

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

**İNTİHAR OLGULARINDA LRRTM4 GEN EKSPRESYON
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE KÜBRA ATA ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN
PROF. DR. KEMALETTİN ACAR**

DENİZLİ – 2022

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

**İNTİHAR OLGULARINDA LRRTM4 GEN EKSPRESYON
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE KÜBRA ATA ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN
PROF. DR. KEMALETTİN ACAR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi'nin 2021TIPF007 nolu
kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, fikirleri ile beni aydınlatan ve yol gösteren, tezimin her aşamasında desteğini benden esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kemalettin ACAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, tezimin hazırlık ve araştırma sürecinde bana samimiyetle yol gösterip yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Volkan ZEYBEK'e,

Tezimin hazırlık ve araştırma sürecinde bilgi ve birikimiyle bana ışık tutan, genetik analiz sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp desteğini esirgemeyen değerli insan Dr. Öğr. Üyesi Selcan ZEYBEK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana sağladıkları katkılarından dolayı kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bora BOZ ve Prof. Dr. Ayşe KURTULUŞ DERELİ'ye,

İstatistiksel analiz konusundaki katkı ve yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Asistanlığımın başlangıcından sonuna kadar beraber çalışmış olduğum, birçok sıkıntı, stres ve sevinci paylaştığım tüm asistan arkadaşlarım ve anabilim dalı çalışanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Denizli Adli Tıp Şube Müdürlüğü çalışanlarına,

Keşke daha önce tanısaydım dediğim hayatımda çok güzel izler bırakan değerli insanlar Prof. Dr. Şahika Pınar AKYER ile Dr. Öğr. Üyesi Nur KURBETLİ'ye ve her daim yanımda olan canım arkadaşım Gül NEŞET'e,

Çizim konusundaki katkı ve yardımlarından dolayı çok kıymetli Emir Kağan TÜRKMEN ve Nazire ÖZAY'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda olup maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, varlıklarına şükrettiğim annem Fatma ATA ve babam Selahattin ATA ile canımdan kıymetli mucizem Zehra Sena ATA'ya,

Bir doktor eşi olmanın her türlü sıkıntısına göğüs geren, hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, sevgisini ve desteğini her an yanımda hissettiğim, varlığı ile bana güç katan ve en büyük şükür sebebim olan hayat arkadaşım Fatih Burak ÖZTÜRK'e,

Ve çok değerli Küçük Karabalık'lara...Saygı ve şükranlarımı sunarım...

Dr. Hatice Kübra ATA ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. İNTİHAR	
1.1. Tanım	4
1.2. Tarihçe	6
1.3. Epidemiyoloji	7
1.4. Etiyoloji	10
1.4.1. Psikiyatrik Faktörler	11
1.4.2. Sosyolojik, Ekonomik ve Bireysel Faktörler	15
1.4.3. Nörobiyolojik Faktörler.....	17
1.4.3.1. Nörokimyasal Faktörler	
1.4.3.1.1. Serotonerjik Sistem	18
1.4.3.1.2. Noradrenarjik Sistem	19
1.4.3.1.3. Dopaminerjik Sistem	19
1.4.3.1.4. Gabaerjik Sistem	20
1.4.3.1.5. BDNF.....	20
1.4.3.2. Genetik Faktörler	
1.4.3.2.1. İkiz Çalışmaları.....	21
1.4.3.2.2. Aile Çalışmaları.....	22
1.4.3.2.3. Evlat Edinme Çalışmaları	23
2. GLUTAMAT	
2.1. Fizyolojik ve Kimyasal Özellikleri.....	23
2.2. Glutamat Reseptörleri	25

2.2.1. Metabotropik Reseptörler (mGluR)	26
2.2.2. İyonotropik Reseptörler (iGluR)	27
2.3. Glutamat Taşıyıcıları	30
2.4. Glutamaterjik Yolaklar ve İlişkili Psikiyatrik Bozukluklar.....	31
3. LRRTM PROTEİNLER	
3.1. LRRTM Proteinlerinin Yapısı	38
3.2. LRRTM Proteinlerinin Ekspresyonu	40
3.3. LRRTM Proteinlerinin Anatomik Lokalizasyonları	41
3.4. LRRTM Proteinleri ve Sinaptojenik Aktivite	41
3.5. LRRTM1 ve LRRTM2	43
3.6. LRRTM3 ve LRRTM4	45
3.7. LRRTM'ler ve İlişkili Psikiyatrik Hastalıklar	46
GEREÇ VE YÖNTEM	
1. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	47
2. GENETİK İNCELEMELER.....	49
2.1. Total RNA İzolasyonu.....	49
2.2. cDNA Sentezi	50
2.3. Ekspresyonların Gerçek Zamanlı Kantitatif PCR Yöntemi ile Belirlenmesi.....	51
2.4. Western Blot Protokol.....	53
3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	56
BULGULAR	57
TARTIŞMA	79
SONUÇ	96
KAYNAKLAR	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

TCK:	Türk Ceza Kanunu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HPA:	Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
GABA:	Gama Aminobutirik asit
BA9/46:	Brodmann Area 9/46
LRRTM:	Lösinden Zengin Tekrarlayan Transmembran Nöronal Proteinler
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
mRNA:	Haberci RNA
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
APA:	American Psychological Association
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TÜİK:	Türkiye İstatistik Kurumu
5-HT:	5-Hidroksitriptamin
5-HIAA:	5-Hidroksiindolasetik asit
PET-CT:	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
MAO:	Monoamin Oksidaz
HVA:	Homovalinik Asit
NGF:	Nöron Büyüme Faktörü
BDNF:	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
TrkB:	Tropomyozin Reseptör Kinaz B
VGLUT:	Veziküler Glutamat Taşıyıcı
NMDA:	N-Metil-D-Aspartat
AMPA:	α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoksazolepropionik Asit
EAAT:	Eksitatör Aminoasit Taşıyıcı
KA:	Kainat
LTP:	Long-Term Potentiation
LTD:	Long-Term Depression
PCP:	Fensiklidin
GMS:	Glisin Modülatör Bölge
GLAST:	Glutamat/Aspartat Taşıyıcı
GLT:	Glutamat Taşıyıcı
mTOR:	Mammalian Target of Rapamycin
SSRI:	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

GWAS:	Genom apında İlişkilendirme alışmaları
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
DLPFC:	Dorsolateral Prefrontal Korteks
SNP:	Tek Nükleotid Polimorfizm
MAGUK:	Membran İlişkili Guanilat Kinaz
SAP97:	Sinaps İlişkili Protein 97
ACC:	Anterior Singulat Korteks
mGluR:	Metabotropik Reseptör
iGluR:	İyonotropik Reseptör
PSD-95:	Postsinaptik Density Protein 95
LRR:	Lösinden Zengin Tekrar Dizileri
LRRNT:	N-terminal Lösinden Zengin Tekrar Dizileri
LRRCT:	C-terminal Lösinden Zengin Tekrar Dizileri
RT-PCR:	Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qPCR:	Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TARP:	AMPA Reseptör Düzenleyici
NRXN:	Nöreksin
LNS:	Laminin-Nöreksin-Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
HSPG:	Heparan Sülfat Proteoglikan
GPC 4/6:	Glipikan-4/6
PTP:	Protein Tirozin Fosfataz
LAR-RPTP:	Lökosit Common Antijenle İlişkili Reseptör Tirozin Fosfataz
NLGN:	Nöroligin
RNA:	Ribonükleik Asid
cDNA:	Komplementer DNA
VKİ:	Vücut-Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: 2019 yılında çeşitli ülkelerde her yüzbin kişide görülen intihar oranları.....	8
Şekil 2: Ülkemizdeki yıllara göre intihar sayıları.....	9
Şekil 3: Ülkemizde 2019 yılında cinsiyet ve yaşa göre intihar sayıları.....	9
Şekil 4: Ülkemizde 2019 yılında tercih edilen intihar yöntemler.....	10
Şekil 5: Glutamat-Glutamin döngüsü.....	25
Şekil 6: NMDA reseptör yapısı.....	29
Şekil 7: Ribonükleaz inhibitörünün moleküler yapısı.....	39
Şekil 8: LRRTM'nin moleküler yapısı	39
Şekil 9: LRRTM'nin etki mekanizmaları.....	42
Şekil 10: Çalışma ve kontrol gruplarının meslek dağılımları.....	58
Şekil 11: Çalışma grubunun meslek dağılımı.....	59
Şekil 12: Çalışma ve kontrol gruplarının medeni durum dağılımları.....	59
Şekil 13: Ası olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.....	61
Şekil 14: Çalışma grubu olgularının intihar girişim öyküsüne göre dağılımları.....	61
Şekil 15: İntihar girişim öyküsü olan olguların intihar tercih yöntemlerine göre dağılımları.....	62
Şekil 16: Kontrol ve çalışma grubu olgularının yaşadıkları bölgeye göre dağılımları.....	62
Şekil 17: Çalışma grubu olgularının psikiyatrik hastalık öyküsüne göre dağılımları.....	63
Şekil 18: Çalışma grubu olgularının psikiyatrik ilaç kullanımlarına göre dağılımları.....	63
Şekil 19: Çalışma grubunun Sigara/Alkol/Uyuşturucu-Uyarıcı Madde Kullanım Alışkanlıklarına Göre Dağılımları.....	64
Şekil 20: Çalışma grubu olgularının toksikolojik analiz sonuçları.....	66
Şekil 21: Kontrol grubuna ait beyin doku örneklerinde, western blot yöntemiyle proteinlerin membrana aktarılmasından sonra LRRTM4 ve β -actin antikolarıyla muamele edilmesi sonucu	

	elde edilen otoradyografi filmleri.....	69
Şekil 22:	Çalışma grubuna ait beyin doku örneklerinde, western blot yöntemiyle proteinlerin membrana aktarılmasından sonra LRRTM4 ve β -actin antikorlarıyla muamele edilmesi sonucu elde edilen otoradyografi filmleri	70
Şekil 23:	Tüm olgulara ait normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki.....	73

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Glutamat reseptörlerinin sınıflandırılması.....	26
Tablo 2: Metabotropik reseptörlerin alt grupları ve iletim yolu mekanizmaları.....	26
Tablo 3: İyonotropik reseptörlerin sınıflandırılması.....	27
Tablo 4: Glutamat taşıyıcıları.....	31
Tablo 5: LRR içeren proteinler ve presinaptik ligandları.....	38
Tablo 6: LRRTM protein ailesi	40
Tablo 7: cDNA sentezinde tek bir örnek için hazırlanan master mix karışımı	50
Tablo 8: cDNA sentezinde Thermal Cycler cihazında uygulanan basamaklar.....	51
Tablo 9: Ekspresyon analizinde kullanılan primer setleri	51
Tablo 10: Ekspresyon analizi için hazırlanan reaksiyon karışımı.....	52
Tablo 11: Ekspresyon analizinde kullanılan gerçek zamanlı PCR protokolü.....	52
Tablo 12: Kullanılan antikorlar ve sulandırma oranları	55
Tablo 13: Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları.....	57
Tablo 14: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş dağılımları.....	58
Tablo 15: Çalışma ve kontrol gruplarının çocuk sahibi olma dağılımları.....	60
Tablo 16: İntihar yönteminin cinsiyete göre dağılımları.....	60
Tablo 17: Çalışma grubunun psikiyatrik hastalık öyküsü ve alkol kullanımına göre dağılımları.....	65
Tablo 18: Çalışma grubunun psikiyatrik hastalık öyküsü ve sigara kullanımına göre dağılımları.....	65
Tablo 19: Çalışma ve kontrol gruplarının toksikolojik analiz dağılımları.....	67
Tablo 20: Çalışma ve kontrol gruplarının ölüm nedenlerine göre dağılımları.....	67
Tablo 21: Olguların yaş, boy, ağırlık, VKİ, beyin ağırlığı, ΔCT değerleri (normalize ekspresyon değerleri) ve WB bant yoğunluğu değerlerine göre karşılaştırılması.....	68

Tablo 22:	LRRTM4 bant yoğunluk değerleri	72
Tablo 23:	Tüm olgulara ait normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki	73
Tablo 24:	Çalışma ve kontrol gruplarının normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki	74
Tablo 25:	Olguların yaş, boy, ağırlık, VKİ, beyin ağırlığı değerlerine göre karşılaştırılması	74
Tablo 26:	Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların cinsiyeti ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki	75
Tablo 27:	Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların çocuk sahibi olması ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki	76
Tablo 28:	Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların alkol kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki	76
Tablo 29:	Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların sigara kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki	77
Tablo 30:	Çalışma grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan olguların WB bant yoğunluk ortalama değerine göre dağılımı	77
Tablo 31:	Çalışma grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan olguların WB bant yoğunluk ortalama değerine göre dağılımı	78

ÖZET

İntihar olgularında LRRTM4 gen ekspresyon profilinin belirlenmesi

Dr. Hatice Kübra ATA ÖZTÜRK

İntihar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kişinin kasıtlı olarak kendini öldürme eylemi şeklinde tanımlanmıştır. Adli Tıp uygulamalarında intihar olguları önemli bir yere sahip olup, bu olgulara tıbbi ve hukuki yaklaşım gereklidir. Tamamlanmış intihar olguları ve intihar girişimlerinde kişiyi intihara sevk eden nedenlerin araştırılması ve aydınlatılması adli açıdan önem taşımaktadır. Aile içi problemler, düşük sosyoekonomik ortam ve stresli yaşam tarzı intihar nedenlerinden bazıları olup; major depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar da intihar riskini arttırmaktadır. İntihar etiyojisini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar, beyinde meydana gelen nöroendokrin değişikliklerle birlikte genetik faktörlerin de etiyojide önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, intihar orijinli 38 olgu (ası, oral ilaç alımı, parenteral ilaç alımı, ateşli silah yaralanması, boğma ve yüksekten atlama) çalışma grubuna seçilmiştir. Kontrol grubuna ise, kardiyak nedenli doğal ölüm olguları ile orijini intihar olmayan ateşli silah yaralanmaları ve trafik kazası olgularından oluşan 30 olgu dahil edilmiştir. Otopsi işlemi sırasında olgulardan, beyinde dorsolateral prefrontal korteks (BA9 ve BA46) lokalizasyonundan örnek alınmıştır. Alınan doku örneğinde, kantitatif PCR ve western blot yöntemleri kullanılarak LRRTM4 gen ekspresyonları mRNA ve protein düzeyinde analiz edilmiştir. Orijini intihar olan ölümler ile intihar olmayan ölümler arasında LRRTM4 gen ekspresyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Ayrıca olguların sosyodemografik özellikleri de incelenmiştir. Sonuç olarak; intihar davranışı ile LRRTM4 geni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız intihara yatkın bireylerde risk faktörlerinin önceden tespit edilmesine, tedavi-koruma protokollerinin oluşturulmasına ve adli-tıbbi değerlendirme sürecine olumlu katkı sağlayacaktır. Ayrıca genetik faktörlerin intihar etiyojisindeki yerine dair yapılacak olan diğer çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: LRRTM4, gen ekspresyonu, glutamat, intihar, adli tıp

SUMMARY

Determining Expression Profile of LRRTM4 in Suicide Cases

Dr. Hatice Kübra ATA ÖZTÜRK

Suicide is the deliberate act of killing oneself, World Health Organization (WHO) reports. Suicide cases are important in Forensic Medicine, and a medical and legal approach is required to these cases. It is forensically significant to investigate and clarify the reasons that lead to suicide in completed suicides and suicide attempts. Family problems, low socioeconomic environment, stressful lifestyle are some of the reasons for suicide; psychiatric diseases such as major depression, bipolar disorder, and schizophrenia also increase the risk of suicide. Studies determining the etiology of suicide have shown that genetic factors are also important in the etiology, along with neuroendocrine changes in the brain. In our study, there were 38 suicide cases (hanging, oral drug intake, IV drug intake, gunshot wounds, strangulation, and jumping from a height) in the study group. In the control group, there were 30 non-suicidal cases consisting of cardiac-related deaths, gunshot wounds, and traffic accidents. Samples were taken from the dorsolateral prefrontal cortex (BA9 ve BA46) in the brain from these cases at autopsy. LRRTM4 gene expressions were analyzed at the mRNA and protein levels in the tissue sample, using quantitative PCR and western blot methods. When LRRTM4 gene expression was compared between suicidal and non-suicidal cases, there was a statistically significant difference. In addition, the cases were analyzed in terms of their sociodemographic characteristics. As a result, a statistically significant relationship was found between suicide and the LRRTM4 gene. Our study will contribute positively to the pre-detection of risk factors in people with suicidal tendencies, the creation of treatment-protection protocols, and the forensic-medical evaluation process. It will also guide other studies investigating the role of genetic factors in the etiology of suicide.

Keywords: LRRTM4, gene expression, glutamate, suicide, forensic medicine

GİRİŞ VE AMAÇ

İntihar olguları Adli Tıp uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. İntihar davranışı tek başına suç niteliği taşımamaktadır. Ancak, bu eylemin gerçekleşmesine ikinci bir kişinin katkıda bulunma ihtimali intihar olgularına "adli vaka" niteliği kazandırmaktadır. 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 84. maddesine göre: Başkasını intihara azmettiren, teşvik eden, başkasının intihar kararını kuvvetlendiren ya da başkasının intiharına herhangi bir şekilde yardım eden kişi, iki yıldan beş yıla kadar, intiharın gerçekleşmesi durumunda, kişi dört yıldan on yıla kadar, başkalarını intihara alenen teşvik eden kişi, üç yıldan sekiz yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. İşlediği fiilin anlam ve sonuçlarını algılama yeteneği gelişmemiş olan veya ortadan kaldırılan kişileri intihara sevk edenlerle cebir veya tehdit kullanmak suretiyle kişileri intihara mecbur edenler, kasten öldürme suçundan sorumlu tutulurlar (1). Bu nedenle, şüpheli ölüm olgularında öncelikle orijinin intihar mı cinayet mi olduğu belirlenmelidir. İntihar olgularında kişiyi intihara yönlendiren nedenler araştırılmalı ve aydınlatılmalıdır. Bu durum intihar davranışının anlaşılmasının ve önlenmesinin Adli Tıp açısından değerini arttırmaktadır.

İntihar; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kişinin kasıtlı olarak kendini öldürme eylemi olarak; intihar girişimi ise kişinin kasıtlı olarak kendine zarar verdiği fakat ölümcül olmayan herhangi bir intihar davranışı olarak tanımlanmıştır. Dünyada ölüm sebepleri arasında intihar oranı oldukça yüksek olup, intihar önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (2). Ülkemizde ise, 2018 yılında 3342 kişi intihar etmiş, bu sayı 2019 yılında 3406'ya yükselmiştir. 2019 yılında kaba intihar hızı yüzbinde 4,12 olarak belirtilmiştir (3). Karşılaşılan bu yüksek rakamlar, intiharın ülkemizde de dünyada olduğu gibi ne kadar ciddi bir boyutta olduğunu göstermektedir. Bu durum rutin adli tıp uygulamalarında intihar olgularına tıbbi ve hukuki olarak doğru bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Olgulara ait tıbbi kayıtlar ile birlikte olay yeri inceleme raporları tetkik edilmeli, yakınları ile görüşme sağlanmalıdır. Elde edilen bilgiler, otopsi işlemleri neticesinde tespit edilen bulgularla birlikte değerlendirilerek, olguların ölüm nedeni ve intihar etiyojisi aydınlatılmalıdır. Gerekirse yardımcı laboratuvar çalışmaları da yapılmalıdır.

İntiharı anlamak ve etiyojisini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Aile içi problemler, düşük sosyoekonomik seviye, düşük eğitim düzeyi, işsizlik, izole ve stresli yaşam tarzı intihar nedenlerinden bazıları olup; psikiyatrik hastalıkların intihar riskini arttırdığı görülmüştür(4,5). İntihar olgularının çoğunda major depresif bozukluk,

şizofreni, madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu anlaşılmıştır. Ancak, psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunan her birey intihar davranışında bulunmamaktadır. Bu durum intihar etiolojisinde genetik faktörlerin de yer alabileceği ihtimalini doğurmuştur. Bu doğrultuda yapılan araştırmalarda genetik faktörlerin intihara zemin hazırladığı tespit edilmiştir (6). Özellikle aile, ikiz ve evlat edinme alanlarında yapılan çalışmalarda intiharın diğer psikiyatrik hastalıklardan bağımsız olarak genetik bir altyapısının olduğu anlaşılmıştır (7,8).

İntihar etiolojisinde nöroendokrin değişiklikler de önemli bir role sahiptir. Beynin çeşitli lokalizasyonlarında yer alan serotonerjik sistem disfonksiyonu, HPA eksen hiperaktivitesi, noradrenerjik hiperaktivite, dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistem disfonksiyonu gibi nedenlerin intiharın nörobiyolojisinde yer aldığı görülmüştür (9). Glutamat aminoasit yapılı bir nörotransmitterdir. Glutamaterjik sinyal yolu beyindeki ana eksitator nörotransmisyon yoludur ve hücre proliferasyonu ile hücre içi kalsiyum regülasyonu gibi işlemlerde rol oynar. Yapılan gen ekspresyon ve epigenetik çalışmalarda glutamaterjik sinyal yollarındaki disregülasyonun intihar davranışına yol açtığı anlaşılmıştır. Özellikle dorsolateral prefrontal kortekste lokalize (BA9 ve BA46) glutamaterjik sinyal yolları, psikiyatrik bozukluklar ve intihar riski ile ilişkili bulunmuştur (10). Glutamaterjik genlerin intihar eden majör depresif bozukluk olgularında upregüle olduğu tespit edilmiştir (11).

LRRTM gen ailesi, santral sinir sistemi nöronlarında eksprese edilen ve sinaptik bağlantıları düzenleyen bir sinaptik adezyon molekülüdür. Glutamaterjik sinaps iletimini lokalize eden ve kolaylaştıran nöronal lösinden zengin tekrarlanan transmembran proteini kodlamaktadır (12). Bu gen ailesinin alt üyesi olan LRRTM4 özellikle hipokampusun dentat girus granül hücreleri ve L2/3 kortikal nöronlar üzerindeki glutamaterjik (AMPA reseptörü olan) sinapsların gelişimini ve gücünü düzenler. Yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında, LRRTM4 geni ile intihar girişimi arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur (13).

Bu bilgiler ışığında, doku spesifik LRRTM4 gen ekspresyonu ile intihar davranışı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak çalışmamızın ana amacını oluşturmaktadır. Bir diğer amacımız ise, intihar etiolojisinde yer alan sosyodemografik faktörlere katkı sağlamaktır. Daha önce yapılan LRRTM4 ekspresyon çalışmalarının doku düzeyinde yapılmadığı anlaşılmıştır. Bizim çalışmamızda, dorsolateral prefrontal korteksten alınan doku örneklerinden LRRTM4 gen ekspresyonu mRNA ve protein düzeyinde analiz edilmiştir. Ölüm orijini intihar olan olgulardan oluşan çalışma grubu ile intihar

olmayan olgulardan oluşan kontrol grubu arasında, elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmanın, intihar etiyolojisindeki genetik faktörlerin aydınlatılmasına katkı sağlayacağını ve yapılacak araştırmalara yol gösterici olacağını düşünüyoruz. İntihar olgularının adli tıbbi değerlendirme sürecine olumlu katkı sağlayacağını öngörüyoruz. Ayrıca, intihar eğilimi olan bireylerde yapılacak tarama testleri neticesinde oluşturulacak uygun tedavi ve rehabilitasyon programlarıyla intihar oranlarının azalacağını umuyoruz.

GENEL BİLGİLER

1. İNTİHAR

1.1. Tanım

İntihar, kişinin hayatına son vermek için istemli olarak yaptığı çok yönlü bir davranış biçimidir (14). Bu davranış biçimi, tüm toplumu ilgilendiren bir halk sağlığı problemidir. Sağlıklı kişilerde zor yaşam koşullarına gösterilen bir tepki olarak görülebileceği gibi, psikiyatrik bozukluk tanısı olan bireylerde de hastalığının seyri sırasında karşımıza çıkabilir. İntihar eylemi sonucu ölüm, önceki intihar teşebbüslerini takiben intihar eyleminin tekrarlanmasıyla gerçekleşebileceği gibi, herhangi bir intihar denemesi olmadan ilk seferde de meydana gelebilir (15).

Türk Dil Kurumu'na göre intihar, bir kimsenin toplumsal ve ruhsal nedenlerin etkisi ile kendi hayatına son vermesi olarak tanımlanmaktadır (16). İntihar, Arapça'da boğazlama, kesme, kurban anlamları taşıyan "nahr" kökünden türemiş bir sözcük olup, Tanzimat döneminde Türkçe'ye çevrilen eserlerde "kendini katletme" yerine kullanılarak dilimize geçmiştir (17). Türk Dil Kurumu tarafından tavsiye edilen "özkıyım" kelimesi de "intihar" sözcüğü ile aynı anlamı taşımaktadır. Ancak günümüzde "intihar" sözcüğü daha çok kullanılmaktadır (18). Bilim dili olan İngilizce'de ise intihar, "suicide" olarak geçer. "Suicide" sözcüğü, Latince'de ben anlamına gelen "sui" ve öldürmek anlamına gelen "caedere" kelimelerinin birleşmesi ile oluşan "suicidere" kelimesinden evrilmiştir (19).

İntihar kavramı için literatür verileri incelendiğinde, merkezinde insan olan çok sayıda sınıflandırma ve terim karşımıza çıkar. Psikolojik açıdan intiharı ele alan ilk düşünür Sigmund Freud'dur. Freud, intiharı kişinin kendi kendine yönelmiş olduğu saldırganlık ve ölüm dürtüsü olarak tanımlamıştır. Bu eylemi, psikolojik hastalıkları değerlendirirken kullandığı zihin düzeyleri (id, ego ve süperegö) kuramı ile açıklamaya çalışmıştır (20). İntihar kavramını ele alan bir diğer düşünür Alfred Adler'dir. Alfred Adler, intiharı, toplum birey ilişkisini gözetererek tanımlamaya çalışmıştır. Adler'e göre, normal kişiler sorunlarını kendi içinde çözebilir. Ancak, kişinin sorunu ne kadar başarılı bir şekilde çözdüğü toplumsal ilgi, ortak değerler ve toplum ahlakı gibi parametreler kapsamında değerlendirilir. Bu nedenle intihar eylemini, aşağılık duygusu içinde olan veya psikolojik sebeplerden dolayı toplumla bağını kesmiş ve toplumsal ilgiyi göz ardı etmiş bireyler gerçekleştirir. Kişi intihar ederek toplumu karşısına almış, aslında toplumdan intikam almak istemiştir (21). Sosyolojik açıdan en kapsamlı araştırma Emile Durkheim tarafından yapılmıştır. Fransız sosyolog Emile Durkheim "İntihar" isimli kitabında, intihar ve intihar girişimini şöyle tanımlamaktadır:

“Ölen kişi tarafından ölümle sonuçlanacağı bilinerek yapılan olumlu ya da olumsuz bir eylemin doğrudan ya da dolaylı sonucu olan her ölüm olayına intihar denir. İntihar girişimi, bu şekilde tanımlanan, ancak ölümle neticelenmeden durdurulan eyleme denir.”. Durkheim aile, okul, iş, vb. gibi toplumsal yapıların kişiler üzerinde etkilerinin olduğunu, intihar tanımlaması yapılırken bu etkilerin de düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istemiştir (22). Durkheim’den sonra da birçok araştırmacı intiharın tanımı konusunda farklı çalışmalar ortaya koymuştur. Ancak, ortak kullanılan uluslararası sınıflandırma ve terminoloji halen mevcut değildir (23). Çünkü, intihar bireysel özellikler, genetik ve biyolojik faktörler, psikiyatrik hastalıklar, aile öyküsü, sosyolojik, ekonomik faktörler ve intihar yöntemleri gibi birçok faktöre bağlı evrensel bir sorundur. Bu durum intihar tanımını güçleştirmekte ve bu kavrama çok daha geniş bir açıdan bakmayı zorunlu kılmaktadır (24).

DSÖ intiharı; intihar, intihar girişimi ve intihar davranışı olmak üzere üç başlıkta tanımlamıştır. İntihar, kasıtlı olarak kendini öldürme eylemidir. İntihar girişimi, kasıtlı olarak kişinin kendine zarar verdiği fakat ölümcül olmayan intihar davranışıdır. İntihar davranışı ise, intiharı aklından geçirmek, planlamak, intihar girişiminde bulunmak veya intihar etmek gibi bir dizi davranıştan oluşur (25). DSÖ intihar girişimi tanımı içerisinde kişinin amacına değinmemiştir. Amerikan Psikiyatri Derneği (APA) ise kişinin amacını dikkate almış ve intihar ile ilgili şu şekilde tanımlamalar yapmıştır:

İntihar; kişinin ölmeyi amaçladığının açık veya örtülü kanıtı ile birlikte kendi hayatını sonlandırmasıdır.

İntihar girişimi; kişinin ölmeyi amaçladığının açık veya örtülü kanıtı ile birlikte ölüm ile sonuçlanmayan kendine zarar verici davranıştır.

İntihar düşüncesi; kişinin hayatını sonlandırmayı isteme düşünceleridir.

İntihar niyeti; kişinin hayatını sonlandırmak için kendine zarar verici davranışta bulunma isteğidir.

Kasıtlı kendine zarar verme; kişinin hayatını sonlandırma amacı yoktur. Ancak kişi isteyerek kendine ağırlı veya yaralayıcı şekilde zarar vermektedir (4).

Ruhsal bozuklukların tanıtısal kitabı olan DSM-5’de, major depresyon ve sınır kişilik bozukluğu tanı kriterleri içerisinde intihar kavramı yer almaktadır. “Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama ya da kendini öldürme girişimi” şeklinde major depresyon tanı kriterleri içinde mevcuttur. Sınır kişilik bozukluğu tanı kriterleri içinde ise, “yineleyici kendini öldürme davranışları, girişimleri ya da göz korkutmaları ya da kendine kıyım davranışları”

şeklinde yer almıştır. Ayrıca “Daha İleri Çalışmalar için Durumlar” başlığı altında “İntihar Davranışı Bozukluğu” ve “İntihar Olmayan Kendini Yaralama” şeklinde 2 yeni tanı eklenmiştir (26).

1.2. Tarihçe

İntihar eylemi insanlığın varoluşundan beri karşılaşılan bir durumdur. Toplumların intihara yaklaşımı tarihin akışı içerisinde değişiklikler göstermiştir.

Eski Yunan toplumlarında Platon ve Aristoteles gibi bazı filozoflar intiharı ayıp olarak nitelendirirdi. Stoacı okul taraftarları ise, hastalık veya yaşlılık nedeni ile bakıma muhtaç olarak yaşamaktansa hayatına son vermeyi erdemli bir davranış olarak nitelendirirdi. Ünlü filozof Sokrates, düşüncelerinden vazgeçmeyişiinin cezası olarak baldıran zehri içerek yaşamına son vermiştir. Bu onurlu bir davranış olarak tarihe geçmiştir. Yine bu dönemde Attike kanunları gereğince intihar sebepleri devlete sunulur ve devletin izin vermesi durumunda intihar edilebilirdi. Yani devlet intiharı yasaklamamış, aslında kontrol altına almaya çalışmıştır (27).

Roma toplumunda intihar, toplumsal sınıflara göre farklı değerlendirilirdi. İntihar, köleler arasında çok yaygın olarak görülürdü ve ahlaksız bir davranış olarak nitelendirilirdi. Hür insanların intiharına ise hoşgörü ile yaklaşılırdı. Askerlerin intiharı da cezalandırılması gereken bir davranış biçimi olarak görülürdü (24).

Mısır toplumunda ise, intihar bir ceza yöntemi idi. III.Ramses suikastini gerçekleştiren suçlulara kendilerini öldürme cezası verildikten sonra, intiharın ceza yöntemi olması düşüncesi benimsenmişti. Maya geleneğinde de, intihar tanrıçası olarak bilinen Ixtab adlı bir tanrı bulunmaktaydı. İntihar edenlerin sonsuza dek yaşayacağına inanılırdı (24).

Eski Türk ve Moğol toplumlarında intihar kavramına dair mitolojik unsurlar yer almaktadır. Abası, Abahı, Abaz ve Alban gibi çeşitli isimlerle adlandırılan bazı kötü ruhlar intihar ile ilişkili görülmüştür. İntihar eden ruhların, intihara sürükleyen ruhları beslediğine inanılırdı. Kötü ruhların insanları sıkıntılı zamanlarında yakaladığı ve onları intihara yönlendirdiği inancı yaygındı. Yine Türk mitolojisinde fesat tanrıçası olarak bilinen Satılay Hanım'ın depresif kişileri intihar etmeleri için kandırdığına dair bilgiler vardır (24).

Tek tanrılı dinlerin intihara olan bakış açısını ele alırsak, tamamında intihar yasaklanmış ve günah olarak tanımlanmıştır. Tanrının verdiği can çok kıymetlidir. Kişi kendisine emanet edilen canı taşımakla mükellef olup, doğal yaşam ve ölüm sürecine müdahale edilmemelidir. Musevilerde intihar Tanrıya karşı işlenmiş bir suç olarak

görülmektedir. Hristiyanlığa göre ise, Tanrının verdiği Tanrıya aittir. Kişi kendisine ait olmayan hayatı hakkında herhangi bir eylem gerçekleştirme hakkına sahip değildir. İslama göre de intihar yasaktır ve kişi cezalandırılır. Hatta intihar girişiminde bulunan kişiye yardım eden de cezalandırılır (28).

1.3. Epidemiyoloji

İntihar önlenabilir ölüm nedenlerinden olup, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Toplumdaki intihar hızı, bir toplumun sosyal ve ekonomik yönden gelişme göstergelerinden birisidir. Dünyada HIV/AIDS, meme kanseri veya cinayetten daha çok intihara bağlı ölümler görülmektedir. DSÖ, intihar eylemi konusunda farkındalık oluşturmak için 10 Eylül'ü "Dünya İntiharı Önleme" günü olarak ilan etmiştir.

Dünyada her yıl 703000 kişi intihar ederek hayatına son vermektedir. 2019 yılında ortalama her 100 ölümden 1'i (%1.3) intihar sonucu gerçekleşmiştir (2).

2019 yılında dünya genelinde intihar hızı yüzbinde 9'dur. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, intihar hızı erkeklerde yüzbinde 12.6, kadınlarda yüzbinde 5.4 olarak tespit edilmiştir. Yani intihar erkeklerde kadınlardan 2.3 kat daha fazla görülmektedir. Erkek/kadın intihar oranı yüksek gelirli ülkelerde 3'ün biraz üzerinde, düşük gelirli ülkelerde 2.9; düşük-orta gelirli ülkelerde 1.8, üst-orta gelirli ülkelerde 2.6'dır (2).

İntihar sonucu gerçekleşen ölümlerin %77'sinin dünya nüfusunun çoğunun yaşadığı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği görülmüştür. İntihar sonucu ölen adölesanların %88'inin de yine düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı tespit edilmiştir. İntihar olgularının %58'inin 50 yaşın altında olduğu anlaşılmıştır (2).

İntihar, her iki cinsiyet için de, 15-29 yaş arasındaki bireylerde trafik kazası, tüberküloz ve fiziksel şiddetten sonra dördüncü önde gelen ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise; intiharın kadınlarda üçüncü ve erkeklerde dördüncü önde gelen ölüm nedeni olduğu anlaşılmıştır (2).

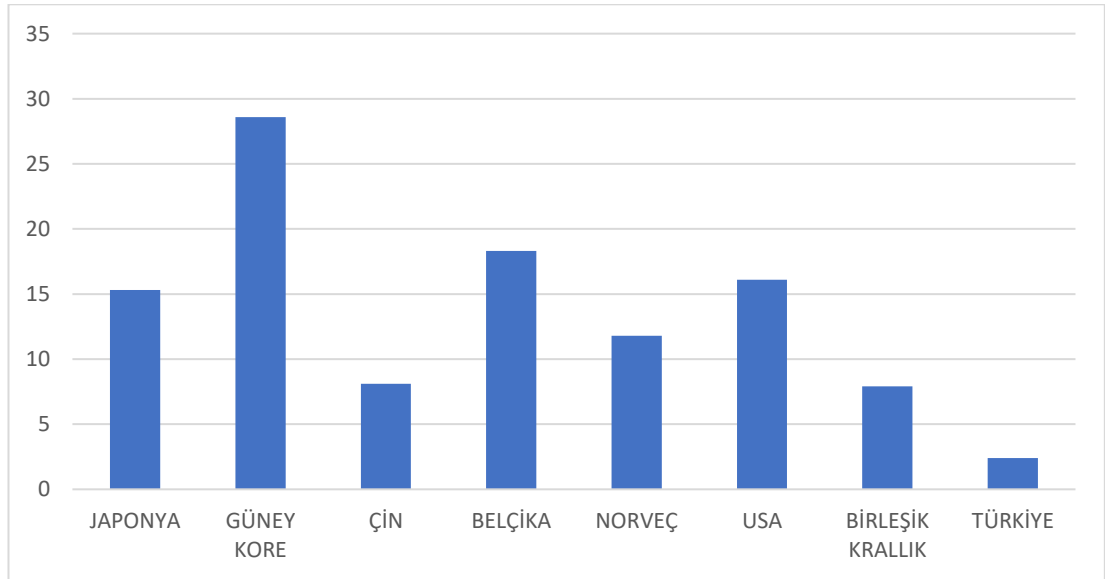
Dünya ülkelerine baktığımızda rakamlar bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Afrika'da yüzbinde 11.2, Avrupa'da yüzbinde 10.5, Güney Doğu Asya'da yüzbinde 10.2 olan intihar oranları dünya ortalamasının üzerindedir. En düşük intihar oranı ise yüzbinde 6.4 ile Doğu Akdeniz bölgesindedir (2).

Güney Doğu Asya bölgesi, kadınlarda intihar oranı yüzbinde 8.1 ile kadın cinsiyette dünya ortalamasının üzerinde yer almıştır. Erkeklerde de, Afrika'da

yüzbinde 18, Amerika'da yüzbinde 14.2 ve Avrupa'da yüzbinde 17.1 olan intihar oranları, dünya erkek ortalamasından daha yüksek olarak görülmüştür (2).

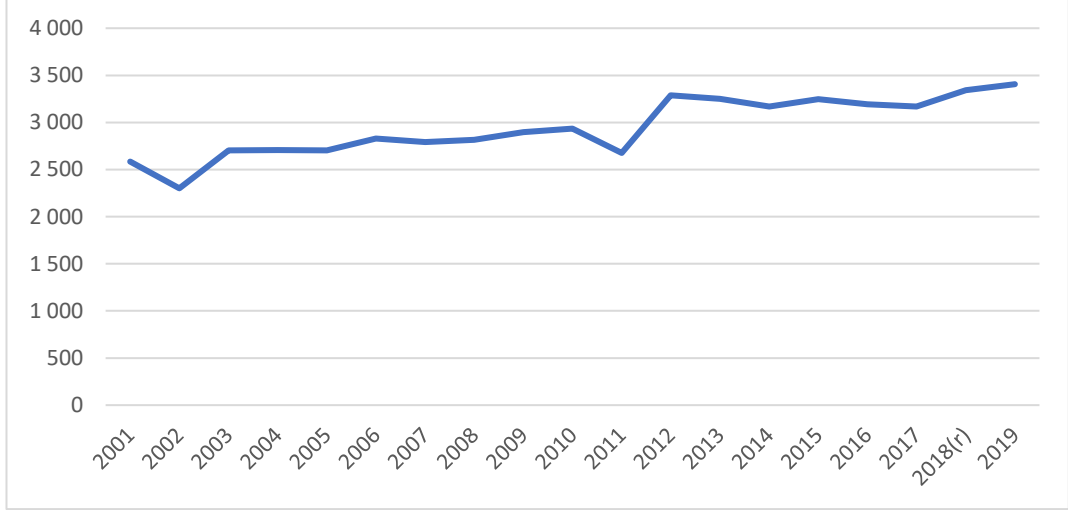
Dünyadaki intiharların çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde (%77) meydana gelirken, yüksek gelirli ülkeler daha yüksek intihar oranına (yüzbinde 10.9) sahiptir. En yüksek kadın intihar oranı (yüzbinde 7,1) diğer ülkelere kıyasla alt-orta gelirli ülkelerde görülmüştür. Erkek intihar oranı da (yüzbinde 16.5) yüksek gelirli ülkelerde tespit edilmiştir (2).

Son 20 yılda, dünya genelinde intihar oranı %36 oranında azalmıştır. Doğu Akdeniz Bölgesi'nde %17, Avrupa Bölgesi'nde %47 ve Batı Pasifik Bölgesi'nde %49 oranında düşüş göstermiştir. İntihar oranlarında artışın görüldüğü tek yer %17 ile Amerika Bölgesi olmuştur. Dünyada intiharın en çok görüldüğü ülkeler sırayla Lesotho (yüzbinde 72.4), Guyana (yüzbinde 40.3) ve Eswatini (yüzbinde 29.4)'dir. Ülkemizin intihar oranı ise yüzbinde 2.4'tür (2).



