex in suicide victims and psychiatric patients. *Ann N Y Acad Sci.*, 1997;836:253-68
- 47- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry*, 1967;113(505):1407-11
- 48- Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B. Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand*, 1976;53:7–20
- 49- Korpi ER, Kleinman J, Goodman SI, Phillips I, DeLisi LE, Linnoila M, Wyatt RJ.. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of suicide victims: comparison in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry*, 1986;43:594–600
- 50- Mann JJ, Underwood MD, Arango V. Postmortem studies of suicide victims in biology of schizophrenia and affective disease. American Psychiatric Press, Inc, Watson SJ, editor, 1996;Washington, DC

- 51- Boldrini M, Underwood MD, Kassir SA, Hsiung S, Tamir H, Mann JJ, Arango V.. Altered serotonin transporter gene expression in DRN neurons of suicide victims. ACNP 38th Annual Meeting, 1999; Acapulco, Mexico. p 226
- 52- Little KY, McLaughlin DP, Ranc J, Gilmore J, Lopez JF, Watson SJ, Carroll FI, Butts JD. Serotonin transporter binding sites and mRNA levels in depressed persons committing suicide. *Biol Psychiatry*, 1997;41:1156–1164
- 53- Bligh-Glover W, Kolli TN, Shapiro-Kulnane L, Dilley GE, Friedman L, Balraj E, Rajkowska G, Stockmeier CA. The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression. *Biol Psychiatry*, 2000;47:1015–1024
- 54- Stockmeier CA, Meltzer HY. b-Adrenergic receptor binding in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry*, 1991;29:183–191
- 55- Cochran E, Robins E, Grote S. Regional serotonin levels in brain: a comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biol Psychiatry*, 1976;11:283–294
- 56- Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Deakin JFW, Ferrier IN, Lofthouse R, Poulter M. Brain 5-HT₂ receptors and suicide. *Lancet*, 1983; ii:1256
- 57- Crow TJ, Cross AJ, Cooper SJ, Deakin JFW, Ferrier IN, Johnson JA, Joseph MH, Owen F, Poulter M, Lofthouse R, Corsellis JAN, Chambers DR, Blessed G, Perry EK, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology*, 1984;23:1561–1569
- 58- Cheetham SC, Crompton MR, Czudek C, Horton RW, Katona CLE, Reynolds GP. Serotonin concentrations and turnover in brains of depressed suicides. *Brain Res*, 1989; 502:332–340
- 59- Lagattuta TF, Henteloff RA, Arango V, Mann JJ. Reduction in cortical serotonin transporter site number in suicide victims in the absence of altered levels of serotonin, its precursors or metabolite. *Soc Neurosci Abstr*, 1992;18:1598
- 60- Ohmori T, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: the concentration of 5- HIAA, HVA, and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry*, 1992;32:57–71
- 61- Lawrence KM, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT uptake sites, labelled with [3H]paroxetine, in antidepressant free depressed suicides. *Brain Res*, 1990;526:17–22

- 62- Lawrence KM, De Paermentier F, Lowther S, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-hydroxytryptamine uptake sites labeled with [3H]paroxetine in antidepressant drug-treated depressed suicide victims and controls. *J Psychiatr Neurosci*, 1997;22:185–191
- 63- Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: effects of suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 1989;46:237–241
- 64- Mann JJ, Huang Y, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 2000;57:729–738
- 65- Yates M, Ferrier IN. 5-HT_{1A} receptors in major depression. *J Psychopharmacol*, 1990;4:69–74
- 66- Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin_{1A} receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res*, 1996;708:209–214
- 67- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT₁ binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacol (Berlin)*, 1990;102:544–548
- 68- Owen F, Chambers DR, Cooper SJ, Crow TJ, Johnson JA, Lofthouse R, Poulter M. Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims. *Brain Res*, 1986;362:185–188
- 69- Dillon KA, Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem: effects of age and alcohol. *Brain Res*, 1991;554:56–64
- 70- Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 1993;8:315–336
- 71- Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1983;i:214–216
- 72- Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin₂ and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 1986;43:954–959

