



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNTİHAR GİRİŞİMİ VE KENDİNE ZARAR VERME
DAVRANIŞI İLE HASTANE ACİLİNE BAŞVURAN YETİŞKİN
BİREYLERDE İNTİHAR NÖROBİYOLOJİSİNDE SORUMLU
OLABİLECEK ADAY BİYOBELİRTEÇLERİN
ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ŞEVVAL ÖZAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADLİ BİLİMLER ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif Sinem Bireller

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Oğuz Polat

İSTANBUL-2026



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNTİHAR GİRİŞİMİ VE KENDİNE ZARAR VERME
DAVRANIŞI İLE HASTANE ACİLİNE BAŞVURAN YETİŞKİN
BİREYLERDE İNTİHAR NÖROBİYOLOJİSİNDE SORUMLU
OLABİLECEK ADAY BİYOBELİRTEÇLERİN
ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ŞEVVAL ÖZAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADLİ BİLİMLER ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif Sinem Bireller

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Oğuz Polat

İSTANBUL-2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

23.01.2026

Zeynep Şevval Özkan

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle, bilgi birikimleri, yönlendirmeleri ve sabırlarıyla araştırmamın her aşamasında bana rehberlik eden tez danışmanlarım Prof. Dr. Elif Sinem Bireller ve Prof. Dr. Oğuz Polat'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik vizyonuma kattıkları değer ve sağladıkları katkılar benim için son derece kıymetlidir. Çalışma kapsamında gerekli biyolojik örneklerin toplanması sürecindeki destekleri için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Uzm. Dr. Saim Pamuk ve Ass. Dr. Buket Coşkun başta olmak üzere tüm ekibe titiz ve özverili çalışmaları nedeniyle teşekkür ederim. Laboratuvar analizlerinin bir kısmını gerçekleştirmeme imkân sağlayan İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü çalışanlarına, başta Prof. Dr. Bedia Çakmakoglu olmak üzere teşekkürlerimi borç bilirim. Deneysel süreçlerde desteğini ve bilgisini esirgemeyen Dr. Göksu Kaşarcı-Kavsara' ya da değerli katkıları için ayrıca teşekkür ederim. Bu akademik yolculuk boyunca beni her koşulda destekleyen, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme sabırları, sevgileri ve güç veren varlıkları için sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca motivasyonumu yüksek tutmamı sağlayan ve her dönemde yanımda olan arkadaşlarıma da minnettarım. Son olarak, bu çalışmada emeği geçen ve adı anılmamış tüm katkı sunanlara teşekkür ederim.

Bu tez, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TYL-2025-2325 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışının Tanımı	6
2.2 Küresel ve Ulusal İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışı Verileri.....	9
2.3 Adli Bilimlerde İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışı.....	12
2.4 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışının Risk Faktörleri	17
2.4.1 Psikiyatrik faktörler	18
2.4.2 Psikososyal faktörler	19
2.4.3 Biyolojik ve genetik faktörler	19
2.4.4 Ekonomik ve çevresel faktörler.....	21
2.4.5 Kültürel ve toplumsal faktörler	22
2.5 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışında Koruyucu Faktörler	24
2.5.1 Psikiyatrik faktörler	24
2.5.2 Psikososyal faktörler	25
2.5.3 Biyolojik ve genetik faktörler	25
2.5.4 Kültürel ve toplumsal faktörler	26
2.6 İntiharın Nörobiyolojisi	27
2.6.1 Merkezi sinir sistemi ve intiharın nörobiyolojik temelleri	29
2.6.2 Nörotransmitter sistemlerin rolü	30
2.6.2.1 Serotonerjik sistem ve intihar ilişkisi	31
2.6.2.2 HPA eksen ve intihar ilişkisi	33
2.6.2.3 Noradrenerjik sistem ve intihar ilişkisi.....	35
2.6.2.4 Dopaminerjik sistem ve intihar ilişkisi.....	37
2.6.2.5 GABAerjik sistem ve intihar ilişkisi.....	39
2.7 Adli Bilimlerde Biyobelirteç Kullanımının Yeri	41
2.7.1 Biyobelirteçlerin intihar araştırmalarındaki önemi	42
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	46

3.1	Çalışma Tasarımı ve Araştırma Ortamı	46
3.2	Çalışma Grupları ve Veri Toplama Süreci	47
3.3	Kullanılan Cihazlar Kimyasallar ve Kitler	48
3.3.1	Cihazlar ve laboratuvar gereçleri	48
3.3.2	Kimyasal malzemeler reaktifler ve kitler	48
3.4	Kan ve Bukkal Sürüntü Örneklerinden RNA İzolasyonu	49
3.4.1	RNA izolasyonunda kullanılan malzemeler ve hazırlık aşaması	50
3.4.2	Kan örneklerinden RNA izolasyonu	51
3.4.2.1	Kan örneklerinin hazırlanması	51
3.4.2.2	DNA ve protein presipitasyonu	51
3.4.2.3	RNA presipitasyonu	51
3.4.2.4	RNA yıkama ve çözündürme	52
3.4.3	Bukkal sürüntü örneklerinden RNA izolasyonu	52
3.4.3.1	Bukkal sürüntü örneklerinin hazırlanması	52
3.4.3.2	DNA ve protein presipitasyonu	53
3.4.3.3	RNA presipitasyonu	53
3.4.3.4	RNA yıkama ve çözündürme	53
3.4.4	Total RNA konsantrasyonunun ve saflığının ölçülmesi	53
3.5	cDNA Sentezi	54
3.6	qRT-PCR Yöntemi ile Gen Ekspresyon Analizi	55
3.7	İstatistiksel Analizler	56
4	BULGULAR	57
4.1	Sosyodemografik Bulgular	57
4.2	qRT-PCR Bulguları	60
4.2.1	Kan ve bukkal sürüntü örneklerinde vaka-kontrol gen ifade düzeylerinin karşılaştırılması	61
4.2.2	Vaka ve kontrol gruplarında aynı bireylerde kan-bukkal sürüntü arasında gen ifade düzeylerinin eşleştirilmiş karşılaştırması	63
4.2.3	Vaka ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri ile kan ve bukkal sürüntü örneklerindeki gen ifade düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	66
5	TARTIŞMA	71
6	SONUÇ	80
7	KAYNAKLAR	82
8	EKLER	96
	EK 1 Etik Kurul Kararı	96
	EK 2 Acil Servis Ünitesi İntihar Girişimleri Kayıt Formu	98
	EK 3 Aydınlatılmış Onam Formu	99
9	ÖZGEÇMİŞ	100

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACC	Anterior Singulat Korteks
ALB	Albümin
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
Ca	Kalsiyum
Cl	Klorür
CRP	C-Reaktif Protein
cDNA	Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRD2	Dopamin Reseptörü D2
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
dNTP	Deoksiribonükleotid Trifosfat
EOS	Eozinofil
GABBR2	Gama-Aminobütirik Asit B Reseptörü 2
GABRA2	Gama-Aminobütirik Asit A Reseptörü Alfa-2 Alt Birimi
GAPDH	Gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrogenaz
GGT	Glutamil Transferaz
GLU	Glikoz
Hb	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
HPA	Hipotalamo-Hipofizer Adrenal Eksen
K	Potasyum
KZVD	Kendine Zarar Verme Davranışı
LYM	Lenfosit
MAOA	Monoamin Oksidaz A
MDMA	3,4-Metilendioksi-metamfetamin
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NA	Sodyum

NR3C1	Glukokortikoid Reseptörü
NR3C2	Mineralokortikoid Reseptörü
PBS	Fosfat Tamponlu Salin (Çözelti)
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMI	Postmortem İnterval
PS/PG	Fosfat Tamponlu Salin /Propilen Glikol
RNA	Ribonükleik Asit
TRIzol	Ribonükleik Asit İzolasyon Reaktifi
SLC6A3	Sodyum-Bağımlı Dopamin Taşıyıcısı
SLC6A4	Sodyum-Bağımlı Serotonin Taşıyıcısı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TPH	Triptofan Hidroksilaz
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
T.BIL	Total Bilirubin
UA	Ürik Asit
URE	Üre
WBC	Beyaz Kan Hücresi Sayısı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İntihar davranışının sınıflandırılması.....	7
Şekil 2. Türkiye’ de yıllara göre intihar sayısı ve nüfusa oranı dağılımı.....	11
Şekil 3. İntihar risk faktörleri	17
Şekil 4. İntiharın yaşam boyu modeli	20
Şekil 5. İntihar koruyucu faktörleri.....	24
Şekil 6. İntiharın nörobiyolojisini oluşturan faktörler	27
Şekil 7. Depresyon ve intihar davranışı ile ilişkili beyin bölgeleri.....	29
Şekil 8. Nörotransmitter sistemler.....	31
Şekil 9. Serotonerjik yollar.....	32
Şekil 10. HPA eksen ve intihar	34
Şekil 11. Noradrenerjik sistem ve intihar.....	36
Şekil 12. Dopaminerjik sistem ve intihar ilişkisi	38
Şekil 13. GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerin intihar ile ilişkisi	40
Şekil 14. İntihar araştırmalarında kullanılan biyobelirteçler.....	43
Şekil 15. Çalışmada uygulanan moleküler analiz basamaklarının genel iş akışı.....	49
Şekil 16. Bukkal sürüntü ve kan örneklerinden RNA izolasyonuna ait iş akışı	50

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. cDNA PCR reaksiyon bileşenleri içeriği (örnek başına)	54
Tablo 2. cDNA sentezi için sıcaklık-süre protokolü.....	54
Tablo 3. qRT PCR için kullanılan primer dizileri ve T _m sıcaklıkları.....	55
Tablo 4. qRT-PCR reaksiyon protokolü	56
Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik veriler	57
Tablo 6. Vaka grubuna ait çalışma durumu verileri.....	58
Tablo 7. Vaka grubunda intihar girişimi yöntemi dağılımı.....	58
Tablo 8. Vaka grubunda intihar girişimi sayısı dağılımı.....	59
Tablo 9. Vaka ve kontrol grubuna göre klinik özelliklerin dağılımı.....	59
Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarında alkol, sigara ve madde kullanımı dağılımı...	60
Tablo 11. Vaka ve kontrol grupları arasında kan örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 12. Vaka ve kontrol grupları arasında bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması	62
Tablo 13. Vaka ve kontrol gruplarında kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin eşleşmiş karşılaştırılması	63
Tablo 14. Vaka grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması	67
Tablo 15. Kontrol grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması	68

ÖZET

İntihar Girişimi ve Kendine Zarar Verme Davranışı ile Hastane Aciline Başvuran Yetişkin Bireylerde İntihar Nörobiyolojisinde Sorumlu Olabilecek Aday Biyobelirteçlerin Araştırılması

İntihar girişimi ve kendine zarar verme davranışı (KZVD), ölümle sonuçlanmasa da sonraki dönemlerde intihar riskini artırabilen; psikososyal stresörler ile stres yanıt sistemleri ve nörotransmitter ağların etkileşimi içinde ortaya çıkan, önlenabilir stratejilerin geliştirilmesi açısından nörodavranışsal mekanizmasının aydınlatılması önem taşıyan çok boyutlu klinik ve adli bir tablodur. Bu tez çalışmasında, HPA eksen, monoaminerjik ağlar ve GABAerjik inhibitör kontrol ile ilişkili SLC6A3, SLC6A4, NR3C1, NR3C2, DRD2, MAOA, GABRA2 ve GABBR2 gen ifadeleri değerlendirilmiştir. Hastane acil servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran vaka grubu (n=69) ile diğer nedenlerle başvuran kontrol grubu (n=72) çalışmaya dahil edilmiştir. Bireylerden alınan kan ve bukkal sürüntü örneklerinden RNA izolasyonu sonrası cDNA sentezi yapılarak gen ekspresyonları qRT-PCR ile analiz edilmiştir. Kan örneklerinde DRD2 ekspresyonu artmış ($p<0,0001$), SLC6A4 ($p<0,0001$) ve NR3C2 ($p<0,0002$) ekspresyonu azalmıştır. Bukkal sürüntü örneklerinde SLC6A3, NR3C1, NR3C2, MAOA, GABRA2 ve GABBR2 ekspresyonları daha düşük bulunmuştur ($p<0,0001$, $p=0,0044$, $p<0,0001$, $p<0,0007$, $p=0,0019$ ve $p=0,0052$). Vaka grubunda kadın cinsiyet, işsizlik ve madde/alkol kullanımı daha sık izlenmiş; albümin-kalsiyum ekseninde bazı genlerle anlamlı korelasyonlar görülmüştür ($p=0,0003$). NR3C2'nin her iki örnek tipinde de azalması, stres yanıtı düzenlenmesindeki bozulmanın periferik düzeyde izlenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, periferik gen ekspresyon örüntüleri intihar fenotipine eşlik eden çok sistemli bir biyolojik sinyale işaret etmekte; bukkal sürüntünün invaziv olmayan tamamlayıcı örnek alternatifi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Klinik kullanılabilirliğin değerlendirilmesi için prospektif, multifaktöriyel çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: İntihar, Kendine zarar verme davranışı, İntihar nörobiyolojisi, Bukkal sürüntü, Kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR)

ABSTRACT

Candidate Neurobiological Biomarkers in Adult Suicide Attempt and Self-Harm Presenting to the Emergency Department

Suicide attempts and self-harm behavior (NSSI), although not fatal, represent a multidimensional clinical and forensic phenomenon that increases subsequent suicide risk through the interaction of psychosocial stressors with stress response systems and neurotransmitter networks, highlighting the importance of elucidating underlying neurobehavioral mechanisms for preventive strategies. In this thesis, the expression levels of SLC6A3, SLC6A4, NR3C1, NR3C2, DRD2, MAOA, GABRA2, and GABBR2, associated with the HPA axis, monoaminergic pathways, and GABAergic inhibitory control, were evaluated. The study included individuals presenting to the emergency department following a suicide attempt (n=69), and a control group presenting for other reasons (n=72). Peripheral blood and buccal swab samples were collected, and gene expression levels were analyzed using qRT-PCR after RNA isolation and cDNA synthesis. In blood samples, DRD2 expression was increased ($p<0.0001$), while SLC6A4 ($p<0.0001$) and NR3C2 ($p<0.0002$) expressions were decreased. In buccal swab samples, SLC6A3, NR3C1, NR3C2, MAOA, GABRA2, and GABBR2 expressions levels were significantly lower ($p<0.0001$, $p=0.0044$, $p<0.0001$, $p<0.0007$, $p=0.0019$, $p=0.0052$). Female sex, unemployment, and alcohol/substance use were more frequent in the case group, and significant correlations were observed between certain genes and the albumin-calcium axis ($p=0.0003$). The consistent reduction of NR3C2 across both sample types suggests that dysregulation of the stress response may be detectable at the peripheral level. Collectively, these findings point to a multisystem biological signal accompanying the suicide phenotype and indicate that buccal swabs may serve as a non-invasive complementary sampling alternative, warranting prospective, multifactorial studies to assess clinical applicability.

Keywords: Suicide attempt, Self-harm behavior, Suicide neurobiology, Buccal swab, Quantitative real-time PCR (qRT-PCR)

1 GİRİŞ VE AMAÇ

İntihar davranışı ve kendine zarar verme davranışı (KZVD), modern psikiyatrinin ve nörobilimin en karmaşık ve çok boyutlu araştırma alanlarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre her yıl yaklaşık 700.000 kişi intihar nedeniyle yaşamını yitirmekte olup intihar ve ölümle sonuçlanmayan kendine zarar verme davranışları hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi ruh sağlığı ve halk sağlığı sorunları oluşturmaktadır (1). KZVD, çoğu zaman intihar niyeti olmaksızın ortaya çıkmakla birlikte ilerleyen süreçte intihar düşüncesi ve girişimi için önemli bir risk belirleyici olarak değerlendirilmektedir (2).

Güncel bilimsel veriler gerek intihar davranışının gerekse KZVD'nin yalnızca psikososyal değişkenlerle açıklanamayacak kadar derin ve karmaşık nörobiyolojik temellere sahip olduğunu giderek daha güçlü bir biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle stres yanıtı, duygu düzenleme süreçleri, dürtüsellik ve karar verme mekanizmaları ile ilişkili nörobiyolojik altyapıya dair bulgular intihar riskinin biyolojik belirteçler üzerinden değerlendirilmesine yönelik araştırmaların önemini belirgin şekilde artırmıştır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, intihar eğilimi olan bireylerde serotonerjik sistemde disfonksiyon, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) ekseninde düzensizlik, nöroinflamasyon, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalma ve prefrontal korteks-limbik sistem bağlantılarında bozulma gibi çok sayıda biyolojik parametrenin kritik rol oynadığını göstermektedir (4).

Adli bilimler açısından bakıldığında ise bir ölümün kaza, cinayet, intihar ya da doğal nedenlerle gerçekleşip gerçekleşmediğini doğru biçimde ayırt etmek hem hukuki hem de bilimsel açıdan temel bir zorunluluktur (5). Bu noktada, özellikle ölümle sonuçlanmayan KZVD ve intihar girişimi olgularının doğru değerlendirilmesi, ileride meydana gelebilecek olası tamamlanmış intihar vakalarının önlenmesi ve şüpheli ölümlerde niyetin geriye dönük yorumlanması açısından önem taşımaktadır. Nörobiyolojik bulguların; olay yeri, otopsi ve toksikolojik verilerle birlikte ele alınması, adli değerlendirmelerde daha bütüncül ve bilimsel temelli bir yaklaşım sunmaktadır.

Bu araştırmanın temel amacı, intihar davranışı ve kendine zarar verme davranışı (KZVD) ile ilişkili nörobiyolojik mekanizmaları inceleyerek intihar riski taşıyan bireylerde ortaya çıkan biyolojik göstergeleri sistematik bir yaklaşımla değerlendirmek ve bu bulguların önleyici risk değerlendirme stratejilerine katkısını ortaya koymaktır. Çalışma, intihar davranışını yalnızca sonuç odaklı değil, riskin biyolojik zeminini yansıtan süreçler bağlamında ele almaktadır.

Bu kapsamda, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne intihar girişimi veya KZVD nedeniyle başvuran yetişkin bireyler ile bu öykülere sahip olmayan kontrol grubu arasında, intihar nörobiyolojisiyle ilişkili ve potansiyel olarak önleyici müdahalelerde kullanılabilecek aday biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda literatürde, duygu durum değişiklikleri, stres yanıtı ve dürtüsellik ile ilişkili olduğu bildirilen serotonerjik sistem (SLC6A3, SLC6A4), hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen (NR3C1, NR3C2), noradrenerjik ve dopaminerjik sistem (DRD2, MAOA) ve GABAerjik sistem (GABRA2, GABBR2) bileşenlerini temsil eden genlerin yer aldığı bir panel oluşturulmuştur. Genlerin ekspresyon düzeylerinin, hem vaka ve kontrol grupları arasında hem de aynı bireye ait kan ve bukkal sürüntü örneklerinden elde edilen veriler üzerinden karşılaştırmalı olarak incelenmesi; bu iki örnekleme yöntemi arasındaki uyumun ve invaziv olmayan yaklaşımların risk temelli biyobelirteç çalışmalarındaki uygulanabilirliğinin ortaya konması hedeflenmiştir.

Ayrıca araştırmada, vaka ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, çalışma durumu ve psikiyatrik tanı gibi sosyodemografik değişkenler ile aday gen ekspresyon düzeyleri ve rutin biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Bu yaklaşım, biyolojik göstergelerin klinik ve sosyodemografik değişkenlerle birlikte değerlendirilmesine olanak tanıyarak, çok boyutlu risk profillerinin oluşturulmasına katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

Son olarak çalışma, adli bilimler perspektifinde nörobiyolojik göstergelerin değerlendirilmesinin; intihar girişimleri, kendine zarar verme öyküsü bulunan olgular ve risk analizleri gibi durumlarda uzmanlara nesnel ve tamamlayıcı bilgi sunma

potansiyelini ortaya koymayı hedeflemektedir. Klinik gözlemler ile biyolojik verilerin bütünleştirilmesi yoluyla hem klinik hem de adli değerlendirmelerde önleyici yaklaşımları destekleyen, kanıta dayalı ve yorum gücü yüksek bir risk analizi çerçevesine katkı sunulması amaçlanmaktadır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışının Tanımı

İntihar, Durkheim' a göre ölümle sonuçlanacağını bilerek gerçekleştirilen ve bireyin bizzat kendisi tarafından başlatılan her türlü davranış olarak tanımlanmaktadır (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise intiharı “kişinin, amacının bilincinde ve ölümcül amaçla kendine zarar vermesi” şeklinde tanımlamaktadır (7).

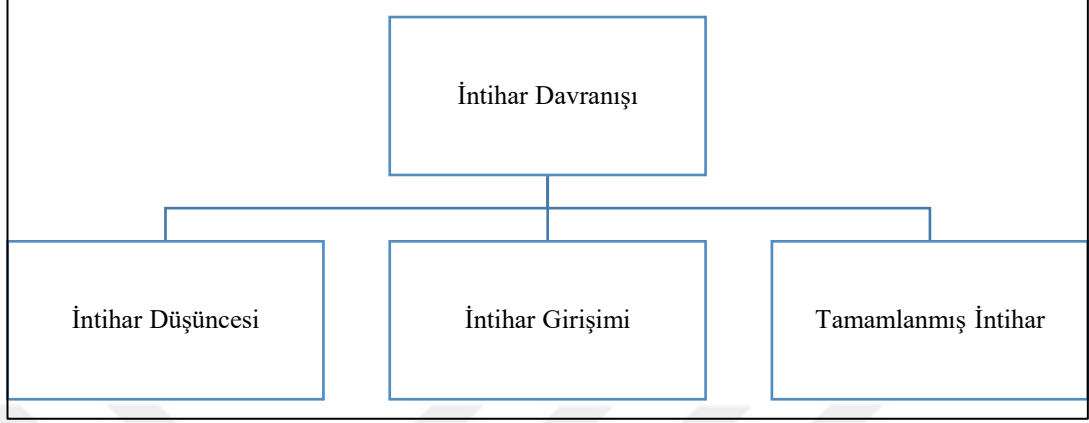
Beck ve diğerlerinin tanımına göre intihar, bireyin dayanılmaz psikolojik acıdan kaçınmak amacıyla yaşamına son verme girişimi olarak ele alınmaktadır (8).

İntihar, adli ve psikososyal literatürde ise kişinin kendisine yönelttiği bir şiddet türü olarak ele alınmakta olup bireyin bedensel ve ruhsal bütünlüğünü kasıtlı biçimde hedef alan davranışlar kapsamında değerlendirilmektedir (5). Literatürde intihar; sosyolojik, klinik, psikolojik ve adli perspektiflerden farklı biçimlerde tanımlansa da ortak payda bireyin bilinçli niyet, kendine yönelmiş davranış ve ölümle sonuçlanma olasılığı çerçevesinde ele alınmasıdır.

İntihar davranışının psikolojik temellerini açıklamaya yönelik önemli modellerden biri, Joiner tarafından geliştirilen İntiharın Kümülatif Modeli' dir. Bu model, bireyin intihar düşünce ve girişimlerini algılayan yük olma, aidiyetsizlik hissi ve edinilmiş kendine zarar verme kapasitesi gibi temel bileşenler üzerinden açıklamaktadır (9). Birey, karşılaştığı sorunlara çözüm üretmediğinde ve çıkış yolu göremediğini düşündüğünde intiharı yaşamdan vazgeçmenin bir yolu olarak görebileceği gibi yaşadığı psikolojik acı, çaresizlik ve umutsuzluğu ifade etmenin bir aracı olarak da benimseyebilmektedir (10).

İntihar davranışı, Amerikan Psikoloji Derneği (APA) tarafından “intihar düşünceleri”, “intihar girişimi” ve “tamamlanmış intihar” olmak üzere üç temel

boyutta sınıflandırılmaktadır (11). Bu sınıflandırma Şekil 1’de şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 1. İntihar davranışının sınıflandırılması

Bu sınıflamaya göre intihar düşüncesi, doğrudan bir psikiyatrik tanı olarak değerlendirilmemekle birlikte, bireyin yaşamına son verme niyetine ilişkin riskli bilişsel ve duygusal süreçlere işaret eden önemli bir göstergedir. Bu aşamada birey henüz kesin bir karar vermemiş olsa da söz konusu düşünceler olası bir intihar davranışının habercisi olabilmektedir. Dolayısıyla bu dönemde uygulanacak erken tanılama ve müdahale yaklaşımları intiharın önlenmesi açısından kritik bir fırsat alanı sunmaktadır (3). İntihar girişimi ise bireyin kendine zarar verme niyetiyle gerçekleştirdiği, yaşamını sonlandırmaya yönelik kesin bir karara ulaşamamış olmakla birlikte ölümle sonuçlanmayan bilinçli ve istemli bir davranış olarak tanımlanmaktadır. Bu yönüyle intihar girişimi hem klinik hem de adli boyutları bulunan bir olgu niteliği taşımaktadır (12). Buna karşılık, tamamlanmış intihar, bireyin kendine zarar verme davranışının ölümle sonuçlanması durumunu ifade etmektedir (12). Bu bağlamda intihar, düşünceden girişime ve tamamlanmış vakalara uzanan dinamik ve süreklilik gösteren bir spektrum olarak ele alınmalı, her aşama için farklılaştırılmış ve etkili müdahale stratejileri geliştirilmelidir.

Kendine zarar verme davranışı (KZVD) ise, kasıtlı bir şekilde bir kez ya da tekrar eden biçimde, yaşama son verme niyeti gütmeyen, doku hasarı ile sonuçlanan kişinin kendi bedenine yönelik gerçekleştirdiği girişim olarak tanımlanmaktadır (13).

Uluslararası Kendine Zarar Vermeyi Araştırma Topluluğu (ISSS), kendine zarar verme davranışını, kişinin intihar amacı olmaksızın kasıtlı olarak vücuduna zarar vermesi olarak tanımlamaktadır. Bu davranışın genellikle duygusal sıkıntıları yönetme stratejisi olarak kullanıldığı ve sosyal faktörlerden de etkilendiği belirtilmektedir (14).

Çocukluk çağı travmaları ile yakından ilişkili olan KZVD belirli psikolojik ve davranışsal özellikler çerçevesinde tanımlanmaktadır. Literatürde bu davranışların ayırt edilmesini sağlayan temel ölçütler; bireyin kendine zarar verme eylemlerini tekrarlayıcı biçimde gerçekleştirmesi, zarar verme öncesinde yoğun bir içsel gerilim yaşaması, davranış sonrasında ise geçici bir rahatlama ve duygusal boşalma hissinin ortaya çıkması olarak öne çıkmaktadır (15). Bununla birlikte bireylerin sosyal çevre tarafından damgalanma ve utanç duyma endişesiyle bu davranışları gizleme eğiliminde oldukları da vurgulanmaktadır.

KVZD, farklı biçimlerde ortaya çıkabilmekte olup bedeni kesme veya yakma, sert cisimlerle kendine vurma, alkol ve madde kullanımı, aşırı yeme, sigara tüketimi ve gerekli farmakolojik tedaviyi reddetme gibi davranışlar en sık bildirilen örnekler arasında yer almaktadır (15). KZVD, bireylerin genellikle duygusal acı veya psikolojik sıkıntıyı hafifletmek amacıyla gerçekleştirdikleri bir davranış olarak ortaya çıkmaktadır (16). Araştırmalar, kendine zarar verme davranışının intihar riskini artırabileceğini ve bu tür davranışların genellikle anksiyete ve depresyon gibi ruhsal rahatsızlıklarla bağlantılı olduğunu göstermektedir (13). Ayrıca, kendine zarar verme eylemi, bireylerin duygusal durumlarını ifade etme veya kontrol altına alma yollarından biri olarak görülebilmektedir.

İntihar ve KZVD, birbiriyle ilişkili ancak farklı kavramlardır. İntihar, bireyin kendi yaşamını sonlandırma niyetiyle gerçekleştirdiği bir eylemken, KZVD genellikle intihar amacı taşımayan, psikolojik sıkıntıya karşı bir başa çıkma mekanizması olarak ortaya çıkan, ölümcül olmayan kendine yönelik yaralanmalardır (17). Ancak, KZVD zamanla intihar girişimlerine dönüşme riski taşıyabilir ve yapılan araştırmalar, bu davranışta bulunan bireylerin ilerleyen süreçte intihar düşünceleri geliştirme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (2,12).

Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen bu iki olgunun anlaşılması, yalnızca mevcut olguların açıklanması açısından değil aynı zamanda risk altındaki bireylerin erken dönemde tanımlanabilmesi, koruyucu ruh sağlığı hizmetlerinin güçlendirilmesi ve etkili, kanıta dayalı müdahale ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir (17).

2.2 Küresel ve Ulusal İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışı Verileri

İntihar ve kendine zarar verme davranışı bireysel ve toplumsal düzeyde önemli sonuçlar doğuran bir sorundur. Konunun çok boyutlu doğasını kavrayabilmek ve etkili önleme stratejileri geliştirebilmek için Dünya ve Türkiye ölçeğindeki verilerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayınladığı rapora göre, her yıl intihar sonucu meydana gelen ölümlerin HIV, sıtma, meme kanseri, savaş ve cinayet gibi nedenlerle meydana gelen ölümlerden daha fazla olduğu ve her 100 ölümden birinin intihar sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir (1). Bununla birlikte 2019 yılı verilerine göre her 40 saniyede bir bireyin intihar nedeniyle öldüğü ve her yıl yaklaşık 700.000 kişinin intihar nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (1). Bu intiharların %77'sinin düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) verileri, Amerika Birleşik Devletleri'nde intihar sonucu gerçekleşen ölümlerde 2000 ve 2022 yılları arasında %35'ten fazla bir artış olduğunu göstermektedir (19). CDC'nin 2021 raporuna göre ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 48.000'den fazla intihar nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir (20)

Avrupa İstatistik Ofisi Eurostat'ın 2021 yılında yayınlamış olduğu rapora göre Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde 2021 yılında AB'de intihar nedeniyle yaklaşık 47.000 ölüm gerçekleşmiştir (21). Önceki yıllara göre son yıllarda intihara bağlı ölümlerde %13 oranında düşüş olduğu gözlemlenmiştir.

KZVD ise dünya genelinde ergenler arasında yaygın görülen bir sorundur. Moloney ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada, MEDLINE ve PsycINFO veri

tabanlarında 1 Ocak 2000 ile 10 Mayıs 2022 tarihleri arasında KZVD gösteren 10-19 yaş aralığındaki ergenlerle ilgili yayımlanmış ingilizce makaleler taranmıştır. Tarama sonucunda Kuzey Amerika ve Avrupa’da kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla KZVD olduğu gözlemlenmiştir. Ancak Asya’da cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (22).