Şekil 1: 2019 yılında çeşitli ülkelerde her yüzbin kişide görülen intihar oranları

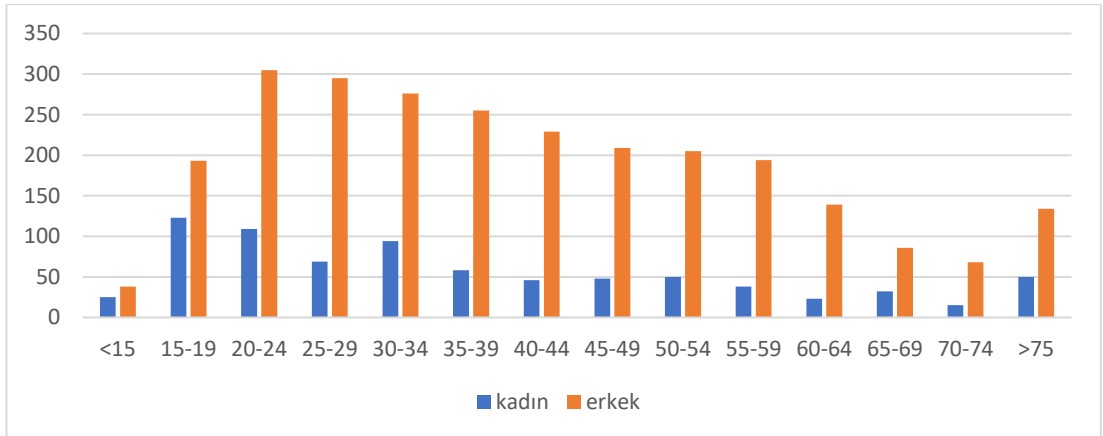
Ülkemizdeki intihar epidemiyolojisi 2019 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre incelendiğinde; 2018 yılında 3342 kişi intihar etmiş, bu sayı 2019 yılında 3406'ya yükselmiştir. 2019 yılında intihar edenlerin %77'si erkek, %23'ü kadın olarak tespit edilmiştir. Ülkemizin 2019 yılında kaba intihar hızı yüzbinde 4,12'dir. En yüksek yaşa özel intihar hızı yüzbinde 6,66 ile 75 yaş ve üzeri grupta görülmüştür. En yüksek yaşa özel intihar hızının erkeklerde yüzbinde 12,09 ile 75 yaş ve üzeri yaş grubunda, kadınlarda ise yüz binde 3,97 ile 15-19 yaş grubunda olduğu anlaşılmıştır (3).



Şekil 2: Ülkemizdeki yıllara göre intihar sayıları

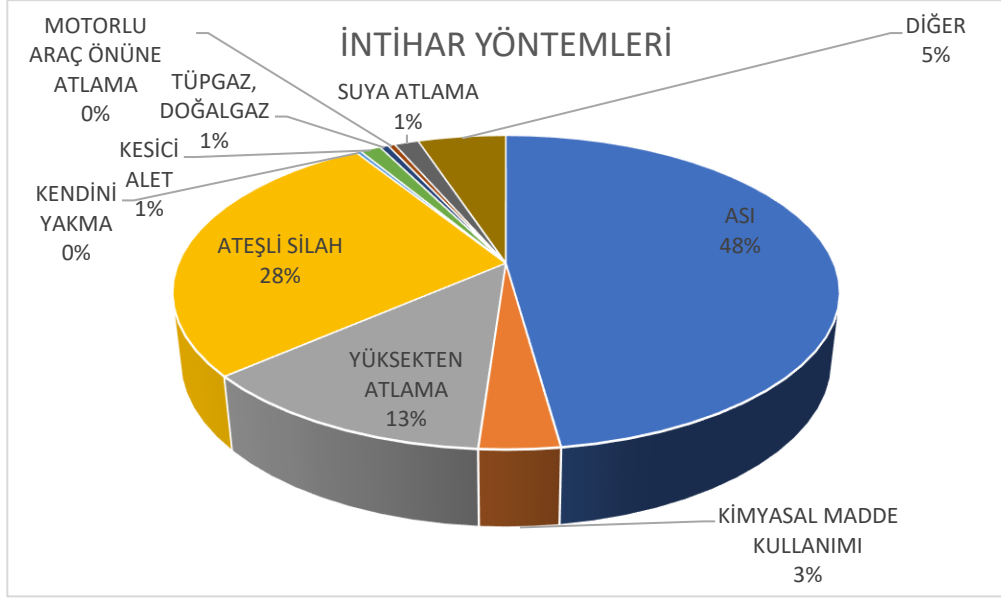
Kaba intihar hızı en yüksek olan ilimiz yüzbinde 9,24 ile Aydın'dır. Aydın'ı sırayla yüzbinde 9,17 ile Ardahan ve yüzbinde 8,14 ile Denizli takip etmiştir. Kaba intihar hızının en düşük olduğu ilimiz ise yüzbinde 1,16 ile Artvin olup, sonra sırayla yüzbinde 1.61 ile Trabzon ve yüzbinde 2.16 ile Hatay gelmektedir (3).

Yaş gruplarına göre incelendiğinde; intihar en sık %12.2 ile 20-24 yaş aralığında görülmüştür. Cinsiyet ve yaşa göre değerlendirildiğinde; erkeklerde intihar en sık %11.6 ile 20-24 yaş aralığında görülürken, kadınlarda %15.8 ile 15-19 yaş aralığında tespit edilmiştir. Eğitim durumuna baktığımızda; intihar edenlerin en çok %23,5 ile lise ve dengi okul mezunu olduğu, sonra %20.5 ile ilköğretim mezunu olduğu anlaşılmıştır. Medeni durum açısından değerlendirildiğinde ise intihar eden kişilerin %48,4'ünün evli olduğu, %37,1'inin hiç evlenmediği, %9'unun boşandığı ve %5.3'ünün eşinin öldüğü anlaşılmıştır (3).



Şekil 3: Ülkemizde 2019 yılında cinsiyet ve yaşa göre intihar sayıları

İntihar yöntemleri incelendiğinde; %47.8 ile en çok ası yönteminin tercih edildiği, en az da %0.3 ve %0.4 ile kendini yakma ve tren, araba vb. motorlu araç önüne atlama yöntemlerinin tercih edildiği görülmüştür. Cinsiyete göre intihar yöntemleri değerlendirildiğinde ise; erkeklerde %47.5 ile ası ve ikinci sırada %31.9 ile ateşli silahla intihar yöntemi tercih edildiği tespit edilmiştir. Kadınlarda da %48.7 ile ası ve takiben %24 ile yüksekten atlama yöntemlerinin seçildiği anlaşılmıştır (3).



Şekil 4: Ülkemizde 2019 yılında tercih edilen intihar yöntemleri

1.4. Etiyoloji

Literatür verileri incelendiğinde, intihar davranışının kökeninde en çok stresli yaşam koşulları ile travmaların tetikleyici faktör olarak yer aldığı tespit edilmiştir. Hayatın akışı içerisinde kişi sorunlarıyla baş edemez. Kendini yalnız, çaresiz, mutsuz ve öfkeli hisseder. Bu duyguları bilinçaltında intihar eylemi aracılığıyla çevresindekilere hissettirmeye ve anlatmaya çalışır. Aslında intihar eylemi bir nevi kişinin yardım isteme şeklidir. Diğer yönüyle intihar, psikiyatrik bir hastalığın belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.

İntihar eyleminin tek bir nedeni olmayıp, bu eylem karmaşık bir yapıya sahiptir. İntihar eylemi, içerisinde psikolojik, sosyolojik ve ekonomik etkenler barındırıp, bireysel ve toplumsal etkiler ortaya çıkarır. Yapılan multidisipliner çalışmalar intiharın, sadece bireysel ya da toplumsal kaynaklı olmadığını, içinde biyolojik, psikolojik ve sosyolojik faktörler bulundurması nedeniyle “biyopsikososyal” bir oluşum olduğunu

göstermektedir (29). Bu araştırmaları dikkate alarak intihar etiyolojisini; “psikiyatrik”, “sosyolojik, ekonomik ve bireysel” ile “nörobiyolojik” olmak üzere 3 ana başlıkta inceleyebiliriz. Bu faktörlerin her biri aynı zamanda intihar eylemi için risk faktörleridir.

1.4.1. Psikiyatrik Faktörler

Psikoanalitik yaklaşım penceresinden bakıldığında intihar ile ilgili çok sayıda teoriler ortaya çıkmıştır. Shneidmann, bireyin çektiği acılara karşı gücünün azalmasıyla birlikte çözüm yolu olarak intiharı seçtiğini söylemiştir. Freud’a göre her insanda intihar eğilimi var olup, hayatın akışı bozulduğunda kişi hemen intihara yönelebilir. Bir diğer taraftan birey, hayal kırıklığına uğradığında depresyona girer ve bu durum intiharla sonuçlanabilir. Menninger ise, insanda mevcut yıkıcı dürtülerin, yapıcı dürtüleri baskılaması sonucu bireylerin intihara yöneldiğini ifade etmiştir. Durkheim de, kendine zarar verme eğiliminin bireyleri intihara yönlendirdiği iddiasında bulunmuştur. Henseler ise, intiharın narsistik bir çatışma sonucu ortaya çıktığını söylemiştir (24).

İntihar ile ilişkili olabilecek en güçlü faktörler aslında ruhsal bozukluklardır. Ruhsal bir bozukluğa sahip bireylerin yaklaşık %25- 50’si hayatı boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunmakta, %8-19’u ise intihar ederek hayatına son vermektedir (5). Psikiyatrik hastalıkların içinde major depresyon, bipolar bozukluk, alkol-madde bağımlılığı ve şizofreni en çok karşımıza çıkanlardır.

1.4.1.1. Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozukluğu tanısı olup intihar eden olgularda, tedavi sürecinde panik atak, anksiyete, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk, hayata karşı ilgi ve istek kaybı ile madde kötüye kullanımı sık görülmektedir. Eşlik eden bu durumlar bireylerde intihar düşüncesi oluşturur.

İntihar olgularında, duygudurum bozuklukları içerisinde en sık karşımıza çıkan bozukluk depresyondur. Depresyon hastalarının %15’i kendi hayatına son vermektedir. Yapılan çalışmalarda, bu bireylerin psikiyatrik hastalığı olmayan bireylere göre intihar oranının yaklaşık 10 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. İntihar girişiminde bulunan hastaların yarısında da depresyon belirtileri olan mutsuzluk ve karamsarlık ile anhedoni bulunduğu görülmüştür (26,30). Major depresyon tanısı olan bireylerde erkek cinsiyet, genç yaş, bekar olma, sosyal izolasyon, agresif-impulsif kişilik özellikleri, özgeçmişte intihar girişimi bulunması, umutsuzluk, ailede intihar öyküsü varlığı ve madde kullanımı intihar riskini arttıran faktörlerdir. Yaşlı bireylerde

de, bu risk faktörlerine ek olarak eşlik eden fiziksel hastalıklar ve kayıplar intihar riskini önemli düzeyde artıran önemli etkenlerdir (31).

Bipolar bozukluk tanısı olan bireylerin yaşamları boyunca %25-50 oranında en az bir kez intihar girişiminde buldukları ve %8-19 oranında da intihar ederek hayatlarına son verdikleri bilinmektedir (32). Bipolar bozukluk tanısı olan bireylerde intihar en sık depresif atak döneminde görülmekle birlikte, karma atak dönemindeki intihar riski manik atak döneminden fazladır. Ailede intihar öyküsü, intihar düşüncesi, yaşanan olumsuz olaylar, epigenetik faktörler, kişilik özellikleri ve madde kullanımı intihar için risk faktörleri olarak sıralanabilir. Aile veya arkadaş gibi sosyal destek, bireyin hastalığı ile ilgili bilinç düzeyi, pozitif bakış açısı intihar riskini azaltabilir (5).

1.4.1.2. Şizofreni

Sanrılar ve varsanıların etkisiyle intihar riski yüksek olan hasta grubudur. Şizofreni tanısı alan bireylerin intihar riski normal popülasyona göre 8,5 kat daha fazladır. Bu bireylerde intihar riski, hastanede yatarak tedavi görmüş olanlarda özellikle taburculuk sonrası erken dönemde daha yüksektir. Hastalığın başlangıcında erken fazda intihar riski %5,6 iken, sonraki zaman diliminde bu oran %3,13'e gerilemektedir (33). Bu nedenle erken dönemde hastalarla yakın iletişim halinde olmak, iyi bir tedavi ve takip programı geliştirmek bireyleri intihardan koruyabilir. Genç yaş, erkek cinsiyet, hastane yatışı, izole yaşam tarzı, tedavi uyumsuzluğu, madde kullanımı, yüksek IQ, işitsel sanrılar ve komorbid psikiyatrik hastalık bulunması intihar riskini arttıran faktörlerdir (34). Şizofreni tanısı alan bireylerde, kendi hastalığına dair içgörüsü olanlarda intihar riski paradoksal olarak artmaktadır. Çünkü bireylerde genellikle içgörüyü umutsuzluk hissi eşlik etmekte ve bireyler tedaviden fayda göremeyeceklerini düşünüp intihara yönelmektedir (35).

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı olan bireylerde intihar öncesi dönemde psikotik belirtiler sıklıkla görülmektedir. Aslında intihar ile yakından ilişkili olan bu psikotik belirtilerden ziyade değersizlik ve umutsuzluk gibi affektif belirtilerdir. Bu yüzden şizoafektif bozukluk tanısı olan bireyler, şizofreni tanısı olan bireylerden daha yüksek intihar riski taşımaktadır (36).

1.4.1.3. Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu

Duygudurum bozukluklarından sonra en sık karşımıza çıkan tablo alkol veya madde kullanım bozukluklarıdır. Bireyler alkol ya da madde etkisi altında olduğunda veya bu maddelerin yoksunluğu sırasında depresif duygudurum içine girip, ölüm düşüncesine kapılmaktadır. Tüm intihar olgularının %25-50'sinde madde kullanım bozukluğu bulunmaktadır (37). Alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısı olanların

da %15'i intihar etmektedir (27). Yapılan çalışmalarda, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde intihar oranının normal topluma göre 11 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde alkol kullanım bozukluğu olan erkeklerde intihar riski kadınlardan daha fazladır. Genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey, erken yaşta alkol almaya başlama, çok fazla miktarda alkol tüketimi, ailede benzer bir durum olması, major depresyon ve eşlik eden kişilik bozuklukları gibi durumlarda intihar riski artmaktadır (38).

Alkol dışında esrar, eroin ve sedatif madde gibi diğer madde kullanım bozukluğu olan bireylerde ise intihar oranlarının 20 kat fazla olduğu görülmüştür (30). Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde en sık karşılaşılan intihar şekli aşırı doz madde alımıdır. İntihar girişimi sırasında kullanılan maddenin miktarı maddenin türünden daha önemlidir (38). Esrar ve eroin genç bireyler arasında yaygın iken, yaşlılar arasında sedatif madde kullanımı daha yaygındır (39). ABD'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada da kokain kullananlarda intihar girişiminin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (40).

1.4.1.4. Kişilik Bozuklukları

Kişilik bozuklukları, artan intihar riski ile ilişkili olan psikiyatrik bozukluklardandır. Kişilik bozukluğu olan bireylerde yaşam boyu intihar riski %3-9 arasında olup, bu risk genel popülasyona göre 7 kat daha fazladır. İntihar girişiminde bulunan bireylerin %40'ında kişilik bozukluğu bulunmaktadır. Kişilik bozukluğu olan bireylerin de %40-90'ının, eşlik eden depresif belirtiler nedeniyle yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu anlaşılmıştır. Bireylerin narsistik, paranoid, histriyonik veya obsesif kişilik özelliklerine sahip olmasıyla birlikte anksiyöz ve agresif-impulsif davranışlar sergilemesi intihar riskini artırır (36).

Kişilik bozukluğu, bireyleri depresif bozukluk veya madde bağımlılığı gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklara yatkın hale getirir. Bu bireyler genel olarak gerek aile gerekse arkadaş ilişkilerinde toplumda uyum problemleri yaşar. Bu durum, bireyde iç çatışmalara neden olur ve çeşitli intihar düşünceleri oluşur. Yapılan bazı çalışmalarda; başarılı bir tedavi ve takip süreci sayesinde şizofreni ve madde bağımlılığı tanısı olan bireylerde intihar oranlarının azaldığı, ancak uyum bozukluğu olan bireylerde ise intihar oranının arttığı tespit edilmiştir (41).

Borderline kişilik bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğunu kapsayan B grubu kişilik bozukluklarında tekrar eden intihar eylemleri daha yaygındır. Antisosyal kişilik bozukluğu olanların %5'inin intihar girişiminde bulunduğu anlaşılmıştır (26,30). Yapılan bir çalışmada, antisosyal veya borderline kişilik bozukluğu olan genç

bireylerde majör depresyon veya madde kullanım bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik bozukluğun, olumsuz yaşam şartları ve çocukluk çağına ait cinsel istismar öykülerinin intihar riskini artırdığı tespit edilmiştir (42). İşsizlik, düşük ekonomik düzey, boşanma, kişilerarası çatışma ve kötü aile ilişkileri de kişilik bozukluğu olan bireylerde intihar riskini artıran faktörlerdendir (4).

1.4.1.5. Demans ve Deliryum

Demans veya deliryum, intihar olgularında %5 oranında karşımıza çıkmaktadır (30). Demans tanısı alan bireylerin %50'si 85 yaş ve üzerindedir. Yaşlı demanslı bireylerde depresyon ve anksiyete bozukluğu ile sık karşılaşılmakta olup, bu psikiyatrik bozukluklar intihara yol açabilmektedir. Ancak demans tanısı almış 65 yaş altında olan bireylerde intihar riski daha yüksektir. Genç demanslı bireylerde eşlik eden psikiyatrik bozukluk veya madde bağımlılığı gibi nedenlerden dolayı intihar görülebilmektedir (41).

Deliryum etiyolojisinde metabolik ve serebrovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, ilaçlar, travma ve alkol kullanımı bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bilişsel işlevler bozulmakta ve intihar davranışı ortaya çıkmaktadır (30).

1.4.1.6. Anksiyete Bozuklukları

Panik atak, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu ve post travmatik sendrom gibi tanı alan bireylerin %20'sinde intihar girişimi olduğu anlaşılmıştır. Tamamlanmış intiharlar olgularının %1'inde panik bozukluk tanısı konulabilmektedir. Panik bozukluk intihar riskini 10 kat arttırmaktadır (30). Yine bir başka çalışmada anksiyete bozukluğu olan bireylerin %15'inin intihar planı olduğu anlaşılmıştır (43). Bu bireylerde anksiyeteye, depresyon veya madde kullanım bozuklukları sıklıkla eşlik etmekte ve intihar riskini artırmaktadır.

1.4.1.7. Özgeçmişte İntihar Öyküsü

İntihar girişimi, tamamlanmış intiharlardan 10-20 kat daha fazladır. Özgeçmişinde intihar girişimi öyküsü olan bireylerde intihar riskinin topluma göre en az %10 arttığı tespit edilmiştir. Bu rakam yineleyici intihar olgularında daha yüksektir (31). Depresyon, alkol kullanım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalığı olan, tıbbi bir hastalığı bulunan veya sosyal olarak izole yaşayan bireylerin yineleyici intihar girişiminde bulunma ihtimalleri fazladır. Seçilen intihar yöntemi de, yineleyici intihar girişimi için bir ipucu olabilir. Örneğin ateşli silah ya da ası gibi öldürücü etkisi yüksek olan bir yöntemi tercih edip kurtulan bireylerin veya intiharın geç fark edilmesini sağlamak için düzenek kuran kişilerin tekrar intihar etme olasılığı yüksektir (44).

1.4.2. Sosyolojik, Ekonomik ve Bireysel Faktörler

İntihar eylemi özünde bireysel gibi görünür. Ancak bu davranış biçimi sosyolojik etmenler zemininde gerçekleşebileceği gibi sosyal sonuçlara da neden olur. Bireylerin davranışlarını içinde buldukları yaşam tarzı, yaşadıkları ortam ve günlük hayatta karşılaştıkları olaylar şekillendirir. Birey hayatın akışı içerisinde olaylara sağlıklı tepki gösteremediğinde bir kaçış yolu olarak intihara yönelebilmektedir. Ayrıca, her ne kadar psikiyatrik hastalıklar intihar etiolojisinde oldukça önemli bir yere sahip olsa da bireylerin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu da intihar etiolojisinde yer tutan faktörlerdendir.

1.4.2.1. Yaş

Ülkemizde intihara bağlı ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubu 20-24 yaş olup, özellikle küçük bölgelerde bu rakamlar değişkenlik göstermektedir (3). Bu nedenle intihar ile yaş arasında kesin bir ilişki kurmak zordur. İntihara bağlı ölüm hızı en fazla olan grup 65 yaş ve üzeri olan bireylerdir. Genç bireylerde intihar girişimleri daha sık görülürken, yaşlı bireylerde tamamlanmış intiharlar daha fazladır (30). Fiziksel hastalık varlığı, fiziki olarak güçlü olmamaları ve sosyal olarak izole yaşam sürmeleri yaşlılarda daha fazla tamamlanmış intiharların görülmesinin sebepleri olabilir. Ayrıca yaşlıların çevre ile iletişim becerileri de azaldığı için intihar düşüncesini paylaşma ihtimali de azalmaktadır (44). Genç bireylerde ise intihar girişiminin sık görülmesi; depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların ergenlik döneminde başlaması veya genç bireylerin hayata karşı daha umutsuz bir bakış açısı içinde olmasından kaynaklanabilir. Yapılan bir çalışmada, 18-29 yaş arası bireylerde intihar girişimi, 65 yaş üzerindeki bireylere göre 10 kat daha fazla bulunurken; intihar düşüncesinin de 6 kat fazla olduğu görülmüştür (45).

1.4.2.2. Cinsiyet

İntihar, erkeklerde kadınlardan 4 kat daha sık görülmektedir. İntihar girişimi ise kadınlarda daha fazla karşımıza çıkmaktadır (46). Erkeklerde tamamlanmış intiharların fazla görülmesinin nedenleri; erkeklerin duygusal ve psikolojik sorunları için daha az yardım talep etmeleri, daha dürtüsel bir yapıya sahip olmaları ve öldürme etkisi yüksek intihar yöntemlerini seçmeleridir. Kadınlarda intihar girişimlerinin daha sık görülmesinin ardında yatan nedenler de fiziksel ve/veya cinsel şiddettir. Cinsiyet ayrımcılığı yapılan ülkelerde kadınlarda intihar riskinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır (44).

1.4.2.3. Medeni durum

Bekar bireylerde evlilere göre intihar riski 2 kat fazladır. Boşanmış veya eşi vefat etmiş bireylerde ise bu risk 4 kata kadar çıkmaktadır. Ayrıca tek ebeveynle büyüyen çocuklarda da intihar riskinin fazla olduğu görülmüştür. Çocuk sahibi olmanın evli bireylerde koruyucu faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak ev ortamının huzuru ve eşler arasındaki iletişimin intihar riskini belirlemede etkili olduğu görülmüştür. Aile içi şiddet ve istismar da intihar riskini arttırmaktadır (4,47).

1.4.2.4. Meslek

Sağlık çalışanları ve güvenlik güçleri gibi meslekler ile yüksek entellektüel düzeye sahip bilim adamı ve sanatçılarda intihar riski 11 kat fazla bulunmuştur. Bu durum stres seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sağlık çalışanları ve tarım işçilerinde, intihar yöntemine erişim kolaylığı nedeniyle intihar oranlarının yüksek olduğu düşünülmüştür (25).

1.4.2.5. Ekonomik Kayıp

Genel anlamda bir iş sahibi olunması intihar riskini düşürmektedir. Ekonominin iyi olduğu dönemlerde intiharların azaldığı görülmüştür. Mevcut olan işin kaybı durumunda ortaya çıkan ekonomik sorunlarla birlikte birey depresyona girer. Bu durum hem intihar riskinde hem de intihar girişimi riskinde artışa neden olmaktadır. İş olmayan erkek bireylerde, işi olanlara göre intihar riski 3 kat fazla olarak tespit edilmiştir.

1.4.2.6. Yaşadığı Ortam

Bireylerin yaşadıkları ortam şartları duygudurumları üzerinde etkili olmaktadır. Kentsel bölgelerde kırsala göre intihar oranları daha yüksektir. Şehir hayatının getirdiği iş, konut sıkıntısı ile ekonomik sıkıntıların bu durumda rol oynadığı düşünülmektedir (48).

1.4.2.7. Damgalama ve Yetersiz Sosyal Destek

Toplum tarafından psikiyatrik hastalığı olan bireylere karşı “deli, sarhoş, gerizekalı” gibi damgalama sözcükleri kullanılmaktadır. Bu durum bireylerin yalnızlaşmasına ve mutsuz hissetmelerine neden olup, bireylerde intihar düşüncesi doğurabilmektedir. Bundan başka; toplumda homoseksüeller, cezaevi giriş çıkışı olan bireyler veya göçmenler gibi kenara itilmiş gruplar oluşturulmuştur. Yapılan bu ayrımcı davranış modelleri de intihar riskinde artışa neden olmaktadır (4).

1.4.2.8. Medya

Medya ve sosyal medyanın toplumda kopya intiharlara yol açtığı tespit edilmiştir. Medya ve intihar olaylarına dair yapılan çalışmalarda, medyadaki haberleri

takip eden yakın zaman dilimi içerisinde intihar olgularının arttığı görülmüştür. Bu “Werther Etkisi” olarak tanımlanmıştır. Özellikle genç bireyler üzerinde sosyal medya olumsuz etki bırakmakta ve gençleri intihara yönlendirmektedir. Bu nedenle sosyal medyanın doğru kullanımı için bireyler eğitilmeli, sorumlu medya anlayışı ile sosyal medya koruyucu bir rol üstlenmelidir (49).

1.4.2.9. İntihar Araçlarına Erişim Kolaylığı

İntihar araçlarına erişimi kolay olan bireyler, kendilerini çaresiz hissettiklerinde kolaylıkla intiharı seçerler. Güvenlik güçlerinin ateşli silahla intiharı, tarım işçilerinin ilaç içmesi veya sağlık çalışanlarının anestezi ajanlarla intihar etmesi buna örnek verilebilir. Böyle durumlarda tamamlanmış intiharların görülme ihtimali de daha fazladır (50).

1.4.2.10. Fiziksel Hastalıklar ve Beden Sağlığı

Fiziksel engeli olan, tedavisi olmayan hastalığı bulunan veya kronik olarak ağrı çeken bireylerde stres seviyeleri oldukça yüksektir. Epilepsi, AIDS, kanser, Huntington hastalığı, multipl skleroz, beyin ve omurilik hasarları bu duruma örnek verilebilir. Bu bireylerde depresyon sıklığının arttığı gözlenmiştir. Eşlik eden ruhsal bozuklukla birlikte, bireyin hastalığı ile başa çıkma becerisi azalır ve intihar düşünceleri oluşur. Bireylere gerekli psikososyal desteğin sağlanarak bu durumun engellenebileceği unutulmamalıdır (30,44). Yapılan bir çalışmada kronik ağrı çeken bireylerde intihar riski toplumdan 2 kat fazla bulunmuştur. Bireylerin %20'sinde intihar düşüncelerinin olduğu, %5 ile %15'inin de hayatında bir kez intihar girişiminde bulunduğu anlaşılmıştır (51).

1.4.3. Nörobiyolojik Faktörler

İntihar etiolojisine yönelik yapılan ilk çalışmalarda moleküler yöntemlerin tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle biyolojik nedenler tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle daha çok psikiyatrik faktörler üzerinde durulmuştur. Ancak yapılan son çalışmalarla birlikte intihar davranışının temelinde yer alan biyolojik etkenler dikkat çekmeye ve önem kazanmaya başlamıştır.

İntihar eyleminin temelinde yer alan nörobiyolojik faktörler biyokimyasal ve genetik etkenleri barındırır. Biyokimyasal etkenler serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve GABAerjik nörotransmitter sistemleri, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen aktivitesi, lipid metabolizması, glial hücre abnormalitesi ve sinyal yetmezliği ile ilgilidir. Bu alanda yapılan çalışmalar ilgili nörotransmitterler arasında bir etkileşimin

olduğunu göstermektedir (9). Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile genetik geçişin de intihar davranışında etkili olduğu anlaşılmıştır.

İntihar davranışının temelinde yatan nörobiyolojik risk faktörlerinin aydınlatılması hem intiharı önlemede hem de tedavi izlemi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır (52). Günlük uygulamada intihar riskinin belirlenmesi daha çok klinik hikayeye dayanmaktadır. Nörobiyolojik etkenlerin aydınlatılmasıyla birlikte intihar eyleminin nöronal, genetik ve biyokimyasal temellere dayanan bir risk değerlendirme yaklaşımı da geliştirilebilecektir.

1.4.3.1. Nörokimyasal Faktörler

1.4.3.1.1. Serotonerjik Sistem

Serotonin diğer adıyla 5-Hidroksitriptamin, merkezi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar. Serotonerjik sinir uçlarında ve trombositler hariç diğer hücrelerde triptofandan triptofan hidroksilaz enzimi aracılığı ile sentezlenir. Uyku, ağrı, duygudurum bozuklukları ve öğrenme gibi çeşitli bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde yer alır. Serotonin, intihar davranışında rol oynayan ana nörotransmitterdir. Agresyonu inhibe edici bir etkiye sahip olup, depresyonu ve impulsif davranışları engeller. Tamamlanmış intihar olgularında ve intihar girişimi olan olgularda serotonerjik hipofonksiyon tespit edilmiştir (9).

Serotonin reseptörlerinin 13 subtipi vardır. Bu reseptörlerden 5-HT1A ve 5HT2A postsinaptik serotonin reseptörleridir. İntihar etiyojisine yönelik olarak yapılan postmortem çalışmalarda, intihar olgularında prefrontal kortekste bu iki reseptörde upregülasyon ve serotonin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu durum serotonin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (53). Benzer psikiyatrik patolojiye sahip bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, beyin omurilik sıvısında, serotoninin ana metaboliti olan 5- hidroksiindolasetikasit (5-HIAA)'in intihar öyküsü olan bireylerde, olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (54). Yapılan bir başka çalışmada da beyin omurilik sıvısında ölçülen 5-HIAA düzeyi düşük olan bireylerin, suça meyilli ve intihara yatkın olduğu anlaşılmış, ayrıca bu bireylerde şiddet eğilimi olduğu tespit edilmiştir (55). İntihar eden bireylerden daha ölümcül intihar yöntemi kullananlarda, psikiyatrik hastalıktan bağımsız olarak 5-HIAA seviyesinin düşük olduğu görülmüştür (48). Yapılan bir diğer çalışmada da, intihar girişiminde bulunan bireylerin PET-CT ile beyin ventromedial bölgeleri değerlendirilmiş ve serotonin reseptörlerinde hipoaktivite olduğu tespit edilmiştir (56).

Beyin omurilik sıvısındaki 5-HIAA seviyesi, bireylerin ilerleyen zaman içerisinde nasıl bir davranış tutumu sergileyecekleri, tekrar suç işleme veya intihar etme

olasılıklarının ne düzeyde olduğu hakkında fikir verebilir. Mahkumlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 5-HIAA seviyesinin düşüklüğü ile cezaevinden çıktıktan sonra mahkumların sergilediği agresif davranışlar ve cinayet işleme davranışı arasında anlamlılık bulunmuştur. Benzer olarak, intihar girişiminde bulunan bireylerin beyin omurilik sıvısında 5-HIAA seviyesi azaldıkça ilk 12 ayda intihar eylemini tekrarlama olasılığı artmış olarak tespit edilmiştir (57).

1.4.3.1.2. Noradrenerjik Sistem

Adrenalin ve noradrenalin, adrenal bez medullası ile beyinde locus coreleusta üretilir. Tirozin ve fenilalaninden tirozin hidroksilaz enzimi aracılığı ile sentezlenir. Adrenalin bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamakla birlikte, vücudun stres yanıtında görev alır.

Depresyon tanısı olan intihar olgularında, beyinde locus coreleusta adrenerjik nöron sayısında azalma tespit edilmiştir. Adrenerjik reseptörlerin α -adrenerjik ve β -adrenerjik olmak üzere iki subtipi vardır. Depresyon tanısı olan intihar olgularında hipotalamus ve frontal kortekste α_2 reseptör yoğunluğunda artış olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada da, intihar olgularında frontal kortekste β -adrenerjik reseptör bağlanmasında artış tespit edilmiştir (52). α_1 -adrenerjik reseptörlerle ilgili fazla çalışma yapılmamış olmakla birlikte, intihar olguları üzerinde yapılan bir çalışmada postmortem beyin dokuda bu reseptörlerin azaldığı gözlenmiştir (58).

Noradrenalin biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda da, noradrenalin salınımındaki azalmaya bağlı olarak tirozin hidroksilaz aktivitesinin arttığı ve noradrenalin reseptörlerinin arttığı anlaşılmıştır. Ancak serotonin gibi noradrenalin, adrenalin veya metabolitlerinin beyin omurilik sıvısındaki düzeyleri intihar ile ilişkilendirilememiştir (9,53).

1.4.3.1.3. Dopaminerjik Sistem

Dopamin, beyin ve sempatik sinir sisteminde tirozinden sentezlenir. Tirozinden önce dopa oluşur, sonra sırayla dopamin ve noradrenalin meydana gelir. Dopaminin monoamin oksidaz (MAO) enzimi ile yıkılmasıyla homovalinik asit (HVA) açığa çıkar. Dopamin duygudurum, agresyon, motivasyon, ödül, dikkat, vücut hareketlerinin kontrolü ve davranışların devamlılığında rol alan bir nörotransmitterdir. Dopamin eksikliğinde Parkinson hastalığı görülürken, fazlalığında şizofreni, alkol bağımlılığı ve dürtüsel davranışlar ortaya çıkar (55).

Dopamin reseptörlerinin D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere beş subtipi vardır. Depresyon tanılı bireylerde beyinde amigdala bölgesinde dopamin transporter bağlanmasında azalma ve D2/D3 reseptör oranında artış olduğu tespit edilmiştir (59).

Bu artış, duygudurum bozuklukları ve intiharda beyinde bölgesel dopaminerjik iletim değişiklikleri olduğunu düşündürmektedir. Ancak yapılan bir başka çalışmada, intihar girişiminde bulunan bireylerin oluşturduğu vaka grubu ile depresyon tanılı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında dopamin transporter bağlanmasında anlamlı bulgular elde edilememiştir (60).

Literatür verileri incelendiğinde, intihar olguları ile doğal ölümlerin karşılaştırılması üzerine yapılan bir çalışmada, intihar olgularında frontal kortekste HVA seviyesinde artış olduğu görülürken, intihar olguları ile diğer olgular arasında kortikal HVA seviyesinde fark tespit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu durum beyin omurilik sıvısı HVA seviyesinin, dopaminerjik aktivitenin zayıf bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir (52).

1.4.3.1.4. GABAerjik Sistem

Gama aminobutirik asit (GABA) beyinde inhibitör etkili temel nörotransmitterdir. Etkilerini GABA-A ve GABA-B reseptörleri üzerinden gösterir. Depresyon ve intihar olgularında GABA-A reseptör ekspresyonunun beyinde özellikle amigdala ve hipokampus gibi strese dirençli bölgelerde değişiklik gösterdiği öngörülmüştür. İntihar olguları üzerinde yapılan bir postmortem çalışmada, frontal kortekste GABA-A $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve delta alt reseptörlerine ait mRNA sentezinde azalma olduğu tespit edilmiştir (61). Benzer bir postmortem çalışmada da, intihar olgularında serebral kortekste GABA-A $\alpha 1$ ve $\beta 3$ alt reseptörlerinde upregülasyon görülmüştür (62).

Flunitrazepam ile locus coeruleusta GABAA reseptör bağlanması üzerine yapılan bir çalışmada kontrol grubu, majör depresif bozukluk tanılı olgular ve depresyon tanılı intihar olgularından oluşan ayrı gruplar arasında GABAA reseptörlerine bağlanma miktarları arasında anlamlı fark bulunmadığı anlaşılmıştır (63). Literatür verileri incelendiğinde intihar davranışı ile GABA arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma olup, bu çalışmalar sonucunda intihar ve GABA ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (52).

1.4.3.1.5. BDNF

Nörotrofinler, nöronların canlılığını sürdürmesinde etkili olan ve nöronal fonksiyonların düzenlenmesini sağlayan, sinaptik ilişki ve plastisitede görevli polipeptit yapıya sahip büyüme faktörü ailesidir. Nörotrofinler; nöron büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nörotrofin-3 ve Nörotrofin-4 olmak üzere 4 aileden oluşur. Beyin ilişkili nörotrofik faktör (BDNF) beyin hücrelerinin gelişiminde önemli bir yere sahiptir. BDNF fizyolojik etkilerini TrkB reseptörleri üzerinden gösterir (64,65). İntihar olguları üzerinde yapılan postmortem bir çalışmada, olgulardaki

psikiyatrik bozukluklardan bağımsız olarak hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF'ye ait mRNA seviyesi ve TrkB reseptörlerinin protein düzeyi düşük olarak bulunmuştur (64). Benzer bir çalışmada, intihar girişiminde bulunan olgularda prefrontal kortekste BDNF seviyesi ile hipokampüste BDNF ve nörotrofin-3 seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür (65). Yapılan bir başka çalışmada da, intihar girişiminde bulunan bireylerde kan ve beyin BDNF seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (66). Bu çalışmalar neticesinde, BDNF ekspresyonu ile TrkB reseptör sayılarındaki azalmanın depresif duyguduruma yol açabileceği ve intihar davranışı ile BDNF arasında bir ilişki olabileceği anlaşılmıştır.

1.4.3.2. Genetik Faktörler

Watson ve Crick tarafından DNA yapısının keşfedilmesiyle birlikte, insanı moleküler düzeyde anlama arzusu doğmuştur. İnsan genetiğini çözmeye üzerine yapılan çalışmalarla insan genom projesi ortaya çıkmıştır. Projenin amaçları; çeşitli hastalıkların etiolojilerinin belirlenmesi, hastalıklara sebep olan genlerin tespit edilmesi, hastalıklar için yeni tanı testlerinin geliştirilmesi ve genetik tedavi protokollerinin oluşturulmasıdır (67). Schulsinger ve arkadaşlarının 1979'da yaptığı evlat edinme çalışması, Egeland ve Sussex'in 1985'te, Mitterauer ve arkadaşlarının 1988'de, Statham ve arkadaşlarının 1998'de yaptığı ikiz çalışmaları, Runeson ve Asberg'in 2003'te yapmış olduğu aile çalışması ile intiharın ailesel kalıtım ile geçişine dair veriler elde edilmiştir (6). Yapılan ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarından çıkan sonuçlar ile çevresel faktörlerin intihar üzerindeki etkileri birlikte değerlendirildiğinde, aslında intiharın gen ve çevre etkileşiminin sonucu oluşan bir davranış biçimi olduğu anlaşılmıştır (8). İntihar davranışı üzerinde genetik faktörler %57 ve çevresel faktörler %43 oranında etkilidir. Ayrıca bireylere ait kişilik özelliklerinin de kalıtsal olarak aktarıldığı anlaşılmış olup, yaşadığı olaylar karşısında daha dürtüsel davranan ve şiddet eğilimi fazla olan bireylerde intihar riskinin arttığı tespit edilmiştir (68). Kuşaktan kuşağa geçiş paterni ile ilgili yapılan çalışmalarda da, intiharın birden fazla gen ile ilişkili olduğu ve karmaşık bir geçiş paternine sahip olduğu görülmüştür (7).

1.4.3.2.1. İntihar Davranışı ve İkiz Çalışmaları

Monozigot ve dizigot ikizler üzerinde yapılan çalışmalar ile intihar davranışında ailesel bir geçiş olduğu kanıtlanmıştır (69). İlk kez Statham ve arkadaşları tarafından 5995 ikiz üzerinde bir çalışma yapılmış ve bu çalışma diğerlerine yol gösterici nitelikte olmuştur. Bu çalışmada ikizlerde intihar; hafif ve şiddetli intihar düşünceleri ile ciddi intihar girişimleri olarak üç grupta incelenmiştir. Tüm gruplardaki monozigot ikizlerde,

ikiz eşinde intihar düşüncelerinin bulunma oranı, dizigot ikizlere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca ikiz eşinde ciddi bir intihar girişimi varsa, diğer eşte intihar riski monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre 17 kat fazla bulunmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada da; intihar düşüncelerinin ve intihar girişiminin monozigot ikizlerde, dizigot ikizlerden 2-35 kat fazla olduğu anlaşılmıştır (6).

Yapılan benzer çalışmalarda, intihar girişimi risk oranı monozigot ikizlerde %13.2-25 iken; dizigot ikizlerde %0.7-2.8 bulunmuştur (69,70). Bir başka çalışmada, intihar risk oranı monozigot ikizlerde %24.1, dizigot ikizlerde ise %2,3 olarak tespit edilmiştir. Monozigot ikizlerin her alanda birbirleri ile etkileşim içinde oldukları ve intihar davranışının bulaşıcı nitelik gösterdiği düşünülmüştür (71).

İntihar etiolojisinde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar ilk olarak ikizler üzerinde yapılmıştır. Çünkü ikiz çalışmaları diğer aile ve evlat edinme çalışmalarına kıyasla çevresel etkenlerin daha iyi kontrol edilebildiği çalışmalardır. Ancak çevresel etkilerin daha iyi bir şekilde anlaşılabilmesi için ikiz çalışmalarının evlat edinme çalışmaları ile birlikte yapılması gerekmektedir (72).