- 73- Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry*, 1989;146:730–736
- 74- Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen J-S, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and b-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 1990;47:1038–1047
- 75- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res*, 1993;614:37–44
- 76- Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia: a postmortem study. *Arch Gen Psychiatry*, 1993;50:810–818
- 77- Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joobar R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry*, 1999;156:1456–1458
- 78- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res*, 1988;443:272–280
- 79- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry*, 1994;35:457–463
- 80- Stockmeier CA, Dilley GE, Shapiro LA, Overholser JC, Thompson PA, Meltzer HY. Serotonin receptors in suicide victims with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 1997;16: 162–173
- 81- Rosel P, Arranz B, San L, Vallejo J, Crespo JM, Urretavizcaya M, Navarro MA. Altered 5-HT_{2A} binding sites and second messenger inositol trisphosphate (IP₃) levels in hippocampus but not in frontal cortex from depressed suicide victims. *Psychiatr Res Neuroimag*, 2000;9:173–181
- 82- Gross Isseroff R, Salama D, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of [3H]ketanserin binding in the human brain postmortem: effect of suicide. *Brain Res*, 1990;507:208–215
- 83- Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Postmortem findings in suicide victims: Implications for in vivo imaging studies. *Ann NY Acad Sci*, 1997;836:269–287

- 84- Egeland JA, Sussex JN. Suicide and family loading for affective disorders. *J Am Med Assoc*, 1985;254:915–918
- 85- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families: a controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 1996;53:1145–1152
- 86- Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C: Serotonin Transporter Gene Polymorphisms, Alcoholism, And Suicidal Behavior. *Biological Psychiatry*, 2000;48: 259-264
- 87- Lalovic A, Turecki G. Meta-Analysis Of The Association Between Tryptophan Hydroxylase And Suicidal Behavior. *American Journal Of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 2002;114: 533-540
- 88- Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics Of The Serotonergic System In Suicidal Behavior. *Journal Of Psychiatric Research*, 2003;37: 375-386
- 89- Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry*, 1994;51:34–38
- 90- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimond R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. *Life Sci*, 1983;33:2609–2614
- 91- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism *Arch Gen Psychiatry*, 1998;55(7):593-602
- 92- Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 1997;154:1451–1453
- 93- Langer SZ, Moret C, Raisman A, Dubocovich ML, Briley M. High affinity [3H]imipramine binding in rat hypothalamus: Association with uptake of serotonin but not of norepinephrine. *Science*, 1980; 210:1133–5
- 94- Soucy J-P, Lafaille F, Lemoine P, Mrini A, Descarries L. Validation of the transporter ligand cyanoimipramine as a marker of serotonin innervation density in brain. *Journal of Nuclear Medicine*, 1994;35: 1822–30
- 95- Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with 174 Kamali et al. suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet*, 2000;96:56–60

- 96- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*, 1995;688:121–133
- 97- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996;274:1527–31
- 98- Kema IP, Vries EGE, Muskiet FAJ: Clinical Chemistry Of Serotonin And Metabolites. *Journal Of Chromatography*, 2000; B747: 33-48
- 99- Russo S, Kema IP, Fokkema MR, Boon JC, Willemse PHB, Vries EGE, Boer JAD, Korf J: Tryptophan As A Link Between Psychopathology And Somatic States. *Psychosomatic Medicine*, 2003;65: 665-671
- 100- Işık E. Serotonin: Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü ve Özgül Serotonin Geri Alım Engelleyicileri. Kozan Ofset, Ankara 1993
- 101- Craig SP, Boularand S, Darmon MC, Mallet J, Craig IW. Localization Of Human Tryptophan Hydroxylase (TPH) To Chromosome 11p15.3 → p14 By In Situ Hybridization. *Cytogenet Cell Genet*, 1991;56: 157-159
- 102- Pardridge WM. Blood-Brain Barrier Carrier-Mediated Transport And Brain Metabolism Of Amino Acids. *Neurochemical Research*, 1998;23 (5): 635-644
- 103- Pardridge WM, Fierer G: Transport Of Tryptophan Into Brain From The Circulating, Albumin-Bound Pool In Rats And In Rabbits. *Journal Of Neurochemistry*, 1990;54(3): 971-976
- 104- Nelson N. The Family of Na/Cl Neurotransmitter Transporters. *Journal Of Neurochemistry*, 1998;71(5):1785-803
- 105- Sakai N, Sasaki K, Nakashita M, Honda S, Ikegaki N, Saito N. Modulation Of Serotonin Transporter Activity By A Protein Kinase C Activator And An Inhibitor Of Type 1 And 2A Serine/Threonine Phosphatases. *Journal Of Neurochemistry*, 1997;68: 2618-2624
- 106- Sur C, Betz H, Schloss P. Distinct Effects Of Imipramine On 5-Hydroxytryptamine Uptake Mediated By The Recombinant Rat Serotonin Transporter SERT1. *Journal Of Neurochemistry*, 1998;70: 2545-2553
- 107- Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Organization Of The Human Serotonin Transporter Gene. *J Neural Transm [GenSect]*, 1994;95: 157-162