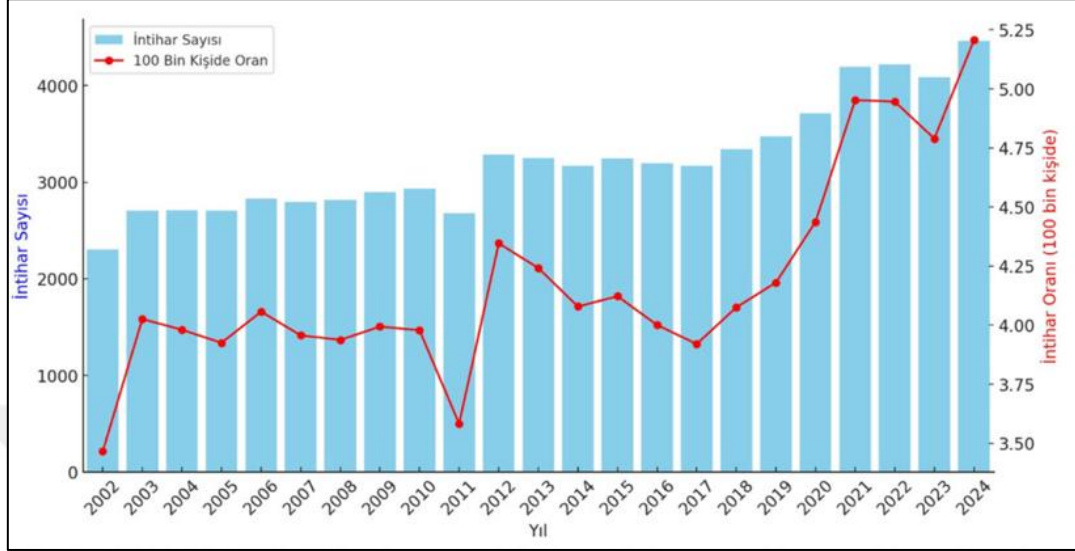
Pandemi döneminde 16 farklı ülkenin verileriyle yapılan bir meta-analize göre, dünya genelinde KZVD prevalansı ortalama %14,6 olarak rapor edilmiştir. Bu oran ergenlerde %22,9 iken yetişkinlerde %11,7 olarak bulunmuştur (23).

Lim ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada, 1989 ile 2018 yılları arasında yayımlanan ilgili makaleler için sistematik bir arama yapılmıştır. 686.672 çocuk ve ergeni kapsayan 1989-2018 yılları arasında yayımlanan makalelerin kapsamlı bir meta-analiz çalışması kapsamında hayat boyu KZVD yaygınlığı %22,1 (GA: %95, %16,9-%28,4) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte 12 aylık yaygınlığı ise %19,5 (GA: %95, %13,3- 27,6) olarak bulunmuştur (24).

10-24 yaş arası gençlerde dünya genelinde kendine zarar vermenin araştırıldığı bir çalışmada, 1990-2021 yılları arasında genel olarak azaldığı saptanmıştır. Ancak 2021 yılında yaşla birlikte yükün arttığı, özellikle 20-24 yaş grubunda daha yüksek prevalans oranlarının bulunduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmada kadın ergenlerde yaygınlığın erkeklerden yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

Ülkemizdeki durum incelendiğinde ise; Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2019 ve 2021 yıllarında Türkiye’de intihar sayıları sırasıyla 3.406 ve 4.158 olarak kaydedilmiş, bu yıllara ait kaba intihar hızları ise her 100.000 kişide sırasıyla 4,12 ve 4,94 olarak bildirilmiştir (26). En güncel veri olan 2024 yılına ait verilerde ise yıllar içerisinde artış eğilimi olduğunu göstermektedir (Şekil 2). Nitekim 2024 yılına ilişkin en güncel verilere göre, 4,460 kişinin intihar sonucu yaşamını yitirdiği ve bu değer 2001 yılından bu yana bildirilen en yüksek kaba intihar hızı olan 5,22 düzeyine ulaştığı rapor edilmiştir (27). Ayrıca Türkiye’de en sık tercih edilen

intihar yöntemlerinin ası, ateşli silah kullanımı, yüksekten atlama ve kimyasal madde kullanımı olduğu bildirilmektedir (28).



Şekil 2. Türkiye’de yıllara göre intihar sayısı ve nüfusa oranı dağılımı

Battaloğlu-İnanç’ın COVID-19 pandemisi ile intihar arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, 2019-2023 yılları arasında Türkiye’de toplam 19.659 tamamlanmış intihar vakasının kaydedildiği ve bu sayının yıllar içerisinde artış eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada, erkeklerde tamamlanmış intihar oranlarının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (29).

Ülkemizde kendine zarar verme davranışına ilişkin ulusal düzeyde kapsamlı ve standartlaştırılmış bir istatistiksel veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, farklı örneklem ve yöntemler kullanılarak yürütülen bazı akademik çalışmalar, KZVD’nin yaygınlığına ve özelliklerine ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır. Bu çalışmaların elde ettiği sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Üniversite öğrencilerinde KZVD ve çocukluk çağı travmaları arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada erkeklerde kendine zarar verme davranışı ve çocukluk çağı travmaları puanları kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (30). Tuna ve Gençöz’ün Türkiye’deki genç yetişkinlerde KZVD ile ilişkili psikolojik faktörleri incelediği çalışmada, 353 genç katılmıştır. Gençlerin, %44,8’i yaşamlarında

en az bir kez KZVD öyküsü bildirmiştir. KZVD davranışı olan grupta tekrarlayıcı kendine zarar verme yaygındır (31).

Çimen ve diğerlerinin İzmit'te yaşayan 550 ergen ile yaptıkları bir çalışmada ise ergenlerin KZVD ile aile özellikleri arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma kapsamında ergenlerin %11,4'nün KZVD sergilediği görülmüştür. KZVD gösteren ergenlerde %65,1 oranıyla kız ergenlerin erkek ergenlere oranla daha fazla bu davranışı sergilediği görülmüştür. Bu davranışı sergileme yaşı ise 12.4 ± 1.87 olarak bulunmuştur (32).

2.3 Adli Bilimlerde İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışı

İntihar ve kendine zarar verme davranışı (KZVD), bireysel psikopatoloji bağlamında ele alınmasının yanı sıra, adli bilimlerin multidisipliner değerlendirme alanı içerisinde de yer alan karmaşık olgulardır. Bu davranışlar, ölümle sonuçlanıp sonuçlanmamasına bakılmaksızın olay yeri incelemesi, adli tıp, toksikoloji, psikiyatri ve ceza hukuku gibi birçok alanın eş zamanlı katkısını gerektirmektedir (33). Bu yönüyle intihar ve KZVD, yalnızca klinik bir sorun değil; aynı zamanda adli gerçeğin ortaya konmasını, hukuki sorumluluğun belirlenmesini ve toplumsal düzeyde güvenilir kayıt sistemlerinin oluşturulmasını doğrudan etkileyen olgulardır. Özellikle ölümün nedeninin ve şeklinin, yani orijinin doğru biçimde belirlenmesi (manner of death); adli raporlama, istatistiksel kodlama ve olası üçüncü kişi etkisinin dışlanması bakımından kritik bir inceleme alanı oluşturmaktadır (34).

İntihar olgularında adli süreç, olay yeri bulguları, otopsi ve toksikoloji sonuçları ile bireyin tıbbi ve psikososyal geçmişinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, özellikle “kaza–intihar–cinayet” ayrımının güç olduğu olgularda adli kanaatin oluşturulmasında belirleyici bir rol oynamaktadır (35). Ancak birçok vakada kullanılan yöntemin hem kaza hem de intihar ile uyumlu olabilmesi, olay yerinin ilk müdahale sırasında kısmen ya da tamamen bozulmuş olması, ikincil müdahalelerin gerçekleşmesi ve tanık beyanlarının sınırlı, çelişkili ya da hiç bulunmaması adli değerlendirmeyi önemli ölçüde zorlaştırmaktadır (36). Bu tür

durumlarda olayın dinamiği, tekil bir bulgu üzerinden değil, çoklu ve dolaylı göstergeler üzerinden yeniden kurgulanmak zorunda kalmaktadır.

Yüksekten düşme, tek araçlı trafik kazaları, ilaç veya toksik madde alımı, ateşli silah ya da kesici-delici alet kullanımı gibi yöntemler hem istemsiz kazalar hem de intihar eylemleri kapsamında değerlendirilebilecek özellikler taşıyabilmektedir (35). Özellikle bireyin olay anında yalnız olması, olayın kapalı ya da denetimi sınırlı bir ortamda gerçekleşmesi ve öncesine ilişkin davranış örüntülerinin yeterince belgelenememesi, niyetin doğrudan fiziksel bulgular üzerinden ayırt edilmesini güçleştirmekte ve adli değerlendirmeyi kaçınılmaz olarak dolaylı kanıtlara daha fazla bağımlı hale getirmektedir. Buna ek olarak, bazı olgularda üçüncü kişi etkisinin gizlenmesi amacıyla olayın intihar süsü verilerek kurgulanmış olabileceği olasılığı, adli incelemenin kapsamını daha da genişletmektedir (36). Bu tür durumlarda olay yeri düzenlemesi, kullanılan aracın konumu, lezyonların dağılımı, savunma bulguları, toksikolojik sonuçlar ve dijital izler arasındaki uyumsuzlukların titizlikle değerlendirilmesi, örtük cinayet olasılığının dışlanabilmesi açısından kritik önem taşımaktadır (35).

Adli bilimler açısından intihar, bireyin ölümüne bilinçli ve kasıtlı olarak neden olduğu bir eylem olarak tanımlanırken; kendine zarar verme davranışı, ölüm amacı olmaksızın gerçekleştirilen ancak bedensel bütünlüğü bozan davranışları kapsamaktadır. Literatürde bu ayrım, özellikle intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme (non-suicidal self-injury – NSSI) kavramı üzerinden ele alınmakta ve adli değerlendirmelerde yanlış sınıflandırmaların önüne geçilmesi açısından vurgulanmaktadır (16). Aynı fiziksel eylemin farklı niyet düzeylerinde ortaya çıkabilmesi, intihar girişimleri ile KZVD'nin aynı fenomen olarak değerlendirilmesinin hem epidemiyolojik hem de adli istatistiklerde ciddi hatalara yol açabilmesine neden olmaktadır (37). Bu durum, adli yorumun yalnızca eylemin biçimine değil bağlamına ve niyet boyutuna odaklanmasını zorunlu kılmaktadır.

Adli bilimler perspektifinde temel sorunlardan biri, olayın niyet boyutunun ve olay dinamiğinin olabildiğince nesnel kanıtlarla ortaya konmasıdır (36). Ölen bireyin

öznel niyetine doğrudan erişimin mümkün olmaması, adli değerlendirmeyi kaçınılmaz olarak dolaylı kanıtlar üzerinden yürütmeye zorlamaktadır. Bu nedenle olay yeri bulguları, kullanılan yöntem ve araç, erişilebilirlik, dijital veriler (notlar, mesajlar), düzenek ve izler, ilaç kutuları veya toksik maddeler ile tanık beyanlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (37). Tek bir bulguya dayalı yapılan değerlendirmeler, özellikle örtük cinayetler ya da kaza süsü verilmiş intiharlar gibi durumlarda ciddi hatalara yol açabilmektedir (38).

Otopsi, travma bulgularının dağılımı, savunma yaralarının varlığı ya da yokluğu, eski ve yeni lezyonların birlikte değerlendirilmesi, toksikolojik örnekleme ve eşlik eden hastalıkların incelenmesi yoluyla ölüm mekanizmasının aydınlatılmasına önemli katkı sağlamaktadır (37). Lezyonların anatomik yerleşimi, sayısı ve özellikleri; ölümcül etkinin tekil mi yoksa çoklu travmatik süreçler sonucunda mı geliştiğinin değerlendirilmesine olanak tanırken, savunma yaraları ve iyileşme evresindeki eski lezyonlar olayın dinamiği ve olası üçüncü kişi etkisi açısından kritik ipuçları sunabilmektedir (36). Bununla birlikte özellikle ilaç veya zehirlenme şüphesinin bulunduğu olgularda, örnekleme zamanlaması, alınan biyolojik örnek türleri (kan, idrar, mide içeriği, safra, doku örnekleri) ve analiz kapsamındaki farklılıklar adli yorumda belirsizliklere yol açabilmektedir (35). Postmortem redistribüsyon, metabolik dönüşümler, eş zamanlı çoklu madde kullanımı ve farmakolojik etkileşimler, toksikolojik sonuçların yorumlanmasını daha da güçleştirebilmektedir. Bu nedenle, toksikolojik bulguların klinik öykü, olay yeri verileri ve otopsi bulguları ile birlikte değerlendirilmesi zorunluluk arz etmektedir. Güncel kılavuzlarda, bu tür belirsizliklerin azaltılabilmesi amacıyla otopsi uygulamalarında örnekleme ve inceleme süreçlerinin standardizasyonu, uygun örnek türlerinin seçimi ve analizlerin sistematik biçimde yürütülmesi özellikle vurgulanmaktadır (39).

Adli bilimlerin inceleme alanı yalnızca ölümle sonuçlanan vakalarla sınırlı olmadığından, ölümle sonuçlanmayan kendine zarar verme davranışları da adli değerlendirme kapsamında ele alınmaktadır. Özellikle cezaevi, gözaltı merkezleri, çocuk izlem merkezleri ve acil servislerde karşılaşılan kendine zarar verme vakaları; ceza sorumluluğu, ihmal, işkence ve kötü muamele iddiaları gibi hukuki süreçlerle

doğrudan ilişkilidir ve bu yönüyle yalnızca bireysel bir klinik tablo olarak değil aynı zamanda kamusal ve kurumsal sorumluluk alanı içinde değerlendirilmelidir (40). Bu tür kurumsal ortamlarda meydana gelen vakalarda bireyin psikiyatrik öyküsü ve kişisel kırılganlıklarının yanı sıra; maruz kalınan çevresel stresörler, özgürlük kısıtlılığı, denetim ve gözetim koşulları, personel–birey etkileşimi ve kurumun risk yönetim mekanizmaları da adli incelemenin ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir.

Bu bağlamda kendine zarar verme davranışları, patolojik bir sonucun yansıması olarak ele alınmakla birlikte olası sistemsel aksaklıkların, yetersiz koruyucu önlemlerin ve risk yönetimindeki boşlukların erken göstergesi olarak da ele alınmalıdır. Özellikle tekrar eden kendine zarar verme girişimleri, kurumsal ortamlarda bireyin maruz kaldığı stres yükünün, destek mekanizmalarının yetersizliğinin ve olası intihar girişimlerinin işaretçisi olabilmektedir. Bu nedenle adli değerlendirmelerde, olayın bireysel özellikleri ile birlikte kurumsal bağlamının da dikkate alınması hem adli sorumluluğun doğru biçimde belirlenmesine hem de benzer vakaların önlenmesine yönelik koruyucu stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (41).

KZVD'nin adli bağlamdaki en önemli güçlüklerinden biri, davranışın intihar niyeti taşıyıp taşımadığının her zaman açık olmamasıdır. Klinik literatürde “NSSI” kavramı, ölme niyeti olmaksızın çoğunlukla duygusal rahatlama ya da kişilerarası güçlüklerle başa çıkma amacıyla gerçekleştirilen kendine zarar verme davranışını tanımlar ve “suicidality” kavramından ayırıştırır (42). Adli açıdan bu ayrım kritik öneme sahiptir; çünkü benzer fiziksel eylemler farklı niyet düzeylerinde ortaya çıkabilmekte ve adli yorumda klinik öykü, önceki girişimler, olay öncesi davranış örüntüsü ve bağlamsal kanıtlar belirleyici hale gelmektedir (36).

Bu noktada, belirsiz, karmaşık ya da çok etkenli olgularda adli değerlendirmeyi güçlendiren yöntemlerden biri psikolojik otopsi yaklaşımıdır (46). Psikolojik otopsi; bireyin ölüm öncesi ruhsal durumu, maruz kaldığı psikososyal stresörler, psikiyatrik ve tıbbi tedavi öyküsü, işlevsellik düzeyi, kişilerarası ilişkileri ve davranışsal değişimlerini çok kaynaklı bir yaklaşımla ele alarak ölümün ardındaki niyet ve

motivasyonun daha sağlıklı biçimde anlaşılmasını amaçlamaktadır. Bu yönüyle psikolojik otopsi, ölümle sonuçlanan olgularla postmortem dönemde başvuru alan birincil değerlendirme araçlarından biri olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, ölümle sonuçlanmayan intihar girişimi veya kendine zarar verme davranışı olgularında psikolojik otopsi, olayın dinamiğini ve niyet boyutunu destekleyici biçimde aydınlatmaya yönelik ikincil ve tamamlayıcı bir değerlendirme aracı niteliği taşımaktadır. Özellikle olay yeri ve otopsi bulgularının tek başına yeterli olmadığı, ambivalans (ölme isteği ile yaşama isteğinin eş zamanlı olarak bir arada bulunması) içeren ya da üçüncü kişi etkisinin dışlanmasıyla güç olduğu olgularla, psikolojik otopsi adli kanaatin oluşturulmasında önemli katkılar sunan tamamlayıcı bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (47).

Psikolojik otopsi yaklaşımı, yalnızca intihar olgularının anlaşılmasına değil şüpheli ölümlerin aydınlatılması, ceza ve hukuk davalarında adli kanaatin desteklenmesi, hayat sigortası uyuşmazlıkları ile tıbbi kötüye kullanım iddialarının değerlendirilmesi gibi birçok alanda işlevsel bir yöntem olarak kullanılmaktadır (48).

Bu yaklaşım, özellikle niyetin doğrudan fiziksel bulgularla ortaya konamadığı durumlarda olayın bağlamsal ve psikososyal boyutlarını görünür kılarak adli değerlendirmeye tamamlayıcı bir perspektif kazandırmaktadır. Bununla birlikte psikolojik otopsi uygulamaları, birtakım metodolojik ve etik güçlükler de içermektedir. Yakın çevreden elde edilen bilgilerin, kayıp sürecine eşlik eden yoğun duygusal yük, suçluluk duyguları ve sosyal damgalanma kaygısı nedeniyle eksik ya da yanlış aktarılabilmesi; geriye dönük değerlendirmelerde hatırlama yanlışlığının kaçınılmaz olması, bu yöntemin güvenilirliğini sınırlayan önemli etkenler arasında yer almaktadır (49).

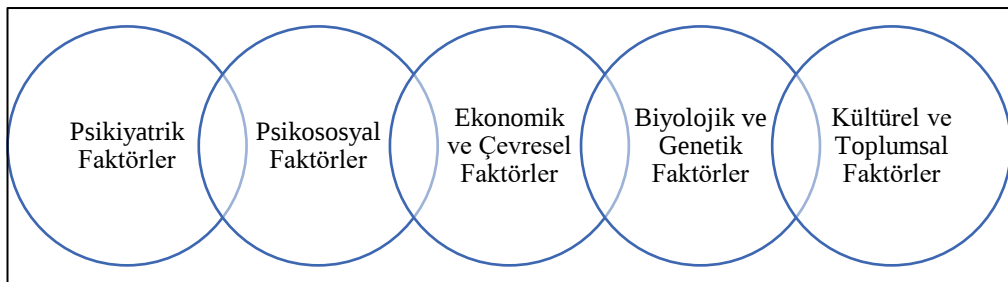
Ayrıca tıbbi, adli ve psikososyal kayıtlardaki eksiklikler, kurumlar arası veri paylaşımının sınırlı olması ve psikolojik otopsi uygulamalarına ilişkin standartlaştırılmış protokollerin her ortamda bulunmaması, değerlendirmelerin büyük ölçüde uzman deneyimine ve yoruma dayalı biçimde yürütülmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle psikolojik otopsi bulgularının, tek başına kesin kanıt olarak

değil; olay yeri incelemesi, otopsi ve toksikoloji sonuçları ile birlikte, mümkün olduğunda biyolojik ve diğer nesnel ölçüm araçlarıyla desteklenerek yorumlanması gerekmektedir (33). Bu tür çok kaynaklı ve nesnel veri temelli yaklaşımlar, adli kanaatin güçlendirilmesi ve değerlendirmelerin tekrarlanabilirliğinin artırılması açısından önem taşımaktadır.

Bu doğrultuda, intihar ve KZVD olgularının adli bilimler perspektifinden ele alınmasında; olay yeri incelemesi, otopsi, toksikoloji, klinik ve psikososyal öykü, dijital veriler ve gerektiğinde psikolojik otopsiyi içeren çok katmanlı bir yaklaşım benimsenmesi gerekmektedir (37). Bu bütüncül çerçeve, yalnızca adli gerçeğin ortaya konmasına değil aynı zamanda güvenilir istatistiklerin üretilmesine ve riskin doğru tanımlanmasına dayalı koruyucu ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine de doğrudan katkı sağlamaktadır.

2.4 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışının Risk Faktörleri

İntihar ve KZVD, tek bir nedene indirgenemeyen çok sayıda risk etmeninin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık ve çok boyutlu olgulardır. Bu risk faktörleri; bireysel yatkınlıklar, yaşam boyu maruziyetler ve bağlamsal stresörlerin dinamik etkileşimi çerçevesinde ele alınmaktadır (50).



Şekil 3. İntihar risk faktörleri

Şekil 3'te sunulan model, intihar ve KZVD'nin ortaya çıkışında etkili olan risk faktörlerinin tekil bir nedensellikten ziyade, çok katmanlı ve etkileşimsel bir yapı içinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (50). Bu çerçevede biyolojik, psikolojik ve çevresel etmenlerin yaşam boyu süreçler içerisinde birbirleriyle etkileşerek bireyin kırılganlık düzeyini belirlediği kabul edilmektedir.

2.4.1 Psikiyatrik faktörler

İntihar davranışını oluşturan risk faktörleri arasında psikiyatrik bozukluklar, intihar davranışının en güçlü belirleyicileri arasında yer almaktadır (51). Özellikle majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni, madde ve alkol kullanım bozuklukları, intihar riskiyle doğrudan ve güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (52).

Depresyon, intihar vakalarının büyük bir kısmında görülen en yaygın psikiyatrik bozukluktur. Depresyon tanısı bulunan bireylerde, umutsuzluk, değersizlik, anhedoni ve çaresizlik hislerinin artması intihar düşüncesi ve girişimi açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (53). Yapılan çalışmalarda, majör depresif bozukluğu olan bireylerin yaşam boyu intihar girişimi oranının %15'e kadar çıkabileceği belirtilmektedir (54). Bipolar bozukluğu olan bireylerde, özellikle depresif epizodlar sırasında ve duygudurum dalgalanmalarının yoğun olduğu dönemler, intihar riskinin belirgin şekilde yükseldiği evreler olarak tanımlanmaktadır (55). Bipolar bozukluğu olan bireylerde intihar girişimlerinin, özellikle erken yaşta hastalık başlangıcı olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (56). Şizofreni hastalarında ise komorbid depresyon, içgörü kazanımı ve sosyal izolasyonun artması, intihar davranışı ile ilişkili faktörler arasında yer almaktadır (52). Şizofreni hastalarında intihar oranının genel nüfusa kıyasla yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57). Özellikle hastalığın erken dönemlerinde, paranoid sanrılar ve depresif belirtilerle birlikte intihar riski daha da artmaktadır (58).

Buna ek olarak madde ve alkol kullanım bozuklukları, bireyin dürtüselliğini artırarak ve yargılama becerilerini bozarak intihar riskini yükseltmektedir. Alkol ve uyuşturucu madde bağımlılığı olan bireylerde intihar girişimlerinin daha sık olduğu ve madde kullanımının intihar düşüncelerini tetikleyebileceği bilinmektedir (59). Özellikle alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin, intihar girişiminde bulunma olasılığı daha yüksek görülmüştür (60). Psikiyatrik bozukluklara eşlik eden anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları (özellikle sınırda kişilik bozukluğu) ve daha önceki intihar girişimleri de intihar riskini anlamlı ölçüde artıran klinik değişkenler olarak bildirilmektedir (53). Literatürde, intihar sonucu yaşamını yitiren bireylerin büyük çoğunluğunda ölüm öncesinde en az bir psikiyatrik tanının bulunduğu

vurgulanmaktadır (61). Bu nedenle, psikiyatrik hastalıklara yönelik erken tanı ve etkili tedavi stratejileri, intiharın önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.4.2 Psikososyal faktörler

İntihar davranışının ortaya çıkmasında psikososyal faktörler, psikiyatrik bozukluklarla etkileşim içinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle sosyal destek eksikliği, yalnızlık, aile içi çatışmalar, profesyonel destek eksikliği, travmatik yaşam olayları ve çocukluk çağı istismar öyküsü gibi faktörler intihar riskini artıran başlıca psikososyal etmenler arasında yer almaktadır (62).

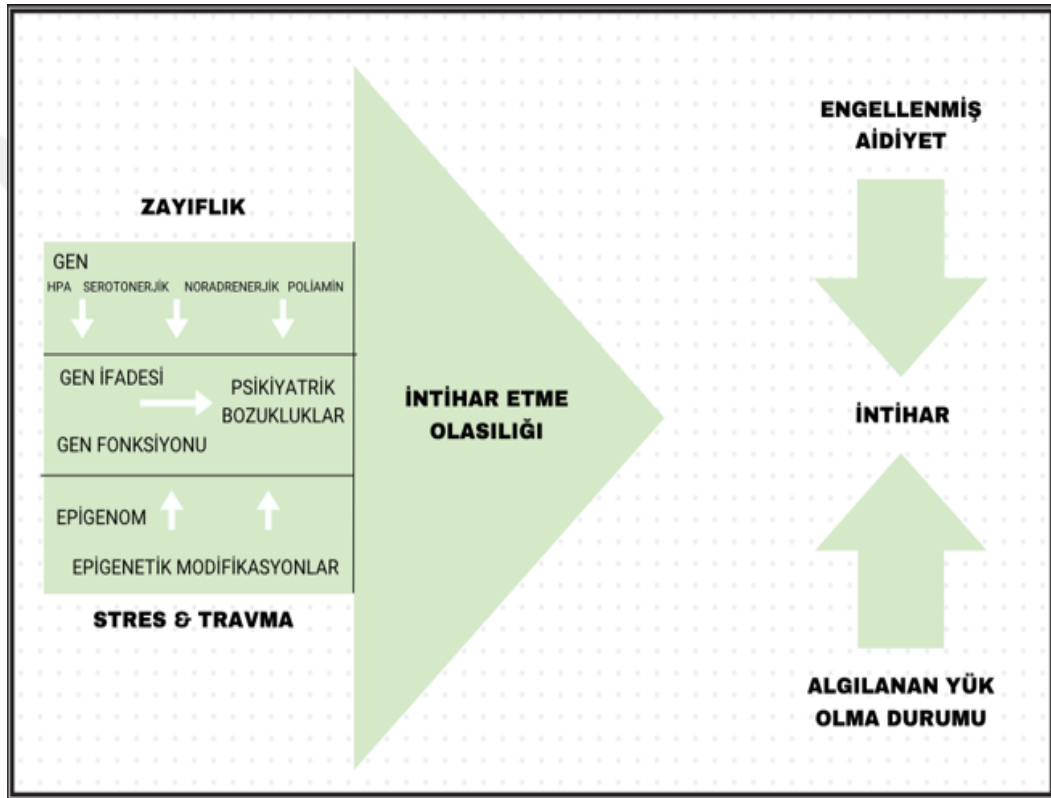
Sosyal destek sistemlerinin zayıflığı ve yalnızlık duygusunun artması, bireyin stresle başa çıkma kapasitesini azaltmakta ve intihar düşüncelerinin gelişimini kolaylaştırmaktadır (63). Yapılan araştırmalar, güçlü sosyal bağlara sahip bireylerin intihar düşünceleri geliştirme olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir (64). Özellikle yaşlı bireylerde yalnızlık ve sosyal izolasyonun intihar girişimleriyle doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (65).

Travmatik yaşam olayları; kayıp, istismar, ihmal ve ciddi hastalık gibi durumları kapsamakta olup bu tür yaşantıların birikimli etkisinin intihar davranışı ile güçlü biçimde ilişkili olduğu bilinmektedir (5). Özellikle çocukluk çağı fiziksel, cinsel veya duygusal istismar öyküsü, yaşamın ilerleyen dönemlerinde artmış intihar düşüncesi ve girişimi ile ilişkilendirilmektedir (66). Bu tür erken dönem olumsuz yaşantıların, stres yanıt sistemlerinde kalıcı değişikliklere yol açarak bireyin psikolojik dayanıklılığını azalttığı ve intihar davranışına yatkınlığı artırdığı öne sürülmektedir (67). Aile içi çatışmalar ise, özellikle kronik çatışma, ebeveyn kaybı, boşanma veya aile içi şiddet gibi durumlar bireyin duygusal güvenliğini zedeleyerek intihar riskini artırmaktadır (68).

2.4.3 Biyolojik ve genetik faktörler

İntihar davranışı, yalnızca psikiyatrik, psikososyal ve çevresel faktörlerle açıklanamayacak kadar karmaşık bir olgu olup biyolojik ve genetik mekanizmalarla

yakından ilişkilidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, biyolojik süreçlerin ve genetik yatkınlığın intihar riskinin oluşumunda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (52). Beyin kimyası, genetik altyapı, nörotransmitter sistemlerindeki düzensizlikler ve hormonal faktörler bireylerin intihar düşünce ve davranışlarına karşı daha hassas hale gelmesine neden olabilmektedir (69). Şekil 4, intihar davranışının biyolojik, psikiyatrik ve kişilerarası etmenlerin yaşam boyu etkileşimi sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir (70).



Şekil 4. İntiharın yaşam boyu modeli

Ailede intihar öyküsü bulunması, bireyin intihar riskini önemli ölçüde artıran bir faktördür (68). Aile ve ikiz çalışmaları, intihar davranışının kalıtsal bir bileşene sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar, intihar girişiminde bulunan bireylerin ikiz kardeşlerinde de intihar riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (71).

İntihar davranışının nörobiyolojik temelinde, çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki işlev bozukluklarının yer aldığı bildirilmektedir. Özellikle serotonerjik

sistemin disfonksiyonu, Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü Bezi (HPA) eksen hiperaktivitesi, kortizol seviyelerindeki anormallikler, noradrenerjik hiperaktivite, dopaminerjik ve glutamaterjik sistem disfonksiyonu gibi çeşitli nörotransmitter dengesizlikleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (72). Ayrıca, GABAerjik sistemde bozukluk, glial hücrelerdeki anomali ve sinyalizasyon hatası, mikrogliozis ve nöro inflamasyon gibi süreçlerin de intihar davranışının nörobiyolojik temelinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler, bireyin stres yanıtı, duygu düzenleme mekanizmaları ve bilişsel işlevleri üzerinde etkili olarak intihar riskini artırabileceği öne sürülmektedir (69).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, inflamasyonun da intihar riski ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve CRP) yüksek düzeyleri, depresyon ve intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (73). İltihabi süreçlerin beyin kimyasını etkileyerek serotonin ve dopamin seviyelerini düşürdüğü bunun da depresif semptomlara ve intihar riskine yol açabileceği düşünülmektedir (74).