İkizlerde intihar prevalansı düşüktür. Ayrıca, mevcut metaanaliz çalışmalarında olgu serisi bildirimleri kullanıldığı için elde edilen sayısal verilerin ikizlerdeki intihar davranışı prevalansını yansıtmaya gücü de zayıftır. Bu sebeplerden dolayı yapılan ikiz çalışmalarında kısıtlılık oluşmaktadır. Ancak tekrarlayan çalışmalar neticesinde; hem intihar girişiminin hem de tamamlanmış intiharların monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır.

1.4.3.2.2. İntihar Davranışı ve Aile Çalışmaları

Genetik özelliklerin nesilden nesile aktarıldığı bilinmektedir. Aile bireylerinde psikiyatrik bozukluk ve intihar öyküleri bulunması, bireylerdeki intihar riskini arttıran faktörlerdendir. Ancak aile bireyleri arasında intihar ile ilgili yapılan araştırmalarda, intihar davranışında psikiyatrik bozukluklardan farklı olarak ayrı bir genetik aktarım olduğu görülmüştür (7,68). Egeland ve Sussex'in 100 yıllık kayıtları inceleyerek yaptıkları çalışmada; tamamlanmış intihar olgularının ailelerinde de intihar öyküsü bulunduğu ve psikiyatrik bozukluk öyküsünden daha ön planda olduğu anlaşılmıştır. Soygeçmişinde intihar öyküsü fazla olan ebeveynlerin çocuklarında da intihar riskinin arttığı tespit edilmiştir (73).

Psikiyatrik bozukluk tanısı olan ve intihar girişiminde bulunan bireylerin birinci derece akrabalarında intihar riski 4 kat fazladır (74). Kardeşlerden birinde bulunan intihar öyküsü, diğer kardeşlerde erkeklerde 2 kat, kadınlarda 3 kat olarak intihar

riskini arttırmaktadır (75). Bir diğer taraftan, anne ya da babada intihar girişim öyküsü mevcut olan çocuklarda intihar riski 4 kat fazladır (76).

Sonuç olarak; intihar davranışı ailesel kümelenme gösterebilir. Ailede intihar öyküsünün bulunması, ailesel psikopatoloji öyküsünden bağımsız olarak intihar için önemli bir risk faktörüdür.

1.4.3.2.3. İntihar Davranışı ve Evlat Edinme Çalışmaları

İntihar etiolojisinde genetik aktarımın önemli bir role sahip olduğu hipotezini desteklemek için evlat edinilmiş bireyler üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Aile ve ikiz çalışmalarında olduğu gibi evlat edinme çalışmalarında da benzer sonuçlar görülmüştür.

Schulsinger ve arkadaşlarının yapmış olduğu evlat edinme çalışmaları bu konuda yol gösterici bir çalışmadır. Bu çalışmada, intihar girişiminde bulunan 269 evlat edinilmiş birey ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Evlat edinilmiş bireylerin 12'sinin biyolojik akrabalarında intihar girişimi öyküsü tespit edilirken, kontrol grubunda sadece 2 olgunun biyolojik akrabalarında intihar girişim öyküsü olduğu görülmüştür. Ayrıca intihar eden evlat edinilmiş bireylerin evlat edinen akrabalarında intihar öyküsüne hiç rastlanmamıştır. Bu durum genetik etiolojinin varlığını desteklemektedir (77). Evlat edinilmiş bireylerden, biyolojik ailesinde intihar öyküsü bulunanların intihar etme oranı, biyolojik ailesinde intihar öyküsü olmayanların intihar etme oranından 7-13 kat daha fazladır (78). Benzer bir çalışmada, biyolojik ebeveynlerdeki intihar ve psikiyatrik bozukluk riskinin evlat edinilmemiş ve evlat edinilmiş bireylerde benzer olduğu bulunmuştur (71).

Sonuç olarak; biyolojik aile bireylerinde intihar öyküsünün olması intihar riskini arttırmaktadır. Aslında evlat edinme çalışmalarında intihar risk faktörü olarak çevresel etki de değerlendirilebilir. Ancak veriler hem yeterli değildir, hem de mevcut çalışmalar sayıca azdır. Bu yüzden, evlat edinme çalışmaları ile intihar davranışının ailesel kümelenmesinde genetik faktörlerin etkili olduğu anlaşılrsa da, çevresel faktörler yeterince aydınlatılamamıştır.

2. GLUTAMAT

2.1. Fizyolojik ve Kimyasal Özellikleri

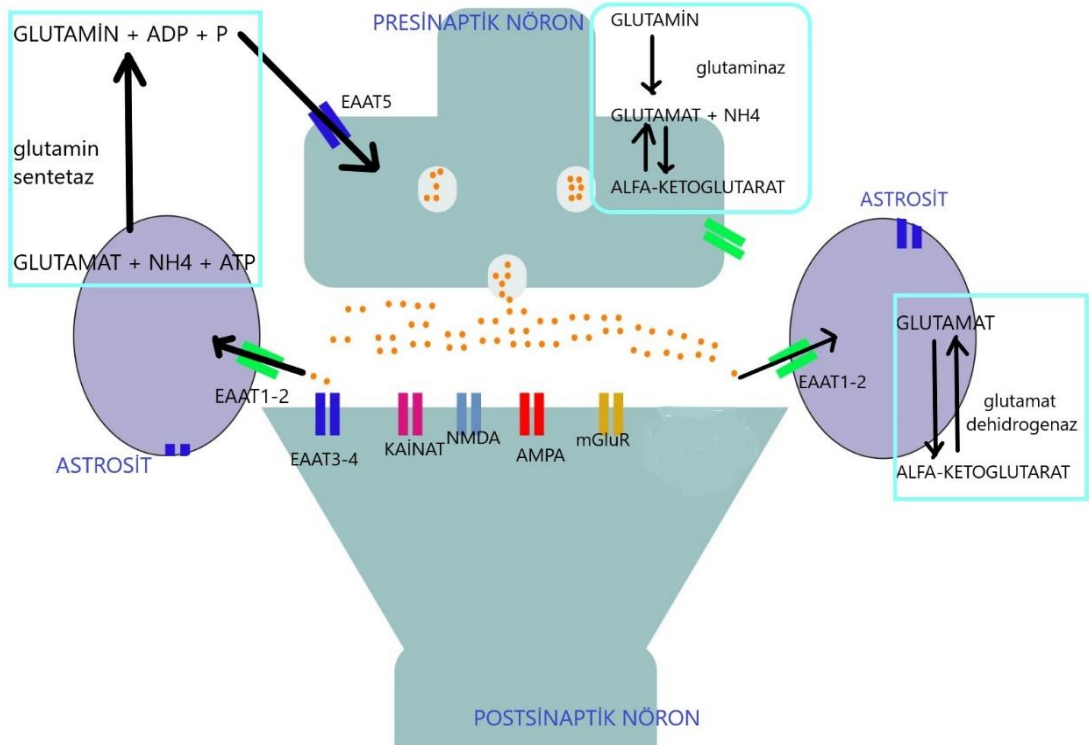
Glutamat, santral sinir sisteminde en çok bulunan eksitatör etkili nörotransmitterdir. Kortikal ve subkortikal yapılar arasında kurulan nöral bağlantılarda etkin bir role sahiptir. Esansiyel olmayan dikarboksilik bir aminoasit olan glutamat, vücutta glutaminden sentezlenir. Sinaptik veziküllerde depolanıp, gerektiğinde hem

substrat hem de son ürün olarak çeşitli reaksiyonlarda yer alır. Hafıza, öğrenme ve bilişsel fonksiyonlardan sorumlu olduğu gibi periferel doku ve organlarda bir sinyal molekülü olarak da görev yapar. Ayrıca hücre göçü, hücre farklılaşması, sinaps indüksiyonu ve eliminasyonu gibi çeşitli basamaklarda rol oynar (79).

Beyinde glutamat konsantrasyonu toplam 15 mmol/kg'dır. Bu değer yaklaşık olarak 2-13 mM konsantrasyona denk gelir. Glutamatın çoğu intrasellüler matrikste bulunur. Ekstrasellüler matrikste glutamat konsantrasyonu 3-4 μM iken, serebrospinal sıvıda 10 μM 'dir (80). En yüksek glutamat konsantrasyonu presinaptik nöronlardadır. Presinaptik nöronlardan salınan glutamat, postsinaptik nöronlar ve astrositler tarafından geri alınır. Ekstrasellüler matrikste glutamat birikimi fazla olduğunda reseptörlerin aşırı uyarılması sonucu nörotoksik etki gelişir ve çeşitli nörolojik hastalıklar ortaya çıkar. Bu nedenle glutamatın sadece sinaptik aralıkta değil ekstrasinaptik ortamdaki düzeyinin de kontrol altında tutulması gerekir (79).

Glutamat, kan beyin bariyerini geçemez. Krebs siklusunda α -ketoglutarattan transaminasyon yolu ile sentezlenen glutamin nöronlara taşınır. Nöronlarda mitokondriyal glutaminaz enzimi aracılığıyla glutaminden glutamat sentezlenir. Sentezlenen glutamat, VGLUT1-3 (veziküler glutamat taşıyıcı aile1-3) tarafından veziküller içerisine alınır ve burada depolanır. Her vezikül içerisinde yaklaşık 100 mM/L glutamat vardır (81).

Hücre depolarize olduğu zaman glutamat yüklü veziküller sinaptik aralığa doğru yol alır. Veziküller presinaptik membran yüzeyine bağlanır ve içerisindeki glutamat sinaptik boşluğa salınır. Sinaptik boşlukta bulunan glutamat, postsinaptik nöron ve astrositlerde bulunan NMDA ve AMPA reseptörlerini uyararak eksitator potansiyel oluşturur (82). Sinaptik boşlukta görevi sonlanan glutamat, presinaptik ve postsinaptik nöronlar ile astrositlerde bulunan EAAT (eksitator aminoasit taşıyıcıları) aracılığı ile geri alınır. Az bir kısmı da sinaptik aralıktan difüzyon yolu ile uzaklaştırılır. Glial hücrelerde glutamat, glutamin sentetaz enzimi aracılığı ile glutamine ya da glutamat dehidrojenaz enzimi aracılığı ile α -ketoglutarat'a dönüştürülür. Glial hücrelerde üretilen glutamin, presinaptik nöron içine Na^+ bağımlı glutamin taşıyıcıları ile alınır ve burada tekrar glutaminaz enzimi ile glutamata dönüştürülür. Glutamat veziküller içerisine alınır ve hücre uyarıldığında sinaptik aralığa tekrar salınır (Şekil 5) (83).



Şekil 5: Glutamat-Glutamin döngüsü

2.2. Glutamat Reseptörleri

Glutamat reseptörleri, presinaptik ve postsinaptik hücre membranları ile astrosit ve oligodentrosit membranlarında bulunur. Etki mekanizmaları ve moleküler yapılarına göre 2'ye ayrılır (Tablo 1) (82).

1) Metabotropik (G protein ilişkili) reseptörler (mGluR)

2) İyonotropik (Ligand kapılı) reseptörler (iGluR)

a) AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropiyonik asit)/kainat

b) NMDA reseptörleri (N-Metil-D-Aspartat)

Postsinaptik hücrede glutamat reseptörleri aktive olunca hücre içinde bazı enzimlerin aktivasyonu/inhibisyonu, sekonder habercilerin aktivasyonu/inhibisyonu ve Ca²⁺ bağımlı gen ekspresyonu/regülasyonu gibi birtakım olaylar meydana gelir.

Tablo 1: Glutamat reseptörlerinin sınıflandırılması

GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ			
METABOTROPİK	İYONOTROPİK		
	AMPA/KAİNAT		NMDA
	<ul style="list-style-type: none">mGluR1mGluR2mGluR3mGluR4mGluR5mGluR6mGluR7mGluR8	AMPA <ul style="list-style-type: none">GluR1GluR2GluR3GluR4	KAİNAT <ul style="list-style-type: none">GluR5GluR6GluR7KA1KA2

2.2.1. Metabotropik Reseptörler (mGluR)

Metabotropik reseptörler, hücre zarında yerleşim gösteren G-proteini ile ilişkili olan reseptör ailesidir. G-proteinleri aracılığı ile sekonder habercileri aktive ederek sinyal iletimini gerçekleştirirler. Presinaptik ve postsinaptik membran üzerinde bulunurlar. Bu reseptörler yapısal olarak, nörotransmitter bağlanma bölgesi içeren ekstraselüler domain ve G-proteinlerinin bağlandığı intraselüler domainden oluşur. Ekstraselüler domaine nörotransmitter bağlandığında G proteinleri aktive olur. Ardından farklı enzim sistemlerinin etkin hale gelmesiyle hücre içi haberciler devreye girer (84).

Reseptöre bağlanma şekilleri, farmakolojik özellikleri ve amino asit dizilişleri göz önüne alınarak üç ana gruba ayrılan sekiz farklı mGluR (mGluR1-8) vardır (Tablo 2) (84).

Grup 1: mGlu1, mGlu5 (glia hücresinde ve postsinaptik nöronda)

Grup 2: mGlu2, mGlu3 (glia hücresinde ve presinaptik nöronda)

Grup 3: mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8 (presinaptik ve postsinaptik nöronda)

Tablo 2: Metabotropik reseptörlerin alt grupları ve iletim yolu mekanizmaları

	Reseptör	İletim yolu mekanizması
Grup 1	mGlu1 mGlu5	Fosfolipaz C'nin aktivasyonu
Grup 2	mGlu2 mGlu3	Adenilat Siklazın İnhibisyonu
Grup 3	mGlu4 mGlu6 mGlu7 mGlu8	Adenilat Siklazın İnhibisyonu

Grup 1, yani mGlu1 ve mGlu5 reseptörleri glia hücresi ile postsinaptik nöronda bulunur. Bu reseptörler aktive olduktan sonra Fosfolipaz C aktive olur ve inozitoltrifosfat ile diaçilgliserol üretilir. İnoziltrifosfat, Ca²⁺'nin endoplazmik retikulumdan salınmasını sağlarken; diaçilgliserol protein kinaz C'yi aktive eder. Bu reseptörlerin aşırı aktivasyonu sonucu nöronal eksitasyon ve hücre ölümü meydana gelir. Grup 2 ve 3'te yer alan reseptörler aktive olduğunda ise, adenilat siklaz inhibe olur. Ardından adenosin monofosfat salınımı azalır ve glutamat salınımı inhibe olur. Bu gruptaki reseptör agonistlerinin nöroprotektif, antikonvulzif ve anksiyolitik etki gösterdiği görülmüştür (84).

2.2.2. İyonotropik Reseptörler (iGluR)

Bu reseptör ailesi, reseptör alt gruplarının farklı kombinasyonlarla oluşturduğu her biri oligomer yapısında olan iyon kanallarıdır. Postsinaptik membranda yerleşim gösterirler. Ekstraselüler ve intraselüler ortam arasında iyon alışverişini sağlarlar. Reseptörün N-terminal bölgesi ekstraselüler alanda yerleşim gösterir ve bu bölgeye glutamat bağlanır. C-terminal bölgesi intraselüler alanda yer alıp, protein bağlayan kısımlar ile çoklu fosforilasyon bölgelerini içerir ve nöronal iletiyi kontrol eder (82).

İyonotropik reseptörler, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropiyonik asit)/Kainat ve NMDA reseptörleri olarak 2 gruba ayrılır. AMPA reseptörlerinin, NMDA reseptörlerine göre glutamata karşı afinitesi düşüktür. Glutamat ile uyarıldıklarında çok hızlı bir şekilde açılıp kapanırlar. NMDA reseptörlerinin ise, glutamata karşı afiniteleri daha yüksek olup, inaktivasyonları daha yavaştır. Ayrıca NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için öncelikle AMPA reseptörlerinin aktive olması gerekir (82).

Bu reseptörler farklı yapıları, fizyolojik ve farmakolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır. NMDA reseptörlerinin alt üniteleri NR1, NR2A-D ve NR3A/B olup, AMPA reseptörlerinin alt üniteleri GluR1-4'tür (Tablo 3) (85,86).

Tablo 3: İyonotropik reseptörlerin sınıflandırılması

NMDA	AMPA	Kainat
NR1	GluR1-4	GluR5-7
NR2A-D		KA1-2
NR3A/B		

2.2.2.1. Ampa/ Kainat Reseptörleri

Bu reseptör ailesi, GluR1-4 (AMPA) ile GluR5-7 (Kainat) ve KA1-2 (Kainat) alt üniteleri içerir. Postsinaptik nöron glutamat ile uyarılınca AMPA reseptörleri aktive olur. Kanalin açılmasıyla birlikte Na⁺ hücre içine girer ve depolarizasyon meydana gelir. Bu reseptörler Na⁺, K⁺ ve H⁺ için daha seçici geçirgendir. Ca²⁺ ve Na⁺ iyonlarının intraselüler ve ekstraselüler matriks arasındaki geçişi sırasında glutamat transferi gerçekleşir (86). Bu reseptörler amigdala, bazal ganglion, entorhinal korteks ve serebellumda bulunmakla birlikte hipokampusta daha fazla yer almaktadır. Öğrenme ve bellek mekanizmalarında sinaptik plastisiteye katkı sağlarlar. Eksitator yanıtın başlangıç noktasında yer aldıkları için hem fizyolojik hem patolojik olaylarda önemli rol oynarlar. Reseptörlerin hiperaktive olması durumunda nöronal işlev bozukluğu meydana gelir (82).

2.2.2.2. NMDA Reseptörleri

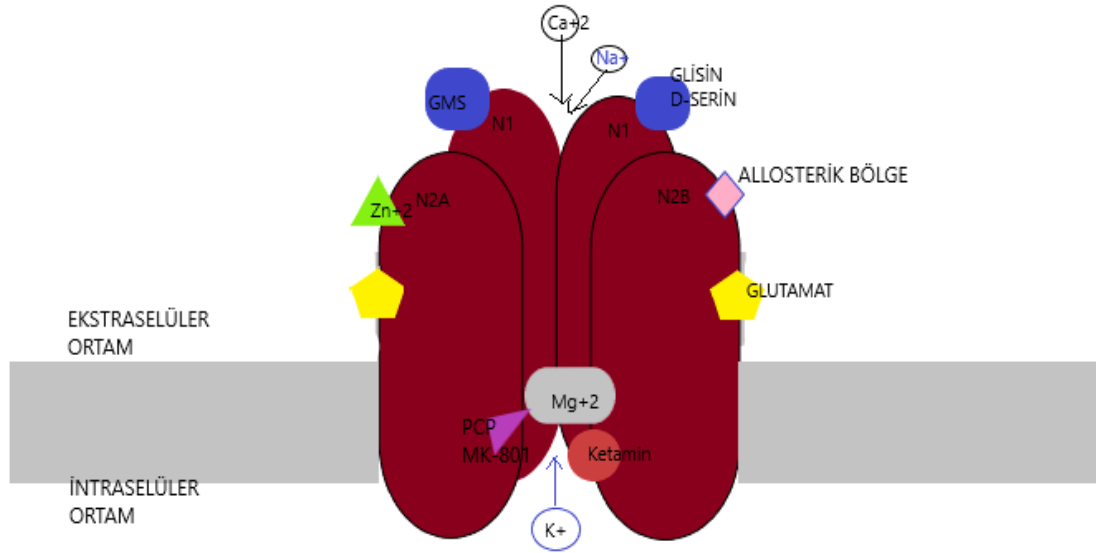
NMDA reseptörleri heterotetramerik bir yapıya sahiptir. İki GluN1 alt birimi ile iki GluN2(2A/2B/2C/2D) alt biriminden veya iki GluN1 alt birimi ile GluN2 ya da GluN3 alt birimlerinden oluşur (Şekil 6) (85). GluN1, NMDA reseptörünün çekirdek alt ünitesi olarak işlev görür. GluN2 ve GluN3 ise reseptörün regülatuar parçalarıdır. En çok bulunan alt birim NMDAR2B'dir. Bu reseptörler oksipital ve frontal korteks ile talamus, serebellum ve hipokampusta eksprese edilir. Ligand kapılı iyon kanalı olan bu yapılar, glutamat ile uyarılınca Ca²⁺, Na⁺ ve K⁺'ya karşı geçirgen hale gelir. NMDA reseptörlerinin Ca²⁺ geçirgenliği, Na⁺ ve K⁺ iyonlarına göre daha fazladır (87).

Bu reseptörler motor ve duyu fonksiyonların integrasyonu ile koordinasyonunda yer alır. NMDA reseptör aracılı nörotransmisyon yavaş oluşur ve uzun sürede sonlanır. Bu nedenle NMDA reseptörleri, öğrenme ve bellekte işlevi olan LTP (long-term potentiation) ve LTD (long-term depression) mekanizmaları ile sinaps gelişimi ve plastisitede kritik bir role sahiptir (88). Hipoksi ve iskemi durumlarında da NMDA reseptörü aktive olur ve hücre içine Ca²⁺ girişi gerçekleşir. Fosfolipaz, lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi katabolik enzimlerin aktivasyonu ile serbest radikal oluşumu ve nöronal ölüm meydana gelir. Bir diğer yönüyle, Ca²⁺, nöral ve sinaptik plastisiteyi kolaylaştıran hücre içi olayları indükleyip, ilgili genlerin ekspresyonuna katkı sağlar (89).

Her bir GluN alt birimi, ekstraselüler alan yerleşimli olan bir amino-terminal domain ve ligand-binding domain, membran yerleşimli olan bir transmembran domain ve intraselüler yerleşimli olan bir karboksi-terminal domain içerir. Amino-terminal domain ve ligand-binding domain kanal modülasyonunda görevli olup, karboksi-

terminal domain reseptör iletim ve sinyalizasyonunda görevlidir. Bu domainler NMDAR'ın işlevsel olarak çeşitliliğine katkı sağlarlar (85).

NMDA reseptörlerinin yapısında; glisin, glutamat, Zn^{+2} , Mg^{+2} , ketamin, PCP (fensiklidin) ve poliaminlere (spermin, spermidin) ait özel bağlanma bölgeleri bulunur (85). Hücre istirahat halinde iken, kanal içinde yer alan katyon bağlanma bölgesine Mg^{+2} iyonu bağlı olup, reseptör ve membran boyunca olan iyon akımı bloke durumdadır. Bu blokaj agonist ve voltaj bağımlıdır. Glutamat, GluN2 alt birimindeki glutamin bağlama bölgesine (reseptörün agonist tanıma bölgesi) bağlandığında hücre depolarize olmaya başlar ve Mg^{+2} iyonu uzaklaşarak NMDA reseptörleri aktif hale gelir. Ca^{+2} ve Na^{+} iyonları hücre içine girer. Ekstraselüler ve intraselüler ortam arasında K^{+} iyon transportu sırasında da glutamat hücre içine alınır (90).



Şekil 6: NMDA reseptör yapısı

Poliaminler (GluN2 alt birimine bağlanır) ve glisin (GluN1 alt birimine bağlanır); glutamat gibi agonistlerin varlığında reseptör aktif halde iken, kendi bağlanma bölgelerine bağlanarak agonist olarak işlev görür ve iyon kanallarının açılış sıklığını arttırmaları. Ancak reseptör aktif değil iken fonksiyon gösteremezler. Normalde santral sinir sisteminde inhibitör etkili olan glisin, burada paradoksal etki göstererek NMDA reseptör etkinliğini artırır, eksitator etki ortaya çıkmasına yardımcı olur (87). Glisin ile aynı bölgeye yani glisin modülatör bölgeye (GMS) bağlanan bir diğer pozitif endojen modülatör madde $D-serin$ 'dir (90). $D-serin$ glial hücrelerden salınıp, NMDA reseptör aracılı spontan sinaptik akımları güçlendirir. $D-serin$, glisinden üç kat daha güçlüdür (87). İfenprodil ve Zn^{+2} 'de GluN2A ve GluN2B alt birimlerindeki bağlanma bölgelerine bağlanarak reseptörü inhibe ederler (90).

Antagonist maddelerin bağlandığı, kanal antagonist bağlanma bölgesi reseptör kompleksinin alt kısmında bulunur. Ancak antagonistin bu bölgeye bağlanabilmesi için reseptörün NMDA veya glutamat gibi agonist uyarımı ile aktive halde olması gerekir. Fensiklidin, MK-801, ketamin ve memantin gibi maddeler kanala girer ve kanal blokajına neden olur. Bu maddeler nonkompetitif NMDA antagonistleri olarak işlev yapar. NMDA reseptörünün ketamin tarafından inhibisyonu, Ca^{2+} ve/veya Na^{+} iyonlarının girişini engeller, böylece nöronal membran depolarizasyonunu önler. Bu, nöronal uyarım olasılığını azaltır, nöronal sinyalin, nörotransmitter salınımının veya sinyalizasyonun bir sonraki basamaklara ilerlemesini önler. Postsinaptik membran reseptörü uyarıldıkça nonkompetitif antagonist etkinliği de artar. Hücre zarı potansiyeli -70 mV olduğunda, reseptöre tekrar Mg^{2+} iyonlarının bağlanmasıyla reseptör bloke olur (87).

Kısaca özetlersek NMDAR'ın aktivasyonu için eş zamanlı olarak şu olayların gerçekleşmesi gerekir;

1. AMPA reseptör aktivasyonu ile postsinaptik depolarizasyon ve $GluN1$ katyon kanalındaki magnezyum blokajının ortadan kalkması
2. $GluN1$ alt birimindeki GMS bölgesine glisin ya da D-serin bağlanması
3. İyon kanalının açılması ve kalsiyum girişine izin verilmesi için glutamatın $GluN2$ alt birimindeki bölgesine bağlanması.
4. Kalsiyum girişiyle birlikte nöral ve sinaptik plastisiteye katkı sağlayan hücre içi olayların indüklenmesi (89).

2.3. Glutamat Taşıyıcıları

Sinyal iletiminin sonlandırılması ve eksitotoksitenin önlenmesi için sinaptik aralıkta işlevi sona eren glutamat hücre içine geri alınmalıdır. Bu işlem hücre zarında veya hücre içinde bulunan glutamat taşıyıcı proteinler tarafından gerçekleştirilir. Geri alımın %95'i Na^{+} bağımlı ve yüksek afiniteli taşıyıcılarla ve geri kalanı da Na^{+} bağımsız olan klor-bağımlı glutamat/sistin taşıyıcıları ile gerçekleştirilir. Glutamat taşıyıcıları; üç Na^{+} ve bir H^{+} iyonu yanında bir glutamatı hücre içine taşıırken, bir K^{+} iyonunu hücre dışına taşır. Nörona alınan glutamat VGLUT (veziküler glutamat taşıyıcı aile) aracılığı ile veziküller içerisine sekestre olur ve depolanır (91).

Glutamat taşıyıcıları 5 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar EAAT1 (GLAST, glutamat-aspartat taşıyıcı), EAAT2 (GLT1, glutamat taşıyıcı), EAAT3 (EAAC, eksitator amino asid taşıyıcı), EAAT4 (eksitator amino asid taşıyıcı) ve EAAT5'tir. GLAST ve GLT1 ilk defa sıçan, EAAC tavşan, EAAT4 ve EAAT5 ise insandan izole

edilmiştir. GLT-1 ve GLAST yoğun olarak astrositlerde bulunur (91). EAAT3 merkezi sinir sistemi nöron soma ve dendritlerinde, EAAT4 serebellar purkinje hücrelerinde ve EAAT5 retinada yoğun düzeyde yer alır. GLT-1'in tüm beyin dokuda yaygın olarak bulunduğu ve glutamat taşınmasından büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4) (92).

Çoğunlukla glia hücrelerinde bulunan eksitatör aminoasit taşıyıcılarının, glutamatın sinaptik düzeylerini ve iyonotropik reseptörlerin aktivasyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu da postsinaptik dansite proteinlerinin etkinliği üzerinde rol oynamaktadır (91).

Tablo 4: Glutamat taşıyıcıları

Glutamat Taşıyıcı	Bulunduğu Hücreler	Anatomik Lokalizasyon
EAAT1 (GLAST)	Astrositlerde	Serebellum Korteks
EAAT2 (GLT-1)	Astrositlerde Nöronlarda	Beyin (genel olarak her yerde)
EAAT3 (EAAC1)	Astrositlerde	Serebellum Hipokampus
EAAT4	Astrositler Purkinje hücreleri	Serebellum Hipokampus Neokorteks
EAAT5	Fotoreseptöler Bipolar hücreler	Retina

2.4. Glutamaterjik Yolaklar ve İlişkili Psikiyatrik Hastalıklar

Limbik-talamik-kortikal devreler (LTC: amigdala, medial talamus, orbital ve frontal korteks) ile limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik devrelerin (LTC'nin bazı komponentleriyle striatum ve pallidumun bazı kısımları) duygudurum düzenleyici yolaklar olduğu bilinmektedir. Glutamat, bu yolakların da içinde bulunduğu birçok beyin bölgesinde eksitatör etkili ana nörotransmitterdir (79).

Depresyonun patofizyolojisinde, limbik ve neokortikal yapılar arasında bağlantı problemi bulunmaktadır. Bu yapılarda serotonerjik ve noradrenerjik sistemler yer almakla birlikte glutamat da önemli bir role sahiptir. Depresyon tanılı olgular üzerinde yapılan SPECT çalışmalarında özellikle solda prefrontal korteks aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Hatta depresyonun şiddeti frontal hipometabolizmanın derecesi ile

ilişkilendirilmiştir. Eş zamanlı olarak limbik sistem (talamus, amigdala, singulat girus ve derin temporal yapılar) aktivitesinde artış olduğu anlaşılmıştır (93). Prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte derin limbik sistem aktivitesinde artış, bireylerde motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama, uyku ve iştah sorunları, konsantrasyon ve bellekte bozulma gibi depresif belirtilerin görülmesine neden olmaktadır. Özellikle limbik sistemin bir parçası olan amigdala aktivitesinde artış söz konusudur. Bu aktivite artışının ailevi bir yatkınlık belirtisi olduğunu bildirenler çalışmalar mevcuttur (94). Yapılan genetik çalışmalarda, glutamat ile ilişkili genlerde polimorfizm ve depresyon arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (95). Major depresyon tanısı olan tedavi edilmiş bireylerde, tedavi olmayanlara göre daha düşük glutamat seviyeleri tespit edilmiştir (96). Yapılan postmortem çalışmalarda da depresyon ve bipolar bozukluk olgularında frontal kortekste glutamat seviyesi yüksek bulunmuştur (97).

İyonotrofik glutamat reseptör patolojileri, nöropsikiyatrik hastalıkların nöropatolojisinde yer almaktadır (91). Monoaminerjik ve nitrejik sistemlerin bir arada araştırıldığı çalışmalardan anlaşıldığı üzere; fluoksetin gibi konvansiyonel antidepresanlar AMPA reseptörlerini pozitif olarak modüle etmektedir. Yani, AMPA reseptör aktivasyonu antidepresan etki oluşturmaktadır. Major depresyon tedavisinde bu mekanizma ile etki gösteren ajanlar kullanılmaktadır (98).

NMDA reseptörlerinin inhibisyonu sonucu talamokortikal yollarda disinhibisyon meydana gelmektedir. NMDA antagonizması ile GABA sisteminin inhibisyonu glutamat eksitotoksitesini artırır. Diğer yandan, hücre içine kalsiyum girişi ile dopaminerjik aktivite artar. Bu durumun sonucu olarak psikotik belirtiler ortaya çıkar. GABA agonistleri ve antipsikotik ilaçlar bu etkilerin ortaya çıkmasına engel olur (48). Benzer şekilde, prefrontal kortekste NMDA reseptör blokajı nükleus accumbenste dopamin ve asetilkolin salınımını arttırmaktadır. Bu bağlamda, prefrontal kortekste NMDA reseptör hipofonksiyonunun kortikolimbik devredeki disfonksiyonla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (99).

Ketamin, NMDA reseptör antagonisti olarak etki gösteren bir ajandır. İntravenöz ketamin kullanımı, yaklaşık 5-7 gün sonra etkisini yitirmekte ve uygulama sırasında geçici psikomimetik yan etkiler oluşturmaktadır. Ketaminin artık etkileri 24 saat sonra devam etmemekte ve diğer NMDA reseptör antagonistleri ketamin benzeri güçlü antidepresan etkiler gösterememektedir. Ketamin, nöronlarda sinyal iletimini sağlayan mTOR (mammalian target of rapamycin) yolağını hızla aktive ederek ve BDNF ekspresyonunda artış sağlayarak nörodejenerasyonu hızla geri çevirir (100).

Major depresyon ve duygudurum bozukluklarındaki etkinliği ilk olarak 2000'de gösterilmiştir. Ketamin, dirençli major depresif bozuklukta SSRI'lara göre çok daha hızlı ve güçlü antidepresan etki gösterir (101). Ketamin dozu ve kan seviyesi ile major depresif bozukluk arasında ilişki olduğu da yapılan benzer bir çalışmada görülmüştür (102).

Ketaminin antidepresan etki oluşturmada NMDA reseptör antagonizmasıyla birlikte AMPA reseptör aktivasyonunun etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu etki, disinhibisyon hipotezi tarafından desteklenmiştir. Bu hipotez çerçevesinde; GABAerjik internöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerinin ketamin ile blokajı, GABA salınımını engelleyerek sinaps içine glutamaterjik salınımın artmasına izin vermektedir. NMDA reseptörlerinin bu blokajı, AMPA reseptör ekspresyonunda bir miktar artışa yol açmaktadır. Bu durum, sinaptogenez ve sinaptik transmisyonun kolaylaşmasını sağlayarak antidepresan etkiler ortaya çıkarır. Ayrıca ketamin, anterior cingulat korteks ile prefrontal korteks arasındaki nöronal bağlantıyı modüle etmektedir. BDNF salınımı üzerindeki etkileri de göz önüne alındığında ketamin bir antidepresan olarak ideal bir ilaç olarak kabul edilmektedir (103).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ketaminin anksiyete bozukluğu üzerindeki etkileri araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Tedaviye dirençli yaygın anksiyete ve/veya sosyal anksiyete bozukluklu olan olgularda tekrarlayan dozlarda ketamin uygulamasının daha etkili olduğu görülmüştür (104). Ayrıca, bipolar bozuklukta da potansiyel bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (105).

NMDA reseptör antagonisti olan bir diğer ajan memantindir. Ketamin ve memantin arasındaki terapötik farklılık, NMDA reseptör alt birimlerine farklı afinite göstermelerinden ve sinaptik/ekstrasinaptik reseptörler arasındaki ekspresyon farklılığından kaynaklanmaktadır. Major depresyon ve komorbid alkol bağımlılığı olan olgular üzerinde yapılmış bir çalışmada memantin, anksiyete ve depresif belirtileri azalttığı bulunmuştur (106). Benzer şekilde glutamaterjik hiperaktivitenin bulunduğu obsesif-kompulsif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunda da faydalı etkiler elde edilmiştir (107).

Riluzole, çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere incelenen bir diğer ajandır. Presinaptik voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının blokajı ile glutamat salınımını bloke etmesi, glutamatın glial geri alımını güçlendirmesi ve glutamatın toksik etkilerinin modüle edilmesi gibi mekanizmalar yoluyla glutamaterjik sistem üzerinde etki etmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğu ve

tedaviye dirençli obsesif-kompulsif bozuklukta, orta düzeyde iyileşme bulguları elde edilmiştir (108).

Metabotropik reseptörlerden mGluR2, mGluR3 ve mGluR5 depresyon ve şizofrenide düzenleyici role sahiptir. Bu reseptörlerin agonistleri prefrontal kortekste serotonin ile indüklenen eksitatörük postsinaptik iletimi inhibe eder (109). Bu durum, mGluR ve 5HT2A reseptörlerinin psikotropik ilaçların etkinliği üzerinde ortak rol oynadıklarını gösterir.

Stres, serebral glutamat içeriği ve nöronal metabolizma üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İlgili beyin bölgelerinde meydana gelen metabolik değişiklikler çeşitli psikiyatrik hastalıklara yol açmaktadır. Strese bağlı olarak ortaya çıkan nörotrofik faktör eksiklikleri glial anormalliklere neden olmaktadır. Klinik ve prelinik çalışmalarda, psikososyal stresörlerin, astrositlerin proliferasyonu ile glial fibriller asidik proteinin (GFAP) ekspresyonunu bozduğu ve erken glia kaybına yol açarak glial glutamat taşıyıcılarıyla birlikte glutamat uptakeinin azalmasına yol açtığı görülmüştür. Duygusal istismarla tetiklenen stres maruziyetinin, ilerleyen dönemde ortaya çıkan olumsuz glial etkilenme ile depresif patolojiye yol açtığı anlaşılmıştır (110). Dolayısıyla, glutamatın strese karşı nöronal bir yanıt olduğu tespit edilmiştir. AMPA/kainat reseptör agonistleri olan kainik asit ve topiramet, korku ve stres nedeniyle oluşmuş irkilme tepkisini azaltmaktadır (111).

Anhedoni, özellikle depresif semptomların ön planda olduğu psikiyatrik hastalıklarda karşımıza çıkan klinik bir durumdur. Ketaminin, ventral tegmental areada dopamin nöronlarındaki glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği stres kaynaklı anhedoniyi iyileştirdiği görülmüştür (112). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kullanılarak, anhedoninin genetik temelleri araştırılmıştır. Major depresif bozuklukta görülen anhedoni ile 18 lokusta tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır (113). Daha geniş çaplı bir genetik çalışmada da, glutamat ve dopamin reseptörlerinin ekspresyonunda yer alan 11 lokusta tek nükleotid polimorfizmleri ile anhedoni ilişkisi tespit edilmiştir (114).

Glutamat, birbiriyle benzer semptomlara sahip olan ve sıklıkla anksiyete bozuklukları ile birlikte görülen obsesif-kompulsif bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur. OKB tanısı olan olgularda beyin omurilik sıvısında anormal seviyelerde glutamat tespit edilmiştir (115). Yine benzer şekilde posttravmatik stres bozukluğu olgularında rostral anterior singulat kortekste glutamat seviyesi yüksek bulunmuştur (116). Dolayısıyla, anksiyete bozukluklarının tedavisinde glutamaterjik ajanların yeri olduğu anlaşılmıştır. OKB ve

glutamaterjik sistem ile ilişkili genler analiz edildiğinde; SLC1A1 geni tarafından kodlanan glutamat taşıyıcı EAAT3 polimorfizmi ile OKB riski korele olarak bulunmuştur (117).

Sinaptik veziküllerde depolanacak glutamat miktarı sitoplazmik glutamat konsantrasyonuna bağlıdır. Glutamat miktarı arttıkça veziküllere glutamat alımı da artar. Aşırı glutamat ekstrasinaptik bölgelerde iyonotropik reseptörleri aktive eder. Kalsiyum akışı ve nitrik oksit gibi serbest radikallerin oluşumuyla nörotoksosite meydana gelir. Yapılan postmortem çalışmalarda bipolar bozukluk olgularında, frontal kortekste eksitotoksosite ile presinaptik-postsinaptik nöronlar ve sinaptik bağlantılarda ileri düzeyde glutamaterjik hiperaktivite tespit edilmiştir (118).

Duygusal esneklik, kişinin stresli durumlara uyum sağlama yeteneğidir. Beyinde glutamat düzeyindeki değişiklikler, duygusal esneklik kaybına yol açar. Alkol ve madde bağımlılığı, bipolar bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklarda yer alan duygusal esneklik kaybı glutamat ile ilişkilendirilmiştir (119). Bu belirti, özellikle majör depresif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğunun karakterize özelliğidir (120).

Glutamaterjik sistemdeki disregülasyon, şizofreninin patofizyolojisinde yer almaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks, talamus ve singulat kortekste NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı glutamat düzeyinde değişiklikler olduğu anlaşılmıştır. Reseptördeki hipofonksiyon, glutamat nöronları üzerindeki inhibisyonun kalkmasına ve aşırı glutamat salınımına yol açmaktadır. Bu durum, ventral tegmental alanda glutamat sinyalinde artışa ve mezolimbik yolakta dopamin artışına neden olmaktadır. Glutamat nörotoksitesi nedeniyle beyin çeşitli bölgelerinde hacimce azalma görülebilir. Sonuç olarak, bilişsel kontrol kaybolmakta ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk meydana gelmektedir (121). Glutamaterjik nörotransmisyonadaki bu düzensizlik genetik, farmakolojik, postmortem ve beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgularla da desteklenmiştir. Postmortem yapılan bir çalışmada prefrontal kortekste postsinaptik bölgede, PSD-95 yoğunluğunda ve NMDAR'ın sinyal kaskadlarının akışında önemli bir azalma bulunmuştur (122). Benzer şekilde şizofrenide yüksek glutamat düzeylerinin daha şiddetli semptomlarla ve daha düşük glutamat seviyelerinin antipsikotik tedavi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (123). Piramidal hücrelerde ve inhibitör internöronlarda morfolojik anormallikleri gösteren postmortem çalışmalar, DLPFC'nin mikroskobik düzeyde değişiklikler gösterdiğini ve bu değişikliklerin fonksiyonel patolojiye katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir (121).