- 108- Stone TW. Inhibitors Of The Kynurenine Pathway. *Eur J Med Chem*, 2000;35:179-186
- 109- Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med*, 1983;6:101–97
- 110- Maes M, Jacobs MP, Suy E, Minner B, Leclercq C, Christiaens F, Raus J. Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1990;81:19–23
- 111- Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem*, 1998;67:227– 64
- 112- Cowen PJ. Serotonin receptor subtypes: implications for psychopharmacology *Br J Psychiatry Suppl*. 1991;(12):7-14
- 113- Molliver ME. Serotonergic neuronal systems: what their anatomic organization tells us about function. *J Clin Psychopharmacol*, 1987;7(6 Suppl):3S-23S
- 114- Nichols DE, Nichols CD. *Chemical Reviews*, 2008, Vol. 108, No. 5, p:1614-1641
- 115- Varnas K. Distribution of serotonin receptors and transporters in the human body: Implication for psychosis. Department of Clinical Neuroscience 2005, Karolinska Institutet, Sweden
- 116- Pytlík M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications, *Physiol. Res*. 2011;60: 15-25
- 117- Klemenhagen KC, Gordon JA, David DJ, Hen R, Gross CT. Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT_{1A} receptor. *Neuropsychopharmacology*, 2006;31: 101-111
- 118- Matsubara S, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm*, 1991;85: 181-194
- 119- Storvik M, Häkkinen M, Tupala E, Tiihonen J. 5-HT(1A) receptors in the frontal cortical brain areas in Cloninger type 1 and 2 alcoholics measured by whole-hemisphere autoradiography. *Alcohol Alcohol*, 2009;44: 2-7
- 120- Pullar IA, Boot JR, Broadmore RJ, Eyre TA, Cooper J, Sanger GJ, Wedley S, Mitchell SN. The role of the 5-HT_{1D} receptor as a presynaptic autoreceptor in the guinea pig. *Eur J Pharmacol*, 2004;493: 85-93

- 121- Bortolozzi A, Díaz-Mataix L, Scorza MC, Celada P, Artigas F. The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem*, 2005;95: 1597-1607
- 122- Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci*, 2001;21: 6502-6511
- 123- Cox DA, Cohen ML. 5-hydroxytryptamine 2B receptor signaling in rat stomach fundus: role of voltage-dependent calcium channels, intracellular calcium release and protein kinase C. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995;272: 143-150
- 124- Schmuck K, Ullmer C, Engels P, Lübbert H. Cloning and functional characterization of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor. *Febs Lett*, 1994;342: 85-90
- 125- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2009;70: 1128-1137
- 126- Thompson AJ, Lummis SCR. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, 2007;11: 527-540
- 127- Pau D, Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Electrophysiological effects of 5-hydroxytryptamine on isolated human atrial myocytes, and the influence of chronic β -adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol*, 2003;140: 1434-1441
- 128- Ramage AG. The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition. *Br J Pharmacol*, 2006;147 (Suppl 2): 120-131
- 129- Johnson CN, Ahmed M, Miller ND. 5-HT₆ receptor antagonists: prospects for the treatment of cognitive disorders including dementia. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2008;11: 642-654
- 130- Mnie-Filali O, Dahan L, Zimmer L, Haddjeri N. Effects of the serotonin 5-HT₇ receptor antagonist SB-269970 on the inhibition of dopamine neuronal firing induced by amphetamine. *Eur J Pharmacol*, 2007;570(1-3):72-6
- 131- Birben E. Polimeraz Zincir Reaksiyonu. *Astım Allerji İmmünoloji*, 2006;4(2):92-94
- 132- Arı Ş. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler, Nobel Kitabevi, 1999, İstanbul, S:57-67