Biyolojik ve genetik faktörler, intihar riskinin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle intiharın önlenmesine yönelik yaklaşımların biyolojik temelli faktörleri de içermesi gerekmektedir. Özellikle, genetik risk faktörlerinin belirlenmesi ve biyobelirteçlerin kullanılması, intihar riski yüksek bireylerin erken teşhis edilmesine ve önleyici müdahalelerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

2.4.4 Ekonomik ve çevresel faktörler

İntihar davranışı, bireyin yaşadığı ekonomik ve çevresel koşullarla yakından ilişkilidir. İşsizlik, finansal zorluklar, gelir eşitsizliği ve ekonomik kriz dönemleri bireylerin yaşam doyumunu ve psikolojik iyilik halini olumsuz yönde etkileyerek intihar davranışı açısından önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (52). İşsizlik ve ekonomik belirsizlik, bireyde geleceğe yönelik umutsuzluk, sosyal statü kaybı ve öz-yeterlik algısında azalma gibi psikolojik süreçleri intihar riskini artırabilmektedir (75). Nitekim yapılan epidemiyolojik çalışmalar, işsiz bireylerde intihar oranlarının çalışan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (76). Ekonomik

durgunluk ve kriz dönemlerinde işsizlik oranlarındaki artış, intihar vakalarının da artmasına yol açmaktadır. Özellikle 2008 küresel ekonomik krizi sonrasında birçok ülkede intihar oranlarında anlamlı yükselişler rapor edilmiştir (77). Bunun yanı sıra gelir dağılımındaki eşitsizlikler ve yoksulluk, bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini kısıtlayarak ve kronik stres düzeyini artırarak intihar riskine dolaylı yoldan katkıda bulunmaktadır (78). Gelir eşitsizliğinin yüksek olduğu toplumlarda intihar oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Kredi borçları, kişisel iflaslar ve mali krizler, bireylerin ruh sağlığını ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Finansal kayıplar, bireylerin gelecekları hakkında endişe duymasına neden olurken umutsuzlanan bireyin intihar davranışında bulunma riskini artırmaktadır (80).

Çevresel faktörler de intihar sürecinin şekillenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Doğal afetler (deprem, sel, yangın vb.), iklim değışikliği, kentleşme, kalabalık yaşam koşulları ve çevresel stresörler (gürültü, hava kirliliği, yeşil alan eksikliği vb.) bireyin ruhsal dayanıklılığını azaltarak depresif belirtilerin ve intihar düşüncelerinin artmasına neden olabilmektedir (81). Örneğin, Japonya'daki 2011 Tōhoku depremi ve tsunamisi sonrasında intihar oranlarında kayda değer bir artış yaşandığı bildirilmiştir (82). Ayrıca, artan sıcaklıkların ve çevresel stresörlerin bireylerde psikolojik rahatsızlıkları artırarak intihar oranlarını yükselttiği bulunmuştur (83). Özellikle aşırı sıcak hava dalgalarının yaşandığı bölgelerde intihar oranlarının belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (84). Hava kirliliği, ağır metaller ve pestisitler gibi çevresel faktörlerin depresyon ve anksiyete bozukluklarına katkıda bulunduğu ve bunun da intihar riskini artırabileceği bildirilmiştir (85). Bu bağlamda, intiharın önlenmesine yönelik yaklaşımların yalnızca bireysel ve psikolojik faktörlere odaklanması yeterli değildir. Ekonomik istikrarın desteklenmesi, işsizlikle mücadele, sosyal koruma politikalarının güçlendirilmesi ve sağlıklı çevresel koşulların sağlanması intihar riskini azaltmaya yönelik bütüncül ve sürdürülebilir stratejilerin temel bileşenleri arasında yer almaktadır.

2.4.5 Kültürel ve toplumsal faktörler

Kültürel normlar, toplumsal değerler, inanç sistemleri, toplumsal beklentiler ve sosyal destek yapıları bireyin stresle baş etme biçimini ve ruhsal sorunlara yönelik

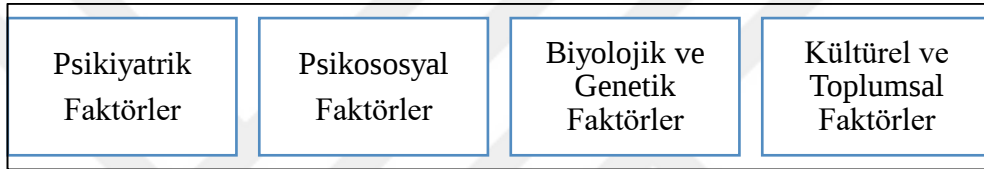
tutumunu şekillendirerek intihar riskini dolaylı ya da doğrudan etkileyebilmektedir (52). Toplamların intihara yönelik kültürel tutumları, bu davranışın görülme sıklığını ve raporlanma biçimini belirleyen önemli faktörler arasındadır. Bazı kültürlerde intihar, onur veya fedakarlık ile ilişkilendirilirken diğerlerinde ise güçlü bir tabuya ve damgalamaya konu olmaktadır (86). Örneğin, Japonya’da tarihsel olarak “onurlu intihar” kavramı (seppuku) bulunurken, Batı toplumlarında intihar daha çok psikopatolojik bir sorun olarak ele alınmaktadır (87). İslam, Hristiyanlık ve Yahudilik gibi dinlerde intihar, günah olarak kabul edilmekte ve şiddetle kınanmaktadır. Bu durum, bazı bireyler için intihar davranışından caydırıcı bir unsur olabilmektedir (88). Öte yandan, Hindistan’da görülen dul kadınların kendilerini yakarak öldürmesi anlamına gelen “Sati” uygulaması gibi tarihsel ritüeller, kültürel olarak intiharın bazen teşvik edildiğini göstermektedir (89).

Toplumsal beklentiler ve cinsiyet rolleri de intihar davranışının ortaya çıkışında belirleyici bir etken olarak değerlendirilmektedir. Özellikle toplumsal cinsiyet normları, bireylerin duygularını ifade etme biçimlerini, yardım arama eğilimlerini ve stresle baş etme stratejilerini etkileyerek intihar riskinin şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır (61). Literatürde erkeklerin tamamlanmış intihar oranlarının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu buna karşılık kadınların intihar girişiminde bulunma olasılığının daha fazla olduğu tutarlı biçimde bildirilmektedir (90). Bu farklılık yöntem seçimi yardım arama davranışı ve duyguların dışı durumuna ilişkin toplumsal kabullerle ilişkilendirilmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda intihar girişimlerinin genç kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü buna karşın tamamlanmış intihar vakalarının erkeklerde yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (91).

Bunun yanı sıra geleneksel medya ve sosyal medya aracılığıyla sunulan intihar içeriklerinin, özellikle kırılgan bireyler üzerinde model alma yoluyla etkili olabileceği gösterilmiştir. Medyada intiharın ayrıntılı, dramatize edilmiş ya da romantize edilmiş biçimde sunulması intihar davranışının taklit edilmesine yol açabilmekte; bu durum literatürde “Werther Etkisi” olarak tanımlanmaktadır (92). Buna karşılık, intiharın önlenmesine ve yardım arama yollarına vurgu yapan sorumlu medya sunumlarının ise “Papageno Etkisi” yoluyla koruyucu bir rol oynayacağı bilinmektedir (92).

2.5 İntihar ve Kendine Zarar Verme Davranışında Koruyucu Faktörler

İntihar ve kendine zarar verme davranışlarını önlemede etkili olan koruyucu faktörler, bireyin psikolojik dayanıklılığını güçlendiren, stresli ve riskli yaşam olaylarıyla baş etme kapasitesini artıran ve olumsuz sonuçlara giden süreci tamponlayan unsurlar olarak değerlendirilmektedir (86). Bu faktörler; bireysel düzeyde duygu düzenleme becerileri, problem çözme kapasitesi ve umut duygusu gibi özellikleri kapsarken kişilerarası ve toplumsal düzeyde sosyal destek ağlarının varlığı, aile ve çevre ile kurulan güvenli ilişkiler ve ruhsal sağlık hizmetlerine erişim gibi bileşenleri de içermektedir (86,93).



Şekil 5. İntihar koruyucu faktörleri

Şekil 5’te sunulan koruyucu faktörler, İntihar ve KZVD’nin ortaya çıkışını engelleyen ya da bu davranışlara giden sürecin şiddetini azaltan çok boyutlu unsurları kapsamaktadır (86). Bu faktörler, bireysel psikolojik kaynakların güçlendirilmesinin yanı sıra kişilerarası ilişkiler ve toplumsal destek mekanizmaları aracılığıyla bireyin stresle baş etme kapasitesini artırmaktadır.

2.5.1 Psikiyatrik faktörler

İntihar riskinin azaltılmasında psikiyatrik koruyucu faktörler, risk faktörleri kadar önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle ruhsal bozuklukların erken tanınması, etkili ve sürekliliği olan tedavi yaklaşımları ile düzenli psikiyatrik izlem, intihar davranışına karşı koruyucu etki göstermektedir (94).

Depresyon, bipolar bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarda uygun farmakolojik tedavi ve psikoterapötik müdahaleler, intihar düşüncelerinin ve girişimlerinin belirgin biçimde azalması ile ilişkilidir. Antidepresanlar, duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotik ilaçların, uygun

endikasyonlarda ve düzenli kullanıldığında, intihar riskini düşürdüğü bildirilmektedir. Özellikle bipolar bozuklukta lityum tedavisinin, intihar ve KZVD üzerinde güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (95).

Bunun yanı sıra, psikoterapiye erişim ve terapötik ittifakının güçlülüğü, intihar riskinin azalmasında önemli psikiyatrik koruyucu faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle bilişsel davranışçı terapi (BDT), diyalektik davranış terapisi (DDT) ve problem çözme terapisi gibi yapılandırılmış yaklaşımların intihar düşüncesi ve kendine zarar verme davranışlarını azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (96).

2.5.2 Psikososyal faktörler

Psikososyal koruyucu faktörler, bireyin stresli yaşam olayları karşısında daha etkili başa çıkma stratejileri geliştirmesini sağlayarak kriz anlarında daha işlevsel ve sağlıklı çözümler üretmesine katkıda bulunmaktadır (97).

Psikolojik dayanıklılık, bireyin olumsuz ve travmatik yaşam olaylarına karşı uyum sağlayabilme ve bu süreçlerden güçlenerek çıkabilme kapasitesi olarak tanımlanmakta olup intihara karşı önemli bir koruyucu faktördür (98). Etkili stresle başa çıkma stratejileri geliştirmiş bireylerin intihar riski daha düşüktür (99). Buna ek olarak duygusal düzenleme, bireyin yoğun ve olumsuz duygularını tanıma, yönetme ve uygun biçimde ifade edebilme yetisidir. Yapılan araştırmalar, etkili duygusal düzenleme becerilerinin intihar düşünceleri ile ters orantılı olduğunu göstermektedir (100). Psikolojik faktörlerin yanı sıra, bireyin sosyal çevresi ile kurduğu güvenli ve destekleyici ilişkiler, intiharı davranışına karşı güçlü bir koruyucu rol üstlenmektedir. Sosyal destek sistemlerinin varlığı, bireyin yaşadığı zorlukları paylaşmasını kolaylaştırmakta, yalnızlık ve dışlanmışlık duygularını azaltarak intihar riskini düşürmektedir (101).

2.5.3 Biyolojik ve genetik faktörler

Bazı biyolojik ve genetik özellikler, bireylerin stresörlere karşı daha dayanıklı olmasını sağlayarak intihar riskine karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir.

Nörotransmitter sistemlerinin dengeli işleyişi, nöroendokrin yanıtların düzenliliği ve nöroplastisite kapasitesi bu koruyucu biyolojik mekanizmalar arasında öne çıkmaktadır (102).

Beyindeki serotonerjik sisteminin dengeli çalışması dürtü kontrolü, duygu düzenleme ve stresle başa çıkma süreçlerinde belirleyici olup intihar davranışına karşı koruyucu etki göstermektedir. Beyindeki serotonin 5-hidroksitriptamin (5-HT) düzeyleri görece yüksek veya dengeli olan bireylerin stresörlere daha uyumlu yanıt verdikleri ve intihar risklerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (103). Buna ek olarak dopamin ve norepinefrin sistemlerinin dengesi motivasyon, ödül işleme ve uyanıklık düzeylerinin sağlıklı sürdürülmesine katkı sağlayarak duygudurumun istikrarını desteklemektedir (104).

2.5.4 Kültürel ve toplumsal faktörler

Kültürel ve toplumsal faktörler, bireylerin intihar riski ile başa çıkmalarında koruyucu rol oynayabilmektedir. Kültürel değerler, toplumsal normlar, inanç sistemleri ve manevi yönelimler bireylerin yaşamı anlamlandırma biçimlerini, yardım arama davranışlarını ve psikolojik dayanıklılıklarını etkileyerek intihara karşı koruyucu bir çerçeve sunabilmektedir (6,105).

Manevi uygulamalar; meditasyon, dua, yoga ve benzeri pratikler aracılığıyla bireylerin içsel huzur, anlam duygusu ve duygusal denge kazanmalarında katkıda bulunmaktadır. Bu tür uygulamaların, stres düzeylerini azaltarak kaygı ve depresif belirtiler üzerinde yatıştırıcı bir etki oluşturduğu dolayısıyla intihar düşüncelerinin ortaya çıkmasını engelleyebileceği öne sürülmektedir (65).

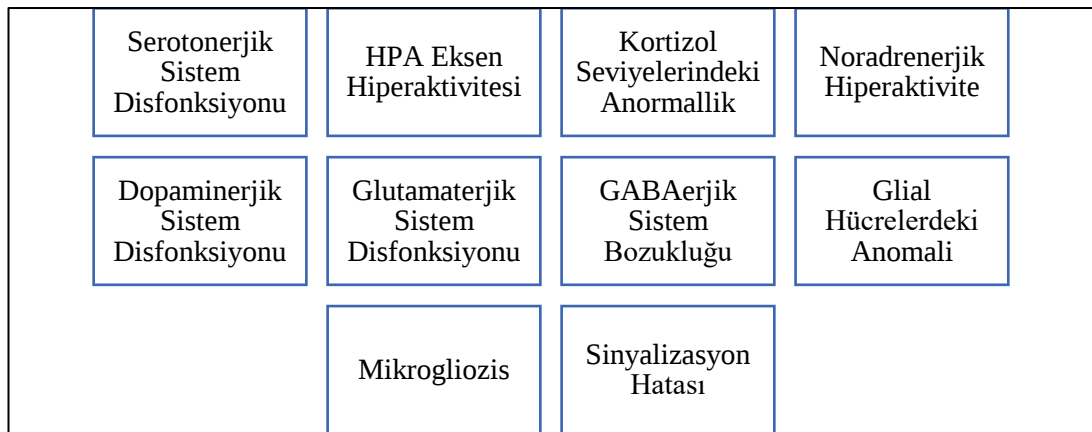
Bireylerin dini ve manevi topluluklarla kurdukları bağlar, intihar riskini azaltmada önemli bir toplumsal destek kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Dini topluluklara aidiyet, bireylere sosyal destek, paylaşım ve dayanışma imkanı sunarak yalnızlık ve umutsuzluk duygularını azaltabilmektedir (106). Dini liderler topluluk etkinlikleri ve manevi destek gruplarının sunduğu rehberlik, bireylerin kriz dönemlerinde baş etme becerilerini güçlendirmekte ve psikolojik iyilik hallerini artırabilmektedir (107).

İntihar ve KVZD, psikiyatrik, biyolojik, psikolojik ve sosyal birçok etmenlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok boyutlu bir olgudur. Risk faktörleri bireyin intihar davranışına yatkınlığını artırırken, koruyucu faktörler bu yatkınlığı dengeleyerek kriz durumlarıyla başa çıkma kapasitesini güçlendirmektedir. Bu nedenle, intiharın önlenmesine yönelik yaklaşımların risk ve koruyucu faktörleri birlikte ele alan bütüncül bir çerçeveye dayanması gerekmektedir.

2.6 İntiharın Nörobiyolojisi

İntiharın nörobiyolojik mekanizmalarının anlaşılması hem etiyolojik süreçlerin açıklanması hem de etkili önleme ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından günümüzde bilimsel bir gereklilik haline gelmiştir (3).

Nörobiyolojik açıdan intihar, beyin yapıları ve işlevlerinde meydana gelen değişiklikler, nörotransmitter sistemlerdeki dengesizlikler ve stres yanıt sisteminin bozulması gibi çok sayıda biyolojik sürecin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık bir olgu olarak değerlendirilmektedir (72). Bu temel faktörler, genetik yatkınlıklar, erken yaşam stresörleri ve çevresel etmenlerle etkileşim halinde çalışan dinamik bir sistem olarak ele alınmaktadır. Bu çerçevede, intihar davranışının nörobiyolojik bileşenleri Şekil 6’ da kavramsal bir şema üzerinden sunulmuştur (108).



Şekil 6. İntiharın nörobiyolojisini oluşturan faktörler

Bu bağlamda yapılan çalışmalar, özellikle serotonerjik sistem disfonksiyonu, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenini aktivasyonundaki düzensizlikler,

nörotrofik faktörlerdeki değişimler, nöroinflamasyon ve prefrontal korteks-limbik sistem etkileşimlerindeki bozulmaların, intihar davranışının nörobiyolojik altyapısında belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu biyolojik süreçler, bireyin duygu düzenleme kapasitesi, dürtü kontrolü ve stresle baş etme becerileri üzerinde doğrudan etkili olarak intihar riskini şekillendirebilmektedir (69). Nörogörüntüleme çalışmaları ve postmortem çalışmalar, duygu düzenleme, dürtü kontrolü ve karar verme ile ilişkili bazı beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle prefrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi bölgeler, stres yanıtı ve duygusal işleme ile ilişkili sinirsel devrelerin temel bileşenleri olarak öne çıkmaktadır (108). Bu bölgelerdeki işlev bozuklukları, duygusal dürtüler üzerinde bilişsel kontrolü zayıflatarak, özellikle depresyon ya da anksiyete gibi psikiyatrik eş tanıların varlığında, intihar davranışının ortaya çıkma olasılığını artırabilmektedir.

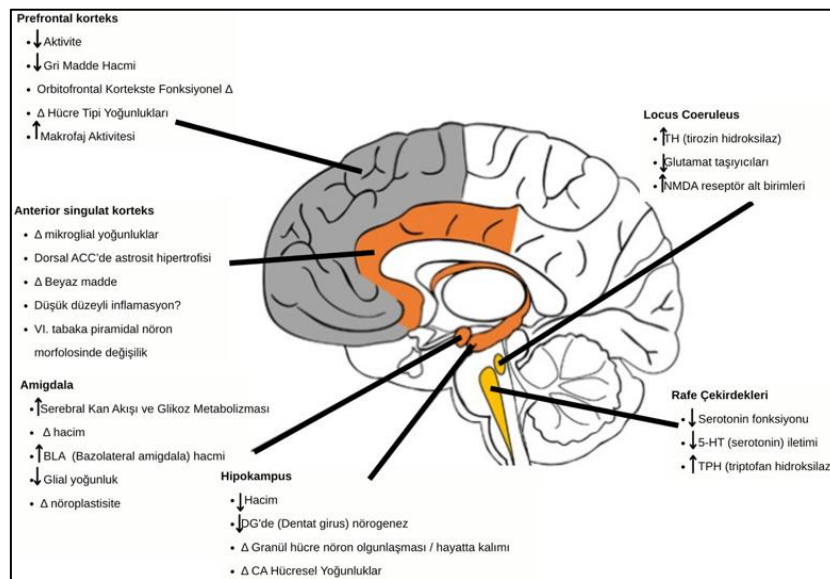
Ayrıca, serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve GABAerjik sistemler gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerin intihar davranışında önemli rol oynadığı bilinmektedir (3). Bu sistemler yalnızca duygu durum düzenlemesi ve stres yanıtı açısından değil, aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini gibi hormonal sistemlerle olan etkileşimleri bakımından da önem taşımaktadır. Örneğin, HPA ekseninin aşırı aktivasyonu intihar davranışı ile tutarlı şekilde ilişkilendirilmiş ve kronik stres ile bozulmuş stres yanıt mekanizmalarının bu risk üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (109). Genetik ve epigenetik çalışmalar da nörotransmisyonu düzenleyen (SLC6A4, TPH1, BDNF gibi) genlerdeki polimorfizmlerin ve HPA eksenini işlevini etkileyen genetik değişikliklerin, özellikle erken yaşam travmalarıyla birlikte var olduğunda intihar davranışına yatkınlığı artırabileceğini göstermektedir (110). Bu bulgular, intiharın tek bir nedene indirgenemeyeceğini aksine çeşitli nörobiyolojik sistemlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir.

Bu çerçevede, intiharın nörobiyolojik temelleri; yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri, nörotransmitter sistemlerindeki dengesizlikler, hormonal düzensizlikler ve genetik yatkınlığın etkileşimi sonucunda şekillenmekte olup, bu faktörlerin birlikte

değerlendirilmesi intihar düşüncesi ve davranışını açıklayan bütüncül ve dinamik bir model ortaya koymaktadır.

2.6.1 Merkezi sinir sistemi ve intiharın nörobiyolojik temelleri

Merkezi sinir sistemi (MSS), bilişsel, duygusal ve davranışsal süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu süreçler intihar düşünceleri ve davranışlarıyla yakından ilişkilidir. İntihar davranışı sergileyen bireylerde, psikiyatrik hastalıklar (örneğin, majör depresyon ya da bipolar bozukluk) gibi tanılardan bağımsız olarak belirli beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormallikler sıkça gözlemlenmektedir (108). Bu değişiklikler, duygusal düzenleme, artmış dürtüsellik ve karar verme zorlukları gibi intihar girişiminde bulunan bireylerde sıkça görülen özellikleri yansıtabilmektedir (111). Nörogörüntüleme çalışmaları, özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET), prefrontal korteksin ventromedial ve dorsolateral bölgelerinde gri madde hacmi ve metabolik aktivitede önemli azalmalar olduğunu ortaya koymuştur (112). Prefrontal korteks, yürütücü işlevler, dürtü kontrolü, problem çözme ve duygu düzenlemesi için hayati öneme sahip bir bölgedir. Bu bölgedeki bozulmuş işlevlerin zararlı başa çıkma mekanizmalarına ve intihar düşünce ve davranışlarının engellenememesine yol açtığı düşünülmektedir (111, 113).



Şekil 7. Depresyon ve intihar davranışı ile ilişkili beyin bölgeleri

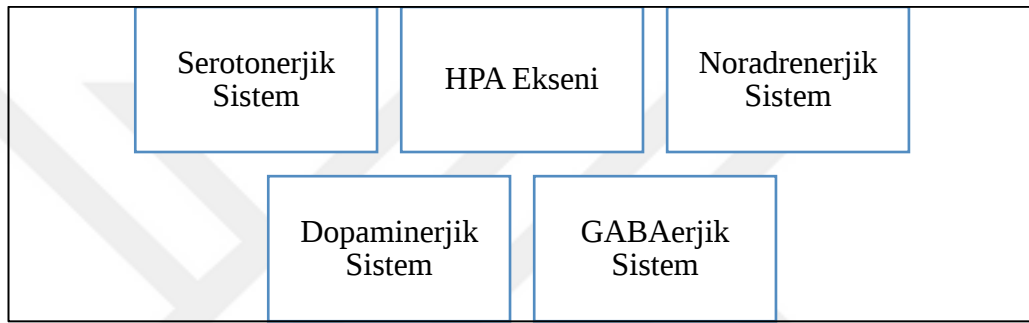
Şekil 7’de sunulan beyin bölgeleri, depresyon ve intihar davranışı ile ilişkili nörobiyolojik değişimlerin en sık rapor edildiği yapıları özetlemektedir (113). Prefrontal korteksin yanı sıra anterior singulat korteks (ACC), amigdala ve hipokampus da önemli beyin bölgeleri arasında yer almaktadır. ACC, çatışma izleme, duygu düzenleme ve karar verme süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. ACC’deki azalmış aktivite ya da yapısal değişiklikler, intihar riski taşıyan bireylerde bilişsel kontrol eksiklikleri ve duygusal tepki artışlarıyla ilişkilendirilmiştir (114). Amigdala, tehdit algısı ve duygusal önemin belirlenmesinde rol oynayan bir bölge olup intihar riski taşıyan bireylerde negatif duygusal uyarıcılara karşı aşırı aktivite sergileyebilmektedir (115). Hipokampus ise hafıza ve stres düzenlemesindeki rolüyle bilinmektedir ve özellikle erken yaşam travmaları veya kronik stres öyküsü olan intihar girişiminde bulunan bireylerde hacim azalması gözlemlenmiştir (116).

Bu bölgeler arasındaki bağlantıların, özellikle prefrontal korteks ve limbik sistemler arasındaki bağlantıların bozulması, duygusal düzenleme ve bilişsel işleme alanlarında eksikliklere yol açabilmektedir. Fonksiyonel bağlantı çalışmaları, intihar girişiminde bulunan bireylerin genellikle prefrontal korteks ile limbik bölgeler arasındaki bağlantıların azaldığını ve bu durumun, stres altında duygusal yanıtları modüle etme ve uyumlu kararlar alma becerisinde zorluklara yol açtığını göstermektedir (117). Ayrıca, glial hücre anormallikleri ve nöro inflamasyon da intihar davranışına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörler arasında araştırılmıştır. Postmortem çalışmalar, intihar sonucu hayatını kaybeden bireylerin prefrontal korteksinde glial hücre yoğunluğunun azaldığını ve bunun nöroplastisiteyi ve sinaptik desteği engelleyebileceğini bildirmiştir (118). Bu bulgular, MSS’teki yapısal ve işlevsel anormalliklerin sadece psikiyatrik hastalıkların bir sonucu değil aynı zamanda intihar davranışının özgül nörobiyolojik temelleri olabileceğini düşündürmektedir.

2.6.2 Nörotransmitter sistemlerin rolü

Nörotransmitter sistemler, duygu durumun düzenlenmesi, davranışsal kontrol, bilişsel işlevler ve stresle baş etme süreçleri üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Bu sistemlerde meydana gelen işlevsel ve biyokimyasal düzensizliklerin, intihar davranışının patofizyolojisiyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (108). Serotonin,

norepinefrin, dopamin ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi çeşitli nörotransmitterler, intihar davranışının nörobiyolojisinde anahtar düzenleyiciler olarak tanımlanmıştır (51). Bu sistemlerin dengesindeki değişiklikler, intihar düşüncelerinin ve eylemlerinin gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Nörotransmitter sistemlerin intihar davranışındaki rolü, bu sistemlerin tek tek etkilerinden ziyade karşılıklı etkileşimleri ve birlikte oluşturdukları işlevsel ağlar üzerinden değerlendirilmektedir. Bu çerçevede, intihar davranışının nörobiyolojisinde öne çıkan başlıca nörotransmitter sistemleri Şekil 8’ de aktarılmıştır (3).



Şekil 8. Nörotransmitter sistemler

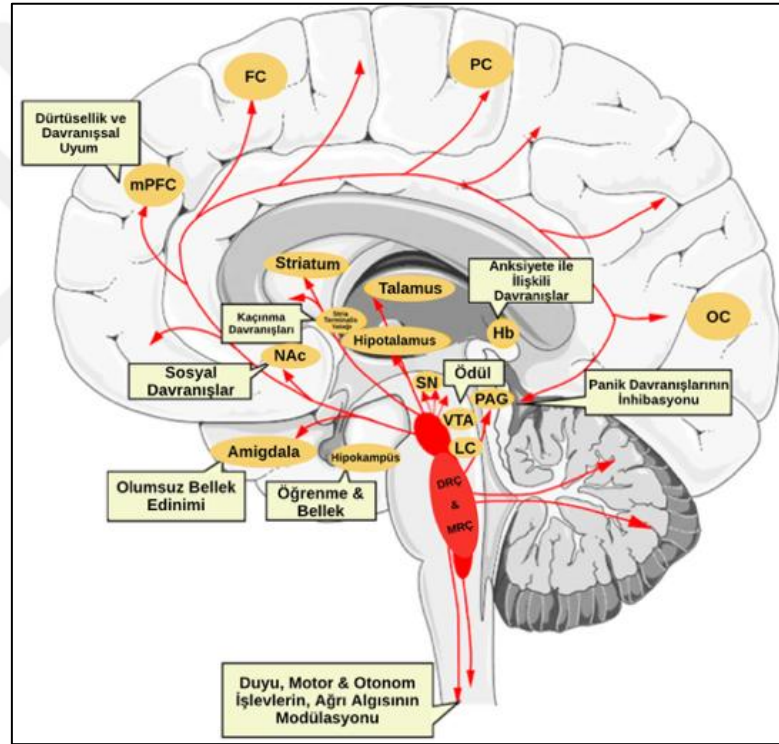
Şekil 8’de özetlenen bu nörotransmitter sistemleri, intihar davranışıyla ilişkili nörobiyolojik süreçlerin farklı boyutlarını temsil etmektedir. Her bir sistemin duygu durum düzenleme, dürtü kontrolü ve stres yanıtı üzerindeki özgül katkıları ayrı ayrı ele alınacaktır.

2.6.2.1 Serotonerjik sistem ve intihar ilişkisi

Serotonerjik sistem, beyindeki sinir hücrelerinde (nöronlarda) serotonin [5-hidroksitriptamin (5-HT)], adı verilen nörotransmitterin üretimi, salınımı, sinaptik iletimi ve geri alımından sorumlu olan temel sinirsel iletişim sistemlerinden biridir. Serotonin; protistalar, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar dahil olmak üzere tüm ökaryotik organizmalarda bulunan evrimsel olarak korunmuş bir moleküldür (119).

Merkezi sinir sisteminde serotonin, başta duygudurum düzenlenmesi olmak üzere uyku-uyanıklık döngüsü, iştah kontrolü ve davranışsal tepkilerin düzenlenmesi gibi birçok temel fizyolojik ve psikolojik süreçte rol oynamaktadır (120).

Serotonin sentezi, triptofan amini asidinden triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi aracılığıyla gerçekleşmekte olup bu süreç serotonerjik sinir uçlarında yürütülmektedir (121). TPH enziminin TPH1 ve TPH2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Serotonin metabolizması sonucunda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) oluşmakta ve bu metabolit vücuttan atılmaktadır (119). 5-HIAA düzeyleri genellikle idrar veya beyin omurilik sıvısında ölçülmekte ve merkezi serotonerjik aktivitenin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (122). Bu nedenle 5-HIAA düzeylerinin, intihar riski değerlendirilmesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (123).



Şekil 9. Serotonerjik yollar

Serotonerjik sistemin intihar davranışıyla ilişkisi yalnızca serotonin düzeyleriyle sınırlı olmayıp bu sistemin beyin içindeki anatomik yayılımı ve diğer sinirsel devrelerle kurduğu bağlantılar çerçevesinde ele alınmaktadır. Serotonerjik yollar; prefrontal korteks, limbik yapılar ve beyin sapı arasındaki bağlantılar aracılığıyla duygu durum, dürtü kontrolü ve stres yanıtının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu yolların farklı beyin bölgeleriyle olan ilişkisi ve davranışsal süreçler üzerindeki düzenleyici etkileri Şekil 9'da sunulmuştur (124).