Bir NMDA reseptör ko-agonisti olan D-serinin, şizofrenide terapötik etkilere sahip olabileceği anlaşılmıştır (124). Yine benzer mekanizma ile NMDA reseptör antagonistleri olan PCP ve MK-801 (Dizosilpin), şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını modellemek için deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Artan kanıtlara göre, NMDA reseptör disregülasyonu bilişsel bozukluklar ve negatif semptomatoloji ile bağlantılıdır. Şizofrenide glutamaterjik tedavilerin, NMDAR antagonisti ajanların neden olduğu glutamat artışlarını azalttığı ve hastalığın semptomlarını düzelttiği anlaşılmıştır (125).

Şizofreni, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), DNA metilasyonu, disregüle uzun kodlayıcı olmayan RNA'ların (LncRNA) DNA-RNA ve proteinler ile etkileşime girmesi ve gen ekspresyonundaki değişiklikler gibi genetik patojenik mekanizmalarla yakından ilişkilidir. Glutamat ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin, şizofreni üzerinde cinsiyete göre farklı etkiler oluşturduğu görülmüştür. Örneğin AMPA reseptör alt birimi 3 ile ilişkili GRIA3'ü kodlayan X'e bağlı bir gendeki tek nükleotid polimorfizminin yalnızca kadınlarda şizofreni riskini arttırdığı anlaşılmıştır (126). Diğer taraftan, glutamaterjik nörotransmisyonunda rol alan bir MAGUK (membrane-associated guanylate kinases) proteini olan SAP97 proteinini kodlayan gendeki tek nükleotid polimorfizminin erkek cinsiyette şizofreni riskini arttırdığı görülmüştür (127).

Yapılan postmortem bir çalışmada, şizofrenide EAAT1 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (128). Yine başka çalışmalarda şizofreni ile EAAT2 ekspresyon ilişkisi incelenmiş ve EAAT2 ekspresyon düzeyinin analiz edilen bölgeye göre değiştiği görülmüştür. Örneğin, prefrontal kortekste (Brodmann 9-10), EAAT2 mRNA protein seviyesinde artış tespit edilmiştir (129). Bir diğer çalışmada da dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) ve anterior singulat kortekste (ACC) mRNA protein seviyesinde değişiklik olmadığı görülmüştür (128). İncelenen diğer beyin bölgelerinde, özellikle hipokampus ve superior temporal girusta EAAT ekspresyonunda genel bir azalma olduğu anlaşılmıştır(130). Bu veriler, şizofrenide astrosit işlev bozukluğu olduğunu da kanıtlar niteliktedir.

Yapılan genetik çalışmalar, bazı iyonotrofik glutamat reseptör genleri (GRIN1, GRIN2A, GRIN2B ve GRIK3) ile metabotropik glutamat reseptör genlerini (GRM3) şizofreniyle ilişkili bulmuştur (131–134). Meta-analiz çalışmalarında, şizofrenide GluN2C'yi kodlayan mRNA'nın azalmış ekspresyonu dışında; GluN2A, GluN2B ve GluN2D alt birimlerinin kortikal mRNA ve protein ekspresyonunda tutarlı istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (135). SLC1A1 glutamat taşıyıcı geninde

delesyon üzerine yapılan çalışmada şizofreninin ailesel aktarımı olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (136).

3. LRRTM PROTEİNLER

(LÖSİNDEN ZENGİN TEKRARLAYAN TRANSMEMBRAN NÖRONAL PROTEİNLER)

Elektriksel ve kimyasal sinyallerin bir nörondan diğer nörona geçişini sağlayan bağlantı noktasına sinaps denir. Santral sinir sisteminde sinyal iletimi, sinapslarda yer alan nörotransmitterler aracılığıyla gerçekleşir. En yaygın olarak bulunan nörotransmitterler GABA, glutamat, glisin, asetilkolin, dopamin ve serotoninidir. Sinapslar, bulundukları nörotransmitter çeşidine göre fizyolojik olarak farklılık gösterir. Santral sinir sisteminde eksitatör etkili olan ana nörotransmitter glutamat olup, inhibitör etkiden sorumlu olan ana nörotransmitter ise GABA'dır. Beyinde duyu ve motor fonksiyonların fizyolojik olarak gerçekleşebilmesi için eksitatör ve inhibitör etkili sinapslar denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması sonucu otizm, şizofreni ve Tourette sendromu gibi nöropsikiyatrik bozukluklar meydana gelir (79).

Sinapsların oluşumunda ve özgüllüğünde rol oynayan protein ağırları bulunmaktadır. Bu proteinler presinaptik ve postsinaptik membranlarda yerleşim gösterip, membranları bir arada tutarak düzenleyici role sahiptirler. Sinaptik adezyon molekülleri veya hücre adezyon molekülleri (CAM) olarak da adlandırılan bu proteinlerden en iyi bilinenler; kaderinler, selektinler, integrinler ve immünoglobulin süper ailesi üyeleridir. Yapılan çalışmalarda, homofilik veya heterofilik hücre adezyonuna aracılık eden başka protein aileleri de tanımlanmıştır. Nöreksinler ve nöroliginler ile lösinden zengin tekrar (LRR) dizileri içeren protein ailesi bunlara örnektir (137).

Sinaptik regülatuar proteinler hücre proliferasyonu, nörogenez, akson rehberliği, fasikülasyon, miyelinizasyon ve sinaps oluşumu gibi santral sinir sistemindeki birçok biyolojik süreçte yer alır (138). Bu proteinler ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda büyük bir kısmının lösinden zengin tekrar (LRR) dizileri içerdiği tespit edilmiştir (137). Esas olarak postsinaptik bölgede yerleşim gösteren proteinler, presinaptik bölgedeki uyumlu ligandı ile kurduğu sinyal mekanizmasıyla sinaptik plastisiteye katkıda bulunurlar. Lösinden zengin tekrarlayan transmembran nöronal proteinler (LRRTM'ler) (139), tropomiyosin ilişkili kinaz C (TrkC) (140), SLIT ve NTRK benzeri protein (Slitrs) (141) ve sinaptik adezyon benzeri molekülleri (SALM'ler)

(142) LRR içeren protein aileleridir (Tablo 5). Bu proteinleri kodlayan yaklaşık 375 gen vardır (143). İlgili genlerdeki mutasyonlar glokom, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, epilepsi ve X'e bağlı konjenital gece körlüğü gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (12).

Tablo 5: LRR içeren proteinler ve presinaptik ligandları.

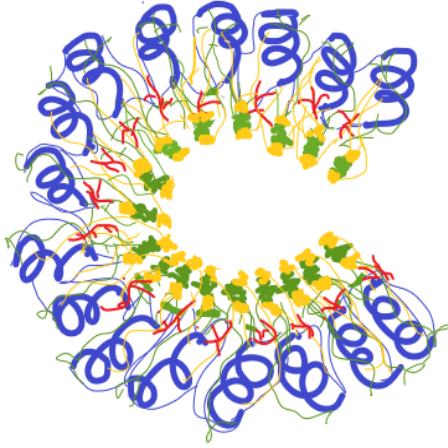
Proteinler	Protein Domainleri	Presinaptik Partner
LRRTM LRRTM1 LRRTM2 LRRTM3 LRRTM4	LRRNT, LRR1-10, LRRCT, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-10, LRRCT, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-10, LRRCT, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-10, LRRCT, TM, C-terminal	Neurexin 1,2,3 a/β (-S4) Neurexin 1,2,3 a/β (-S4) Neurexin 1β (-S4) Heparan sülfat proteoglikans
Slitrk Slitrk1 Slitrk2 Slitrk3 Slitrk4 Slitrk5 Slitrk6	LRRNT1, LRR1-6, LRRCT1, LRRNT2, LRR7-12, LRRCT2, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-6, LRRCT1, LRRNT, LRR7-12, LRRCT2, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-6, LRRCT1, LRRNT, LRR7-12, LRRCT2, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-6, LRRCT1, LRRNT, LRR7-12, LRRCT2, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-6, LRRCT1, LRRNT, LRR7-12, LRRCT2, TM, C-terminal LRRNT1, LRR1-5, LRRCT1, LRRNT2, LRR6-11, LRRCT2, TM, C-terminal	PTPσ, PTPδ PTPσ, PTPδ PTPδ PTPσ PTPσ, PTPδ PTPσ
NGL NGL-1 NGL-2 NGL-3	LRRNT, LRR1-9, LRRCT, Ig, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-9, LRRCT, Ig, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-9, LRRCT, Ig, TM, C-terminal	Netrin-G1, LAR Netrin-G2 LAR-RPTPs
SALM SALM1 SALM2 SALM3 SALM4 SALM5	LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, TM, C-terminal LRRNT, LRR1-6, LRRCT, Ig, FNIII LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII	LAR-PTPs SALM4 SALM5, LAR-RPTPs
Trks TrkC	LRRNT, LRR1-3, LRRCT, Ig1, Ig2, TM, C-terminal	PTPσ
FLRT FLRT1 FLRT2 FLRT3	LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, C-terminal LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, C-terminal LRRNT, LRR1-7, LRRCT, Ig, FNIII, C-terminal	Bilinmiyor LPHN3 LPHN3, Unc5

3.1. LRRTM Proteinlerinin Yapısı

LRR içeren proteinler hem ökaryotik hem de prokaryotik canlılarda bulunurlar. İnsan genomunun yaklaşık %2'sini oluştururlar. Genel olarak, LRR'nin yapısı β-iplik, α-sarmal ve bağlantı halkalarından oluşur. α-sarmalı β-ipliğine bağlanmış konumdadır. β-iplik yapısı LxxLxLxxN/CxL formülünde 20-30 aminoasit tekrarından meydana gelir. Bu kısım hidrofobik bölgedir. "X" bölgesinde herhangi bir aminoasit yer alabilmekle birlikte; "L" bölgesinde lösin, valin veya izolösin; "N" bölgesinde asparagin, treonin, serin veya sistein; "C" bölgesinde sistein veya serin yer alır (144).

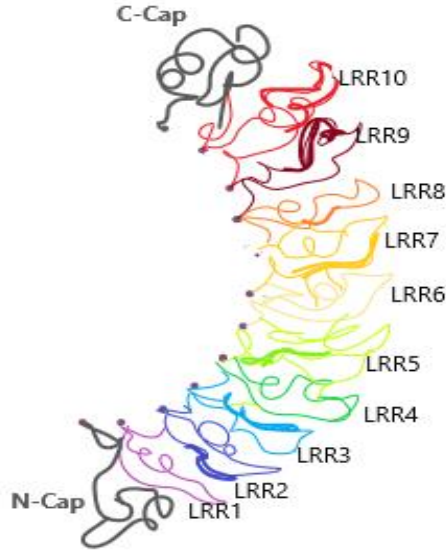
LRR'ler, proteinlerde 2 ila birkaç düzine arasında değişen sayıda ardışık tekrar dizileri halinde bulunur. Bu sıralı tekrarlar, β-ipliklerin konkav tarafta ve α-sarmalların konveks tarafta kümelenmesi şeklinde oluşur. Dolayısıyla, buldukları proteinlere at

nalı benzeri bir şekil kazandırır (144). Kristal bir yapının elde edildiği ilk LRR içeren protein, ribonükleaz inhibitörüdür (Şekil 7).



Şekil 7: Ribonükleaz inhibitörünün moleküler yapısı. 16 a-sarmalı (mavi), β -ipliğine bağlanmıştır. β -ipliği LxxLxLxxNxL dizisi şeklinde olup, X (sarı) herhangi bir aminoasit; N (kırmızı) asparagin, treonin, serin veya sistein; L (yeşil) lösin, valin veya izolösinden oluşur.

LRR dizisinin hidrofobik çekirdek kısmının korunması için ekstraselüler LRR domainleri, LRR N-terminali (LRRNT) ve LRR C-terminali (LRRCT) olarak adlandırılan sisteinden zengin diziler ile çevrilidir (144). LRR içeren proteinlerin yapısal özellikleri, onları protein-ligand etkileşimlerine aracılık etmek için ideal olarak uygun hale getirir.



Şekil 8: LRRTM'nin moleküler yapısı.

LRRTM proteinleri, 10 LRR'den oluşan ekstraselüler domain, bu domaini çevreleyen LRRNT ve LRRCT capping domainler, transmembran domain ve sitoplazmik C-terminal kuyruk domainden oluşur (Şekil 8). LRR domain, sinaptojenik

aktivite için gerekli olan kısımdır (139). Sitoplazmik domain ~72 aminoasit uzunluğunda olup, postsinaptik yapı ve sinyal moleküllerine bağlanmada rol oynar (12). Bununla birlikte; LRRTM3 ve LRRTM4'ün, alternatif splicing ile oluşan ~140 aminoasit uzunluğunda sitoplazmik domaine sahip izoformlar olduğu anlaşılmıştır (145).

3.2. LRRTM Proteinlerinin Ekspresyonu

Lösinden zengin tekrarlayan transmembran nöronal proteinler LRRTM1, LRRTM2, LRRTM3 ve LRRTM4 olmak üzere dört üyeden oluşan bir ailedir (12,145).

LRRTM genleri yalnızca omurgalılarda bulunur. LRRTM1, LRRTM2 ve LRRTM3 hem farelerde hem de insanlarda farklı a-katenin proteinlerini kodlayan genlerin intronları içinde yer alır. LRRTM genleri, CTNN genleri ile ters yönde kopyalanır. LRRTM1, CTNNA2 içinde; LRRTM2, CTNNA1 içinde ve LRRTM3, CTNNA3 içinde bulunur (12,146). Ayrıca CTNNA1 ve CTNNA2, sırasıyla CTNNA1 ve CTNNA2'nin yanı sıra LRRTM2 ve LRRTM1'in transkripsiyonu için kullanılan alternatif çift yönlü promotor bölgeler içerir. Tüm bunlar LRRTM ailesi proteinlerinin ekspresyonu ile a-kateninler arasında fonksiyonel bir ilişki olduğunu göstermektedir(147).

LRRTM4, LRRTM3'e ait küçük bir kromozomal segmentin kopyalanmasından gelişmiştir. Yapılan benzer çalışmalarla LRRTM3 ve LRRTM4'ün ailenin diğer üyelerine göre birbirleriyle daha yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, LRRTM1 ve LRRTM2 birbirleriyle daha yakından ilişkili bulunmuştur. LRRTM1 ve LRRTM4, 2p12 kromozomu üzerinde bulunmakla birlikte, LRRTM4 telomere daha yakın bir konumda yer almaktadır. LRRTM protein ailesi tablo 6'da özetlenmiştir (12).

Tablo 6: LRRTM protein ailesi

Gen	Kromozomal Lokasyon	Sinonim ve Önceki Adı	Protein Adı
LRRTM1	2P12	FLJ32082	Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 1
LRRTM2	5q31	KIAA0416, LRRN2, leucine-rich repeat neuronal 2 protein	Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 2
LRRTM3	10q22.1		Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 3
LRRTM4	2p12	FLJ2568	Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 4

3.3. LRRTM Proteinlerinin Anatomik Lokalizasyonları

İn situ hibridizasyon, RT-PCR ve immünofloresan çalışmaları, LRRTM'lerin santral sinir sisteminde eksprese edildiğini ve her bir LRRTM'nin spesifik olmakla birlikte birbirleriyle kısmen örtüşen bir ekspresyon modeli sunduğunu tespit etmiştir. Genel olarak LRRTM'ler hipokampus, serebral korteks ve striatumda eksprese edilirler (12,139).

Erişkin fare beyinde yapılan çalışmalarda; anterior olfaktör nükleusun mitral ve glomerüler tabaka nöronları, olfaktör bulbus ve olfaktör tüberkül, striatum, talamus, CA1-CA3 piramidal tabaka 1. hipokampal nöronları haricindeki serebral korteks nöronları ve dentat girusun granüler tabaka nöronları LRRTM1 mRNA seviyelerinin yüksek olarak tespit edildiği yerlerdir (148).

LRRTM2 mRNA ekspresyon paterni LRRTM1'inkine oldukça benzerdir. En belirgin ekspresyon CA1-CA3 piramidal hücre tabakalarında ve dentat girusun granüler tabakasında tespit edilmiştir. Talamus, striatum ve serebellum granüler hücre tabakasında, olfaktör nükleusun mitral ve internal granüler tabakasında ve olfaktör tüberkülde orta düzeyde ekspresyon seviyeleri gözlenmiştir. Orta beyin, pons ve medulla ise daha düşük ekspresyon paterni göstermiştir (12).

LRRTM3 ve LRRTM4 mRNA'nın, çoğu beyin bölgesinde benzer seviyelerde eksprese edildiği anlaşılmıştır (12). Olfaktör bulbusun granüler ve mitral tabakalarında, olfaktör tüberkülde, striatum, inferior colliculus ve dentat girus nöronlarında yüksek seviyede tespit edilmiştir (137,149).

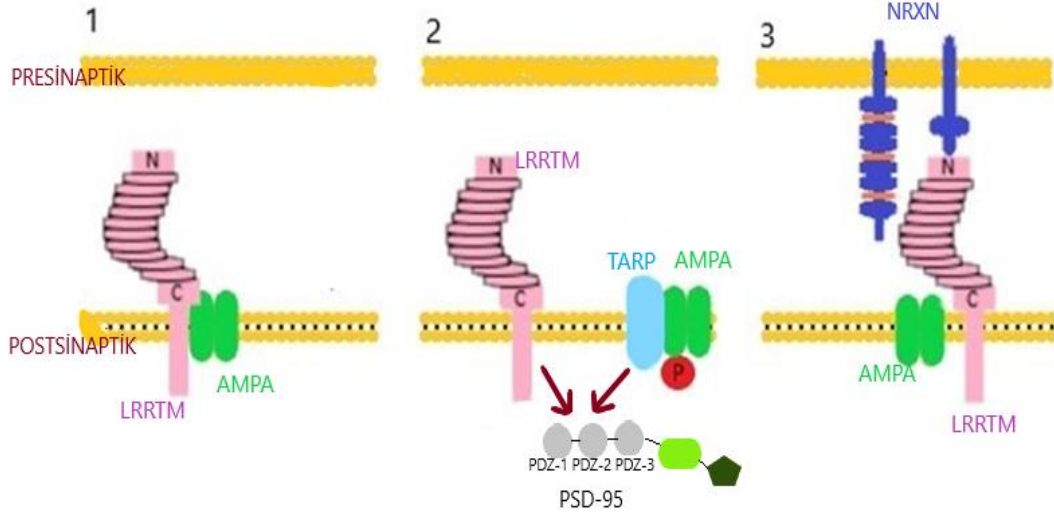
3.4. LRRTM Proteinleri ve Sinaptojenik Aktivite

LRRTM protein ailesi, postsinaptik membranlarda yerleşim gösterir. Seçici olarak eksitator etkili sinapslarda indükleyici etki göstermekle birlikte, inhibitör etkili sinapslar üzerinde herhangi bir etki göstermez (139,149–151). Bu ailenin üyeleri içinde, presinaptik indükleyici aktivitesi en güçlü olan LRRTM2'dir. Bunu LRRTM1 ve LRRTM4 takip eder. LRRTM3 ise, sinaptojenik aktivitesi en zayıf olandır (152).

LRRTM proteinleri fonksiyonlarını üç temel mekanizma üzerinden gösterirler. Bu mekanizmalar; doğrudan AMPAR'larla bağlantı kurma, PSD-95 (Postsynaptic density protein 95)'e bağlanarak dolaylı yoldan AMPAR'larla bağlantı kurma ve transsinaptik etkileşim yoludur. Eş zamanlı olarak birden fazla yolu da kullanabilirler (Şekil 9).

LRRTM'ler doğrudan AMPAR'larla etkileşime girebilirler. Bu proteinlerin, AMPAR'ların dört alt biriminin (GluA1–4) tümü ile immünoçökeltiller oluşturduğu

görülmüştür. Özellikle LRRTM4'ün, AMPAR kompleksinin bir parçası olduğu anlaşılmıştır. Aynı şekilde, HEK (Human embriyonic kidney) hücrelerinde, LRRTM2'nin AMPAR ve NMDAR ile birlikte immünoçökeltirer oluşturduğu tespit edilmiştir (150). Bu bulgular, LRRTM'lerin doğrudan AMPAR'larla etkileşime girebileceğini ve dolayısıyla LTP indüksiyonundan sonra sinapslarda AMPAR'ların stabilizasyonunda rol oynadığını gösterir (149,151).



Şekil 9: LRRTM'nin etki mekanizmaları

1. LRRTM'ler, sinaptik yüzeye alındıktan sonra doğrudan AMPAR'lara bağlanır.
2. LRRTM'ler, PSD-95 ve transmembran AMPAR düzenleyici proteinler (TARP) ile etkileşim yoluyla AMPAR'ları sinapslarda dolaylı olarak stabilize eder.
3. LRRTM'ler, nöreksinlerle trans-sinaptik bağlanma yoluyla sinapslarda AMPAR'ları stabilize eder.

LRRTM'ler, PSD-95'e bağlanarak AMPAR'larla dolaylı yoldan etkileşime girebilirler. Membran ilişkili guanilat kinaz (MAGUK) protein ailesinin bir üyesi olan PSD-95, eksitator etkili sinapslarda önemli bir postsinaptik yapı proteindir. Bu proteinlerin ekspresyon seviyesi nöronal eksitabiliteyi belirleyerek sinaptik fonksiyonların değişmesine yol açar. PSD-95 fazla eksprese edildiğinde AMPA reseptör aracılı sinaptik transmisyon artar (153). AMPA ve NMDA reseptörlerinin lokalizasyonu ile çalışmasını düzenleyen PSD-95, glutamaterjik transmisyon ve sinaptik plastisitede etkili bir role sahiptir. Ayrıca, LRRTM4 yıkımının dentat girusta PSD-95 düzeyinin önemli ölçüde azalmasına yol açtığı görülmüştür (149).

PSD-95, her biri kendisine farklı fonksiyonlar kazandıran üç domaine sahiptir. Genel olarak, ilk iki PDZ domain reseptörlerle etkileşime girer. Üçüncüsü ise, hücre iskeleti ile ilgili proteinlerle etkileşim halindedir. PSD-95'in ilk iki PDZ domaini, NMDA

reseptör alt birimlerinden GluN2A ve GluN2B'nin karboksi-terminal kuyrukları veya stargazin gibi AMPAR yardımcı alt birimlerine bağlanır (139). Stargazin, beyinde eksprese edilen dört homolog transmembran AMPA reseptör düzenleyici proteinden (TARP) biridir. TARP'ler, AMPA reseptör alt birimleri ile sıkı ilişki içinde olup, sinaptik AMPA reseptörlerinin işlevi için gereklidir (154).

PSD-95; TARP'ler ile bağlantı kurduğunda, eş zamanlı olarak sınıf I PDZ-domain bağlanma dizisi ile LRRTM2'nin sitoplazmik domaininde bulunan C-terminal kısmın dört amino asidi [-ECEV] arasında da bağlantı kurulur. Böylece LRRTM'ler ile AMPAR'lar arasında potansiyel bir moleküler bağlantı oluşur ve AMPAR'ların membranda stabilize olması sağlanır. [-ECEV] dizisi LRRTM1, -2 ve -4'te bulunur, ancak LRRTM3'te bulunmaz (139).

LRRTM'lerin işlevini yerine getirmesinde etkili olan bir diğer mekanizma presinaptik ligandları olan nöreksinler ile kurdukları transsinaptik etkileşim yoludur. Bu etkileşim AMPA reseptörlerinin stabilizasyonu için gereklidir. LRRTM1 ve LRRTM2 ile nöreksin arasında kurulan bağlantı engellendiğinde; LRRTM2 ekspresyonunun %45 azaldığı, sinapslarda AMPAR seviyelerinde azalma görüldüğü ve yapısal AMPAR endositozunda artış ile LTP blokajı meydana geldiği görülmüştür. Bu bulgular, LRRTM1 ve LRRTM2'nin reversible yıkımının neden olduğu sonuçlara benzerdir (155).

LTP'nin erken evresinde AMPAR'ları sinapslarda stabilize etmek ve AMPAR aracılı uyarımı arttırmak için LRRTM'ler kritik bir role sahiptir. LRRTM2'nin nöreksinlerle etkileşimine aracılık eden ekstraselüler LRR domain, LTP için önemli bir yapıdır (155). Nöron kültürlerinde kimyasal ajan kullanılarak yapılan LTP stimülasyonu deneylerinde; reversible LRRTM3 yıkımı veya irreversible LRRTM4 yıkımı olan dentat girus granül hücrelerinde, diğer hücrelere göre GluA1 içeren AMPAR'ın membranda stabilizasyonunun önemli ölçüde azalmış olduğu tespit edilmiştir (149,151). Yine benzer bir çalışmada, nöronlarda LTP indüksiyonundan sonra, reversible LRRTM1 ve LRRTM2 yıkımı oluşturulan farelerde AMPAR'ların sinapslardaki stabilitesinin azaldığı görülmüştür (155).

3.5. LRRTM1 ve LRRTM2

LRRTM1 ve LRRTM2 benzer sinaptojenik aktivite gücüne sahiptir (139). Nöreksinler, LRRTM1 ve LRRTM2'nin presinaptik ligandlarıdır (150,152). LRRTM2'nin ektodomaininde meydana gelen nokta mutasyonların, nöreksinlere bağlanmayı engellediği ve presinaptik indükleyici aktiviteyi sonlandırdığı görülmüştür

(152). Bu durum LRRTM'lerin nöreksinlere bağlanarak presinaptik diferansiyasyonu indüklediğini göstermektedir.

Nöreksinler, presinaptik yerleşimli olup, esas olarak nöronların hücre yüzeyinde işlev gören proteinlerdir. Çeşitli eksitatör ve inhibitör etkili sinapslarda Ca^{+2} 'ye bağlı transmisyonda ve sinaptik diferansiyasyonda kritik öneme sahiptir. Nöreksin gen ailesi (Nrnx1, Nrnx2, Nrnx3), alternatif promotör bölgelere göre α , β ve γ nöreksin izoformlarını kodlar. α -nöreksin, ekstraselüler bölgede altı LNS (laminin-nöreksin-seks hormonu bağlayıcı globulin) domain, LNS aralarına giren üç epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF) domain ve heparan sülfatlar için bağlanma domainlerinden oluşur. Daha kısa yapıya sahip olan β -nöreksinler, tek bir LNS alanı ve heparan sülfatlar için bağlanma domainlerinden meydana gelir. γ -nöreksin ise, LNS ve EGF domainleri olmayan en küçük formdur (138). Nöreksinlerin en çok bilinen postsinaptik ligandı nöroliginler olmakla birlikte, sinaptik boşlukla ilişkili olan LRRTM, distroglikan ve serebellin gibi bir çok molekül ile de bağlantısı vardır (156).

LRRTM ve nöroligin protein aileleri, sinaptogenezden sonra hücre içinde farklı reaksiyonlar meydana getirmekle birlikte, eksitatör etkili sinaptik iletimin regülatuar parçalarıdır. Nöroligin ve LRRTM'ler homolog olmayan yapılara sahip olmalarına rağmen α LNS6 üzerinde aynı Ca^{+2} -binding epitop için yarışır. Ancak hem nöroliginlerin hem de LRRTM2'nin nöreksinle etkileşime girebilmesi için öncelikle Ca^{+2} -nöreksin bağlantısının kurulması gereklidir. LRRTM1 ve LRRTM2, α - ve β -nöreksinlerde ortak olan LNS domaindeki S4 alanında ek domain içermeyen nöreksinlerle bağlantı kurabilirler. Nöroliginler ise ilgili ek domain varlığından bağımsız olarak nöreksinlerle etkileşime girebilirler. LRRTM2, nöroligin1'den daha güçlü sinaptogenik etkiye sahiptir. Presinaptik sinaptofizini ve postsinaptik PSD-95'i nöroligin1'den daha güçlü bir şekilde indükleyebilmektedir (152).

Nöron kültürlerinde yapılan bir çalışmada, LRRTM2'nin shRNA (RNA interferansı yoluyla hedef gen ekspresyonunu suprese etmek için kullanılabilen yapay bir RNA molekülü) yoluyla yıkımının eksitatör etkili sinaps kaybına neden olduğu bildirilmiştir (150). Nöroligin1 yıkımı olan nöronlar üzerinde yapılan bir çalışmada da; LRRTM1, LRRTM2 ve nöroligin3'ün birlikte yıkımının, eksitatör etkili sinapslarda önemli derecede azalmaya yol açtığı anlaşılmıştır. Bu veriler, nöronlarda nöroligin1 ve LRRTM2'nin aşırı ekspresyonunun sinerjik bir etki göstererek eksitatör etkili sinaps sayılarını arttırdığını göstermektedir (152).

3.6. LRRTM3 ve LRRTM4

Nöreksinler, LRRTM3 ve LRRTM4'ün primer presinaptik ligandlarıdır. Presinaptik diferansiyasyon için bu proteinlerin arasında bağlantı kurulması gerekir (151,157). Ancak LRRTM4, LRRTM2 gibi herhangi bir nöreksin proteini ile spontan bağlantı kuramamaktadır. Bu durum alternatif mekanizmaların presinaptik diferansiyasyona aracılık ettiğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarla, heparan sülfat proteoglikanların (HSPG), LRRTM4'ün bir diğer presinaptik ligandları olduğu anlaşılmıştır. Yani LRRTM4'ün presinaptik ligandlarına bağlanması heparan sülfat (HS) bağımlıdır. Heparan sülfatı HSPG'lerden ayıran heparinazların varlığında, LRRTM4'ün presinaptik diferansiyasyonu indüklemeye başarısız olduğu görülmüştür. LRRTM4 yıkımı olan farelerde de, dentat girustaki sinaptik bağlantılarda heparan sülfat proteoglikan seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. LRRTM4-HSPG etkileşiminin bozulması, sinapslarda AMPAR'ların agregasyonunu ve stabilizasyonunu bozmaktadır (137,149).

Heparan sülfat proteoglikanlar, nöronal bağlantıların düzenlenmesinde rolü olan hücre yüzey molekülleridir. Beyindeki başlıca HSPG'ler, cell surface GPI-anchored glypicans (GPC), transmembran sindekanlar ve agrin ile perlekandır. Glia hücrelerinden salınan glipikan-4 (GPC4) ve glipikan-6 (GPC6) retinal ganglion hücrelerinde GluA1 içeren AMPA reseptör ve sinaps gelişimini indüklemektedir. GPC4, heparan sülfat zinciri bulunmayan nöreksinlerin varlığında LRRTM4'ün bağlantı kurduğu presinaptik ligandır. LRRTM4'ün GPC4 ile trans-etkileşime girmesiyle eş zamanlı olarak presinaptik alanda GPC4-PTP σ cis-etkileşimi gerçekleşir. Oluşan LRRTM4–GPC4–PTP σ kompleksi presinaptik diferansiyasyona katkı sağlar. PTP σ , lökosit common antijenle ilişkili reseptör tirozin fosfataz (LAR-RPTP) ailesinin bir üyesi olup, presinaptik regülatuar proteinlerden birisidir LAR-RPTP ailesi, omurgalılarda LAR, PTP σ ve PTP δ olmak üzere üç üyeden oluşan bir protein ailesidir. PTP σ ve PTP δ 'lar, eksitatör ve inhibitör etkili sinaps gelişimine katkıda bulunurlar (140).

LRRTM4, presinaptik olarak heparan sülfat zinciri taşıyan nöreksinler ile etkileşime girebilir. Nöreksinlerin ~%70'i heparan sülfat zinciri taşır. Molekül yapılarına göre farklılık gösteren nöreksin izoformları, beyin çeşitli bölgelerinde ve farklı hücre tiplerinde heparan sülfat zincirine sahiptir. Bu yapısal farklılık, özgül bağlantıların kurulmasını sağlar (158). Son yapılan çalışmalarla, nöreksin-1 γ , LRRTM4'ün transsinaptik partneri olarak tanımlanmıştır. Heparan sülfat zincirlerine bağlanamayan LRRTM4 formu eksprese eden farelerde, dentat girus sinapslarında

nöreksin ve PTP σ seviyeleri ile eksitatör etkili sinaps sayıları önemli düzeyde azalmıştır (157).

Fibroblast-nöron kültürü çalışmalarında, LRRTM3 ve LRRTM4'ün aşırı ekspresyonunun presinaptik transmisyonu indüklediği görülmüştür. LRRTM3 veya LRRTM4 eksikliği olan farelerde, dentat girus granül hücrelerinde eksitatör sinaps sayıları ve sinaptik aktivitede azalma saptanmıştır (137,149,151).

3.7. LRRTM'ler ve İlişkili Psikiyatrik Hastalıklar

LRRTM'lerin nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. İlgili proteinlerin biyolojik işlevleri hemen hemen aydınlatılmış olmakla birlikte, genetik bozuklukların ilişkili hastalık ve semptomlara nasıl yol açtığı hala belirsizliğini korumaktadır. LRRTM'ler, nöroliginler ve presinaptik ligandları olan nöreksinler ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar otizm spektrum bozukluğu, Tourette sendromu ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklara yol açmaktadır (12)

LRRTM1, maternal suprese edilmiş bir gendir ve baskın el tercihi olarak sol el kullanımı ile ilişkilidir. LRRTM1'deki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler), paternal kalıtım ile şizofreni riskini artırdığı düşünülmektedir (148). Yapılan prelinik çalışmalarda LRRTM1 eksikliği olan farelerde, davranışsal anormallikler, bilişsel işlevlerde bozukluk ve çevresel değişikliklere verilen anormal tepkiler gözlenmiştir. İrreversible LRRTM1 yıkımı olan farelerde gözlenen hipokampus hacmindeki azalma, ilk atağını geçiren şizofreni hastalarındaki bulgulara benzemektedir (159). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, irreversible LRRTM1 yıkımı olan farelerde klozapin uygulamasına yanıt olarak davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. Ancak LRRTM1 yıkımı olan fareler ile diğer fareler arasında hiçbir fark bulunamamıştır (160). Bu verilerden, irreversible LRRTM1 yıkımı olan farelerde şizofreni ile ilgili bazı özelliklerin gözlendiği, ancak farelerin şizofreniye benzer bir farmakodavranış fenotipi sergilemediği anlaşılmıştır.

LRRTM2'deki varyasyonlar ile bipolar bozukluk arasında ilişki vardır (161). LRRTM2 ve CTNNA1'nin 5q31 kromozomal bölgesindeki küçük bir delesyon (240 kb) mental retardasyon ve gelişme geriliğine yol açmaktadır (162). LRRTM3 de geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için aday bir gendir. Bu genin, beta-site amiloid öncü protein parçalama enzimi 1 (BACE1)'i amiloid proteinlerinin yıkımı için indüklediği anlaşılmıştır (163). LRRTM4 ile otizm spektrum bozukluğu arasındaki ilişki de yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (156).

Genom ilişkilendirme çalışmaları heparan sülfat proteoglikan ailesinden olan Glypican 1 ve -6 proteinlerinin üretiminden sorumlu GPC1 ve GPC6'yı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni ile ilişkilendirmiştir (164). LRRTM4–Nöreksin–PTPσ kompleksindeki bozukluğun otizm ile ilişkili olduğu görülmüştür (156). Neuregulin1 (NRG1) şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Artan neuregulin 1 sinyalizasyonunun, şizofrenideki glutamat hipofonksiyonu hipotezine uygun olarak NMDA reseptör hipofonksiyonuna yol açtığı görülmüştür (165). Neuregulin 3'ün de farklı genetik varyantları, özellikle rs10748842 aleli, daha yüksek şizofreni riski ve bilişsel fonksiyonların bozulması ile bağlantılı olarak tespit edilmiştir (166).

LRRTM'ler ve ilişkili olduğu proteinlerdeki genetik bozuklukların yol açtığı psikiyatrik hastalıkların belirlenmesi önemlidir. Sinaptik bağlantılardaki patolojilerin tespit edilmesi ve modifikasyonu sonucu sinaptik fonksiyonlar düzelebilir. Bu doğrultuda düzenlenecek olan tedavi rejimleri sayesinde psikiyatrik bozuklukların semptomatolojik tedavisi gerçekleştirilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ile ilgili olarak gerekli tıbbi literatür taraması yapılmıştır. Elde edilen veriler ışığında oluşturulan ve bu teze konu olan hipotez 24/08/2020 tarih ve 2020/03 sayılı Adli Tıp Anabilim Dalı akademik kurulunda görüşülerek kabul edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmıştır. 09/09/2020 tarih ve 60116787-020/53631 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2021TIPF007 proje numarası ile desteklenmiştir.

1. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Otopsi Salonunda 10/09/2020 ve 09/09/2021 tarihleri arasında yapılan toplam 68 medikolegal otopsi olgusu dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olgular seçilirken; postmortem interval süresinin 48 saatin üzerinde olması, çürümenin başlamış olması, beyinden örnek doku alınmasını engelleyecek düzeyde kafa travması mevcut olması, olgunun 18 yaşından küçük

olması, 24 saatten fazla hastane yatış öyküsünün bulunması ile cesedin parçalanmış ve karbonize olması dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, yaşadığı yer, sigara/alkol/uyuşturucu-uyarıcı madde kullanım alışkanlığı, özgeçmişinde yer alan psikiyatrik hastalıklar ve kullandığı ilaçlar hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir. Olgulara ait bu bilgiler tıbbi kayıtlar ile olay yeri inceleme raporlarının tetkikinden ve olguların yakınlarıyla yapılan birebir görüşmelerden elde edilmiştir. Ayrıca otopsi bulguları, tıbbi kayıtlar ve tanıkların ifadeleri dikkate alınarak postmortem interval tayini yapılmıştır.

Çalışma grubuna, olay yeri inceleme raporları, tıbbi kayıtlar ve otopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucu orijini intihar olduğu düşünülen 38 olgu (ası, oral ilaç alımı, parenteral ilaç alımı, ateşli silah yaralanması, boğma ve yüksekten atlama) dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise; kardiyak nedenli doğal ölüm olguları ile orijini intihar olmayan ateşli silah yaralanmaları, trafik kazası, cinayet ve diğer kazalardan (iş kazası, suda boğulma) oluşan 30 olgu seçilmiştir. Özgeçmişinde depresif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk gibi herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı bulunan, alkol ve/veya madde bağımlılığı olan ve psikiyatrik ilaç kullanan olgular kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

Otopsi işleminden önce, olguların boyu mezura ile ölçülmüş ve santimetre cinsinden kaydedilmiştir. Ağırlıkları da, rampalı sedye baskülü ile ölçülmüş ve kilogram cinsinden belirtilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, olguların beden-kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgulara sistematik otopsi işlemi yapılmıştır. Beyin makroskobik olarak değerlendirilmiş, herhangi bir travma bulgusu veya anomali mevcut olan olgular dışlanmıştır.

Çalışma grubu olgularının tamamı ile kontrol grubundaki gerekli görülen olgulara sistematik toksikolojik analiz yapılmıştır. Olgulara ait kan, idrar ve göz içi sıvısı örneklerinde alkol, uyuşturucu-uyarıcı madde ve metabolitleri ile ilaç varlığı araştırılmıştır. Alkol veya ilaç tespit edilmiş ise hangi düzeyde olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubuna ait örneklerde uyuşturucu-uyarıcı madde ile toksik ya da letal dozda alkol veya ilaç tespit edilen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sistematik otopsi yapılan olgulardan, otopsi işlemi sırasında dorsolateral prefrontal korteksten (DL-PFC) BA9 ve BA46 ile uyumlu olan alandan 1 cm kalınlığında beyin doku örneği alınmıştır. Alınan doku örnekleri -80°C'de RNA later solüsyonu içinde kriyotüplerde saklanmıştır. Yeterli örneklem sayısına ulaşıldığında

elde edilen beyin doku örnekleri, kuru buz içerisinde İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıbbi Genetik AD'na transfer edilmiş ve ileri genetik incelemeler İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıbbi Genetik AD laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesinde örneklem büyüklüğü için güç analizi yapılmış ve LRRTM4 gen ekspresyonunun intihar olgularındaki ortalamasının diğer olgulardan ayrımı için $\alpha = 0,05$ (%95 güven aralığı, güç %80) alındığında toplamda 52 olgu alınmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmanın gücünü artırmak için her iki gruba da belirlenen süre içerisinde yeni olgular dahil edilmiştir.

2. GENETİK İNCELEMELER

2.1. Total RNA İzolasyonu

Beyin dokusu örneklerinden RNA izolasyonu için Hybrid-R RNA izolasyon kiti (Geneall Biotechnology) kullanılmıştır. RNA izolasyonu için uygulanan basamaklar, aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

1. -80°C 'de RNA later solüsyonu (Ambion/Life Technologies) içinde cryotüplerde saklanan doku örnekleri oda sıcaklığında çözülünceye kadar bekletildi.
2. 100 mg doku bistüri ile küçük parçalara ayrılarak homojenize edildi ve üzerine 1 mL RiboEx (Geneall Biotechnology) eklenerek vortekslendi.
3. Oda ısısında 5 dk. inkübe edildi.
4. Karışım üzerine 200 μL kloroform eklendi, karıştırıldı, 2 dk. inkübe edildi.
5. Hücre debrisini ve RNA'yı ayırmak için $+4^{\circ}\text{C}$ de $12.000\times\text{g}$ 'de 15 dk santrifüj yapıldı. Süpernatant temiz bir tüpe alındı.
6. Süpernatantın hacmi kadar RB1 Buffer eklendi. Pipetaj yapılarak karıştırıldı.
7. 700 μL karışım kolona aktarıldı.
8. Kolonda RNA'yı bağlamak için $10.000\times\text{g}$ 'de 30 sn. santrifüj yapıldı. Toplama tüp yenisi ile değiştirildi.
9. Karışımdan kalan miktar olması durumunda 7-8 işlemler tekrarlandı.
10. Kolon üzerine 500 μL SW1 Buffer eklendi. 11. $10.000\times\text{g}$ de 30 sn. santrifüj yapıldı. Toplama tüpü yenisi ile değiştirildi.