- 133- Yiğit Ö, Söyüncü S, Berk Y: Kimler İntihar Girişiminde Bulunuyor? Bir Âcil Servisin Deneyimleri, New/Yeni Symposium Journal, 2010; 48(2): 122-128
- 134- Sayıl I, Oral A, Güney S, Ayhan N, Ayhan Ö, Devrimdi H: Ankara'da İntihar Girişimleri Üzerine Bir Çalışma, Kriz Dergisi, 1993; 1(2). <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/21/118/818.pdf>. Erişim: 04.01.2013
- 135- Arslan MM, Duru M, Kuvandik G, Bozkurt S, Kaya E. Hatay'da İntihar Girişiminde Bulunan Olguların Analizi. Adli Tıp Dergisi, 2008; 22(3): 9-14
- 136- Sengül CB, Serinken M, Sengül C, Bozkurt S, Korkmaz A. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeniyle Başvurusu Ardından Psikiyatri Polikliniğinde Değerlendirilen Olguların Sosyodemografik Verileri. Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med, 2008;8(3):127-131
- 137- Köse A, Eraybar S, Köse B, Köksal Ö, Aydın ŞA, Armağan E, Özdemir F. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeniyle Başvuran 15 Yaş Üstü Hastalar ve Psikososyal Destek Birimi. The Journal Of Academic Emergency Medicine, 2012; 11: 193-6
- 138- Şevik AE, Özcan H, Uysal E. İntihar Girişimlerinin incelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip. Klinik Psikiyatri, 2012;15:218-225
- 139- Abbar M, Courtet P, Bellivier F, Leboyer M, Boulenger JP, Castelhou D, Ferreira M, Lambercy C, Mouthon D, Paoloni-Giacobino A, Vessaz M, Malafosse, Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. Molecular Psychiatry, 2001;6:268–273
- 140- Elisei S, Verdolini N, Anastasi S. Suicidal Attempts Among Emergency Department Patients: One-Year Of Clinical Experience. Psychiatria Danubina, 2012; Vol. 24, Suppl. 1, pp 140–142
- 141- Lee CA, Choi SC, Jung KY, Cho SH, Lim KY, Pai KS, Cho JP. Characteristics of Patients Who Visit the Emergency Department with Self-Inflicted Injury. J Korean Med Sci 2012; 27: 307-312
- 142- Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K: Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphisms Are Not Associated With Suicide. American Journal Of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics), 2000; 96: 861-863
- 143- Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, Sotonyi P, Hrdina PD. Frequency Of Long Allele In Serotonin Transporter Gene Is Increased In Depressed Suicide Victims. Biological Psychiatry, 1999;46: 196-201

- 144- Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD. Tryptophan Hydroxylase Gene 218 A/C Polymorphism Is Not Associated With Depressed Suicide. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 2000; 3: 215-220
- 145- Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, Kubat M, Balijs M, Jernej B: Serotonin Transporter Gene Promoter (5-HTTLPR) And Intron 2 (VNTR) Polymorphisms In Croatian Suicide Victims. *Biological Psychiatry*, 2003;54: 884-889
- 146- Zalsman G, Frisch A, Bromberg M, Gelernter J, Michaelovsky E, Campino A, Erlich Z, Tyano S, Apter A, Weizman A. Family-Based Association Study Of Serotonin Transporter Promoter In Suicidal Adolescents: No Association With Suicidality But Possible Role In Violence Traits. *American Journal Of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 2001; 105: 239-245
- 147- Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J, Alsobrook J, Michaelovsky E, Apter A, Tyano S, Weizman A, Leckman JF. Case Control And Family-Based Studies Of Tryptophan Hydroxylase Gene A218C Polymorphism And Suicidality In Adolescents. *American Journal Of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 2001;105: 451-457
- 148- Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport*, 1999;10:3773–3775
- 149- Galfalvy H, Huang YY, Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *Journal of Affective Disorders*, 2009;115: 331–338
- 150- Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, et al. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry*, 2002;7:1127–32
- 151- Yoon HK, Kim YK. Association between serotonin-related gene polymorphisms and suicidal behavior in depressive patients; *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2008;32(5):1293-1297
- 152- Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T, Nanko S. No Evidence For An Association Of Polymorphisms Of The Tryptophan Hydroxylase Gene With Affective Disorders Or Attempted Suicide Among Japanese Patients. *Am J Psychiatry*, 1999;156 (5): 774-776