Serotonerjik sistemin disfonksiyonu; serotonin seviyelerinde artış ya da azalma, serotonin reseptörlerinin işlevinde değişiklikler ve serotonin taşıyıcı proteinlerinde (transporterlerde) meydana gelen anormallikler gibi farklı biyolojik süreçleri kapsamaktadır (122,125). Bu disfonksiyonların, majör depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi bir dizi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (125). Serotonerjik sistemin disfonksiyonu, genellikle farmakolojik (antidepresanlar gibi) veya psikoterapi (kognitif-bilişsel davranış terapisi vb.), sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları, ışık terapisi, meditasyon ve yoga gibi tedavi yöntemleriyle düzeltilmeye çalışılmaktadır (126). Bu tedaviler serotonin seviyelerini düzenlemeyi veya serotonin reseptörlerine etki ederek sinir iletimini düzenlemeyi hedeflemektedir.

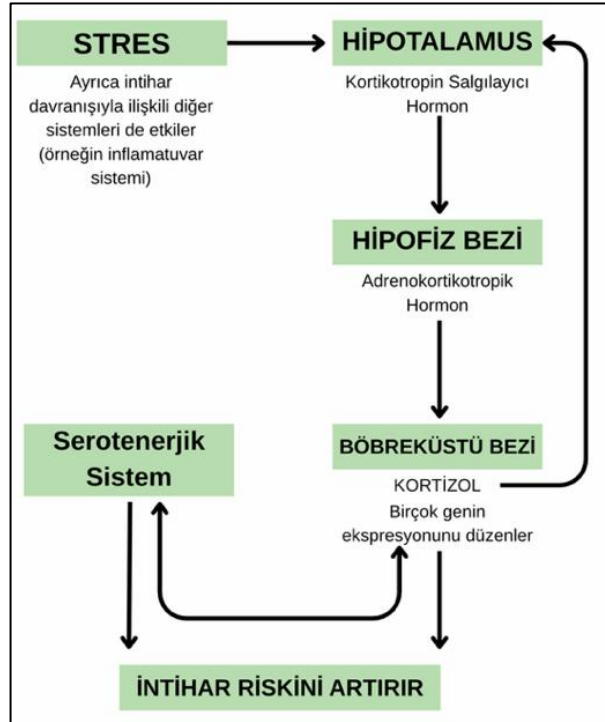
Serotonin seviyelerindeki düzensizliklerin depresyon ve diğer duygudurum bozukluklarının gelişimine katkıda bulunarak intihar riskini artırdığı düşünülmektedir (127,128). Bununla birlikte, serotonin düzeylerindeki değişikliğin intihar girişimlerinin şiddetini de etkilediği bildirilmiştir (129). Literatür incelendiğinde, serotonin eksikliğinin intihar girişimlerinde ölümcül yöntemlerin kullanımıyla ilişkilendirildiği ve buna bağlı olarak yüksek ölüm riski ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (3,103,120,128,130). Serotonerjik sistemle ilişkilendirilen; serotonin taşıyıcı protein geni (SLC6A4), serotonin reseptör genleri (HTR1A, HTR2A) ve triptofan hidroksilaz (TPH) geni serotonin seviyelerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamakta ve araştırmalarda ön plana çıkmaktadır (128, 131, 132).

2.6.2.2 HPA eksen ve intihar ilişkisi

Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen, organizmanın stresörlere verdiği fizyolojik yanıtın düzenlenmesinde temel rol oynayan başlıca endokrin sistemlerden biridir (133). Bu eksen, stres algısına yanıt olarak hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salınması, bunu takiben hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınması ve son olarak böbreküstü bezinden kortizol üretimi ile karakterize edilen hiyerarşik bir düzenleme mekanizması üzerinden çalışmaktadır (134). HPA ekseninin akut aktivasyonu, organizmanın stresle başa çıkmasını kolaylaştıran adaptif bir yanıt olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu

sistemin kronik olarak aktive olması ya da geri bildirim mekanizmalarının bozulması, HPA eksenini hiperaktivitesi olarak tanımlanmakta ve psikolojik dayanıklılığın azalması, anksiyete ve depresyon gibi ruhsal bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (3). Süreğen kortizol salınımı; bağışıklık sistemi, uyku-uyanıklık döngüsü ve metabolik süreçler üzerinde olumsuz etkiler oluşturarak bireyin stresle baş etme kapasitesini daha da zayıflatabilmektedir (135).

HPA ekseninin stres yanıtındaki merkezi rolü, bu sistemin intihar davranışıyla olan ilişkisini açıklamada da önemli bir çerçeve sunmaktadır. Kronik stres maruziyeti ve buna eşlik eden sürekli HPA eksenini aktivasyonu, bireyin duygusal düzenleme kapasitesini bozarak psikolojik sıkıntı düzeyini artırmakta ve intihar riskine zemin hazırlamaktadır (136). HPA eksenini ile serotonerjik sistem arasındaki karşılıklı etkileşimlerin de stres yanıtının nörobiyolojik düzenlenmesinde ve intihar davranışının gelişiminde belirleyici olduğu bildirilmektedir. Bu bağlamda, HPA ekseninin stresle ilişkili aktivasyonu, kortizol salınımı ve serotonerjik sistemle olan etkileşimleri aracılığıyla intihar riskine katkıda bulunan biyolojik mekanizmalar Şekil 10'da sunulmuştur (137).



Şekil 10. HPA eksenini ve intihar

HPA eksenine ilişkin anormallikler, özellikle depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı biçimde rapor edilen biyolojik bulgular arasında yer almaktadır (138). Bununla birlikte, HPA eksenini hiperaktivitesinin intihar davranışı üzerindeki doğrudan ve nedensel etkilerinin tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için uzunlamasına ve çok disiplinli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (137).

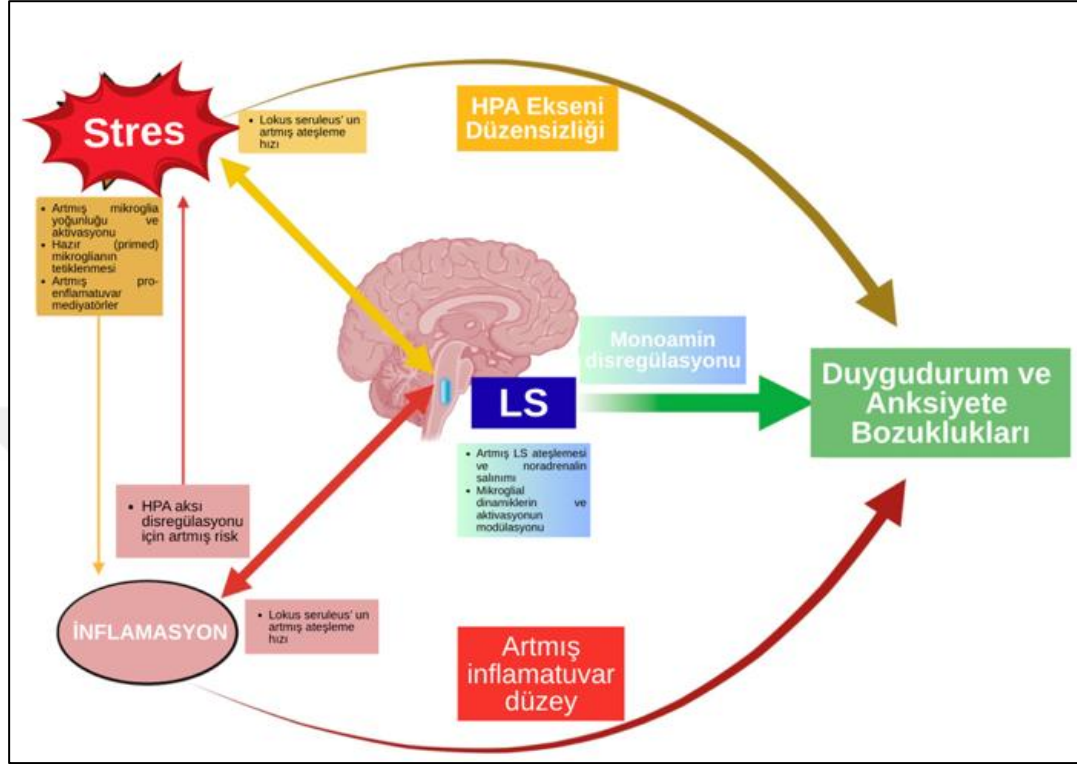
2.6.2.3 Noradrenerjik sistem ve intihar ilişkisi

Noradrenerjik sistem, başlıca locus coeruleus kaynaklı projeksiyonlar aracılığıyla merkezi sinir sisteminin geniş bir bölümüne yayılan ve stres yanıtı, uyanıklık, dikkat, motivasyon, öğrenme ve bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir nörotransmisyon sistemidir (138). Bu sistemin temel nörotransmitteri olan noradrenalin, çevresel tehditlerin algılanması ve organizmanın bu tehditlere hızlı ve uygun yanıt geliştirmesinde merkezi bir işlev üstlenmektedir (139). Noradrenalin salınımı, özellikle stresli uyaranlara yanıt olarak artmakta ve kortikal aktivasyon, otonom yanıtlar ve davranışsal uyarılabilirlik üzerinde belirleyici etkiler oluşturmaktadır.

Noradrenerjik sistemin hiperaktivitesi, beyindeki noradrenalin düzeylerinin ve noradrenerjik nöronların ateşleme hızının fizyolojik sınırların üzerine çıktığı durumlar ile tanımlanmaktadır (139). Genetik yatkınlık, kronik stres maruziyeti ve bazı farmakolojik ajanların yan etkileri, bu hiperaktivitenin ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Noradrenerjik sistemdeki aşırı aktivasyonun bireyin ruh hali, davranış örüntüleri ve genel fizyolojik durumu üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu; özellikle artmış anksiyete belirtileri, panik ataklar, irritabilite ve kardiyovasküler yanıt artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu süreçlerin aynı zamanda depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (140).

Noradrenerjik sistemin stres yanıtı, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenini ve inflamatuvar süreçlerle olan yakın etkileşimi, intihar davranışının nörobiyolojik temellerini açıklamada önemli bir çerçeve sunmaktadır. Bu bağlamda, noradrenerjik aktivitenin stres, HPA eksenini düzensizliği, monoaminergik disregülasyon ve

duygudurum bozuklukları ile olan ilişkisi Şekil 11’de şematik olarak gösterilmiştir (141).



Şekil 11. Noradrenerjik sistem ve intihar

Şekil 11’de özetlenen bu mekanizmalar, noradrenerjik sistemin stres duyarlılığı, inflamasyon ve duygudurum bozukluklarıyla olan çok yönlü ilişkisini ortaya koymaktadır.

Adrenalin (epinefrin) ise; adrenal bez ve beyinde tirozin ve fenilalaninden sentezlenmektedir. Adrenalinin; kalp atış hızını artırması, kan basıncını ve şekerini yükseltmesi, solunum hızını artırması gibi fizyolojik etkileri vardır ve düşünme, öğrenme, bellek, dikkat, dil, problem çözme, karar verme, algı, planlama ve yargı gibi çeşitli zihinsel süreçleri kapsayan kognitif fonksiyonda rol oynamaktadır (142). Bu sistemdeki işlev bozukluklarının, intihar düşüncesi ve davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle noradrenalin düzeylerindeki düzensizlikler ve lokus seruleus (LC) aktivitesindeki değişiklikler, artmış stres duyarlılığı, anksiyete belirtileri ve dürtüsel davranışlarla ilişkilendirilmektedir (141). Postmortem ve klinik çalışmalarda,

intihar davranışı olan bireylerde noradrenerjik sinyal iletiminde bozulmalar ve reseptör duyarlılığında değişiklikler bildirilmiştir (72). Noradrenerjik sistemin HPA eksenini ile yakın etkileşimi dikkate alındığında bu sistemdeki düzensizliklerin stresle başa çıkma kapasitesini azaltarak intihar riskini artıran nörobiyolojik mekanizmalara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (136).

2.6.2.4 Dopaminerjik sistem ve intihar ilişkisi

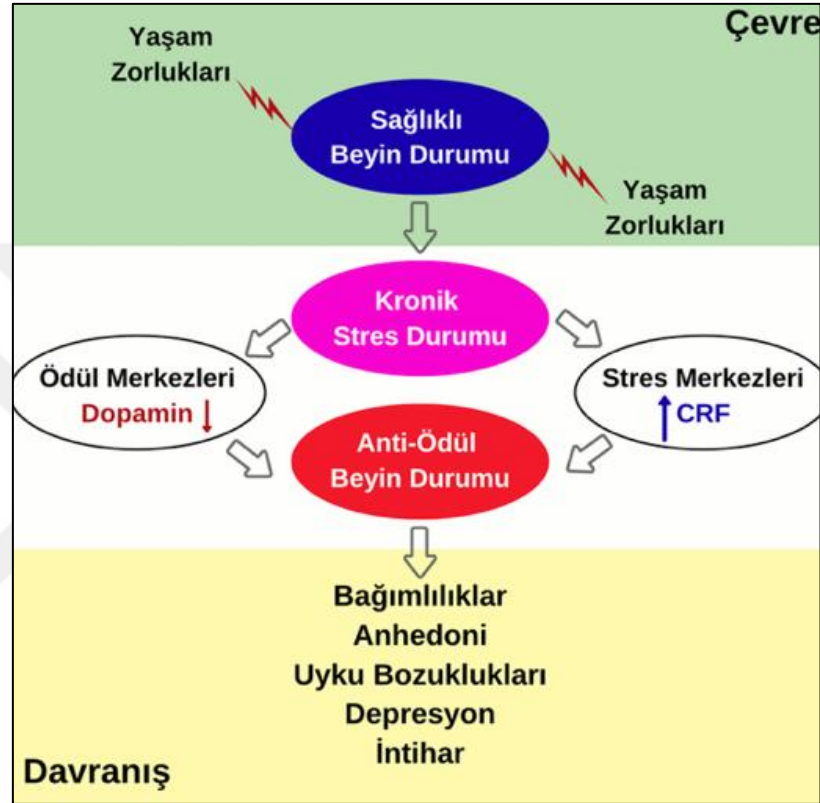
Dopaminerjik sistem, başlıca mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibular yollar aracılığıyla merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerine yayılan ve motor kontrol, ödül işleme, motivasyon, öğrenme ve duygudurum düzenlenmesinde temel rol oynayan bir nörotransmisyon sistemidir (144).

Bu sistemin temel nörotransmitteri olan dopamin; hareket kontrolü, ödül ve motivasyon süreçleri, haz algısı ve duygudurumun düzenlenmesinde rol oynayan temel nörotransmitterlerden birisidir (143). Dopaminerjik sistemdeki işlev bozuklukları, dopaminin yanı sıra bu sistemle yakın etkileşim içinde bulunan glutamaterjik iletimin düzenlenmesindeki aksaklıklarla da ilişkilendirilmekte; bu durum hem nörolojik hem de psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (134). Bu işlev bozukluğu, Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarından şizofreni ve duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklara kadar geniş bir klinik yelpazede gözlenmektedir.

İntihar davranışının nörobiyolojik temellerini inceleyen çalışmalarda, dopamin seviyelerindeki anormallikler ile frontal korteks ve limbik sistem başta olmak üzere karar verme, duygu düzenleme ve ödül işleme süreçlerinde görev alan beyin bölgelerindeki dopaminerjik yolların işlev bozukluklarının, intihar düşüncesi ve davranışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (104). Bu bozulmaların özellikle motivasyon kaybı, anhedoni ve dürtü kontrolünde zayıflama gibi klinik özellikler üzerinden intihar riskine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (144).

Dopaminerjik sistemin stres yanıtı, ödül devreleri ve çevresel zorluklarla olan etkileşimi, intihar davranışına giden süreçte önemli bir biyolojik çerçeve sunmaktadır.

Kronik stres koşullarında ödül sisteminin baskılanması ve “anti-ödül” durumunun ortaya çıkması, dopaminerjik sinyal iletiminde bozulmalara yol açarak motivasyonel süreçleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu ilişkiler, dopaminerjik sistem, stres mekanizmaları ve davranışsal sonuçlar arasındaki etkileşimlerle birlikte Şekil 12’de şematik olarak sunulmuştur (145).



Şekil 12. Dopaminerjik sistem ve intihar ilişkisi

Şekil 12’de özetlenen bu süreçler, dopaminerjik sistemdeki işlev bozukluklarının bağımlılık, anhedoni, uyku bozuklukları ve depresyon gibi klinik tablolar aracılığıyla intihar davranışına zemin hazırlayabileceğini göstermektedir. Dopaminerjik sistemde bulunan monoamin oksidaz A (MAOA) geni, dopamin başta olmak üzere monoamin nörotransmitterlerin metabolizmasında rol oynamakta olup intihar davranışıyla doğrudan bir ilişki kurulmaktan ziyade, dürtüsellik ve agresyon gibi kişilik özellikleri üzerinden dolaylı bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (145). Yapılan çalışmalar, MAOA genine ilişkin bazı varyantların psikiyatrik bozukluklar ve depresyon gibi ek risk faktörleri bulunan bireylerde şiddet içeren intihar girişimlerinin görülme olasılığını artırabileceğini göstermektedir (103).

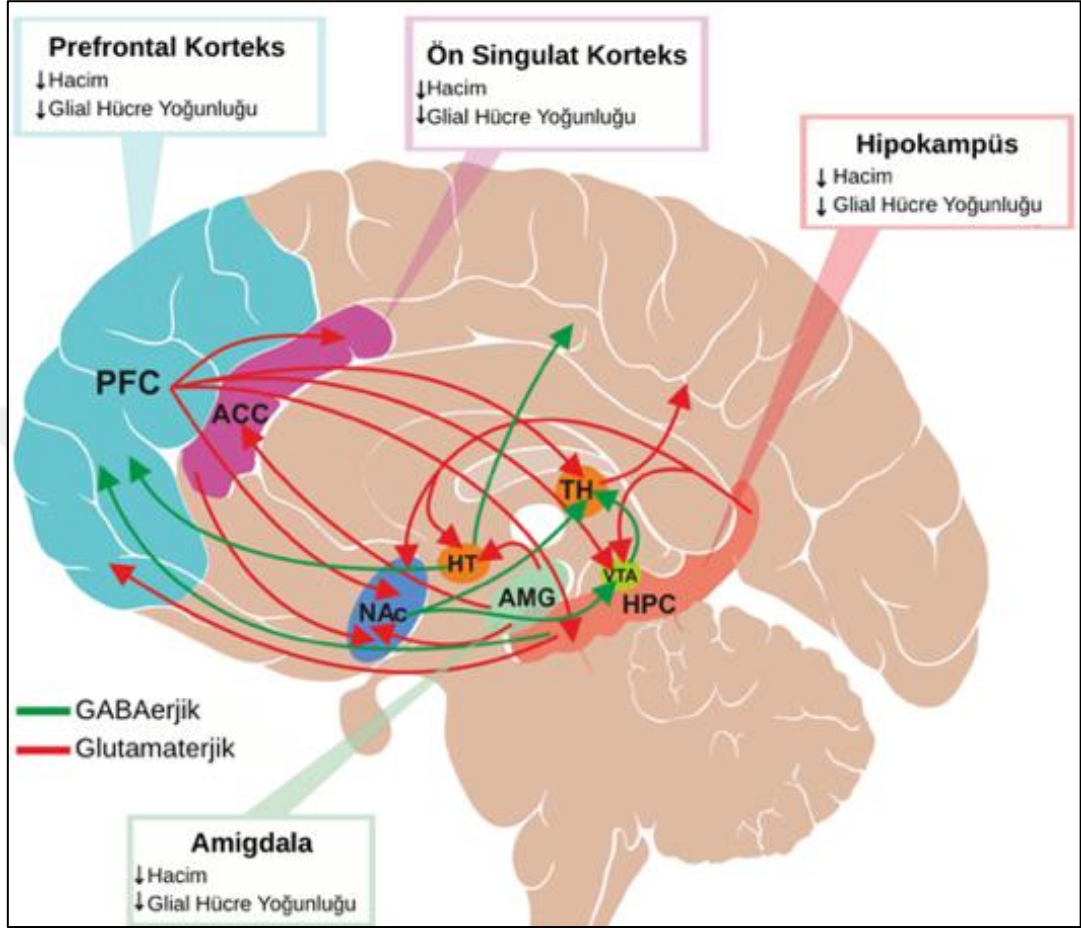
2.6.2.5 GABAerjik sistem ve intihar ilişkisi

GABAerjik sistem, merkezi sinir sisteminin (MSS) en temel inhibitör nörotransmitter sistemi olup, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde ve sinaptik aktivitenin kontrolünde kritik bir rol oynamaktadır (146). Bu sistemin temel nörotransmitteri olan gamma-aminobütirik asit (GABA), postsinaptik membranlarda hiperpolarizasyona yol açarak sinaptik iletimi baskılamakta ve beyin aktivitesinde fizyolojik dengeyi sağlamaktadır. GABA aracılı inhibitör kontrol; stres yanıtının düzenlenmesi, anksiyete düzeyinin kontrolü, duygudurum stabilitesi ve uyku-uyanıklık döngüsünün sürdürülmesi gibi çok sayıda fizyolojik ve psikolojik sürecin sağlıklı biçimde yürütülmesi açısından temel bir öneme sahiptir (147). Bu bağlamda GABAerjik sistem, yalnızca sinaptik düzeyde değil aynı zamanda geniş nöronal ağların işlevsel bütünlüğünün korunmasında da belirleyici bir rol üstlenmektedir.

GABAerjik sistemin işlevselliği, MSS’de uyarıcı (glutamaterjik) ve baskılayıcı (GABAerjik) sinaptik iletim arasındaki hassas dengenin korunmasına bağlıdır. Bu denge, nöronal ağların aşırı aktivasyondan korunmasını ve çevresel uyaranlara uygun yanıtlar geliştirilmesini sağlamaktadır. Dengenin bozulması ise nöronal ağlarda aşırı uyarılabilirlik, yetersiz inhibisyon veya düzensiz senkronizasyon gibi işlevsel aksaklıklara yol açarak çeşitli nöropsikiyatrik tabloların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (148). Özellikle GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla yürütülen inhibitör mekanizmaların bozulması, kortiko-limbik devrelerde duygusal düzenleme ve davranışsal kontrol süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bu bağlamda GABAerjik sistemdeki bozukluklar; anksiyete bozuklukları, depresyon, epilepsi ve uyku bozuklukları gibi birçok klinik durumla ilişkilendirilmiştir (149,150). GABAerjik ve glutamaterjik sistemler arasındaki etkileşimlerin, özellikle prefrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi duygudurum, stres yanıtı ve dürtü kontrolünde görev alan beyin bölgelerinde nasıl bir işlevsel bütünlük oluşturduğu, intihar davranışının nörobiyolojik temellerini anlamada önemli bir çerçeve sunmaktadır. Bu iki sistem arasındaki dengenin bozulmasının, bilişsel kontrolün zayıflaması, duygusal regülasyonun bozulması ve stres karşısında

yetersiz inhibitör yanıtlar ile ilişkili olabileceği; yapısal ve işlevsel değişikliklerle birlikte Şekil 13'te sunulmuştur (148).



Şekil 13. GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerin intihar ile ilişkisi

GABAerjik sistemin intihar ile ilişkisi araştırıldığında ise intihar eden bireylerde GABA reseptörlerinde ve GABA seviyelerinde değişiklikler gözlenmiştir (147). Özellikle GABA seviyelerinin azalmasının, artmış anksiyete ve düşük stres toleransı gibi intiharla ilişkili psikolojik durumlarla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (146). Literatür bilgileri ışığında, intihar davranışının nörobiyolojik temellerini aydınlatmayı amaçlayan moleküler ve biyokimyasal çalışmalar, günümüzdeki teknolojik gelişmelerle birlikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmalar, intihar risk faktörlerinin ve intiharla ilişkili biyolojik parametrelerin tanımlanmasına katkı sağlamakta; aynı zamanda önleyici stratejilerin geliştirilmesi, hedefe yönelik terapötik yaklaşımların belirlenmesi ve risk altındaki bireylerin erken dönemde saptanması

açısından önemli bir bilimsel zemin oluşturmaktadır (151). Bununla birlikte, intihar davranışının çok boyutlu ve heterojen yapısı göz önünde bulundurulduğunda altta yatan nörobiyolojik mekanizmaların daha kapsamlı biçimde anlaşılabilmesi için geniş örneklemlili, çok disiplinli ve ileri yöntemleri içeren çalışmalara halen gereksinim duyulmaktadır.

2.7 Adli Bilimlerde Biyobelirteç Kullanımının Yeri

Adli bilimlerde biyobelirteçler, klasik olay yeri bulguları, otopsi bulguları ve toksikolojik analizleri tamamlayan nesnel ve ölçülebilir biyolojik kanıtlar sunarak ölüm olgularının aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır (152). Özellikle son yıllarda postmortem biyokimya ile “omics” temelli yaklaşımların (proteomik, metabolomik, transkriptomik vb.) gelişmesi, ölüm sonrası meydana gelen biyolojik değişimlerin nicelik olarak izlenebilmesini, belirli ölüm mekanizmalarıyla uyumlu biyolojik örüntülerin değerlendirilmesini ve bulgularını standart adli yorum çerçevesine entegre edilmesini mümkün kılmıştır (153,154).

Biyobelirteçlerin adli uygulamalardaki en yerleşik kullanım alanlarından biri postmortem interval (PMI) yani ölüm sonrası geçen sürenin tahminidir (153). Kan, vitreus humor (camsı cisim) ve diğer biyolojik sıvılarda zamanla öngörülebilir şekilde değişen biyokimyasal parametreler (ör. elektrolitler, metabolitler) PMI değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (152). Vitreus humorda potasyum (K^+) düzeyindeki artış, sodyum (Na^+) ve klorür (Cl^-) değişimleri ile üre ve kreatinin konsantrasyonları, ölüm sonrası geçen sürenin tahmininde klasik biyokimyasal göstergeler olarak kabul edilmektedir (155). Buna ek olarak son yıllarda proteomik (ör. troponin I, GAPDH) ve metabolomik (ör. laktat, hipoksantin, glutamat) profillerin yanı sıra postmortem koşullara daha dirençli olan miR-206 (iskelet kası ve kalp dokusunda), miR-122 (karaciğer dokusunda), miR-21 ve miR-16 (kan ve doku örneklerinde) gibi mikroRNA (miRNA) türlerinin PMI tayininde umut vadeden biyobelirteçler olduğu bildirilmektedir (152).

Biyobelirteçler yalnızca zaman tayini açısından değil aynı zamanda ölüm nedeninin/mekanizmasının desteklenmesi ile ayırıcı tanı süreçlerinde de önemli bir

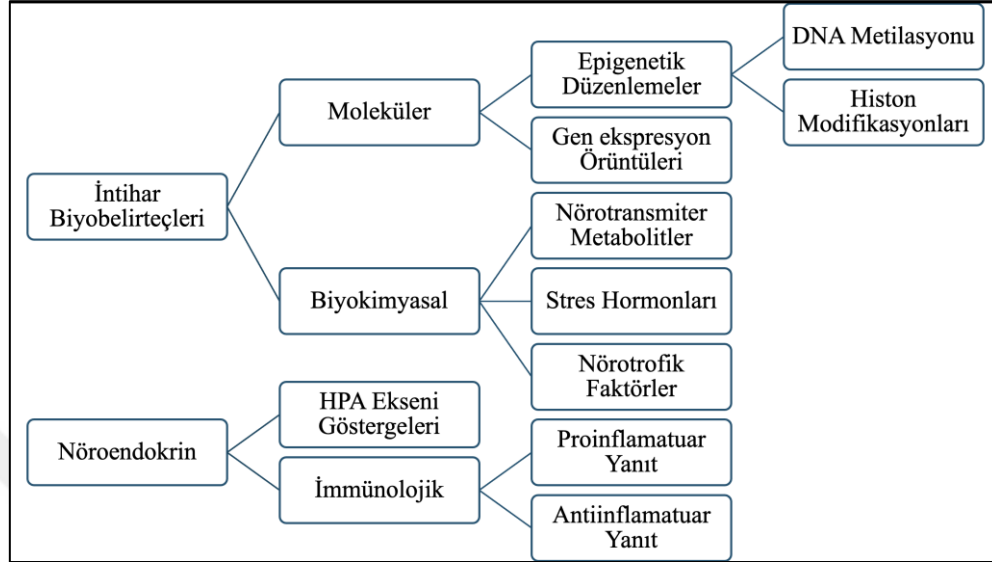
tamamlayıcı rol üstlenmektedir. Özellikle asfiksi olgularında hipoksiyle ilişkili belirteçler (ör. hipoksiyle indüklenen faktör-1alfa (HIF-1 α)), travmatik ölümlerde doku hasarı ve inflamasyonu yansıtan proteinler (ör. glial fibriler asidik protein (GFAP), CRP) ve bazı toksik maruziyetlerde oksidatif stres göstergeleri (ör. malondialdehit (MDA), 8-OHdG (8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin) klasik otopsi bulgularını destekleyici kanıtlar sunmaktadır (156).

İntihar olgularında ise biyobelirteçlerin rolü, tek başına “intiharı kanıtlayan” testler olmaktan ziyade; olgunun biyolojik arka planını (ör. inflamasyon, nörolojik süreçler, toksik maruziyetler) destekleyebilecek ve çok kaynaklı adli değerlendirmeyi güçlendirebilecek ek kanıt katmanları sunar (157). Bununla birlikte adli değerlendirmelerde biyobelirteçlerin güvenli ve geçerli biçimde kullanılabilmesi için postmortem değişkenlik, örnek türü ve PMI etkisi, saklama ve taşıma koşulları ile standartlaştırma gereksinimleri özellikle vurgulanmaktadır (158). Bu faktörlerin göz ardı edilmesi biyobelirteçlerin yorum değerini azaltarak hatalı adli kanaat riskini artırabilmektedir (159).

2.7.1 Biyobelirteçlerin intihar araştırmalarındaki önemi

Güncel klinik uygulamalarda intihar riskinin değerlendirilmesi büyük ölçüde bireyin öz-bildirimi ve klinik gözleme dayanmaktadır. Ancak bu yaklaşımlar; damgalanma korkusu, sınırlı içgörü ya da bilinçli gizleme gibi nedenlerle her zaman güvenilir sonuçlar üretmeyebilmekte ve risk altındaki bireylerin doğru biçimde tanımlanmasını güçleştirebilmektedir (160). Bu sınırlılıklar, intihar riskinin değerlendirilmesinde daha nesnel ve ölçülebilir yaklaşımlara duyulan gereksinimi artırmıştır. Bu doğrultuda, son yıllarda objektif ve biyolojik temelli göstergelere yönelik ilgi artmıştır. Gen ekspresyon düzeylerindeki sapmalar, epigenetik düzenlemelerdeki değişiklikler, nöroinflamasyon göstergeleri ve stres hormonlarındaki dengesizlikler intihar davranışının biyolojik zeminine katkıda bulunan başlıca göstergeler arasında yer almaktadır (73,161,162,163). Bu biyobelirteçlerin kullanımı, yüksek riskli bireylerin daha erken ve daha doğru biçimde saptanmasına olanak tanıyabilecek potansiyel araçlar olarak değerlendirilmektedir (161). İntihar araştırmalarında kullanılan biyobelirteçler, işlevsel özelliklerine göre

farklı sınıflar altında değerlendirilmektedir. Bu biyobelirteçler işlevsel özelliklerine göre Şekil 14’ teki gibi değerlendirilmektedir (161,162,163).