11. Kolon üzerine 500 µL RNW Buffer eklendi. 13. 10.000×g de 30 sn. santrifüj yapıldı. Toplama tüp yenisi ile değiştirildi. 10 ve 11. basamaklar kalan kloroformdan temizlemek için yapıldı.
12. Kolon içinde kalan yıkama solüsyonlarını uzaklaştırmak için 10.000×g de 1 dk. santrifüj yapıldı. Daha sonra kolon temiz bir tüpe alındı.
13. Kolon üzerine 50 µL RNase-free su eklendi ve 1 dk. oda sıcaklığında bekletildi.
14. 10.000×g de 1 dk. santrifüj edilerek RNA izolasyonu tamamlandı.
15. Örnekler komplementer DNA (cDNA) sentezine kadar -80°C'de saklandı.

2.2. cDNA Sentezi

cDNA sentezi için High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems/Life Technologies) kullanılmıştır. Toplam hacim 10 µl olacak şekilde 2X RT master mix hazırlandı. Tek bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışım içeriği Tablo'da gösterilmiştir. Bu karışımdaki içerikler örnek sayısı ile çarpılarak gerekli miktar hazırlandı ve 0.2 ml'lik ependorf tüplerine dağıtıldı.

Tablo 7: cDNA sentezinde tek bir örnek için hazırlanan master mix karışımı

Tek reaksiyon (hacim)	Bileşenler
2 µl	10X RT Buffer
1 µl	25X dNTP Mix (100 mM)
2 µl	10X RT Random Primers
1 µl	MultiScribe™ Reverse Transkriptaz
0.5 µl	RNase İnhibitor
3.5 µl	Nukleaz-free H2O
10 µl	Toplam

Hasta ve kontrollere ait 2 µl RNA örnekleri ependorf tüplerine eklendi. Tüpler Thermal Cycler cihazına (Sensoquest-Labcycler) yerleştirildi ve cDNA sentezinde uygulanan basamaklar aşağıda verilmiştir.

Tablo 8: cDNA sentezinde Thermal Cycler cihazında uygulanan basamaklar

	1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak
Sıcaklık (°C)	25	37	85	4
Zaman	10 dakika	120 dakika	5 dakika	∞

Thermal Cycle aşamasından sonra ürünler cihazdan çıkartıldı ve bu cDNA'lar PCR işlemine kadar -20°C'de saklandı.

2.3. Ekspresyonların Gerçek Zamanlı Kantitatif PCR Yöntemi ile Belirlenmesi

LRRTM4 gen ekspresyonunun analizi için doku örneklerinden elde edilen RNA'lardan sentezlenen cDNA'lar kullanılmıştır. Gerçek zamanlı PCR sistemi (LightCycler 480 Gerçek zamanlı PCR Sistemi, Roche Diagnostics) kullanılarak LRRTM4 (hedef gen) ve β -aktin (referans gen) için relatif kantitasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Hedef genlerin ve referans genin mRNA düzeyinde ekspresyon analizi için kullanılacak primer setlerinin seçimi için Primer-BLAST programı (NCBI) kullanıldı. Seçilen primerler Oligomer firması tarafından SYBR Green işaretli olarak üretildi. Gerçek zamanlı PCR analizinde kullanılan bu primerlere ait diziler tabloda gösterilmektedir.

Tablo 9: Ekspresyon analizinde kullanılan primer setleri

LRRTM4	
Primer seti	CCCAGCACAGCTACAAAACA (Forward) GCCATTCCCAGATAAAGCAA (Reverse)
β -aktin	
Primer seti	CATCCTCACCCCTGAAGTACC (Forward) CGAAGGTCTCAAACATGATCTG (Reverse)

Hasta ve kontrol gruplarında LRRTM4 geninin mRNA düzeyinde relatif ekspresyonunu değerlendirebilmek için 2X qPCR SYBR-Green Mastermix (Without Rox) kiti (Applied Biosystems/Life Technologies) ile gerçek zamanlı PCR karışımı

hazırlandı. Tek bir örnek için optimize edilerek hazırlanan reaksiyon karışım içeriği tabloda gösterilmiştir. Bu protokol hem hedef gen olan LRRTM4 hem de referans gen olan β -aktin için uygulanmıştır.

Tablo 10: Ekspresyon analizi için hazırlanan reaksiyon karışımı

Reaksiyon karışım bileşenleri	Hacim	Son Konsantrasyon
2X MasterMix (with SYBR-Green)	10 μ l	1X
Forward Primer (10 μ M)	1 μ l	0.5 μ M
Reverse Primer (10 μ M)	1 μ l	0.5 μ M
cDNA Template	4 μ l	-
RNase-Free Distilled Water	3 μ l	-
TOPLAM	20 μ l	-

Reaksiyon karışımın gerçek-zamanlı qPCR reaksiyonu Applied Biosystems 7500 Real-time PCR system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) cihazında gerçekleştirilmiştir. Tablo'da gösterilen optimize protokolle gerçekleştirilmiştir.

Tablo 11: Ekspresyon analizinde kullanılan gerçek zamanlı PCR protokolü

Program	Denaturasyon	Amplifikasyon	Soğutma
Döngü	1	50	1
Hedef [°C]	95	95 60 72	60
Süre	300sn	15sn	60 sn

Elde edilen sonuçların relatif kantitasyonunu yapabilmek için Comparative Ct ($\Delta\Delta$ Ct) yöntemi kullanılmıştır. Hasta ve kontrollere ait her bir örneğin eşik döngü (CT=threshold cycle) değerleri hem LRRTM4 hem de internal kontrol olan β aktin genleri için LightCycler Relatif Kantitasyon Yazılım Programı kullanılarak ikişer kez hesaplanmıştır. Her örneğin hedef gen ekspresyonu, referans gen olan β -aktin

ekspresyonuna göre normalize edilmiştir. Bu değer ΔCT olarak ifade edilmektedir. Bu hesaplama için $\Delta CT = CTLRRTM4 - CT_{\beta\text{-aktin}}$ denklemi kullanılmıştır. LRRM4 geni hasta grubunun ekspresyon düzeylerini kontrol grubunkilerle karşılaştırmak amacıyla hasta ve kontrol grubunun ortalama ΔCT değerleri formüllere göre hesaplanmıştır: $(\Delta CT-H1 + \Delta CT-H2 + \dots + \Delta CT-H38)/38$, $(\Delta CT-K1 + \Delta CT-K2 + \dots + \Delta CT-K30)/30$. Bu ΔCT değerleri hasta ve kontrol grupları arasında oranlanarak $\Delta\Delta Ct$ belirlenmiş ve ekspresyon miktarları arasında kaç kat fark olduğu hesaplanmıştır.

2.4. Western Blot Protokol

2.4.1. Hücrelerden Total Protein Ekstrelerinin Elde Edilmesi

Her örneğin üzerine 1 ml ProtinEx Total Protein Extraction Solution (GeneAll, Cat No: 701-001) eklenerek pipetaj yapıldı. 16.000 rpm'de +4°C'de 15 dk santrifüj yapıldı. Süpernatant temiz bir tüpe alındı. Çalışma buz üzerinde yapıldı.

2.4.2. Protein Miktar Ölçümü

Qubit® Protein Assay Kits (Thermo Fisher Scientific, Cat No: Q33211) kiti kullanılarak Qubit® 3.0 Fluorometer cihazı (Thermo Fisher Scientific, Cat No: Q33216) kullanılarak gerçekleştirildi.

2.4.3. Protein Elektrofrez

2.4.3.1. Protein Örneklerinin Denatüre Edilmesi

100 µg protein örneği üzerine 5 µl 4X NuPAGE LDS Sample Buffer (Thermo Fisher Scientific, Cat No: NP0004), 2 µl 10X NuPAGE Sample Reducing Agent (Thermo Fisher Scientific, Cat No: B0004) ve toplam hacim 20 µl olacak şekilde distile su eklendi. Hazırlanan karışım 70 °C'de 10 dk inkübe edildi ve ardından 2 dk buz üzerine alındı.

2.4.3.2. Örneklerin Jele Yüklenmesi ve SDS-PAGE Elektrofrez

Buffer core dikey jel sistemi tankı (XCell SureLock, Invitrogen) içerisine yerleştirildi. %4-12'lik Bis-Tris gradient jeli (Invitrogen, NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel, Cat: NP0321PK2) plastik ambalajından çıkartılıp, jel kaseti üzerinde yer alan beyaz bant söküldü ve jel kuyucuklarını bozmadan jel tarağı dikkatlice çıkarıldı.

20X MES Running Buffer'dan (ThermoFisher, B0002) 50 ml alıp bir mezür'e eklendi ve üzerine 950 ml distile su ekleyerek 1X MES buffer'a sulandırıldı.

Buffer Core üzerine eklenecek olan 200ml 1X MES Running Buffer içerisine 500ul NuPAGE™ Antioxidant (Invitrogen, NP0005) eklendi ve buffer core içerisine eklendi. Tankın içerisinde buffer core dışına 600ml 1X MES Running Buffer eklendi.

Örnekleri yüklemeyen önce 200 µl'lik pipete temiz bir pipet ucu takıldı ve kuyucuklar pipetaj yapılarak temizlendi.

Jel kasetinde yer alan kuyucuklardan en baştaki ve sondakine 5 µl marker (Prime-Step™ Prestained Broad Range Protein Ladder, Biolegend, Cat No: 773301) yüklendi.

Kalan kuyucuklara hazırlanan protein örneğinden 20 µl (100 µg) protein örneği yüklendi.

Dikey elektroforez sistemi ile güç kaynağı elektrot kabloları ile bağlandı. Güç kaynağı jel üretici firmasının önerileri doğrultusunda 200 Volt, 135 Amper elektrik ortamında 35 dk. yürütüldü.

2.4.3.3. Blotlama

Yürütme işlemi sonunda jel güç kaynağı ve dikey jel sisteminin elektrot kabloları güç kaynağından çıkarılıp kapağı açıldı. Jel sıkıştırma aparatı çıkarıldıktan sonra jel kaseti çıkarıldı.

Jel kaseti, jel bıçağı kullanılarak kenar bağlantıları kopartılarak açıldı. Jelin tarak kısımları ve alt tarafındaki kalın jel kesilerek uzaklaştırıldı. İçerisinde distile su bulunan bir kap içerisine dikkatlice atıldı.

Blotlama kısmında Iblot Gel transfer Sistemi kullanıldı. Iblot transfer stack Nitrocellulose (NC) kitinde (Invitrogen, IB301001) yer alan Anot Stack'ı kutudan çıkartılıp ve üzerinde yer alan jelatin açıldı. Anot stack plastiği ile birlikte cihaza yerleştirildi. Anot stack üzerinde yer alan membran üstüne dikkatli bir şekilde jel yerleştirildi. Kit içerisinde yer alan filtre kağıdı distile su ile ıslatıldı. Jelin üstüne ıslak filtre kâğıdı koyuldu. Hava kabarcıkları uzaklaştırıldı. Kit içerisinde yer alan Katot stack kutudan çıkartılıp üzerinde yer alan jelatin açıldı. Katot stack plastiğinden uzaklaştırıldı ve bakır yüzey yukarı/jelimsi yüzey ıslak filtre kağıdına bakacak şekilde filtre kağıdının üzerine dikkatlice yerleştirildi. Roller kullanarak hava kabarcıkları tekrar uzaklaştırıldı. Kit içerisinde yer alan sünger üzerindeki metal, Iblot cihaz kapağının sağ tarafında yer alan elektrota denk gelecek şekilde kapağa yerleştirildi ve Jel Merdanesi kullanarak hava kabarcıkları tekrar uzaklaştırıldı ve kapağı dikkatlice kapatıldı. Program düğmesinden P3 programı seçildi ve 7 dk'lık sürede işlem tamamlandı.

Membran dikkatli bir şekilde distile su içerisine alındı.

Transfer işleminin gerçekleştiği marker bantlarının hepsinin (en büyük 240 kDa-en küçük 6.5 kDa) membrana geçmiş olduğu gözlenerek kontrol edildikten sonra nitroselüloz membran dikkatli bir şekilde distile su içerisine alındı.

2.4.3.4. Bloklama

Bloklama işleminde kullanılmak üzere %0.1 Tween-20 içeren PBS-T solüsyonu içerisine %5 oranında BSA (Bovine Serum Albumin) eklenerek bloklama solüsyonu hazırlandı.

Hazırlanan bloklama solüsyonundan 10 ml temiz bir kap alınarak içerisine alındı. Nitroselüloz membran bloklama solüsyonu (%5 BSA-PBST) içerisine alındı.

Membran, shaker kullanılarak hafif şekilde çalkalanarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.

2.4.3.5. Yıkama

Bloklama işlemi bittikten sonra bloklama solüsyonu uzaklaştırıldı. Daha sonra membran PBST içerisinde 3 kere 5 dk shaker içerisinde hafifçe çalkalanarak yıkandı.

2.4.3.6. Primer Antikor Uygulaması

Kullanılan antikorlar ve sulandırma oranları şu şekildedir:

Tablo 12: Kullanılan antikorlar ve sulandırma oranları

Marka	Cat No	Host	Antikor adı	Molekül ağırlığı	Dilüsyon oranı
abcam	ab234876	Rabbit	Anti-LRRTM4 antibody	67kDa	1/50000
abcam	ab8229	Rabbit	Anti-beta actin antibody	42kDa	1/500

Tabloda bilgileri verilen antikorlar bloklama solüsyonu (%5BSA-PBST) kullanılarak sulandırıldı.

2000 kat sulandırma yapmak için 5 µl primer antikor üzerine 9.995 µl %5BSA-PBST eklendi.

Yıkama solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra membran 10 ml dilüe edilmiş primer antikor içerisinde gece boyunca +4°C'de inkübe edildi.

Ertesi gün +4°C'den çıkarılan membranlar 2 saat boyunca oda sıcaklığında shaker üzerinde hafifçe çalkalanarak inkübasyona devam edildi.

2.4.3.7. Yıkama

Primer antibody inkübasyonu bittikten sonra primer antikor solüsyonu uzaklaştırıldı. Daha sonra membran PBST içerisinde 3 kere 5 dk. shaker içerisinde hafifçe çalkalanarak yıkandı.

2.4.3.8. Sekonder Antikor Uygulaması

Sekonder Goat-Anti-Rabbit IgG H&L (HRP) antibody (ab205718) Bloklama solüsyonu (%5BSA-PBST) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda sulandırıldı.

Yıkama solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra membran 10 ml dilüe edilmiş sekonder antikor içerisinde oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.

2.4.3.9. Yıkama

Sekonder antibody inkübasyonu bittikten sonra sekonder antikor solüsyonu uzaklaştırıldı. Daha sonra membran PBST içerisinde 3 kere 5 dk. shaker içerisinde hafifçe çalkalanarak yıkandı.

2.4.3.10. Görüntüleme

Yıkama işlemi bittikten sonra membranlar 6 ml ECL Solüsyonu (NZY Supreme ECL HRP Substrate, Nzytech, Cat No: Mb19301) içerisinde alınarak görüntüleme cihazına (ChemiDoc-It², UVP) yerleştirildi.

Cihaz üzerinden uygun süreler ayarlanarak görüntüleme yapıldı. Kontrol ve hastalara ait bantların yoğunlukları image j programı kullanılarak analiz edildi.

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük- en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir. Bağımsız grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi ve Fisher Kesin Ki kare testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 68 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 38'i çalışma grubunu, 30'u kontrol grubunu oluşturmaktadır.

1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

1.1. Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

Çalışma grubunu oluşturan olguların %81,6'sı (n=31) erkek, %18,4'ü (n=7) kadın idi. Kontrol grubunu oluşturan olguların ise %90'ı (n=27) erkek, %10'u (n=3) kadın idi. Çalışma ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,494) (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	31	81,6	27	90	58	85,3
Kadın	7	18,4	3	10	10	14,7
Toplam	38	100	30	100	68	100

*Fisher Kesin Kikare testi yapıldı. p= 0,494

**Sütun yüzdeleri alındı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 42,37±16,4 olup, en küçük yaş 18, en büyük yaş 84 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 40,13±11,95 olup, en küçük yaş 21, en büyük yaş 58 olarak tespit edildi.

Her iki grupta yer alan olgular yaş grupları açısından değerlendirildiğinde; çalışma grubunda, en fazla olgunun 15 olgu (%39,5) ile 30-44 yaş grubunda olduğu, en az olgunun 5 olgu (%13,2) ile 60 yaş üzeri grupta yer aldığı görüldü. Kontrol grubunda ise en fazla olgunun 11'er (%36,7) olgu ile 30-44 ve 45-60 yaş gruplarında bulunduğu tespit edildi. Çalışma ve kontrol grupları yaş dağılımı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,084). Grupların ayrıntılı yaş dağılımları Tablo 14'te verildi.

Tablo 14: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş dağılımları

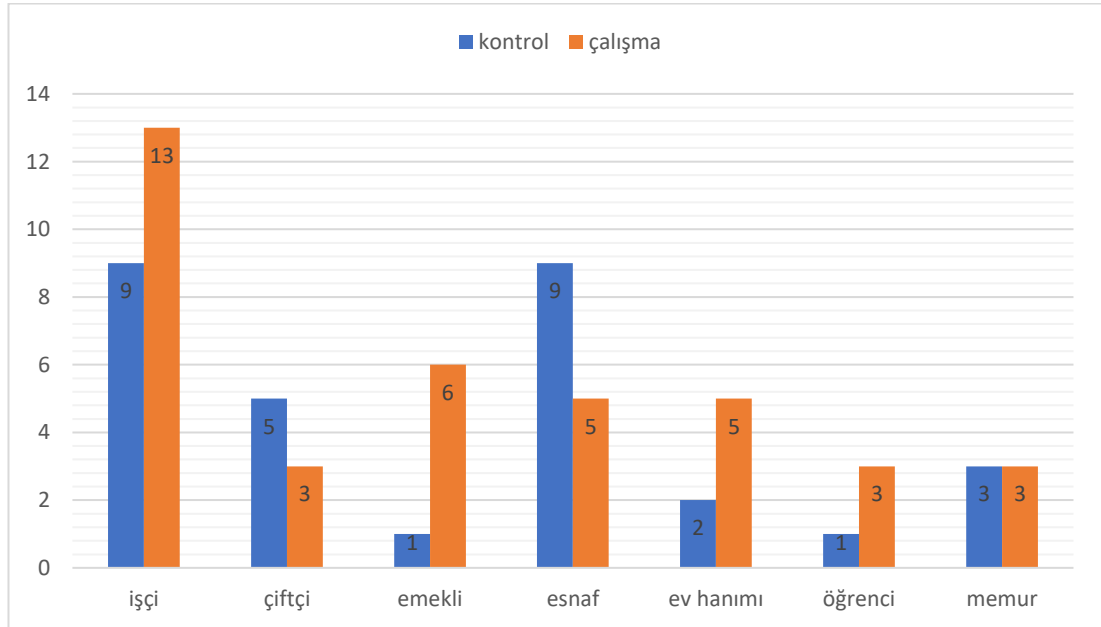
Yaş	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
18-29 yaş	8	21,1	8	26,7	16	23,5
30-44 yaş	15	39,5	11	36,7	26	38,2
45-60 yaş	10	26,3	11	36,7	21	30,9
>60 yaş	5	13,2	0	0	5	7,4
Toplam	38	100	30	100	68	100

*Kikare testi yapıldı. $p=0,084$

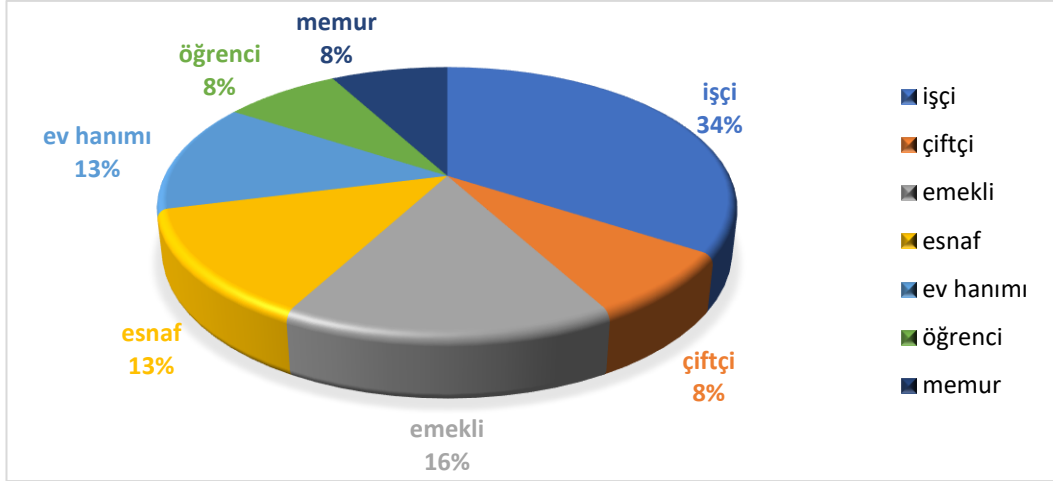
**Sütun yüzdeleri alındı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

1.2. Meslek Dağılımları

Gruplar icra ettikleri meslek açısından değerlendirildiğinde; kontrol grubunda en çok yer alan meslek grubu 9'ar olgu (%30) ile işçi ve esnaf idi. Çalışma grubunda en çok yer alan meslek grubunun ise 13 olgu (%34,2) ile işçi olduğu görüldü. Bunu sırasıyla emekliler ve esnaf ile ev hanımlarının takip ettiği anlaşıldı (Şekil 10 ve 11).



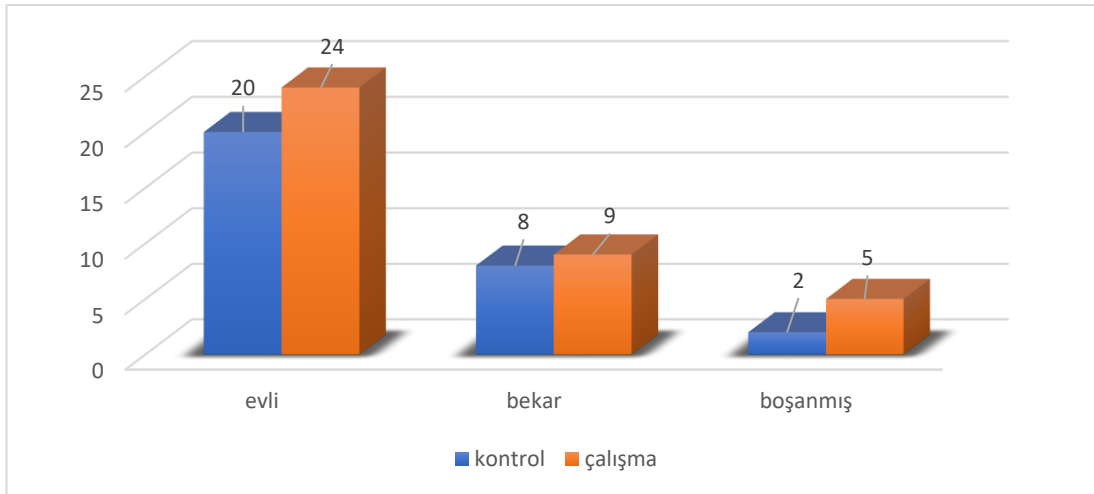
Şekil 10: Çalışma ve kontrol gruplarının meslek dağılımları



Şekil 11: Çalışma grubunun meslek dağılımı

1.3. Medeni Durum Dağılımları

Grupların medeni durumları incelendiğinde; çalışma grubunda 9 bekar (%23,7), 24 evli (%63,2) ve 5 boşanmış (%13,2) olgu bulunduğu görüldü. Kontrol grubunda ise; 8 bekar (%26,7), 20 evli (%66,7) ve 2 boşanmış (%6,7) olgu olduğu anlaşıldı. Çalışma ve kontrol grupları arasında medeni durum açısından Kikare testi uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,668$) (Şekil 12).



Şekil 12: Çalışma ve kontrol gruplarının medeni durum dağılımları

Grupların çocuk sahibi olma durumu değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 25 (%65,8) olgunun, kontrol grubunda ise 20 olgunun (%66,7) çocuk sahibi olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol grupları çocuk sahibi olma yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,939$) (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma ve kontrol gruplarının çocuk sahibi olma dağılımları

Çocuk	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	25	65,8	20	66,7	45	66,2
Yok	13	34,2	10	33,3	23	33,8
Toplam	38	100	30	100	68	100

*Kikare testi yapıldı. $p= 0,939$

**Sütun yüzdeleri alındı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

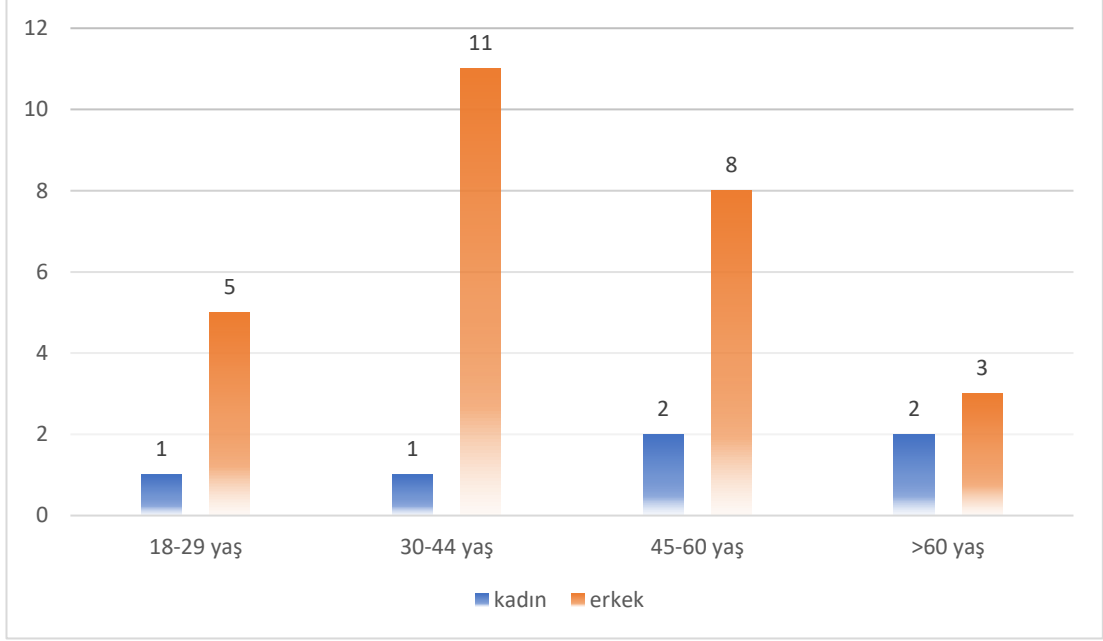
1.4. İntihar Yönteminin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları

Çalışma grubunda yer alan olgular seçtikleri intihar yöntemine göre değerlendirildiğinde; en sık tercih edilen intihar yönteminin 33 olgu (%86,8) ile ası olduğu görüldü. Tercih edilen diğer intihar yöntemleri oral ilaç alımı, parenteral ilaç alımı, ateşli silah, boğma ve yüksekten atlama olarak tespit edildi (Tablo 16). Bu yöntemleri tercih eden olgular yaş grubu ve cinsiyete göre analiz edildiğinde; ası yöntemini tercih eden olgular en çok 30-44 yaş grubunda bulunmakta idi (Şekil 13). Oral ilaç alımı yöntemiyle intihar eden 1 olgu kadın olup, 30-44 yaş grubunda yer almakta idi. Parenteral ilaç alımı ve yüksekten atlama yöntemlerini tercih eden 1'er olgu erkek olup, 30-44 yaş grubunda idi. Ateşli silah ve boğma yöntemlerini tercih eden 1'er olgunun da erkek olduğu ve 18-29 yaş grubunda yer aldığı görüldü.

Tablo 16: İntihar yönteminin cinsiyete göre dağılımları

Olay Türü	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ası	27	87,1	6	85,7	33	86,8
Oral ilaç alma	0	0	1	14,3	1	2,6
Parenteral ilaç alma	1	3,2	0	0	1	2,6
Ateşli silah	1	3,2	0	0	1	2,6
Boğma	1	3,2	0	0	1	2,6
Yüksekten atlama	1	3,2	0	0	1	2,6
Toplam	31	100	7	100	38	100

*Sütun yüzdeleri alındı.



Şekil 13: Ası olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımları

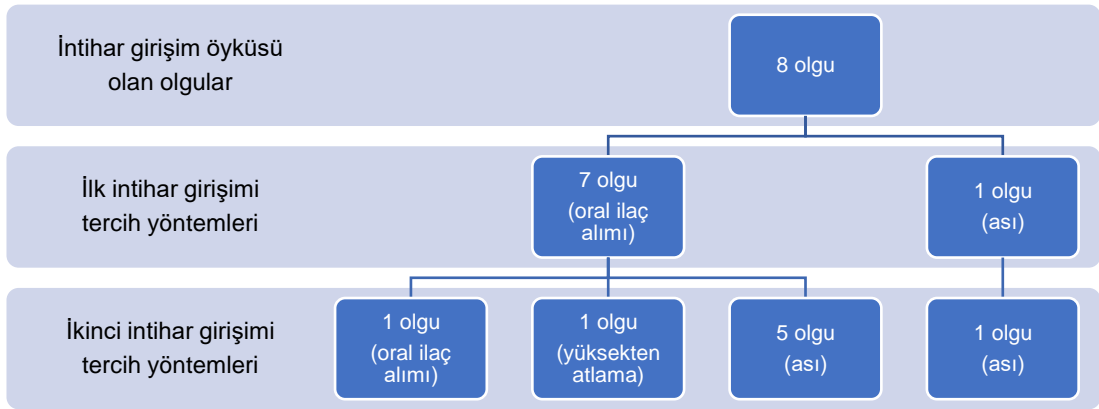
Çalışma grubunda yer alan 38 olgudan 8'inin (%21,1) özgeçmişinde intihar girişim öyküsü olduğu görüldü (Şekil 14). Bu olguların 5'i (%62,5) erkek ve 3'ü (%37,5) kadın idi. 7 olgunun önceki intihar girişiminde yöntem olarak oral ilaç alımını tercih ettiği ve 1 olgunun asıyı tercih ettiği görüldü. Asıyı tercih eden 1 olgunun tekrar ası yöntemi ile intihar ettiği, oral ilaç alımını tercih eden olgulardan 1'inin tekrar oral ilaç alımı yöntemiyle intihar ettiği, 1'inin yüksekten atlama şeklinde intihar ettiği ve diğer 5 olgunun tekrar ası yöntemi ile intihar ettiği anlaşıldı (Şekil 15).

Çalışma grubunda yer alan 38 olgudan 4'ünde (%10,5) birinci derece yakın akrabalarda tamamlanmış intihar öyküsü bulunduğu tespit edildi.

Çalışma grubunda yer alan 38 olgudan 11'inde (%28,9) geride bırakılmış bir intihar notu olduğu, 27 olguda (%71,1) ise olmadığı görüldü.



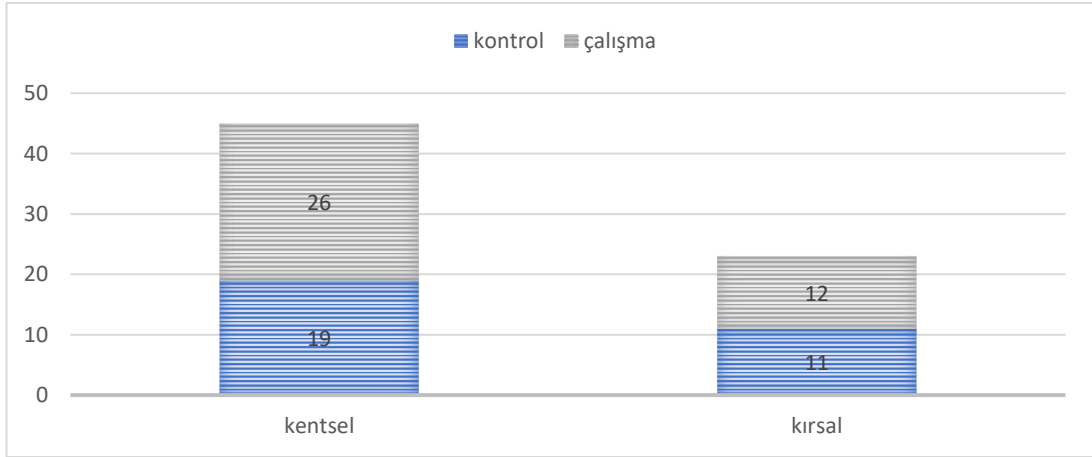
Şekil 14: Çalışma grubu olgularının intihar girişim öyküsüne göre dağılımları



Şekil 15: İntihar girişim öyküsü olan olguların intihar tercih yöntemlerine göre dağılımları

1.5. Yaşadıkları Bölgeye Göre Dağılımları

Gruplar kentsel ve kırsal bölgede yaşama alanlarına göre değerlendirildiğinde; çalışma grubunda yer alan 26 olgunun (%68,4) kentsel bölgede yaşadığı görüldü. Kontrol grubunda ise 19 olgunun (%63,3) kentsel bölgede yaşam sürdüğü anlaşıldı. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaşadığı bölge açısından istatistiksel olarak Kikare testi uygulandığında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,660$) (Şekil 16).



Şekil 16: Kontrol ve çalışma grubu olgularının yaşadıkları bölgeye göre dağılımları

1.6. Psikiyatrik Hastalık Öykülerine Göre Dağılımları

Çalışma grubunda yer alan olgular psikiyatrik hastalık öyküsüne göre değerlendirildiğinde; 38 olgudan 14'ünde (%36,8) herhangi bir hastalık öyküsü bulunmadığı anlaşıldı. 16 (%42,1) olguda depresif bozukluk, 3 (%7,9) olguda madde bağımlılığı ve 5 (%13,2) olguda şizoaffektif bozukluk olduğu görüldü (Şekil 17).



Şekil 17: Çalışma grubu olgularının psikiyatrik hastalık öyküsüne göre dağılımları

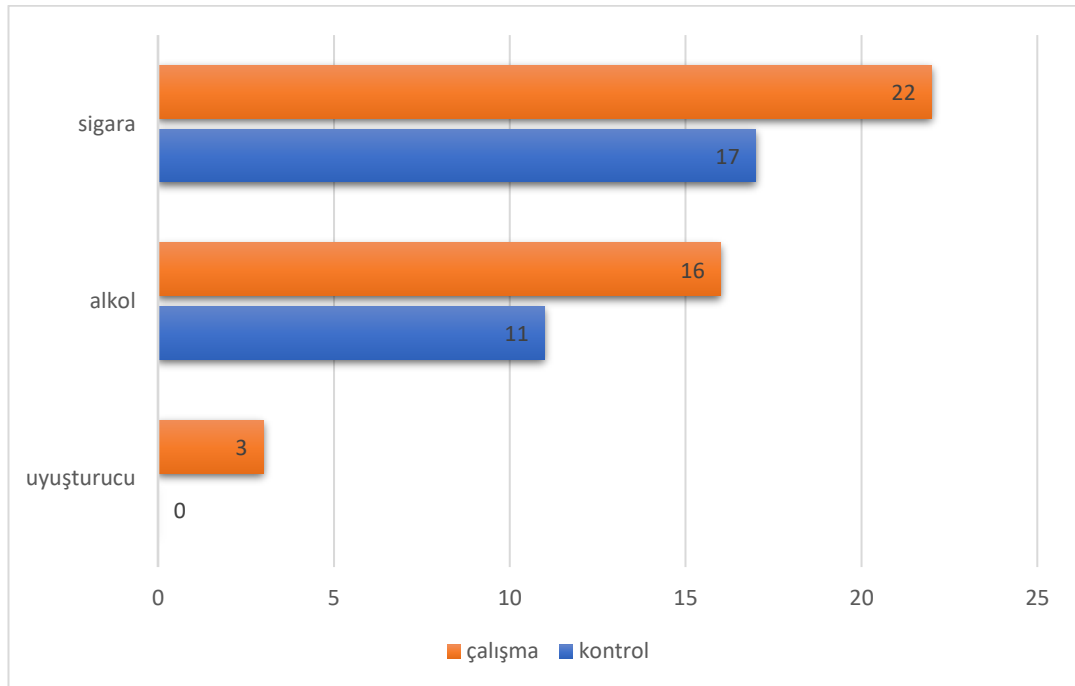
Çalışma grubunda yer alan olgular psikiyatrik ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde; 11 olgunun (%28,9) hastalığına yönelik psikiyatrik ilaç kullandığı, 27 olgunun (%71,1) ise herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmadığı görüldü. Olgular kendilerinde mevcut psikiyatrik hastalık tanılarına uygun olarak SSRI, BDZ, atipik antidepresan ve antipsikotik grubu ilaçlardan birini veya birkaçını birlikte kullanmakta idi. Ancak psikiyatrik hastalık tanısı olan 24 olgu içinde herhangi bir ilaç kullanmayan 13 olgu (%54,1) mevcut idi (Şekil 18).



Şekil 18: Çalışma grubu olgularının psikiyatrik ilaç kullanımlarına göre dağılımları

1.7. Sigara/Alkol/Uyuşturucu-Uyarıcı Madde Kullanım Alışkanlıklarına Göre Dağılımları

Gruplar sigara, alkol ve uyuşturucu/uyarıcı madde kullanım alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 22 olgunun (%57,9) sigara kullandığı, 16 olgunun (%42,1) kullanmadığı görüldü. Kontrol grubunda ise 17 olgu (%56,7) sigara kullanıyor olup, 13 olgu (%43,3) kullanmıyor idi. Alkol kullanım alışkanlığına baktığımızda; çalışma grubunda 16 olgunun (%42,1) alkol kullandığı, 22 olgunun (%57,9) kullanmadığı görüldü. Kontrol grubunda ise 11 olgu (%36,7) alkol kullanıyor olup, 19 olgu (%63,3) kullanmıyor idi. Uyuşturucu/uyarıcı madde kullanımına baktığımızda; çalışma grubunda 3 olgunun (%7,9) uyuşturucu/uyarıcı madde kullandığı görüldü. Kontrol grubunda ise hiçbir olgu uyuşturucu/uyarıcı madde kullanmıyor idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında sigara, alkol ve uyuşturucu/uyarıcı madde kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (Şekil 19).



Şekil 19: Çalışma grubunun Sigara/Alkol/Uyuşturucu-Uyarıcı Madde Kullanım Alışkanlıklarına Göre Dağılımları

*Sigara: Kikare testi yapıldı. $p= 0.919$

** Alkol: Kikare testi yapıldı. $p= 0.649$

*** Uyuşturucu/Uyarıcı Madde: Fisher Kesin Kikare testi yapıldı. $p=0.249$

****Sütun yüzdeleri alındı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunda yer alan olgularda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların sigara, alkol veya uyuşturucu/uyutucu madde kullanım alışkanlıkları değerlendirildi. Psikiyatrik hastalık öyküsü olan 24 olgudan 11'inin (%63,2) alkol kullanımı mevcut idi. Alkol kullanım alışkanlığı olan 16 olgunun 11'inde (%68,8) de psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Ancak psikiyatrik hastalık öyküsü ile alkol kullanım alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,542$) (tablo 17).