- 153- Mergen H, Demirel B, Akar T, Senol E. Lack of association between the serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and completed suicide. *Psychiatr Genet*, 2006;16(2):53
- 154- Souery D, Gestel SV, Massat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D, Del-Favero J, Dikeos D, Jakovljevic M, Kaneva R, Lattuada E, Lerer B, Lilli R, Milanova V, Muir W, Nöthen M, Oruc L, Papadimitriou G, Propping P, Schulze T, Serretti A, Shapira B, Smeraldi E, Stefanis C, Thomson M, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. Tryptophan Hydroxylase Polymorphism And Suicidality In Unipolar And Bipolar Affective Disorders: A Multicenter Association Study. *Biological Psychiatry*, 2001;49: 405-409
- 155- Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, Allilaire J, Feingold J, Mallet J, Malafosse A. Association Between The Tryptophan Hydroxylase Gene And Manic-Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1998;55: 33-37
- 156- Paik I, Toh K, Kim J, Lee C, Lee C. TPH Gene May Be Associated With Suicidal Behavior, But Not With Schizophrenia In The Korean Population. *Human Heredity*, 2000;50: 365-369
- 157- Hong C, Tsai S, Wang Y. Association Between Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphism (A218C) And Schizophrenic Disorders. *Schizophrenia Research*, 2001;49:59-63
- 158- Faludi G, Du L, Palkovits M, Antal B, Sotonyi P, Hrdina PD. Serotonin Transporter, Serotonin-2A Receptor And Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphisms In Depressed Suicide Victims. *Neurobiology*, 2000; 8 (3-4): 269-271
- 159- Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Alda M, Joover R, Benkelfat C, Rouleau GA. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry*, 2001;6:98–102
- 160- Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC: No Association Of The Tryptophan Hydroxylase Gene With Bipolar Affective Disorder, Unipolar Affective Disorder, Or Suicidal Behaviour In Major Affective Disorder. *American Journal Of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 1998;81:245-247

- 161- Kocak A, Aktas EÖ, Şenol E, Berdeli A, Aydın H, Coşkunol H, Ak Celik H, Şen F, Kaya A. Suicidal Deaths; The Evaluation of Polymorphisms In Genes That Code, Serotonin Receptor Type 2a, Tryptophan Hydroxylase, And norotrope Receptor In Terms Of Forensic Medicine. IVth Mediterranean Academy of Forensic Sciences Meeting October, 2009, Antalya.

EK-1 OLGU RAPOR FORMU

İntihar Girişiminde Bulunan Olgularda Triptofan Hidroksilaz Gen Polimorfizminin Araştırılması / TEZ 2012

OLGU RAPOR FORMU

Olgu No:.....

Tarih:...../...../2012

Başvuru nedeni :

- a) İlaç kullanımı
- b) Ateşli silah
- c) Kesici delici aletle (bıçak, sustalı vs.)
- d) Bilekleri kesme
- e) Ası
- f) Yüksekte atlama
- g) Zehirlenme
- h) Diğer:
- 1) Yaş:
- 2) Cinsiyet: K() E()
- 3) Eğitim Durumu: Okuryazar değil() İlköğretim() Lise() Üniversite()
- 4) Meslek: Ev Hanımı() Memur() İşsiz() Emekli() Öğrenci() İşçi() Serbest() Diğer(.....)
- 5) Medeni durum: Bekar() Evli() Boşanmış()
- 6) Sizce sizin ortalama aylık geliriniz sayacaklarımdan hangisidir?
 - a. Çok yetersiz
 - b. Yetersiz
 - c. İdare ediyorum
 - d. Yeterli
 - e. Çok yeterli
- 7) Birlikte yaşadığınız kişileri işaretleyiniz:
 - a. Yalnız
 - b. Ailemle
 - c. Akrabalarımle
 - d. Arkadaşlarla
 - e. Diğer
- 8) Yaşadığınız yer:
 - a. İzmir içi
 - b. İzmir dışı
- 9) Yaşadığınız yer:
 - c. Kırsal
 - d. Kentsel
- 10) Son bir yıl içinde haftada ortalama kaç kere alkollü içecek içtiniz?