Şekil 14. İntihar araştırmalarında kullanılan biyobelirteçler

Güncel yaklaşımlar bu göstergelerin tek tek değil çoklu biyobelirteç panelleri halinde değerlendirilmesinin intihar riskinin daha bütüncül ve hassas biçimde belirlenmesine olanak sağladığını vurgulamaktadır (144). Bu tür transkriptomik, epigenetik ve biyokimyasal bulguların, klinik semptomlar ve psikososyal değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi, intihar riski taşıyan bireylerin daha duyarlı ve nesnel biçimde sınıflandırılmasına olanak tanıyabilmektedir (164). Ayrıca biyobelirteçlerin boylamsal olarak izlenmesi, bireylerin risk düzeyinde zaman içinde meydana gelen değişimlerin saptanmasını mümkün kılarak, erken müdahale ve kişiselleştirilmiş önleyici yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir (162).

Biyobelirteç araştırmalarında kan örnekleri, erişilebilirliği yüksek ve görece düşük invazivliği nedeniyle yaygın biçimde kullanılmaktadır. Her ne kadar kan MSS’yle doğrudan ilişkili olmasa da bağışıklık sistemi, endokrin yanıtlar ve metabolik süreçler gibi intiharla ilişkili birçok sistemik mekanizmayı yansıtabilmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, intihar girişiminde bulunmuş bireylerde bağışıklık sistemi göstergelerinde anlamlı değişiklikler saptandığı bildirilmiştir. Özellikle IL-6,

TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş bu bulgular intihar davranışıyla ilişkili nöroinflamatuvar süreçlere işaret etmiştir (73,163). Buna ek olarak, HPA eksenini işlev bozukluklarının da intihar riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. HPA eksenini aracılığıyla salgılanan kortizol hormonu, kronik stres yanıtının başlıca göstergelerinden biri olup intihar eğilimi olan bireylerde bazal kortizol düzeylerinin ya çok yüksek ya da baskılanmış olduğu gösterilmiştir (165). Nörotrofik sistemdeki bozulmalar da intihar davranışı açısından dikkat çekici biyolojik göstergeler arasında yer almaktadır. Özellikle BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeylerindeki düşüklük, sinaptik plastisite, nöronal bütünlük ve beyin adaptasyon kapasitesindeki bozulmalarla ilişkilendirilmektedir (166). Bunun yanı sıra, lipid profillerinde (örneğin HDL, LDL seviyeleri) gözlenen düzensizliklerin hem metabolik hem de nörobiyolojik yollar üzerinden duygudurum regülasyonunu etkileyerek intihar davranışıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (162).

Son yıllarda invaziv olmayan biyolojik örnekler, özellikle tükürük ve bukkal mukozadan elde edilen hücresel sürüntü örnekleri, uygulama kolaylığı, düşük örnekleme riski ve tekrarlanabilirliği nedeniyle biyobelirteç araştırmalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir. Tükürükte ölçülen kortizol düzeyleri, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) ekseninin işlevine ilişkin önemli bilgiler sunmakta; özellikle sabah-akşam kortizol profillerindeki bozulmaların stres yanıt sistemindeki düzensizlikleri yansıtarak intihar riskiyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (165). Bununla birlikte, bukkal mukozadan elde edilen hücreler kullanılarak gerçekleştirilen transkriptomik analizler, gen ekspresyon düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesine olanak tanımakta ve bireyin nörobiyolojik durumuna ilişkin doğrudan merkezi sinir sistemi ölçümü içermese de periferik düzeyde izlenebilen ve klinik açıdan değerli bilgiler sunmaktadır (161).

Bu alanda yürütülen çalışmalarda, bukkal hücrelerden izole edilen RNA örnekleri aracılığıyla intihar davranışıyla ilişkili olabilecek genetik ve epigenetik belirteçlerin saptanabildiği ve bu belirteçlerin gelecekte risk değerlendirme süreçlerinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (167). İnvaziv olmayan örnekleme yöntemleri;

çocuklar, yaşlı bireyler, akut klinik tablolar nedeniyle invaziv girişimlerin sınırlı olduğu hastalar ve adli bağlamda örnek temininin zorlaştığı olgular için önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca toplum temelli tarama programları, kapalı veya yarı kapalı kurumsal ortamlar ve uzunlamasına izlem çalışmalarında, hızlı uygulanabilir, maliyet-etkin ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle biyobelirteç araştırmalarında pratik ve sürdürülebilir çözümler sağlamaktadır (167).



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Araştırma Ortamı

Bu tez çalışması, vaka-kontrol tasarımında, kesitsel nitelikte planlanmıştır. Araştırma, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi' ne intihar girişimi ve kendine zarar verme davranışı (KZVD) nedeniyle başvuran bireylerden oluşan vaka grubu ve acil servise başka nedenlerle başvuran bireylerden oluşan kontrol grubunu kapsamaktadır.

Klinik verilerin ve biyolojik örneklerin toplanması Kasım 2024' te başlamış ve Kasım 2025'te tamamlanmıştır. Laboratuvar analizleri, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı ile Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve üniversite araştırma laboratuvarları bünyesinde yürütülmüştür.

Çalışma, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) 2024/19 sayılı 2024-19/9 karar numaralı etik kurul onayı ile (EK1) Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın vaka grubunu; hekim tarafından tanılanmış ayrı bir KZVD tanısı bulunmayan ancak intihar girişimi nedeniyle acil servise başvuran 69 yetişkin birey, kontrol grubunu ise intihar düşüncesi veya öyküsü bulunmayan ve KZVD sergilememiş hastane aciline başka nedenlerle başvuran 72 sağlıklı yetişkin birey oluşturmaktadır.

Literatürde raporlanan ortalama fark ve standart sapma değerleri temel alınarak etki büyüklüğü (Cohen's d) hesaplanmış ve güç analizi gerçekleştirilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırması için iki yönlü $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde ve %80 güç ($1-\beta=0.80$) hedeflenerek yapılan a priori analizde, etki büyüklüğü $d=0.52$ varsayımı altında minimum örneklem büyüklüğü grup başına en az 59 birey olarak hesaplanmıştır (168). Çalışma gruplarının psikolojik durumları da göz önünde bulundurularak grup sayıları 100 yetişkin birey olarak etik kurul onayı alınmıştır.

3.2 Çalışma Grupları ve Veri Toplama Süreci

Araştırmanın evrenini, hastane acil servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran 18 yaş ve üzeri yetişkin bireyler oluşturmaktadır. Vaka grubuna, 18 yaş ve üzerinde olup intihar girişiminde bulunmuş olan Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran bireyler dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise 18 yaş ve üzerinde olan, intihar düşüncesi veya intihar girişimi öyküsü bulunmayan ve KZVD sergilememiş bireyler dahil edilmiştir. Bilinç seviyesi yerinde olan hastalarda veri toplama formları, bireyin kendisi tarafından; gerekli durumlarda ise birinci derece yakını ya da 112 acil servis görevlisinin desteği ile doldurulmuştur (EK2). Ayrıca tüm gruplara aydınlatılmış onam formu sunulmuş ve onamları alınmıştır (EK3). Bu kapsamda, vakalara ait sosyodemografik verilerin tamamı yalnızca ilgili veri toplama formu ve hekim anamnezi temel alınarak elde edilmiştir.

On sekiz yaşın altında olan bireyler, hastane acil servisine intihar girişimi veya KZVD dışında başka bir tıbbi nedenle başvuranlar ve tamamlanmış intihar davranışı göstermiş olgular çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda çalışmaya dahil edilen bireylerden biyolojik örnekler kapsamında kan ve bukkal sürüntü örnekleri alınmıştır. Bununla birlikte vaka ve kontrol gruplarına ait yaş, cinsiyet, doğum yeri, medeni durum, çalışma durumu, intihar girişiminin yöntemi ve sıklığı, psikiyatrik tanı öyküsü, mevcut raporlu ilaç kullanımı ile alkol, sigara ve madde kullanım durumuna ilişkin sosyodemografik veriler “Acil Servis Ünitesi İntihar Girişimleri Kayıt Formu” (EK2) aracılığıyla kayıt altına alınmıştır.

Ayrıca bireylerin hastane başvuruları sırasında rutin klinik değerlendirme kapsamında hekim tarafından istenen rutin biyokimya kan sonuçları (glukoz (GLU), üre (URE), ürik asit (UA), c-reaktif protein (CRP), total bilirubin (T.BIL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), kalsiyum (Ca), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), albümin (ALB), beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), lenfosit (LYM), eozinofil (EOS)) toplanmıştır.

Laboratuvar analizleri öncesi, kan örnekleri steril EDTA (etilendiamintetraasetik asit)'lı 10cc'lik tüplere alınarak +4°C'de saklanmış, bukkal sürüntü örnekleri ise eküvyon çubuklar aracılığıyla bukkal mukozadan alınarak aynı koşullarda muhafaza edilmiştir. Tez çalışması kapsamında intihar nörobiyolojisinde rol oynayan yolaklarla ilişkili gen ifadelerinin belirlenmesi ve bu ifadelerin potansiyel biyobelirteç özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, kan ve bukkal sürüntü örneklerinden elde edilen her iki örnek tipinden total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

3.3 Kullanılan Cihazlar Kimyasallar ve Kitler

3.3.1 Cihazlar ve laboratuvar gereçleri

Pipet takımı (Eppendorf)
Vorteks (Biosan FV-2400)
Santrifüj (Beckman Coulter Microfuge 20R)
NanoDrop (Maestrogen)
Real Time PCR Cihazı (Roche Light Cycler® 96)
Cımbız
Buz Aküsü
Buzdolabı (+4°C, -20°C, -40°C)
Laminar Flow Kabini
Isı Bloğu (Thermo Fisher TDB-120)

3.3.2 Kimyasal malzemeler reaktifler ve kitler

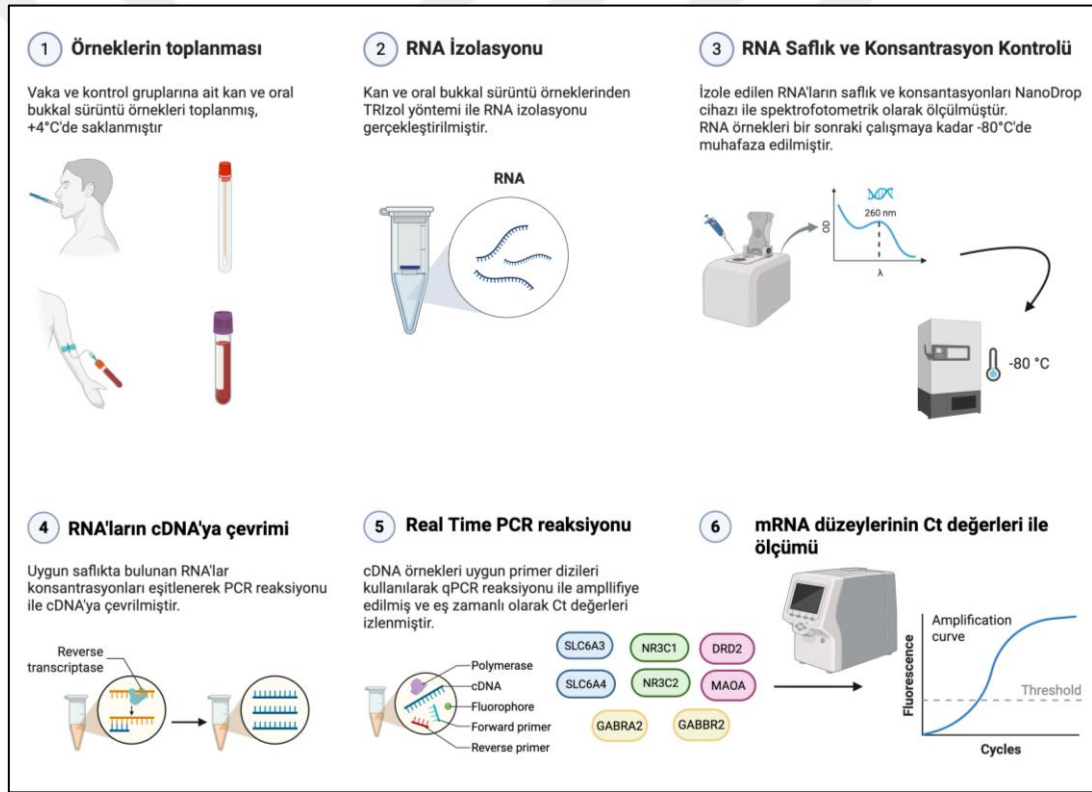
PBS
%99 Etanol
%75 Etanol
İzopropil Alkol
RNase-Free Water (Nükleaz içermeyen su)
TRIzol[®] RT-RN190
Penicillin/Streptomycin (PS) ve L-Glutamine (PG) Çözelti Karışımı (PS/PG)-20°C)
Kloroform (CHCl₃)

BlasTaq 2X qPCR Master Mix (ABM)

OneScript® Plus cDNA Sentez Kiti (ABM)

3.4 Kan ve Bukkal Sürüntü Örneklerinden RNA İzolasyonu

Bu çalışmada, vaka ve kontrol gruplarına ait kan ve bukkal sürüntü örneklerinden toplam RNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve izole edilen RNA örnekleri moleküler analizlerde kullanılmıştır. RNA izolasyonu, kalite kontrolü, cDNA sentezi ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) analizlerini içeren moleküler çalışma basamaklarının genel iş akışı Şekil 15’te şematik olarak özetlenmiştir.



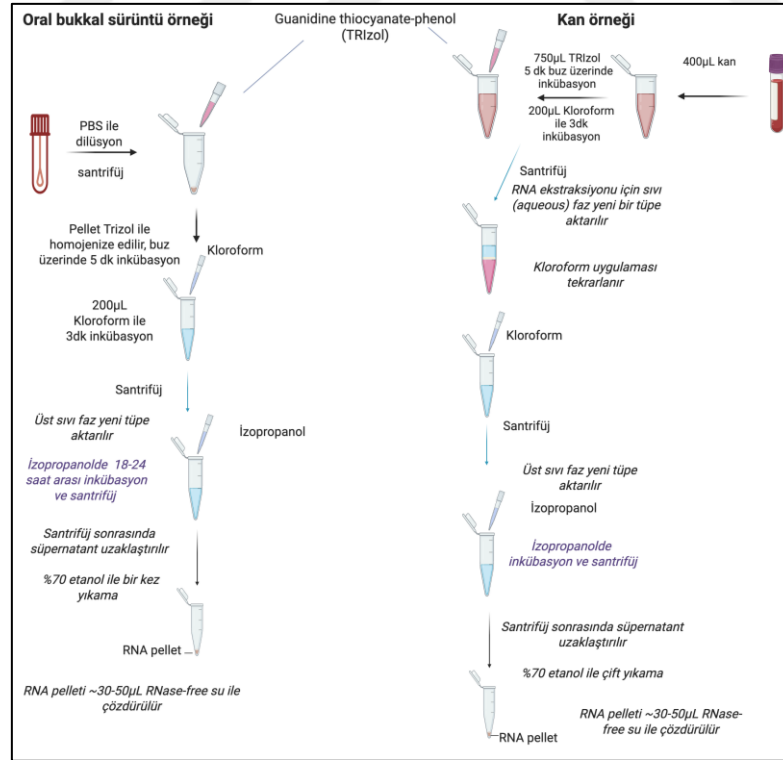
Şekil 15. Çalışmada uygulanan moleküler analiz basamaklarının genel iş akışı (Biorender ile dizayn edilmiştir).

Çalışmaya dahil edilen bireylerden eş zamanlı olarak toplanan kan ve bukkal sürüntü örnekleri, deneysel aşamalara geçilmeden önce biyolojik stabilitenin ve örnek bütünlüğünün korunmasını sağlamak amacıyla hastane koşullarında +4°C'de muhafaza edilmiştir.

3.4.1 RNA izolasyonunda kullanılan malzemeler ve hazırlık aşaması

Her bir vaka için toplanan kan örnekleri 1' den başlayarak numaralandırılmış ve vaka grubuna ait bukkal sürüntü örnekleri de numaralandırılarak “S” olarak kodlanmıştır. Kontrol grubunda da toplanan kan örnekleri kontrol numaralarıyla birlikte “K” ve bukkal sürüntü örnekleri de numaralarıyla birlikte “KS” olarak kodlanmıştır.

Çalışma öncesinde farklı aşamalarda kullanılacak olan %75'lik etil alkol, izopropil alkol, kloroform, RNase-Free Water (Nükleaz içermeyen su), PS/PG solüsyonları 50ml'lik falkonlara alınarak hazırlanmıştır. Cihazların temizliği için %99'luk etil alkol solüsyonu da aynı şekilde 50ml'lik falkonda çalışma öncesi hazır edilmiştir. Hazırlık aşamalarının tamamlanmasını takiben, kan ve bukkal sürüntü örneklerine uygulanan guanidin tiyosiyanat-fenol (TRizol) temelli izolasyon protokolü, kullanılan reaktifler ve temel işlem basamakları Şekil 16'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.



Şekil 16. Bukkal sürüntü ve kan örneklerinden RNA izolasyonuna ait iş akışı (Biorender ile dizayn edilmiştir).

Şekil 16’da özetlenen RNA izolasyonu iş akışı doğrultusunda, kan ve bukkal sürüntü örneklerine uygulanan izolasyon basamakları aşağıda her bir örnek türü için ayrı ayrı ve ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

3.4.2 Kan örneklerinden RNA izolasyonu

3.4.2.1 Kan örneklerinin hazırlanması

Bireylerden toplandıktan sonra +4°C’de saklanan kan örnekleri kontrollü olarak çözdürülmüş ve her birinden 500 µL steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır. Parçalama aşaması için tüplere 800 µL TRIzol ilave edilmiştir. Örnekler homojen bir lizisin sağlanması amacıyla kısa süreli ve yüksek şiddetli vortex ile karıştırılmış, ardından kimyasal parçalanmanın tamamlanmasına olanak vermek üzere 5 dakika bekletilmiştir. İşlem boyunca kuru buz üzerinde çalışılmış örneklerde köpüklenme ve ısınma oluşmamasına özen gösterilmiştir.

3.4.2.2 DNA ve protein presipitasyonu

Parçalanmış kan örneklerine 200 µL kloroform eklenmiş ve tüpler 15–20 saniye boyunca kuvvetli şekilde çalkalanmıştır. Kuru buz üzerinde 2–3 dakikalık inkübasyonu takiben örnekler 15.000g +4°C’de, 15 dakika santrifüj uygulanmıştır. Santrifüj sonrasında üst fazda yer alan süpernatanttan 500 µL hacim yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılmış olası DNA kontaminasyonunu daha ileri düzeyde azaltmak amacıyla tüplere ek olarak 200 µL kloroform ilave edilerek yeniden 15–20 saniye süreyle çalkalanmıştır. Kuru buz üzerinde gerçekleştirilen 2–3 dakikalık inkübasyonun ardından ikinci kez 18.000 g +4°C’de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Bu işlem sonucunda DNA ve protein fraksiyonları alt fazda pellet olarak ayrılmıştır. Oluşan üst fazdaki süpernatanttan 400 µL hacim dikkatlice yeni bir mikrosantrifüj tüpüne transfer edilmiştir.

3.4.2.3 RNA presipitasyonu

Alınan 400 µL süpernatanta 250 µL izopropanol ve 150 µL PS/PG solüsyonu eklenmiş karışım RNA’nın çöktürülmesi amacıyla –40°C’de 18-24 saat arası inkübe

edilmiştir. Ardından örnekler 18.000g +4°C’de, 10 dakika santrifüj uygulanarak RNA presipitasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda RNA, tüpün alt kısmında pellet şeklinde birikmiş süpernatant ise pellele temas etmeyecek şekilde dikkatle uzaklaştırılmıştır.

3.4.2.4 RNA yıkama ve çözündürme

Mikrosantrifüj tüplerinde pellet olarak elde edilen RNA örnekleri, ortam kontaminantlarının uzaklaştırılması amacıyla %75’lik etil alkol ile iki kez yıkanmıştır. İlk yıkama aşamasında tüplere 1 mL etil alkol eklenmiş ve örnekler 18.000g +4°C’de, 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında süpernatant, pellele temas etmeyecek şekilde dikkatle uzaklaştırılmıştır. İkinci yıkama aşamasında tüplere 500 µL etil alkol eklenmiş ardından 20.627g +4°C’de, 3 dakika santrifüj uygulanmıştır. Son yıkamanın ardından tüpler, alkol kalıntılarının tamamen uzaklaştırılması amacıyla buz üzerinde yaklaşık 7 dakika bekletilerek kurutulmuştur. Kalıntılardan tamamen arındırılan pelletler 40 µL RNase-Free Water (Nükleaz içermeyen su) ile çözülmüş ve RNA’nın tam olarak çözünmesini sağlamak için 60°C’de 10 dakika süreyle ısı bloğunda inkübe edilmiştir.

3.4.3 Bukkal sürüntü örneklerinden RNA izolasyonu

3.4.3.1 Bukkal sürüntü örneklerinin hazırlanması

Steril mikrosantrifüj tüplerine 1 mL PBS solüsyonu aktarılmıştır. +4°C’de saklanan bukkal sürüntü örnekleri, yüzey kontaminantlarından arındırılmak amacıyla çubukları kırılarak PBS içeren tüplere steril bir cımbız yardımıyla transfer edilmiştir. Örnekler 30 saniye süreyle güçlü vortex ile karıştırılmış ve ardından 12.000g’de, +4°C’de, 5 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası oluşan pellet üzerindeki süpernatant dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Parçalama aşaması için tüplere 750 µL TRIzol eklenmiş ve örnekler kimyasal lizisin etkin hâle gelmesi için 5 dakika süreyle inkübe edilmiştir. İşlem boyunca RNA bütünlüğünün korunması amacıyla kuru buz üzerinde çalışılmış, örneklerde köpüklenme ve ısınma oluşmamasına özen gösterilmiştir.

3.4.3.2 DNA ve protein presipitasyonu

Parçalanmış bukkal sürüntü örneklerine 200 µL kloroform eklenmiş ve tüpler 15–20 saniye boyunca kuvvetli şekilde çalkalanmıştır. Kuru buz üzerinde gerçekleştirilen 2–3 dakikalık inkübasyonun ardından örnekler 12.000g +4°C’de, 15 dakika santrifüj uygulanmıştır. Santrifüj sonrasında DNA ve protein bileşenleri alt fazda pellet olarak ayrılmıştır. Üst fazda yer alan süpernatanttan 400 µL hacim dikkatlice yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır.

3.4.3.3 RNA presipitasyonu

Alınan 400 µL süpernatanta 220 µL izopropanol ve 180 µL PS/PG solüsyonu eklenmiş karışım RNA’nın çöktürülmesi amacıyla –40°C’de 18-24 saat arası inkübe edilmiştir. Ardından örnekler 12.000g +4°C’de, 30 dakika santrifüj uygulanmış devamında 20.627g +4°C’de, 3 dakika daha santrifüj yapılarak RNA presipitasyonu sağlanmıştır. Bu işlem sonucunda RNA, tüpün alt kısmında pellet halinde birikirken süpernatant pellete temas etmeyecek şekilde dikkatlice uzaklaştırılmıştır.

3.4.3.4 RNA yıkama ve çözme

Mikrosantrifüj tüplerinde pellet halinde edinilen RNA örnekleri ortam kirliliklerinden arındırılmak için 1 mL hacimde %75’lik etil alkol ile yıkanmıştır. Bu aşamada tüplere 1 mL etil alkol eklenmiş ve örnekler 12.000g +4°C’de, 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında süpernatant, pellete temas etmeyecek şekilde dikkatle uzaklaştırılmıştır. Kalıntılardan tamamen arındırılan pelletler 20 µL RNase-Free Water (Nükleaz içermeyen su) ile çözülmüş ve RNA’nın tam olarak çözünmesini sağlamak için 60°C’de 10 dakika süreyle ısı bloğunda inkübe edilmiştir.

3.4.4 Total RNA konsantrasyonunun ve saflığının ölçülmesi

İzolasyon işlemi tamamlanan RNA örnekleri, NanoDrop (Maestrogen) cihazında 260 nm, 230 nm ve 280 nm dalga boylarında spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Öncelikle RNA’ların elüsyonunda kullanılan RNase-Free Water (Nükleaz içermeyen su), 2 µL hacimde blank olarak ölçüme alınmıştır. Her bir

örnekten 2 µL alınarak cihazda ölçümler gerçekleştirilmiştir. Saflığı $OD_{260}/OD_{230} \approx 2.0$ aralığında olan RNA örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5 cDNA Sentezi

Kan ve bukkal sürüntü örneklerinden elde edilen total RNA'lar OneScript® Plus cDNA Sentez Kiti kullanılarak ters transkripsiyon işlemi ile komplementer DNA (cDNA)'ya çevrilmiştir. Bu işlem için Tablo 1'de verilen kit protokolüne uygun olarak PCR reaksiyon bileşenleri hazırlanmış, total hacim 20 µL olacak şekilde 0,2 mL hacimli PCR tüplerine dağıtılmış ve konsantrasyonları eşitlenen RNA örnekleri 2 µL hacimde eklenerek PCR reaksiyon bileşenleri ile karıştırılmıştır. Tüm hazırlık aşamaları buz üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. cDNA PCR reaksiyon bileşenleri içeriği (örnek başına)

Reaktifler	Hacimler (µL)
5X RT Tamponu	4
dNTP	1
Random Primer	1
Nükleaz İçermeyen Su	8
Enzim	1
RNA	5

Reaksiyon karışımı ve total RNA örnekleri eklenen tüpler BIO-RAD T100 cihazına alınarak Tablo 2'de verilen sıcaklık ve süre koşullarında inkübe edilmiştir. Sıcaklık ve süre koşulları kullanılan kitin içeriğine uygun şekilde ayarlanmıştır.

Tablo 2. cDNA sentezi için sıcaklık-süre protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)
25	10
55	30
85	5
4	5

Elde edilen cDNA örneklerinin yoğunlukları ve saflıkları NanoDrop ile spektrofotometrik olarak kontrol edilmiştir. Kalan RNA örnekleri ise -80°C’de uygun koşullar altında muhafaza edilmiştir.

3.6 qRT-PCR Yöntemi ile Gen Ekspresyon Analizi

Sentezlenen cDNA örneklerinden uygun primerler ile BlasTaq 2X qPCR Master reaksiyon bileşenleri kiti kullanılarak gen ekspresyonu analizi gerçekleştirilmiştir. Primer olarak, araştırılmak üzere seçilen serotonerjik sistemden SLC6A3 ve SLC6A4, HPA ekseninden NR3C1 ve NR3C2, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemden DRD2 ve MOAO, GABAerjik sistemden GABRA2 ve GABBR2 genleri ile internal kontrol için housekeeping olarak GAPDH geni kullanılmıştır. Primer dizileri ve Tm sıcaklıkları Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. qRT PCR için kullanılan primer dizileri ve Tm sıcaklıkları

Gen	Primer Dizisi (F)	Primer Dizisi (R)
SLC6A3	AGCCTACATCTTCCCCGACT	CCCGTCCAAATACCCACCTC
SLC6A4	GGGATTGACACGTCGGGATT	GGACTGCCATGTAGCAAATAGG
NR3C1	TTCATCAGAGCACACCAGGC	TGTTCTTCCCCTTCTTTAGCCC
NR3C2	ATAGAGGAGGAGATGGTCAGC	TGTATAAATGGTGGGCAGGCA
DRD2	GCCTTCTGCCACTCTTTTGC	CTGAAGTGTGTGGTGCATGG
MAOA	GTGTGTGCTTTGCCACTGAA	ATGCCTCATTGTGACCTCCTG
GABRA2	GCATAAGCCACTTTGGGGAGA	CCCATGCTGTCCTGCTAGT
GABBR2	TGAGAGCCCTTTTCCCTCCT	AACAGAAGGCAGTCAACGCT
GAPDH	TTCTTTTGCGTCGCCAGCC	TCCCGTTCTCAGCCTTGAC

Total hacmi her bir örnek için 10uL olacak şekilde 0,25uL forward primer, 0,25uL reverse primer, 64,5uL PCR grade su ve 5uL qPCR SYBRMaster reaksiyon bileşenleri içeren reaksiyon karışımı her bir primer için ayrı olarak hazırlanmıştır. Her primer için hazırlanan reaksiyon bileşenleri karışımı 96 kuyulu Real-Time PCR plakalarına 18uL hacimde dağıtılmış, daha sonra kuyulara 2uL cDNA örnekleri eklenmiştir. Negatif kontrol olarak her bir prob için birer kuyu ayrılmış ve içerisine cDNA örneği eklenmeden yalnızca reaksiyon karışımı eklenmiştir.

Tablo 4. qRT-PCR reaksiyon protokolü

Basamak	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü Sayısı
Ön İnkübasyon	95	150	1
2 Basamaklı Amplifikasyon	52-56 (primere göre değişken)	10	45
Erime	95	45	1
Soğuma	37	30	1

Her bir primer için ayrı olarak tasarlanan PCR plakalarının, Real Time PCR cihazında Tablo 4'te verilen inkübasyon süreleri ve sıcaklıklarında reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

3.7 İstatistiksel Analizler

İntihar nörobiyolojisi ile ilgili olarak seçilen genlerin ekspresyon profilleri, kan ve bukkal sürüntü örneklerinden ayrı ayrı olmak suretiyle, vaka ve kontrol grupları arasında mRNA düzeylerinin rölatif miktar analizi ile incelenmiştir. Bu amaçla qRT-PCR analizlerinden elde edilen Ct değerleri, internal referans gen olarak kullanılan GAPDH'a göre normalize edilerek her bir birey için Δ Ct değerleri hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism v10 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar, Δ Ct değerleri üzerinden yürütülmüştür. Vaka ve kontrol grupları arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının değerlendirilmesinde, her bir gen için Δ Ct dağılımının normalliği Shapiro–Wilk testi ile incelenmiş; normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı bireyden elde edilen kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasındaki farkı değerlendirmek amacıyla eşleştirilmiş karşılaştırmalar yapılmış; normal dağılım veriler için paired t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon signed-rank testi uygulanmıştır. Klinik veriler ile kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasındaki korelasyon Spearman ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Bulgular

Çalışma kapsamında, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran 74 yetişkin birey vaka grubuna, acil servise başka nedenlerle başvuran 72 yetişkin birey ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Dahil etme ve dışlama kriterlerinin uygulanmasının ardından, vaka grubunda intihar girişimi bulunan 69 birey, kontrol grubunda ise sağlıklı 72 yetişkin birey çalışmaya alınmış ve analizler toplam 141 yetişkin birey üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, medeni durum ve doğum yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunun yaşları 18-82 arasında değişmekte olup en sık intihar girişiminin 19 yaşında ($n=6$) görüldüğü belirlenmiştir.