Tablo 17: Çalışma grubunun psikiyatrik hastalık öyküsü ve alkol kullanımına göre dağılımları

Psikiyatrik özgeçmiş	Alkol				Toplam	
	var		yok			
	n	%	n	%	n	%
Var	11	68,8	13	59,1	24	63,2
Yok	5	31,3	9	40,9	14	36,8
Toplam*	16	100	22	100	38	100

* Kikare testi yapıldı. $p= 0542$

** Sütun yüzdeleri alındı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Psikiyatrik hastalık öyküsü olan 24 olgudan 17'sinin (%63,2) sigara kullanım alışkanlığı mevcut idi. Sigara kullanım alışkanlığı olan 22 olgunun 17'sinde (%77,3) de psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. **Psikiyatrik hastalık öyküsü ile sigara kullanım alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,034$)** (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma grubunun psikiyatrik hastalık öyküsü ve sigara kullanımına göre dağılımları

Psikiyatrik özgeçmiş	Sigara				Toplam	
	var		yok			
	n	%	n	%	n	%
Var	17	77,3	7	43,8	24	63,2
Yok	5	22,7	9	56,3	14	36,8
Toplam*	22	100	16	100	38	100

* Kikare testi yapıldı. $p= 0,034$

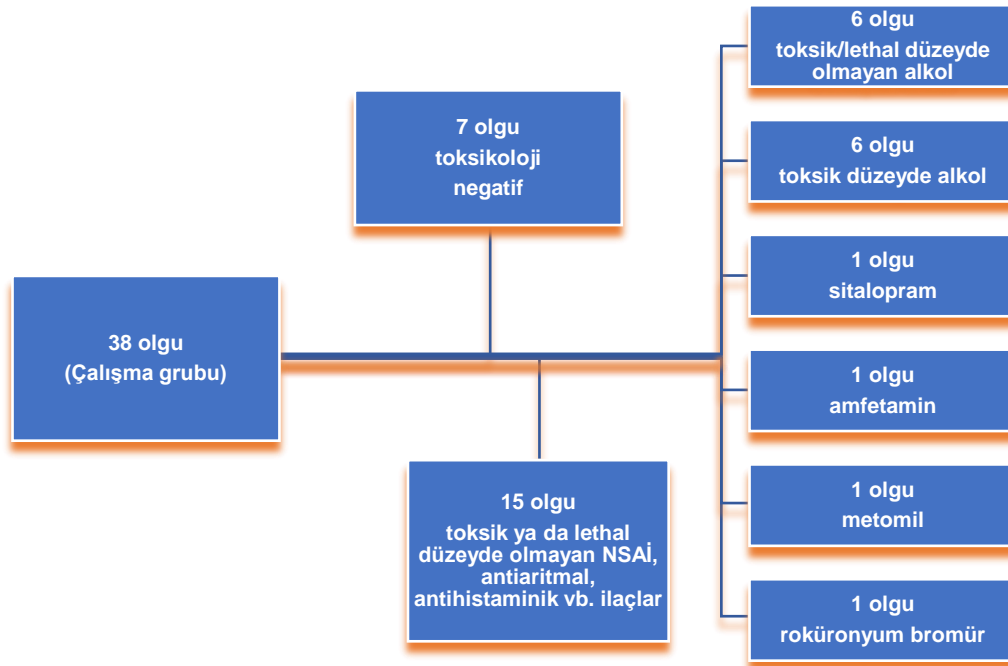
** Sütun yüzdeleri alındı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

2. Otopsi Bulgularının Değerlendirilmesi

Olguların beyin ağırlıkları değerlendirildiğinde; çalışma grubunun beyin ağırlığı ortalaması $1411,71 \pm 145,65$ gr olarak bulundu. Kontrol grubunun beyin ağırlığı ortalaması ise $1477,7 \pm 146,55$ gr idi.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların beyin dokuları makroskopik olarak değerlendirildiğinde; beyin yüzey ve kesitlerinde genel olarak venöz dolgunluk ve konjesyon ile peteşiler olduğu görüldü.

Çalışma grubunda yer alan olguların hepsine toksikolojik analiz yapılmış olmakla birlikte, kontrol grubundaki olgulardan 24'üne toksikolojik analiz yapıldı. Çalışma grubunda yer alan 38 olgunun toksikolojik analiz sonuçları değerlendirildiğinde; 7 olgunun ilgili biyolojik örneklerinde herhangi bir ajana rastlanmadı. 6 olgunun kan ve göz içi sıvısı örneğinde toksik ya da lethal düzeyde olmayan etil alkol saptandı. 6 olgunun kan ve göz içi sıvısı örneğinde toksik düzeyde etil alkol olduğu görüldü. Oral ilaç alımı yoluyla intihar eden 1 olgunun kan örneğinde metomil, parenteral ilaç alımı yoluyla intihar eden 1 olgunun kan örneğinde roküronyum bromür tespit edildi. Ası yoluyla intihar eden 1 olgunun kan örneğinde lethal dozda sitalopram-essitalopram ve yine ası yoluyla intihar eden 1 olgunun kan örneğinde amfetamin-metamfetamin olduğu görüldü (bu olguların ölüm nedenleri asfiksi ve olay türü ası olarak belirlendi). Diğer olguların kan örneklerinde, kendinde mevcut hastalıklar nedeniyle kullanmış oldukları toksik ya da lethal dozda olmayan psikiyatrik ve/veya NSAİ grubu ilaçlar tespit edildi (Şekil 20).



Şekil 20: Çalışma grubu olgularının toksikolojik analiz sonuçları

Kontrol grubunda yer alan 12 olgunun biyolojik örneklerinde herhangi bir ajana rastlanmadı. 12 olgunun kan örneğinde kendinde mevcut hastalıklar nedeniyle kullanmış oldukları toksik ya da lethal düzeyde olmayan NSAİ, antiaritmal, antihistaminik vb. ilaçlar tespit edildi. 6 olguya ise toksikolojik analiz yapılmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Çalışma ve kontrol gruplarının toksikolojik analiz dağılımları

Toksikolojik Analiz Sonucu	Kontrol		Çalışma		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	12	40	31	81,6	43	63,2
Negatif	12	40	7	18,4	19	27,9
Alınmadı	6	20	0	0	6	8,8
Toplam *	30	100	38	100	68	100

*Sütun yüzdeleri alındı.

Her iki grupta yer alan olgular ölüm nedenlerine göre değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların 34'ünün (%89,5) asfiksi nedeniyle öldüğü, 2'ser (%5,3) olgunun intoksikasyon ve göğüs-batın içi organ hasarı nedeniyle öldüğü görüldü. Kontrol grubunda ise karşılaşılan en sık ölüm nedeni 16 olgu (%53,3) ile kardiyak nedenler idi. Olguların ölüm nedenleri tabloda ayrıntılı olarak verildi (Tablo 20).

Tablo 20: Çalışma ve kontrol gruplarının ölüm nedenlerine göre dağılımları

Ölüm nedeni	Kontrol		Çalışma	
	n	%	n	%
Kardiyak	16	53,3	0	0
Asfiksi	4	13,3	34	89,5
Batın içi organ yaralanması	1	3,3	0	0
Göğüs içi organ yaralanması	3	10	0	0
Hipovolemik şok	2	6,7	0	0
İntoksikasyon	0	0	2	5,3
Göğüs ve batın içi organ yaralanması	4	13,3	2	5,3
Toplam *	30	100	38	100

*Sütun yüzdeleri alındı.

3. LRRTM4 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

3.1. LRRTM4 Ekspresyonunun mRNA (transkript) Düzeyinde Değerlendirilmesi

Her olguda, LRRTM4 geninin mRNA düzeyinde relatif ekspresyonunu değerlendirebilmek için, CT LRRTM4 (hedef gen ekspresyonu) – CT beta-aktin (referans gen ekspresyonu) = Δ CT (normalize gen ekspresyonu) şeklinde hesaplandı. Hasta grubunun ekspresyon düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmak için ortalama Δ CT değerleri hesaplandı. Bunun için normalize gen ekspresyonu değerlerinin aritmetik ortalaması alındı. Çalışma grubunun ortalama Δ CT değeri $9,39 \pm 3,32$ iken kontrol grubunun ortalama Δ CT değeri $5,78 \pm 4,27$ olarak saptandı. **İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.0001)** (Tablo 21).

Tablo 21: Olguların yaş, boy, ağırlık, VKİ, beyin ağırlığı, Δ CT değerleri (normalize ekspresyon değerleri) ve WB bant yoğunluğu değerlerine göre karşılaştırılması

		A.O \pm S.S.	Med (min-maks)	p
YAŞ	Çalışma	42,37 \pm 16,4	39 (18 - 84)	0.533*
	Kontrol	40,13 \pm 11,95	39,5 (21-58)	
BOY	Çalışma	168,95 \pm 9,98	170 (146 - 190)	0.373*
	Kontrol	170,73 \pm 6,34	170 (157-185)	
AĞIRLIK	Çalışma	76,5 \pm 19,58	73 (49 - 160)	0.354**
	Kontrol	77,53 \pm 12,63	77 (53-101)	
VKİ	Çalışma	26,63 \pm 5,08	26,41 (19,14 - 45,27)	0.795**
	Kontrol	26,64 \pm 4,41	25,97 (19-35,38)	
BEYİN (GR)	Çalışma	1411,71 \pm 145,65	1375 (1200 - 1740)	0.063**
	Kontrol	1477,7 \pm 146,55	1502,5 (1155-1900)	
Δ CT DEĞERLERİ (NORMALIZE EKSPRESYON DEĞERLERİ)	Çalışma	9,39 \pm 3,32	8,96 (3,38 - 18,2)	0.0001*
	Kontrol	5,78 \pm 4,27	5,75 (-3,09-17,83)	
WB BANT YOĞUNLUĞU	Çalışma	14238907,18 \pm 3427656,35	14249577 (6882870- 23140406)	0.008*
	Kontrol	11779693,87 \pm 3919453,19	11900844,5 (2157870-17417406)	

*Bağımsız gruplarda t testi yapıldı.

**Mann Whitney U testi yapıldı.

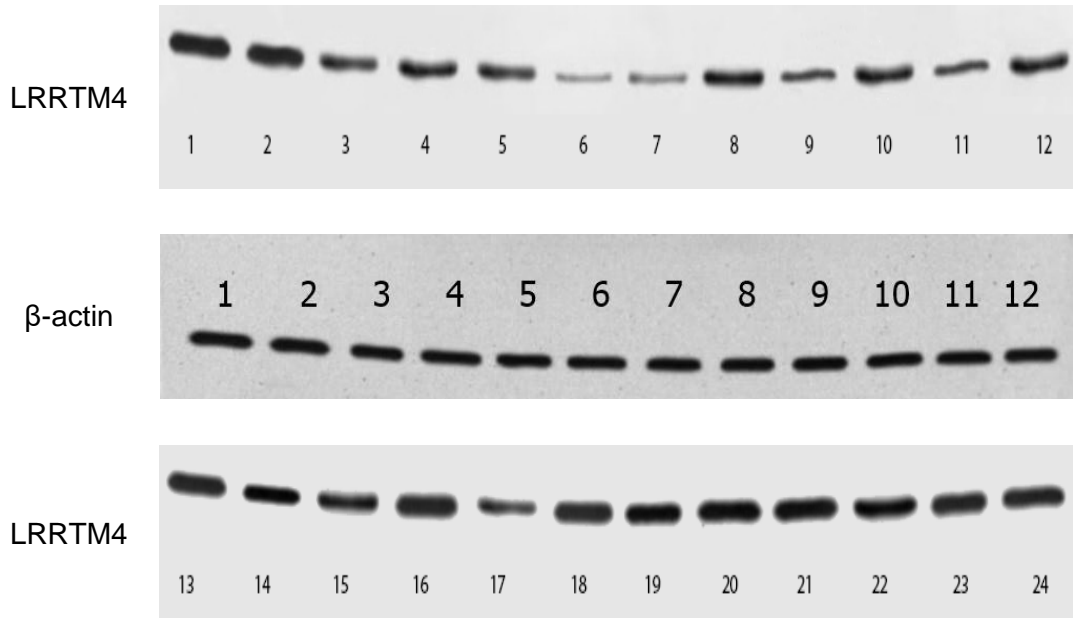
***p<0,05 anlamlı kabul edildi.

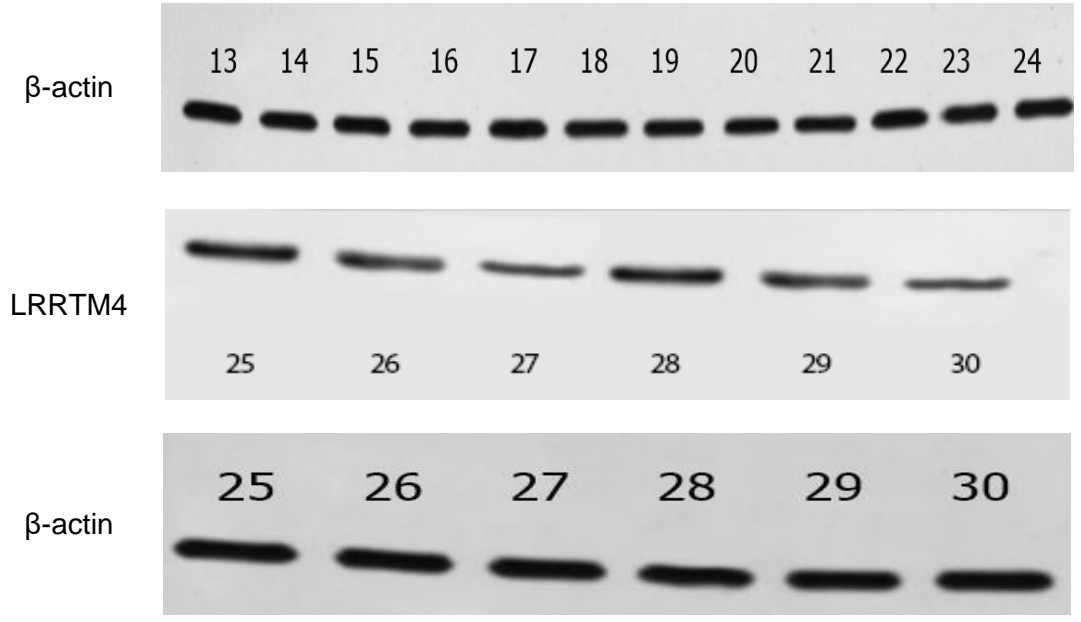
Çalışma grubunun ortalama LRRTM4 gen ekspresyon "fold change" değeri $\Delta\Delta$ Ct değeri hesaplanarak ortaya kondu. Çalışma/Kontrol $\Delta\Delta$ Ct değeri 1,6 olarak saptandı. Başka bir ifadeyle çalışma grubunda kontrol grubuna göre LRRTM4 gen ekspresyonu 1,6 kat artmış bulundu.

Çalışma grubunda yer alan 18 (%47,3) olgunun normalize ekspresyon değeri ortalamanın üzerinde olup, 20 (%52,7) olgunun altında idi. Kontrol grubunda yer alan 15 olgunun (%50) normalize ekspresyon değeri ortalamanın üzerinde olup, 15 (%50) olgunun altında idi.

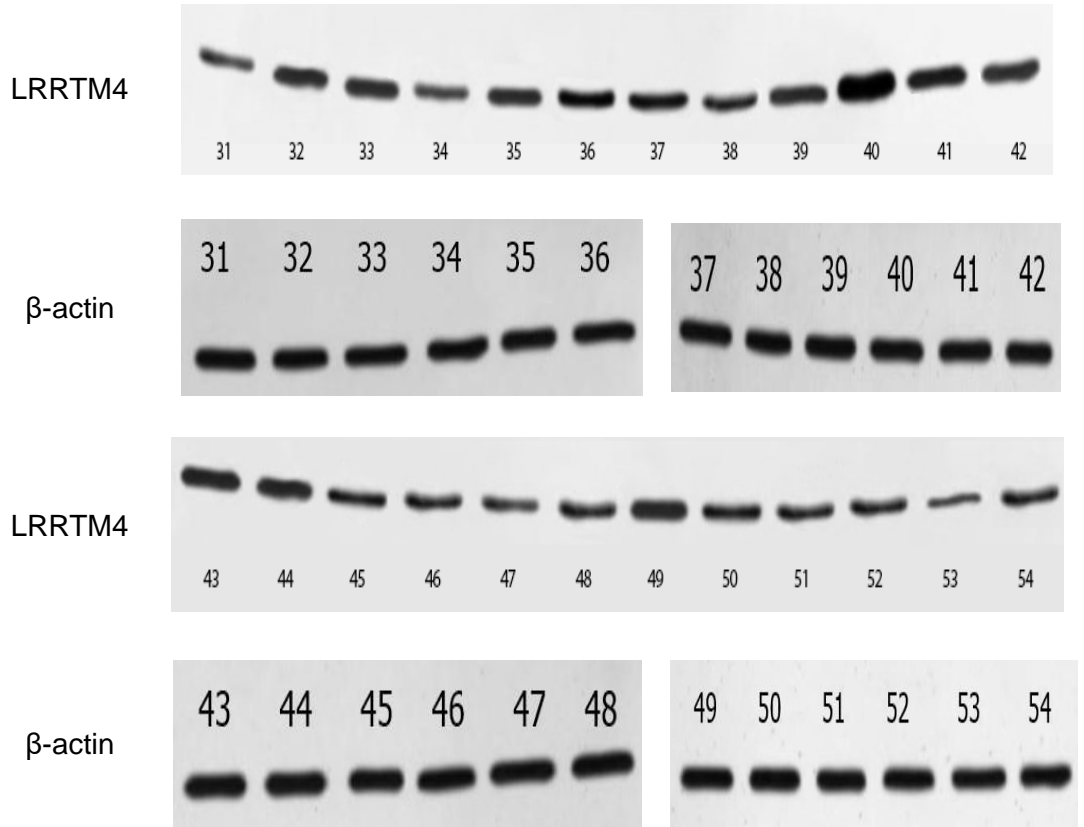
3.2. LRRTM4 Ekspresyonunun Protein Düzeyinde Değerlendirilmesi - WB Bant Yoğunluğu Sonuçları

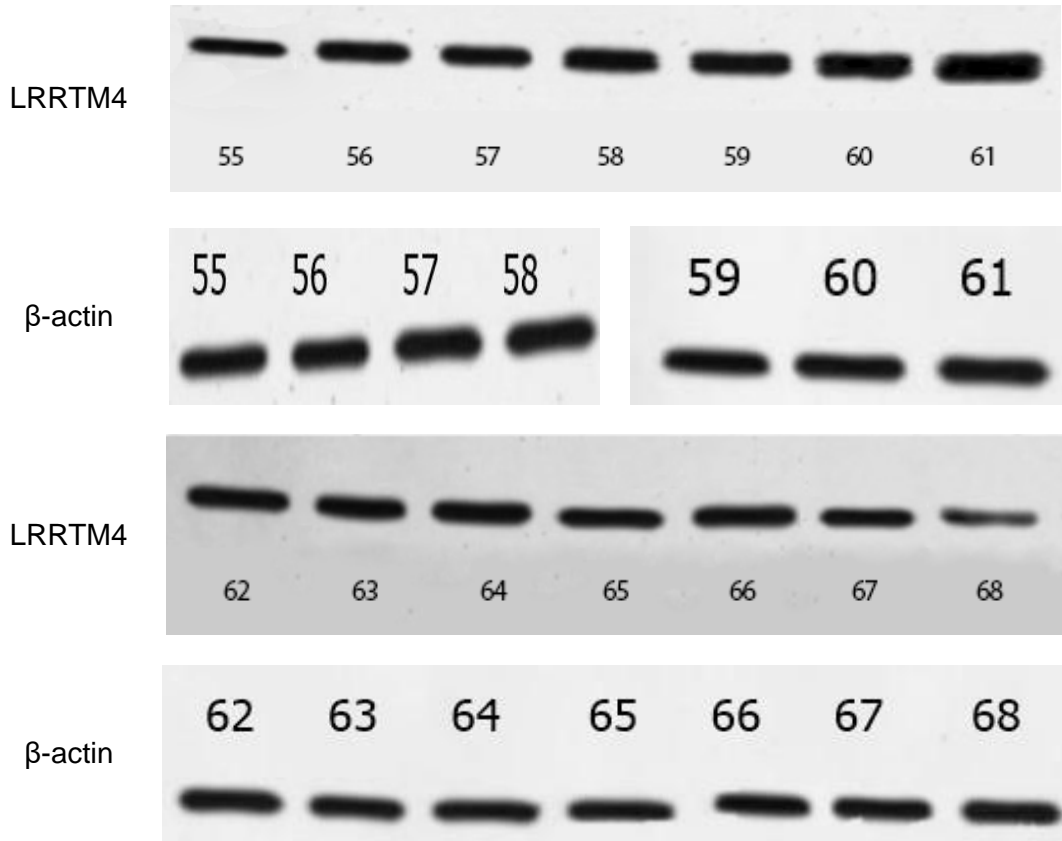
Çalışmada, 38 çalışma grubu ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 68 olgu incelendi. Olgulardan alınan beyin doku örneklerinden protein izolasyonu yapıldı. LRRTM4 geninin protein düzeyinde ekspresyon düzeyleri LRRTM4 proteinine özgün olarak üretilmiş antikor kullanılarak western blotlama yöntemiyle bant yoğunlukları incelendi. Eşit yükleme kontrolü olarak beta aktin proteinine özgün antikor kullanıldı. Bant yoğunlukları otoradyografi filmi üzerinden image j analiz programı kullanılarak analiz edildi (Şekil 21 ve 22). Her iki grupta yer alan olgulara ait beyin dokudaki LRRTM4 bant yoğunluk değerleri şekildeki gibi bulundu (Tablo 22).





Şekil 21: Kontrol grubuna ait beyin doku örneklerinde, western blot yöntemiyle proteinlerin membrana aktarılmasından sonra LRRTM4 ve β -actin antikorlarıyla muamele edilmesi sonucu elde edilen otoradyografi filmleri şekilde görülmektedir.





Şekil 22: Çalışma grubuna ait beyin doku örneklerinde, western blot yöntemiyle proteinlerin membrana aktarılmasından sonra LRRTM4 ve β -actin antikorlarıyla muamele edilmesi sonucu elde edilen otoradyografi filmleri şekilde görülmektedir.

Çalışma grubunda yer alan olguların LRRTM4 ekspresyonu bant yoğunluğunun ortalaması $14238907,18 \pm 3427656,35$ olup, kontrol grubunun ortalaması ise $11779693,87 \pm 3919453,19$ idi. **Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.008$)** (Tablo 21).

Çalışma grubunda yer alan 19 (%50) olgunun WB bant yoğunluk ortalaması ortalamanın üzerinde olup, kalan 19 (%50) olgunun altında idi. Kontrol grubunda yer alan 16 (%53,3) olgunun WB bant yoğunluk ortalaması ortalamanın üzerinde olup, kalan 14 (%46,6) olgunun altında idi.

Çalışma grubunda yer alan olguların LRRTM4 ekspresyonu bant yoğunluğunun ortanca değeri 14249577 olup, kontrol grubunun ortanca değeri ise 11900844,5 idi (Tablo 21).

Tablo 22: LRRTM4 bant yoğunluk değerleri

Kontrol	LRRTM4
1	15889698
2	14365284
3	9996577
4	11337991
5	9827991
6	2157870
7	4327284
8	11809698
9	6831163
10	11396991
11	6849456
12	11394991
13	14920870
14	12109577
15	13672406
16	17255991
17	9886991
18	15396577
19	14457870
20	17401113
21	17417406
22	15734284
23	14438163
24	15453284
25	12665698
26	10395577
27	7190163
28	11991991
29	9827991
30	6989870

Çalışma	LRRTM4
31	9734577
32	14252284
33	14246870
34	10061284
35	13190456
36	13811698
37	14375991
38	11285284
39	14804991
40	22934406
41	16426113
42	14973406
43	15851991
44	14423284
45	11798698
46	11406991
47	9872577
48	11950698
49	15731991
50	13074698
51	11224991
52	11368991
53	6882870
54	11359284
55	11913870
56	15021577
57	14049577
58	17190577
59	17468991
60	18219284
61	23140406
62	18885820
63	16208284
64	17419577
65	15929698
66	17013113
67	13014284
68	10558991

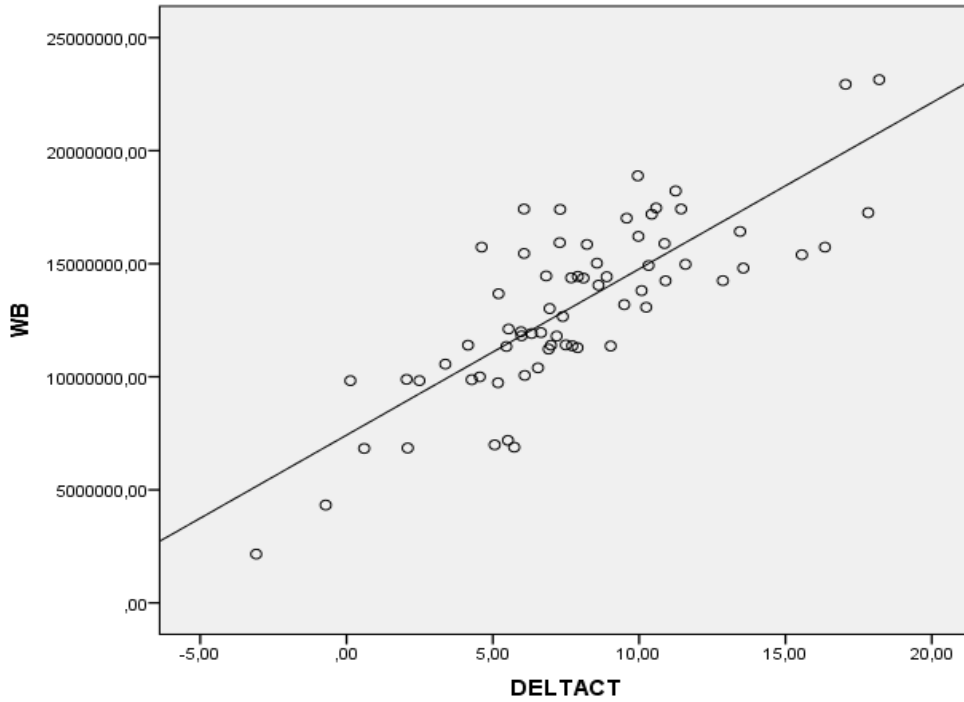
Çalışmaya dahil edilen tüm olgular birlikte incelendiğinde; **LRRTM4 genine ait normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli düzeyde bir ilişki gözlenmiştir** (Tablo 23-Şekil 23).

Tablo 23: Tüm olgulara ait normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki

		WB Bant Yoğunluk Değerleri
Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	r	,798**
	p	,000*
	N	68

* $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

**r: Pearson korelasyon katsayısı.



Şekil 23: Tüm olgulara ait normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olgular ayrı ayrı gruplar halinde incelendiğinde, **normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli düzeyde bir ilişki gözlenmiştir** (Tablo 24).

Tablo 24: Çalışma ve kontrol gruplarının normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile western blot bant yoğunluk değerleri arasındaki ilişki

Grup		WB Bant Yoğunluk Değerleri	
Kontrol	Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	r	,753**
		p	,000*
Çalışma	Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	r	,796**
		p	,000*

* $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

**r: Pearson korelasyon katsayısı.

Kontrol grubunda; normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile beyin ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin çalışma grubunda olmadığı görülmüştür (Tablo 25).

Çalışma grubunda; WB bant yoğunluk değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin kontrol grubunda olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 25).

Kontrol grubunda; normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) ile vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin çalışma grubunda olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 25).

Tablo 25: Olguların yaş, boy, ağırlık, VKİ, beyin ağırlığı değerlerine göre karşılaştırılması

		Kontrol		Çalışma	
		Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	WB Bant Yoğunluk Değerleri	Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	WB Bant Yoğunluk Değerleri
BEYİN GR	r	,398*	,226	,175	,221
	p	,029	,230	,294	,183
YAŞ	r	,132	,230	-,287	-,325*
	p	,488	,222	,080	,046
BOY	r	,179	,078	,092	,129
	p	,343	,683	,584	,441
AĞIRLIK	r	,384*	,227	,133	,088
	p	,036	,228	,427	,599
VKİ	r	,286	,183	,103	,043
	p	,126	,334	,537	,800

* $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

**r: Spearman korelasyon katsayısı.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) cinsiyete göre değerlendirildiğinde, cinsiyet ile WB bant yoğunluk değerleri veya normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 26).

Tablo 26: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların cinsiyeti ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki

		Cinsiyet	A.O \pm S.S.	Med (min - maks)	p
Kontrol	Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	erkek (n=27)	6,24 \pm 4	5,96 (-0,71 - 17,83)	0.074
		kadın (n=3)	1,61 \pm 5,26	0,6 (-3,09 - 7,3)	
	WB Bant Yoğunluk Değerleri	erkek (n=27)	12111135,93 \pm 3361932,97	11991991 (4327284 - 17417406)	0.540
		kadın (n=3)	8796715,33 \pm 7809395,7	6831163 (2157870 - 17401113)	
Çalışma	Normalize Ekspresyon Değerleri (Δ CT)	erkek (n=31)	9,35 \pm 3,46	9,03 (3,38 - 18,2)	0.882
		kadın (n=7)	9,57 \pm 2,82	8,21 (6,32 - 13,45)	
	WB Bant Yoğunluk Değerleri	erkek (n=31)	14374560,1 \pm 3674634,08	14375991 (6882870 - 23140406)	0.614
		kadın (n=7)	13638158,57 \pm 2102451,94	14246870 (11368991 - 16426113)	

*Bağımsız grupta t testi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların çocuk sahibi olması ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) değerlendirildiğinde, **çalışma grubunda yer alan olgularda çocuk sahibi olmak ile normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,043$) (Tablo 27).**

Tablo 27: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların çocuk sahibi olması ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki

		Çocuk	A.O \pm S.S.	Med (min - maks)	p
Kontrol	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=20)	5,94 \pm 4,91	5,97 (-3,09 - 17,83)	0.776
		yok (n=10)	5,46 \pm 2,81	5,35 (0,6 - 10,32)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=20)	12469202,25 \pm 4109338,4	12387637,5 (2157870 - 17417406)	0.177
		yok (n=10)	10400677,1 \pm 3268186,68	10895284 (6831163 - 14920870)	
Çalışma	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=25)	8,61 \pm 3,23	7,71 (3,38 - 18,2)	0.043*
		yok (n=13)	10,89 \pm 3,06	10,08 (6,91 - 17,05)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=25)	13613773,76 \pm 3363294,08	13190456 (6882870 - 23140406)	0.12
		yok (n=13)	15441086,85 \pm 3349960,79	14973406 (11224991 - 22934406)	

*Bağımsız gruplarda t testi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların alkol kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 28).

TABLO 28: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların alkol kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki

		Alkol	A.O \pm S.S.	Med (min - maks)	p
Kontrol	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=11)	5,45 \pm 4,72	5,19 (0,13 - 17,83)	0.755
		yok (n=19)	5,97 \pm 4,12	6,06 (-3,09 - 15,56)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=11)	11196594,45 \pm 3466836,7	11396991 (6831163 - 17255991)	0.545
		yok (n=19)	12117277,74 \pm 4212457,51	12109577 (2157870 - 17417406)	
Çalışma	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=16)	10,58 \pm 3,41	10,11 (5,73 - 18,2)	0.058
		yok (n=22)	8,53 \pm 3,04	7,8 (3,38 - 17,05)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=16)	14641343,5 \pm 3549979,34	14889198,5 (6882870 - 23140406)	0.544
		yok (n=22)	13946226,23 \pm 3389026,36	13501077 (9734577 - 22934406)	

*Bağımsız gruplarda t testi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların sigara kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 29).

Tablo 29: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların sigara kullanımı ile WB bant yoğunluk değerleri ve normalize ekspresyon değerleri (Δ CT) arasındaki ilişki

		Sigara	A.O \pm S.S.	Med (min - maks)	p
Kontrol	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=17)	6,07 \pm 3,65	5,96 (0,6 - 17,83)	0.742 **
		yok (n=13)	5,4 \pm 5,11	5,54 (-3,09 - 15,56)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=17)	11762771,88 \pm 3030696,04	11809698 (6831163 - 17255991)	0.979 *
		yok (n=13)	11801822,62 \pm 4987719,55	12109577 (2157870 - 17417406)	
Çalışma	Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	var (n=22)	9,55 \pm 3,41	9,53 (3,38 - 17,05)	0.693 **
		yok (n=16)	9,18 \pm 3,28	7,96 (4,28 - 18,2)	
	WB bant yoğunluk değerleri	var (n=22)	14023132,18 \pm 3575742,85	14150930,5 (6882870 - 22934406)	0.655 *
		yok (n=16)	14535597,81 \pm 3304232,28	14311430,5 (9872577 - 23140406)	

*Bağımsız gruplarda t testi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

**Mann Whitney U testi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubundaki psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan 24 olgudan 12'sinin (%50) WB bant yoğunluğunun ortalama değeri, WB bant yoğunluk ortalamasının üzerinde olup, 12'sinin (%50) altında idi (tablo 30).

Tablo 30: Çalışma grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan olguların WB bant yoğunluk ortalama değerine göre dağılımı

WB bant yoğunluğu ortalaması	Psikiyatrik özgeçmiş				Toplam
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Ortalamanın altında	7	50	12	50	19
Ortalamanın üzerinde	7	50	12	50	19
Toplam *	14	100	24	100	38

*Sütun yüzdeleri alındı.

Çalışma grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan 24 olgudan 12'sinin (%50) normalize ekspresyon (Δ CT) değeri ortalamanın üzerinde, 12'sinin altında idi. Psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 14 olgudan ise 6 olgunun normalize ekspresyon değeri (Δ CT) ortalamanın üzerinde olup, 8 olgunun ortalamanın altında idi (Tablo 31).

Tablo 31: Çalışma grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan olguların WB bant yoğunluk ortalama değerine göre dağılımı

Normalize ekspresyon değerleri (Δ CT)	Psikiyatrik özgeçmiş				Toplam
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Ortalamanın altında	8	57,1	12	50	19
Ortalamanın üzerinde	6	42,9	12	50	19
Toplam *	14	100	24	100	38

*Sütun yüzdeleri alındı.

Çalışma grubunda yer alan olgularda, intihar girişim öyküsü bulunan 8 olgudan 6'sının (%75) WB bant yoğunluğunun ortalama değeri bant yoğunluk ortalamasının üzerinde olup, 2 (%25) olgunun altında idi. Bu olguların normalize ekspresyon değerlerine (Δ CT) baktığımızda ise; 7 olgunun normalize ekspresyon değeri (Δ CT) ortalamanın üzerinde olup, 1 olgunun altında idi. İntihar girişim öyküsü bulunmayan 30 olgudan ise 19'unun (%63,3) normalize ekspresyon değeri (Δ CT) ortalamanın altında olup, 11'inin (%36,7) üzerinde idi.

Çalışma grubunda yer alan özgeçmişinde depresif bozukluk bulunan 16 olgunun WB bant yoğunluk değerlerine bakıldığında; 9 (%56,2) olgunun WB bant yoğunluk değeri ortalamanın altında, 7 (%43,8) olgunun ortalamanın üzerinde olduğu görüldü. Normalize ekspresyon değerlerine (Δ CT) bakıldığında ise; 8 (%50) olgunun normalize ekspresyon değeri (Δ CT) ortalamanın altında, 8 (%50) olgunun ise üzerinde olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

İntihar, "bireyin kasıtlı olarak kendini öldürme eylemi" şeklinde tanımlanan önlenabilir bir küresel halk sağlığı sorunudur. DSÖ'ye göre dünyada her yıl 703000 kişi intihar ederek yaşamını sonlandırmaktadır (2). İntihar girişimleri ise 10-20 kat daha sık görülmektedir. İntihar davranışının önlenmesi için öncelikle altında yatan nedenleri iyi anlamak gerekir. Bireysel ve çevresel faktörlerin etkisi ile meydana gelen nörobiyolojik değişikliklerin, bireyin stresle başa çıkma mekanizmalarını bozması sonucu intihar davranışı meydana gelmektedir (53).

İntiharla ilgili yaş, cinsiyet, meslek, sosyoekonomik düzey ve medeni durum gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İntihar olgularının cinsiyete göre dağılımları ele alındığında, cinsiyetin intihar için bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir. Balint ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde intihar riskinin 2,5 ila 5 kat daha fazla (167) olduğu, Lantos ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak 3,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (168). Tamamlanmış intiharların erkek cinsiyette daha sık görüldüğü (169) anlaşılmalı birlikte, intihar girişimlerinin ise kadın cinsiyette daha fazla olduğu (170) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, 31 erkek (%81,6) ve 7 kadın (%18,4) olgu bulunmaktadır. Çalışmamızda, erkek olguların sayıca fazla olması diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Erkeklerde tamamlanmış intiharların daha sık görülmesinin nedeni intihar etme fikrinde daha kararlı olmaları ve intihar yöntemi olarak daha öldürücü yöntemleri tercih etmeleridir. Cinsiyete göre değişen intihar oranları önem arz etmektedir. Çünkü, intiharı önleme programlarında cinsiyete göre farklı yaklaşımlar geliştirilerek özellikle kadınlar üzerinde daha etkili sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda yer alan intihar olgularının, en çok 15 olgu (%39,5) ile 30-44 yaş grubunda yer aldığı görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde McClure ve arkadaşlarının çalışmasında intihar oranı 25-34 yaş grubunda en yüksek olarak tespit edilmiştir (171). Bir diğer çalışmada da intiharların yarısından fazlası 30-64 yaş arasında görülürken, yaklaşık üçte biri 65 yaş ve üzerinde bulunmuştur (172). Yaş ve intihar riski arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar intihar riskinin yaşla birlikte artış gösterdiğini belirtmiştir (50). Lantos ve arkadaşlarının çalışmasında da en çok olgu 65 yaş ve üzerinde görülmüştür (168). Ancak bizim çalışmamızda en az olgu 60 yaş ve üzerinde (%13,2) tespit edilmiştir.

İntihar için tanımlanan bir diğer risk faktörü medeni durumdur. Çalışmamızda yer alan intihar olgularının 9'u (%23,7) bekar, 24'ü (%63,2) evli ve 5'i (%13,2)

boşanmıştır. Çalışmamızda medeni durum ile intihar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, çalışma grubunda evli olguların çoğunlukta olduğu görülmektedir. Şengül ve arkadaşlarının çalışmasında da, 432 intihar girişimi olgusundan 198'inin (%46.2) bekar, 210'unun (%49) evli, 13'ünün (%3) dul ve 8'inin (%1.9) boşanmış olduğu anlaşılmıştır (173). Benzer şekilde Devries ve arkadaşlarının çalışmasında evli olmak artan intihar riski ile ilişkilendirilmiştir. Evlilikte yaşanan aile içi sorunların ve aile içi şiddetin bireyleri intihara yönlendirebileceği düşünülmüştür (174). Ancak literatürde yer alan bir çok çalışmada bekarlık ve yalnız yaşamın intihar için birer risk faktörü olduğu, evliliğin koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir (167,168). Bekar bireylerde evlilere göre intihar riskinin iki kat arttığı, boşanmış bireylerde ise bu riskin 4 kata kadar çıktığı gösterilmiştir (4). İntihar girişiminde bulunmuş olguların yaklaşık %55-60'ının bekar olduğu tespit edilmiştir (170). Yaşadığımız toplumda aile son derece değer verilen bir oluşumdur. Ebeveynlerin çocuklarına ve birbirlerine karşı anlayışlı bir yaklaşım göstermesi ile aralarında kurulan iyi bir iletişim, aile bireyleri üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Bu bağlamda geliştirilen iyi bir psikososyal yönetim sayesinde aile içi sorunlar kolayca çözülebilir ve bireyler intihardan korunabilir.

Bir toplumdaki sosyoekonomik durumun en iyi göstergelerinden biri bireylerin sahip olduğu gelir düzeyidir. DSÖ'ye göre dünyada görülen intihar olgularının çoğu orta ve düşük gelirli ülkelerde görülmektedir (175). Çalışmamızda yer alan olgular icra ettikleri meslek açısından değerlendirildiğinde; çalışma grubunda en çok yer alan meslek grubunun 13 olgu (%34,2) ile işçi olduğu, bunu sırasıyla emekliler ve esnafilar ile ev hanımlarının takip ettiği anlaşılmıştır. Düşük sosyoekonomik durumun bazı Avrupa ülkeleri de dahil olmak üzere artan intihar riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir Avrupa'da intihar eden kadınların %12'sinin, erkeklerin ise %20'sinin işsiz olduğunun tespit edilmiş olması, ülkemizde ise ev hanımı ve öğrenci gibi ekonomik bağımsızlığı olmayan kişilerde intihar girişimlerinin fazla görüldüğünün anlaşılması sosyoekonomik durumun intihar ile ilgili önemli bir parametre olduğunu göstermektedir (176). Belirli bir iş sahibi olmamak, bireyi stresli yaşam koşullarına karşı savunmasız hale getirmekte ve sosyal uyumsuzluğa neden olarak psikiyatrik bozukluk riskini arttırabilir. Güney Afrika'da işsizlik seviyelerinin artmasıyla birlikte, özellikle genç erkeklerin intihar oranlarında artış yaşanmıştır (177). Ekonomik sıkıntıların intihar riskini arttırdığı ve bir iş sahibi olmanın bireyleri hayata bağlayan bir faktör olduğu gerçeği aşikardır. Ekonomik sıkıntıların giderilmesi intihar oranlarını

düşürmede fayda sağlayacaktır. Özellikle genç yaş gruplarında intiharı önlemeye yönelik yapılan çalışmalar kapsamında bu doğrultuda stratejiler geliştirilebilir.

İntihar etiyojisinde yer alan faktörlerden birisi de psikiyatrik bozukluklardır. İntihar eden bireylerin %90'ının en az bir psikiyatrik bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir (53). Çalışmamızda intihar eden 38 olgudan 14'ünde (%36,8) herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olmadığı anlaşılmakla birlikte, 16 (%42,1) olguda depresif bozukluk, 3 (%7,9) olguda uyuşturucu/uyarıcı madde bağımlılığı ve 5 (%13,2) olguda şizoaffektif bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde literatürde yer alan çalışmalarda, depresif bozukluk, alkol ve madde kullanımı, kişilik bozuklukları ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar intihar için risk faktörleri olarak belirtilmiştir. İntiharların yarısından fazlasının, özellikle tedaviye dirençli majör depresyon veya bipolar bozukluk tanılı olgularda görüldüğü tespit edilmiştir (53,178). Major depresif bozukluk olgularında intihar üzerine yapılan bir metaanaliz çalışmasında; intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar davranışı ayrı ayrı ele alınarak risk faktörleri tespit edilmiştir. Şiddetli depresyon, intihar girişim öyküsü ve madde kullanım bozuklukları en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Özellikle anksiyetenin eşlik ettiği major depresif bozukluk tanılı olguların intihar girişimi için yüksek risk taşıdığı anlaşılmıştır (179).

Çalışmamızda yer alan intihar olgularından, 2'si kadın ve 14'ü erkek olmak üzere 16 olguda (%42,1) sosyal içici olarak alkol kullanımının mevcut olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise 11 olguda (%36,7) sosyal içici olarak alkol kullanımı olduğu anlaşılmıştır. Bağımlılık yapan maddeler arasında intihara en çok neden olan maddenin alkol olduğu, hatta klinik çalışmalarda alkolün depresyondan sonra intiharın en sık ikinci nedeni olduğu belirtilmiştir. Alkol kullanımının intihar üzerindeki etkisi ağır içici olma veya uzun süren kullanım bozukluğu sonucu gerçekleşmektedir. Akut ve kronik alkol tüketimi, disforiye ve dürtüsel davranışlarda artışa neden olmaktadır. Kognitif fonksiyonların azalması sonucu gündelik olaylarla başa çıkma mekanizmaları zayıflamakta ve bireyler intihara yönelebilmektedir. Örneğin, bireylerin alkol etkisi altındayken, kendilerini hareketli bir aracın önüne atmak gibi daha radikal ve etkili bir intihar yöntemini seçtiği görülmüştür (180). Bizim çalışmamızda, alkol kullanımı ile intihar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olmakla birlikte; intihar olgularında çalışma grubuna göre alkol kullanım oranının yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan çalışmalar da göz önüne alındığında alkol kullanımının intihara zemin hazırladığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda yer alan uyuşturucu/uyarıcı madde kullanan olgulara baktığımızda, çalışma grubunda 2'si erkek ve 1'i kadın olmak üzere 3 olgunun (%7,9) amfetamin kullandığı tespit edilmiştir. Madde kullanım bozukluklarının intihar riskinde artışa neden olduğu yapılan birçok çalışmada belirtilmiştir (181,182). Madde bağımlısı bireylerin dürtüsel kişilik yapısına sahip olmaları ve özellikle duygudurum bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik hastalıklar bulundurmaları intihar riskindeki artışın nedenlerindedir (183). Cinsiyete özgü madde kullanım bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalarda, alkol ve kokain kullanımına bağlı intihar oranlarının erkeklerde daha yüksek olduğu rapor edilirken, opioid kullanımına bağlı intihar oranlarının kadınlarda fazla görüldüğü belirtilmiştir (184). Madde kullanım bozuklukları kadınlarda daha fazla intihar riski taşımakta olup, birden fazla madde kullanım öyküsü olan (181) ve eşlik eden psikiyatrik hastalık öyküsü (185) bulunan bireylerde intihar riski daha yüksektir. Çalışmamızda, madde kullanım bozukluğu olan yeterli sayıda olgu bulunmamaktadır. Ancak literatürde yer alan çalışmalarda bahsedildiği üzere, madde kötüye kullanımı hem bireyleri toplumdan uzaklaştırarak psikopatolojik sonuçlar doğurmakta hem de yoksunluk belirtileri oluşturarak intihara zemin hazırlamaktadır. Başarılı bir bağımlılık tedavisi ile intihar riskinde azalma sağlanabilir.

Yapılan çalışmalar özellikle alkol, sigara ve uyuşturucu maddeleri kapsayan çoklu madde bağımlılıklarının artan intihar riski ile daha çok ilişkili olduğunu göstermektedir (182). Çalışmamızda, çalışma grubunda yer alan 22 olgunun (%57,9) sigara kullanım alışkanlığı olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise 17 olgunun (%56,7) sigara kullanım alışkanlığı olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanımı açısından çalışma grubumuz ile kontrol grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalarda, sigara bağımlılığı ve intihar arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair tutarlı kanıtlar elde edilmekle birlikte, özgül veriler sağlanamamıştır (186,187). Sigara-intihar ilişkisinin fizyolojik olarak mantıksız olduğu ve tanımlanamayan bir problemten kaynaklandığı düşünülmektedir (187). Fakat geçmişte yapılan bir çalışmada, nikotinin doğrudan etkisi sonucu oluşan serotonerjik hipofonksiyon ile intihar arasında potansiyel olarak fizyolojik bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (188). Benzer çalışmalarda, aralıklı hipoksinin, nikotinin serotonerjik fonksiyon üzerindeki doğrudan etkileriyle sinerjistik olarak etki gösterdiği anlaşılmıştır (189). Sigara, oluşturduğu fizyolojik etkilerin yanında dürtüsel davranışlarda artış gibi psikolojik belirtilere de yol açmaktadır. Dürtüsellik veya davranış bozuklukları intihar davranışına yatkınlık oluşturur. Sigara kullanımını hedef alan farmakoterapiler ve

davranışsal tedaviler, intiharı önlemeye yönelik alternatif yaklaşımlar içinde yer alabilir.

Sigara kullanım alışkanlığı ile intihar arasında transdiyagnostik bir ilişki vardır. Sigara kullanımı, doğrudan intihara yol açmamakla birlikte, intihar etiolojisinde yer alan psikiyatrik hastalıklar ve davranışsal bozukluklar ile arasında bir etkileşim söz konusudur. Çalışmamızda yer alan intihar olgularında, psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan 24 olgudan 17'sinin (%63,2) sigara kullanım alışkanlığı olduğu görülmüştür. Sigara kullanım alışkanlığı olan 22 olgunun da 17'sinde (%77,3) psikiyatrik hastalık öyküsü tespit edilmiştir. Psikiyatrik hastalık öyküsü ile sigara kullanım alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde, literatürde yer alan çalışmalarda, psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin diğer bireylere göre sigara içme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (190). Psikiyatrik bozukluklar ile sigara arasındaki ilişki için birkaç görüş sunulmuştur. Bunlardan ilki, stres gibi çevresel faktörlerin sigara kullanım alışkanlığı ile birlikte psikiyatrik hastalıkların başlamasına yol açtığı düşüncesidir. Diğer ise, psikiyatrik hastalıklara ait belirtilerin ve bilişsel eksikliklerin sigara içerek tedavi edilmeye çalışılmasıdır. Nikotin, prefrontal korteks, talamus ve nukleus acumbens gibi beyin bölgelerinde dopamin ve GABA tranmisyonunu indüklemektedir. Bu etkisi sayesinde bilişsel işlevlerde iyileşme sağladığı düşünülmektedir (191). Şizofreni hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada da, sigaranın keyif verici ve rahatlatıcı etkisi nedeniyle olguların sigara kullandıkları tespit edilmiştir (192).

Sigara kullanım alışkanlığı, psikiyatrik bozukluklar içinde en çok depresif bozukluk ile ilişkili bulunmuştur. Sigara ve depresif bozukluk çift yönlü bir ilişkiye sahiptir. Sigara içmek, depresif bozuklukta önlenemez bir ölüm nedeni olup, depresif bozukluk da sigara içmeye yatkınlık oluşturmaktadır (193). Bizim çalışmamızda yer alan psikiyatrik bozukluk tanılı olgular, yeterli ve dengeli bir örneklem büyüklüğü olmadığı için alt gruplara ayırlamamıştır. Dolayısıyla belirli psikiyatrik bozukluklar ile sigara arasında ilişki olup olmadığı analiz edilememiştir. Ancak çalışmamızda, depresif bozukluk tanılı 16 olgudan 8'inin (%50) sigara kullandığı görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan intihar olgularının en sık tercih ettiği intihar yöntemi asi (%86,8) olarak bulunmuştur. Asi ile ölümün gerçekleşme ihtimali %70 ve üzeri olarak tespit edilmiş olup, asi öldürücü niteliği yüksek olan bir yöntemdir. Asi materyali olarak ip veya kemer gibi günlük kullanılan eşyalar seçildiğinden, asi olgularını önlemek zorluk teşkil etmektedir. Literatür verileri incelendiğinde çalışmamızla uyumlu olarak en sık tercih edilen yöntemin asi olduğu görülmektedir (169). Genel olarak, asi için

gerekli olan materyallere erişimin kolay olması ve uygulamanın zor olmaması nedeniyle en çok tercih edilen intihar yöntemi asıdır.

İntihar eden olguların özgeçmişinde intihar girişim öykülerine sık rastlanmaktadır. İntihar girişim öyküleri, tamamlanmış intiharların en iyi belirtecidir. Özellikle intihar girişimini izleyen ilk 6 ay tekrar intihar girişimi açısından en riskli dönemdir (194). sBizim çalışmamızda da 38 olgudan 8'inin (%21,1) özgeçmişinde intihar girişim öyküsü olduğu görülmüştür. Bu bireylerin tekrar intihar etme ihtimali yüksektir. Bu yüzden, intiharın altında yatan nedenler araştırılarak bireysel ve çevresel risk faktörleri tespit edilmeli ve ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Bireylere gerekli psikososyal destek sağlanmalıdır.

Çalışmamızda yer alan intihar olgularından 4 (%10,5) olguda birinci derece yakın akrabalarda tamamlanmış intihar öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir. Diconu ve ark.'nın çalışmasında da 474 intihar girişimi olgusunun yaklaşık %10'unda ailede intihar öyküsü olduğu belirtilmiştir (195). Benzer şekilde Nakagawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada 469 intihar girişimi olgusunun 70'inin (%14.9) ailesinde intihar öyküsü olduğu saptanmıştır (196). İntiharın genetik bir alt yapıya sahip olduğu göz önüne alındığında, ailede intihar öyküsü varlığı depresif bozukluk kadar büyük bir risk faktörü olarak görülmüştür (197). Ailede yer alan intihar öyküsü aile fertlerinin bu davranışı normalize etmesine neden olabilmektedir. Ayrıca rol model olarak intihar eden bireyin seçilmesi, bu durumu intihar için bir risk faktörü haline getirmektedir. İntihar etiolojisinde ailevi nedenlerin de yer aldığı dikkate alındığında, psikososyal olarak sağlıklı bir aile yapısının intiharı önlemede ne kadar önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

Çevresel ve bireysel risk faktörleri, nöroendokrin ve genetik yapıda bir takım değişikliklere neden olarak intihara yol açmaktadır. DNA ve çevre arasındaki etkileşimin bir ürünü olarak DNA metilasyonu, mikroRNA ekspresyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte son zamanlarda yapılan geniş çaplı araştırmalar, intihar düşüncesi ve intihar girişiminin altında yatan davranış kalıplarının temelindeki genetik risk faktörlerine odaklanmıştır. İntihara yol açan genetik risk faktörlerinin tanımlanmasında kullanılan en yaygın yaklaşım genom çapında ilişkilendirme çalışmalarıdır (GWAS) (198,199). Çalışmamız, GWAS verilerinden yola çıkılarak intihar olgularında, glutamaterjik sinapslarda yer alan LRRM4 protein ekspresyonunu değerlendirmek ve intihar ile olan ilişkisini aydınlatmak amacıyla planlanmıştır.

Frontal ve prefrontal korteks duygudurum ve bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldıkları için intihar davranışında önemli bir yere sahiptir. Prefrontal korteks aktive olduğunda impulsif davranışların inhibisyonunun ortadan kalkması sonucu intihar riski artmaktadır. İntihar girişimi öyküsü olan olgularda, prefrontal bölgelerin aktivitesinde değişiklikler olduğu görülmüştür (200). MRG kullanılarak yapılan bir beyin doku görüntüleme çalışmasında; intihar patofizyolojisinde, olumlu ve olumsuz emosyonel uyaranlara yanıt olarak ventral ve dorsal prefrontal kortekste işlev bozukluğunun yer aldığı anlaşılmıştır. İntihar girişiminde bulunan olgularda, kontrol grubuna göre ventral PFC'de daha düşük gri madde hacmi ve nöral yoğunluk ile daha düşük hipokampal hacimler olduğu tespit edilmiştir (178). Yapılan bu araştırmalar doğrultusunda, çalışmamızda intihar olgularına ait beyin dokuda dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) LRRM4'e ait ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Glutamat, beyindeki eksitator etkili ana nörotransmitterdir. Glutamaterjik sinyalizasyon şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta yer almaktadır (11). Yapılan çalışmalarda, glutamaterjik yolların regüle edilmesinin major depresif bozuklukta hızlı terapötik etkiler gösterdiği anlaşılmıştır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin; prefrontal kortekste (PFC) ve ilişkili beyin bölgelerinde sinaptogenezi indükleyerek antidepresan etkiler oluşturduğu prelinik ve klinik çalışmalarda tespit edilmiştir (201). Ketamin metaboliti olan hidroksinorketamin (HNK) de, sinapslardaki AMPA aktivasyonunu artırarak sinaptogenezi indüklemektedir (202). Ketaminin, uygulamadan sonraki 24-48 saat içinde intihar düşüncesini regrese ettiği ve bu etkiyi depresif semptomlar üzerindeki etkilerinden kısmen bağımsız olarak gerçekleştirdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (203). Ketamin ve benzeri ilaçların intihar davranışını önlemedeki etkileri, glutamaterjik sinyalizasyonun intihar davranışında önemli bir role sahip olduğu hipotezini daha da desteklemektedir.

Glutamaterjik sinyal yollarındaki disregülasyon, glutamaterjik genlerdeki ekspresyon değişiklikleri sonucu ortaya çıkan intihar davranışı (11,204–206) ile ilişkilendirilmiş olup, bu ilişki epigenetik çalışmalarda (207) da tespit edilmiştir. Özellikle dorsolateral prefrontal kortekste lokalize (BA9 ve BA46) glutamaterjik sinyal yolları, nöropsikiyatrik bozukluklar ve intihar riski ile bağlantılı bulunmuştur (10). Yine benzer şekilde glutamaterjik genlerdeki varyasyonlar ile intihar davranışı ilişkilendirilmiştir (204).

Glutamaterjik proteinlerin ekspresyonu, spesifik genlerin kalsiyum aracılı aktivasyonundan sonra glutamaterjik genleri kodlayan haberci mRNA'ların transkripsiyonu ile uyarılır. Genetik varyasyonlar, promotor bölgeler gibi gen üzerindeki düzenleyici bölgelerin sekansını değiştirerek transkripsiyonun değişmesine neden olur. Bu bağlamda, mRNA seviyesi, transkripsiyonun bir göstergesi olup, genetik risk faktörlerinin tanımlanmasında kullanılan bir ölçü niteliği taşımaktadır (208). Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, daha önce LRRTM4 gen ekspresyonunun doku düzeyinde analiz edilmediği görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, beyinden dorsolateral prefrontal korteks lokalizasyonundan alınan örneklerde ilk kez doku düzeyinde LRRTM4 gen ekspresyonları mRNA ve protein düzeyinde araştırılmıştır. Çalışmaya ölüm orijini intihar olan olgular ile intihar olmayan olgular dahil edilmiştir. Her iki grup karşılaştırılarak LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular literatürde yer alan yakın çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

LRRTM gen ailesi santral sinir sistemi nöronlarında eksprese edilir. Bu gen ailesi glutamaterjik sinaps iletimini lokalize eden ve kolaylaştıran nöronal lösinden zengin tekrarlayan transmembran proteinini kodlar (139). LRRTM4, bu ailenin bir alt üyesidir. Ailenin diğer üyeleri gibi glutamaterjik sinapslarda yer alır ve nöronlarda eksitatör etkili sinaps gelişimini indüklemektedir. İntihar girişimi ile ilgili yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) incelendiğinde, LRRTM4 geni ile intihar girişimi arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu gendeki varyasyonlar ile bipolar bozukluk, alkol bağımlılığı veya major depresyon tanılı olgulardaki intihar girişimi arasında önemli bağlantılar olduğu görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda, LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile intihar davranışı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. İntihar olgularına ait LRRTM4 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre 1,6 kat artmış bulunmuştur ($p=0,0001$). Elde edilen bu bulgu western blot yöntemi ile de doğrulanmıştır ($p=0,008$). LRRTM4'e ait ekspresyon değerleri ile protein yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli düzeyde bir ilişki gözlenmiştir.

Tekrarlayan major depresif bozukluk tanılı olgularda intihar, intihar düşüncesi ve intihar girişimi arasında nicel bir süreklilik gösterir. Bu davranış kalıbından yola çıkılarak intihar davranışının temelinde yer alan genetik faktörleri belirlemek için Butler ve ark. tarafından genom çapında ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Butler ve ark. yapmış oldukları bu çalışmada aynı zamanda 2p12 kromozomu ile intihar davranışı arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için bir metaanaliz sunmuştur.

Metaanaliz sonuçlarına göre, 2p12 kromozomu üzerinde bulunan bazı lokusların, psikiyatrik bozukluklarda görülen intihar davranışına katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar görülmüştür. Çalışmada bahsedilen bu lokustaki genlerden biri LRRTM1'dir (209). LRRTM1, LRRTM4 ile aynı ailede bulunur. LRRTM4 gibi sinaptojenik protein kodlanmasından sorumlu olan LRRTM1, baskın el tercihi ve şizofreni ile ilişkili olan bir gen dir (148). LRRTM4 de, 2p12 kromozomu üzerinde yer almaktadır. Soy ağacı çalışmalarında, özellikle kadınlarda duygudurum bozukluğu ile intihar girişimi arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Yapılan genetik analizde, 2p12 kromozomu üzerindeki LRRTM4 geninin intron 3'ünde bulunan rs10170138 lokusunda kadınlara özgü en anlamlı sinyalizasyon elde edilmiştir (210). Aynı sinyalizasyon, bipolar bozukluk tanılı olgular (204) ve alkol bağımlılığı olan olgularda (211) yapılan genetik analizde 2p12 kromozomunda tespit edilmiş ve intihar davranışıyla ilişkili bulunmuştur.

LRRTM4, genom boyu ilişkilendirme ve sekanslama çalışmalarından anlaşıldığı üzere bipolar bozuklukta intihar girişimi ile ilişkili olan varyasyonları ve haplotipleri içeren intron 3 bölgesine sahiptir. Bu bölge içinde HRE (hormone response element) olarak adlandırılan diziler bulunmaktadır. Bu diziler genlerin promotor bölgesinde bulunur. Spesifik transkripsiyon faktörlerini bağlayarak genlerin transkripsiyonunu düzenleyen kısa DNA dizileri olup, hormon-reseptör kompleksi için bağlanma bölgesidir. Yapılan çalışmalar, HRE'lerdeki varyasyonların, çeşitli hormonlara ait reseptörlerin bağlanmasında ve aktivasyonunda değişikliklere neden olabileceğini, dolayısıyla gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler sonucu psikiyatrik hastalık ve intihar riskinde artışa yol açabileceğini göstermiştir (212,213). Bu durum, hormonların LRRTM4 üzerinde etkili olduğunu göstermekte ve intihar davranışında cinsiyete özgü farklılıkların genetik temelini anlamaya yardımcı olmaktadır.

Bipolar bozukluğu olan 2500'den fazla olgu üzerinde yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında; LRRTM4 kadınlarda intihar girişimi riskiyle bağlantılı olarak bulunmuştur (204). Benzer şekilde intihar girişimi olan 476 bipolar bozukluk (224 erkek ve 252 kadın) ve intihar girişimi olmayan 476 bipolar bozukluk (224 erkek ve 252 kadın) olguları üzerinde yapılan bir çalışmada, LRRTM4 geninde 300 varyasyon tespit edilmiş olmakla birlikte, kadına özgü 117 varyasyon belirlenmiştir. Yapılan sekanslama çalışmasında haplotipi analizinde, LRRTM4'ün intron 3 bölgesinde erkeklere özgü 2 varyasyon ve 5 haplotipi ile kadına özgü 1 haplotipi tanımlanmış ve bunların bipolar bozukluk olgularında cinsiyete özgü intihar girişimi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (13).

Östrojen ve testosteron gibi gonadal hormonlar prefrontal korteks (PFC), amigdala, hipotalamus, serebellum, hipokampus ve somatosensoriyel korteks dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde glutamaterjik sinyalizasyonda regülatuar role sahiptir. Cinsiyete göre gen ekspresyonundaki farklılıklar, cinsiyetler arasındaki hormonal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Kadınlarda östrojen, prefrontal korteksteki spesifik genlerin promotör bölgelerinin yakın komşuluğunda bulunan östrojen response elementlerine (ERE) bağlanan östrojen reseptörlerini (ER) aktive eder. Bu durum nöroprotektif ve prokognitif bir etki göstermektedir. Örneğin major depresif bozukluk olgularında EAAT2 ekspresyonunda upregülasyon olduğu görülmüştür. EAAT2 geninin yakın komşuluğunda ERE'ler yer almakta ve strese yanıt olarak östrojen tarafından aktive edilmektedir. Bu da EAAT2 ekspresyonunda upregülasyonuna yol açmaktadır (214). Artan EAAT proteinlerinin ekspresyonunun, DLPFC'de eksitotoksik hücre ölümünü önlemek için fazla glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasını sağlayan kompensatuvar bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (215). Yapılan benzer çalışmalarda, ovarian steroidlerin prefrontal kortekste iyonotropik GluR1 ekspresyonlarında artışa neden olduğu ve glutamaterjik sinaps oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (216). Bizim çalışmamızda yer alan intihar olgularında LRRTM4 ekspresyon düzeyi cinsiyete göre değerlendirildiğinde, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bunun nedeni çalışmamızda erkek olguların çoğunlukta bulunması olabilir. Örneklem büyüklüğü cinsiyete göre dengeli ve yeterli olan çalışmalarda, LRRTM4 ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilebilir. Çalışmamız, yapılacak olan bu çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Major depresif bozukluk, intiharla ilişkili olan en yaygın psikiyatrik tanı olup, şiddetli depresyon intihar için güçlü bir belirteçdir. Depresyon tanısı olan bireylerin yaklaşık %15'i intihar etmekte ve intihar eden tüm olguların yarısından fazlası depresif bozukluk kriterlerini karşılamaktadır (217). Son yıllarda artan kanıtlar, major depresif bozuklukta hipotalamik nöroendokrin değişikliklere ek olarak, prefrontal korteks ve limbik sistemde gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat nörotransmisyonunun aracılık ettiği inhibisyon ve eksitasyon arasında bozulmuş bir denge olduğunu göstermektedir. Major depresif bozukluk tanılı olgularda DLPFC'de glutamat taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonu üzerine yapılan postmortem bir çalışmada; intihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgular ile ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgular ve herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan kontrol grubu olguları karşılaştırılmıştır. Major depresif

bozukluk tanılı intihar olgularında, kontrol grubuna göre VGLUT gen ekspresyonu daha yüksek olarak tespit edilirken, EAAT1 and EAAT2 ekspresyonları ölüm orijini intihar olmayan major depresif bozukluk olgularında yüksek bir patern göstermiştir. Ayrıca major depresif bozukluk tanılı kadın olgularda erkeklere göre VGLUT ekspresyon seviyesinde belirgin artış olduğu görülmüştür (218). Glutamat presinaptik veziküllere taşıyan VGLUT'ların artması, sinaptik aralığa salınan glutamat miktarında artışa yol açmaktadır. Glutamat sinyalizasyonundaki bu artış sonucu eksitotoksik hücre ölümü gerçekleşmekte ve DLPFC'de glial hücre sayısı ile nöronal aktivite azalmaktadır. DLPFC'deki azalmış aktivite, karar verme ve sorunları çözme yeteneğinde azalmaya yol açarak bilişsel fonksiyonların bozulması ile sonuçlanır (219). VGLUT ekspresyonu ile tam zıt olarak, glutamatın, sinaptik terminallerden astrositlere geri alınmasını sağlayan EAAT1 and EAAT2 ekspresyonlarının ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgularda yüksek ekspresyon paterni görülmesinin glutamaterjik toksik etkiden korunmak için nöroprotektif bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür (215,219). Bizim çalışmamızda yer alan intihar olguları, psikiyatrik hastalıklarına göre dengeli bir dağılım göstermediği için alt gruplar oluşturulamamıştır. Bu nedenle, LRRTM4 ile depresif bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilememiştir. Psikiyatrik hastalık açısından dengeli ve yeterli bir örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda, olgular alt gruplara ayrılarak LRRTM4 ekspresyon düzeyi ve psikiyatrik bozuklukların ilişkisi analiz edilebilir.

Beyin dokuda anterior singulat korteks (ACC-BA24) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC-BA46) alanlarından alınan doku örnekleri üzerinde yapılan postmortem bir çalışmada glutamaterjik gen düzeyleri analiz edilmiş, intihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgular ile ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgular ve herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan kontrol grubu olguları karşılaştırılmıştır. Kantitatif-PCR ile AMPA reseptörüne ait GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4; kainat reseptörüne ait GRIK1; NMDA reseptörüne ait GRIN1, GRIN2A, GRIN2B; metabotropik glutamat reseptörüne ait GRM1 (mGluR1), GRM2 (mGluR2), GRM3 (mGluR3); glutaminaz (GLS); veziküler glutamat transporters VGLUT1, VGLUT2; membranla ilişkili guanilat kinaz (MAGUK) scaffolding proteinler olan DLG2 (PSD-93) ve DLG4 (PSD-95) gen ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. ACC'de mGluR3 hariç diğer genlere ait ekspresyon düzeyleri intihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgularda, ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgulara göre önemli ölçüde daha yüksek olarak bulunmuştur. Buna karşılık, ölümü intihar orijinli olmayan major depresif

bozukluk tanılı olgular ile kontrol grubu arasında gen ekspresyon düzeylerinde belirgin farklılık görülmemiştir. DLPFC'de yapılan çalışmalar sonucu daha farklı bir tablo ortaya çıkmıştır. İntihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgular ile ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgulara ait ekspresyon düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek tespit edilmiştir. Hatta, ölümü intihar orijinli olmayan major depresif bozukluk tanılı olgularda, intihar olgularına göre %20 daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulgular, glutamaterjik genlerin ekspresyonunun; DLPFC'de ölüm orijinine bakılmaksızın major depresif bozukluk tanısına göre değişkenlik gösterdiğini, ancak ACC'de hastalık tanısından bağımsız olarak intihara bağlı değiştiğini göstermektedir (206). Bu bulgular Zhao ve ark.nın daha önce yapmış olduğu glutamaterjik genlerin ACC ve DLPFC'deki ekspresyon seviyesi farklılıkları ile uyumlu bulunmuştur (220). Bizim çalışmamızda sadece DLPFC'de LRRTM4 ekspresyon seviyeleri analiz edilmiştir. Elde edilen veriler ölüm orijini intihar olan çalışma grubu olguları ile intihar olmayan kontrol grubu olgularında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan olgular dahil edilmiştir. Ölüm orijini intihar olmayan psikiyatrik tanılı olguların da dahil edildiği daha geniş örneklem büyüklüğü içeren çalışmalarda LRRTM4 gen ekspresyon düzeyi hem DLPFC hem de ACC'de analiz edilerek daha özgün sonuçlar elde edilebilir. Yapılacak olan bu araştırmalara çalışmamız yol gösterici olacaktır.

Bipolar bozukluk tanılı olgular üzerinde yapılan bir genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında kadınlara özgü lokuslar tanımlanmıştır (36). Cinsiyete özgü sonuçlar elde edilen bu çalışmalar, kadınların erkeklerden iki ila üç kat daha yüksek oranda intihar girişiminde bulunma nedenlerine yönelik önemli veriler sağlamaktadır. Erkekler ve kadınlar arasındaki intihar insidansındaki farklılığın nedenlerinden birisi de erkeklerin tercih ettikleri intihar yöntemlerinin daha fazla öldürücü nitelik taşımasıdır. Yapılan meta-analizlerde ateşli silah ve ası gibi öldürücü niteliği yüksek yöntemlerin erkekler arasında daha sık görüldüğü, kadınlarda ise ilaç alımının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda kadınlarda intihar girişiminin, erkeklerde ise intihar oranlarının yüksek olma nedeni anlaşılmaktadır (221). Zhao ve ark. tarafından, intihar olgularında ACC ve DLPFC'de glutamat taşıyıcı proteinlerin (EAAT1/2/3/4, GLUL, SNAT1/2, ASCT 1/2) ekspresyonu ile ilgili yapılan postmortem bir çalışmada, tercih edilen yöntem ile gen ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Olgular tercih ettikleri intihar yöntemine göre; ası veya ateşli silah gibi öldürücü niteliği yüksek olan yöntemleri tercih edenler ve ilaç alma gibi öldürücü niteliği düşük olan yöntemleri

tercih edenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında gen ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (220). Yine benzer bir çalışmada, DLPFC'de glutamat taşıyıcı proteinlerin ekspresyon düzeyi analiz edilmiştir. Tercih edilen intihar yöntemleri ile glutamaterjik genler arasındaki ilişki araştırılmıştır. EAAT1 ve EAAT2 ekspresyon seviyeleri, öldürücü niteliği yüksek olan yöntemleri tercih eden erkek cinsiyette daha düşük olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda ise bu proteinlerin ekspresyon seviyelerinde azalma görülmemiştir (218). Daha yüksek EAAT seviyelerinin, sinaptik glutamat düzeyinin dengede olmasını sağladığı, dolayısıyla intihara karşı koruyucu bir rol üstlendiği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda en sık tercih edilen intihar yöntemi olarak ası tespit edilmiştir. Diğer tercih edilen intihar yöntemleri ile ası olguları arasında dengeli bir dağılım olmadığı için çalışmamızda intihar yöntemi ile gen ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu elde edilememiştir.

Çalışmamızda, intihar olgularında özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması ile sigara kullanım alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen, bu olguların gen ekspresyon seviyeleri ile sigara kullanım alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yapılan postmortem bir çalışmada; DLPFC'de alkol, sigara ve antidepresan kullanımı ile glutamaterjik gen ekspresyonları arasındaki ilişki cinsiyete özgü olarak değerlendirilmiştir. Sigara kullanımı ile intihar arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiş olup, GRIK1 ekspresyonu hem kontrol hem de major depresif bozukluk tanılı olgulardan oluşan çalışma grubundaki sigara içmeyen olgularda daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (11). Sigara kullanımı ve intihar üzerine yapılan bir başka çalışmada, sigara kullanmanın zemininde dürtüsellik veya davranış kontrolü yer aldığı için bu alışkanlığın genetik faktörler ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (222).

Çalışmamızda, uyuşturucu/uyarıcı madde kullanan olgu sayısı yeterli olmadığı için madde bağımlılığı ile gen ekspresyonu arasında analiz yapılamamıştır. Ancak yakın tarihli bir gen analizi çalışmasında, LRRTM4 lokusları ile esrar kullanımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (223).

Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, çocuk sahibi olan bireylerin intihar riski daha düşük olarak tespit edilmiştir (74). Major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk olgularını içeren bir çalışmada ise, çocuk sahibi olmanın erkek olgularda intihar riskini arttırdığı bulunmuştur (224). Çalışmamızda yer alan olgular çocuk sahibi olma durumuna göre değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 25 (%65,8) olgunun, kontrol grubunda ise 20 olgunun (%66,7) çocuk sahibi olduğu görülmüştür. Çalışma

ve kontrol grupları çocuk sahibi olma yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Ancak çalışma grubunda yer alan olgularda çocuk sahibi olmak ile LRRTM4 ekspresyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlaşılmıştır. Literatürde bu konuya spesifik gen analizi çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda tespit edilen bu bulgu, ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir.

Yapılan iki meta-analiz çalışması vücut kitle indeksi ile intihar riski arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (225,226). Klinitzke ve arkadaşları da, yedi prospektif ve üç kesitsel çalışmayı gözden geçirmiş ve bu on çalışmanın sekizinde vücut kitle indeksi ile intihar arasında ters orantılı bir ilişki bulunduğunu tespit etmiştir (227). Bu çalışmalara göre; obez ($VKİ \geq 30$ kg/m²) veya aşırı kilolu ($VKİ: 25-29.9$ kg/m²) olmak intihar davranışında koruyucu bir faktör olmakla birlikte, düşük kilolu ($VKİ < 18.5$ kg/m²) olmak artan intihar riski ile ilişkilidir. Leah ve arkadaşları son zamanlarda yapmış oldukları bir çalışmada, 2000-2015 yılları arasında intihar ederek yaşamına son veren 387 kişinin ölümden önceki son bir yıla ait vücut kitle indeksi değerlerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre kilo kaybı artan intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (228).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine obezite ve intihar arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu iddia eden bilimsel çalışmalara da rastlanmaktadır. Çünkü, obez bireyler toplumda sosyal damgalanma nedeniyle ayrımcılık ve haksız muameleye maruz kalmaktadır. Bu durum, bireylerde sosyal izolasyona ve yalnızlık duygusuna yol açarak intihar riskini arttırmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bir psikiyatri hastanesinde yatarak veya ayakta tedavi gören 12–82 yaşları arasındaki 575 olgu üzerinde vücut kitle indeksi ile intihar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir bulgu tespit edilememiştir. Ancak, depresyon ve anksiyete belirtileri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (229). Obezite ile intihar düşüncesi ve intihar girişimi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (230). Bizim çalışmamızda ise, çalışma ve kontrol grubunda yer alan olgulara ait vücut kitle indeksi ile LRRTM4 ekspresyon seviyesi ve protein yoğunluk değerleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı anlaşılmıştır. Fakat, kontrol grubunda yer alan olgulara ait LRRTM4 ekspresyon değerleri ile vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki, çalışma grubunda yer alan olgularda bulunamamıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler, literatürde yer alan bazı çalışmalarla uyumlu

bulunmuştur. Ancak, literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda herhangi bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Bu durumun nedeni, vücut kitle indeksinin; cinsiyet, medeni durum, meslek, psikiyatrik hastalık veya sistemik hastalık gibi faktörlerden etkilenmesi olabilir. Örneğin, yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi ile intihar girişimi arasındaki ilişkinin cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği anlaşılmıştır. Erkeklerde vücut kitle indeksinin yüksek olması düşük intihar riski ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, kadınlarda artan intihar riski ile bağlantılı olarak bulunmuştur (231). Bu nedenle, bu konuda yapılan araştırmalar geliştirilip, daha büyük örneklem üzerinde çalışılarak ve vücut kitle indeksini etkileyen faktörler sistematik bir şekilde ele alınarak daha iyi veriler elde edilebilir.

Çalışmamızda, intihar olgularının beyin ağırlığının ortanca değeri 1375 gr ve kontrol grubundaki olguların beyin ağırlığının ortanca değeri ise 1502,5 gr olarak bulunmuştur. Zhao ve ark.'nın DLPFC'de glutamaterjik genlerin ekspresyonu üzerine yaptıkları çalışmada; major depresif bozukluk tanılı intihar olgularının beyin ağırlığının ortanca değerini 1480 gr olarak bulmuşlardır. Herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan kontrol grubu olgularının beyin ağırlığının ortanca değerini ise 1444,83 gr olarak tespit etmişlerdir (206). Çalışmamızda, olgulara ait beyin doku ağırlığı ile LRRTM4 ekspresyon seviyesi ve protein yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığına bakılmıştır. Kontrol grubunda yer alan olgulara ait LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile beyin ağırlığı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki mevcut olduğu görülmüştür. Ancak, bu ilişkinin çalışma grubunda olmadığı anlaşılmıştır. Olgulara ait beyin doku ağırlığı ile protein yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde yer alan gen ekspresyon çalışmaları incelendiğinde, çalışmamızla benzer veriler elde eden araştırmalara rastlanmamıştır. Örneğin; Zhao ve ark.ları tarafından yapılan çalışmalarda, intihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgular ve ölüm orijini intihar olmayan major depresif bozukluk tanılı olgular ile hiçbir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan kontrol grubu olgularında ACC ve DLPFC'de glutamaterjik genlerin ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre çalışma veya kontrol grubunda glutamaterjik genlere ait ekspresyon değerleri ile olguların beyin ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (206,220).

Çalışmamızda, intihar olgularının ortanca yaş değeri 39 (18-84), kontrol grubundaki olguların ortanca yaş değeri ise 39,5 (21-58) olarak bulunmuştur. Zhao ve ark. tarafından DLPFC'de glutamaterjik genlerin ekspresyonu üzerine yapılan bir

çalışmada; major depresif bozukluk tanılı intihar olgularının ortanca yaş değeri 40 (24-63), herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan kontrol grubu olgularının ortanca yaş değeri 47 (24-63) olarak tespit edilmiştir (206). Çalışmamızda, olguların yaşı ile LRRTM4 ekspresyon değerleri ve protein yoğunluk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığına bakılmıştır. Çalışma grubunda; protein yoğunluk değerleri ile yaş arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir ilişki mevcut olduğu görülmüştür. Ancak, bu ilişkinin kontrol grubunda olmadığı anlaşılmıştır. Olguların yaşı ile LRRTM4 ekspresyon değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde yer alan gen ekspresyon çalışmaları incelendiğinde, çalışmamızla benzer veriler elde eden araştırmalara rastlanmamıştır. Örneğin; Zhao ve ark.ları tarafından yapılan çalışmalarda, intihar ederek yaşamına son veren major depresif bozukluk tanılı olgular ve ölüm orijini intihar olmayan major depresif bozukluk tanılı olgular ile hiçbir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan kontrol grubu olgularında ACC ve DLPFC'de glutamaterjik genlerin ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre çalışma veya kontrol grubunda glutamaterjik genlere ait ekspresyon değerleri ile olguların yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (206,220).

Sinaptik patolojiler nöropsikiyatrik bozuklukların temelinde yer almaktadır. Zhao ve ark.nın çalışmasında, intihar olgularında membran ilişkili guanilat kinaz olan PSD-93 ve PSD-95 genlerine ait ekspresyon düzeylerinin arttığı görülmüştür (206). Bu veriler, daha önce yapılmış olan intihar olgularında AMPA-reseptörlerinin upregülasyonunu tespit eden bir mikrodizi analizi çalışmasıyla da uyumludur (205). Membran ilişkili guanilat kinaz proteinleri sinaps stabilizasyonu için gereklidir. Bu proteinlerin ekspresyon seviyeleri sinaptik transmisyonu doğrudan etkilemektedir (153).

Tamamlanmış intihar olguları üzerinde yapılan postmortem bir çalışmada beyin dokuda NMDA reseptörüne ait üç geninin (GRIN1, GRIN2C, GRINA) ekspresyon seviyelerinde değişiklik olduğu görülmüştür. Bu durum, NMDA reseptörlerinin etkileşime girdiği NRXN ve NLGN gen ailelerini impulsif-agresif davranış biçimi ve intihar davranışı için aday genler haline getirmiştir. Genişletilmiş yüksek riskli aileler üzerinde yapılan çalışma sonuçlarında NRXN1 intihar olgularında hedef protein olarak gösterilmiştir (232). Yapılan birçok çalışmada ile de NRXN1'deki varyasyonların otizm, şizofreni, anksiyete, depresyon, bipolar bozukluk, gelişimsel anomaliler ve psikiyatrik ilaç kullanımına yanıt ile ilişkili olduğu anlaşılması sonucu intihara dair aday gen olabileceği ihtimali kuvvetlenmiştir (233). Otizm ve şizofreni

olgularında yapılan çalışmalarda, tespit edilen varyasyonların nöronlarda kalsiyum sinyalizasyonunda değişikliklere neden olması sonucu sinaptik fonksiyonlarda bozulmaya ve hücrenin yaşamsal fonksiyonlarının etkilenmesine yol açtığı görülmüştür (234). NRXN1, hem inhibitör hem de eksitatör etkili sinapslarda sinaptik organizasyon, nörotransmisyon ve sinaptik plastisitede önemli rol oynayan bir transmembran hücre adezyon molekülünü kodlamaktadır. LRRTM4'ün de sinaptik ligandıdır (235). Sinaptik disfonksiyona neden olan proteinler, nöropsikiyatrik hastalıkları önleme ve terapötik müdahale için önemli birer potansiyel hedeftir.

Beyin doku üzerinde yapılan postmortem bir çalışmada; tamamlanmış intihar olgularında NLGN1-NLGN4 ile NRXN1-NRXN3'ün ekspresyon seviyelerinin değişmiş olduğu görülmüştür (236). Daha sonra yapılan çalışmalarda, NRXN1 ile etkileşime giren diğer sinaptik proteinler olan LRRTM3 ve NXP1(neurexophilin)'in kurduğu kompleks yapıların da intihar patofizyolojisinde yer aldığı görülmüştür (151). 4376 intihar olgusunun analiz edildiği bir çalışmada, ailesel intiharlarla ilişkili olan iki tane fonksiyonel NRXN1 yanlı mutasyonu tanımlanmıştır. Bu varyasyonlar, in vitro olarak NRXN1'in ligandı olan LRRTM2'nin bağlanmasında artış göstermiştir (237). Bu mutasyonların sinaptik sinyalizasyonda değişiklikler oluşturabileceği ve sinaps regülasyonunun intihar riskinde önem arz ettiği anlaşılmıştır. NRXN-LRRTM kompleksi, nörolojik bozukluklarla ilişkisi nedeniyle inhibitörler için ilaç taramasında bir hedef haline gelmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, LRRTM4 geni ile intihar davranışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmayla eş bir çalışma yer almamaktadır. LRRTM4 ilk defa beyin dokuda mRNA ve protein düzeyinde analiz edilmiştir. İntihar etiolojisinde psikolojik, sosyolojik ve genetik birçok faktör bulunmaktadır. Çalışmamız daha önce yapılan araştırmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, intihar etiolojisinde yer alan psikolojik faktörlerin genetik faktörlerle etkileşim halinde olduğunu destekler niteliktedir. Elde ettiğimiz sonuçlar yapılacak olan diğer adli genetik araştırmalara yol gösterici olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda; medikolegal otopsi yapılan olgularda, beyinden dorsolateral prefrontal korteks (BA9-BA46) lokalizasyonundan doku örneği alınmıştır. Elde edilen bu örneklerde ilk kez beyin dokuda LRRTM4 gen ekspresyonları mRNA ve protein düzeyinde analiz edilmiştir. Özgeçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan ve ölüm orijini intihar olmayan olgulardan oluşan kontrol grubu ile ölüm orijini intihar olan olgulardan oluşan çalışma grubu arasında elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Ayrıca, olguların sosyodemografik özellikleri de incelenerek intihar risk faktörleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, LRRTM4 gen ekspresyonu ile intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. İntihar olgularına ait LRRTM4 ekspresyon düzeyi diğer olgulardan 1,6 kat daha fazla tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgu western blot yöntemi ile de doğrulanmıştır. İntihar olgularına ait protein bant yoğunlukları diğer olgulardan daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan olgular cinsiyet açısından dengeli bir dağılım göstermediği için LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamızda yer alan olgularda baskın cinsiyetin erkek olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmamızda, LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile psikiyatrik bozukluklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çünkü, çalışmamızda yer alan intihar olguları psikiyatrik öykülerine göre dengeli ve yeterli bir dağılım göstermediği için alt gruplara ayrılamamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu olgularında LRRTM4 düzeyi ile beyin ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin çalışma grubunda olmadığı anlaşılmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda böyle bir veriye rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, intihar olgularında LRRTM4 protein yoğunluk değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin kontrol grubunda olmadığı görülmüştür. Literatürde yapılan araştırmalarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, kontrol grubunda LRRTM4 ekspresyon düzeyi ile vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcut olduğu, bu ilişkinin çalışma grubunda olmadığı tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda

böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Genetik bulgular ile sosyodemografik bulgular birlikte değerlendirildiğinde; çocuk sahibi olan intihar olgularında LRRTM4 ekspresyon düzeyi daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, psikiyatrik hastalık öyküsü ile sigara kullanma alışkanlığı arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Psikiyatrik bozukluk tanılı olguların yüksek oranda sigara kullandığı görülmüştür. Madde kullanım alışkanlıkları ile LRRTM4 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki analiz edildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Çünkü, çalışmamızda yer alan olgular sigara, alkol ve uyarıcı/uyuşturucu madde kullanımı açısından yeterli ve dengeli bir dağılım göstermemektedir.

Elde ettiğimiz bulgular artmış LRRTM4 gen ekspresyonunun intihar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İntihar etiyolojisinde altta yatan sinaptik mekanizmaların bütünsel olarak anlaşılabilmesi için LRRTM4'ün çeşitli santral sinir sistemi devrelerinde lokalizasyonunu, işlevini ve etkileşimlerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntihar etiyolojisinde psikososyal faktörlerle birlikte genetik faktörlerin de yer aldığı bilinmektedir. Çalışmamızın, gen ekspresyonunun bireylerde oluşturduğu davranışsal değişikliklerin, psikiyatrik hastalıkların ve intihar davranışı için çevresel risk faktörlerinin de inceleneceği daha geniş örneklem grubunu kapsayan epigenetik çalışmalarla desteklenmesi fayda sağlayacaktır.

İntihar önemli bir halk sağlığı problemidir. İntihar girişiminde bulunmuş ya da bulunma ihtimali yüksek olan bireylere doğru yaklaşım önemlidir. Doğru tedavi protokolleri belirlenmelidir. İntihar girişimi öyküsü var ise adli raporu eksiksiz bir şekilde düzenlenmelidir. İyi bir anamnez ile risk faktörleri tespit edilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Çalışmamızın bu hususta da faydalı olacağını öngörüyoruz. Dokuya spesifik olarak artmış LRRTM4 ekspresyonu saptadığımız intihar olgularının periferik kan örneklerinden de benzer şekilde ekspresyon artışını gösterebilmeyi sonraki çalışma olarak planlamaktayız. Böylece intihar riski taşıyan bireylerde LRRTM4 düzeylerinin belirteç olarak kullanılabileceğini, buna yönelik önlemler alınabileceğini ve adli-tıbbi değerlendirme sürecine olumlu katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü, Mevzuat Bilgi Sistemi web sitesi. Erişim adresi: <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>.
2. World Health Organization (WHO). Suicide worldwide in 2019, Global Health Estimates.
3. Türkiye İstatistik Kurumu resmi web sitesi. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21516>. Erişim tarihi: 06.01.2022.
4. Work grup on suicidal behaviors. Practice guideline for the assesment and treatment of patients with suicidal behaviors. APA. 2010. Available from: <https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practiceguidelines/guidelines/suicide.pdf>.
5. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatria Danubina* 2014;26(2):108-14.
6. Özalp E. İntihar Davranışının Genetiği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009;20(1):85-93.
7. Dutta R, Ball HA, Siribaddana SH, Sumathipala A, Samaraweera S, McGuffin P, et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychol Med* 2017;47(14):2438-2449.
8. Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007;119(15-16):463-75.
9. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord* 2013;15(5):524-41.
10. Heller AS, Johnstone T, Peterson MJ, Kolden GG, Kalin NH, Davidson RJ. Increased prefrontal cortex activity during negative emotion regulation as a predictor of depression symptom severity trajectory over 6 months. *JAMA Psychiatry* 2013;70: 1181–1189.
11. Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Sodhi MS. Sex differences in glutamate receptor gene expression in majör depression and suicide. *Molecular Psychiatry* 2015;20(9):1057-68.

12. Lauren J, Airaksinen MS, Saarma M, Timmusk T. A novel gene family encoding leucine-rich repeat transmembrane proteins differentially expressed in the nervous system. *Genomics* 2003;81(4):411–421.
13. Reichman RD, Gaynor SC, Monson ET, Gaine ME, Parsons MG, Zandi PP, et al. Targeted sequencing of the LRRTM gene family in suicide attempters with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genetics* 2020;183(2):128-139.
14. Hjelmeland H, Hawton K, Nordvik H, Bille-Brahe U, Leo D de, Fekete S, et al. Why People Engage in Parasuicide: A Cross-Cultural Study of Intentions. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 2002;32(4):380-93.
15. Bostwick JM, Pabbati C, Geske JR, McKean AJ. Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *Am J Psychiatry* 2016;173(11):1094-1100.
16. Türk Dil Kurumu resmi web sitesi. Erişim adresi: http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_bts&view=bts Erişim tarihi: 31.05.2022.
17. Arsel, Cemil Onur. İntihar Olasılığı ve Cinsiyet: İletişim Becerileri, Cinsiyet Rollerini, Sosyal Destek ve Umutsuzluk Açısından Bir Değerlendirme. 2010.
18. Ucan O. Türkiye’de İntiharı Konu Alan Yayınlar Üzerine Bir Bibliyografya Çalışması. *Kriz Dergisi* 2005;15-26(13).
19. Shneidman ES. Definition of suicide. New York: Wiley; 1985. 256 p.
20. Freud, S. Yas ve melankoli. *Kriz Dergisi* 1993;1.2:98-103.
21. Adler A. Psikolojik aktivite. İstanbul, Say Yayınları 1997;315-321.
22. Durkheim E İntihar. İstanbul, Pozitif Yayınları 2013:23-68.
23. Goodfellow B, Kölves K, de Leo D. Contemporary Nomenclatures of Suicidal Behaviors: A Systematic Literature Review. *Suicide Life Threat Behav.* 2018;48(3):353-366.
24. Celal O. İntihar (Özkıyım) Tanım-Kuram-Sağaltım. İzmir Bornova. İzmir Psikiyatri Derneği 1995.
25. World Health Organization (WHO). Preventing suicide: A global imperative. World Health Organization 2014.

26. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı (DSM-5). 2013.
27. Bulut, E.R., Küçük, H., Bulut, N.S. İntiharın Kısa Tarihçesinden Sebep ve Yöntemlerine Genel Bir Bakış. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2012;34:128-137 s.
28. Tümer G, Küçük A, Küçük M. A. İntihar İç: Tümer G. Editör Dinler Tarihi. Berikan Yayınevi İstanbul 2009.s.645.
29. İçli, T G. Kriminoloji. İç: İçli TG. Editör. İntihar. Ankara. Seçkin Yayınevi (Genişletilmiş 8. Baskı);2013.s.350.
30. Sadock BJ, Sadock VA. Özkıyım, saldırganlık ve diğer psikiyatrik aciller (Çeviri: A. Bozkurt). Kaplan&Sadock's klinik psikiyatri el kitabı. Ankara: Güneş Kitapevleri 2009.s.289-304.
31. Yoshimasu K, Kiyohara C, Miyashita K. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. Environ Health Prev Med 2008;13:243–56.
32. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, Wisniewski SR, Allen MH, Miklowitz DJ, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. Bipolar Disord 2006;8:566–75.
33. Nordentoft M, Madsen T, Fedyszyn I. Suicidal behavior and mortality in first-episode psychosis. J Nerv Ment Dis 2015;203:387- 92.
34. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Archives of general psychiatry 2005;62:247-253.
35. Shad MU, Keshavan MS. Neurobiology of insight deficits in schizophrenia: An fMRI study Schizophrenia Research 2015;165(2-3):220- 6.
36. Hawton K, Van Heeringen K. Suicide. Lancet 2009;373:1372-81.
37. World Health Organization (WHO). Management of Substance Abuse Unit. Global status report on alcohol and health. Luxembourg, WHO Press. 2014;11-13.
38. Ögel K. Madde kullanımı ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar -İntihar ve madde kullanımı, Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları: Tanı, Tedavi ve Önleme. İstanbul Yeniden Yayınları 2010.

39. Schneider, B. Substance use disorders and risk for completed suicide. Archives of suicide research 2009;13:303-316.
40. Roy A, Gonzalez B, Marcus A, Berman J. Serum Cholesterol, Suicidal Behavior and Impulsivity in Cocaine-Dependent Patients. Psychiatry Research 2001;(101):243- 247.
41. Windfuhr K, Kapur N. Suicide and mental illness: a clinical review of 15 years findings from the UK National Confidential Inquiry into Suicide. British Medical Bulletin 2011;100:101- 21.
42. Yalvaç HD, Kaya B, Ünal S. İntihar girişimi ile başvuran bireylerde kişilik bozukluğu ve bazı klinik değişkenler. Anadolu Psikiyatri Derg 2014;15:24-30.
43. Bomyea J, Lang AJ, Craske MG, Chavira D, Sherbourne CD, Rose RD et al. Suicidal ideation and risk factors in primary care patients with anxiety disorders. Psychiatry research 2013;209:60-65.
44. Kutcher S, Chehil S (Çeviri: O. Tankaya). İntihar riskinin ele alınması. Türkiye Sigma Publishing 2009: 1-86.
45. Kuo WH, Gallo JJ, Tien AY. Incidence of suicide ideation and attempts in adults: the 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. Psychological Medicine 2001;31:1181-1191.
46. Värnik P. Suicide in the world. International Journal Of Environmental Research And Public Health 2012;9:760-771.
47. Luoma JB, Pearson JL. Suicide and marital status in the United States, 1991–1996: is widowhood a risk factor?. American Journal of Public Health 2002;92:1518-1522.
48. Yüksel N. İntiharın biyolojisi. Klinik Psikiyatri 2001;2:5-15
49. Niederkrotenthaler T, Fu KW, Yip PS, Fong DY, Stack S, Cheng Q, et al. Changes in suicide rates following media reports on celebrity suicide: a meta-analysis. J Epidemiol Community Health 2012;66:1037–42.
50. Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M, Hepp U, Bopp M, Gutzwiller F et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. Bull World Health Organ 2008;86:726–32.

51. Tang NK, Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factor sand psychological links. *Psychol Med* 2006;36:575–86.
52. Aydın, M, Hacimusalar, Y, Hocaoğlu Ç. Neurobiology of Suicidal Behaviour. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 2019;11(1):1-23.
53. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neurosci* 2003;4:819–828.
54. Leboyer M, Slama F, Siever L, Bellivier F. Suicidal disorders: a nosological entity per se?. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2005;133:3-7.
55. Arango V, Huang Y-y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *Journal of psychiatric research* 2003;37:375-86.
56. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Mann, JJ et al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:14-22.
57. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America* 2000;23:11-25.
58. Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonergic and Noradrenergic Neurobiology of Alcoholic Suicide. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(5 Suppl):57S-69S.
59. Ryding E, Ahnlide JA, Lindström M, Rosén I, Träskman-Bendz L. Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatry Res.* 2006;148(2-3):195-203.
60. Lindström MB, Ryding E, Bosson P, et al. Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(4):295-300.
61. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABAA receptor subunits in frontal cortical brain region. *Journal of Neuroscience* 2004;24:1478-85.

62. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 25;102(43):15653-8.
63. Zhu H, Karolewicz B, Nail E, et al. Normal [3H] flunitrazepam binding to GABAA receptors in the locus coeruleus in major depression and suicide. *Brain Res*. 2006; 13;1125(1):138-46.
64. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of general psychiatry* 2003;60:804-15.
65. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res* 2005;136(1):29–37.
66. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Annals of Medicine* 2010;42(2):87-96.
67. Ulutin T. İnsan genom projesi. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu 12-13 Mart 2005;70-72.
68. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet - Semin Med Genet* 2005;133(1):13–24.
69. Glowinski AL, Bucholz KK, Nelson EC, Fu Q, Madden PAF, Reich W, et al. Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(11):1300–7.
70. Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J affect disord* 2001;66(1):71–4.
71. Von Borczyskowski A, Lindblad F, Vinnerljung B, Reintjes R, Hjern A. Familial factors and suicide: an adoption study in a Swedish National Cohort *Psychological medicine*. 2011;41(4):749-58.
72. Brent DA, Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31(2):157–77.
73. Egeland JA, Sussex JN. Suicide and Family Loading for Affective Disorders *JAMA* 1985;254(7):915-91874.

74. Güleç C, Köroğlu E, Şenol S. Psikiyatri temel kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 200775.
75. Rostila M, Saarela J, Kawachi I. Suicide following the death of a sibling: A nationwide follow-up study from Sweden. *BMJ Open* 2013;3(4):1–6.
76. Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, et al. Familial pathways to early-onset suicide attempt: Risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9):801–7.
77. Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH. A Family Study of Suicide. *Prevention and Treatment of Affective Disorders*. Schou M (Editor). Academic Press 1979:278-287.
78. Brezo J, Barker ED, Paris J, Hébert M, Vitaro F, Tremblay RE, et al. Childhood trajectories of anxiousness and disruptiveness as predictors of suicide attempts. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(11):1015–21.
79. Khadrawyb YA, Ezza HSA. Glutamate Excitotoxicity and Neurodegeneration. *Journal of Molecular and Genetic Medicine* 2014,08, 04, 8-11.
80. Hamberger A, Nystrom B. Extra- and intracellular amino acids in the hippocampus during development of hepatic encephalopathy. *Neurochem Res* 1984; 9(9):1181-92.
81. Herzog E, Bellenchi GC, Gras C, Bernard V, Ravassard P, Bedet C, et al. The existence of a second vesicular glutamate transporter specifies subpopulations of glutamatergic neurons. *J Neurosci* 2001;21:22.
82. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 2005,179,4-29,1.
83. Yelamanchi SD, Jayaram S, Thomas JK, Gundimeda S, Khan AA, Singhal A, et al. A pathway map of glutamate metabolism. *J Cell Commun Signal* 2016;10(1):69–75.
84. Heath PR, Shaw PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 26(4):438-58.

85. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci* 2013; 14:383–400.
86. Furukawa T, Hoshino S, Kobayashi S, Asakura T, Takahashi M, Atsumi T, et al. The glutamate AMPA receptor antagonist, YM872, attenuates cortical tissue loss, regional cerebral edema, and neurological motor deficits after experimental brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma* 2003;20:269-278.
87. Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Türkçe 8. Baskı. Cilt 1 sf: 60-71.
88. Perdahlı N, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:312-321.
89. Balu DT. The NMDA receptor and schizophrenia: From pathophysiology to treatment. *Adv. Pharmacol* 2016;76:351–382.
90. Yao Y, Belcher J, Berger AJ, Mayer ML, Lau AY. Conformational analysis of NMDA receptor GluN1, GluN2, and GluN3 ligand-binding domains reveals subtype-specific characteristics. *Structure* 2013;21:1788–1799.
91. Danbolt, N.C. Glutamate uptake. *Prog.Neurobiol* 2001; 65(1):1-105.
92. Rimmele TS, Rosenberg PA. GLT-1: The elusive presynaptic glutamate transporter. *Neurochemistry International* 2016; 98:19-28.
93. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *The American Journal of Psychiatry's* 2010;167(11):1305-20.
94. Vastag B. Decade of work shows depression in physical. *JAMA* 2002;287(14): 1787-1788.
95. Smoller JW. The genetics of stress-Related disorders: PTSD, depression, anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(1):297-319.
96. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2019; 24(7):952-964.
97. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007;62:1310–1316.

98. Bleakman D, Alt A, Witkin JM. AMPA receptors in the therapeutic management of depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6(2):117-26.
99. Del Arco A, Mora F. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90(2):226-35.
100. Karolewicz B, Cetin M, Aricioglu F. Beyond the glutamate NMDA receptor in major depressive disorder: The mTOR signaling pathway. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011;21.
101. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4):351-4.
102. Milak MS, Rashid R, Dong Z, Kegeles LS, Grunebaum MF, Ogden RT, et al. Assessment of relationship of ketamine dose with magnetic resonance spectroscopy of glx and GABA responses in adults with major depression: a Randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(8):e2013211.
103. Kokane SS, Armant RJ, Bolaños-Guzmán CA, Perrotti LI. Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant. *Behavioural brain research* 2020; 384:112548.
104. Banov MD, Young JR, Dunn T, Szabo ST. Efficacy and safety of ketamine in the management of anxiety and anxiety spectrum disorders: a review of the literature. *CNS Spectrums* 2019;25:331–42.
105. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: a pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord* 2017;19:176–83.
106. Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):392-9107.
107. Feusner JD, Kerwin L, Saxena S, Bystritsky A. Differential efficacy of memantine for obsessive-compulsive disorder vs. generalized anxiety disorder: An open-label trial. *Psychopharmacol Bull* 2009;42(1):81-93.

108. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162(12):2379-81.
109. Zhang C, Marek GJ. Group III metabotropic glutamate receptor agonists selectively suppress excitatory synaptic currents in the rat prefrontal cortex induced by 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2007;320(1):437-47.
110. Averill LA, Abdallah CG, Fenton LR, Fasula MK, Jiang L, Rothman DL, et al. Early life stress and glutamate neurotransmission in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;35:71–80.
111. Fendt M. Expression and conditioned inhibition of fear-potentiated startle after stimulation and blockade of AMPA/Kainate and GABA(A) receptors in the dorsal periaqueductal gray. *Brain Res* 2000;880(1-2):1-10.
112. Rincon-Cortes M, Grace AA. Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. *Behav. Brain Res* 2020;379:112367.
113. Ren H, Fabbri C, Uher R, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N, et al. Genes associated with anhedonia: a new analysis in a large clinical trial (GENDEP). *Transl Psychiatry* 2018;8(1):150.
114. Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI, Ferguson A, Strawbridge RJ, Lyall DM, et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Transl. Psychiatry* 2019; 9(1):327.
115. Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R, Shankar SK. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2489–96.
116. Yang ZY, Quan H, Peng ZL, Zhong Y, Tan ZJ, Gong QY. Proton magnetic resonance spectroscopy revealed differences in the glutamate + glutamine/creatine ratio of the anterior cingulate cortex between healthy and pediatric post-traumatic stress disorder patients diagnosed after 2008 wenchuan earthquake. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:782–90.

117. Kwon JS, Joo YH, Nam HJ, Lim M, Cho EY, Jung MH, et al. Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1233– 41.
118. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 2009;15:384–92.
119. Istin M, Thiriet N, Solinas M. Behavioral flexibility predicts increased ability to resist excessive methamphetamine self-administration. *Addiction biology* 2017;22(4):958–66.
120. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2019; 92:109-117.
121. Smucny J, Dienel SJ, Lewis DA, Carter CS. Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 2002; 47(1):292-308.
122. Catts VS, Derminio DS, Hahn CG, Weickert CS. Postsynaptic density levels of the NMDA receptor NR1 subunit and PSD-95 protein in prefrontal cortex from people with schizophrenia. *NPJ Schizophr* 2015; 28;1:15037.
123. Merritt K, Mcguire PK, Egerton A, Investigators HMIS, Aleman A. Association of age, antipsychotic medication, and symptom severity in schizophrenia with proton magnetic resonance spectroscopy brain glutamate level: a Mega-analysis of individual participant-Level data. *JAMA Psychiatry* 2021;78(6):667-681.
124. Labrie V, Wong AH, Roder JC. Contributions of the D-serine pathway to schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62(3):1484-503.
125. Kantrowitz JT. Targeting Serotonin 5-HT_{2A} Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS Drugs* 2020; 34:947-959.
126. Magri C, Gardella R, Valsecchi P, Barlati SD, Guizzetti L, Imperadori L, et al. Study on GRIA2, GRIA3 and GRIA4 genes highlights a positive association

- between schizophrenia and GRIA3 in female patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(6):745–53.
127. Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia. *Behav. Brain Funct* 2012;8:2.
 128. Bauer D, Gupta D, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE. Abnormal expression of glutamate transporter and transporter interacting molecules in prefrontal cortex in elderly patients with schizophrenia. *Schizophr. Res* 2008;104(1-3):108-20.
 129. Matute C, Melone M, Vallejo-Illarramendi A, Conti F. Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Glia* 2005; 49(3):451-5.
 130. Shan D, Lucas EK, Drummond JB, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE. Abnormal expression of glutamate transporters in temporal lobe areas in elderly patients with schizophrenia. *Schizophr. Res* 2013;144(1-3):1-8.
 131. Galehdari H, Pooryasin A, Foroughmand A, Daneshmand S, Saadat M. Association between the G1001C Polymorphism in the GRIN1 Gene Promoter and schizophrenia in the Iranian population. *J. Mol. Neurosci* 2009;38(2):178-81.
 132. Tang J, Chen X, Xu X, Wu R, Zhao J, Hu Z, et al. Significant linkage and association between a functional (GT)_n polymorphism in promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene (GRIN2A) and schizophrenia. *Neurosci. Lett* 2006; 409(1):80-2.
 133. Martucci L, Wong AH, De Luca V, Likhodi O, Wong GW, King N, et al. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr. Res* 2006; 84(2-3):214-21.
 134. Djurovic S, Kahler AK, Kulle B, Jonsson EG, Agartz I, Le Hellard S, et al. A possible association between schizophrenia and GRIK3 polymorphisms in a multicenter sample of Scandinavian origin (SCOPE). *Schizophr. Res* 2009; 107(2-3):242-8.

135. Weickert CS, Fung SJ, Catts VS, Schofield PR, Allen KM, Moore LT, et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2013;18(11):1185-92.
136. Myles-Worsley M, Tiobech J, Browning SR, Korn J, Goodman S, Gentile K, et al. Deletion at the SLC1A1 glutamate transporter gene co-segregates with schizophrenia and bipolar schizoaffective disorder in a 5-generation family. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162B(2):87–95.
137. de Wit J, Ghosh A. Control of neural circuit formation by leucine-rich repeat proteins. *Trends Neurosci* 2014;37(10):539–50.
138. Reissner C, Runkel F, Missler M. Neurexins. *Genome Biol* 2013;14(9).
139. Linhoff MW, Laurén J, Cassidy RM, Dobie FA, Takahashi H, Nygaard HB, et al. An unbiased expression screen for synaptogenic proteins identifies the LRRTM protein family as synaptic organizers. *Neuron* 2009; 61(5):734-49.
140. Takahashi H, Arstikaitis P, Prasad T, Bartlett TE, Wang YT, Murphy TH, et al. Postsynaptic TrkC and presynaptic PTP function as a bidirectional excitatory synaptic organizing complex. *Neuron* 2011; 69(2):287-303.
141. Takahashi H, Craig AM. Protein tyrosine phosphatases PTPdelta, PTPsigma, and LAR: presynaptic hubs for synapse organization. *Trends Neurosci* 2013; 36(9):522-34.
142. Nam J, Mah W, Kim E. The SALM/Lrfr family of leucine-rich repeat-containing cell adhesion molecules. *Semin. Cell Dev. Biol* 2011;22(5):492-8.
143. Ng ACY, Eisenberg JM, Heath RJW, Huett A, Robinson CM, Nau GJ, et al. Human leucine-rich repeat proteins: a genome-wide bioinformatic categorization and functional analysis in innate immunity. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108 Suppl 1(Suppl 1):4631-8.
144. Kobe B, Kajava AV. The leucine-rich repeat as a protein recognition motif. *Curr Opin Struct Biol* 2001;11(6):725–32.
145. Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, Otsuki T, Sugiyama T, Irie R, et al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs. *Nat Genet.* 2004;36(1):40–5.
146. Uvarov P, Kajander T, Airaksinen MS. Origin and loss of nested LRRTM/ α -catenin genes during vertebrate evolution. *PLoS One* 2014;9(2).

147. Kask M, Pruunsild P, Timmusk T. Bidirectional transcription from human LRRTM2/CTNNA1 and LRRTM1/CTNNA2 gene loci leads to expression of N-terminally truncated CTNNA1 and CTNNA2 isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;411(1):56–61.
148. Francks C, Maegawa S, Laurén J, Abrahams BS, Velayos-Baeza A, Medland SE, et al. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12(12):1129–39.
149. Siddiqui TJ, Tari PK, Connor SA, Zhang P, Dobie FA, She K, et al. An LRRTM4-HSPG complex mediates excitatory synapse development on dentate gyrus granule cells. *Neuron* 2013;79(4):680–95.
150. de Wit J, Sylwestrak E, O’Sullivan ML, Otto S, Tiglio K, Savas JN, et al. LRRTM2 interacts with Neurexin1 and regulates excitatory synapse formation. *Neuron* 2009;64(6):799–806.
151. Um JW, Choi TY, Kang H, Cho YS, Choi G, Uvarov P, et al. LRRTM3 Regulates Excitatory Synapse Development through Alternative Splicing and Neurexin Binding. *Cell Rep* 2016;14(4):808–22.
152. Siddiqui TJ, Pancaroglu R, Kang Y, Rooyakkers A, Craig AM. LRRTMs and neuroligins bind neurexins with a differential code to cooperate in glutamate synapse development. *J Neurosci* 2010; 30(22):7495–506.
153. Elias GM, Funke L, Stein V, Grant SG, Brecht DS, Nicoll RA. Synapse-specific and developmentally regulated targeting of AMPA receptors by a family of MAGUK scaffolding proteins. *Neuron* 2006;52(2):307–20.
154. Nicoll RA, Tomita S, Brecht DS. Auxiliary subunits assist AMPA-type glutamate receptors. *Science* 2006;311:1253–1256.
155. Soler-Llavina GJ, Arstikaitis P, Morishita W, Ahmad M, Südhof TC, Malenka RC. Leucine-rich repeat transmembrane proteins are essential for maintenance of long-term potentiation. *Neuron* 2013;79(3):439–46.
156. Roppongi RT, Karimi B, Siddiqui TJ. Role of LRRTMs in synapse development and plasticity. *Neurosci Res* 2017;116:18–28.

157. Roppongi RT, Dhume SH, Padmanabhan N, Silwal P, Zahra N, Karimi B, et al. LRRTMs Organize Synapses through Differential Engagement of Neurexin and PTP σ . *Neuron* 2020;106(1):108-125.e12.
158. Montoliu-Gaya L, Tietze D, Kaminski D, Mirgorodskaya E, Tietze AA, Sterky FH. CA10 regulates neurexin heparan sulfate addition via a direct binding in the secretory pathway. *EMBO Rep* 2021;22(4).
159. Takashima N, Odaka YS, Sakoori K, Akagi T, Hashikawa T, Morimura N, et al. Impaired Cognitive Function and Altered Hippocampal Synapse Morphology in Mice Lacking *Lrrtm1*, a Gene Associated with Schizophrenia. *PLoS ONE* 2011;6(7):22716.
160. Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A quantitative review of the profile and time course of symptom change in schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 2012;;26(9):1175–84.
161. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*. 2011;72(6):951–63.
162. Kleffmann W, Zink AM, Lee JA, Senderek J, Mangold E, Moog U, et al. 5q31 Microdeletions: Definition of a Critical Region and Analysis of LRRTM2, a Candidate Gene for Intellectual Disability. *Mol Syndromol* 2012;3(2):68–75.
163. Lincoln S, Allen M, Cox CL, Walker LP, Malphrus K, Qiu Y, et al. LRRTM3 interacts with APP and BACE1 and has variants associating with late-onset Alzheimer's disease (LOAD). *PLoS One* 2013;8(6).
164. Potkin SG, Turner JA, Guffanti G, Lakatos A, Fallon JH, Nguyen DD, et al. A genome-wide association study of schizophrenia using brain activation as a quantitative phenotype. *Schizophr Bull* 2009;35(1):96–108.
165. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;52(1):139–53.
166. Tost H, Callicott JH, Rasetti R, Vakkalanka R, Mattay VS, Weinberger DR, et al. Effects of neuregulin 3 genotype on human prefrontal cortex physiology. *J Neurosci* 2014;34:1051-1056.

167. Bálint L, Osváth P, Rihmer Z, Döme P. Associations between marital and educational status and risk of completed suicide in Hungary. *J Affect Disord* 2016;190:777–83.
168. Lantos T, McNally RJQ, Nyári TA. Patterns of suicide deaths in Hungary between 1995 and 2017. *SSM Popul Health* 2021;16:100958.
169. Patel V, Ramasundarahettige C, Vijayakumar L, Thakur JS, Gajalakshmi V, Gururaj G, et al. Suicide mortality in India: a nationally representative survey *Lancet* 2012;379(9834):2343-51.
170. Çatak B, Öner C, Baştürk S, Karaali O, Oğuz G, Özbek R. İkinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşları acil servislerine intihar girişimi nedeniyle yapılan başvuruların değerlendirilmesi. *Nobel Med* 2015;11:37-42.
171. McClure GMG. Changes in suicide in England and Wales, 1960-1997. *Br J Psychiatry* 2000;176:64–7.
172. Cilovic-Lagarija S, Hasanica N, Musa S, Peek-Asa C. Trends in Suicide Mortality in the Federation of Bosnia and Herzegovina - 2010-2020. *Med Arch* 2021;75(4):302–6.
173. Sengül CB, Serinken M, Sengül C, Bozkurt S, Korkmaz A. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeniyle Başvurusu Ardından Psikiyatri Polikliniğinde Değerlendirilen Olguların Sosyodemografik Verileri. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2008;8(3):127-131.
174. Devries K, Watts C, Yoshihama M, Kiss L, Schraiber LB, Deyessa N, et al. Violence against women is strongly associated with suicide attempts: evidence from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence against women. *Soc Sci Med* 2011;73(1):79–86.
175. World Health Organization (WHO). Preventing suicide: a global imperative. WHO Press. Luxemburg. 2019:14-46.
176. Gür Akgöl ST. Uzmanlık Tezi Araştırması. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeni ile Yapılan Başvuruların Demografik ve Klinik Özellikleri. Erzurum, 2012.
177. Nordt C, Warnke I, Seifritz E, Kawohl W. Modelling suicide and unemployment: A longitudinal analysis covering 63 countries, 2000–2011. *Lancet Psychiatry* 2015;2,239–245.

178. Schmaal L, Van Harmelen AL, Chatzi V, Lippard ETC, Toenders YJ, Averill LA, et al. Imaging suicidal thoughts and behaviors: A comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Mol. Psychiatry* 2020; 25(2):408-427.
179. Li X, Mu F, Liu D, Zhu J, Yue S, Liu M, et al. Predictors of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death among people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord* 2022;302:332–51.
180. Lasota D, Al-Wathinani A, Krajewski P, Mirowska-Guzel D, Goniewicz K, Hertelendy AJ, et al. Alcohol and the risk of railway suicide. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17(19):7003.
181. Lynch FL, Peterson EL, Lu CY, Hu Y, Rossom RC, Waitzfelder BE, et al. Substance use disorders and risk of suicide in a general US population: A case control study. *Addict. Sci. Clin. Pr* 2020;15(1):14.
182. Zhornitsky S, Le TM, Dhingra I, Adkinson BD, Potvin S, et al. Interpersonal risk factors for suicide in cocaine dependence: Association with self-esteem, personality traits, and childhood abuse. *Suicide Life-Threat. Behav* 2020;50(4):867-883.
183. Masferrer L, Caparrós B. Risk of suicide and dysfunctional patterns of personality among bereaved substance users. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14(3):316.
184. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13(2):153–60.
185. Hesse M, Thylstrup B, Seid AK, Skogen JC. Suicide among people treated for drug use disorders: a Danish national record-linkage study. *BMC Public Health* 2020;20(1).
186. Evins AE, Korhonen T, Kinnunen TH, et al. Prospective association between tobacco smoking and death by suicide: a competing risks hazard analysis in a large twin cohort with a 35-year follow-up. *Psychol Med.* 2017;47:2143-2154.
187. Swann AC, Graham DP, Wilkinson AV, Kosten TR. Nicotine Inhalation and Suicide: Clinical Correlates and Behavioral Mechanisms. *Am J Addict* 2021;30(4):316–29.

188. Malone KN, Waternaux C, Haas GL, et al. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2003;60:773-779.
189. Tobore O. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: the relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. *J Adolesc* 2019;76:202-209.
190. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1691-1715.
191. Picciotto MR, Corrigall WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci* 2002; 22:3338-3341.
192. Gurpegui M, Martinez-Ortega JM, Jurado D, Aguilar MC, Diaz FJ, de Leon J. Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study. *Compr Psychiatry* 2007; 48:186-191.
193. Jiménez-Treviño L, Velasco Á, Rodríguez-Revuelta J, et al. Factors associated with tobacco consumption in patients with depression. *Adicciones* 2019;31:298-308.
194. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA* 2005;293 (20):2487-95.
195. Diaconu G, Turecki G. Family History of Suicidal Behavior Predicts Impulsive/Aggressive Behavior Levels in Psychiatric Outpatients. *Journal of Affective Disorders* 2009;113(1-2):172-178.
196. Nakagawa M, Kawanishi C, Yamada T, Iwamoto Y, Sato R, Hasegawa H, et al. Characteristics of Suicide Attempters with Family History of Suicide Attempt: a Retrospective Chart Review. *BMC Psychiatry* 2009;9:32.
197. Fergusson DM, Beautrais AL, Horwood LJ. Vulnerability and resiliency to suicidal behaviours in young people. *Psychol Med* 2003;33:61-73.
198. Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, Okazaki S, Momozawa Y, Kamatani Y, et al. Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed

- suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:2119–24.
199. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski MA, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic association studies of suicidal behavior: a review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Front Psychiatry* 2016;7:158.
 200. Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of suicide attempt behavior: Towards biological model of risk. *Curr. Psychiatry. Rep* 2017;19(6):31.
 201. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, Esterlis I, Sanacora G, Krystal JH. Ketamine's Mechanism Of Action: A Path To Rapid-Acting Antidepressants. *Depress Anxiety* 2016;33(8):689–97.
 202. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533(7604):481–6.
 203. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depress Anxiety* 2020;37(3):224–33.
 204. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, Jancic D, Pirooznia M, Steele J, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry* 2012;17(4):433–44.
 205. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One* 2009;4(8):e6585.
 206. Zhao J, Verwer RWH, Gao SF, Qi XR, Lucassen PJ, Kessels HW, et al. Prefrontal alterations in GABAergic and glutamatergic gene expression in relation to depression and suicide. *J Psychiatr Res* 2018;102:261–74.
 207. Nagy C, Suderman M, Yang J, Szyf M, Mechawar N, Ernst C, et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Mol Psychiatry* 2015;20(3):320–8.
 208. Martinez-Lozada Z, Guillem AM, Robinson MB. Transcriptional Regulation of Glutamate Transporters: From Extracellular Signals to Transcription Factors. *Adv Pharmacol* 2016;76:103–45.

209. Butler AW, Breen G, Tozzi F, Craddock N, Gill M, Korszun A, et al. A genomewide linkage study on suicidality in major depressive disorder confirms evidence for linkage to 2p12. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(8):1465–73.
210. Zubenko GS, Maher BS, Hughes HB, Zubenko WN, Scott Stiffler J, Marazita ML. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, earlyonset, major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129B: 47–54.
211. Hesselbrock V, Dick D, Hesselbrock M, Foroud T, Schuckit M, Edenberg H, et al. The search for genetic risk factors associated with suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:70S–76S.
212. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, Laurent M, Helsen C, Joniau S, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol* 2013;27(12):2028–40.
213. Moghanibashi M, Mohamadynejad P, Rasekhi M, Ghaderi A, Mohammadianpanah M. Polymorphism of estrogen response element in TFF1 gene promoter is associated with an increased susceptibility to gastric cancer. *Gene* 2012;492(1):100–3.
214. Bourdeau V, Deschênes J, Métivier R, Nagai Y, Nguyen D, Bretschneider N, et al. Genome-wide identification of high-affinity estrogen response elements in human and mouse. *Mol Endocrinol* 2004;18(6):1411–27.
215. Tian G, Lai L, Guo H, Lin Y, Butchbach MER, Chang Y, et al. Translational control of glial glutamate transporter EAAT2 expression. *J Biol Chem.* 2007;282(3):1727–37.
216. Bethea CL, Reddy AP. Ovarian steroids increase glutamatergic related gene expression in serotonin neurons of macaques. *Mol Cell Neurosci* 2012;49:251–262.
217. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol. Med* 2003;33(3):395–405.
218. Powers B, Joyce C, Kleinman JE, Hyde TM, Ajilore O, Leow A, et al. Sex differences in the transcription of glutamate transporters in major depression and suicide. *J Affect Disord* 2020;277:244–52.

219. Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45(3):250–65.
220. Zhao J, Verwer RWH, van Wamelen DJ, Qi XR, Gao SF, Lucassen PJ, et al. Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glia glutamate transporters in depression with and without suicide. *J Psychiatr Res*. 2016;82:8–15.
221. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Badell OP, Alayo I, Almenara J, Alonso I, et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Public Health* 2019;64(2):265-283.
222. Harrison R, Munafò M, Davey Smith G, et al. Examining the effect of smoking on suicidal ideation and attempts: triangulation of epidemiological approaches. *Br J Psychiatry* 2020;217:701-707.
223. Pasmán JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, et al. Author Correction: GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nat Neurosci* 2019;22(7):1196.
224. Pawlak J, Miechowicz I, Dmitrzak-Węglarz M, Szczepankiewicz A, Zaremba D, Kapelski P, et al. Are suicide risk factors gender specific? *Psychiatria Polska* 2018;52(1):21.
225. Amiri S, Behnezhad S. Body mass index and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;238:615–25.
226. Perera S, Eisen RB, Dennis BB, Bawor M, Bhatt M, Bhatnagar N, et al. Body Mass Index Is an Important Predictor for Suicide: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2016;46(6):697–736.
227. Klinitzke G, Steinig J, Blüher M, Kersting A, Wagner B. Obesity and suicide risk in adults—a systematic review. *J Affect Disord* 2013;145(3):277–84.
228. Hecht LM, Yeh HH, Braciszewski JM, Miller-Matero LR, Thakrar A, Patel S, et al. Weighing the Association Between BMI Change and Suicide Mortality. *Psychiatr Serv* 2021;72(8):920-5.
229. Can Pahalı. Relation of body mass index and psychiatric disorders. 2018.

230. Dong C, Li WD, Li D, Price RA. Extreme obesity is associated with suicide attempts: results from a family study. In *J Obes* 2006;30,388–390.
231. Jian Z, Yan F, Li Y, McKeown RE. Body mass index and suicidal behaviors: a critical review of epidemiological evidence. *J Aff Disorder* 2013;148(2-3):147-60.
232. Coon H, Darlington TM, DiBlasi E, Callor WB, Ferris E, Fraser A, et al. Genome-wide significant regions in 43 Utah high-risk families implicate multiple genes involved in risk for completed suicide. *Mol Psychiatry* 2020;25:3077–90.
233. Castronovo P, Baccarin M, Ricciardello A, Picinelli C, Tomaiuolo P, Cucinotta F, et al. Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: a systematic review. *Clin Genet* 2020;97:125–37.
234. Lam M, Moslem M, Bryois J, Pronk RJ, Uhlin E, Ellström ID, et al. Single cell analysis of autism patient with bi-allelic NRXN1-alpha deletion reveals skewed fate choice in neural progenitors and impaired neuronal functionality. *Exp Cell Res* 2019;383(1):111469
235. de Wit J, O’Sullivan ML, Savas JN, Condomitti G, Caccese MC, Vennekens KM, et al. Unbiased discovery of glypican as a receptor for LRRTM4 in regulating excitatory synapse development. *Neuron* 2013;79(4):696-711.
236. Higgs BW, Elashoff M, Richman S, Barci B. An online database for brain disease research. *BMC Genomics*. 2006;7:70.
237. William N, Reissner C, Sargent R, Darlington TM, DiBlasi E, Li QS, et al. Neurexin 1 variants as risk factors for suicide death. *Mol Psychiatry* 2021; 26(12):7436-7445.