(Bir birim alkol: Bir şişe veya kutu bira=Bir bardak şarap=Bir kadeh yüksek alkollü içecek)

0. Hiç veya haftada 1'den az

1. Haftada 1-2

2. Haftada 3-6

3. Haftada 7-10

4. Haftada 10 kereden fazla

11) Hiç düzenli sigara içtiniz mi? (1 ay boyunca günde en az bir sigara)

1. Hayır 2. Evet

Kaç yaşında başladınız?

Şu anda günde kaç paket içiyorsunuz?

Bıraktıysanız kaç yaşında bıraktınız?

Günde kaç paket içiyordunuz ?.....

12) Daha önce hiç hastanede yattınız mı?

1. Evet (Nedenini belirtiniz).....

2. Hayır

13) Daha önce hiç acil servise başvurdunuz mu?

Evet (Nedenini belirtiniz).....

Hayır

14) Sürekli ilaç kullanmanızı gerektirecek bir rahatsızlığınız var mı?

Hayır ()

Evet ()

Triptofan Hidroksilaz gen polimorfizmi

TPH A218C

- a) AA
- b) AC
- c) CC

EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (OLGU GRUBU İÇİN)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 1 (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamaz ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

İntihar girişimi, günümüzde bir hastalığın belirtisi olarak kabul edilmekte ve en sık psikiyatrik hastalarda gözlenmektedir. Ancak psikiyatrik hastalık (depresyon, şizofreni vs) tanısı almış olup da hayatının hiçbir döneminde intihar girişimi olmayan vakaların bilinmesi, intihar davranışının, girişiminin veya eğiliminin genetik temele dayandığını düşündürmektedir. Örnek olarak: Neden majör depresyon tanısı almış ve benzer koşullar altında yaşayan iki farklı bireyden biri intihar girişiminde bulunurken diğerinde bu gözlenmiyor? Dünya çapında yapılan araştırmaların bir kısmında Triptofan Hidroksilaz adlı enzimi kodlayan genlerin intihara eğilimi artırdığı, diğer bazı araştırmalarda ise herhangi bir ilişkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma, intihar girişiminin Triptofan Hidroksilaz genindeki farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırmak, adli olaylarda yardımcı olabilecek yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermek amacıyla yürütülmektedir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için:

- 1) 18 yaşından büyük olmak.
- 2) İntihar girişiminde bulunmuş olarak acil servise başvurmuş olmak.
- 3) Araştırmaya katılmayı kabul etmiş (Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış) olmak.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Gönüllü olan kişilerin sosyo-demografik özellikleriyle ilgili (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, ailenin veya kendisinin gelir düzeyi vs) anket yapılacak, daha sonra kişinin kolundan iğneyle 10 cc yani yaklaşık 3 çay kaşığı kadar kan alınıp, kan hücrelerinden DNA analizi yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak size yönelik soruları doğru ve eksiksiz bir şekilde cevaplamamız, araştırmanın sağlıklı yürütülmesi açısından önem arz etmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 400 'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre anket dahil 15 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmayla ile intihara eğilimin genetik bir altyapısı olup olmadığı araştırılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada yaşıyınız, cinsiyetiniz, çalıştığınız yer, eğitim durumunuz, gelir seviyeniz veya ailenizin gelir seviyesi, alışkanlıklarınız vs. sorular sorulacaktır. Daha sonra kolunuzdan 10 cc, yaklaşık 3 çay kaşığı kadar kan alınacak ve işlem sona erecektir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Gerekli durumlarda irtibat sağlayacağınız telefon numaraları:

Dr. Onur BEDEN (EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi): 0554 948 54 93
EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı: 0232 390 32 56

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Rektörlüğü'dür.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilirler.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Çalışmada sizden alınan kan örnekleri bu çalışma dışında benzer bir çalışma için de kullanılabilir. Ancak araştırma ve/veya ardışık araştırmalar bitiminde elde edilen kanlar uygun şekilde imha edilecektir.