Doğum yeri dağılımı incelendiğinde ise, vaka grubunun %7,2'sinin, kontrol grubunun ise %8,3'ünün yabancı uyruklu olduğu saptanmıştır. Türkiye doğumlu bireyler arasında da vaka grubunun %56,5'i ($n=39$), kontrol grubunun ise %40,3'ü ($n=29$) en yüksek oran İstanbul doğumlulara aittir.

Medeni durum dağılımı açısından da gruplar arasında benzerlik olduğu görülmüş vaka grubunun %39,1'inin ($n=27$) evli, %58'inin ($n=40$) bekar ve %2,9'unun ($n=2$) medeni durum bilgisinin bilinmediği, kontrol grubunun ise %41,6'sının ($n=30$) evli ve %58,4'ünün ($n=42$) bekar olduğu saptanmıştır. Vaka ve kontrol gruplarına ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik veriler

	Vaka (n=69)	Kontrol (n=72)	p
Yaş (Ort±SS)	33,25±14,06	n=35,15±14,95	0,439
Cinsiyet (Kadın/Erkek/Bilinmiyor)	49/19/1	31/40/1	0,003

Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Vaka grubunun %71'i, kadın, %27,5'i erkek olup %1,5'i cinsiyet bilgisini paylaşmamıştır. Kontrol grubunun ise %43,1'i kadın, %55'i erkek ve %1,4'ü cinsiyet bilgisini paylaşmamıştır.

Tablo 6. Vaka grubuna ait çalışma durumu verileri

Çalışma Durumu	n	%
İşsiz	30	43,5
Öğrenci	11	15,9
Çalışan	17	24,6
Tutuklu	2	2,9
Bilinmiyor	9	13

Vaka grubuna yöneltilen çalışma durumu sorusunda grubun; %43,5' inin işsiz, %24,6' sının aktif olarak çalışan, %15,9' unun öğrenci, %2,9'unun tutuklu olduğu ve %13'ünün çalışma durumu bilgisine ulaşamadığı saptanmıştır.

Tablo 7. Vaka grubunda intihar girişimi yöntemi dağılımı

İntihar Yöntemi	n	%
İlaç/ Madde Alımı	63	91,3
Kesici-Delici Alet	2	2,9
Ası	2	2,9
Yüksekten Atlama	1	1,4
Bilinmiyor	1	1,4

Vaka grubunda en sık başvurulmuş intihar girişimi yöntemi ilaç veya madde alımı olarak saptanmıştır. Bu kapsamda özellikle çoklu ilaç alımı, korozyif/kostik madde alımı ve alkol alımı öne çıkarken kesici-delici alet kullanımı, ası ve yüksekten atlama yöntemlerinin daha nadir olarak tercih edildiği belirlenmiştir. Yöntem seçimi cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kesici-delici alet kullanımı, ası ve yüksekten atlama gibi daha yüksek letalite riski taşıyan yöntemlerin tamamının erkekler tarafından

gerçekleştirildiği kadınların ise tümünün çoklu ilaç veya madde alımı yoluyla intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Vaka grubunda intihar girişimi sayısı dağılımı

Teşebbüs Sayısı	n	%
Birinci	44	63,8
İkinci	11	15,9
Üçüncü	6	8,7
Dördüncü	2	2,9
Bilinmiyor	6	8,7

Vaka grubunun %63,8' inin ilk intihar girişimini gerçekleştirdiği, %27,5'inin ikinci veya daha fazla intihar girişimi öyküsüne sahip olduğu %8,7'sine ilişkin ise girişim sayısı bilgisine erişilemediği belirlenmiştir.

Tablo 9. Vaka ve kontrol grubuna göre klinik özelliklerin dağılımı

Tanı Durumu	Vaka (n=69)	Kontrol (n=72)	p
Var	41	19	<0,001
Yok	24	53	
Bilinmiyor	4	0	
Raporlu İlaç Kullanımı			
Var	28	17	<0,001
Yok	27	55	
Bilinmiyor	14	0	

Vaka ve kontrol gruplarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında tanı varlığı ve raporlu ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Vaka grubunun %59,4'ünde depresyon, bipolar bozukluk, mental retardasyon, panik atak, OKB, DEHB, anksiyete, obezite, şizofreni, borderline kişilik bozukluğu gibi en az bir psikiyatrik tanı öyküsü bulunurken, kontrol grubunda bu oran %1,4 olup yalnızca bir bireyin depresyon tanısı mevcuttur. Raporlu psikiyatrik ilaç kullanımı değerlendirildiğinde vaka grubunda kullanılan başlıca

psikiyatrik ilaçlar arasında Selectra, Sertralin, Xanax, Cipralex, Lustral, Paroksetin, Rexapin, Olfrex, Lityum ve Solian yer almaktadır. Kontrol grubunda ise psikiyatrik ilaç olarak yalnızca Lustral kullanımı saptanmıştır.

Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarında alkol, sigara ve madde kullanımı dağılımı

Alkol Kullanımı	Vaka (n=69)	Kontrol (n=72)	p
Var	3	0	<0,001
Yok	46	68	
Sosyal	12	4	<0,002
Bilinmiyor	8	0	
Sigara Kullanımı			
Var	35	29	<0,002
Yok	24	40	
Sosyal	1	3	<0,001
Bilinmiyor	9	0	
Madde Kullanımı			
Var	4	0	<0,001
Yok	53	72	
Bilinmiyor	12	0	

Vaka ve kontrol grupları arasında alkol, sigara ve madde kullanımı açısından yapılan analizler sonucunda her biri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Vaka grubunda madde kullanan bireylerin pregabalin (Lyrica), kokain ve ekstazi kullandıkları belirlenmiştir.

4.2 qRT-PCR Bulguları

İntihar düşüncesi, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar davranışının gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen intiharın nörobiyolojisi kapsamında; serotonerjik sistemden SLC6A3 ve SLC6A4, HPA ekseninden NR3C1 ve NR3C2, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemden DRD2 ve MOAO, GABAerjik sistemden GABRA2 ve GABBR2 aday genleri olmak üzere toplam sekiz aday genin kan ve bukkal sürüntü

örneklerindeki total RNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. İnternal kontrol olarak GAPDH geni kullanılarak rölatif kantitasyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı PCR (qPCR) analizleri öncesinde, her bir aday gen için kullanılan primer çiftlerine ait bağlanma sıcaklıkları (T_m), PCR optimizasyon çalışmaları ile saptanmış ve amplifikasyon reaksiyonları belirlenen bu optimal sıcaklıklarda yürütülmüştür.

4.2.1 Kan ve bukkal sürüntü örneklerinde vaka-kontrol gen ifade düzeylerinin karşılaştırılması

SLC6A3 gen anlatımları vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında kan örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 11, $p=0,2763$; $n_{vaka}=58$, $n_{kontrol}=61$). Buna karşılık, bukkal sürüntü örneklerinde vaka grubunda kontrole kıyasla, SLC6A3 geninin daha düşük ifade edildiği sonucuna ulaşılmış ve vaka-kontrol grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12, $p<0,0001$; $n_{vaka}=34$, $n_{kontrol}=64$). Aynı biyokimyasal yolda görev alan SLC6A4 geni için ise kan örneklerinden elde edilen ΔCt sonuçlarına göre vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla gen ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde baskılandığı izlenmiştir (Tablo 11, $p=0,0001$; $n_{vaka}=62$, $n_{kontrol}=67$). Buna karşın bukkal sürüntü örneklerinde vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 12, $p=0,3558$; $n_{vaka}=37$, $n_{kontrol}=57$).

Tablo 11. Vaka ve kontrol grupları arasında kan örneklerinin ΔCt değerlerinin karşılaştırılması

Genler	ΔCt_{vaka} ortalama	$\Delta Ct_{kontrol}$ ortalama	p değerleri
SLC6A3	2,79 (n=58)	2,56 (n=61)	ns ($p=0,2763$)
SLC6A4	5,32 (n=62)	2,48 (n=67)	*** ($p=0,0001$)
NR3C1	1,54 (n=60)	0,77 (n=60)	ns ($p=0,2168$)
NR3C2	4,25 (n=57)	0,08 (n=63)	*** ($p=0,0002$)
DRD2	0,18 (n=64)	4,71 (n=63)	**** ($p<0,0001$)
MAOA	4,51 (n=56)	3,10 (n=57)	ns ($p=0,0801$)
GABRA2	2,32 (n=55)	2,09 (n=54)	ns ($p=0,5429$)
GABBR2	0,33 (n=65)	2,59 (n=65)	* ($p=0,0155$)

* ΔCt değerleri vaka ve kontrol gruplarının ayrı ayrı GAPDH CT değerlerine göre normalizasyonu ile elde edilmiştir.

HPA ekseninin elemanları olan NR3C1 ve NR3C2 genlerinin ekspresyon düzeyleri hem kan hem de bukkal sürüntü örneklerinde vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak kan örneklerinde NR3C1'e ait bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamışken ($p=0,2168$; $n_{vaka}=60$, $n_{kontrol}=60$), NR3C2 için kan ($p=0,0002$; $n_{vaka}=57$, $n_{kontrol}=63$) ve bukkal sürüntü ($p<0,0001$; $n_{vaka}=31$, $n_{kontrol}=54$) örnekleri ile NR3C1 için bukkal sürüntü ($p=0,0044$; $n_{vaka}=19$, $n_{kontrol}=47$) örneklerinde ölçülen ekspresyonel farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11 ve Tablo 12).

Tablo 12. Vaka ve kontrol grupları arasında bukkal sürüntü örneklerinin ΔCt değerlerinin karşılaştırılması

Genler	ΔCt_{vaka} ortalama	$\Delta Ct_{kontrol}$ ortalama	p değerleri
SLC6A3	5,17 (n=34)	1,81 (n=64)	**** ($p<0,0001$)
SLC6A4	5,41 (n=37)	4,49 (n=57)	ns ($p=0,3558$)
NR3C1	7,48 (n=19)	4,51 (n=47)	** ($p=0,0044$)
NR3C2	9,52 (n=31)	6,03 (n=54)	**** ($p<0,0001$)
DRD2	-0,56 (n=34)	0,35 (n=69)	ns ($p=0,3482$)
MAOA	8,20 (n=11)	4,82 (n=69)	*** ($p=0,0007$)
GABRA2	8,07 (n=29)	5,87 (n=51)	** ($p=0,0019$)
GABBR2	3,79 (n=28)	2,60 (n=63)	** ($p=0,0052$)

* ΔCt değerleri vaka ve kontrol gruplarının ayrı ayrı GAPDH CT değerlerine göre normalizasyonu ile elde edilmiştir.

MAOA, GABRA2 ve GABBR2 gen ekspresyonlarının da vaka grubunda hem kan hem bukkal sürüntü örneklerinde daha düşük düzeyde ifade edildiği dikkat çekmekte olup bu gruplar arasında MAOA ($p=0,0007$; $n_{vaka}=11$, $n_{kontrol}=69$) ve GABRA2 ($p=0,0019$; $n_{vaka}=29$, $n_{kontrol}=51$) sadece bukkal sürüntü örneklerinde GABBR2 ise hem kan ($p=0,0155$; $n_{vaka}=65$, $n_{kontrol}=65$) hem bukkal sürüntü ($p=0,0052$; $n_{vaka}=28$, $n_{kontrol}=63$) örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (Tablo 11 ve Tablo 12).

Buna karşılık dopaminerjik sistemin bir elemanı olan DRD2 geninde ise diğer genlerin bulgularından farklı olarak kan örneklerinde kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda DRD2 gen ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek

olduğu saptanmıştır (Tablo 11, $p<0,0001$; $n_{vaka}= 64$, $n_{kontrol}=63$). Bukkal sürüntü örneklerinde vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 12, $p=0,3482$).

4.2.2 Vaka ve kontrol gruplarında aynı bireylerde kan-bukkal sürüntü arasında gen ifade düzeylerinin eşleştirilmiş karşılaştırması

Geleneksel çalışma yaklaşımı olan periferik kan örneklerinden elde edilen gen ekspresyon profillerinin, non-invaziv bir alternatif olarak değerlendirilen bukkal sürüntü örneklerinden elde edilen profiller ile uyumunu incelemek amacıyla, aynı bireyden alınan kan ve sürüntü örneklerinde analiz edilen genlerin ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda, her bir gen için kan ve bukkal sürüntü örneklerine ait ΔCt değerleri eşleşmiş veri yapısı dikkate alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için paired t-testi, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Ancak bukkal sürüntü örneklerinde, örnek toplanması aşamasında, örneklerin alınması ve saklanmasına ilişkin teknik süreçlerin RNA kalitesi ve izolasyon verimliliği üzerinde etkili olması nedeniyle, özellikle vaka grubuna ait bukkal sürüntü örneklerinde anlamlı düzeyde örnek kaybı meydana gelmiştir. Bu nedenle ilgili analizlerde yalnızca kalite kriterlerini karşılayan örnekler değerlendirmeye alınmış olup kalite ve verim kriterlerini sağlamayan örneklere ait sonuçlar elimine edilmiştir.

Tablo 13. Vaka ve kontrol gruplarında kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔCt değerlerinin eşleşmiş karşılaştırılması

Genler	Vaka ΔCt_{kan} - Vaka $\Delta Ct_{sürüntü}$	Kontrol ΔCt_{kan} - Kontrol $\Delta Ct_{sürüntü}$
SLC6A3	ns ($p=0,1256$)	ns ($p=0,2098$)
SLC6A4	ns ($p=0,7135$)	** ($p=0,0064$)
NR3C1	** ($p=0,0013$)	**** ($p<0,0001$)
NR3C2	**** ($p<0,0001$)	**** ($p<0,0001$)
DRD2	ns ($p=0,3915$)	**** ($p<0,0001$)
MAOA	ns ($p=0,4093$)	*** ($p=0,0007$)
GABRA2	*** ($p=0,0006$)	**** ($p<0,0001$)
GABBR2	**** ($p<0,0001$)	ns ($p=0,4183$)

SLC6A3 genine ait ΔCt kan-sürüntü değerlerine göre vaka grubunda SLC6A3'ün kanda daha fazla ifade edildiğine yönelik bir eğilim gözlenmiş fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 13, Wilcoxon, $p=0,1256$; $n=28$). Öte yandan, kontrol grubunda ise ΔCt kan-sürüntü değerlerine göre SLC6A3 geninin bukkal sürüntü örneklerinde çok hafif düzeyde daha yüksek eksprese edildiğine dair bir eğilim olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılığa ulaşlamamıştır (Tablo 13, Wilcoxon, $p=0,2098$; $n=53$). Mevcut bulgular, SLC6A3 için aynı bireye ait kan ve bukkal sürüntü örneklerinde benzer ekspresyon profillerinin izlendiğini ve örnek tipine bağlı belirgin bir ayrışmanın oluşmadığını göstermektedir. Bu durum, bulgularımızın daha geniş örneklem büyüklüğü ile yürütülecek doğrulayıcı çalışmalarla desteklenmesi halinde, SLC6A3 ekspresyonunun kan ve bukkal sürüntü örneklerinde birbiriyle uyumlu seyredebildiğine ve iki örnek tipinin belirli klinik veya araştırma bağlamlarında birbirinin alternatif biyolojik materyali olarak değerlendirilebileceğine dair bir izlenim oluşturmıştır. Bu çerçevede, SLC6A3'ün yalnızca intihar ile ilişkili çalışmalarda değil, aynı sinyal yollarında yer alan diğer psikiyatrik ve nörobiyolojik durumlarda da bukkal sürüntü temelli potansiyel bir aday belirteç olarak ileri analizlere konu edilebileceği düşünülmektedir.

SLC6A4 genine ait kan-sürüntü ΔCt değerleri incelendiğinde; vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıktan söz edilememekle birlikte kontrol grubunda kan ve bukkal sürüntü ΔCt değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.0064$; $n=54$). Buna göre, kontrol grubunda SLC6A4 geninin kan örneklerinde bukkal sürüntü örneklerine göre daha yüksek düzeyde eksprese edildiği istatistik bulgularıyla desteklenmiştir. Bu iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde, SLC6A4 için örnek tipine bağlı farklılığın vaka grubunda belirgin olmadığı, buna karşın kontrol grubunda kan lehine anlamlı bir ayrışma gösterdiği izlenimi edinilmiştir (Tablo13).

NR3C1 ve NR3C2 genlerine ait kan-sürüntü ΔCt değerleri incelendiğinde, aynı bireyden alınan kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasında her iki grup için de anlamlı düzeyde farklı ekspresyon profilleri saptanmıştır. Vaka grubunda yapılan analizde, kan örneklerinde bukkal sürüntü örneklerine kıyasla, NR3C1 ekspresyonunun dramatik

düzeyde daha yüksek olduğu görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak desteklenmiştir (paired t-test, $p=0.0013$). Benzer biçimde kontrol grubunda da kan örneklerinde NR3C1 ekspresyonunun bukkal sürüntü örneklerine göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Wilcoxon, $p<0.0001$). NR3C2 ekspresyonlarının da vaka ve kontrol gruplarında, kan örneklerinde bukkal sürüntü örneklerine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (paired t-test, $p<0.0001$). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, NR3C1 ve NR3C2 genleri için aynı bireye ait kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasında örnek tipine bağlı belirgin ve tutarlı bir farklılık olduğuna dair güçlü bir kanıt sunmaktadır (Tablo 13).

DRD2 ve MAOA genleri için yapılan aynı bireye ait kan-sürüntü örneklerinin karşılaştırılmasında, vaka grubunda her iki gen açısından da örnek tipleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (DRD2: $p=0.3915$, $n=30$; MAOA: $p=0.4093$, $n=10$). Vaka grubunda özellikle MAOA için örnek sayısının görece düşük olmasının, bu analizlerde istatistiksel gücün sınırlı olmasına yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Buna karşın kontrol grubunda her iki gen için kan ve sürüntü örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (DRD2: $p<0.0001$, $n=62$; MAOA: $p=0.0007$, $n=54$). Kontrol grubunda DRD2'nin sürüntü örneklerinde, MAOA'nın ise kan örneklerinde daha yüksek düzeyde eksprese edildiği görülmüştür (Tablo 13). Bu bulgular, DRD2 ve MAOA için örnek tipine bağlı varyasyonun, vakalardan ziyade kontrol popülasyonunda daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir.

GABRA2 genine ait kan ve bukkal sürüntü ΔCt değerleri için yapılan karşılaştırma analizlerine göre hem vaka grubunda ($p=0.0006$; $n=23$) hem de kontrol grubunda ($p<0.0001$; $n=40$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 13). Her iki grupta da GABRA2 gen ifadesinin bukkal sürüntü örneklerine göre kan örneklerinde daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara göre, GABRA2 için aynı eşleştirilmiş kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasında örnek tipine bağlı belirgin ve tutarlı bir farklılık olduğuna dair güçlü kanıt bulunmaktadır; GABRA2 ekspresyon düzeyleri her iki grupta da kan örneklerinde sistematik olarak daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir.

GABBR2 genine ait kan ve bukkal sürüntü ΔCt değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunda bukkal sürüntü örneklerine göre kanda daha yüksek düzeyde eksprese edildiği ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucu elde edilmiştir ($p<0.0001$; $n=26$). Buna karşılık kontrol grubunda kan örneklerinde sürüntü örneklerine göre GABBR2 ifadesinin çok hafif düzeyde daha yüksek bir eğilime sahip olduğu gözlenmiş fakat bu farklılık istatistiksel olarak desteklenmemiştir ($p=0.4183$; $n=56$). Bu iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde, GABBR2 için örnek tipine bağlı farklılığın vaka grubunda belirgin ve anlamlı olduğu, kontrol grubunda ise belirgin bir ayrışma göstermediği anlaşılmaktadır (Tablo13).

4.2.3 Vaka ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri ile kan ve bukkal sürüntü örneklerindeki gen ifade düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Vaka ve kontrol gruplarında rutinde alınan ve bakılan kan biyokimyasal parametreleri (glikoz (GLU), üre (URE), ürik asit (UA), c-reaktif protein (CRP), total bilirubin (T.BIL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), kalsiyum (Ca), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), albümin (ALB), beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), lenfosit (LYM), eozinofil (EOS)) ile tez çalışması kapsamında araştırılan gen ifadeleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda bazı parametrelerin (UA, ALB, T.BIL, GGT, Cl, ALB) rutin değerlendirilmemiş olması nedeniyle, ilgili analizlerde kontrol grubuna ait veri sayısı sınırlı kalmıştır. Korelasyon analizleri, aynı bireye ait gen ekspresyon düzeyleri (ΔCt) ile biyokimyasal parametrelerin eşleştirilmesi esasına göre yürütüldüğünden, eksik parametreler ve örnek uygunluğu nedeniyle her gen için analiz edilen örnek sayısı (n) değişkenlik göstermiştir.

Genel olarak, vaka grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinden elde edilen ΔCt değerleri ile biyokimyasal parametrelerin büyük çoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte Tablo 14'te, vaka grubunda, kan örneklerinde serum Ca düzeyi ile SLC6A4 ($p=0,0103$), DRD2 ($p=0,0262$), MAOA ($p=0,0108$) ve GABRA2 ($p=0,0286$) genlerinin ΔCt değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Ayrıca ALB düzeyi ile DRD2 ($p=0,0435$), MAOA

(p=0,0494) ve GABRA2 (p=0,0282) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Vaka grubunda bukkal sürüntü örneklerinde ise CRP ile GABRA2 (p=0,0003), URE ile GABBR2 (p=0,0429) ve EOS ile SLC6A3 (p=0,0468) ve NR3C2 (p=0,0063) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Tablo 14. Vaka grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması

	SLC6A3	SLC6A4	NR3C1	NR3C2	DRD2	MAOA	GABRA2	GABBR2
VAKA	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan
Grubu	(n=57)	(n=61)	(n=58)	(n=56)	(n=63)	(n=54)	(n=54)	(n=64)
	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü
	(n=30)	(n=33)	(n=15)	(n=27)	(n=29)	(n=9)	(n=25)	(n=25)
GLU	0,0549	0,7177	0,4318	0,5053	0,6245	0,1242	0,1744	0,3231
	0,9423	0,8993	0,8626	0,9783	0,5890	0,4101	0,7748	0,2828
URE	0,9718	0,2621	0,5009	0,5022	0,4228	0,5924	0,6300	0,1282
	0,7196	0,1009	0,3939	0,3244	*0,0266	0,1802	0,6872	*0,0429
UA	0,0975	0,3356	0,6241	0,5001	0,1962	0,3674	0,1331	0,8675
	0,5498	0,5346	0,8297	0,9144	0,8152	0,4032	0,1249	0,9417
CRP	0,6218	0,9341	0,3817	0,1064	0,6403	0,9649	0,6729	0,1696
	0,8886	0,7036	0,6781	0,3731	0,9833	0,6675	*0,0003	0,2141
T.BIL	0,4484	0,6670	0,1922	0,8146	0,6499	0,7566	0,9875	0,6572
	0,9200	0,0530	0,8045	0,5133	0,2751	0,6666	0,4093	0,6696
AST	0,5096	0,7565	0,9230	0,4456	0,8096	0,9262	0,6701	0,6831
	0,5396	0,2763	0,9820	0,2793	0,8438	0,5582	0,7304	0,7442
ALT	0,6342	0,5282	0,6472	0,4732	0,6918	0,8668	0,5760	0,6146
	0,3378	0,5167	0,8956	0,6124	0,3641	0,9484	0,9164	0,6351
GGT	0,4520	0,4991	0,6811	0,9161	0,6965	0,2984	0,5118	0,9147
	0,5086	0,9638	0,8646	0,7443	0,9498	0,9558	0,4071	0,3033
Ca	0,0867	*0,0130	0,4694	0,1279	*0,0262	*0,0108	*0,0286	0,0611
	0,8453	0,5963	0,5921	0,4942	0,6705	0,9226	0,7579	0,5390
Na	0,6734	*0,0104	0,8880	0,3713	0,1070	0,8254	0,7540	0,3992
	0,6441	0,9822	0,5795	0,8240	0,5696	0,1402	0,3910	0,5857
K	0,9965	0,6486	0,5716	0,9064	0,3497	0,3061	0,6803	0,2381
	0,9042	0,8744	0,4206	0,6252	0,9363	0,1356	0,5174	0,8152
Cl	0,1275	0,2407	0,2454	0,4803	0,1755	0,1198	0,1893	0,1912
	0,8804	0,9645	0,3161	0,4488	0,8092	0,2837	0,4500	0,7197
ALB	0,0522	0,0541	0,6088	0,2114	*0,0435	*0,0494	*0,0282	0,1632
	0,7258	0,3988	0,1760	0,6691	0,4261	0,4037	0,0858	0,9026
WBC	0,7007	0,5400	0,8644	0,5717	0,8797	0,8828	0,8943	0,9119
	0,4126	0,4663	0,4120	0,2502	0,7237	0,1412	0,5552	0,1758

Tablo 14. Vaka grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔCt değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması (Devam)

	SLC6A3	SLC6A4	NR3C1	NR3C2	DRD2	MAOA	GABRA2	GABBR2
VAKA	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan
Grubu	(n=57)	(n=61)	(n=58)	(n=56)	(n=63)	(n=54)	(n=54)	(n=64)
	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü
	(n=30)	(n=33)	(n=15)	(n=27)	(n=29)	(n=9)	(n=25)	(n=25)
Hb	0,8673	0,2578	0,6436	0,7905	0,2822	0,7501	0,7216	0,2521
	0,8201	0,1948	0,9206	0,6652	0,8656	0,9576	0,8098	0,7066
HCT	0,8998	0,2548	0,4115	0,6672	0,1506	0,5272	0,9808	0,1622
	0,3680	0,1610	0,9310	0,7922	0,8157	0,7844	0,8808	0,5937
LYM	0,9928	0,7317	0,4969	0,2220	0,9126	0,3475	0,8668	0,9839
	0,9301	0,4718	0,3310	0,5142	0,6220	0,8744	0,3197	0,6481
EOS	0,9451	0,1070	0,9396	0,47,50	0,1610	0,9178	0,8210	0,9821
	*0,0468	0,3707	0,4791	*0,0063	0,4990	0,3388	0,4463	0,1403

Kontrol grubunda, (Tablo 15) kan örneklerinde Ca ile SLC6A3 ($p=0,0421$), Na ile GABBR2 ($p=0,0342$), HCT ile MAOA ($p=0,0273$) ve EOS ile SLC6A4 ($p=0,0317$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kontrol grubunda, bukkal sürüntü örneklerinde ise üre ve AST ile SLC6A3 (sırasıyla $p=0,0216$ ve $p=0,0208$), ALT ile GABBR2 ($p=0,0247$), Ca ile GABRA2 ($p=0,0411$) ve GABBR2 ($p=0,0150$); ayrıca Na ile SLC6A3 ($p=0,0259$) ve DRD2 ($p=0,0134$) arasında anlamlı ilişki izlenmiştir.

Tablo 15. Kontrol grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔCt değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması

	SLC6A3	SLC6A4	NR3C1	NR3C2	DRD2	MAOA	GABRA2	GABBR2
Kontrol	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan
Grubu	(n=61)	(n=67)	(n=60)	(n=63)	(n=63)	(n=57)	(n=54)	(n=65)
	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü
	(n=61)	(n=55)	(n=46)	(n=51)	(n=68)	(n=66)	(n=49)	(n=60)
GLU	0,8037	0,9317	0,1629	0,8983	0,7873	0,8259	0,3354	0,5418
	0,4868	0,5856	0,1879	0,9158	0,2215	0,8138	0,8848	0,2065
URE	0,1448	0,9264	0,5932	0,3919	0,6601	0,3593	0,8300	0,8310
	*0,0216	0,4457	0,2560	0,3992	0,2228	0,6891	0,5215	0,2003
CRP	0,2347	0,4339	0,2708	0,6547	0,7734	0,1514	0,8049	0,6626
	0,5822	0,9177	0,4695	0,8020	0,6411	0,3840	0,9111	0,6402
AST	0,6265	0,1373	0,5415	0,2211	0,4802	0,3833	0,0877	0,6351
	*0,0208	0,7647	0,8148	0,9582	0,5935	0,5140	0,6720	0,4390

Tablo 15. Kontrol grubunda kan ve bukkal sürüntü örneklerinin ΔC_t değerlerinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması (Devam)

	SLC6A3	SLC6A4	NR3C1	NR3C2	DRD2	MAOA	GABRA2	GABBR2
Kontrol	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan	Kan
Grubu	(n=61)	(n=67)	(n=60)	(n=63)	(n=63)	(n=57)	(n=54)	(n=65)
	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü	Sürüntü
	(n=61)	(n=55)	(n=46)	(n=51)	(n=68)	(n=66)	(n=49)	(n=60)
ALT	0,8865	0,2448	0,4937	0,2494	0,7175	0,9144	0,0883	0,0819
	0,1645	0,3384	0,9380	0,9884	0,2225	0,8426	0,3425	*0,0247
Ca	*0,0421	0,6896	0,9708	0,8502	0,7747	0,9721	0,8200	0,2082
	0,4824	0,2210	0,4113	0,4079	0,1753	0,5585	*0,0411	*0,0150
Na	0,8569	0,5810	0,3428	0,8267	0,4120	0,6422	0,0633	*0,0342
	*0,0259	0,1763	0,5780	0,2566	*0,0134	0,6244	0,5563	0,1212
K	0,8513	0,9027	0,8798	0,8421	0,11,37	0,29,34	0,4022	0,4670
	0,6217	0,7851	0,9932	0,3524	0,6841	0,9424	0,1500	0,1215
WBC	0,7547	0,1818	0,3553	0,2441	0,5597	0,2089	0,9884	0,5315
	0,7603	0,9739	0,3283	0,4746	0,8286	0,8029	0,2239	0,8413
Hb	0,9317	0,6459	0,6397	0,9590	0,2904	0,1246	0,7086	0,5193
	0,9527	0,5833	0,6130	0,6917	0,6531	0,5915	0,9098	0,2437
HCT	0,8678	0,9444	0,6836	0,8873	0,3505	*0,0273	0,5359	0,5261
	0,5851	0,9830	0,5227	0,7275	0,6953	0,2922	0,6830	0,2444
LYM	0,6203	0,2672	0,6152	0,6625	0,5692	0,0879	0,2875	0,1124
	0,7466	0,8861	0,1114	0,6601	0,2475	0,3088	0,4397	0,7710
EOS	0,1341	*0,0317	0,7504	0,9345	0,0981	0,9751	0,5219	0,4031
	0,155	0,5372	0,3923	0,2798	0,2122	0,3328	0,2437	0,9619

Serum kalsiyum (Ca), klinikte çoğunlukla “total kalsiyum” olarak ölçülür ve total kalsiyumun önemli bir kısmı albümine (ALB) bağlı formdadır. Bu nedenle ALB düzeyindeki değişimler, fizyolojik olarak serbest (iyonize) kalsiyum değişmeden dahi total Ca değerlerini etkileyebilir. Bu çalışmada vaka grubunda kan örneklerinde Ca ile SLC6A4, DRD2, MAOA ve GABRA2; ALB ile DRD2, MAOA ve GABRA2 arasında anlamlı ilişki saptanması, Ca bulgularının en azından kısmen ALB aracılığıyla (protein bağlı fraksiyon üzerinden) yansıyor olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla Ca–gen ilişkilerinin yorumlanmasında ALB potansiyel karıştırıcı (confounder) etkisi dikkate alınmalıdır.

Bununla birlikte Ca/ALB eksenindeki bu ilişkilerin nörotransmitter sistemleri ve stres yanıtı ile ilişkili genlerde (dopaminerjik, serotonerjik ve GABAerjik yollarla

ilişkili belirteçlerde) ortaya çıkması, mineral–protein dengesinin sistemik stres/iltihap, beslenme durumu veya akut fizyolojik yanıtlarla birlikte gen ekspresyon profilini dolaylı olarak yansıtır olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışma korelasyon temelli olduğundan nedensellik çıkarımı yapılamaz. İlişkilerin daha sağlıklı yorumlanabilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüyle, korelasyon katsayısı ve güven aralıkları ile birlikte raporlama yapılması; ayrıca iyonize kalsiyum ölçümü veya albümin-düzeltilmiş kalsiyum kullanılarak doğrulayıcı ve ileri analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.



5 TARTIŞMA

İntihar, bireysel bir davranış gibi görünmesine rağmen biyolojik, psikolojik ve sosyal dinamiklerin etkileşimiyle ortaya çıkan önlenabilir ve küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (61). Kendine zarar verme davranışları (KZVD) ise intihar girişimiyle sonuçlanmasa bile sonraki dönemlerde intihar riskini artırabilen ve süreklilik gösterebilen davranış kalıplarıyla ilişkilendirilmektedir (159). Hem intihar hem de KZVD için psikiyatrik bozukluklar, önceki girişim öyküsü, dürtüsellik, travmatik yaşam olayları, umutsuzluk ve sosyal destek eksikliği temel risk faktörleri arasında yer almaktadır (50,170). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 700.000 kişinin intihar nedeniyle yaşamını kaybettiği; KZVD'nin ise özellikle ergen ve genç erişkin gruplarda yaygın görüldüğü ve klinik başvuruların önemli bir bölümünü oluşturduğu bildirilmektedir (14,45). Bu çerçevede intihar ve KZVD, yalnızca bireysel psikopatolojiyle açıklanamayacak çok düzeyli ve bütüncül müdahaleler gerektiren davranışlar olarak ele alınmalıdır (53).

Bu tez çalışmasına; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran 69 yetişkin birey (vaka grubu) ve acil servise başka nedenlerle başvuran 72 yetişkin birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 141 yetişkin birey dahil edilmiştir. Bu kapsamda, intihar/KZVD ile ilişkili olduğu bilinen stres yanıt sistemleri (HPA), monoaminerjik ağlar ve inhibitör kontrol mekanizmaları (GABA) ile ilişkili SLC6A3, SLC6A4, NR3C1, NR3C2, DRD2, MAOA, GABRA2 ve GABBR2 gen ifadeleri vaka-kontrol ve örnek türü (kan-bukkal sürüntü) düzeyinde karşılaştırılarak tartışılmıştır. Bulguların yorumlanabilmesi için örneklemin klinik-demografik özelliklerinin kısaca çerçevelenmesi önemlidir; çünkü intihar/KZVD davranışı çoğu zaman tek bir değişkenle açıklanmadığından yaş dönemi, cinsiyet, sosyal bağlar, sosyoekonomik stresörler ve eşlik eden psikiyatrik yük gibi etmenler biyolojik örüntülerle birlikte değerlendirilmelidir. Bu kapsamda çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik bulguları incelendiğinde; yaş ortalamasının genel olarak benzer bir görünüm sergilediği, yaşı tek başına açıklayıcı bir değişken olmaktan çok belirli yaşam dönemlerine özgü kırılگانlıklarla birlikte anlam kazandığı görülmektedir. Nitekim literatür,

intihar/KZVD riskinin geç ergenlik–genç erişkinlikte belirginleşebildiğini ve ileri yaşlarda yeniden artış gösterebildiğini vurgulamaktadır (61). Vaka grubunda en sık girişimin 19 yaşında görölmesi ve öğrencilerin kayda değer bir pay oluşturması, bu dönemlere özđü kimlik gelişimi, eğitim/gelecek kaygısı, ilişki dinamikleri ve sosyal destek ağlarındaki dalgalanmalar gibi etmenlerin risk birikimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (170).

Medeni durumun etkisi incelendiğinde ise, grupları net biçimde ayırmasa da vaka grubunda “bekâr” olan bireylerin daha yüksek oranda olması, “medeni durum” etiketinden çok ilişkinin niteliği, algılanan sosyal destek ve yalnızlık deneyiminin belirleyici olduğuna işaret eden literatürle uyumludur (63). Cinsiyet örüntüsü ise daha belirgindir: vaka grubunda kadınların daha yüksek oranda yer alması ve girişim yöntemlerinin büyük ölçüde ilaç/madde alımı etrafında toplanması, kadınlarda ölümcül olmayan girişimlerin daha sık, erkeklerde ise daha yüksek letaliteli yöntemlerin daha belirgin olabildiğini bildiren “cinsiyet paradoksu” çerçevesiyle uyum göstermektedir (173,174). Türkiye’de acil servis temelli örneklemlerde de ilaçla girişimlerin baskın bildirilmesi, acile başvuran olguların “yaşayan olgu” niteliğiyle ilişkili bir seçilim örüntüsünü düşündürmektedir (175,176).

Buna ek olarak vaka grubunda işsizlik, tekrar girişim öyküsü, psikiyatrik tanı yükü ve alkol/sigara/madde kullanımı gibi başlıklarda daha yoğun bir risk kümelenmesi görölmesi; intihar/KZVD’nin çoğu zaman tek bir nedenden değil, sosyoekonomik stresörlerin, psikiyatrik kırılganlıkların ve risk davranışlarının üst üste binmesiyle şekillenen çok katmanlı bir süreç olduğuna işaret etmektedir (177,178,179,180,181,182). Psikiyatrik ilaç kullanımının da tek başına “koruyucu” bir gösterge gibi okunmaması; tedaviye uyum, komorbiditeler, akut stresörler ve madde kullanımıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiği hatırlatılmalıdır (183). Son olarak alkol, sigara ve madde kullanımının risk profiline eşlik etmesi, literatürde tanımlandığı gibi, dürtüsellik ve akut psikiyatrik destabilizasyon gibi süreçler üzerinden tabloyu ağırlaştırabilen bir bağlam sunmaktadır; vaka grubunda bildirilen pregabalin, kokain ve MDMA gibi maddeler de madde türüne/çoklu kullanıma özđü risklerin ayrıca dikkate alınmasını gerekli kılmaktadır (185,186,187,188,189,190,191).

İntihar ve KZVD, yalnızca psikososyal ve çevresel etkenlerin sonucu olarak değil, aynı zamanda karmaşık nörobiyolojik süreçlerin etkileşimi içerisinde ortaya çıkan çok boyutlu bir olgu olarak değerlendirilmektedir. Bilimsel araştırmalar, bu sürecin, stres yanıt sistemleri, nörotransmitter ağları ve kortiko-limbik devreler başta olmak üzere çoklu nörobiyolojik sistemlerin etkileşimiyle şekillenen karmaşık bir nörodavranışsal fenomen olduğunu desteklemektedir. Bu bilgiler çerçevesinde, bu tez çalışması kapsamında intihar ve KZVD ile ilişkili olduğu bilinen nörobiyolojik yollara ait SLC6A3, SLC6A4, NR3C1, NR3C2, DRD2, MAOA, GABRA2 ve GABBR2 gen ifadelerinin vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığa sahip olup olmadığı araştırılmıştır.

SLC6A3 geni, sodyum ve klorür bağımlı nörotransmitter taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan dopamin taşıyıcı proteinini (DAT1) kodlar. DAT1, hücre dışı dopamini, presinaptik bölgedeki dopaminerjik nöronların sitoplazmasına geri döndürerek sinaptik aktivite süresini sınırlar (193,194). Bununla birlikte, SLC6A3 geni üzerinde çok sayıda tekrarlanan kısa nükleotid dizileri olduğu bildirilmiştir (195). Bu tekrar bölgelerindeki birtakım varyasyonlar idiopatik epilepsi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, alkol ve kokain bağımlılığı ve Parkinson hastalığına yatkınlık ile ilişkilendirilmiş; bazı varyasyonların ise nikotin bağımlılığına karşı koruma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (195,196). Bu çerçevede değerlendirildiğinde, dopamin geri alımında temel düzenleyici rol üstlenen SLC6A3 genindeki ekspresyonel değişimlerin de sinapslarda dopaminerjik aktivitenin süresi ve yoğunluğu üzerinde etkili olabileceğini söylemek mümkündür. Çalışmamızda, vaka grubunda SLC6A3 ekspresyonunun kan örneklerinde ($p=0,2763$) anlamlı bir farklılık taşımazken bukkal sürüntü örneklerinde ($p<0,0001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde baskılandığı tespit edilmiştir. SLC6A3 gen ifadesinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde seyretmesi, bu bireylerde dopamin transport kapasitesinin görece azalmasına ve sinaptik dopamin sinyalinin farklılaşmasına işaret eden bir eğilim olarak değerlendirilebilir. Bu bulgu, KZVD’ında sık tartışılan ödül işleme, motivasyon ve stres altında hızlı karar verme (dürtüsel eyleme geçiş) boyutlarıyla kavramsal düzeyde ilişkilendirilebilir; ancak periferik doku bulgularından merkezi sinir sistemi işleyişine doğrudan çıkarım yapılmamalıdır. Dopamin sinyalinin süresi (geri alım; SLC6A3) ile

sinyalin hedefteki karşılığı (reseptör düzeyi; DRD2) birlikte düşünüldüğünde, bu iki bileşendeki düzenlenme farklılıkları dopaminerjik devrede olası bir yeniden ayarlanmaya işaret edebilir. Öte yandan dopamin reseptörü D2 alt tipini kodlayan DRD2 geninin de ekspresyonel olarak vaka ve kontrol gruplarımız arasında oldukça anlamlı farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir. Dopaminerjik ve serotonerjik genetik varyantların sosyal davranışlar üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, DRD2 geninin promotör bölgesinde yer alan bazı polimorfizmlerin DRD2 yoğunluğunda azalmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak dopamin geri salınımı üzerindeki negatif geribildirim ortadan kalktığı ve dopamin sentezinde kontrolsüz bir artışla sonuçlandığı gösterilmiştir (197,198,199).

Bir başka çalışmada, Antón-Galindo ve diğerleri, dopaminerjik sistem genlerini odağa alan geniş ölçekli genetik ve transkriptom analizlerinde DRD2 geninin psikiyatrik fenotiplerle güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermiş; özellikle madde kullanım bozuklukları ve nörotisizm ile DRD2 arasında anlamlı gen-temelli ilişkiler bildirmiştir (Madde kullanım bozukluğu için $p=7,74 \times 10^{-13}$; nörotisizm için $p=6,12 \times 10^{-13}$) ve bu bulguların beyin dokusunda öngörülen DRD2 ekspresyon değişiklikleriyle desteklendiğini vurgulamıştır (144). Bulgularımıza göre, kan örneklerinde vaka grubunda DRD2 gen ekspresyonunun anlamlı biçimde arttığı ($p<0,0001$), buna karşın bukkal sürüntü örneklerinde DRD2 ekspresyonu açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p=0,3482$) saptanmıştır. Sonuçlarımız, literatürde dopaminerjik düzenleme süreçleriyle ilişkilendirilen bulgularla birlikte ele alındığında, vaka grubunda dopamin geri bildirim mekanizmalarının farklı bir düzenlenme örüntüsü gösterebileceğine dair bir ön bulgu niteliğindedir. Bu kapsamda, Antón-Galindo ve diğerlerinin bulguları DRD2'nin ekspresyon artışı, dopaminerjik sistemin intiharla ilişkili fenotiplerde periferik düzeyde fonksiyonel olarak da aktive olabileceğini düşündürmektedir (144). DRD2'nin bağımlılık fenotipleri, nörotisizm ve dürtüsellik gibi boyutlarla ilişkili gen-temelli analizlerde öne çıkması, dopaminerjik düzenleme ile intihar/KZVD risk kümelenmesi arasında biyolojik bir temas noktası olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmada genetik varyant/işlev ölçümü yapılmadığından, periferik DRD2 artışı nedensel bir mekanizma olarak değil;

akut stres, ilaç/madde maruziyeti ve hücrel kompozisyon gibi etkenlerle şekillenebilen bir “periferik düzenlenme örüntüsü” olarak değerlendirilmelidir.

Buna ek olarak, güncel literatürde, serotonin düzeylerindeki azalmanın da KZVD ve intihar girişimlerinde daha ölümcül yöntemlerin tercih edilmesiyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3,103,120,127,128,130). SLC6A4 geni, sinaptik boşluktaki serotoninin presinaptik nöronlara geri alımından sorumlu bir integral membran proteininin (serotonin taşıyıcısı; SERT) sentezini düzenlemektedir. Bu protein, serotoninin etkisini sonlandırarak sinaptik iletimin süresini belirleyen temel mekanizmalardan biri olup, özellikle stres yanıtı, duygu düzenleme ve dürtü kontrolü ile ilişkili nörobiyolojik süreçlerde önemli bir konuma sahiptir. Literatürde SLC6A4 geninin promotör bölgesindeki varyasyonların serotonin geri alım hızını etkileyebildiği ve davranışsal fenotiplerle ilişkili olabileceği bildirilmekle birlikte, bulguların heterojen bir görünüm sergilediği de ifade edilmektedir (200,201). Hussain ve diğerlerinin metamfetamin bağımlısı bireylerde yaptıkları bir çalışmada ise, SLC6A4 genine ait ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde baskılandığı bildirilmiş olup bu durumun, kronik metamfetamin maruziyetine bağlı olarak serotonerjik geri alım mekanizmalarında ve nörokimyasal denge süreçlerinde meydana gelebilecek kalıcı düzenleyici değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (202).

Çalışmamızda vaka grubuna ait kan örneklerinde SLC6A4 ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p=0,0001$), buna karşın bukkal sürüntü örneklerinde anlamlı bir farklılık saptanmadığı ($p=0,3558$) görülmüştür. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda, vaka grubunda gözlenen SLC6A4 ekspresyonundaki azalma eğilimi, serotonerjik düzenleme süreçlerindeki olası baskılanma ile uyumlu bir bulguya işaret etmektedir. SLC6A4 ekspresyonunda kanda gözlenen baskılanma, serotonerjik geri-alım ekseninde bir değişime işaret ederek stres altında duygu düzenleme kapasitesi ve davranışsal inhibisyonun zayıflamasıyla ilişkili olabilecek bir biyolojik eşlikçi olarak değerlendirilebilir; bu hat özellikle KZVD’de görülen ‘anlık rahatlama arayışı’ ve ‘yüksek duygusal sıkışma’ tablolarıyla kavramsal olarak örtüşür. Sürüntüde anlamlı

fark görülmemesi, serotonerjik düzenlemenin periferik dokularda örnek-tipine duyarlı ölçüldüğünü ve bazı sinyallerin dolaşımında daha görünür olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, özellikle periferik kan örneklerinde SLC6A4'ün ekspresyon düzeyinin vaka grubunda baskılanmış olabileceğine işaret eden bir biyolojik eğilim ortaya koymakta; ancak bu ilişkinin örnek tipine ve klinik özelliklere göre farklılaşma gösterip göstermediğinin anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç bulunduğu altını çizmektedir.

Ouellet-Morin ve diğerleri, MAOA genine ait düşük aktiviteyle ilişkili varyantların, çocukluk çağı şiddet maruziyeti ile etkileşerek antisosyal kişilik belirtileri, davranım bozukluğu ve partner şiddeti riskini anlamlı biçimde artırdığını, özellikle yüksek düzeyde maruziyet altında bu etkileşimin belirginleştiğini (davranım bozukluğu için Wald $\chi^2=5,61$, $p=0,02$; partner şiddeti için Wald $\chi^2=7,34$, $p=0,007$) göstermiştir (203). Bu çalışmada ise, vaka grubunda bukkal sürüntü örneklerinde MAOA gen ekspresyonunun anlamlı biçimde azaldığı ($p=0,0007$), kan örneklerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalma eğilimi gösterdiği ($p=0,0801$) saptanmıştır. Bu kapsamda, her ne kadar Ouellet-Morin ve diğerlerinin çalışması genetik varyantlar ve davranışsal sonuçlar üzerine odaklanmış olsa da bu çalışmada periferik örneklerde gözlenen MAOA ekspresyon baskılanması, düşük MAOA aktivitesiyle ilişkili risk fenotiplerini moleküler düzeyde destekler niteliktedir.

Zhao ve diğerlerinin, yaşlı olup intihar davranışı olmayan ve duygudurum bozukluğu tanılı bireylerin postmortem prefrontal korteks örneklerinde yaptıkları çalışmada, anterior singulat kortekste (ACC) GABA-A reseptör $\beta 2$ alt biriminin (GABBR2) anlamlı şekilde azaldığını ($p<0,05$), buna karşılık GABRA2 ve GABBR2 genlerinde hem ACC hem de dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) anlamlı bir ekspresyon değişikliği saptanmadığını ($p>0,05$) bildirmiştir (204). Buna paralel olarak Yin ve diğerlerinin, dorsolateral prefrontal korteks (DLFPC) bölgesinde gerçekleştirdikleri RNA-seq analizlerinde, intihar olgularında GABA-A reseptör $\gamma 2$ alt birimine ait GABRG2-003 izoformunun anlamlı düzeyde azaldığını ($p=0,01$) ve ayrıca GABRB1 ve GABRB3 izoformlarında da düşüşler bulunduğunu ($p=0,03$) rapor etmiş ancak GABBR2 gen düzeyinde anlamlı bir mRNA değişikliği göstermemiştir (205).

Buna karşılık bu çalışmada ise, intihar girişimi içeren vaka grubunda bukkal sürüntü örneklerinde GABRA2 ($p=0,0019$) ve GABBR2 ($p=0,0052$) gen ekspresyonlarının anlamlı biçimde baskılandığı, kan örneklerinde ise yalnızca GABBR2 ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı ($p=0,0155$) saptanmıştır. Zhao ve Yin'in çalışmalarında kortikal düzeyde daha çok GABA-A reseptör alt birimlerine özgü ve bölgeye sınırlı değişimler bildirilmesine karşın, bu çalışmada periferik örneklerde özellikle GABBR2 üzerinden gözlenen baskılanma, GABAerjik sistemdeki bozulmaların dokuya ve kortikal mRNA düzeylerinden bağımsız olarak intiharla ilişkili stres yanıtı ve inhibitör kontrol mekanizmalarının sistemik bir biyolojik yansıması olabileceğini düşündürmektedir (204,205).

Sanabrais-Jiménez ve diğerleri, çocukluk çağı travması öyküsü bulunan psikiyatrik hastalarda yürüttükleri çalışmada, NR3C1 ve NR3C2 genlerinin tek başına intihar girişimi ile ilişkili olmadığını ve genel vaka-kontrol karşılaştırmasında NR3C1 ($p=0,48$) ve NR3C2 ($p=0,15$) için anlamlı bir ekspresyon farkı saptanmadığını bildirmiş; buna karşılık travma alt tipleri dikkate alındığında, yüksek travma yükü ve intihar girişimi olan bireylerde NR3C1 ekspresyonunun anlamlı biçimde arttığını (fiziksel ve cinsel istismar için $p<0,0001$ ve $p=0,0006$), NR3C2 ekspresyonunun ise anlamlı şekilde azaldığını ($p<0,0001$) göstermiştir (206). Buna karşılık bu çalışmada ise, bukkal sürüntü örneklerinde vaka grubunda hem NR3C1 ($p=0,0044$) hem de NR3C2 ($p<0,0001$) gen ekspresyonunun anlamlı biçimde baskılandığı, kan örneklerinde ise NR3C1 için anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0,2168$), NR3C2 ekspresyonunun vaka grubunda belirgin şekilde azaldığı ($p=0,0002$) gösterilmiştir. Sanabrais-Jiménez ve diğerlerinin bulgularının travma türüne ve bağlamsal etkileşimlere bağlı, seçici bir HPA eksen regülasyonuna işaret etmesine karşın, bu çalışmada özellikle NR3C2 üzerinden gözlenen tutarlı periferik baskılanma, HPA eksen bozulmasının intiharla ilişkili fenotiplerde travma alt sınıflamasından bağımsız olarak da ortaya çıkabilen daha genel bir stres-düzenleme disfonksiyonunu yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgulara ek olarak, periferik gen ekspresyon örüntülerinin klinik biyokimya parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi, intihar/KZVD tablosunun yalnızca

psikiyatrik belirtilerle değil, aynı zamanda sistemik fizyolojik yük ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda klinik veriler ile gen ekspresyonu arasındaki korelasyon analizlerinde özellikle albümin ve kalsiyum (Ca) parametrelerinin anlamlı ilişkiler göstermesi dikkat çekicidir. Albümin, dolaşımdaki toplam kalsiyumun önemli bir kısmını bağlayan temel taşıyıcı proteinlerden biri olduğundan, albümin düzeyindeki değişimler ölçülen total Ca değerini doğrudan etkileyebilmektedir; dolayısıyla acil servis örnekleminde görülebilen hidrasyon durumu, akut inflamatuvar yanıt, beslenme durumu ve eşlik eden komorbiditeler gibi değişkenler albümin–Ca eksenini klinik olarak anlamlı hale getirebilir. Bu eksen aynı zamanda stres yanıt sistemleriyle biyolojik olarak “konuşabilir”: HPA ekseninin aktivasyonu ve glukokortikoid etkiler, protein katabolizması/inflamasyon üzerinden albümin dinamiklerini; mineral dengesindeki kaymalar üzerinden de Ca regülasyonunu dolaylı olarak etkileyebilen bir çerçeve sunar. Bu bağlamda, özellikle NR3C2’de gözlenen periferik baskılanma ile birlikte değerlendirildiğinde, biyokimyasal parametrelerdeki anlamlı örüntülerin yalnızca ‘eşlik eden’ bulgular olmayıp, olası bir sistemik stres-düzenleme disfonksiyonunun periferik yansımaları olabileceği yönünde hipotez üretmektedir. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasına rağmen bu ilişkilerin anlamlı düzeye ulaşması, sinyalin tamamen rastlantısal olmayabileceğini düşündürmekle birlikte; sonuçların ilaç kullanımı, madde kullanımı, akut stres şiddeti ve komorbiditeler gibi olası karıştırıcı değişkenler açısından daha geniş ve prospektif örneklemelerle doğrulanması gerektiği de önemle vurgulanmalıdır.

Özetle bu tez çalışması, intihar/KZVD ile ilişkili nörobiyolojik eksenlerin periferik örneklerde ölçülebilir ekspresyon farklılıkları sergileyebileceğine dair ön veriler sunmaktadır. Karşılaştırmalı analizlerde vaka grubunda özellikle DRD2 (kan), NR3C2 (kan + bukkal sürüntü), NR3C1 (bukkal sürüntü), MAOA (bukkal sürüntü) ve GABRA2 (bukkal sürüntü) genlerinde daha belirgin örüntüler izlenmiş; ayrıca kan ve bukkal sürüntü bulgularının örnek türüne duyarlı biçimde farklılaşabildiği görülmüştür. Bu farklılıklar dopaminerjik/serotonerjik düzenleme, HPA eksen ve GABAerjik inhibitör kontrol ile ilişkili süreçlerin intihar/KZVD fenotiplerinde periferik düzeyde de farklılaşabileceği yönünde hipotez üretmektedir; ancak periferik ekspresyon bulgularının merkezi sinir sistemi süreçlerini doğrudan temsil ettiği

varsayımıyla yorumlanmamalıdır. Bulgular topluca ele alındığında, monoaminerjik düzenleme, HPA eksen ve GABAerjik inhibitör kontrol bileşenlerinde gözlenen periferik ekspresyon örüntüleri, intihar/KZVD'nin 'akut stres, duygu düzenleme güçlüğü ve dürtüsel eyleme geçiş' bileşenleriyle uyumlu çok-sistemli bir biyolojik eşlikçilik hipotezini desteklemektedir. Örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ve biyolojik/çevresel değişkenler (ilaç ve madde kullanımı, komorbiditeler, akut stres, sirkadiyen etkiler) göz önünde bulundurulduğunda, panelin prediktif gücünün ve klinik kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif doğrulama çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.



6 SONUÇ

Bulgular bölümünde ayrıntılı olarak sunulan sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, bu çalışma intihar girişimi ve kendine zarar verme davranışının (KZVD) tek bir nedene indirgenemeyen, multifaktöriyel bir risk yapısına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Sosyodemografik, klinik, moleküler ve biyokimyasal değişkenlerin bir arada ele alınması, intihar davranışının yalnızca bireysel ya da psikiyatrik bir sonuç değil biyolojik, çevresel ve sistemik etkenlerin etkileşimiyle şekillenen çok boyutlu bir risk süreci olduğunu göstermektedir.

Farklı nörotransmitter sistemlerini temsil eden genlerde gözlenen ekspresyon değişiklikleri, intihar ve KZVD'nin dopaminerjik, serotonerjik, GABAerjik ve stres düzenleyici yolların birlikte etkilendiği karmaşık bir biyolojik zemin üzerinde geliştiğini desteklemektedir. Bu bulgular, risk değerlendirmesinde tekil biyolojik göstergeler yerine çoklu yolları içeren panel yaklaşımlarının daha anlamlı ve işlevsel olabileceğine işaret etmektedir.

Aynı bireylerden elde edilen kan ve bukkal sürüntü örnekleri arasında saptanan uyumlu gen ekspresyon örüntüleri, bukkal sürüntülerin özellikle acil servis ve adli olgularda invaziv olmayan, uygulanabilir ve tamamlayıcı bir biyobelirteç alternatifi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu durum, biyolojik örnek temininin zor, gecikmiş ya da sınırlı olduğu klinik ve adli koşullarda moleküler veriye erişim açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca gen ekspresyon düzeyleri ile bazı rutin biyokimyasal parametreler arasında saptanan seçici ilişkiler, biyolojik riskin genetik ve sistemik süreçler birlikte değerlendirilerek daha bütüncül biçimde yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çerçevede elde edilen bulgular, gelecekte geliştirilebilecek biyobelirteç temelli risk panellerinin, yalnızca hastane temelli klinik uygulamalarda değil ceza infaz kurumları, çocuk esirgeme kurumları, kadın sığınma evleri ve benzeri yüksek riskli kapalı ya da yarı kapalı kurumsal ortamlarda da erken risk belirleme ve izlem amacıyla kullanılabilmesine yönelik önemli bir altyapı sunmaktadır. Özellikle bu tür

kurumlarda bireylerin psikososyal stresörlere yoğun biçimde maruz kalması ve klinik değerlendirmelerin sınırlı kalabilmesi, nesnel ve tekrarlanabilir biyolojik göstergelere dayalı önleyici stratejilerin önemini artırmaktadır.

Bu çalışmanın ön çalışma niteliği taşıması, elde edilen bulguların daha geniş, yapılandırılmış ve çok merkezli örneklem gruplarında desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle intihar düşüncesi olmayan bireyler, intihar düşüncesi bildirenler, girişimde bulunanlar ve tamamlanmış intihar davranışı gösteren grupların birlikte değerlendirildiği karşılaştırmalı ve boylamsal tasarımlar, biyolojik sinyallerin özgüllüğünün ve zamansal değişiminin daha sağlıklı biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır. Bu tür çalışmalar, riskin statik değil dinamik bir süreç olarak izlenmesine olanak tanıyarak, tekrar girişimlerin önlenmesine yönelik biyobelirteç temelli koruyucu yaklaşımların geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak bu çalışma, intihar girişimi ve KZVD'na eşlik eden biyolojik risk örüntülerinin çok boyutlu yapısını ortaya koyarak, klinik ve adli alanlarda önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek, panel temelli ve uygulanabilir bir biyolojik değerlendirme çerçevesi sunmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. WHO. Suicide worldwide in 2021: global health estimates. 2023; 1-64. Accessed: 28.12.2025. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/769d0a45-b50a-4b17-ba40-259bef44d9dd/content>
2. Chen Z, Liao X, Yang J, Tian Y, Peng K, Liu X, Li Y. Association of screen-based activities and risk of self-harm and suicidal behaviors among young people: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychiatry Research*. 2024; 338:3-13. doi:10.1016/j.psychres.2024.115991
3. Aydın M, Hacımusalı Y. İntihar davranışının nörobiyolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi*. 2019; 11(1):1-23. doi:10.18863/pgy.382119
4. Lengvenyte A, Conejero İ, Courtet P, Olié E. Biological bases of suicidal behaviours: a narrative review. *European Journal of Neuroscience*. 2021; 53(1):330-351. doi:10.1111/ejn.14635
5. Polat O. Şiddet. 2. baskı. Ankara: Seçkin Yayınları; 2018. 40-44.
6. Durkheim É. Le suicide: étude de sociologie. 1897. İntihar: sosyolojik bir inceleme. 1. baskı. Çeviren: İlkgelen ZZ. İstanbul: Pozitif Yayınları; 2013.
7. WHO. Figures and facts about suicide. World Health Organization. 1999:1— [Electronic Journal] <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66097>
8. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Hopelessness and suicidal behavior. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1975; 43(6):861-865.
9. Joiner T. Why people die by suicide. Cambridge, MA: Harward University Press; 2005.
10. Öncü B. İntihar ve intiharda risk etmenleri. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2016; 9(3):1-15.
11. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
12. Arsel CO, Durak Batıgün A. İntihar ve cinsiyet: cinsiyet rolleri, iletişim becerileri, sosyal destek ve umutsuzluk açısından bir değerlendirme. *Türk Psikolojisi Dergisi*. 2011; 26(68):1-10.
13. Toprak S, Çetin İ, Güven T, Can G, Demircan Ç. Kendine zarar verme, intihar düşüncesi ve intihar girişimi: üniversite öğrencileri arasında bir araştırma. *Psikiyatri Araştırmaları Dergisi*. 2011; 187(1-2):140-144.
14. ISSS. What is non-suicidal self injury. Chicago, IL: International Society for the Study of Self-Injury; 2018.
15. Öztürk E, Derin G, Okudan M. Üniversite öğrencilerinde çocukluk çağı travmaları ile savunma mekanizmaları ve kendine zarar verme davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi*. 2020; 17(1):10-24.
16. Nock MK. Self-injury. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2010; 6:339-363.
17. Mars B, Heron J, Crane C, Hawton K, Lewis G, Macleod J, Tilling K, Gunnell D. Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non-suicidal self-harm: a population-based birth cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 2019; 6(4):327-337.

18. Hamza CA, Stewart SL, Willoughby T. Examining the link between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior: a review of the literature and an integrated model. *Clinical Psychology Review*. 2012; 32(6):482-495.
19. Bittner T, Li L. Unveiling clinician mindsets on suicide care. *Psychiatric Services*. 2024; 75(6):513.
20. CDC. Morbidity and mortality weekly report. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [Electronic Journal] <http://www.cdc.gov/mmwr/index2021.html>
21. Eurostat. Deaths by suicide in the EU down by 13% in a decade. 2024. Accessed: 02.09.2025. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/edn-20240909-1>
22. Moloney F, Amini J, Sinyor M, Schaffer A, Lancôt KL, Mitchell RH. Sex differences in the global prevalence of nonsuicidal self-injury in adolescents: a meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2024; 7(6):e2415436.
23. Cheng H, Wang D, Wang L, Zou H, Qu Y. Global prevalence of self-harm during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychol*. 2023; 11(149):1-15.
24. Lim KS, Wong CH, McIntyre RS, Wang J, Zhang Z, Tran BX, Ho RC. Global lifetime and 12-month prevalence of suicidal behavior, deliberate self-harm and non-suicidal self-injury in children and adolescents between 1989 and 2018: a meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(22):4581.
25. Tan J, Shu Y, Li Q, Liang L, Zhang Y, Zhang J, Luo Y. Global, regional, and national burden of self-harm among adolescents aged 10–24 years from 1990 to 2021, temporal trends, health inequities and projection to 2041. *Front Psychiatry*. 2025; 16:1-18.
26. Köseoğlu A. İntihar haberlerinin sunumu: Posta.com.tr üzerine bir inceleme. *Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2023; 12(1):64-82.
27. Toplum Çalışmaları Enstitüsü. Türkiye’de yıllara göre intihar sayısı ve nüfusa oranı (2002–2024) [Internet]. 2025 Sep 16 [erişim 23.12.2025]. Erişim adresi: <https://www.toplum.org.tr>
28. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri, 2024 [Internet]. 2025 Jun 19 [erişim 23.12.2025]. Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr>
29. Battaloğlu-İnanç B. Evaluating the relationship between COVID-19 and suicide deaths in Türkiye. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2025; 31(7):446-452.
30. Duman MK, Türk B. Üniversite öğrencilerinde kendine zarar verme davranışının incelenmesi: çocukluk çağı travmalarının etkisi. *Haliç Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2024; 7(1):35-68.
31. Tuna E, Gençöz T. Türkiye’deki genç yetişkinlerde kendine zarar verme davranışıyla ilişkili psikolojik faktörlerin incelenmesi. *Psikoloji Çalışmaları*. 2024; 44(2):179-202.
32. Çimen İD, Coşkun A, Nasıroğlu S, Etiler N. İzmit’te yaşayan ergenlerde kendine zarar verme davranışı ve aile özellikleri ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017; 18(3):257-264.
33. Polat O. Adli psikolojiye giriş. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2020.
34. DiMaio VJ, DiMaio D. Forensic pathology. Boca Raton: CRC Press; 2001.
35. Polat O. Adli tıpta bilirkişilik. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2013.

36. Doherty AM, Axe CJ, Jones DA. Investigating the relationship between euthanasia and/or assisted suicide and rates of non-assisted suicide: systematic review. *British Journal of Psychiatry Open*. 2022; 8(4):e108.
37. Byard RW, Austin A. The role of forensic pathology in suicide. *Forensic Sci Med Pathol*. 2010; 7:1-2.
38. Snowden J. Hidden suicides: focus on England and Wales – comparison with other nations. *Br J Psychiatry*. 2025; 227(2):567-571.
39. The Royal College of Pathologists. Guidelines on autopsy practice [Internet]. 2024 Sep [erişim 12.2025]. Erişim adresi: <https://www.rcpath.org>
40. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *The Lancet*. 2023; 379(9834):2373-2382.
41. WHO. Preventing suicide: a global imperative. Luxembourg: World Health Organization; 2014.
42. Klonsky ED, Muehlenkamp JJ. Self-injury: a research review for the practitioner. *Journal of Clinical Psychology*. 2007; 63(11):1045-1056.
43. Yıldız F. 112 acil yardım istasyonlarında çalışan sağlık personelinin adli olaylara yaklaşımı, bilgisi ve karşılaştıkları zorluklar (Konya örneği). Beykent Üniversitesi; Yüksek Lisans Tezi. İstanbul; 2015.
44. Gülekçi Y, Ay EN, Şener H, Yüksek FE. Acil sağlık hizmetleri personelinin adli vakalara yaklaşım tarzının değerlendirilmesi: kesitsel araştırma. *Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi*. 2024; 21(3):139-149.
45. WHO. International classification of diseases 11th revision (ICD-11): mortality coding guidelines. Geneva: WHO Press; 2023.
46. Sablone S, Bellino M, Cardinale AN, Violante MG, Risola R, Magno A, Pierro V, Grattagliano I. Psychological autopsy: a powerful tool in forensic investigations. *Forensic Sciences*. 2024; 4(4):635–646.
47. Pacchioni F, Bosia M, Moretti G, Barbieri C, Bellumore S, Travaini G. Mind the past: a systematic review on psychological autopsy. *Behavioral Sciences & the Law*. 2023; 41(5):343-372.
48. Kale GŞ, Hancı İH, Demirbaş H. Psikolojik otopsi: adli alanda çalışanlar bu kavramı biliyorlar mı? *Kriz Dergisi*. 2019; 27(3):114-130.
49. Sutar R, Kumar A, Yadav V. Suicide and prevalence of mental disorders: a systematic review and meta-analysis of world data on case-control psychological autopsy studies. *Psychiatry Research*. 2023; 329:115492.
50. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, Stanley BH. Suicide and suicide risk. *Nature Reviews Disease Primers Dergisi*. 2019; 5:74.
51. Mann JJ, Michel CA, Auerbach RP. Improving suicide prevention through evidence-based strategies: a systematic review. *American Journal of Psychiatry*. 2021; 178(7):611-624.
52. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *The Lancet*. 2016; 387(10024):1227-1239.

53. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, Nock MK. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research. *Psychological Bulletin*. 2017; 143(2):187-232.
54. Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018; 118(3):73-84.
55. Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: an update. *Current Opinion in Psychiatry*. 2019; 32(1):1-6.
56. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder and bipolar disorder: a prospective study of 1485 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014; 75(2):139-147.
57. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 24(4 Suppl):81-90.
58. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Dominici G, Ferracuti S, Kotzalidis GD, Tatarelli R. Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophrenia Research*. 2007; 90(1-3):8-15.
59. Esang MT, Ahmed S. A review of the epidemiology, diagnosis and treatment of anxiety disorders in late life. *Focus*. 2018; 16(1):37-47.
60. Conner KR, Pinquart M, Duberstein PR. Meta-analysis of depression and substance use and risk of suicide among individuals with alcohol use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2014; 46(2):105-112.
61. WHO. Suicide. 2025. Accessed: 28.12.2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
62. Beautrais AL. Risk factors for suicide and attempted suicide among young people. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2000; 34(3):420-436.
63. Calati R, Ferrari C, Brittner M, Oasi O, Olié E, Carvalho AF, Courtet P. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: a narrative review of the literature. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 245:653-667.
64. Kleiman EM, Liu RT. Social support as a protective factor in suicide: findings from a meta-analysis. *American Journal of Public Health*. 2013; 103(11):e52-e59.
65. Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA, Joiner TA. The interpersonal theory of suicide. *Psychological Review*. 2010; 117(2):575-600.
66. Liu RT, Walsh RF, Sheehan AE, Cheek SM, Carter SM. Suicidal ideation and childhood abuse: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2018; 48(10):1650-1660.
67. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2012; 9(11):e1001349.
68. Brent DA, Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatric Clinics of North America*. 2008; 31(2):157-177.

69. Wisloska-Stanek A, Kolosowska K, Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells*. 2021; 10(10):2519.
70. Ludwig B, Roy B, Wang Q, Birur B, Dwivedi Y. The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11:74.
71. Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2007; 119(15-16):463-475.
72. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *A Journal of Bipolar Disorders*. 2013; 15(5):524-541.
73. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, Hansson O, Björkqvist M, Träskman-Bendz L, Brundin L. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological Psychiatry*. 2009; 66(3):287-292.
74. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(1):22-34.
75. Classen TJ, Dunn RA. The effect of job loss and unemployment duration on suicide risk in the United States: a new look using mass-layoffs and unemployment duration. *Health Economics*. 2012; 21(3):338-350.
76. Milner A, Page A, LaMontagne AD. Long-term unemployment and suicide: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2013; 8(1):e51333.
77. Chang SS, Stuckler D, Yip P, Gunnell D. Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries. *BMJ*. 2013; 347:f5239.
78. Kawachi I, Berkman LF. Social ties and mental health. *Journal of Urban Health*. 2001; 78(3):458-467.
79. Barr B, Taylor-Robinson D, Scott-Samuel A, McKee M, Stuckler D. Suicides associated with the 2008-10 economic recession in England: time trend analysis. *BMJ*. 2012; 345:e5142.
80. Reeves A, McKee M, Gunnell D, Chang SS, Basu S, Barr B, Stuckler D. Economic shocks, resilience, and male suicides in the great recession: cross-national analysis of 20 EU countries. *European Journal of Public Health*. 2014; 25(3):404-409.
81. Fernandez A, Black J, Jones M, Wilson L, Salvador-Carulla L, Astell-Burt T, Black D. Flooding and mental health: a systematic mapping review. *PLOS One*. 2015; 10(4):e0119929.
82. Shiba K, Kawachi I, Noguchi H, Kondo K. The Great East Japan earthquake and suicide: a regional comparison in Japan. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2014; 68(9):778-783.
83. Burke M, Hsiang SM, Miguel E. Climate and conflict. *Annual Review of Economics*. 2018; 10:577-607.
84. Basu R, Malig B, Ostro B. High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008. *Environmental Health*. 2018; 17(1):28-39.
85. Chen S, Oliva P, Zhang P. Air pollution and mental health: evidence from China. *AEA Papers and Proceedings*. 2024; 114:423-428.
86. Lester D. Suicide and culture. London: Routledge; 2017.

87. Shah A. Suicide in Asia: causes and prevention. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 64(4):440-447.
88. Stack S, Kposowa AJ. Religion and suicide acceptability: a cross-national analysis. *Journal for the Scientific Study of Religion*. 2011; 50(2):289-306.
89. Marzell M, Bavarian N, Paschell MJ, Saltz RF. Risk and protective factors for suicide ideation among Asian American, Native Hawaiian, and Pacific Islander youth. *Journal of Youth and Adolescence*. 2017; 46(1):45-60.
90. Canetto SS, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 1998; 28(1):1-23.
91. İmre KY, Askay M, Yılmaz R. Niğde ilindeki intihar olgularının değerlendirilmesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*. 2017; 9(4):19-22.
92. Niederkrotenthaler T, Herberth A, Sonneck G. The “Werther-effect”: legend or reality? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010; 34(7):1004-1009.
93. Demir B. Genç intiharlarında koruyucu faktörler: kesitsel araştırmalardan elde edilen bulguların sistematik derlemesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2025; 18(2):667-683.
94. Mann JJ, Apter A, Bertolote J. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294(16):2064-2074.
95. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicide prevention in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016; 77(3):e328-e334.
96. Bryan CJ, Rudd MD, Wertenberger E. Individualized crisis response plans to prevent suicide. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2017; 24(2):158-166.
97. Bonanno GA. Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *American Psychologist*. 2004; 59(1):20-28.
98. Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Development*. 2000; 71(3):543-562.
99. Compas BE, Jaser SS, Dunbar JP, Watson KH, Bettis AH, Gruhn MA, Williams KE. Coping and emotion regulation: implications for understanding depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017; 13:41-68.
100. Gross JJ, Jazaieri H. Emotion, emotion regulation, and psychopathology: an affective science perspective. *Clinical Psychological Science*. 2014; 2(4):387-401.
101. Joiner TE, Van Orden KA, Witte TK, Rudd MD. The interpersonal theory of suicide: guidance for working with suicidal clients. Washington, DC: American Psychological Association; 2009.
102. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M, Carli V, Höschl C, Barzilay R, Balazs J, Purebl G, Kahn JP, Sáiz PA, Lipsicas CB, Bobes J, Cozman D, Hegerl U, Zohar J. Suicide prevention strategies revisited: a 10-year systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 2016; 3(7):646-659.
103. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006; 11(4):336-351.

104. Hoertel N, Cipel H, Blanco C, Oquendo MA, Ellul P, Leaute E, Costemale-Lacoste JF. Cerebrospinal fluid levels of monoamines among suicide attempters: a systematic review and random-effects meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2021; 136:224-235.
105. Koenig HG. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. *International Scholarly Research Notices*. 2012; :278730.
106. Kohls E. The role of spirituality and religion in suicide prevention: a review of the literature. *Mental Health, Religion & Culture*. 2011; 14(4):341-357.
107. Pargament KI. Psychological religion and the search for meaning: the interplay between spirituality and mental health. New York: Springer; 1997.
108. Van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014; 1(1):63-72.
109. Mann JJ, Currier D. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry*. 2010; 25(5):268-271.
110. Dwivedi Y. The neurobiological basis of suicide. Boca Raton: CRC Press; 2012.
111. Jollant F, Lawrence NS, Olié E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2011; 12(5):319-339.
112. Desmyter S, Van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011; 35(4):796-808.
113. Lutz PE, Mechawar N, Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Molecular Psychiatry*. 2017; 22:1395-1412.
114. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*. 2008; 213(1-2):93-118.
115. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Sauer H, Schlösser RG. Structural brain alterations in patients with major depressive disorder and high risk for suicide: evidence for a distinct neurobiological entity? *NeuroImage: Clinical*. 2012; 2:811-818.
116. Colle R, Chupin M, Cury C, Vandendriessche F, Gressier F, Hardy P, Gaillard R. Depressed suicide attempters have smaller hippocampus than depressed patients without suicide attempts. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 61:13-18.
117. Schmaal L, Van Harmelen AL, Chatzi V, Lippard ET, Toenders YJ, Averill LA, Blumberg HP. Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Molecular Psychiatry*. 2020; 25:408-427.
118. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille G, Pittman S, Meltzer HY, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*. 1999; 45(9):1085-1098.

119. Bortalato M, Pivac N, Muck-Seler D, Nicolac-Perkovic M, Pessia M, Giovanni G. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *A Journal of Neuroscience*. 2013; 236:160-185.
120. Rahikainen AL, Majaharju S, Haukka J, Palo JU, Sajantila A. Serotonergic 5HTTLPR/rs25531 s-allele homozygosity associates with violent suicides in male citalopram users. *American Journal of Medical Genetics Part B*. 2017; 174(7):691-700.
121. Gültekin H. Serotonin. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2005; 1(1):45-54.
122. Matthes S, Bader M. Peripheral serotonin synthesis as a new drug target. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018; 39(6):560-572.
123. Boldrini M, Mann JJ. Depression and suicide. In: Zigmond MJ, Wiley CA, Chesellet MF, Eds. *Neurobiology of Brain Disorders*. USA: Academic Press; 2023.
124. Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R, Ahadi R, Joghataei MT. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Aug;42(6):1671-1692. doi: 10.1007/s10571-021-01064-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651238; PMCID: PMC11421740.
125. Rizk MM, Herzog S, Dugad S, Stanley B. Suicide risk and addiction: the impact of alcohol and opioid use disorders. *Current Addiction Reports*. 2021; 8(2):194-207.
126. Yılmaz C, İkizer G. Duygudurum ve anksiyete bozukluklarında psikonöroimmünolojik süreçler ve psikoterapi ile ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi*. 2022; 14(1):86-97.
127. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003; 4:819-829.
128. Wu T, Cai W, Chen X. Epigenetic regulation of neurotransmitter signaling in neurological disorders. *Neurobiology of Disease*. 2023; 184:106232.
129. Rafikova E, Shadrina M, Slominsky P, Guekht A, Ryskov A, Shibalev D, Vasilyev V. SLC6A3 (DAT1) as a novel candidate biomarker gene for suicidal behavior. *Genes*. 2021; 12:861.
130. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behaviour. *Journal of Psychiatric Research*. 2003; 37(5):375-386.
131. 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. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; 7:158.
132. Antón-Galindo E, Cabana-Domínguez J, Torrico B, Corominas R, Cormand B, Fernández-Castillo N. The pleiotropic contribution of genes in dopaminergic and serotonergic pathways to addiction and related behavioral traits. *Front Psychiatry*. 2023; 14:1293663.
133. Hernandez-Diaz Y, Genis-Mendoza AD, Gonzalez-Castro TB, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop IE, Lopez-Narvaez ML, Nicolini H. Association and genetic expression between genes involved in HPA axis and suicide behavior: a systematic review. *A Journal of Genes*. 2021; 12(10):1608-1636.
134. Duval F, Mokrani MC, Danila V, Erb A, Lopera FG, Tomsa M. Dopamine function and hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in major depressed patients with suicidal behavior. *A Journal of Brain Sciences*. 2022; 12(5):621-635.

- 135.Yerevanian BI, Feusner JD, Koek RJ, Mintz J. The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 83(2-3):103-108.
- 136.Ganança L, Galfalvy HC, Cisneros-Trujillo S, Basseda Z, Cooper TB, Ren X, Sublette ME. Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. *A Journal of Psychiatry Research*. 2020; 134:192-199.
- 137.Berardelli I, Serafini G, Cortese N, Fiaschè F, O'Connor RC, Pompili M. The Involvement of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in Suicide Risk. *Brain Sci*. 2020 Sep 21;10(9):653. doi: 10.3390/brainsci10090653. PMID: 32967089; PMCID: PMC7565104.
- 138.Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam Dergisi*. 2004; 17(1):27-33.
- 139.Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA, Kindler S, Bschor T, Plöderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and new-generation serotonergic-noradrenergic antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *A Journal of Epidemiology and Community Health*. 2021; 75(6):523-530.
- 140.Horoşan L, Nistor DE, Ion A, Corban M, Giurgiuca A. Understanding suicide. *Discoveries Journals*. 2024; 12(1):183-200.
- 141.Reyes AA, Chandler DJ. Convergence of pro-stress and pro-inflammatory signaling in the central noradrenergic system: implications for mood and anxiety disorders. *Neuroglia*. 2023; 4(2):87-101.
- 142.Işık M, Köse F, Budak Ö, Özbayer C, Kaya RK, Aydın S, Küçük AC, Demirci MA, Doğanay S, Bağcı C. Probiotic Bactolac alleviates depression-like behaviors by modulating BDNF, NLRP3 and MC4R levels, reducing neuroinflammation and promoting neural repair in rat model. *Pflugers Arch*. 2025; 477(6):797-814.
- 143.Pettoruso M, D'Andrea G, Martinotti G, Cocciolillo F, Miuli A, Muzio ID, Camardese G. Hopelessness, dissociative symptoms, and suicide risk in major depressive disorder: clinical and biological correlates. *A Journal of Brain Sciences*. 2020; 10(8):519-530.
- 144.Anton-Galindo, E., Cabana-Dominguez, J., Torrico, B., Corominas, R., Cormand, B., & Fernandez-Castillo, N. (2023). The Pleiotropic Contribution of Genes in Dopaminergic and Serotonergic Pathways to Addiction and Related Behavioral Traits. *Frontiers Psychiatry Journal*, 14, 1293663.
- 145.Dresp-Langley B. From reward to anhedonia-dopamine function in the global mental health context. *Biomedicines*. 2023; 11(9):2469.
- 146.Kouter K, Zupanc T, Paska AV. Targeted sequencing approach: comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression across blood and brain regions in suicide victims. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2023; 24(1):12-23.
- 147.Barzilay R, Visoki E, Schultz L, Warrier V, Daskalakis N, Almasy L. Additive effects of polygenic risk and family history on adolescent suicide attempts in a diverse sample. *A Journal of Psychiatric Neuroscience and Therapeutics*. 2023; 93(9):37-38.

148. Cutler AJ, Mattingly GM, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 2023; 13(228).
149. Yin H, Galfalvy H, Zhang B, Tang W, Xin Q, Li E, et al. Interactions of the GABRG2 polymorphisms and childhood trauma on suicide attempt and related traits in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 266:447-455.
150. Yin H, Guo J, Xin Q, Zheng S, Xue X, Li E, Liu T, Yan N, Keilp J, Mann JJ. Influence of the GABA receptor subunit gene polymorphism and childhood sexual abuse on processing speed in major depression and suicide attempt. *Front Psychiatry*. 2021; 12:712231.
151. Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Buoli M, Clerici M. Biomarkers of suicidal behaviors: a comprehensive critical review. *A Journal of Advances in Clinical Chemistry*. 2020; 96:179-216.
152. Vieira RB, Vicentin-Junior CA, Damascena NP, Silva MC, Araujo APD, da Trindade RQ, Vieira MGDM, Cunha E, Deitos AR, Santiago BM, Martins-Filho PR, Machado CEP. Biochemical analysis of vitreous humor and synovial fluid in the estimation of early postmortem interval: a meta-analytical approach. *J Forensic Leg Med*. 2024; 108:102782.
153. Ruiz López JL, Partido Navadijo MP. Estimation of the post-mortem interval: a review. *Forensic Sci Int*. 2025; 369:112412.
154. Secco L, Palumbi S, Padalino P, Groso E, Perilli M, Casonato M, Viel G. “Omics” and postmortem interval estimation: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(3):1034.
155. Knight B, Saunders E. Knight’s forensic pathology. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2016.
156. Sacco MA, Aquila I. Post mortem molecular biomarkers of asphyxia: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(21):11607.
157. Al-Habash IH, Alshaeb AM, Srpanova VB, Alempijevic D, Keckarevic-Markovic M, Concato M, et al. Integrating forensic autopsies with proteomic profiling for suicide risk assessment: a comprehensive review of literature. *Curr Neuropharmacol*. 2025; 23(11):1393-1404.
158. De Simone S, Alfieri L, Bosco MA, Cantatore S, Carpinteri M, Cipolloni L, Neri M. The forensic aspects of suicide and neurotrophin factors: a research study. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1392832.
159. Özdemir A. Adli olaylarda biyokimyasal izler. *Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler*. 2. Aralık 2023; Bölüm 7:105-280.
160. Oquendo MA, Baca-Garcia E. Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5: a worthwhile proposal rejected. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014; 75(6):e726-e727.
161. Le-Niculescu H, Balaraman Y, Patel S, Ayelew M, Gupta J, Kuczenski R, Niculescu AB. Convergent functional genomics of suicidality in human and animal models: a review of recent findings and future directions. *Harvard Review of Psychiatry*. 2013; 21(4):195-210.
162. Dwivedi Y. Pathogenetic and therapeutic applications of biomarkers in major depressive disorder and suicidal behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016; 71:1-7.

163. Brundin L, Bryleva EY, Rajamani KT. Role of inflammation in suicide: from mechanisms to treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 42(1):271-283.
164. Zhang L, Tian Q, Xie C. Epigenetic insight into the suicidal biomarker of depression with suicide ideation: a narrative review. *Neuroscience*. 2024; 560:48-55.
165. Adam EK, Kumari M, Essex MJ, Pine DS. Psychological and biological perspectives on early adversity and health across the lifespan. *Social and Personality Psychology Compass*. 2010; 4(2):89-103.
166. Kim YK, Lee HJ, Kim JH, Yoon D. Inflammatory cytokines and their relationships in the pathophysiology of major depressive disorder. *Psychiatry Investigation*. 2007; 4(1):23-30.
167. Niculescu AB, Le-Niculescu H, Roseberry K, Wang S, Hart J, Kaur A, Kurian SM. Blood biomarkers for memory disorders: early detection and drug development. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2015; 15(9):1203-1214.
168. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 39(2):175-191.
169. Özdemir EE. İntihar girişimi olan ve olmayan kendine zarar verme davranışı gösteren ergenlerde ve annelerinde psikiyatrik özellikler ve bağlanma biçimleri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2018.
170. Avunduk A. İntihar girişimi ve intihar düşüncesi olan ergenlerin, serum oksitosin, lipid ve tükürük kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025.
171. Koyuncu EK. Çocukluk çağında ruhsal travmaya maruz kalan bipolar bozukluk tanılı hastalarda NR3C1 gen polimorfizminin intihar girişimi veya intihar dışı kendine zarar verici davranış riski ile ilişkisinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2025
172. Basu R, Malig B, Ostro B. High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008. *Environ Health*. 2018; 17(1):28.
173. Qu D, Zhu A, Chen R. Addressing the gender paradox: effective suicide prevention strategies for women. *Cell Rep Med*. 2024; 5(6):101613.
174. Shelef L. The gender paradox: do men differ from women in suicidal behavior? *JOMH*. 2021; 17(4):22-29.
175. İdil H, Ocak NY, Dönmez DA. Suicide attempts evaluated in the emergency department. *Anatol J Gen Med Res*. 2024; 34(2):166-170.
176. Varışlı B, Akman C, Yıldırım S, Ataç K, Çakır O. Evaluation of patients presenting to the emergency department with suicidal drug poisoning. *New Trend Med Sci*. 2023; 4(1):8-12.
177. Roelfs DJ, Shor E. Financial stress, unemployment, and suicide: a meta-analysis. *Crisis*. 2023; 44(6):506-517.

178. Sinyor M, Silverman M, Pirkis J, Hawton K. The effect of economic downturn, financial hardship, unemployment, and relevant government responses on suicide. *The Lancet Public Health*. 2024; 9(10):E802-E806.
179. Owens D, Horrocks J, House A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002; 181:193-199.
180. Kırkan T, Kalyoncu S. Bir üniversite hastanesinde intihar girişimi ile acil servise başvuran ve psikiyatri konsültasyonu istenen hastaların incelenmesi: bir yıllık retrospektif araştırma. *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2025; 7(3):935-944.
181. Hawton K, Casañas ICC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013; 147(1-3):17-28.
182. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, Laursen TM. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*. 2013; 8(1):e55176.
183. Huang X, Harris LM, Funsch KM, Fox KR, Ribeiro JD. Efficacy of psychotropic medications on suicide and self-injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Translational Psychiatry*. 2022; 12(1):400.
184. Li D, Yang X, Ge Z, Hao Y, Wang Q, Liu F. Cigarette smoking and risk of completed suicide: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Psychiatric Research*. 2012; 46(10):1257-1266.
185. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2015; 10(5):e0126870.
186. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A meta-analysis of acute alcohol use and the risk of suicide attempt. *Psychological Medicine*. 2017; 47(5):949-957.
187. Poorolajal L, Darvishi N. Smoking and suicide: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0156348.
188. Li K, Zhou G, Xiao Y, Gu J, Chen Q, Xie S, Wu J. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: a meta-analysis of observational studies. *Front Psychiatry*. 2022; 26:880496.
189. Poorolajal J, Haghtalab T, Farhadi M, Darvishi N. Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *Journal of Public Health*. 2016; 38(3):e282-e291.
190. Moçambique M, Hoffmann A, Roglio VS, Kessler FH, Dalbosco C, Schuch JB, Pechansky F. Prevalence of suicide in cocaine users accessing health services: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Suicide Research*. 2022; 44(4):441-448.
191. İbrahim AS, Bayomy RH, Hussein RA, Usama MY, Elazab WE. Suicidal ideation and behavior among subjects with substance abuse disorder related to pregabalin. *Middle East Current Psychiatry*. 2022; 29(37):1-9.
192. Kim J, Fan B, Liu X, Kerner N, Wu P. Ecstasy use and suicidal behavior among adolescents: findings from a national survey. *Suicide Life Threat Behav*. 2011; 41(4):435-444.

193. Zhong L, He H, Zhang J, Gao X, Yin F, Zuo P, Song R. Gene interaction of dopaminergic synaptic pathway genes in attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study in Chinese children. *Mol Neurobiol*. 2024; 61(1):42-54.
194. Hong JH, Hwang IW, Lim MH, Kwon HJ, Jin HJ. Genetic associations between attention-deficit hyperactivity disorder and dopaminergic genes (DAT1 and DRD4) VNTRs in Korean children. *Genes Genomics*. 2018; 40(12):1309-1317.
195. Nielsen JC, Salomon K, Kalenderoglou IE, et al. Structure of the human dopamine transporter in complex with cocaine. *Nature*. 2024; 632:678-685.
196. Apsley AT, Domico ER, Verbiest MA, Brogan CA, Buck ER, Burich AJ, Cardone KM, Stone WJ, Anisimova M, Vandenberg DJ. A novel hypervariable variable number tandem repeat in the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Life Sci Alliance*. 2023; 6(4):e202201677.
197. Salatino-Oliveira A, Rohde LA, Hutz MH. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018; 177(2):211-231.
198. Marcos-Prieto P, Ordali E, Mariotti V, Palumbo S, Vellucci S, Ricciardi E, Boncinelli L, Pietrini P, Pellegrini S, Bilancini E. Dopaminergic and serotonergic genetic variants predict actions and expectations of cooperation and punishment. *Sci Rep*. 2025; 15(1):20641.
199. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*. 2004; 23(6):540-545.
200. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301(5631):386-389.
201. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(5):444-454.
202. Hussain HK, Tejada YL, Barbaro A. Comprehensive examination of demographic, psychological, cognitive, biochemical, and genetic profiles of methamphetamine addicts. *J Genet Eng Biotechnol*. 2025; 23(4):100564.
203. Ouellet-Morin I, Cote M, Vitaro F, Hebert M, Carbonneau R, Lacourse E, Tremblay RE. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on antisocial outcomes. *The British Journal of Psychiatry*. 2016; 208:42-48.
204. Zhao J, Bao AM, Qi XR, Kamphuis W, Luchetti S, Lou JS, Swaab DF. Gene expression of GABA and glutamate pathway markers in the prefrontal cortex of non-suicidal elderly depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 138:494-502.
205. Yin H, Pantazatos SP, Galfalvy H, Huang YY, Rosoklija GB, Dwork AJ, et al. A pilot integrative genomics study of GABA and glutamate neurotransmitter systems in suicide, suicidal behavior, and major depressive disorder. *Am J Med Genet Part B*. 2016; 171B:414-426.
206. Sanabrais-Jiménez MA, Esquivel-López AA, Sotelo-Ramírez CE, Aguilar-García A, Ordoñez-Martínez B, Jiménez-Pavón J, Camarena B. NR3C1 and NR3C2 genes increase the risk of suicide

attempt in psychiatric disorder patients with history of childhood trauma. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023; 19:2561-2571.



8 EKLER

EK 1 Etik Kurul Kararı



EK 1 Etik Kurul Kararı (Devam)



EK 2 Acil Servis Ünitesi İntihar Girişimleri Kayıt Formu



EK 3 Aydınlatılmış Onam Formu



9 ÖZGEÇMİŞ