Araştırma kapsamında verdiğiniz bilgilere araştırmacı etik kurullar ve resmi makamlar dışında hiç kimsenin ulaşmasına izin verilmez. Araştırmada kendinizle ilgili verilere istediğiniz zaman ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3(üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılımla davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDEN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-3 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (KONTROL GRUBU İÇİN)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 2 (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

İntihar girişimi, günümüzde bir hastalığın belirtisi olarak kabul edilmekte ve en sık psikiyatrik hastalarda gözlenmektedir. Ancak psikiyatrik hastalık (depresyon, şizofreni vs) tanısı almış olup da hayatının hiçbir döneminde intihar girişimi olmayan vakaların bilinmesi, intihar davranışının, girişiminin veya eğiliminin genetik temele dayandığını düşündürmektedir. Örnek olarak: Neden majör depresyon tanısı almış ve benzer koşullar altında yaşayan iki farklı bireyden biri intihar girişiminde bulunurken diğesinde bu gözlenmiyor? Dünya çapında yapılan araştırmaların bir kısmında Triptofan Hidroksilaz adlı enzimi kodlayan genlerin intihara eğilimi artırdığı, diğer bazı araştırmalarda ise herhangi bir ilişkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma, intihar girişiminin Triptofan Hidroksilaz genindeki farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırmak, adli olaylarda yardımcı olabilecek yöntem olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermek amacıyla yürütülmektedir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için:

- 1) 18 yaşından büyük olmak.
- 2) Daha önce intihar girişiminde bulunmamış olmak.
- 3) Araştırmaya katılmayı kabul etmiş (Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış) olmak.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Gönüllü olan kişilerin sosyo-demografik özellikleriyle ilgili (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, ailenin veya kendisinin gelir düzeyi vs) anket yapılacak, daha sonra kişinin kolundan iğneyle 10 cc yani yaklaşık 3 çay kaşığı kadar kan alınıp, kan hücrelerinden DNA analizi yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak size yönelik soruları doğru ve eksiksiz bir şekilde cevaplamamız, araştırmanın sağlıklı yürütülmesi açısından önem arz etmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 400 'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre anket dahil 15 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmayla ile intihara eğilimin genetik bir altyapısı olup olmadığı araştırılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada yaşınız, cinsiyetiniz, çalıştığınız yer, eğitim durumunuz, gelir seviyeniz veya ailenizin gelir seviyesi, alışkanlıklarınız vs. sorular sorulacaktır. Daha sonra kolunuzdan 10 cc, yaklaşık 3 çay kaşığı kadar kan alınacak ve işlem sona erecektir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Gerekli durumlarda irtibat sağlayacağınız telefon numaraları:

Dr. Onur BEDEN (EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi): 0554 948 54 93
EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı: 0232 390 32 56

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Rektörlüğü'dür.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilirler.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Çalışmada sizden alınan kan örnekleri bu çalışma dışında benzer bir çalışma için de kullanılabilir. Ancak araştırma ve/veya ardışık araştırmalar bitiminde elde edilen kanlar uygun şekilde imha edilecektir.

Araştırma kapsamında verdiğiniz bilgilere araştırmacı etik kurullar ve resmi makamlar dışında hiç kimsenin ulaşmasına izin verilmez. Araştırmada kendinizle ilgili verilere istediğiniz zaman ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3(üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılıma davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDEN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İntihar Girişiminde Bulunan Olgularda Triptofan Hidroksilaz Gen Polimorfizminin Araştırılması.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Ender ŞENOL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Adli Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Proje Fonu			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon ☐		Yüksek Doz Araştırması ☐	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒		ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

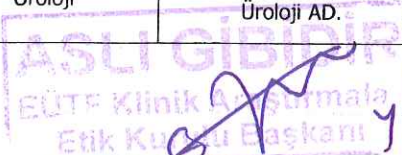
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.02.2012	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 1	02.03.2012	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 2	02.03.2012	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 12-2.1/21	Tarih: 08.03.2012
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Kaan KAVAKLI

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kaan KAVAKLI Başkan	Çocuk Sağlığı Hst. ve Çocuk Kan Hst	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst. AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Raportör	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	





ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 12- 2.1/21				
Prof. Dr. Canan ÇOKER Üye	Biyokimya	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Zeliha Kerry</i>
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Süheyla Altuğ Özsoy</i>
Prof. Dr. Zeki KARASU Üye	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Zeki Karasu</i>
Doç. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Murat Pehlivan</i>
Doç. Dr. Hasan PETEK Üye	Hukuk	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Hasan Petek</i>
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Çağatay Üstün</i>
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Şafak Taner</i>
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Ayşe Erol</i>
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>Fatma Büyükkakuş</i>

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı