



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA *BDNF* rs6265 GEN
POLİMORFİZMİNİN SALDIRGAN DAVRANIŞLARA
ETKİSİ**

Irmak DAL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ PROGRAMI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA *BDNF* rs6265 GEN
POLİMORFİZMİNİN SALDIRGAN DAVRANIŞLARA
ETKİSİ

Irmak DAL

ADLİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ

ANKARA
2023

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Şizofreni Hastalarında BDNF rs6265 Gen Polimorfizminin Saldırgan Davranışlara Etkisi**” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Irmak DAL

Tarih: .../.../2023

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Adli Biyoloji Anabilim Dalında

Irmak DAL tarafından hazırlanan “Şizofreni Hastalarında *BDNF* rs6265 Gen Polimorfizminin Saldırgan Davranışlara Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2022

İmza

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ
Ankara Üniversitesi
Danışman

İmza

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi

1. GİRİŞ	1
1.1. Şizofreni	3
1.2. Şizofreninin Tarihçesi	4
1.3. Şizofreninin Epidemiyolojisi	5
1.4. Tanı Kriterleri ve Çeşitleri	6
1.5. Şizofreninin Etiyolojisi	8
1.5.1. Gebelikteki Komplikasyonlar	9
1.5.2. Beyin Bölgelerinde Görülen Değişiklikler	9
1.5.3. Nörokimyasal Etmenler	10
1.5.4. Nörogelişimsel Faktörler	10
1.5.5. Nörodejeneratif Faktörler	12
1.5.6. Genetik Faktörler	12
1.5.7. Çevresel Faktörler	13
1.6. Saldırganlık	14
1.6.1. Saldırganlığın Etiyolojisi	15
1.7. Şizofreni ve Saldırganlık	15
1.7.1. Şizofrenide Saldırganlıkla İlişkili Genler ve Çalışmaları	17
1.7.1.1. Katekol-O-metiltransferaz (<i>COMT</i>)	19
1.7.1.2. Monoamin Oksidaz (<i>MAO</i>)	20
1.7.1.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (<i>MTHFR</i>)	21
1.7.1.4. Nörogranin (<i>NRGN</i>)	22
1.7.1.5. Dopamin Reseptör 4 Geni (<i>DRD4</i>)	23
1.7.1.6. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1 (<i>TNFR1</i>)	23

1.7.1.7. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (<i>BDNF</i>)	24
1.8. Amaç	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Kimyasal Maddeler	31
2.2. Gereçler	32
2.3. Olgu Seçimi	33
2.4. Kan Örneklerinin Toplanması	34
2.5. Sıvı Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu	34
2.6. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi	35
2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	37
2.7.1. Primerler	39
2.7.2. PCR Programı	39
2.7.3. PCR Sonuçlarının Agaroz Jelde Yürütülmesi	40
2.8. PCR Ürünlerinin <i>PmlI</i> Enzimi ile Kesilmesi	40
2.9. Enzim Kesimi Sonrası Genotiplendirme	41
2.10. Araştırmada Kullanılan Ölçekler	42
2.10.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği	42
2.10.2. Barratt Dürtüsellik Ölçeği	42
2.10.3. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	43
2.10.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	43
2.10.5. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	43
2.10.6. İntihar Olasılığı Ölçeği	44
2.11. İstatistiksel Analiz	44
3. BULGULAR	45
3.1. Bireylerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi	45
3.2. Şizofreni Hastalarında <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizminin Analiz Sonuçları	47
3.3. Şizofreni Hastalarına Uygulanan Ölçek Bilgileri	48
3.4. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Ölçek Puanları	51
3.4.1. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Buss-Perry Ölçeği'nin Değerlendirilmesi	51
3.4.2. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre İntihar Olasılığı Ölçeği'nin Değerlendirilmesi	52

3.4.3. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nin Değerlendirilmesi	53
3.4.4. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Çocukluk Çağı Travma Ölçeği'nin Değerlendirilmesi	54
3.4.5. <i>BDNF</i> rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Değerlendirilmesi Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)'nin Değerlendirilmesi	55
3.4.6. Uygulanan Ölçeklerin Korelasyon Testi Sonuçları	56
4. TARTIŞMA	57
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	82
Ek-1: Etik Kurul Onayı	82
Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu	83
Ek-3: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği	84
Ek-4: Barratt Dürtüsellik Ölçeği	86
Ek-5: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	87
Ek-6: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	89
Ek-7: Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	91
Ek-8: İntihar Olasılığı Ölçeği	95

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizminin saldırgan davranışlara etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. *BDNF* rs6265 polimorfizmini Polimeraz zincir reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Saldırganlık davranışı ise Buss-Perry saldırganlık ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana her fırsatta yardımcı olan hocam Doç. Dr.Dilek AKYÜZLÜ'ye, her zaman daha iyisini yapabileceğimi gösteren ve beni cesaretlendiren Dr. Öğr. Üyesi Selin Özkan KOTİLOĞLU'na, örnek toplama aşamasında büyük yardımları dokunan Prof. Dr. Bora BASKAK ve ekibine, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarıma, tez yazım aşamasındaki bütün dertlerimi dinleyen ve beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan okçuluk takımına, çalışma süresi boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen erkek arkadaşına, hayatımın her evresinde desteklerini benden asla esirgemeyen anneme ve kardeşime, çalışmalarım sırasında beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
bç	baz çifti
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksiniükleotitfosfat
DRD4	Dopamin Reseptör 4 Geni
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
ICD-10	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10
MAO	Monoamin Oksidaz
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NRGN	Nörogranin
NT-3	Nörotrofin 3
NT-4	Nörotrofin 4
p75NGFR	Düşük Affiniteli Sinir Büyüme Faktörü
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi
SANS	Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

SAPS	Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TBE	Tris Borat EDTA
TNFR1	Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1
TrkB	Tirozin Kinaz B



ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	<i>COMT</i> Val158Met polimorfizmi	20
Şekil 1.2.	<i>MTHFR</i> gen polimorfizmleri şizofreni ile ilişkili proteinler	22
Şekil 1.3.	<i>DRD4</i> geninde bulunan ardışık tekrar dizileri	23
Şekil 1.4.	<i>BDNF</i> reseptörleri ve hücre içinde aktive ettiği yollar	26
Şekil 1.5.	<i>BDNF</i> geninin yapısı ve rs6265 polimorfizmi	28
Şekil 2.1.	Kan örneklerinden izole edilen DNA'ların agaroz jel elektroforezindeki görüntüsü	37
Şekil 2.2.	<i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmine ait 660 bp'lık PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü	40
Şekil 2.3.	<i>BDNF</i> rs6265 polimorfizminin PCR ürünü	41
Şekil 2.4.	PCR ürününün <i>PmlI</i> restriksiyon enzimi ile kesimi sonucunda oluşan oligonükleotid bantları	42

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	<i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi için optimize edilen PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları	38
Çizelge 2.2.	<i>BDNF</i> rs6265 gen bölgelerinin çoğaltılması için kullanılan forward ve reverse primerler	39
Çizelge 2.3.	<i>BDNF</i> rs6265 gen bölgesinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı	39
Çizelge 2.4.	<i>BDNF</i> rs6265 polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enzimi ve kesim ürünlerinin uzunlukları (bç)	41
Çizelge 3.1.	Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarına (n=50) ait sosyodemografik bilgiler	46
Çizelge 3.2.	Şizofreni hastalarında <i>BDNF</i> rs6265 genotip frekansları	47
Çizelge 3.3.	Şizofreni hastalarında <i>BDNF</i> rs6265 allel frekansları	47
Çizelge 3.4.	Şizofreni hastalarında <i>BDNF</i> rs6265 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları	48
Çizelge 3.5.	Araştırmada kullanılan ölçek bilgileri	50
Çizelge 3.6.	Buss-Perry saldırganlık ölçeğinin <i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi	52
Çizelge 3.7.	İntihar olasılığı ölçeğinin <i>BDNF</i> rs6265 genotiplerine göre değerlendirilmesi	53
Çizelge 3.8.	Barratt dürtüsellik ölçeğinin <i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi	54
Çizelge 3.9.	Çocukluk çağı travma ölçeğinin <i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi	55
Çizelge 3.10.	Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği ve negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin <i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi	55
Çizelge 3.11.	Uygulanan ölçeklerin korelasyon testi sonuçları	56
Çizelge 4.1.	Populasyonlara göre <i>BDNF</i> rs6265 genotip frekansları	61

1. GİRİŞ

Şizofreni, duygu, düşünce ve davranış bozukluklarının görüldüğü, hastaların gerçek dünyadan ve kişiler arası ilişkilerden uzakta, kendi dünyalarında yaşadığı ağır bir nöropsikiyatrik bozukluktur (Öztürk ve Uluşahin, 2008 ve Zhang ve ark., 2018). Dünya çapında önde gelen sağlık sorunlarından olan şizofreninin prevalansı %0,4-1 (Eaton ve ark., 2011; Soyka, 2011), insidansı ise 10.000'de 1,5-4 vaka olarak rapor edilmektedir (Aid ve ark., 2007; Eaton, 1991; Jablensky ve ark., 1992 ve McGrath ve ark., 2008). Erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığı daha fazladır (Abel ve ark., 2010).

Şizofreni genelde gençlik yıllarında başlayan ancak gidişatı ve sonlanışı kişiden kişiye değişen bir hastalıktır (Erol, 2007 ve Soygür ve Erkoç, 2007). Hastalığın erken belirtileri genellikle ergenlik döneminin ortalarında ortaya çıkmaktadır ve şiddeti hastalık boyunca değişen pozitif, negatif, bilişsel, ruh hali ve motor semptomların bir karışımı ile tanımlanmaktadır (Tandon ve ark., 2009). Şizofreninin pozitif belirtileri, hezeyanlar ve halüsinasyonlardır. Şizofreniye eşlik eden en önemli negatif belirtilere, duygulanım bozukluğu ve düşüncenin fakirleşmesi örnek olarak gösterilebilir (Nietzel ve Wakefield, 1996).

Birden fazla patofizyolojiye sahip olduğu düşünülen şizofreninin, nörogelişimsel bir anormallik sonucu mu yoksa nörodejeneratif anormallik sonucu mu ortaya çıktığı konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır (Buchanan ve Carpenter, 2007). Şizofreninin nörogelişimsel ve nörodejeneratif modelleri şu anda bu bozukluğun etiyolojisini ve klinik seyrini açıklamak için önde gelen iki hipotezdir (Kochunov ve Hong, 2014). 1990'lara kadar yaygın olarak kabul edilen nörodejeneratif hipoteze göre genç dönemlere kadar normal beyin fonksiyonları olan bireylerde bu dönemde nöronal fonksiyonlarda bozulmaya neden olan dejeneratif hasarlar vardır. Son yıllarda daha fazla kabul gören nörogelişimsel hipoteze göre ise doğum öncesi ve doğum sonrası beyin gelişimi sırasında nöronal göç ve plastisite gibi erken dönemlerde ortaya çıkan patolojik durumun bozukluklara neden olduğu ve

sonraki dönemlerde şizofreni semptomlarının ortaya çıktığı belirtilmektedir (Unal ve Erdoğan, 2020).

Bununla birlikte hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi farklı olduğundan tüm olgularda ortak bir etiyoloji aranması gerekmektedir. Şizofreni gelişiminde genetik faktörlerin de yer aldığı düşünülmektedir. Aile (Baron ve ark., 1985), ikiz (Sullivan ve ark., 2003) ve evlat edinme (Tienari ve ark., 1994) çalışmalarında, şizofreni gelişiminde tek bir gen kesin neden olarak tanımlanmamıştır (Egan ve ark., 2003 ve Guan ve ark., 2014). Yapılan araştırmalara göre şizofrenin çok faktörlü ve poligenik olduğu varsayılmaktadır. 1q, 2q, 2p, 3p, 5q, 6p ve daha birçok kromozom bölgesinin şizofrenide rol oynadığı düşünülmektedir (Craddock ve ark., 2005; J A Gogos ve Gerber, 2006 ve Harrison ve Weinberger, 2005). Ayrıca nörogelişim esnasında gen ifadesinin düzenlenmesinde DNA metilasyonunun rolü, şizofreni hastalığında çevresel faktörlerin etkisini ortaya koymaktadır (Roth ve ark., 2009).

Şizofreni hastaları genel popülasyona göre daha yüksek oranda saldırgan davranışlara sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (Arseneault ve ark., 2000; Christian C. Joyal ve ark., 2007; Fleischman ve ark., 2014; Hodgins ve ark., 2007; J Tiihonen ve ark., 1997 ve Wallace ve ark., 2004). Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre genel toplumda görülen saldırganlık oranı %2,1 iken, şizofreni hastalarında bu oran 3-4 kat daha fazladır (J Tiihonen ve ark., 1997; P Lindqvist ve Allebeck, 1990 ve Swanson ve ark., 1990). Hastaneden taburcu olan şizofreni hastalarının sonraki 1 yıl içerisinde %14,8'inin saldırgan davranışta bulunduğu belirlenmiştir (Elbogen ve Johnson, 2009 ve Mullen ve ark., 2000). Ayrıca şizofreni hastalarının şiddet içeren bir suçtan mahkum olma olasılığının da daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Arseneault ve ark., 2000; Fazel ve ark., 2010 ve Wallace ve ark., 2004). Bununla birlikte, genel popülasyon ile şizofreni hastaları arasında saldırganlık davranışının yaygınlığı açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (Steadman ve ark., 1998).

Saldırganlık, insan psikolojisinde derin evrimsel ve moleküler kökenlere sahip olan karmaşık bir davranıştır (Lindenfors ve Tullberg, 2011 ve Wrangham, 2018). Sosyal hayvanlar arasındaki saldırgan davranış, bireylerin sınırlı kaynaklar için

rekabet etmelerine olanak tanıyarak hayatta kalmalarını sağlar. En baskın bireylerin yiyeceğe ve çiftleşme olanaklarına öncelikli erişime sahip olduğu hiyerarşik düzeni oluşturmaya hizmet eder (Anholt ve Mackay, 2012).

İnsanlarda saldırganlık davranışı bedensel ve ruhsal açıdan kişinin karşısındaki insana, hayvana veya bir nesneye zarar vermek için kızgınlık, öfke ve nefret dolu davranış olarak tanımlanmaktadır (Büyüksandalyacı, 2019). Freud’a göre saldırganlık, bireyin kendi içine dönük zarar verici eğilimlerini dış dünyadaki canlılara veya nesnelere yöneltmesidir. Bu davranışlar genellikle kişinin kendi aleyhinde olduğunu hissettiği gergin durumlar veya olaylar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Büyüksandalyacı, 2019). Saldırganlık, sözel saldırganlıktan fiziksel saldırganlığa varan bir spektrumda değerlendirilmektedir. Fiziksel saldırganlık, “şiddet” terimi ile aynı anlamda kullanılmaktadır (Robert ve Baron, 1994). Şiddet, kişiyi yaralama ve yok etme amaçlı olması nedeniyle saldırganlığın en uç noktasıdır (Büyüksandalyacı, 2019). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, saldırganlık sonucu ortaya çıkan şiddet 14-15 yaş arası çocuklar arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Krug ve ark., 2002).

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda saldırganlık oranı %2 civarında iken şizofreni hastalarında bu oranın 3-4 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (J Tiihonen ve ark., 1997; P Lindqvist ve Allebeck, 1990 ve Swanson ve ark., 1990). Araştırmalara göre şizofrenide saldırganlık, kıskançlık ve zarar görme sanrılarının sonucunda olduğu gibi emir veren işitsel halüsinasyonlara yanıt olarak da ortaya çıkabilmektedir (Yager ve Gitlin, 2005). Bu teoriye göre şizofreni hastalarındaki saldırgan davranışlar çoğunlukla gerçek olmayan olaylara verilen tepkilerdir (Junginger, 1996).

1.1. Şizofreni

Ruhsal bozukluklar, dünya çapında maluliyetin önde gelen nedenlerinden biridir. Ciddi bir ruhsal bozukluklardan olan şizofreni, klinik seyri oldukça değişkenlik gösteren ve kronik seyreden yıkıcı bir hastalıktır. (Öztürk ve Uluşahin, 2008 ve Zhang ve ark., 2018). Bireyin duygu değişimi, düşünce ve davranışlarını önemli düzeyde

etkileyerek iş, sosyal ve özel hayatında farklı düzeylerde olumsuz durumlara neden olabilir. Tedavi edilmediği takdirde bu durumların ciddi bir şekilde devam etmesine yol açan ruhsal bozukluklardan birisidir (Ceylan ve Çetin, 2005)

1.2. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni ile ilgili bilgilere çok eski zamanlardan beri rastlanmaktadır. Milattan önce 1400 yıllarından kalan “Hint Veda” isimli metinlerde, modern şizofreni tanısı konan hastalarda görülen belirtilerin detaylı biçimde anlatıldığı görülmüştür (Dinesh, 1992). Eski dönemlere ait Çince ve Yunan metinlerinde ve Tevrat’ta şizofreni hastalığına özgü belirtilerden söz edilmektedir (Erkoç ve Aker, 1998). Ortaçağ Avrupa’sında, insanların şizofreni hastalarına karşı düşmanlık beslediği ve olumsuz davranışlar sergilediği görülmektedir (Mete, 1998). Sonraki dönemlerde bu hastaların günümüzdeki şizofreni hastalığı ile ilişkili olduğu kesinleştirilememiştir. Bu nedenle şizofreni hastalığının tarihçesi ile ilgili çeşitli görüşler ortaya atılmıştır. Bu dönemde birçok yazar, şizofreninin yeni ortaya çıkan bir hastalık olduğunu düşünmekteydi. Ancak, Avrupa Kilise otoritesinin zayıflamaya başladığı 18.yüzyılda, şizofreninin araştırılacak ve tedavi edilecek kadar değerli bir tıbbi durum olduğu düşünölmeye başlanmıştır (Higgins ve Kose, 2007 ve Öztürk ve Uluşahin, 2008). İlk tanımlamalardan biri Fransız bir doktor olan Pinel tarafından 19. yüzyılda yapılmıştır. Pinel, ruhsal hastalıkları beş kategoriye ayırmıştır. Günümüzdeki gibi şizofreni belirtileri gösteren hastaları ‘düşünce yeteneğinde bozulma veya yok olma’ olarak tanımladığı kategoriye almıştır (Öztürk ve Uluşahin, 2008). 1860 yılında Morel tarafından kullanılan “Demantia Preacox” terimi şizofreni için kullanılan ilk terim olarak kabul edilmektedir. 1863 yılında Karl Ludwig ve Kahlbaum “Paraphrenia Hebetica” terimlerini ortaya sürmüş, 1871’de ise Ewald Hecker “Hebephrenie” terimini kullanmıştır (Çetin ve Turgay, 2000). Kahlbaum 1874’te şizofreninin alt tiplerinden biri olan “katatoni”yi tanımlamıştır. 1911 yılında Eugen Bleuler, şizofreni için phrenia=akıl, schisis=yarılma yani “akılın ayrılması” terimini ortaya atan ilk kişidir. Bleuler’in bu terimi seçmesindeki nedenin şizofreni hastalarında bulunan düşünce, duygu ve davranış arasındaki kopukluğu anlatmak istediği için tercih ettiği

düşünülmektedir. 1911’de yayınladığı “Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu” isimli kitabında, şizofreni hastalığının erken başlamasının veya bunama ile sonlanmasının kaçınılmaz olmadığını dile getirmiştir. Bleuler, hastalardaki zihinsel bölünme ile ilgili teorisini 4A belirtisi ile açıklamıştır. Bunlar; otizm (otizm), ambivalans (zıt durumların aynı anda hissedilmesi), assosiyasyon bozukluğu (düşünce akışında bozukluk), affektif bozukluğu (duygulanımda bozukluk) içermektedir (Ceylan ve Çetin, 2005 ve Öztürk, 1997).

1.3. Şizofreninin Epidemiyolojisi

Önemli sağlık sorunlarından biri olan şizofreninin prevalansı etnik köken gözetmeksizin %0,4-1 civarında (Eaton ve ark., 2011 ve Soyka, 2011), insidans 10.000’de 1,5-4 vaka olarak bildirilmektedir (Aid ve ark., 2007; Eaton, 1991; Jablensky ve ark., 1992 ve McGrath ve ark., 2008). Vakaların yaklaşık %0,025-0,05’i şizofreni tedavisi gördüğü, tedavi edilen bu hastaların 2/3’ünün hastaneye yatması gerekmesine rağmen yaklaşık yarısının tedaviyi sürdürmediği bildirilmiştir (Öztürk ve Uluşahin, 2011).

Şizofreni hastalığı için başlangıç yaşı erkeklerde 20-25 iken kadınlarda erkeklere oranla 5 yıllık bir gecikme süresi göstermektedir. Erkeklerde, kadınlara göre beyin gelişiminin yavaş ilerlemesi nedeniyle gebelik komplikasyonlarında beyin zedelenmesine eğilim artmaktadır. Ancak kadınlarda daha az serebral laterizasyon olması, daha az yapısal beyin anomalisi bulunması ve doğum öncesi beyin olgunlaşmasının hızlı olması gibi nedenlerle, doğum travmalarının nörolojik açıdan daha az zedeleyici oldukları rapor edilmiştir (Karamustafalıoğlu ve ark., 1998).

Cinsiyet hormonlarının şizofreniye etkileri halen tartışmalı olmasına rağmen östrojenin olası rolü bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır. Östrojenin nöron dejenerasyonunu ve toksinlere karşı nöronları koruyucu bir etkisi olduğundan bahsedilmektedir (Castle ve ark., 1995). Otuzlu yaşlarda erkeklerde daha sık gözlenirken, 40 yaşlarından sonra kadınlarda görülme oranı artmaktadır (Abel ve ark.,

2010; Eaton, 1991 ve Jablensky ve ark., 1992). Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 10 ülkeyi kapsayan araştırmasında, 54 yaşına kadar olan bireylerde şizofreni hastalığı için kadın ve erkeklerdeki risk oranının eşit olduğu bildirilmiştir (Jablensky ve ark., 1992).

1.4. Tanı Kriterleri ve Çeşitleri

Psikiyatrik bozukluklar, “Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması” (ICD, DSÖ'nün) ya da “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı” (DSM, APA'nın) kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır. Psikiyatrik hastalıklarda tanı koymak için DSM kullanılır. Bu kitaba göre şizofreni hastalığı tanısını koymak için gerekli olan kriterler:

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisinden biri, bir aylık sürenin büyük çoğunluğunda görülmelidir.

1. Hezeyanlar

2. Halüsinasyonlar

3. Dezorganize konuşma (örneğin çok sık konudan sapma, hızla değişen duygudurum veya anlamsız konuşma)

4. İleri düzeyde anlamsız davranışlar

B. Bozukluğun başlangıcından itibaren geçen zamanda iş, sosyal ilişkiler ya da kendine bakım gibi alanlarda işlevselliğin azalması.

C. Bozukluğun devam eden belirtileri en az altı ay sürer. A maddesinde sıralanan ve en az bir ay devam etmesi gereken belirtilerin bu altı ay içinde de süresince de gözlemlenmesi gerekir.

D. Şizoaffektif bozukluk, depresyon bozukluğu (psikoz belirtileri gösteren) ve bipolar bozukluk dışlanır.

E. Otizmde görülen bozukluk veya çocuklukta iletişim bozukluğu ile ilgili bir tanı bulunuyorsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için bulunması gereken belirtilerin yanı sıra, bir aylık bir süredir belirgin hezeyanlar ya da halüsinasyonların görülmesi.

Şizofreni belirtileri pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olarak 3 kategoride incelenebilir (National Institute of Mental Health, 2022).

1. Pozitif belirtiler: Genellikle hastanın gerçeklik ile bağlantısını koparmasına sebep olan halüsinasyon, hezeyan, dağınık düşünceler, hareket bozukluklarını gibi belirtilerdir.

2. Negatif belirtiler: Duygu ve davranışların bozulmasına sebep olan tekdüze duygulanım (donuk veya monoton konuşma ya da konuşurken yüz kaslarının kıpırdamaması), günlük yaşamdan zevk almama, planlı aktivitelere başlayamama ya da aktiviteleri sürdürememe, az konuşma gibi belirtilerdir.

3. Bilişsel belirtiler: Bilgileri anlamada, karar vermede ve konsantrasyonda güçlük, odaklanma sorunu, kısa süreli hafızada sorunlar gibi gündelik hayatı zorlaştıran belirtilerdir.

Şizofreni hastalarındaki halüsinasyonlar ve hezeyanlar gibi bozulmaları içeren algı bozuklukları en önemli belirtilerden biridir (Yavuz, 2008). Duyu organlarıyla ilişkilendirilen halüsinasyonlardan en çok karşılaşılan işitsel halüsinasyonlardır (Öztürk ve Uluşahin, 2011). Duygu küntlüğü şizofreni hastalarında sıklıkla rastlanan

diğer belirtilere örnek olarak verilebilir. Bu durumda kişi ile ilişki kurulması zorlaşmaktadır. Bu kişilerde ayrıca çöökkünlük, taşkınlık ve sosyal uyumsuzluk gözlenebilir (Öztürk ve Uluşahin, 2011).

APA'nın tanı kitabında klinik özelliklerine, tedaviye cevap verme şekline ve hastalığın seyrine göre katatonik, dezorganize, paranoid, rezidüel ve ayrışmamış tip olmak üzere 5 alt tip tanımlanmıştır (Işık, 2006).

Katatonik şizofreni: Motor hareketlerde azalma veya aşırılık, konuşamama, karşıdakiinin söylediklerini veya hareketlerini tekrarlama, kaslarda katılık ve hareket etmeye karşı direnç gibi bazı psikomotor bozuklukları içermektedir.

Paranoid şizofreni: Genellikle işitsel halüsinasyon çoğunlukta olmakla üzere birden çok halüsinasyonun bulunduğu fakat dezorganize tipin ve katatonik tipin belirtilerini içermeyen tiptir. Çoğunlukla başlama yaşı diğer tiplere göre daha geçtir.

Dezorganize şizofreni: Organize olamayan davranışlarla beraber halüsinasyonlar da vardır ve katatonik tipe ait belirtiler görülmez. Çoğunlukla sinsi ve erken başlangıçlıdır. Belirgin bir iyileşme süreci göstermez.

Ayrışmamış şizofreni: Şizofreninin çoğu belirtisini gösterir fakat bunlar diğer hiçbir şizofreni alt tipinin kriterlerine uymaz.

Rezidüel şizofreni: Bu tip şizofrenide negatif belirtiler daha baskındır.

1.5. Şizofreninin Etiyolojisi

Şizofreninin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde, şizofreni hastalığının birçok etkenin birleşmesiyle oluşan bir rahatsızlık olduğu bilinmesine rağmen, hastalığın kesin nedenleri ile ilgili araştırmalar hala devam etmektedir.

Bununla birlikte hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi farklı olduğundan tüm vakalarda ortak bir etiyoloji aranmaması gerektiği rapor edilmektedir (Köroğlu ve Güleç, 2007). Şizofrenide kötü sonuçların, hastalık öncesi sosyal ilişkilerde bozukluk (R S E Keefe ve ark., 1990), kapsamlı aile psikoz öyküsü (Keefe ve ark., 1991) ve uzun süreli tedavi edilmemiş ilk dönem psikoz (Altamura ve ark., 2001) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Şizofreninin nedenleri olarak gebelikteki komplikasyonlar, beyin görüntüleme bulguları, nörokimyasal etmenler, nörogelişimsel, nörolojik, genetik ve sosyal faktörler araştırılmaya devam etmektedir.

1.5.1. Gebelikteki Komplikasyonlar

Şizofreni hastalarının sağlıklı bireylere, psikiyatrik hastalığı bulunan diğer bireylere ve hastalığı bulunmayan kardeşlerine göre daha çok gebelik komplikasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, gebelikte ortaya çıkan komplikasyonların bir risk etkeni olabileceği düşünülmektedir (Geddes ve ark., 1999). Doğum sırasında görülen asfiksini (boğulma), şizofreni riskini arttırdığı düşünülmektedir (Dalman ve ark., 2001 ve Kotlicka-Antczak ve ark., 2001). Gebelikte komplikasyon öyküsü bulunan kişilerde, şizofreni başlama yaşının düştüğü, ve komplikasyon miktarı ile doğru orantılı olarak bu yaşın daha da erkene kaydığı bulunmuştur (Kelly ve ark., 2004). Ayrıca bu hastalarda negatif belirtilerin de daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Kotlicka-Antczak ve ark., 2001).

1.5.2. Beyin Bölgelerinde Görülen Değişiklikler

Şizofreni hastalarında beyindeki ventriküler boyutların, sağlıklı kardeşlerine oranla daha geniş olduğu bildirilmiştir (Noga ve ark., 1996 ve Suddath ve ark., 1990). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) araştırmalarının incelendiği bir meta-analizde, lateral ventriküllerde ve üçüncü ventrikülde genişleme, amigdala, hipokampus, medyal temporal lob hacminde azalma, frontal, parietal ve subkortikal bölgelerde hacim değişiklikleri olduğu raporlanmıştır (Shenton ve ark., 2001). Lateral

ventriküllerdeki genişleme ile negatif belirtiler arasında paralel bir ilişki belirtilmiştir. (Ceylan ve Çetin, 2005; Işık, 2006 ve Köroğlu ve Güleç, 2007). Ayrıca şizofreni hastalarında hipokampus bölgesinde şekil değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (Csernansky ve ark., 1998).

1.5.3. Nörokimyasal Etmenler

Biyokimyasal araştırmalar dopamin, serotonin, noradrenalin, gama amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin aktivitelerine yoğunlaşmıştır (Kaplan ve Sadock, 2005). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının bir kısmında, özellikle paranoid şizofreni hastalarında, beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyi yüksek bulunmuştur (Işık, 2006). Şizofrenide, zevk duygusu ile ilişkili olan subkortikal yapılarda dopamin aktivitesinin arttığı, prefrontal kortikal yapılarda ise dopamin aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Ödül yolağı olarak bilinen mezolimbik dopamin yolağındaki aşırı aktivitenin pozitif belirtilere, bilişsel işlevlerde görevli olan mezokortikal dopamin yolağındaki aktivitenin azalmasının ise negatif belirtilere yol açtığı gösterilmiştir (Ceylan ve Çetin, 2005; Davis ve ark., 1991; Işık, 2006; Köroğlu, 1996; Lieberman ve ark., 2006 ve Wong ve Van Tol, 2003). Şizofreni hastalığına sahip bireylerde, kortekste bulunan ve serotonin reseptörleri ailesinden olan 5-HT_{2A} sayılarının azaldığı, 5-HT_{1A} sayılarının arttığı bildirilmiştir (Akbarian ve ark., 1995; Işık, 2006; Köroğlu ve Güleç, 2007 ve Wong ve Van Tol, 2003). Ayrıca, GABA molekülünün sentezlenmesinde rol oynayan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında düşüş olduğu da rapor edilmiştir (Akbarian ve ark., 1995).

1.5.4. Nörogelişimsel Faktörler

Şizofreninin nedenlerini açıklamak için bazı araştırmacılar nörogelişimsel bazı araştırmacılar ise nörodejeneratif faktörlerden yararlanmaktadır. Ancak bununla ilgili tartışmalar sürmektedir (Buchanan ve Carpenter, 2007). Günümüzde nörogelişimsel

ve nörodejeneratif modeller bu hastalığın etiyolojisini ve klinik gidişatını açıklamak için önde gelen iki hipotezdir (Kochunov ve Hong, 2014).

Son yıllarda daha fazla kabul gören nörogelişimsel hipoteze göre erken dönemdeki beyin gelişimi sırasında nöronal göç ve plastisite gibi olaylar sonucu, özellikle parietal, temporal, limbik korteks ve frontal bölgeleri arasında normal olmayan bağlantılara yol açan “anormal beyin gelişimi” nedeniyle sonraki dönemlerde şizofreni semptomlarının ortaya çıktığı belirtilmektedir (Unal ve Erdoğan, 2020). Bu anormal gelişime neden olan olaylarda genetik yatkınlığın, viral enfeksiyonların, gebelik ve doğum komplikasyonlarının rol aldığı belirtilmektedir (Işık, 2006 ve Köroğlu ve Güleç, 2007). Beynin oluşma sürecinin başlangıcında oluşan bir anomalinin ilerleyen zamanlarda bu süreci etkileyerek, ilerleyen yaşlarda şizofreni hastalığının ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu etki, hücre çoğalması, farklılaşması, göç ve programlı hücre ölümü aşamalarında olabilmektedir. Hamilelikte, özellikle 13. ve 27. haftalar arasında ortaya çıkan bazı patolojik süreçlerin nöronların göç etmeleri gibi pek çok olayı ve dolayısıyla da beyin gelişimini etkilediğinden şizofrenide önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Ceylan ve Çetin, 2009 ve Işık, 2006). Gebelikte genç nöronlar, nörogenezis evresinde kortekse doğru göç ederler ve her bir nöron tabakası daha ileri göç ederek yeni tabakaları oluşturur. Bu sayede korteks oluşur. Tabakalardaki nöronlar birbirleriyle sinaptik bağlantılar kurar ve bunun sonucunda nöronal devreler oluşur. Şizofreni hastalığında prefrontal korteksin oluşumunda meydana gelen göçte bir aksaklık olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kortikal bölgede bulunması gerekirken daha derin katmanlarda kalan ve yoğunlaşan nöronların buradaki diğer nöronlarla yetersiz sinaptik bağlantılar kurdukları iddia edilmektedir (Ceylan ve Çetin, 2005; Işık, 2006; Kaplan ve Sadock, 2005 ve Wong ve Van Tol, 2003).

Nörogelişimsel süreçteki anormalliklerin, ergenlik ya da erişkinliğin dönemlerinde dopamine karşı fazla duyarlılık gelişmesi ya da subkortikal dopamin aktivasyonunun artması gibi patolojik olayları tetikleyerek şizofreni hastalığının ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın başladığı erken dönemlerden, ilk belirtilerin gözlenmeye başladığı zamana kadar geçen sürede

hipokampus hacminde azalma olduğu bildirilmiştir. Özellikle de limbik ve prefrontal korteksteki gelişim anormalliklerinin nörolojik gelişme bozukluklarına neden olabilecekleri düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının kortekslerinde belirlenen hacim azalmalarının nöron kaybını belirtmediği, nöron boyutlarındaki küçülmeye ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Bu durum, hastalardaki nöron sayısının azalmadığını, sinaptik bağlantı sayısının azaldığını belirten çalışmalarla paralellik göstermektedir (Işık, 2006).

1.5.5. Nörodejeneratif Faktörler

Hastalığın başlamasına kadar belirti göstermeyen, hastalığın gitgide ilerlediği bir klinik tablonun yalnızca nörogelişimsel hipotezle açıklanması zor olduğundan, şizofreninin nörodejeneratif bir bozukluk olabileceği belirtilmektedir. 1990'lara kadar yaygın olarak kabul edilen nörodejeneratif hipoteze göre, genç erişkinliğe kadar normal beyin fonksiyonları olan bireylerde bu dönemde nöronal fonksiyonlarda bozulmaya neden olan dejeneratif hasarlar ortaya çıkmaktadır (Gürsu ve ark., 1999).

Yapılan bir çalışmada şizofreni başlangıcı ve 4 sene sonrası karşılaştırıldığında, frontotemporal bölgede gri cevher miktarının azaldığı ve lateral ventriküllerin genişlediği görülmüştür. Bu sonuçlar şizofreninin kötü bir şekilde ilerleyen bir süreç olduğunu göstermektedir (Işık, 2006 ve Mathalon ve ark., 2001). Bazı çalışmalarda, şizofreni hastalarında görüntülenen beyin yapılarındaki hacim miktarının düşmesi gibi fiziksel değişikliklerin, ilk epizod şizofreni hastalarında bulunmadığı rapor edilmiştir (Işık, 2006 ve Lieberman J. A., 1999).

1.5.6. Genetik Faktörler

Ailede şizofreni öyküsü bulunması şizofreni gelişiminde önemli bir faktör olarak bulunmuştur (Sullivan ve ark., 2003). Şizofreni ile ilgili çalışmalarda sıkça genetik faktörlerin etkisinden bahsedilmektedir ancak bu bulgular çelişkilidir (Işık, 2006).

Çoğu çalışmada şizofreni hastalığı bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalığın görülme oranı beş kat daha fazla bulunmuştur. Toplumda %0,4-1 olan şizofreni prevalansı, ebeveynlerden birinde şizofreni hastalığı bulunan çocuklarda %12, her iki ebeveynin şizofreni hastası olduğu durumda ise, çocuklarda şizofreni gelişme oranının %40 daha fazla olduğu bildirilmiştir (Ceylan ve Çetin, 2005; Köroğlu ve Güleç, 2007 ve Öztürk ve Uluşahin, 2011).

Aile (Baron ve ark., 1985) ikiz (Sullivan ve ark., 2003) ve evlat edinme (Tienari ve ark., 1994) çalışmalarında, şizofreni gelişiminde tek bir gen kesin neden olarak tanımlanmamıştır (Egan ve ark., 2003; Guan ve ark., 2014 ve Lieberman ve ark., 2006). Yapılan çalışmalara göre şizofrenin çok faktörlü ve poligenik olduğu varsayılmaktadır. Şizofreni nedeni olarak değerlendirilen birkaç gen vardır (Owen ve ark., 2004). Son yapılan araştırmalarda D3 ve 5-HT2A reseptörlerini kodlamaktan görevli iki gen allelinin şizofreni hastalığına yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir. Şizofrenide rol oynadığı düşünülen kromozom bölgelerine 1q, 2q, 2p, 3p, 5q, 6p bölgeleri örnek verilebilir (Craddock ve ark., 2005; Gogos ve Gerber, 2006; Harrison ve Weinberger, 2005; Işık, 2006 ve Köroğlu ve Güleç, 2007). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, Avrupa (Purcell ve ark., 2009; Shi ve ark., 2009 ve Stefansson ve ark., 2009), Japon (Ikeda ve ark., 2011) ve Çin (Yue ve ark., 2011 ve Zhang ve ark., 2013) popülasyonlarında şizofreni için risk taşıyan genleri tanımlamıştır.

1.5.7. Çevresel Faktörler

Günümüzde şizofreniyi açıklamada çevresel faktörlerin yeterli olmadığı, ancak bu faktörlerin genetik ve nörolojik faktörlerle etkileşerek önemli rol oynadığı bilinmektedir (Arkonaç, 1996; Cantor-Graae ve Selten, 2005 ve Köroğlu, 1996). Stresli süregelen bir yaşam ile beraber yatkın bir genetik temelin şizofreni gelişimini açıklamakta kullanılabileceği öne sürülmektedir (Walker ve Diforio, 1997). Birçok çalışmada şizofreni riski; işsizlik, eğitim düzeyinde düşüklük, bekar olmak, gelir düzeyinin düşük olması, tek ebeveynli olma, çocukluk çağındaki yaşam koşulları,

çocuk sahibi olmamak, fazla çocuğa sahip olmak, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması ve göçmen olmak ile ilişkili bulunmuştur (Byrne ve ark., 2004 ve Wicks ve ark., 2005). Sosyal yenilgiye ve ayrımcılık olaylarına uzun süreli maruz kalmanın araştırıldığı birçok göçmen çalışması, bunların şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (Cantor-Graae ve Selten, 2005). Kentte doğum veya kentte yaşamanın da psikotik belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (Pedersen ve Mortensen, 2001). Fakat bazı araştırmacılar kentsel yetiştirme ile şizofreni hastalığı arasında bir ilişki bulamamışlardır (McGrath ve ark., 2001). Krabbendam ve Van Os (2005) kentsel alanlarda şizofreni prevalansının kırsal alanlara göre iki katı yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

1.6. Saldırganlık

Saldırganlık, insan psikolojisinde derin evrimsel ve moleküler kökenlere sahip olan karmaşık bir davranıştır (Lindenfors ve Tullberg, 2011 ve Wrangham, 2018). Saldırganlık ve şiddet terimlerinin hangi anlamı karşıladıkları birçok araştırmacı tarafından hala tartışma konusudur. Ancak bu terimlerin, davranışın bulunduğu sosyal ve çevresel koşullara göre tanımlanmasının en doğru yaklaşım olacağı kabul edilmektedir (Fottrell, 1980). Literatürde çok sayıda tanımı olan saldırganlık genel olarak kızgınlık, öfke, nefret dolu, tahrip edici davranış olarak tanımlanır (Büyüksandalyacı, 2019 ve Cadoret ve ark., 1997). Amaca göre tanımlanması gerekirse saldırganlık, sözlü, fiziksel veya dolaylı olarak bir kişiye zarar vermeyi hedefleyen eylem olarak tanımlanabilir (Sadock, 2000).

Erich Fromm'a göre insan saldırganlığı, hayvanlarla ortak olan "savunmaya yönelik saldırganlık" ve yıkıma neden olan "zarar verici saldırganlık" olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Zarar verici saldırganlık uyum sağlamak için değildir, sosyal öğrenme sonucunda ortaya çıktığı düşünülür (Fromm, 1993). Sosyal hayvanlardaki saldırganlık, bireylerin sınırlı kaynaklar için rekabet etmelerine olanak tanır ve en baskın bireyin beslenme ve çiftleşme olanaklarına öncelikli erişime sahip olmasını sağlar (Anholt ve Mackay, 2012). Buss-Durkee'ye göre ise saldırganlık 5 alt tipe

ayrılır; fiziksel saldırganlık, öfke, düşmanlık, sözel saldırganlık ve dolaylı saldırganlık (Buss ve Perry, 1992). Fiziksel saldırganlık, “şiddet” terimi ile aynı anlamda kullanılmaktadır (Robert ve Baron, 1994). Şiddet, kişiyi fiziksel olarak yok etme amacıyla olması nedeniyle saldırganlığın en uç noktasıdır (Büyüksandalyacı, 2019). DSÖ’ye göre, 14-15 yaş arası çocuklar arasında fiziksel saldırganlık yani şiddet, önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Krug ve ark., 2002). Freud saldırganlığı “bireyin kendi içine dönük zarar verici eğilimlerini dış dünyadaki canlılara veya nesnelere yöneltmesi” olarak tanımlamıştır. Bu davranışlar genellikle kişinin kendi aleyhinde olduğunu hissettiği gergin durumlar veya olaylar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Büyüksandalyacı, 2019 ve Gençtan, 1998).

1.6.1. Saldırganlığın Etiyolojisi

Saldırganlıkta erken yaş, sosyoekonomik durumun düşük olması, eğitim düzeyindeki yetersizlik, kafa travması, temporal lob epilepsi tanısı, zeka geriliği ve öfke kontrolünde yaşanan sıkıntılar (Tardiff ve Koenigsberg, 1985), ebeveynlerde psikolojik sorunlar, çocuklukta istismar, aile içi şiddet, yerleşim yerindeki sürekli değişimler ve işsizlik riski arttırmaktadır (Gençoğlu ve ark., 2014).

1.7. Şizofreni ve Saldırganlık

Yoğun öfke ve dürtü kontrolündeki bozukluklar sonucu oluşan saldırganlık “duygu saldırganlığı” olarak isimlendirilmektedir. Şizofrenide genellikle bu tip saldırganlık gözlemlenmektedir. Diğer taraftan bazı psikolojik rahatsızlıklarda saldırganlık, paranoid bozukluklarda olduğu gibi, düşüncelerden köken almaktadır. Bu saldırganlık “düşünsel saldırganlık” olarak belirtilmektedir (Tanay, 1987).

Şizofreni hastalarının genel popülasyona göre daha yüksek oranda saldırgan davranışlara sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (Arseneault ve ark., 2000; Brennan ve ark., 2000; Christian ve ark., 2007; Fleischman ve ark., 2014; Hodgins ve

ark., 2007; J Tiihonen ve ark., 1997 ve Wallace ve ark., 2004). Yapılan çalışmaların sonucunda genel popülasyonda görülen saldırganlık oranı %2,1 iken, şizofreni hastalarında bu oranın 3-4 kat yüksek olduğu bulunmuştur (Tiihonen ve ark., 1997; Lindqvist ve Allebeck, 1990 ve Swanson ve ark., 1990). Taburcu edilen şizofreni hastalarının sonraki 1 yıl içerisinde %14,8'inin saldırgan davranışta bulunduğu bildirilmiştir (Elbogen ve Johnson, 2009 ve Mullen ve ark., 2000). Ayrıca bazı araştırmalar sonucunda, şizofreni hastalarının şiddet içeren bir suçtan hüküm giyme olasılığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Arseneault ve ark., 2000; Fazel ve ark., 2010 ve Wallace ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, genel popülasyon ile şizofreni hastaları arasında saldırganlık davranışının yaygınlığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Steadman ve ark., 1998).

Şizofrenide saldırganlık pozitif belirtiler ile ilişkilendirilmiştir. Sosyal geri çekilme gibi negatif belirtiler saldırganlık riskini azaltırken pozitif belirtilerin saldırganlık riskini arttırdığı belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda ağır saldırganlığın, mağduriyet ve çocukluk çağı travmaları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Swanson ve ark., 2006).

Şizofren hastalarının saldırgan davranışına en sık hedef olan grup aile bireylerinden oluşmaktadır (Skodol ve Karasu, 1978). Şizofrenide saldırganlık, paranoid, kıskançlık ve zarar görme hezeyanlarının sonucunda veya emir veren işitsel halüsinasyonlarına yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (Yager ve Gitlin, 2005). Saldırganlık, hezeyanlı bir düşünce sonucunda aniden ve dürtüsel olarak ortaya çıkabilir. Şizofreninin katatonik ve dezorganize alt tiplerindeki saldırganlık duygusal deorganizasyon sonucu gelişebilmektedir ve genellikle plansız, hedef gözetmeksizin ve daha az tehlikeli olabilir (Tardiff ve Koenigsberg, 1985).

Saldırganlık ile psikotik belirtilerin türleri ve içerikleri arasındaki bağlantının ortaya konmasının önemli olduğu bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır. Bu hipoteze göre şizofreni hastalarında gözlemlenen saldırgan davranışlar genellikle gerçek olmayan inançlara gösterilen yanıtlardır (Junginger, 1996). Neredeyse her tip psikozun akut döneminde saldırganlık davranışının yükselişte olduğu ve sıklığının belirtilerin

ağırlığı ile doğru orantılı gittiği rapor edilmiştir (Krakowski ve ark., 1986). Bazı çalışmalarda psikotik hastalarda saldırgan davranış riskinin hangi faktörlerin arttırdığının, bu riskin nasıl azaltılabileceğinin ve kişilerin topluma nasıl geri kazandırılabilceğinin araştırılmasının önemi vurgulanmıştır (Junginger, 1996).

1.7.1. Şizofrenide Saldırganlıkla İlişkili Genler ve Çalışmaları

İnsan saldırganlığının genetik ve genetik olmayan faktörlerden etkilenen kompleks bir arka planı bulunmaktadır. Örneğin, testosteron/serotonin ve testosteron/kortizol oranlarındaki değişimin, saldırganlığa eğilimi yükselttiği rapor edilmiştir. Genetik yapının saldırganlığın %50'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Archer ve ark., 2012).

Saldırgan davranışın nörogenetik temeline ışık tutan ilk bulgular 1993 yılında büyük bir Hollandalı aile üzerinde yapılan bir araştırmadan elde edilmiştir (Brunner ve ark., 1993). Bu ailedeki bazı erkeklerde anormal şiddet davranışları (tecavüz girişimi, kundakçılık gibi) olduğu belirlenmiştir. Bu davranışların görüldüğü bireylerde, monoamin oksidaz A geninin sekizinci ekzonunda bir nokta mutasyonu belirlenmiştir. Böylece biyojenik aminlerin katabolizmasında önemli bir enzim olan monoamin oksidaz A'nın (MAOA) dürtüsel saldırganlığın düzenlenmesinde kritik rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu düşük serotonin seviyeleri ile artan saldırganlık davranışı arasındaki ilişki nedeniyle dikkatleri önemli bir nörotransmitter olan serotonine yöneltmiştir (Anholt ve Mackay, 2012). Bu nedenle serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin düzenlenmesinden sorumlu genler anahtar genler olarak kabul edilmektedir (Miles ve Carey, 1997).

Genetik çalışmalar, daha etkili tedaviler geliştirmek için aday hedeflerin belirlenmesinde önemli bir araçtır. Latince "çok" (*poli*) ve "biçim" (*morfizmos*) kelimelerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulan polimorfizmin ilk tanımı 1940 yılında Ford tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre polimorfizm, aynı populasyonda iki veya daha fazla farklı fenotipin bulunmasıdır (Ford, 1940). Günümüzde ise Cavalli-

Sforza ve Bodmer tarafından yapılan “aynı popülasyonda, spesifik bir DNA dizisinin, her biri dikkate değer frekansa sahip olan iki veya daha fazla allelin ortaya çıkması” tanımı kullanılmaktadır. Minimum frekans %1 olarak kabul edilmiştir (Cavalli-Sforza ve Bodmer, 1971).

En yaygın polimorfizm türü, tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)’dir. DNA’nın kodlanan ve kodlanmayan bölgelerinde SNP meydana gelebilir. İnsan DNA’sının ortalama her 1000 nükleotitinde bir SNP meydana gelir, bu sayede bir kişinin genomunda ortalama 4-5 milyon SNP bulunmaktadır (National Institutes of Health, 2007). Genetik varyasyonların nedenlerinin yaklaşık %90’ını SNP’ler oluşturmaktadır (Sönmezoğlu ve ark., 2010). SNP’ler DNA’da etiket görevi görebilirler. Bu bölgeler hastalıklarda olabilecek varyasyonlarla ilişkili olup olmadıklarını anlamak için taranabilir. Hastalıkla ilişkili SNP’ler hem teşhis koymak hem de ilaçlara verilen yanıtları yorumlamak için kullanılabilir. Bu sayede, bir bireydeki belirli SNP’ler, o birey için en uygun tedavi yaklaşımını seçebilmeye yardımcı olabilir (Augustyn, 2019).

Saldırgan davranışta rol oynayan genleri belirlemek için birkaç genetik çalışma yapılmıştır (Craig ve Halton, 2009). Yapılan bir çalışmada SNP’lerin şizofrenide şiddet üzerindeki etkisini genom çapında analiz etmeyi amaçlamıştır (Bani-Fatemi ve ark., 2020)

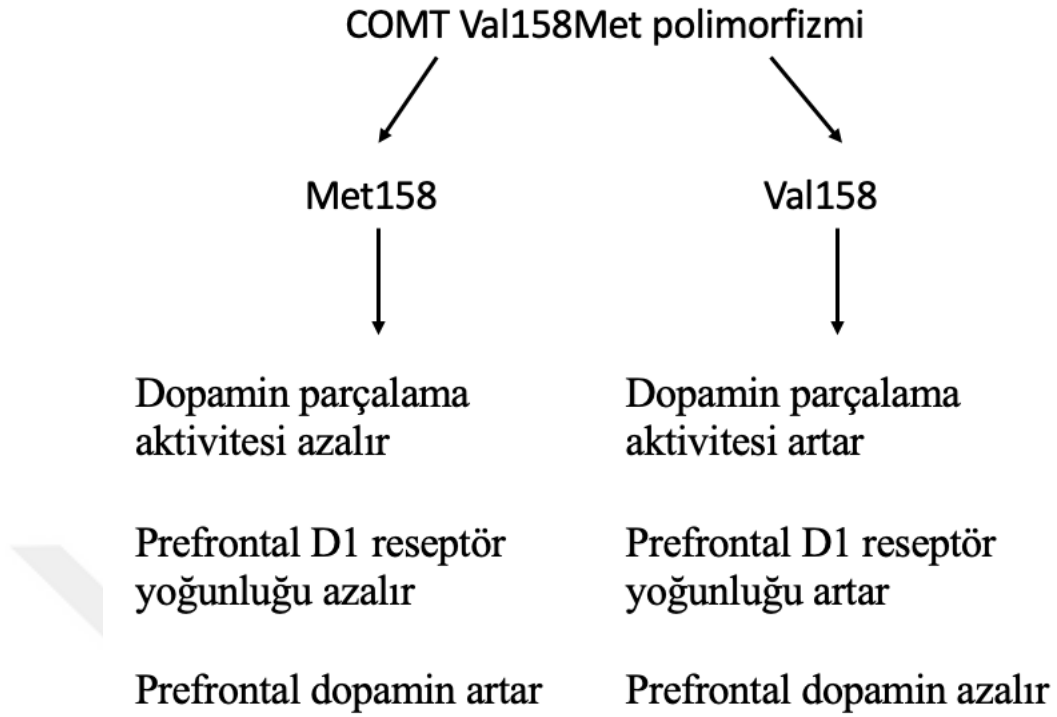
Aynı zamanda şizofreni ve saldırganlık davranışı ile ilişkili olduğu düşünülen *OXTR*, *MAOA*, *COMT*, *TPH2*, *MTHFR*, *ITGB3*, *BDNF* ve *CHRNA7* gibi genlerdeki mutasyonlar araştırılmaya devam etmektedir (Anholt ve Mackay, 2012). Bu araştırmalar, saldırganlığın birkaç gen veya proteinin etkileşimi tarafından yönetilen karmaşık bir biyolojik özellik olduğunu belirtmektedir (Zhang ve ark., 2018). Örneğin yapılan bir çalışmada fiziksel saldırganlık, sözlü saldırganlık ve mülke karşı saldırganlık ile ilişkili bazı SNP’ler için yatkınlık bulunmuştur. Fiziksel saldırganlıkla ilişkili en olası SNP’nin, kromozom 7’deki rs2188177 polimorfizmi olduğu düşünülmektedir. Ömür boyu mülke zarar verme olaylarını bildiren 69 şizofreni hastasının dahil edildiği çalışmada, bu tür bir şiddet davranışıyla ilişkili en olası

SNP'nin, 5. kromozomdaki rs4635898 polimorfizmi olduğu görülmüştür. Bu ön analizden, şizofreni hastası katılımcıların yaklaşık %62'sinin yaşam boyu saldırganlık veya şiddet içeren davranış sergilediği bulunmuş olmasına rağmen genom çapında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Bani-Fatemi ve ark., 2020).

Saldırgan şizofreni hastalarında bu davranışın nörobiyolojik temeli pek araştırılmamış olsa da genom çapında bir dizi aday gen araştırılmıştır. Şizofreni hastalığı ile şiddet içeren davranış arasındaki ilişkili genlerin bazıları şunlardır:

1.7.1.1. Katekol-O-metiltransferaz (COMT)

COMT geni kromozom 22q11.2'de bulunur. Bu genin ifade ettiği COMT enzimi özellikle prefrontal kortekste dopaminin parçalanmasından sorumludur. Dopaminin şizofrenideki rolü ve dopamin benzerlerinin agresif davranışı tetiklediği bilindiğinden, COMT gen polimorfizmlerinin saldırganlık davranışına etkisi yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (Jones ve ark., 2001 ve Strous ve ark., 2003). Kodon 108'deki fonksiyonel Val158Met polimorfizmi enzim aktivitesini değiştirmektedir. Met allelinin daha az kararlı olduğu ve Val allelinden 3-4 kat daha düşük biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Egan ve ark., 2001; Moore ve ark., 1999 ve Peitl ve ark., 2020). Peitl ve ark. çoğunluğu erkek olan, cinayete meyilli şizofreni hastaları arasında kontrollerle karşılaştırıldığında Met/Met homozigot oranının yüksek olduğunu bulmuşlardır. Han ve ark. (2006) Met alleli taşıyan şizofreni hastalarında yüksek saldırganlık seviyesinin yanında sanrıların ve bilişsel bozuklukların da arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca COMT eksikliği ile saldırganlık düzeyinin arttığı yapılan hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir (Gogos ve ark., 1998). Bununla birlikte şizofrenide *COMT* geni ile saldırganlık arasında bir ilişkinin tespit edilemediği çalışmalara da rastlanılmıştır (Gu ve ark., 2009 ve Wei ve Hemming, 1999).



Şekil 1.1. COMT Val158Met polimorfizmi (Witte ve Floel, 2012)’den esinlenilerek çizilmiştir

1.7.1.2. Monoamin Oksidaz (MAO)

Monoaminerjik sinyalleme, fiziksel ve bilişsel işlevlerin kontrolünde ayrıca ruh hali ve duyguların düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Substratlarına ve inhibitörlerine duyarlılık açısından farklılık gösteren MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki farklı MAO türü bulunmaktadır. MAO-A, serotonin ve noradrenalin için, MAO-B ise fenetilamin ve diğer eser aminlere daha yüksek affinite göstermektedir (Peitl ve ark., 2020).

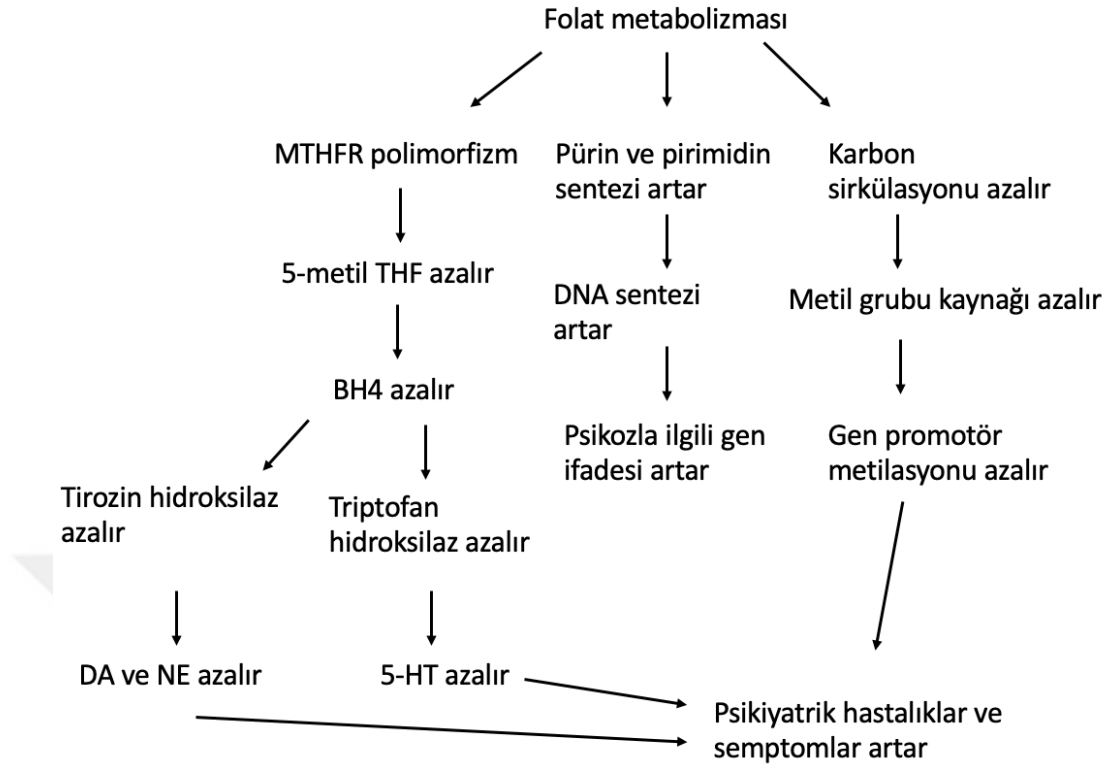
Serotonin ve düşük MAO-A aktivitesi saldırgan davranış, dürtüsellik ve intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (Strous ve ark., 2003). MAO-A knock-out fareler üzerinde yapılan çalışmalar, bu enzimin eksikliğinin belirgin bir şekilde saldırganlığa, uyumsuz savunma davranışına ve tekrarlayan tepkilere yol açtığını göstermiştir (Stetler ve ark., 2014). MAOA geninin (uVNTR) promotör bölgesinde bulunan

polimorfizm, 2, 3, 3.5, 4 ve 5 kopyalık beş allel ifade eden 30 baz çiftinden oluşan bir ardışık tekrar değişken sayısıdır. Zammit ve ark., 2004 yılındaki bir çalışmada 346 şizofreni hastasından oluşan bir grupta MAO-A gen polimorfizmleri ile açık saldırganlık ölçeği kullanılarak belirlenen saldırgan davranış arasında bir korelasyon olmadığını rapor etmişlerdir.

1.7.1.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (*MTHFR*)

MTHFR, folat metabolizması yolağında yer alan bir enzimdir. *MTHFR* geninin varyantlarına bağlı olarak kanda farklı seviyelerde bulunan folat, DNA metilasyonu ve gen düzenlenmesi üzerinde önemli etkiye sahiptir (Şekil 1.2) (Peitl ve ark., 2020).

MTHFR gen polimorfizmleri rs1801131 ve rs1801133, azalmış enzimatik aktivitesi ile ilişkilidir. Bu durum plazma homosistein seviyelerinin artmasına neden olur. Daha yüksek plazma homosistein, agresif davranışın oluşumunu etkileyen subkortikal limbik hiperaktiviteye yol açabilir (Peitl ve ark., 2020). *MTHFR* geninin rs1801133 polimorfizminin şizofreni belirtileri üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür. Örneğin, T allelin şizofrenide negatif belirtilerin şiddetini arttırdığı, pozitif belirtilerin şiddetini azalttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, T allelinin şizofreninin negatif belirtileri üzerindeki etkisinin folat eksikliği ile birleştiğinde daha da artabileceği bildirilmiştir (Roffman ve ark., 2008). Literatürde sadece bir araştırmada şizofrenide saldırgan davranış ile *MTHFR* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada rs1801133 T-allelinin ve rs1801131 ve rs1801133 T-C haplotipinin Çinli şizofreni hastalarında saldırgan davranışla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Guan ve ark., 2014).



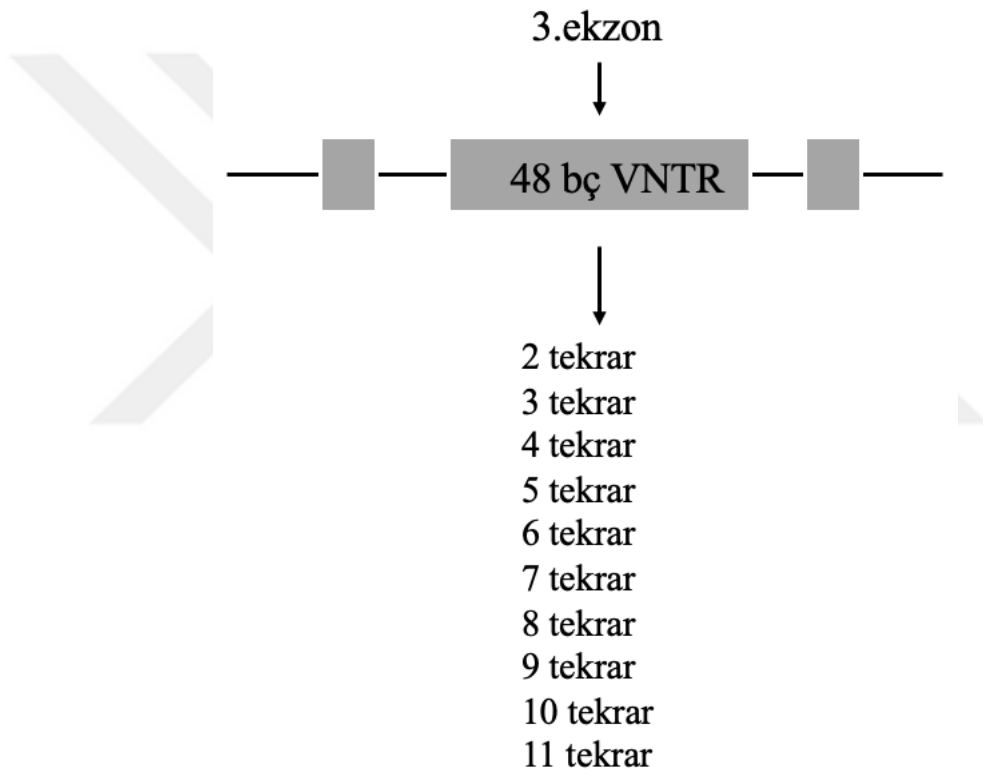
Şekil 1.2. *MTHFR* gen polimorfizmleri şizofreni ile ilişkili proteinlerin down regülasyonunu indükler (Wan ve ark., 2018)'den esinlenerek çizilmiştir. THF, tetrahidrofolat asit; BH4, tetrahidrobiopterin; DA, dopamin; NE, norepinefrin; 5-HT, 5-hidroksitriptamin

1.7.1.4. Nörogranin (*NRGN*)

NRGN, 11q24.2 kromozomunda yer alır. Öğrenme ve bellek nöroplastisitesinde önemli rol oynayan N-metil-D-aspartat (NMDA) sinyal yolunda görev alır. Şizofrenide glutamatın patofizyolojisinde rol oynar. 2015'te Su ve arkadaşları, rs12807809 polimorfizminin CC genotipinin, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) saldırganlık alt ölçeklerinde diğer genotiplerden daha yüksek bir puanla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Peitl ve ark., 2020).

1.7.1.5. Dopamin Reseptör 4 Geni (*DRD4*)

Üçüncü ekzon, 48 baz çiftinin değişken sayıda ardışık tekrar polimorfizmine (VNTR) sahiptir (Şekil 1.3). Bu polimorfizmler reseptörün kendi işlevini etkiler. Yedi tekrarlı allel dopamin için daha düşük affiniteye sahip olan reseptörü kodlar (Peitl ve ark., 2020). Fresan ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları araştırmada, saldırgan grupta 7 tekrarlı alleli taşıyan bireylerin sıklığının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 1.3. DRD4 geninde bulunan ardışık tekrar dizileri (Jiang ve ark., 2013)'den esinlenerek çizilmiştir

1.7.1.6. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1 (*TNFR1*)

TNFR1, hücre ölümü, farklılaşması veya iltihaplanma gibi çeşitli hücresel tepkilerin indüklenmesinde rol oynar. rs 4149577 rs1860545 polimorfizmleri şizofreni hastalarında zamanla beyin ve serum TNFR1 seviyelerinde artış olmasını

sağlamaktadır. Bu artan seviyeler ile şizofreni belirtilerinin şiddeti arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir araştırmada 388 şizofreni hastasından ve 657 kontrol bireyinden oluşan grupta erkek hastalarda PANSS ölçeği ile ölçülen saldırganlık semptomlarının yoğunluğu ile bu polimorfizmler arasında ilişki bulunduğu görülmüştür (Peitl ve ark., 2020).

1.7.1.7. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Nörotrofin ailesinde sinir büyüme faktörü (NGF), beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4) bulunmaktadır. Bunlardan BDNF, nöronların farklılaşması, büyümesi ve bu hücrelerin hayatta kalması gibi çeşitli nörogelişimsel süreçlerde rol almaktadır (Kuipers ve Bramham, 2006 ve Pillai, 2008). Erişkin memeli beyinde serebral korteks, hipokampus, bazal önbeyin, hipotalamus ve serebellumda sentezlenen BDNF hafıza ve öğrenme süreçleri gibi bilişsel işlevlerde oldukça önemlidir (Adachi ve ark., 2014; Bekinschtein ve ark., 2008; Binbay ve ark., 2018; Bramham ve Messaoudi, 2005; Murer ve ark., 2001; Numakawa ve ark., 2010; Spalletta ve ark., 2010 ve Zhang ve ark., 2016). Nöronların çoğalmasını ve hayatta kalmasını düzenleyerek beyin gelişiminin ve plastisitesinin önemli bir elemanıdır (Hartmann ve ark., 2001 ve Maissonpierre ve ark., 1991).

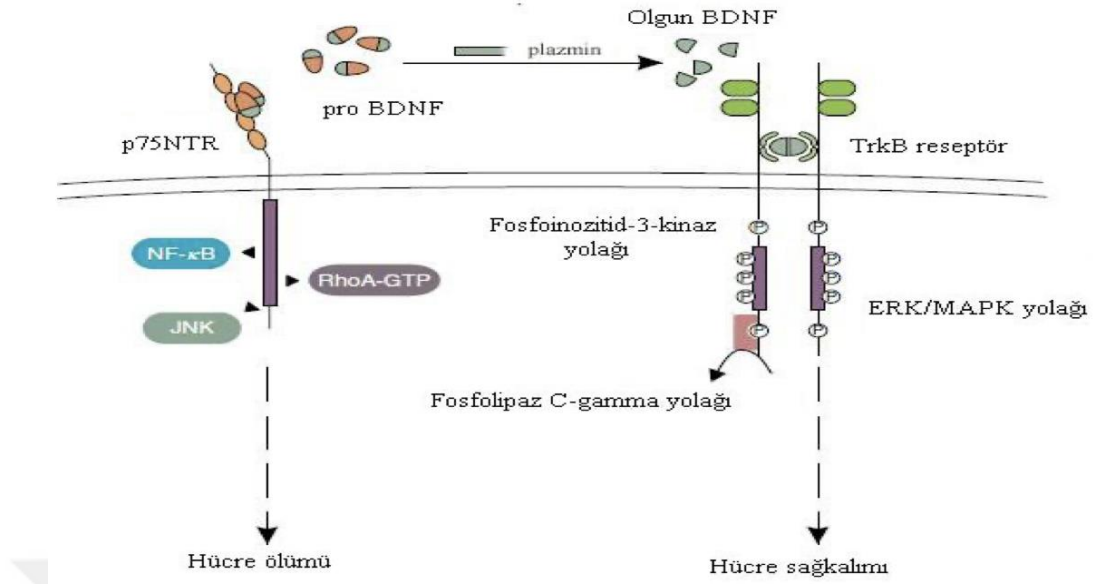
BDNF, özellikle Dopamin-2 reseptör ailesinden olan D3 reseptörünün ekspresyonunu düzenler. Bu yüzden beyin kortikal bölgesi, dopamin mekanizması ve BDNF arasındaki ilişki oldukça önemlidir (Guillin ve ark., 2007). BDNF, aktivitesini Tirozin Kinaz B (TrkB) ve düşük affiniteli sinir büyüme faktörü (low-affinity nerve growth factor receptor, p75NGFR) reseptörleri aracılığıyla sürdürmektedir (Aid ve ark., 2007). Prepro-BDNF olarak bir öncül protein şeklinde sentezlenir. Sonra pro-BDNF'yi (35 kDa), pro-BDNF de bölünerek olgun BDNF'yi (14kDa) oluşturur. Pro-BDNF inaktif bir protein değildir ve merkezi sinir sisteminde apoptozis olayında görev alır (Anastasia ve ark., 2013). Pro-BDNF'nin p75 reseptörüne affinitesi düşüktür. Olgun BDNF'nin ise TrkB reseptörüne yüksek affinitesi bulunurken, p75 reseptörüne düşük affinitesi vardır (Aid ve ark., 2007 ve Roux ve Barker, 2002).

Olgun BDNF, TrkB'ye bağlanınca reseptörün pirimidin bazları arasında bağ kurulmasını indükler ve reseptör otofosforilize olur. Bu sayede hücre içindeki sinyal yolları aktive edilmiş olur. Hücre içi ligandlar aracılığıyla çekirdeğe sinyal gönderilir (Anastasia ve ark., 2013 ve Dechant ve Barde, 2002). BDNF-TrkB reseptörünün aktive ettiği 3 hücre içi yolak vardır (Şekil 1.4): (Çetin, 2017)

1. Fosfolipaz C Y (Plcy) Yolağı: İnositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşmaktadır. Bunlar hücre içinde kalsiyum (Ca^{+2}) salgılanmasını indükler. Ca-kalmodulin bağımlı kinaz (CaMK) ve sonrasında protein kinaz C (PKC) aktive olur. Bu yolak sonucu sinaptik plastisite ve gen ekspresyonu uyarılır.

2. Fosfotidil İnositol 3 Kinaz (PI3K) Yolağı: Serin treonin kinazı aktive eder. Nöronların büyümesi ve hayatta kalması gibi süreçlerde önemli rolü vardır.

3. Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) Yolağı: Nöronların farklılaşmasını ve büyümesini sağlar.



Şekil 1.4. BDNF reseptörleri ve hücre içinde aktifleştirdiği yolaklar (Yarım ve Kazak, 2015)

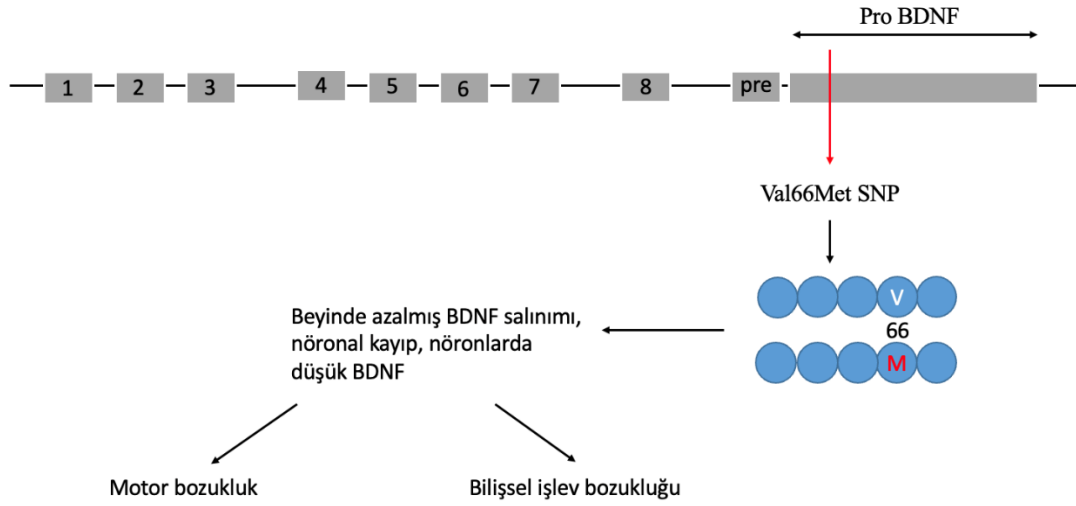
BDNF ve şizofreni ilişkisi hakkında yeterli bulgu olmamasına rağmen BDNF'nin beyin dokusundaki görevleri şizofreni patofizyolojisinde bir rolü olabileceği ihtimalini düşündürmektedir (Bekinschtein ve ark., 2008; Buckley ve ark., 2011; Numakawa ve ark., 2010 ve Nurjono ve ark., 2012). Şizofreni hastalarının post mortem çalışmaları, belirli beyin bölgelerinde BDNF düzeylerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, kontrollere göre şizofreni hastalarının frontal kortekslerinde ve hipokampuslarında *BDNF* ekspresyonunun arttığını gösterirken (Iritani ve ark., 2003; Nurjono ve ark., 2012 ve Takahashi ve ark., 2000) bazı çalışmalar ise şizofreni hastalarının kortekslerinde BDNF ve TrkB'nin azaldığını bildirmektedir (Durany ve ark., 2001; Hashimoto ve ark., 2005 ve Weickert ve ark., 2003). BDNF bütünlüğünün değişmesi sonucunda çeşitli dürtü bozuklukları ve psikopatolojik hastalılar arasında bağlantılar olduğu rapor edilmiştir (Alexander ve ark., 2010; Archer ve ark., 2012; Goodyer ve ark., 2010; Mata ve ark., 2010; Mercader ve ark., 2007 ve Minelli ve ark., 2011).

BDNF geni, kromozom 11p13'te bulunmaktadır. 11 ekzon ve 9 promotörden oluşmaktadır (Heinrich, 2003 ve Pruunsild ve ark., 2007). Uzunluğu 66,856 bazdır ve 27.818 Da ağırlığında monomer ve heterodimerlerden oluşan bir salgı proteini (247

aminoait) kodlamaktadır. Ekzon 4 en çok kalp ve karaciğerde eksprese olurken, ekzon 1,2 ve 3 transkriptleri en çok beyinde bulunmaktadır. Ekzon 3 içeren transkript, beyin hipokampus ve korteks bölgelerinde nöronal aktivite kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Lu, 2003). Hem bilişsel hem de duygusal dürtüsellik, hem plazma BDNF seviyeleri (Shim ve ark., 2008) hem de *BDNF* SNP'leri (Cho ve ark., 2010 ve Oades ve ark., 2008) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hayvan modeli çalışmaları, *BDNF* genindeki değişikliklerin saldırgan davranışta rol oynayabileceğini göstermiştir (Chung ve ark., 2010). Özellikle şizofrenide, saldırgan davranışların görüldüğü beyin bozukluklarının patogeneğinde BDNF'nin olası bir rolü öne sürülmüştür (Spalletta ve ark., 2010). *BDNF* geninin düzenlenmesi, intihar davranışı (Gonzalez-Castro ve ark., 2017) ve depresyon (Chiou ve Huang, 2017) ile de ilişkilendirilmiştir.

BDNF geni oldukça polimorfik bir genidir ve yapılan çalışmalarda neredeyse 40'tan fazla SNP olduğu bildirilmiştir (Sklar ve ark., 2002). *BDNF* gen polimorfizmlerinden iki tanesinin şizofreni hastalığıyla olan ilişkisi dünya çapında araştırılmıştır. Bunlardan biri rs6265, diğeri ise rs27656701 polimorfizmidir. Bu SNP'ler arasında rs6265, üzerinde en fazla çalışılmıştır. *BDNF* rs6265 polimorfizmi moleküler düzeyde, kodon 66'da (proBDNF dizisi) ve 196 pozisyonunda (G196A) guaninden adenine nükleotid değişikliğine yol açar. Bu değişiklik nedeniyle valin aminoasidinin yerini metionin aminoasidi alır (Şekil 1.5). Bu aminoasit değişiminin protein aktivitesini büyük ölçüde etkilediği bilinmektedir. Özellikle sinyal iletimini, antijen-antikor tanınmasını, hücre içi trafiğini ve hormonların fonksiyonlarını etkilemesinin yanı sıra Alzheimer, Huntington, Parkinson, bunama gibi nörodejeneratif hastalıklara da yol açabilmektedir (Tomba, 2012 ve Uversky ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda insan popülasyonunun %25'inden fazlasında gözlenen (Anastasia ve ark., 2013) *BDNF* rs6265 SNP'sinin, olgun BDNF'nin hücre içi trafiğindeki salgılanmasını değiştirerek hipokampal fonksiyonu etkilediğini rapor edilmiştir (Egan ve ark., 2003; Notaras ve ark., 2015a ve Soliman ve ark., 2010). Bu bulgu hayvan deneylerinde bulunan sonuçlarla desteklenmiştir. Örneğin kemirgenlerde olgun BDNF seviyesindeki değişikliklerin, hipokampus fonksiyonunda bozulmalara ve davranışsal anormalliklere neden olduğu bildirilmiştir (Anastasia ve ark., 2013). *BDNF* rs6265 polimorfizmi, DNase 1 için aşırı duyarlı bölge içinde olduğu

için, transkripsiyon faktörü bağlanmasını değiştirerek mRNA ekspresyonunu etkilemesinin mümkün olduğunu belirtilen bir çalışma bulunmaktadır (Cheah ve ark., 2017). Aksine, yapılan başka bir çalışmada bu polimorfizmin BDNF mRNA ekspresyonunu etkilemediği, SNP'in sadece BDNF protein kullanılabilirliğini değiştiği belirtilmiştir (Kordi-Tamandani ve ark., 2012).



Şekil 1.5. *BDNF* geninin yapısı ve rs6265 polimorfizmi (Hernandez-Baltazar ve ark., 2018) esinlenilerek yapılmıştır

BDNF rs6265 polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Kawashima ve ark., 2009; Kheirollahi ve ark., 2016 ve Notaras ve ark., 2015b). Bir meta-analiz çalışmasında, *BDNF* rs6265 polimorfizmi ve şizofreni arasında bir ilişki olduğunu rapor edilmiştir (Kheirollahi ve ark., 2016). Büyük bir Çinli örnekleminde yürütülen bir vaka-kontrol çalışması, rs6265, rs203032, rs2883187 SNP'lerine ait A-274-CT haplotipi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir (Qian ve ark., 2007). Ancak bazı çalışmalarda *BDNF* haplotipleri ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Lencz ve ark., 2009; Li ve ark., 2013; Suchanek ve ark., 2013 ve Zhao ve ark., 2015). Bu çelişkilerin etnik köken farkı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. *BDNF* rs6265 polimorfizminin hastalık ile doğrudan ilişkili olmasa bile başlangıç yaşını, gözlemlenen belirtileri, tedaviye verilen yanıtı, bilişsel işlevleri ve beyin yapısını etkilediği düşünülmektedir (Notaras ve ark., 2015b). Ayrıca, *BDNF* gen promotörlerinde DNA metilasyonu, DNA demetilasyonu gibi DNA modifikasyonlarının *BDNF* ekspresyonun düzenlemesi

ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Dong ve ark., 2015 ve Mitchelmore ve Gede, 2014).

BDNF rs6265 polimorfizminde Val alleli taşıyıcılarında artmış şizofreni hastalığı riskini gösteren araştırmaların yanı sıra (Muglia ve ark., 2003 ve Neves-Pereira ve ark., 2005). A alleli taşıyıcılarının da artmış şizofreni hastalığı riskini gösterdikleri çalışmalar da bulunmaktadır (Kheirollahi ve ark., 2016). A allelini eksprese eden bir knock-out fare, insan polimorfizminin birçok fenotipik özelliğini göstermektedir (Chen ve ark., 2006). Bu nedenle, A alleli eksprese eden *BDNF*'nin merkezi sinir sistemine etki ettiği düşünülen mekanizma, TrkB aktivasyonu ile olgun *BDNF* salınımindaki azalmaya bağlı sinaptik plastisitenin değişmesidir (Anastasia ve ark., 2013; Bath ve ark., 2012 ve Chiaruttini ve ark., 2009). Bazı araştırmalarda ise *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasında anlamlı bir ilişki belirtilmemiştir (Kawashima ve ark., 2009 ve Notaras ve ark., 2015a, 2015b). Yapılan bir meta-analiz, Han Çinlilerinde AA genotipi olan bireylerin şizofreni riskinin %9'a kadar arttığını fakat anlamlılık elde edilemediğini belirtmiştir (Kheirollahi ve ark., 2016). Başka bir çalışma, yine Han Çinlilerinde G homozigot hastalarının en yüksek negatif belirti skorlarını gösterdiğini ve GA heterozigotlarının en düşük seviyeyi gösterdiğini, A homozigotlarının ise bu iki genotip arasında negatif belirti skorları gösterdiğini belirtmiştir (Chang ve ark., 2009). Önceki çalışmada bulunan sonuçların aksine rs6265 A alleli içeren iki haplotipin pozitif semptomlarla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Bir Japon popülasyonunda hastanede yatan kronik hastalarda *BDNF* rs6265 polimorfizminde GG genotipinin A alleli taşıyıcılarına kıyasla daha pozitif semptomlarla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (Numata ve diğerleri, 2006).

1.8. Amaç

Ruhsal bozukluklar, dünya çapında maluliyetin önde gelen nedenlerinden biridir. Ciddi ruhsal bozukluklardan biri olan şizofreni, klinik seyri değişken ve kronik seyreden yıkıcı bir hastalıktır. Şizofreni, saldırganlıkla en fazla ilişkilendirilen

hastalıktır ve şizofren bireylerde saldırgan davranışların, genel popülasyona göre 3-4 kat daha fazla olduğu öngörülmektedir. Yapılan meta analizlerde şizofren bireylerin neredeyse üçte birinde saldırgan davranışların psikozun ilk atağında gerçekleştiği bildirilmiştir. Saldırganlık davranışlar, şizofreninin pozitif belirtileri ile ilişkilendirilmektedir ve genellikle antipsikotik ilaç kullanımı sonucunda azalmaktadır. Bununla birlikte, diğer faktörlerin kontrol altına alınmasına rağmen, şizofreni hastalarında saldırganlık davranışının görülme oranının fazla olması, saldırganlık davranışlarda genetik varyasyonlar gibi diğer faktörlerin de etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca şizofreni hastalarında saldırgan davranışlara genetik varyasyonların etkisini araştıran bir araştırmaya literatürde rastlanılmamıştır. Bu nedenle, planlanan çalışmanın temel amacı, şizofreni hastalarında *BDNF* gen polimorfizmlerinin saldırgan davranışlara etkisi olup olmadığını belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kimyasal Maddeler

10x PCR Buffer	Ampliqon
MgCl ₂	Ampliqon
dNTP mix	Thermo Scientific
Primerler	Sentebiolab
Etidyum Bromür (EtBr)	FisherBioReagents
Agaroz	Prona Agarose Biomax
Etanol	Merck
6X Loading Çözeltilisi	Thermo Scientific
100 bç ladder	Hi-Media
Restriksiyon Enzimi (<i>PmlI</i>)	Thermo Scientific
Taq Polimeraz Enzimi	Ampliqon

2.2. Gereçler

Laminar Flow kabin	ESCO
Su banyosu	Nüve Bm 402
Etüv	Memmert Santrifüj
Santrifüj	Heraeus
Thermal Cycle PCR cihazı	Techne Tc512
Güç Kaynağı	Bio-Rad
Yatay elektroforez cihazı	Scie-Plas
Otomatik mikropipetler	Eppendorf, Thermo
Jel Görüntüleme cihazı	Syngene
Mikrodalga fırın	Arçelik
Otoklav	Nüve
Steril eppendorf tüp (1,5 ml/0,2 ml'lik)	Thermo Scientific
Elektrikli hassas terazi	Schimadzu Libror
Pipet uçları (10 µl, 100 µl, 1000 µl)	Finntip

2.3. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran şizofreni tanısı almış 50 birey dahil edilmiştir. Şizofreni hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- (1) 18-65 yaş aralığında olmak,
- (2) DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak,
- (3) 8 yıllık zorunlu eğitimi tamamlamış olmak,
- (4) Zararlı madde kullanmıyor olmak,
- (5) Akatizi ve ekstrapiramidal hareket bozukluklarının olmaması,
- (5) Okur-yazar olmak,
- (6) Gönüllü olur formunu imzalamış olmak.

Şizofreni hastalarının çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- (1) Mental retardasyona ve ek psikiyatrik bozukluklara sahip,
- (2) Ekstapiramidal yan etkiye (distoni, parkinsonizm, akatizi, geç diskinezi) sahip olan,
- (3) Nörolojik rahatsızlığa (felç, epilepsi, kafa travması vb.) sahip olan,
- (4) Zararlı madde kullanan.

Çalışmaya katılacak olan her bireye aşağıdaki bilgileri içeren iki adet form doldurulmuştur.

(1) Sosyodemografik bilgiler (yaş, medeni durum, çalışma durumu, eğitim durumu, askerlik durumu, cinsiyet, kimlerle yaşadığı, kardeş sayısı, askerlikte disiplin cezası, cezaevi öyküsü, denetimli serbestlik öyküsü),

(2) Tıbbi öykü (kilo, boy, tıbbi hastalık öyküsü, ek psikiyatrik rahatsızlık öyküsü, kullanmakta olduğu ilaç, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, ailede şiddet/cezaevi öyküsü, kendine zarar verme, intihar girişimi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek madde kullanımı, çocukluk çağı travmaları, hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi).

2.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Şizofreni hastası olan bireylerden 1 adet EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan kan örnekleri polimorfizm çalışmaları yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır.

2.5. Sıvı Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüp içerisine alınmış olan kan örneklerinden DNA'yı açığa çıkarmak amacıyla 200 µl'si kullanılarak "Thermo Scientific GeneJET Whole Genomic DNA Purification Mini Kit" ile DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu, firmanın belirttiği yöntemle aşağıda verildiği şekilde yapılmıştır.

DNA izolasyonunun aşamaları:

- 1) 200 µl sıvı kan örneği ependorf tüplere (1,5 ml'lik) konulup üzerine 20 µl Thermo Scientific Proteaz K eklenmiştir.
- 2) 400 µl lizis eklenerek vorteks işlemi yapılmıştır ve iyice karıştırılmıştır.
- 3) 56°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

- 4) 200 µl etanol (%96-100) eklenerek vorteks işlemi yapılmış, iyice karıştırılmıştır.
- 5) Karışım, 2 ml toplama tüpleri içindeki “Thermo Scientific Columns and Collection” kolonlarına aktarılmıştır ve 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. İşlemden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.
- 6) Kolonlar temiz toplama tüplerine (2 ml’lik) yerleştirilmiş ve 500 µl “Wash Buffer (WB) 1” eklenmiştir. 1 dakika 8000 rpm’de santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.
- 7) Yine, “Thermo Scientific” kolonu temiz toplama tüplerine (2 ml’lik) yerleştirilmiş ve 500 µl “Wash Buffer (WB) 2” eklenmiştir. 3 dakika 14,000 rpm’de santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır.
- 8) Yeni 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüpüne “Thermo Scientific” kolon yerleştirilmiştir. 100 µl Elution Buffer eklenmiş ve 1 dakika oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. 1 dakika 8000 rpm’de DNA’yı elüye etmek için santrifüj edilmiştir.

2.6. İzole Edilen DNA’ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

İzole edilen DNA’ların varlığı agaroz jelde (%1’lik) kontrol edilmiştir.

- 1) 1,1 gr agaroz, 120 ml TBE (1X) içinde mikrodalga fırında çözülmüştür.
- 2) Eriyen agaroz soğuması için (yaklaşık 50–60°C oluncaya kadar) oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 3) Soğutulan çözeltiliye 8 µl EtBr (10 mg/ml) eklenmiş ve erlen hafifçe çalkalanmıştır.
- 4) Elde edilen karışım bariyerleri ve tarakları yerleştirilen kalıplara

boşaltılmıştır.

- 5) Jel oda sıcaklığında donmaya bırakılmıştır.
- 6) Taraklar ve bariyerler çıkarılıp yürüme tankına jel kuyucukları negatif tarafa gelecek pozisyonda yerleştirilmiştir.
- 7) Yatay tanka jelin üzerini geçecek şekilde 1xTBE çözeltisi eklenmiştir.

DNA'ların jele yüklenmesi ve yürütülmesi için aşağıdaki maddeler uygulanmıştır:

- 1) Buz kalıbı üzerine yerleştirilen parafilm üzerinde 1µl 6X Loading Çözeltisi ve 1 µl DNA örneği karıştırılmıştır.
- 2) Karışım jeldeki kuyucuklara yüklenmiştir.
- 3) Yükleme yapıldıktan sonra elektroforez tankının kapağı kapatılıp anot ve katot bağlantı uçları takılmıştır.
- 4) Güç kaynağı 70 volta ayarlanmış ve örnekler jel üzerinde 40 dakika yürütülmüştür.
- 5) UV ışık altında sonuçlar değerlendirilmiştir.

Kan örneklerinin tümünden saf ve temiz DNA izole edilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kan örneklerinden “Thermo Scientific GeneJET Whole Genomic DNA Purification Mini Kit” yöntemi ile izole edilen DNA bantları (M:50 bç ladder, 1-5: genomik DNA)

2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Hücre içindeki çekirdekte bulunan DNA’daki belirli bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmayı hedefleyen tepkimeye PCR denir. Kalıp DNA ve belirlenen primerler yüksek sıcaklığa maruz bırakılır ve bu sayede denatüre edilir. Primerler, düşük sıcaklıkta hedeflenen bölgelere bağlanırlar. Primerlere uygun ortam yaratılması için tampon çözeltiye, polimeraz enzimine ve dNTP’ye ihtiyaç vardır. Bu sayede kalıp DNA’ya tamamlayıcı olan yeni bir DNA molekülü sentezlenir (Şahin ve ark., 2000). PCR’ın ihtiyaç duyduğu bileşenler; kalıp DNA, hedef bölgenin başlangıç ve bitiş bölgelerini tanımaya yarayan iki adet primer (forward ve reverse), hedef bölgenin kopyalanması için Taq polimeraz, nükleotidler (dNTP) ve DNA polimeraza ortam sağlamak için tampon çözelti.

PCR, yaklaşık 30-35 döngü içerir. 3 basamaktan oluşmaktadır.

Denatürasyon basamağı: Çift iplikli olan DNA 94-95°C'ye maruz bırakılır ve iplikleri ayrılır. İpliklerin birbirine bağlanmasını sağlayan hidrojen bağları kopar. Bu esnada tamamlayıcı alanlar açılır ve primerlerin bağlanması gerçekleşir. Bu basamak uzun olduğu için Taq polimeraz enziminin aktivitesi azalmaktadır (Abbas ve ark., 1996).

Annealing (yapışma) basamağı: Primerler bağlanır. Birleşme sıcaklığını belirlemek için primer baz kompozisyonu ve oligonükleotidin uzunluğu önemlidir. İşlem 37-65°C'de gerçekleşir. Sıcaklık çok yüksek olursa primerler bağlanmayabilir eğer sıcaklık düşük olursa ise primerler yanlış yere bağlanabilir veya primer-dimerler oluşabilir (Abbas ve ark., 1996).

Extension (Uzama) basamağı: Primerlerin 72°C'de uzaması bu aşamada gerçekleşir. Bu aşamanın DNA bölgesinin uzunluğuna bağlıdır (Abbas ve ark., 1996).

Bu çalışmada kullanılan PCR reaksiyonunun bileşenleri, reaksiyondaki miktarları, stok konsantrasyonları ve reaksiyon karışımındaki son konsantrasyonları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. *BDNF* rs6265 polimorfizmi için optimize edilen PCR bileşenleri ile stoktaki ve reaksiyondaki konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok konsantrasyon	Reaksiyona konulan miktar	25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
PCR Buffer	10X	2,5 µl	1X
F Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
R Primer	10 pmol/ µl	1 µl	10 pmol/ µl
dNTP	10 mM	0,4 µl	0,16 µM
Taq	5U/ µl	0,125 µl	0,625 U
DNA		2 µl	~200 ng
Steril H ₂ O		17,975 µl	

2.7.1. Primerler

BDNF rs6265 polimorfizminin bulunduğu bölgenin çoğaltılması için kullanılan forward ve reverse primerlerin özellikleri Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. *BDNF* rs6265 gen bölgelerinin çoğaltılması için kullanılan forward ve reverse primerler

	F primer	R primer
<i>BDNF</i> rs6265	5’-TCTGTCTTGTTTCTGCTTCTC-3’	5’-AATGCCTTTTGTCTATGCCC-3’
Uzunluk	22	20
Erime sıcaklığı (T _m)	51,11 °C	49,73 °C
Primerler arası T _m farkı	1,38 °C	

2.7.2. PCR Programı

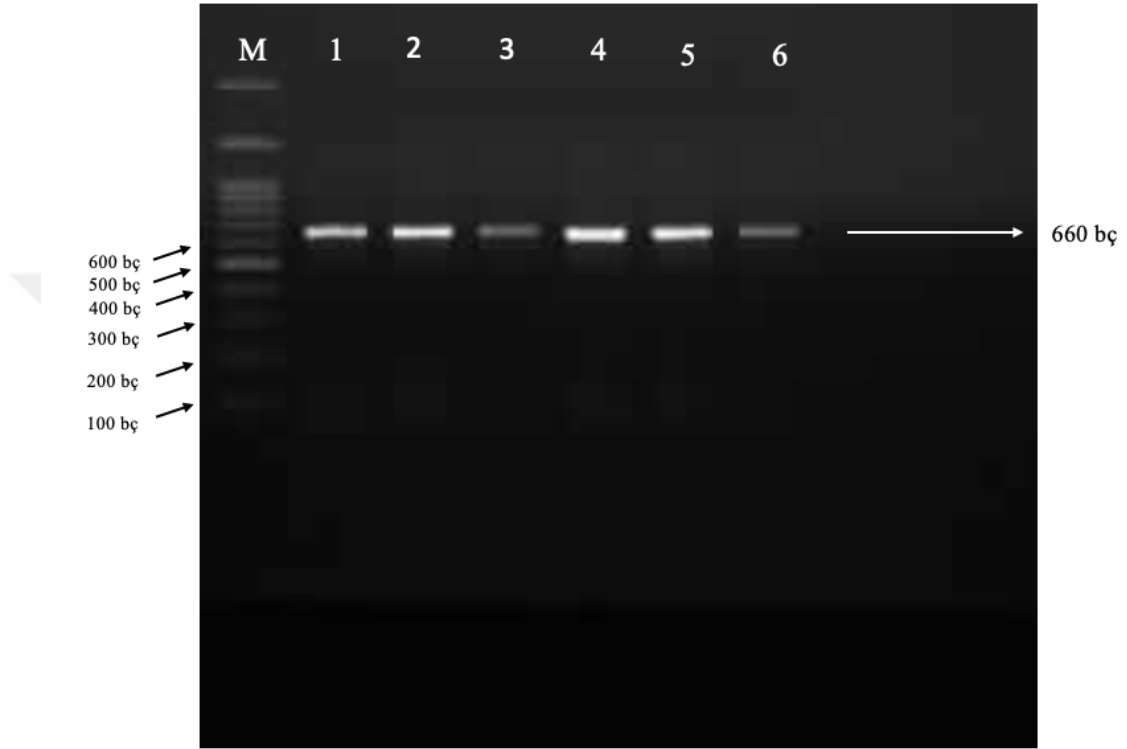
BDNF rs6265 polimorfizminin bulunduğu bölgenin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı Çizelge 2.3’te verilmiştir.

Çizelge 2.3. *BDNF* rs6265 gen bölgesinin çoğaltılması için optimize edilen PCR programı

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu	95	15	1
Denatürasyon	94	1	36
Bağlanma	55	1,5	
Uzama	72	1	
Son uzama	72	10	1
Bekleme	4	∞	-

2.7.3. PCR Sonuçlarının Agaroz Jelde Yürütülmesi

PCR sonucunda *BDNF* rs6265 polimorfizmi için çoğaltılan bölgenin uzunluğu 660 bç'dir (Şekil 2.2).



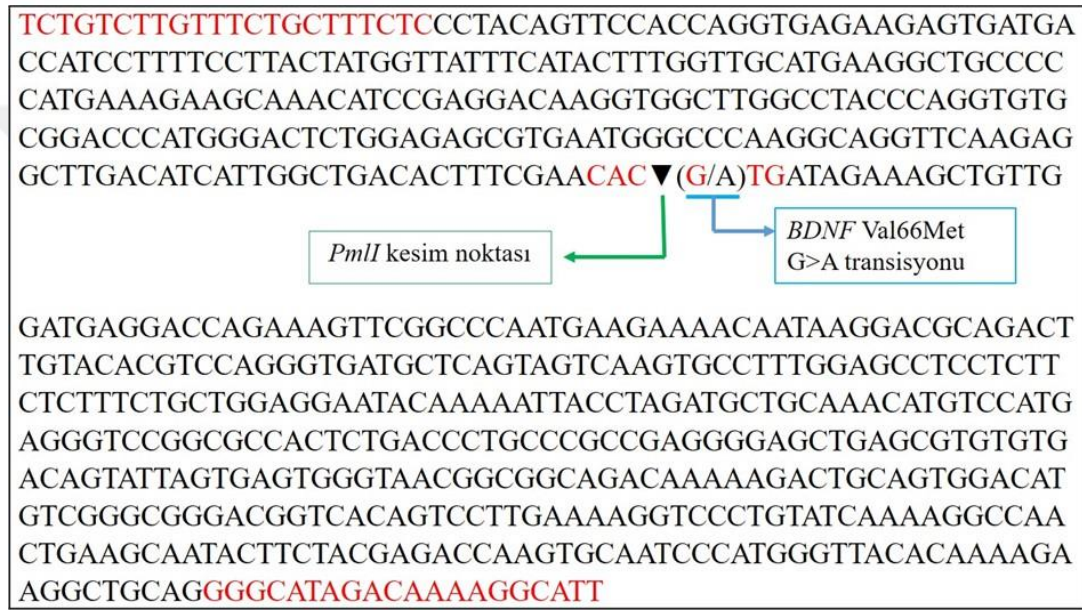
Şekil 2.2. *BDNF* rs6265 polimorfizmine ait 660 bç'lik PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: 100 bç ladder; 1-6: 660 bç PCR ürünü).

2.8. PCR Ürünlerinin *PmlI* Enzimi ile Kesilmesi

BDNF rs6265 polimorfizmini belirlemek için, *PmlI* restriksiyon enzimi ile PCR sonucu elde edilen 660 bç uzunluğundaki ürün kesilmiştir (Şekil 2.3). *PmlI* enzimi ile kesim koşulları ve kesim sonucu oluşan ürünlerin uzunlukları Çizelge 2.4'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. *BDNF* rs6265 polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enzimi ve kesim ürünlerinin uzunlukları (bç).

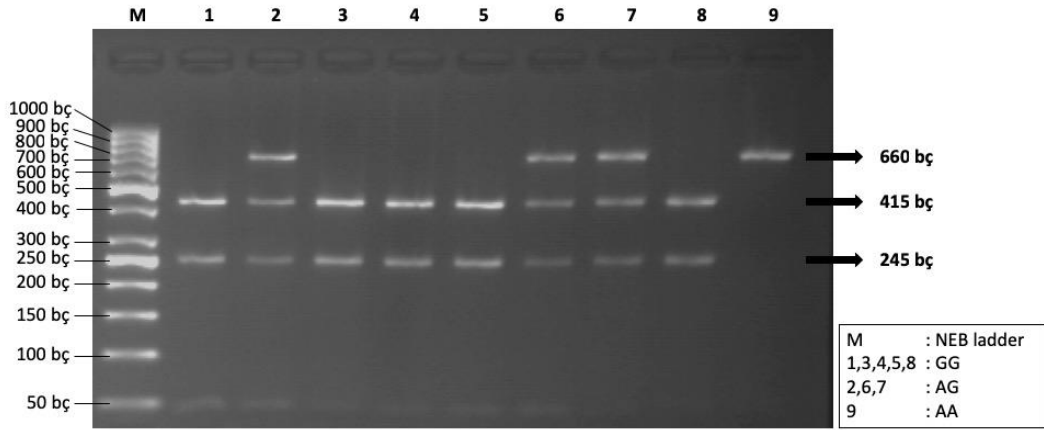
Polimorfizm	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri	Kesim Koşulları
<i>BDNF</i> rs6265	<i>PmlI</i> 37 °C 1 saat inkübasyon	GG: 415+245 bç AG: 660+415+245 bç AA: 660 bç	5 µl PCR ürünü 1 µl buffer 0,5 µl enzim 3,5 µl su



Şekil 2.3. *BDNF* rs6265 polimorfizminin 660 bç uzunluğundaki PCR ürününün, *PmlI* restriksiyon enziminin kesim noktası yeşil ok ile ve G>A transisyon bölgesi mavi ok ile gösterilmektedir.

2.9. Enzim Kesimi Sonrası Genotiplendirme

Restriksiyon enzimiyle kesilen ürünler %3'lük agaroz jel elektroforezinde yürütülmüştür. UV ışık altında EtBr ile görünür hale getirilerek analiz edilmiştir ve fotoğraflanmıştır (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. 660 bç'lik PCR ürününün *PmlI* restriksiyon enzimi ile kesimi sonucunda oluşan oligonükleotid bantları. (M: 50 bç ladder; 1,3,4,5,8= GG genotip: 415+245 bç; 2,6,7= AG genotip: 660+415+245 bç; 9= AA genotip: 660 bç).

2.10. Araştırmada Kullanılan Ölçekler

Çalışmaya dahil edilen 50 şizofreni hastasının her birinden aşağıda yer alan ölçekler temin edilmiştir.

2.10.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

Bu ölçek, 9 sorudan oluşan fiziksel saldırganlık alt ölçeği, 5 sorudan oluşan sözel saldırganlık alt ölçeği, 7 sorudan oluşan öfke alt ölçeği ve 8 sorudan oluşan düşmanlık alt ölçeği ile saldırganlık davranışının 4 farklı boyutunu ölçmek için kullanılan likert türü bir ölçektir. 1'den 5'e kadar puanlama yapılan 5 aralıklı bir ölçektir. Ölçeğin 9 ve 16 numaralı soruları ters kodlanarak puanlanmaktadır (Ustun, 2022).

2.10.2. Barratt Dürtüsellik Ölçeği

Üç alt ölçekten (Dikkatsel dürtüsellik, devinim dürtüselligi ve plansızlık dürtüselligi) ve 30 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 1-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin toplam puanı arttıkça, kişinin dürtüselligi de artmaktadır. Kesme puanı belirlenmemiştir (Güleç ve ark., 2008).

2.10.3. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Beş alt ölçekten (duygulanımda düzleşme, düşüncede fakirleşme, enerji ve istekte azalma, zevk almama, toplumsal geri çekilme ve dikkat bozukluğu) ve 24 maddeden oluşur. Klinisyen tarafından doldurulan ölçek, 6'lı likert tipi ve 0 ve 5 arasında puanlanır. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı (0-120 arasında) belirlenir. Ancak şu anda, negatif semptomlara yanıtı belirlemek için klinik olarak anlamlı bir kesme noktası bulunmamaktadır (Erkoç ve ark., 1991).

2.10.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Halüsinasyonlar, hezeyanlar, garip davranışlar ve pozitif yapısal düşünce bozukluğu olmak üzere 4 alt ölçekten ve 34 maddeden oluşmaktadır. Ek olarak, 35. maddede uygunsuz duygulanım değerlendirilir. Klinisyen tarafından doldurulan ölçek, 6'lı likert tipi ve 0 ve 5 arasında puanlanır. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı (0-170 arasında) belirlenir. Kesme puanı belirtilmemiştir (Erkoç ve ark., 1991).

2.10.5. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği

Bireylerin çocukluk çağı fiziksel, cinsel, duygusal istismarı ve duygusal ve fiziksel ihmal düzeylerini belirlemek için geliştirilen Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği, 5'li likert tipi ölçektir. 5 boyuttan (fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal istismar, duygusal ihmal ve cinsel istismar) oluşan bu ölçek 28 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte 2, 5, 7, 13, 19, 26 ve 28. maddeler ters kodlanmıştır. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı (25-125) belirlenir. Otuz beş puan ve üzeri kesme değeri olarak kabul edilebilmektedir (Şar ve ark., 2012).

2.10.6. İntihar Olasılığı Ölçeği

İntihar olasılığı ölçeği, John G. Cull ve Wayne S. Gill (1990) tarafından intihar riskini ölçmek amacı ile geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Batıgün ve Şahin tarafından 2003 yılında yapılmıştır. 36 maddeden oluşur. Umutsuzluk, intihar düşüncesi, düşmanlık (öfke) ve olumsuz benlik değerlendirmesi olmak üzere 4 alt ölçeği bulunan 4'lü likert tipi bir ölçektir. Her madde 1-4 arasında puanlanır. Yapılan bir çalışmada kesme noktası araştırılmıştır ve kesme noktası 110 olarak belirlenmiştir (Atlı, 2007 ve Deveci ve ark., 2008).

2.11. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar karşılaştırmalı olarak istatistiksel açıdan analiz edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS V21 kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde önce verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov Testi ile analiz edilmiştir. Nicel değişkenlerde ortalama (Ort)±standart sapma (SS) ve minimum (Min) ile maksimum (Maks) değerler verilirken, istatistiksel olarak normal dağılım göstermeyenler için ortanca ($\tilde{x}$) ve çeyrekler arası aralık (IQR) verilmiştir. Genlerin genotip ve alel frekansları çıkarılmış ve Hardy-Weinberg eşitliği hesaplanmıştır ($p^2+2pq+q^2=1$). *BDNF* rs6265 polimorfizmi için bireyler homozigot yabanıl tip, heterozigot veya homozigot varyant genotip grupları halinde gruplara ayrılmıştır. Homozigot varyant genotipe sahip sadece 1 birey olduğu için heterozigot genotiple birleştirilmiş ve homozigot yabanıl tip ile karşılaştırılmıştır. Bu ikili gruplar karşılaştırılırken, normal dağılım görülmüşse bağımsız örneklerde t-testi, normal dağılım görülmemişse Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde “Spearman Korelasyonu” kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizminin saldırgan davranışlara etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. *BDNF* rs6265 polimorfizmini PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmiştir. Saldırganlık davranışı ise Buss-Perry saldırganlık ölçeği ile değerlendirilmiştir.

3.1. Bireylerin Sosyodemografik Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya 19'u kadın (yaş ortalaması $44,47 \pm 9,97$ yıl) ve 31'i erkek (yaş ortalaması $42,06 \pm 10,82$ yıl) olan toplam 50 şizofreni hastası dahil edilmiştir. Dahil edilen bireylerin yaş, medeni durum, eğitim süresi, çalışma durumu, adli olaylara karışma öyküsü, denetimli serbestlik öyküsü gibi demografik bilgileri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin %38'inin (n=19) kadın ve %62'sinin (n=31) erkek olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarının %58'inin (n=29) bekar, %26'sının (n=13) evli ve %16'sının (n=8) boşanmış/dul olduğu belirlenmiştir. Hastaların %22'sinin (n=11) çalıştığı, %50'sinin (n=25) çalışmadığı ve %28'inin (n=14) emekli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %28'inin (n=14) eğitim süresinin 5-10 yıl, %40'ının (n=20) eğitim süresinin 10-15 yıl, %32'sinin (n=16) eğitim süresinin 15 yıl ve üzeri olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin %14'ünün (n=7) okulda disiplin cezası bulunduğu, %86'sının (n=43) ise okulda disiplin cezası bulunmadığı tespit edilmiştir. Hastaların %16'sının (n=8) adli olay öyküsü bulunduğu, %84'ünün (n=42) adli olay öyküsü bulunmadığı belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarına (n=50) ait sosyodemografik bilgiler

Sosyodemografik Bilgiler	n	%
Medeni Durum		
Bekar	29	58
Evli	13	26
Boşanmış/Dul	8	16
Eğitim Süresi (yıl)	n	%
5-10	14	28
10-15	20	40
15 ve üzeri	16	32
Çalışma Durumu	n	%
Çalışıyor	11	22
Çalışmıyor	25	50
Emekli	14	28
Birlikte Yaşadığı	n	%
Var	45	90
Yok	5	10
Okulda Disiplin Cezası	n	%
Var	7	14
Yok	43	86
Askerlik	n	%
Yapmış	16	32
Muaf	15	30
Askerlikte Ceza Öyküsü	n	%
Var	2	4
Yok	17	34
Adli Olay Öyküsü	n	%
Var	8	16
Yok	42	84
Denetimli Serbestlik	n	%
Var	3	6
Yok	47	94
İntihar Girişimi	n	%
Var	18	36
Yok	32	64
Ailede Adli Olay Öyküsü	n	%
Var	3	6
Yok	47	94

3.2. Şizofreni Hastalarında *BDNF* rs6265 Polimorfizminin Analiz sonuçları

BDNF rs6265 polimorfizminin şizofreni hastalarındaki (n=50) frekansları GG, GA ve AA için sırasıyla %78, %20 ve %2 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.2). *BDNF* rs6265 polimorfizmi için allel frekansları (n=50) G alleli için %0,88 (n=88), A alleli için %0,12 (n=12) olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.2. Şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 genotip frekansları (n=50)

<i>BDNF</i> rs6265 polimorfizmi	Genotip Frekansları	
	n	%
GG (Homozigot yabanıl)	39	78
GA (Heterozigot)	10	20
AA (Homozigot varyant)	1	2

Çizelge 3.3. Şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 allel frekansları (n=50)

Allel (G/A)	Allel Frekansı	
	n	%
G	88	0,88
A	12	0,12

Şizofreni hastalarında araştırılan *BDNF* rs6265 polimorfizminin yapılan istatistiksel analizleri sonucunda, genotip ve allel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizminin beklenen ve gözlenen genotip frekansları

Genotip Frekansları	GG (Homozigot yabanıl) (n)	GA (Heterozigot) (n)	AA (Homozigot varyant) (n)	Toplam (n)
Gözlenen	39	10	1	50
Beklenen	38,7	10,6	0,7	50
Serbestlik derecesi 2	χ^2 0,14			p=0,71

3.3. Şizofreni Hastalarına Uygulanan Ölçek Bilgileri

Şizofreni hastalarının saldırgan davranış düzeylerini belirlemek için Buss-Perry saldırganlık ölçeği uygulanmıştır. Bu ölçeğin fiziksel saldırganlık alt ölçeği için puanların minimum-maximum değerleri 10-32, ortalama ve standart sapma değerleri $17,84 \pm 5,53$ 'tür. Sözel saldırganlık alt ölçeği için puanların minimum-maximum değerleri 4-24, ortalama ve standart sapma değerleri $10,34 \pm 3,67$ 'dir. Öfke alt ölçeği puanlarının minimum-maximum değerleri 7-27, ortalama ve standart sapma değerleri $14,62 \pm 5,70$ 'tir. Düşmanlık alt ölçeği için puanların minimum-maximum değerleri 8-34, ortalama ve standart sapma değerleri $18,52 \pm 6,66$ 'dır. Buss-Perry saldırganlık ölçeğinin toplam puanlarına bakıldığında minimum-maximum değerler 34-97, ortalama ve standart sapma değerler $61,32 \pm 16,14$ 'tür (Çizelge 3.5).

Hastalardaki saldırganlığın intihar davranışı ile ilişkili olup olmadığı ayırt etme nedeniyle intihar olasılığı ölçeği uygulanmıştır. Ölçeğin öfke alt ölçeğinin puanları için minimum-maximum değerler 16-6, ortalama ve standart sapma değeri $9,30 \pm 3,22$ 'dir. Umutsuzluk alt ölçeği için minimum-maximum değerler 8-25, ortalama ve standart sapma değerleri $13,84 \pm 3,98$, intihar alt ölçeği için minimum-maximum değerler 7-16, ortalama ve standart sapma değerleri $9,42 \pm 2,85$ 'tir. Benlik alt ölçeği puanlarına bakıldığında minimum-maximum değerler 20-50, ortalama ve standart sapma değerler $33,58 \pm 6,56$ 'dır. Son olarak intihar olasılığı ölçeğinin toplam puanları

için minimum-maximum değerler 44-92, ortalama ve standart sapma değerleri $66,14 \pm 9,54$ 'tür (Çizelge 3.5).

Şizofreni hastalarının dürtüsel davranışlarını ölçmek için Barratt dürtüsellik ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin plan yapamama alt ölçeği için puanların minimum-maximum değerleri 5-20, ortalama ve standart sapma değerleri $11,38 \pm 3,90$ 'dır. Motor dürtüsellik alt ölçeğinin puanlarının minimum-maximum değerleri 5-15, ortalama ve standart sapma değerleri $7,92 \pm 2,64$ 'tür. Son alt ölçek olan dikkat dürtüsellliği alt ölçeğinin puanlarına bakıldığında minimum-maximum değerler 5-16, ortalama ve standart sapma değerler $78,78 \pm 2,89$ 'dur. Barratt dürtüsellik ölçeğinin toplam puanlarının minimum-maximum değerleri 15-52, ortalama ve standart sapma değerleri $28,48 \pm 7,98$ 'dir (Çizelge 3.5).

Hastalardaki saldırgan davranışın çocukluktaki travmalardan dolayı gelişip gelişmediğini belirlemek için çocukluk çağı travma ölçeği uygulanmıştır. Bu ölçeğin puanlarının minimum-maximum değerleri 25-82, ortalama ve standart sapma değerleri $43,84 \pm 13,84$ 'tür (Çizelge 3.5).

Şizofreni hastalığının şiddetini ölçmek için pozitif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS) ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği (SANS) uygulanmıştır. Sırasıyla ölçek puanlarının minimum-maximum değerleri 0-80 ve 0-85, ortalama ve standart sapma değerleri $13,82 \pm 17,50$ ve $34,58 \pm 23,86$ 'dır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Araştırmada kullanılan ölçek bilgileri

Ölçekler	min.	max.	Ort. ±S.S.	Ortanca
Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği Toplam	34	97	61,32±16,14	57,00
Buss-Perry Fiziksel Saldırganlık Alt Ölçeği	10	32	17,84±5,53	17,00
Buss-Perry Sözel Saldırganlık Alt Ölçeği	4	24	10,34±3,67	10,00
Buss-Perry Öfke Alt Ölçeği	7	27	14,62±5,70	14,50
Buss-Perry Düşmanlık Alt Ölçeği	8	34	18,52±6,66	18,00
İntihar Olasılığı Ölçeği Toplam	44	92	66,14±9,54	65,00
İntihar Olasılığı Öfke Alt Ölçeği	16	6	9,30±3,22	8,00
İntihar Olasılığı Umutsuzluk Alt Ölçeği	8	25	13,84±3,98	14,00
İntihar Olasılığı İntihar Alt Ölçeği	7	16	9,42±2,85	8,00
İntihar Olasılığı Benlik Alt Ölçeği	20	50	33,58±6,56	34,00
Barratt Dürtüsellik Ölçeği Toplam	15	52	28,48±7,98	27,00
Barratt Plan Yapamama Alt Ölçeği	5	20	11,38±3,90	11,00
Barratt Motor Dürtüsellik Alt Ölçeği	5	15	7,92±2,64	7,50
Barratt Dikkat Dürtüsellliği Alt Ölçeği	5	16	8,78±2,89	8,00
Çocukluk Çağı Travması Ölçeği	25	82	43,84±13,84	40,50
Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	0	80	13,82±17,50	6,50
Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	0	85	34,58±23,86	31,00

3.4. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Ölçek Puanları

BDNF rs6265 gen polimorfizmi ile saldırganlık arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır. AA genotipi, sadece bir bireyde tespit edilmiştir. Bu nedenle, istatistiksel analizler yapılırken en az bir tane A alleli taşıyan bireyler (GA ve AA) birleştirilmiş ve GG genotipli bireylerle karşılaştırılmıştır.

3.4.1. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Buss-Perry Ölçeği'nin Değerlendirilmesi

Çizelge 3.6'da görüldüğü gibi, Buss-Perry saldırganlık ölçeğinin toplam puanları GG genotipli bireylerde (57, IQR:47-74) GA+AA genotipli bireylere (57, IQR:45-72) oranla daha yüksektir. İstatistiksel açıdan bu farklılık anlamsız bulunmuştur ($z=-0,586$; $p=0,558$). GG genotipli bireylerde ($19,05\pm6,82$) Buss-Perry düşmanlık alt ölçek puanları GA+AA genotipli bireylere ($16,63\pm6,00$) oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($t=1,062$; $p=0,293$). Normal dağılım göstermeyen ölçekler Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Buss-Perry fiziksel saldırganlık alt ölçeği puanı GA+GG genotipli bireylerde (18, IQR:14-23) GG genotipli bireylere (17, IQR:13-21) göre yüksek bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($z=-0,623$; $p=0,533$). Diğer ölçeklerden Buss-Perry sözel saldırganlık alt ölçeği için GG genotipli bireylerin puanı (10, IQR:8-13) GA+AA genotipli bireylere (9, IQR:6-12) oranla yüksek bulunmuş fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($z=-1,109$; $p=0,268$). Buss-Perry öfke alt ölçeği için GG genotipli bireylerin (15, IQR:9-20) puanlarının GA+AA genotipli bireylerin (13, IQR:9-18) puanlarından yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur ($z=-0,329$; $p=0,742$).

Çizelge 3.6. Buss-Perry saldırganlık ölçeğinin *BDNF* rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi

Ölçek Adı/Genotipler	GG (n=39)	GA+AA (n=11)	p değeri
	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	
Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği Toplam	57 (47-74)	57 (45-72)	0,558
Buss-Perry Fiziksel Saldırganlık Alt Ölçeği	17 (13-21)	18 (14-23)	0,533
Buss-Perry Sözel Saldırganlık Alt Ölçeği	10 (8-13)	9 (6-12)	0,268
Buss-Perry Öfke Alt Ölçeği	15 (9-20)	13 (9-18)	0,742
Buss-Perry Düşmanlık Alt Ölçeği	19,05±6,82	16,63±6,00	0,293

Ort:ortalama, S.S.:standart sapma, n:birey sayısı

3.4.2. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre İntihar Olasılığı Ölçeği'nin Değerlendirilmesi

Çizelge 3.7'de görüldüğü üzere intihar olasılığı ölçeği toplam puanı ile benlik alt ölçek puanı GG genotipli bireylerde (67,84±9,56; 34,71±6,39, sırasıyla) GA+AA genotipli bireylerle karşılaştırıldığında (60,09±6,83; 29,54±5,75, sırasıyla) istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (t=2,505; p=0,016; t=2,418; p=0,019, sırasıyla). İstatistiksel analizlere göre intihar olasılığı öfke alt ölçeği puanları GA+AA genotipli bireylerde (9, IQR:6-10) GG genotipli bireylere (8, IQR:6-12) oranla daha yüksektir. Fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur (z=-0,500; p=0,617). İntihar olasılığı umutsuzluk alt ölçeğinde GG genotipli bireylerin (14, IQR:11-16) puanlarının GA+AA genotipli bireylere (13, IQR:10-16) göre yüksek

olmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($z=-1,001$; $p=0,317$). İntihar olasılığı intihar alt ölçeğinin puanları GA+AA genotipli bireylerde (9, IQR:7-10) GG genotipli bireylere (8, IQR:7-12) oranla daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($z=-0,085$; $p=0,932$).

Çizelge 3.7. İntihar olasılığı ölçeğinin *BDNF* rs6265 genotiplerine göre değerlendirilmesi

Ölçek Adı/Genotipler	GG (n=39)	GA+AA (n=11)	p değeri
	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	
İntihar Olasılığı Ölçeği Toplam	67,84±9,56	60,09±6,83	0,016
İntihar Olasılığı Öfke Alt Ölçeği	8 (6-12)	9 (6-10)	0,617
İntihar Olasılığı Umutsuzluk Alt Ölçeği	14 (11-16)	13 (10-16)	0,317
İntihar Olasılığı İntihar Alt Ölçeği	8 (7-12)	9 (7-10)	0,932
İntihar Olasılığı Benlik Alt Ölçeği	34,71±6,39	29,54±5,75	0,019

Ort:ortalama, S.S.:standart sapma, n:birey sayısı

3.4.3. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nin Değerlendirilmesi

Barratt dürtüsellik ölçeğinin toplam puanları açısından bakıldığında GG genotipli bireylerin puanlarının (28,61±8,39) GA+AA genotipli bireylere (28,00±6,61) oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu bulunmuştur ($t=0,224$; $p=0,824$). Plan yapamama alt ölçeğinde ise GA+AA genotipli bireylerin (11,45±3,14) puanları GG genotipli bireylerden (11,35±4,12) daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı gözlenmemiştir ($t=-0,071$; $p=0,944$). Motor dürtüsellik alt ölçeğinin puanlarına bakıldığında GA+AA genotipli bireylerin (8, IQR:5-11) puanları GG genotipli bireylerin (7, IQR:6-10) puanlarına oranla daha yüksek bulunmuş ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu belirlenmiştir ($z=-0,107$; $p=0,915$). Dikkat dürtüsellik alt ölçeğinin puanları için GG genotipli bireylerin (8, IQR:6-11)

puanları GA+AA genotipli bireylerin (7, IQR:7-11) puanlarına oranla daha yüksek belirlenmiştir. Fakat bu farklılığın da istatistiksel açıdan anlamsız olduğu görülmüştür ($z=-0,520$; $p=0,603$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Barratt dürtüsellik ölçeğinin *BDNF* rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi

Ölçek Adı/Genotipler	GG (n=39)	GA+AA (n=11)	p değeri
	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	Ort.±S.S./ Ortanca (IQR)	
Barratt Dürtüsellik Ölçeği Toplam	28,61±8,39	28,00±6,61	0,824
Barratt Dürtüsellik Ölçeği Plan Yapamama Alt Ölçeği	11,35±4,12	11,45±3,14	0,944
Barratt Motor Dürtüsellik Alt Ölçeği	7 (6-10)	8 (5-11)	0,915
Barratt Dikkat Dürtüsellik Alt Ölçeği	8 (6-11)	7 (7-11)	0,603

Ort:ortalama, S.S.:standart sapma, n:birey sayısı

3.4.4. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Çocukluk Çağı Travma Ölçeği'nin Değerlendirilmesi

Çocukluk çağı travma ölçeğinin puanları karşılaştırıldığında GA+AA genotipli bireylerin (58, IQR:37-63) puanlarının GG genotipli bireylerden (40, IQR:33-48) daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($z=-1,992$; $p=0,046$) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Çocukluk çağı travma ölçeğinin *BDNF* rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi

Ölçek Adı/Genotipler	GG (n=39)	GA+AA (n=11)	p değeri
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	40 (33-48)	58 (37-63)	0,046

Ort:ortalama, S.S.:standart sapma, n:birey sayısı

3.4.5. *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Genotiplerine Göre Değerlendirilmesi

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)'nin Değerlendirilmesi

Çizelge 3.10'da görüldüğü üzere, pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinde GA+AA genotipli bireylerin (8, IQR:2-15) puanlarının GG genotipli bireylerin (6, IQR:0-25) puanlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir ($z=-0,238$; $p=0,812$). Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinde de GA+AA genotipli bireylerin ($44,45\pm 29,13$) puanları GG genotipli bireylerin ($31,79\pm 21,79$) puanlarından daha yüksek bulunmuş fakat bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($t=-1,577$; $p=0,121$).

Çizelge 3.10. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği ve negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin *BDNF* rs6265 polimorfizmi genotiplerine göre değerlendirilmesi

Ölçek Adı/Genotipler	GG (n=39)	GA+AA (n=11)	p değeri
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	6 (0-25)	8 (2-15)	0,812
Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	($31,79\pm 21,79$)	($44,45\pm 29,13$)	0,121

Ort:ortalama, S.S.:standart sapma, n:birey sayısı

3.4.6. Uygulanan Ölçeklerin Korelasyon Testi Sonuçları

Yapılan istatistiksel analizlere göre intihar olasılığı ölçeği ile Buss-Perry saldırganlık ölçeği arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ($r=0,358$, $p=0,011$). Çocukluk çağı travma ölçeği ve Barratt dürtüsellik ölçeği ile Buss-Perry saldırganlık ölçeği arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r=0,349$, $p=0,013$; $r=0,378$, $p=0,007$, sırasıyla). Barratt dürtüsellik ölçeği ile Buss-Perry saldırganlık ölçeği arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,446$, $p=0,001$). Negatif semptomları değerlendirme ölçeği ile pozitif semptomları değerlendirme ölçeği arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ($r=0,562$, $p=0,000$).

Çizelge 3.11. Uygulanan ölçeklerin korelasyon testi sonuçları (BP, Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği; İÖÖ, İntihar Olasılığı Ölçeği; ÇÇTÖ, Çocukluk Çağı Travma Ölçeği; SAPS, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği; SANS, Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği; BDÖ, Barratt Dürtüsellik Ölçeği)

Korelasyon Testi Sonuçları	BP	İÖÖ	ÇÇTÖ	SAPS	SANS	BDÖ
BP	1					
İÖÖ	0,358*	1				
ÇÇTÖ	0,378*	0,053	1			
SAPS	0,073	0,074	0,227	1		
SANS	-0,046	-0,086	0,197	0,562*	1	
BDÖ	0,446*	0,253	0,349*	0,104	0,115	1

4. TARTIŞMA

Genom çapında farklı etnik kökenlerde şizofreni için risk taşıyan genler ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (Baron ve ark., 1985; Egan ve ark., 2003; Guan ve ark., 2014; Ikeda ve ark., 2011; Lieberman ve ark., 2006; Owen ve ark., 2004; Purcell ve ark., 2009; Shi ve ark., 2009; Stefansson ve ark., 2009; Sullivan ve ark., 2003; Tienari ve ark., 1994; Yue ve ark., 2011 ve Zhang ve ark., 2013). Şizofreni ile ilgili biyokimyasal çalışmalar yoğunluklu olarak serotonin, dopamin ve gama amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterleri üzerinde yapılmaktadır (Kaplan ve Sadock, 2005). Beyin gelişimi sırasındaki anormalliklerin dopamine karşı duyarlılık geliştirdiği bilinmektedir (Işık, 2006). Şizofrenide anormal bir dopamin aktivitesi olduğu bilindiğinden ve BDNF ile dopamin mekanizması arasındaki ilişki önemli olduğundan (Guillin ve ark., 2007) bu ikili arasındaki bağlantıya ilgi artmıştır.

BDNF, nöronların farklılaşması, büyümesi ve hayatta kalması için önemli rol oynamaktadır (Kuipers ve Bramham, 2006 ve Pillai, 2008). BDNF hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde de önemlidir (Adachi ve ark., 2014; Bekinschtein ve ark., 2008; Binbay ve ark., 2018; Bramham ve Messaoudi, 2005; Murer ve ark., 2001; Numakawa ve ark., 2010; Spalletta ve ark., 2010 ve Zhang ve ark., 2016). *BDNF* geni, kromozom 11p13'te bulunmaktadır. 11 ekzondan oluşmaktadır (Heinrich, 2003 ve Pruunsild ve ark., 2007). Monomer ve heterodimerlerden oluşan 247 aminoasit içeren bir protein kodlar. *BDNF* geni oldukça polimorfiktir ve bu gende neredeyse 40'tan fazla SNP olduğu bildirilmiştir (Sklar ve ark., 2002). Bu polimorfizmlerden rs6265 ve rs27656701'nin hastalıkla ilişkisi dünya çapında araştırılmıştır. *BDNF* rs6265 tek nükleotid polimorfizminde, proBDNF dizisinde guanin (G) bazı adenin (A) bazı ile değişmektedir. Bu değişiklik nedeniyle valin (Val) aminoasidi yerine metionin (Met) aminoasidi kodlanmaktadır. Bu polimorfizm ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır (Kawashima ve ark., 2009; Kheirollahi ve ark., 2016 ve Notaras ve ark., 2015b). Çalışmalarda, *BDNF* rs6265 polimorfizmi ve şizofreni arasında bir ilişki olduğunu rapor edilmiştir (Kheirollahi ve ark., 2016; Neves-Pereira ve ark., 2005 ve Suchanek ve ark., 2012). Aksine bazı çalışmalarda bu

polimorfizm ile şizofreni hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (Kawashima ve ark., 2009; Lencz ve ark., 2009; Li ve ark., 2013; Notaras ve ark., 2015a, 2015b; Rosa ve ark., 2006; Suchanek ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2016 ve Zhao ve ark., 2015). *BDNF* rs6265 polimorfizminde A alleli taşıyan bireylerde artmış şizofreni hastalığı riskini gösteren çalışmalar (Kheirollahi ve ark., 2016) bulunmasının yanında G alleli taşıyıcılarında da şizofreni hastalığı riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Muglia ve ark., 2003 ve Neves-Pereira ve ark., 2005).

Psikiyatri hastalarının birçoğu saldırgan davranış göstermiyor olsa da, yapılan bir çalışmada şizofreni ile artan saldırgan davranış riski arasında bir ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (Swanson ve ark., 1990). Şizofreni hastalarındaki saldırganlık düzeyinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (Büyüksandalyacı, 2019 ve Nolan ve ark., 2011). İsveç'te yapılan ve 1972'den 2009'a kadar şizofreni teşhisi konan 24.297 hastayı içeren araştırmada, teşhis aldıktan sonra ilk beş yıl içinde erkek hastaların %10,7'sinin, kadın hastaların %2,7'sinin şiddet içeren bir suçtan hüküm giydiği belirtilmiştir (Fazel ve ark., 2014).

Saldırganlık davranışı ile karakterize olan beyin bozukluklarının patogeneğinde, özellikle de şizofrenide *BDNF*'nin olası bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Spalletta ve ark., 2010). Şizofrenide saldırganlık, pozitif belirtiler arasında yer almaktadır ve bu kişilerde suç işleme ve intihar davranışı ile yakından ilişkilidir (Rund, 2018). İntihara yatkın bireyler, çevresel bir stresle karşılaştığında genelde “başarısız” veya “kaybeden” algısı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kişinin sosyal ilişkilerinde algılama ile ilgili çarpıtmalar bulunmaktadır (Akın ve Berkem, 2012). Literatürde, saldırganlık ve intihar arasındaki ilişkiyi destekleyen araştırmalar bulunmaktadır (Conner ve ark., 2004; Michaelis ve ark., 2004 ve Plutchik ve ark., 1989). Yapılan bir araştırmada intihar girişimi bulunan ve intihar girişimi bulunmayan bireylerin Barratt dürtüsellik ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanı açısından karşılaştırılmıştır. İntihar girişimi bulunan grubun ölçek puanları, intihar girişimi bulunmayan gruba göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Akın ve Berkem, 2012 ve Uyan, 2018). Bazı çalışmalarda, cinayet dahil olmak üzere şiddet davranışı bulunan şizofreni hastalarında toplam ve motor dürtüsellik puanlarının yüksek olduğu belirtilmiştir (Barkataki ve

ark., 2005; Dumais ve ark., 2011; Enticott ve ark., 2008 ve Kumari ve ark., 2009). Aksine bu ilişkinin olmadığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bunun nedeni çalışmalarda kullanılan “şiddet” tanımının farklı olması veya saldırganlığı ölçen yöntemlerin değişkenlik göstermesi olabilmektedir (Björkly, 2013). Bu nedenle bu çalışmada *BDNF* rs6265 polimorfizminin hem intihar olasılığı ölçeğine hem de Barratt dürtüsellik olasılığı ölçeğine etkisini araştırdık. GG genotipli bireylerin intihar olasılığı ölçeği toplam puanları ve benlik alt ölçeği puanlarının ($67,84 \pm 9,56$; $34,71 \pm 6,39$, sırasıyla) GA+AA genotipli bireylere ($60,09 \pm 6,83$; $29,54 \pm 5,75$, sırasıyla) göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Benzer şekilde GG genotipli bireylerin ($28,61 \pm 8,39$) Barratt dürtüsellik ölçeği puanları GA+AA bireylere ($28,00 \pm 6,61$) oranla daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu bulgumuz şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizminin intihar olasılığında ve dürtüsellikte etkisi olduğunu göstermektedir. Bizim bulgularımızı destekler şekilde, *BDNF* genindeki polimorfizmlerin depresyon, madde bağımlılığı, ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da yer alması nedeniyle intihar davranışında rol alabileceğini hatta bu bozukluklardan bağımsız bir şekilde intihar davranışına etki edebileceğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Dwivedi, 2009, 2010).

Çocukluk çağında yaşanan olumsuz durumlar ve travmalar, kişilerde tüm suç tipleri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Pflugrad et al., 2018). Ruhsal gelişimin erken dönemindeki travmalar, benlik patolojileri, sosyal hayata uygun davranış gösterme sorunları ve sosyal hayatta artmış saldırgan yanıtla ilişkilendirilmiştir (Sarchiapone et al., 2009). Çocukluk çağı travmalarının bulunması, şizofrenide şiddet davranışı riskini neredeyse 2 kat arttırmaktadır (Rund, 2018 ve Witt et al., 2013). Yapılan bir araştırmalarda, çocukluk çağında istismar öyküsü bulunan bireylerde intihar girişimi eğiliminin ve saldırganlık puanlarının yüksek olduğu belirlenmiştir (Brodsky et al., 2001; Perroud et al., 2008 ve Uyan, 2018). Çalışmamızda bu bulgularla paralel olarak çocukluk çağı travma ölçeği ile Buss-Perry saldırganlık ölçeği arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r = +0,378$, $p = 0,007$). *BDNF* rs6265 polimorfizminin çocukluk çağı travma ölçek puanları incelendiğinde GA+AA bireylerin (58, IQR:37-63) çocukluk çağı travma ölçeği puanlarının GG genotipli bireylerin (40, IQR:33-48) puanlarından

istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgumuz *BDNF* rs6265 polimorfizminin çocukluk çağı travma ölçek puanları üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda *BDNF* rs6265 polimorfizminin Buss-Perry saldırganlık ölçek puanı üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir. Tüm bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde *BDNF* rs6265 polimorfizminin şizofreni hastalarında doğrudan saldırganlık davranışı üzerinde etkili olmadığı ancak intihar, dürtüsellik ve çocukluk çağı travmalarını etkileyerek dolaylı olarak saldırganlık davranışını etkilemiş olabileceği söylenebilir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bizim bulgumuza paralel şekilde Chung ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile saldırgan davranış açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Diğer taraftan Değiştirilmiş Açık Saldırganlık Ölçeği (MOAS) kullanılarak yapılan bir çalışmada daha fazla A alleli taşıyan hastalarda saldırgan davranış gösterme olasılığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. GA genotipine sahip hastaların AA genotipine sahip hastalardan daha saldırgan olduğu fakat AA ve GA genotipi taşıyan bireyler arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak A allelinin artan saldırgan davranışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Spalletta ve ark., 2010). Benzer başka bir çalışmada da, şizofreni hastalığında *BDNF* rs6265 polimorfizmi ve saldırganlık arasında olası bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Bani-Fatemi ve ark., 2020). Ayrıca, hayvan modeli çalışmaları da *BDNF* genindeki değişikliklerin saldırgan davranışta rol oynayabileceğini bildirmektedir (Koizumi ve ark., 2006 ve Lyons ve ark., 1999). Bu çelişkili sonuçlar daha çok çalışma gerektirmektedir.

Çalışmamızdaki ve literatürdeki şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 genotip frekansları Çizelge 4.1.'de görülmektedir. Çizelgede görüldüğü üzere, çalışmamıza dahil edilen bireylerin %2'si AA genotipine sahiptir. Beyaz ırkla yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Huminska-Lisowska ve ark., 2022 ve Morozova ve ark., 2021). Ancak Asya kökenli bireylerde bizim popülasyonumuzun da dahil olduğu beyaz ırktan farklı olarak AA genotipinin yüksek olduğu (%18) rapor edilmiştir (Kawashima ve ark., 2009). Bahsedilen bu çalışmalar *BDNF* rs6265 polimorfizminin varyant genotipinin popülasyonlar arasında değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Çizelge 4.1. Populasyonlara göre *BDNF* rs6265 genotip frekansları

Populasyon	Birey sayısı (n)	<i>BDNF</i> rs6265 genotip frekansı n (%)			Kaynak
		GG	GA	AA	
Asya (Çin)	1.111	394 (35,5)	516 (46,5)	201 (18)	Kawashima ve ark., 2009
Beyaz ırk (Polonya)	106	76 (71,1)	27 (25,5)	3 (2,8)	Huminska-Lisowska ve ark., 2022
Asya (Hindistan)	50	29 (58)	18 (36)	3 (6)	Kumar ve ark., 2020
Beyaz ırk (Rusya)	767	566 (73,8)	188 (24,5)	13 (1,70)	Morozova ve ark., 2021
Bu çalışma (Beyaz ırk)	50	39 (78)	10 (20)	1 (2)	Bu çalışma

Çalışmamızdaki bireylerin %38'inin (n=19) kadın ve %62'sinin (n=31) erkek olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet ile Buss-Perry saldırganlık ölçeği toplam puanları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Kültürel yapımız gereği erkeğin sosyal olarak toplumda kendine yer edinmesi için çok fazla sorumluluk verilmiştir. Bu nedenle erkeklerin daha yüksek saldırganlık sergiliyor olmaları kendilerini topluma kabul ettirmenin bir yolu olabilmektedir (Bostancı ve ark., 2017). Literatüre bakıldığında cinsiyet ve saldırganlığın karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmakta ve önemli bir kısmında erkeklerin kadınlara oranla daha yüksek puan aldığı bildirilmektedir (Bayram, 2012; Camadan ve Yazıcı, 2017 ve Yavuzer ve ark., 2019). Aksine cinsiyet ve saldırganlık davranışı arasında anlamlı bir fark görülmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Algur, 2019 ve Chung ve ark., 2010).

Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarının %58'inin (n=29) bekar, %26'sının (n=13) evli ve %16'sının (n=8) boşanmış/dul olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Yapılan bir çalışmada bekar bireylerin evli bireylere göre Buss-Perry saldırganlık ölçeğinden daha yüksek puan aldığı rapor edilmiştir (Güler ve Özgörü, 2021). Çalışmadaki hastaların %22'sinin (n=11) çalıştığı, %50'sinin (n=25) çalışmadığı ve %28'inin (n=14) emekli olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bireylerin işsizlik sürecinin ve iş bulma istediğinin gerçekleşmemesinin saldırganlığı arttırmasının olası bir durum olduğu belirtilmiştir (Öztürk ve Erbay, 2018). Yakın zamanlı bir çalışmada, çalışmayanların bireylerin çalışan bireylere oranla daha yüksek puan aldığı

belirlenmiştir (Güler ve Özgörüş, 2021). Çalışmaya katılan bireylerin %14'ünün (n=7) okulda disiplin cezası bulunduğu, %86'sının (n=43) ise okulda disiplin cezası bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Hastaların %16'sının (n=8) adli olay öyküsü bulunduğu, %84'ünün (n=42) adli olay öyküsü bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Literatürdeki bir çalışmada daha önce suç işlemiş şizofreni hastalarında daha yüksek saldırganlık puanları elde edildiği rapor edilmiştir (Gürkan ve ark., 2018). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda medeni durum, çalışma durumu, adli olay öyküsü bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde şizofreni ve *BDNF* tek nükleotid polimorfizmlerinin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (Kheirollahi ve ark., 2016; Neves-Pereira ve ark., 2005 ve Suchanek ve ark., 2012). Ayrıca bu gendeki rs6265 polimorfizminin saldırganlıkla ilgili olduğunu bildiren çalışmalara da rastlanılmıştır (Bani-Fatemi ve ark., 2020; Chung ve ark., 2010 ve Spalletta ve ark., 2010). Ancak *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile şizofrenide saldırganlığın ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (Spalletta ve ark., 2010). Şimdiye kadar ülkemizde, suç işlemiş ve işlememiş şizofreni hastalarının saldırganlık düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmıştır (Gürkan ve ark., 2018). Bununla birlikte, şizofreni hastalarında saldırgan davranışlara *BDNF* rs6265 polimorfizminin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla bu tez çalışmasında, Türk popülasyonunda *BDNF* rs6265 gen polimorfizminin şizofreni ve saldırganlık üzerindeki etkisi ilk defa araştırılmıştır.

BDNF rs6265 polimorfizminin şizofreni hastalarındaki hastalardaki (n=50) frekansları GG, GA ve AA için sırasıyla %78, %20 ve %2 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, genotip ve allel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür ($p>0,05$). AA genotipi, sadece bir bireyde tespit edildiğinden istatistiksel analizler yapılırken en az bir tane A alleli taşıyan bireyler (GA ve AA) birleştirilmiştir. Buss-Perry saldırganlık ölçeği puanları ile *BDNF* rs6265 polimorfizmi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile intihar olasılığı ölçeği, çocukluk çağı travma ölçeği ve Barratt dürtüsellik ölçeği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bulgularımız *BDNF* rs6265 polimorfizminin dolaylı olarak saldırganlığa etki edebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla şizofreni hastalarında saldırganlık ve *BDNF* rs6265 polimorfizmi arasında olası ilişkiyi incelemek üzere daha büyük örneklem sayısı ile çalışılması gerekmektedir.

ÖZET

Şizofreni Hastalarında BDNF rs6265 Gen Polimorfizminin Saldırgan Davranışlara Etkisi

Şizofreni, hastaların sosyal ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak yaşadığı, düşünce ve davranış bozuklukları içeren kronik bir ruhsal bozukluktur. Şizofreninin pozitif belirtileri, hezeyanlar ve halüsinasyonlardır. Şizofrenideki önemli negatif belirtilere, düzleşmiş affekt ve konuşma içeriğinin azalması örnek olarak gösterilebilir. Saldırganlık, genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında daha sık görülmektedir. Saldırganlıkta, çevresel faktörler kadar genetik varyasyonların da etkisi olduğu gösterilmiştir ve etkisi gösterilen genlerden biri de *BDNF* genidir. Bu nedenle bu yüksek lisans tez çalışmasında *BDNF* rs6265 polimorfizminin şizofreni hastalarında saldırganlığa etkisi Türk populasyonunda ilk defa araştırılmıştır. Çalışmaya şizofreni tanısı konmuş (n=50) birey (19 kadın, 31 erkek) dahil edilmiştir. *BDNF* rs6265 polimorfizmi Polimeraz zincir reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile analiz edilmiştir. Saldırganlık davranışı Buss-Perry saldırganlık ölçeği kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca 50 bireye intihar olasılığı ölçeği, çocukluk çağı travma ölçeği ve Barratt dürtüsellik ölçeği uygulanmıştır. Şizofreni hastalarının %88'inin G alleli %12'sinin A alleli taşıdığı gözlemlenmiştir. Buss-Perry saldırganlık ölçeği puanları açısından GG genotipli bireylerle (57, IQR:47-74) GA+AA genotipli bireyler arasında (57, IQR:45-72 anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$)). Bununla birlikte, *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile intihar olasılığı ölçeği, çocukluk çağı travma ölçeği ve Barratt dürtüsellik ölçeği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sonuç olarak, Türk şizofreni hastalarında *BDNF* rs6265 polimorfizminin saldırganlık davranışına etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *BDNF* rs6265 gen polimorfizmi, Buss-Perry saldırganlık ölçeği, saldırganlık davranışı, şizofreni

SUMMARY

Effect of *BDNF* rs6265 gene polymorphism on aggressive behaviors in patients with schizophrenia

Schizophrenia is a severe mental disorder in which disorders such as thought, emotion and behavior are seen, and patients live in their own world away from interpersonal relationships and reality. The positive symptoms of schizophrenia, a chronic psychiatric illness that continues with psychotic episodes, are delusions and hallucinations. Flattened affect and poor speech content are examples of the most important negative symptoms accompanying schizophrenia. Aggressive behavior is a more common problem in individuals with schizophrenia compared to the general population. It has been shown that genetic variations as well as environmental factors have an effect on aggressive behavior in twin and adoption studies. One of the genes shown to be effective in aggressive behavior is the *BDNF* gene. Therefore, in the proposed master's thesis, it is aimed to study for the first time the effect of *BDNF* rs6265 (Val66Met) gene polymorphism on aggression levels of individuals diagnosed with schizophrenia in Turkey. Schizophrenia patients (n=50) individual (19 women, 31 men) were included in the study. *BDNF* rs6265 polymorphism was analyzed with Polymerase Chain Reaction-Framement Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP). Aggression behavior was measured using the Buss-Perry aggression scale. In addition, 50 schizophrenia patients were assessed by the possibility of suicide scale, childhood trauma scale and Barratt Impulsivity Scale (BIS). The frequency of the G and A alleles were found 88% and 12%, respectively. When schizophrenia patients were compared according to the *BDNF* rs6265 genotypes in view of the total score of BIS, no significant difference was found between *BDNF* rs6265 genotypes ($p>0.05$). Additionally, there was a statistically significant relationship between *BDNF* rs6265 polymorphism and the possibility of suicide, childhood trauma scale and Barratt impulsivity scale ($p<0.05$). In conclusion, the present study indicated that *BDNF* rs6265 polymorphism had no effect on aggression behaviors in Turkish schizophrenia patients.

Keywords: *BDNF* rs6265 gene polymorphism, Buss-Perry Aggression Questionnaire, aggressive behavior, schizophrenia

KAYNAKLAR

- ABBAS F, ANDREASEN JR, JACKWOOD MW (1996). Development of a polymerase chain reaction and a nonradioactive DNA probe for infectious laryngotracheitis virus. *Avian diseases*, **40**: 56-62
- ABEL KM, DRAKE R, GOLDSTEIN JM (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, **22**: 417-428.
- ADACHI N, NUMAKAWA T, RICHARDS M, NAKAJIMA S, KUNUGI H (2014). New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem*, **5**: 409-428.
- AID T, KAZANTSEVA A, PIIRSOO M, PALM K, TIMMUSK T (2007). Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res*, **85**: 525-535.
- AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HAGMAN JO, TAFAZZOLI A, BUNNEY WE, JR, JONES EG (1995). Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Archives of general psychiatry*, **52**: 258-266.
- AKIN E, BERKEM M (2012). Anger And Impulsivity In Adolescents Attempting Suicide. *Marmara Medical Journal*
- ALEXANDER N, OSINSKY R, SCHMITZ A, MUELLER E, KUEPPER Y, HENNIG J (2010). The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, **35**: 949-953.
- ALGUR V. Üniversite Öğrencilerinin Anksiyete Ve Depresyon Düzeyleri İle Fiziksel Saldırganlık, Öfke, Düşmanlık Ve Sözel Saldırganlık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Yüksek lisans. İstanbul Gelişim Üniversitesi, İstanbul, 2019
- ALTAMURA AC, BASSETTI R, SASSELLA F, SALVADORI D, MUNDO E (2001). Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia research*, **52**: 29-36.
- ANASTASIA A, DEINHARDT K, CHAO MV, WILL NE, IRMADY K, LEE FS, HEMPSTEAD BL, BRACKEN C (2013). Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction. *Nat Commun*, **4**: 2490.
- ANHOLT RR, MACKAY TF (2012). Genetics of aggression. *Annu Rev Genet*, **46**: 145-164.
- ARCHER T, OSCAR-BERMAN M, BLUM K, GOLD M (2012). Neurogenetics and Epigenetics in Impulsive Behaviour: Impact on Reward Circuitry. *J Genet Syndr Gene Ther*, **3**: 1000115.
- ARKONAÇ O. Psikotik bozukluklar ve tedavileri. Nobel Tıp Kitabevi; İstanbul-1996,
- ARSENEAULT L, MOFFITT TE, CASPI A, TAYLOR PJ, SILVA PA (2000). Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Archives of general psychiatry*, **57**: 979-986.
- ATLI Z. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)'nin klinik örneklemdaki geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yüksek Lisans. Adnan Menderes Üniversitesi, İzmir, 2007

- AUGUSTYN A. (2019). *single nucleotide polymorphism*. Encyclopedia Britannica. Retrieved 7.Kasım.2022 from <https://www.britannica.com/science/single-nucleotide-polymorphism>
- BANI-FATEMI A, ROY A, DAI N, DADA O, ADANTY C, KIRUPARAJAH L, KOLLA N, STRAUSS J, ZAI C, GRAFF A, GERRETSEN P, DE LUCA V (2020). Genome-wide association study of aggression and violence in schizophrenia. *Neurosci Lett*, **732**: 135061.
- BARKATAKI I, KUMARI V, DAS M, HILL M, MORRIS R, O'CONNELL P, TAYLOR P, SHARMA T (2005). A neuropsychological investigation into violence and mental illness. *Schizophr Res*, **74**: 1-13.
- BARON M, GRUEN R, RAINER JD, KANE J, ASNIS L, LORD S (1985). A family study of schizophrenic and normal control probands: Implications for the spectrum concept of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, **142**: 447-455.
- BATH KG, JING DQ, DINCHEVA I, NEEB CC, PATTWELL SS, CHAO MV, LEE FS, NINAN I (2012). BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology*, **37**: 1297-1304.
- BAYRAM Y. Spor yapan ve yapmayan 14-18 yaş grubu öğrencilerin saldırganlık tutumlarının incelenmesi. Yüksek lisans. Dumlupınar Üniversitesi, 2012
- BEKINSCHTEIN P, CAMMAROTA M, KATCHE C, SLIPCZUK L, ROSSATO JI, GOLDIN A, IZQUIERDO I, MEDINA JH (2008). BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**: 2711-2716.
- BINBAY T, KIRLI U, MISIR E, ELBI H, KAYAHAN B, ONAY H, OZKINAY F, DRUKKER M, OS JV, ALPTEKIN K (2018). The Association Between The Extended Psychosis Phenotype and COMT val158met and BDNF val66met Polymorphisms. *Turkish Journal of Psychiatry*
- BJØRKLY S (2013). A systematic review of the relationship between impulsivity and violence in persons with psychosis: Evidence or spin cycle? *Aggression and Violent Behavior*, **18**: 753-760.
- BOSTANCI Ö, ODA B, ŞEBİN K, ERAİL S (2017). 11–13 Yaş Öğrencilerin Spor Yapma Durumlarına Göre İyimserlik ile Saldırganlık Düzeylerinin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, **19**: 205-217.
- BRAMHAM CR, MESSAOUDI E (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol*, **76**: 99-125.
- BRENNAN PA, MEDNICK SA, HODGINS S (2000). Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Archives of general psychiatry*, **57**: 494–500.
- BRODSKY BS, OQUENDO M, ELLIS SP, HAAS GL, MALONE KM, MANN JJ (2001). The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *The American Journal of Psychiatry*, **158**: 1871–1877.
- BRUNNER HG, NELEN M, BREAKFIELD XO, ROPERS HH, VAN OOST BA (1993). Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science*, **262**: 578–580.

- BUCHANAN R, CARPENTER W. Şizofreni Kavramı H AveA B (Eds.), Comprehensive Textbook of Psychiatry (Vol. 8. Güneş Kitabevi, Ankara-2007, 1329-1345.
- BUCKLEY PF, PILLAI A, HOWELL KR (2011). Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, **24**: 122-127.
- BUSS AH, PERRY M (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, **63**: 452-459.
- BÜYÜKSANDALYACI AE. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında duygu düzenleme gücü ile agresyon ve suisidalite arasındaki ilişki. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, 2019
- BYRNE M, AGERBO E, EATON WW, MORTENSEN PB (2004). Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, **39**: 87-96.
- CADORET RJ, LEVE LD, DEVOR E (1997). Genetics of aggressive and violent behavior. *The Psychiatric clinics of North America*, **20**: 301-322.
- CAMADAN F, YAZICI H (2017). Investigation of the aggression tendency observed in university students in terms of different variables. *Journal of Higher Education and Science*, **7**: 225
- CANTOR-GRAAE E, SELTEN JP (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American Journal of Psychiatry*, **162**: 12-24.
- CASTLE DJ, ABEL K, TAKEI N, MURRAY RM (1995). Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes? *Schizophrenia bulletin*, **21**: 1-12.
- CAVALLI-SFORZA LL, BODMER WF. The genetics of human populations. 1971,
- CEYLAN ME, ÇETİN M. Araştırma ve uygulamada biyolojik psikiyatri. Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; İstanbul-2005,
- CEYLAN ME, ÇETİN M. Şizofreni Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri (Vol. 4. İncekara Matbaacılık, İstanbul-2009, 1217-1227.
- CHANG HA, LU RB, SHY MJ, CHANG CC, LEE MS, HUANG SY (2009). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, **21**: 30-37.
- CHEAH SY, MCLEAY R, WOICKNER LF, LAW FORD BR, YOUNG RM, MORRIS CP, VOISEY J (2017). Expression and methylation of BDNF in the human brain in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, **18**: 392-400.
- CHEN ZY, JING D, BATH KG, IERACI A, KHAN T, SIAO CJ, HERRERA DG, TOTTH M, YANG C, MCEWEN BS, HEMPSTEAD BL, LEE FS (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, **314**: 140-143.
- CHIARUTTINI C, VICARIO A, LI Z, BAJ G, BRAIUCA P, WU Y, LEE FS, GARDOSI L, BARABAN JM, TONGIORGI E (2009). Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**: 16481-16486.
- CHIOU YJ, HUANG TL (2017). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factors in Taiwanese Patients with Drug-Naive First-Episode Major Depressive Disorder: Effects of Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol*, **20**: 213-218.
- CHO SC, KIM HW, KIM BN, KIM JW, SHIN MS, CHUNG S, CHO DY, JUNG SW, YOO HJ, CHUNG IW, CHUNG US, SON JW (2010). Gender-specific

- association of the brain-derived neurotrophic factor gene with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig*, **7**: 285-290.
- CHRISTIAN C. JOYAL, JEAN-LUC DUBREUCQ, CATHERINE GENDRON, MILLAUD F (2007). Major Mental Disorders and Violence: A Critical Update. *Current Psychiatry Reviews*, **3**: 33 - 50.
- CHUNG S, CHUNG HY, JUNG J, CHANG JK, HONG JP (2010). Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, **51**: 367-372.
- CONNER KR, MELDRUM S, WIECZOREK WF, DUBERSTEIN PR, WELTE JW (2004). The association of irritability and impulsivity with suicidal ideation among 15- to 20-year-old males. *Suicide & life-threatening behavior*, **34**: 363–373.
- CRADDOCK N, O'DONOVAN MC, OWEN MJ (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*, **42**: 193-204.
- CRAIG IW, HALTON KE (2009). Genetics of human aggressive behaviour. *Hum Genet*, **126**: 101-113.
- CSERNANSKY JG, JOSHI S, WANG L, HALLER JW, GADO M, MILLER JP, GRENNANDER U, MILLER MI (1998). Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**: 11406–11411.
- ÇETİN E. Şizofreni Hastalığında Serum BDNF, VEGF ve NEURİTİN 1 Seviyelerinin Rolü. Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 2017
- ÇETİN M, TURGAY A (2000). Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü. *Klin Psikofarmakol Bul* **12**: 211-226.
- DALMAN C, THOMAS HV, DAVID AS, GENTZ J, LEWIS G, ALLEBECK P (2001). Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **179**: 403–408.
- DAVIS KL, KAHN RS, KO G, DAVIDSON M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, **148**: 1474–1486.
- DECHANT G, BARDE YA (2002). The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature neuroscience*, **5**: 1131–1136.
- DEVECİ A, DANACI AE, YURTSEVER F, DENİZ F (2008). Şizofrenide Psikososyal Beceri Eğitiminin Belirti Örüntüsü, İçgörü, Yaşam Kalitesi ve İntihar Olasılığı Üzerine Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* **19**: 266-273.
- DINESH B (1992). Psychiatry in ancient Indian texts: a review. *History of psychiatry*, **3**: 167–186.
- DONG E, DZITOYEVA SG, MATRISCANO F, TUETING P, GRAYSON DR, GUIDOTTI A (2015). Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biol Psychiatry*, **77**: 589-596.
- DUMAIS A, POTVIN S, JOYAL C, ALLAIRE JF, STIP E, LESAGE A, GOBBI G, COTE G (2011). Schizophrenia and serious violence: a clinical-profile analysis

- incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophr Res*, **130**: 234-237.
- DURANY N, MICHEL T, ZÖCHLING R, BOISSEL KW, CRUZ-SÁNCHEZ FF, RIEDERER P, THOME J (2001). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophrenia research*, **52**: 79–86.
- DWIVEDI Y (2009). Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*, **5**: 433–449.
- DWIVEDI Y (2010). Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med*, **42**: 87-96.
- EATON WW (1991). Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic reviews*, **13**: 320–328.
- EATON WW, CHEN CC, EJ. B. Epidemiology of schizophrenia TSUANG MT, TOHEN MveP J (Eds.), Textbook of psychiatric epidemiology (Third ed. 2011, 263-287.
- EGAN MF, GOLDBERG TE, KOLACHANA BS, CALLICOTT JH, MAZZANTI CM, STRAUB RE, GOLDMAN D, WEINBERGER DR (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**: 6917-6922.
- EGAN MF, KOJIMA M, CALLICOTT JH, GOLDBERG TE, KOLACHANA BS, BERTOLINO A, ZAITSEV E, GOLD B, GOLDMAN D, DEAN M, LU B, WEINBERGER DR (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, **112**: 257–269.
- ELBOGEN EB, JOHNSON SC (2009). The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, **66**: 152–161.
- ENTICOTT PG, OGLOFF JR, BRADSHAW JL, FITZGERALD PB (2008). Cognitive inhibitory control and self-reported impulsivity among violent offenders with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, **30**: 157-162.
- ERKOÇ S, AKER T. Şizofreni Monografıları-I. Okuyanus Yayın; İstanbul-1998,
- ERKOÇ Ş, ARKONAÇ O, ATAKLI C, ÖZMEN E (1991). Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Dergisi*, **4**: 20-24.
- EROL A. Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri, Kullanılan Ölçekler Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar'da (Vol. 1. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara-2007, 165-195.
- FAZEL S, BUXRUD P, RUCHKIN V, GRANN M (2010). Homicide in discharged patients with schizophrenia and other psychoses: a national case-control study. *Schizophr Res*, **123**: 263-269.
- FAZEL S, WOLF A, PALM C, LICHTENSTEIN P (2014). Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry*, **1**: 44-54.
- FLEISCHMAN A, WERBELOFF N, YOFFE R, DAVIDSON M, WEISER M (2014). Schizophrenia and violent crime: a population-based study. *Psychol Med*, **44**: 3051-3057.
- FORD EB. HUXLEY J (Ed.), The new systematics (Clarendon Press, Oxford-1940, 493-513.

- FOTTRELL E (1980). A study of violent behaviour among patients in psychiatric hospitals. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **136**: 216–221.
- FROMM E. İnsandaki yıkıcılığın kökenleri-1. Payel Yayınevi; İstanbul-1993,
- GEDDES JR, VERDOUX H, TAKEI N, LAWRIE SM, BOVET P, EAGLES, , J. M. H, R., , MCCREADIE RG, MCNEIL TF, O'CALLAGHAN E, STÖBER G, WILLINGER U, MURRAY RM (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, **25**: 413–423.
- GENÇOĞLU C, KUMCAĞIZ H, ERSANLI K (2014). Ergenlerin Şiddet Eğilimine Etki Eden Ailevi Faktörler. *Turkish Studies*, **9**: 639 - 652.
- GENÇTAN E. Psikanaliz ve sonrası. Remzi Kitabevi; İstanbul-1998,
- GOGOS JA, GERBER DJ (2006). Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*, **27**: 226-233.
- GOGOS JA, MORGAN M, LUINE V, SANTHA M, OGAWA S, PFAFF D, KARAYIORGOU M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**: 9991–9996.
- GONZALEZ-CASTRO TB, SALAS-MAGANA M, JUAREZ-ROJOP IE, LOPEZ-NARVAEZ ML, TOVILLA-ZARATE CA, HERNANDEZ-DIAZ Y (2017). Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review. *J Psychiatr Res*, **94**: 208-217.
- GOODYER IM, CROUDACE T, DUDBRIDGE F, BAN M, HERBERT J (2010). Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *Br J Psychiatry*, **197**: 365-371.
- GU Y, YUN L, TIAN Y, HU Z (2009). Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, **15**: CR484–CR489.
- GUAN X, DONG ZQ, TIAN YY, WU LN, GU Y, HU ZQ, ZHANG X (2014). Lack of association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and aggressive behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res*, **215**: 244-245.
- GUILLIN O, ABI-DARGHAM A, LARUELLE M. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia Integrating the Neurobiology of Schizophrenia (2007, 1-39.
- GÜLEÇ H, TAMAM L, YAZICI-GÜLEÇ M, TURHAN M, KARAKUŞ G, ZENGİN M, STANFORD MS (2008). Psychometric properties of the Turkish version of The Barratt Impulsiveness Scale-11. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, **18**: 251-258.
- GÜLER K, ÖZGÖRÜŞ Z (2021). Yetişkin Bireylerde Saldırganlık ve Yalnızlık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, **18**
- GÜRKAN Ş, YAYLACI E, ÖZDEMİR Ç, ÇATLI B, ŞAHİNER Ş, GÜRKAN D, GÖKA E (2018). Comparison of sociodemographic features, psychopathy and

- aggression levels of criminal and non-criminal schizophrenia patients. *Anatolian Journal of Psychiatry*
- GÜRSU HARIRI A, UZUNER ÖZER G, CEYLAN ME, CEYLAN N, YAZAN B (1999). Şizofreni etiyolojisinde nörogelişimsel hipotez. *Bull.Clin.Psychopharmacol*, **9**: 99-103.
- HARRISON PJ, WEINBERGER DR (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, **10**: 40-68; image 45.
- HARTMANN M, HEUMANN R, LESSMANN V (2001). Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *The EMBO journal*, **20**: 5887–5897.
- HASHIMOTO T, BERGEN SE, NGUYEN QL, XU B, MONTEGGIA LM, PIERRI JN, SUN Z, SAMPSON AR, LEWIS DA (2005). Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci*, **25**: 372-383.
- HEINRICH G (2003). A novel BDNF gene promoter directs expression to skeletal muscle. *BMC neuroscience*, **4**
- HERNANDEZ-BALTAZAR D, NADELLA R, CIBRIAN-LLANDERAL T, PUGA-OLGUÍN A, BARRIENTOS-BONILLA AA, ZAVALA-FLORES LM, VILLANUEVA-OLIVO A, SANCHEZ-GARCIA A, DE JESÚS ROVIROSA-HERNÁNDEZ M, REMBAO-BOJORQUEZ JD (2018). The Causative and Curative Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease and Beyond - A Neurocognitive Approach*
- HIGGINS ES, KOSE S (2007). Absence of schizophrenia in a 15th-century Islamic medical textbook. *The American Journal of Psychiatry*, **164**: 1120–1121.
- HODGINS S, ALDERTON J, CREE A, ABOUD A, MAK T (2007). Aggressive behaviour, victimization and crime among severely mentally ill patients requiring hospitalisation. *Br J Psychiatry*, **191**: 343-350.
- HUMINSKA-LISOWSKA K, CHMIELOWIEC J, CHMIELOWIEC K, NIEWCZAS M, LACHOWICZ M, CIESZCZYK P, MASIAK J, STRONSKA-PLUTA A, MICHALOWSKA-SAWCZYN M, MACULEWICZ E, GRZYWACZ A (2022). Associations of Brain-Derived Neurotropic Factor rs6265 Gene Polymorphism with Personality Dimensions among Athletes. *Int J Environ Res Public Health*, **19**
- IKEDA M, ALEKSIC B, KINOSHITA Y, OKOCHI T, KAWASHIMA K, KUSHIMA I, ITO Y, NAKAMURA Y, KISHI T, OKUMURA T, FUKUO Y, WILLIAMS HJ, HAMSHERE ML, IVANOV D, INADA T, SUZUKI M, HASHIMOTO R, UJIKE H, TAKEDA M, . . . IWATA N (2011). Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, **69**: 472-478.
- IRITANI S, NIIZATO K, NAWA H, IKEDA K, EMSON PC (2003). Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **27**: 801-807.
- İŞİK E. Güncel Şizofreni. Format Yayıncılık; Ankara-2006,

- J TIIHONEN, M ISOHANNI, P RÄSÄNEN, M KOIRANEN, MORING J (1997). Specific major mental disorders and criminality: a 26-year prospective study of the 1966 northern Finland birth cohort. *The American Journal of Psychiatry*, **154**: 840-845.
- JABLENSKY A, SARTORIUS N, ERNBERG G, ANKER M, KORTEN A, COOPER JE, DAY R, BERTELSEN A (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, **20**: 1-97.
- JIANG Y, CHEW SH, EBSTEIN RP (2013). The role of D4 receptor gene exon III polymorphisms in shaping human altruism and prosocial behavior. *Front Hum Neurosci*, **7**: 195.
- JONES G, ZAMMIT S, NORTON N, HAMSHERE ML, JONES SJ, MILHAM C, SANDERS RD, MCCARTHY GM, JONES LA, CARDNO AG, GRAY M, MURPHY KC, OWEN MJ (2001). Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **179**: 351–355.
- JUNGINGER J (1996). Psychosis and violence: the case for a content analysis of psychotic experience. *Schizophrenia bulletin*, **22**: 91–103.
- KAPLAN HI, SADOCK BJ. Klinik Psikiyatri El Kitabı. Güneş Kitabevi; İstanbul-2005,
- KARAMUSTAFALIOĞLU N, TOMRUK N, ALPAY N (1998). Şizofrenide Cinsiyet Farklılıkları: Bir gözden geçirme. *Düşünen Adam*, **11**: 22-32.
- KAWASHIMA K, IKEDA M, KISHI T, KITAJIMA T, YAMANOUCHI Y, KINOSHITA Y, OKOCHI T, ALEKSIC B, TOMITA M, OKADA T, KUNUGI H, INADA T, OZAKI N, IWATA N (2009). BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res*, **112**: 72-79.
- KEEFE RS, LOBEL DS, MOHS RC, SILVERMAN JM, HARVEY PD, DAVIDSON M, LOSONCZY MF, DAVIS KL (1991). Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophrenia research*, **4**: 71–79.
- KEEFE RSE, MOHS RC, SILVERMAN JM, LOSONCZY MF, DAVIDSON M, HORVATH TB, DAVIS KL. Characteristics of Kraepelinian schizophrenia and their relation to premorbid sociosexual functioning. American Psychiatric Press; Washington,DC.-1990,
- KELLY BD, FEENEY L, O'CALLAGHAN E, BROWNE R, BYRNE M, MULRYAN N, SCULLY A, MORRIS M, KINSELLA A, TAKEI N, MCNEIL T, WALSH D, LARKIN C (2004). Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: evidence of a dose-response relationship. *The American Journal of Psychiatry*, **161**: 920–922.
- KHEIROLLAHI M, KAZEMI E, ASHOURI S (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism and Risk of Schizophrenia: A Meta-analysis of Case-Control Studies. *Cell Mol Neurobiol*, **36**: 1-10.
- KOCHUNOV P, HONG LE (2014). Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull*, **40**: 721-728.

- KOIZUMI H, HASHIMOTO K, IYO M (2006). Dietary restriction changes behaviours in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur J Neurosci*, **24**: 2335-2344.
- KORDI-TAMANDANI DM, SAHRANAVARD R, TORKAMANZEHI A (2012). DNA methylation and expression profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine transporter (DAT1) genes in patients with schizophrenia. *Mol Biol Rep*, **39**: 10889-10893.
- KOTLICKA-ANTCZAK M, GMITROWICZ A, SOBÓW TM, RABE-JABŁONSKA J (2001). Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *Journal of psychiatric research*, **35**: 249–257.
- KÖROĞLU E. Şizofreni Psikiyatri (1996, 239-272.
- KÖROĞLU E, GÜLEÇ C. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayın Birliği; Ankara-2007,
- KRAKOWSKI M, VOLAVKA J, BRIZER D (1986). Psychopathology and violence: a review of literature. *Comprehensive psychiatry*, **27**: 131–148.
- KRUG EG, MERCY JA, DAHLBERG LL, ZWI AB (2002). The world report on violence and health. *The Lancet*, **360**: 1083-1088.
- KUIPERS SD, BRAMHAM CR (2006). Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Current opinion in drug discovery & development*, **9**: 580–586.
- KUMARI V, BARKATAKI I, GOSWAMI S, FLORA S, DAS M, TAYLOR P (2009). Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, **173**: 39-44.
- LENCZ T, LIPSKY RH, DEROSSE P, BURDICK KE, KANE JM, MALHOTRA AK (2009). Molecular differentiation of schizoaffective disorder from schizophrenia using BDNF haplotypes. *Br J Psychiatry*, **194**: 313-318.
- LI W, ZHOU N, YU Q, LI X, YU Y, SUN S, KOU C, CHEN DC, XIU MH, KOSTEN TR, ZHANG XY (2013). Association of BDNF gene polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms in a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **162B**: 538-545.
- LIEBERMAN J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological psychiatry*, **46**: 729–739.
- LIEBERMAN JA, STROUP TS, PERKINS DO. Textbook of Schizophrenia. Arlington. The American Psychiatric Publishing.; 2006,
- LINDENFORS P, TULLBERG BS (2011). Evolutionary aspects of aggression the importance of sexual selection. *Adv Genet*, **75**: 7-22.
- LU B (2003). BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*, **10**: 86-98.
- LYONS WE, MAMOUNAS LA, RICAURTE GA, COPPOLA V, REID SW, BORA SH, WIHLER C, KOLIATSOS VE, TESSAROLLO L (1999). Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**: 15239–15244.
- MAISONPIERRE PC, LE BEAU MM, ESPINOSA R, IP NY, BELLUSCIO L, DE LA MONTE SM, SQUINTO S, FURTH ME, YANCOPOULOS GD (1991).

- Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, **10**: 558–568.
- MATA J, THOMPSON RJ, GOTLIB IH (2010). BDNF genotype moderates the relation between physical activity and depressive symptoms. *Health Psychol*, **29**: 130-133.
- MATHALON DH, SULLIVAN EV, LIM KO, PFEFFERBAUM A (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, **58**: 148–157.
- MCGRATH J, EL-SAAD O, CARDY S, CHAPPLE B, CHANT D, MOWRY B (2001). Urban birth and migrant status as risk factors for psychosis: an Australian case-control study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, **36**: 533–536.
- MCGRATH J, SAHA S, CHANT D, WELHAM J (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, **30**: 67-76.
- MERCADER JM, FERNANDEZ-ARANDA F, GRATACOS M, RIBASES M, BADIA A, VILLAREJO C, SOLANO R, GONZALEZ JR, VALLEJO J, ESTIVILL X (2007). Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*, **56**: 185-190.
- METE L. Şizofreni:En Uzak Ülke. İletişim Yayınları; İstanbul-1998,
- MICHAELIS BH, GOLDBERG JF, DAVIS GP, SINGER TM, GARNO JL, WENZE SJ (2004). Dimensions of impulsivity and aggression associated with suicide attempts among bipolar patients: a preliminary study. *Suicide & life-threatening behavior*, **34**: 172–176.
- MILES DR, CAREY G (1997). Genetic and environmental architecture on human aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, **72**: 207–217.
- MINELLI A, ZANARDINI R, BONVICINI C, SARTORI R, PEDRINI L, GENNARELLI M, BOCCHIO-CHIAVETTO L (2011). BDNF serum levels, but not BDNF Val66Met genotype, are correlated with personality traits in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **261**: 323-329.
- MITCHELMORE C, GEDE L (2014). Brain Derived Neurotrophic Factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res*, **1586**: 162-172.
- MOORE H, WEST AR, GRACE AA (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biological psychiatry*, **46**: 40-55.
- MOROZOVA A, ZORKINA Y, PAVLOV K, PAVLOVA O, ABRAMOVA O, USHAKOVA V, MUDRAK AV, ZOZULYA S, OTMAN I, SARMANOVA Z, KLYUSHNIK T, REZNIK A, KOSTYUK G, CHEKHONIN V (2021). Associations of Genetic Polymorphisms and Neuroimmune Markers With Some Parameters of Frontal Lobe Dysfunction in Schizophrenia. *Front Psychiatry*, **12**: 655178.
- MUGLIA P, VICENTE AM, VERGA M, KING N, MACCIARDI F, KENNEDY JL (2003). Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, **8**: 146-147.

- MULLEN PE, BURGESS P, WALLACE C, PALMER S, RUSCHENA D (2000). Community care and criminal offending in schizophrenia. *The Lancet*, **355**: 614-617.
- MURER MG, YAN Q, RAISMAN-VOZARI R (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, **63**: 71-124.
- NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH N. (2022, May 2022). *Schizophrenia*. Retrieved 30. Eylül. 2022 from <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia>
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Understanding Human Genetic Variation. 2007,
- NEVES-PEREIRA M, CHEUNG JK, PASDAR A, ZHANG F, BREEN G, YATES P, SINCLAIR M, CROMBIE C, WALKER N, ST CLAIR DM (2005). BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry*, **10**: 208-212.
- NIETZEL M, WAKEFIELD J (1996). American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Contemporary Psychology*, **41**: 642-651.
- NOGA JT, BARTLEY AJ, JONES DW, TORREY EF, WEINBERGER DR (1996). Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophrenia research*, **22**
- NOLAN KA, D'ANGELO D, HOPTMAN MJ (2011). Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Res*, **187**: 301-303.
- NOTARAS M, HILL R, VAN DEN BUUSE M (2015a). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Mol Psychiatry*, **20**: 916-930.
- NOTARAS M, HILL R, VAN DEN BUUSE M (2015b). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*, **51**: 15-30.
- NUMAKAWA T, SUZUKI S, KUMAMARU E, ADACHI N, RICHARDS M, KUNUGI H (2010). BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histology and histopathology*, **25**: 237-258.
- NURJONO M, LEE J, CHONG SA (2012). A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, **10**: 61-70.
- OADES RD, LASKY-SU J, CHRISTIANSEN H, FARAONE SV, SONUGA-BARKE EJ, BANASCHEWSKI T, CHEN W, ANNEY RJ, BUITELAAR JK, EBSTEIN RP, FRANKE B, GILL M, MIRANDA A, ROEYERS H, ROTHENBERGER A, SERGEANT JA, STEINHAUSEN HC, TAYLOR EA, THOMPSON M, ASHERSON P (2008). The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct*, **4**: 48.
- OWEN MJ, WILLIAMS NM, O'DONOVAN MC (2004). The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, **9**: 14-27.
- ÖZTÜRK O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayın Birliği; Ankara-1997,

- ÖZTÜRK O, ULUŞAHİN A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Yayın Dağıtım; Ankara-2008,
- ÖZTÜRK O, ULUŞAHİN A. Ruh sağlığı ve bozuklukları (Vol. 11. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., Ankara-2011, 242-447.
- ÖZTÜRK Ö, ERBAY E (2018). Üniversite Mezunu Kadınların İşsizlik Süreçlerinin Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, **36**: 125-148.
- P LINDQVIST, ALLEBECK P (1990). Schizophrenia and crime. A longitudinal follow-up of 644 schizophrenics in Stockholm. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **157**: 345–350.
- PEDERSEN CB, MORTENSEN PB (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of general psychiatry*, **58**: 1039–1046.
- PEITL V, IVANČIĆ RAVLIĆ I, GOLUBIĆ ZATEZALO V (2020). Genetic Polymorphisms of the Dopamine and Serotonin Systems in Schizophrenia in Relation to Violence and Aggression. *Archives of Psychiatry Research*, **56**: 63-74.
- PERROUD N, COURTET P, VINCZE I, JAUSSENT I, JOLLANT F, BELLIVIER F, LEBOYER M, BAUD P, BURESI C, MALAFOSSE A (2008). Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav*, **7**: 314-322.
- PFLUGRADT DM, ALLEN BP, ZINTSMASER AJ (2018). Adverse Childhood Experiences of Violent Female Offenders: A Comparison of Homicide and Sexual Perpetrators. *International journal of offender therapy and comparative criminology*, **62**: 2312–2328.
- PILLAI A (2008). Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *Neurosignals*, **16**: 183-193.
- PLUTCHIK R, VAN PRAAG HM, CONTE HR (1989). Correlates of suicide and violence risk: III. A two-stage model of countervailing forces. *Psychiatry research*, **28**: 215–225.
- PRUUNSILD P, KAZANTSEVA A, AID T, PALM K, TIMMUSK T (2007). Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, **90**: 397-406.
- PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL, VISSCHER PM, O'DONOVAN MC, SULLIVAN PF, SKLAR P (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, **460**: 748-752.
- QIAN L, ZHAO J, SHI Y, ZHAO X, FENG G, XU F, ZHU S, HE L (2007). Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun*, **353**: 738-743.
- ROBERT A, BARON DDR. Human Aggression Human Aggression (Plenum Press, New York-1994,
- ROFFMAN JL, WEISS AP, PURCELL S, CAFFALETTE CA, FREUDENREICH O, HENDERSON DC, BOTTIGLIERI T, WONG DH, HALSTED CH, GOFF DC (2008). Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **63**: 42-48.
- ROSA A, CUESTA MJ, FATJO-VILAS M, PERALTA V, ZARZUELA A, FANANAS L (2006). The Val66Met polymorphism of the brain-derived

- neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **141B**: 135-138.
- ROTH TL, LUBIN FD, SODHI M, KLEINMAN JE (2009). Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*, **1790**: 869-877.
- ROUX PP, BARKER PA (2002). Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Progress in neurobiology*, **67**: 203-233.
- RUND BR (2018). A review of factors associated with severe violence in schizophrenia. *Nord J Psychiatry*, **72**: 561-571.
- SADOCK B. Signs and symptoms in psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia-2000,
- SARCHIAPONE M, CARLI V, CUOMO C, MARCHETTI M, ROY A (2009). Association between childhood trauma and aggression in male prisoners. *Psychiatry Res*, **165**: 187-192.
- SHENTON ME, DICKEY CC, FRUMIN M, MCCARLEY RW (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*, **49**: 1-52.
- SHI J, LEVINSON DF, DUAN J, SANDERS AR, ZHENG Y, PE'ER I, DUDBRIDGE F, HOLMANS PA, WHITEMORE AS, MOWRY BJ, OLINCY A, AMIN F, CLONINGER CR, SILVERMAN JM, BUCCOLA NG, BYERLEY WF, BLACK DW, CROWE RR, OKSENBERG JR, . . . GEJMAN PV (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, **460**: 753-757.
- SHIM SH, HWANGBO Y, KWON YJ, JEONG HY, LEE BH, LEE HJ, KIM YK (2008). Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **32**: 1824-1828.
- SKLAR P, GABRIEL SB, MCINNIS MG, BENNETT P, LIM Y, TSAN G, SCHAFFNER S, KIROV G, JONES I, OWEN M, CRADDOCK N, DEPAULO JR, LANDER ES (2002). Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*, **7**: 579-593.
- SKODOL AE, KARASU TB (1978). Emergency psychiatry and the assaultive patient. *The American Journal of Psychiatry*, **135**: 202-205.
- SOLIMAN F, GLATT CE, BATH KG, LEVITA L, JONES RM, PATTWELL SS, JING D, TOTTENHAM N, AMSO D, SOMERVILLE LH, VOSS HU, GLOVER G, BALLON DJ, LISTON C, TESLOVICH T, VAN KEMPEN T, LEE FS, CASEY BJ (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science*, **327**: 863-866.
- SOYGÜR H, ERKOÇ S. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar'da (Vol. 1. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara-2007, 1-12.
- SOYKA M (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, **37**: 913-920.
- SÖNMEZOĞLU ÖA, YILDIRIM A, GÜLEÇ TE (2010). Tek Nükleotid Farklılıkları (Snp) ve Buğdayda Kullanımı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* **2**: 55-66.
- SPALLETTA G, MORRIS DW, ANGELUCCI F, RUBINO IA, SPOLETINI I, BRIA P, MARTINOTTI G, SIRACUSANO A, BONAVIDA G, BERNARDINI S, CALTAGIRONE C, BOSSU P, DONOHOE G, GILL M, CORVIN AP

- (2010). BDNF Val66Met polymorphism is associated with aggressive behavior in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, **25**: 311-313.
- STEADMAN HJ, MULVEY EP, MONAHAN J, ROBBINS PC, APPELBAUM PS, GRISSO T, ROTH LH, SILVER E (1998). Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Archives of general psychiatry*, **55**: 393-401.
- STEFANSSON H, OPHOFF RA, STEINBERG S, ANDREASSEN OA, CICHON S, RUJESCU D, WERGE T, PIETILAINEN OP, MORS O, MORTENSEN PB, SIGURDSSON E, GUSTAFSSON O, NYEGAARD M, TUULIO-HENRIKSSON A, INGASON A, HANSEN T, SUVISAARI J, LONNQVIST J, PAUNIO T, . . . COLLIER DA (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, **460**: 744-747.
- STETLER DA, DAVIS C, LEAVITT K, SCHRIGER I, BENSON K, BHAKTA S, WANG LC, OBEN C, WATTERS M, HAGHNEGAHDAR T, BORTOLATO M (2014). Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *J Psychiatr Res*, **58**: 69-75.
- STROUS RD, NOLAN KA, LAPIDUS R, DIAZ L, SAITO T, LACHMAN HM (2003). Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **120B**: 29-34.
- SUCHANEK R, OWCZAREK A, KOWALSKI J (2012). Association study between BDNF C-281A polymorphism and paranoid schizophrenia in Polish population. *J Mol Neurosci*, **46**: 217-222.
- SUCHANEK R, OWCZAREK A, PAUL-SAMOJEDNY M, KOWALCZYK M, KUCIA K, KOWALSKI J (2013). BDNF val66met Polymorphism Is Associated With Age at Onset and Intensity of Symptoms of Paranoid Schizophrenia in a Polish Population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **25**: 88-94.
- SUDDATH RL, CHRISTISON GW, TORREY EF, CASANOVA MF, WEINBERGER DR (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *The New England journal of medicine*, **322**: 789-794.
- SULLIVAN PF, KENDLER KS, NEALE MC (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, **60**: 1187-1192. .
- SWANSON JW, HOLZER CE, GANJU VK, JONO RT (1990). Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hospital & community psychiatry*, **41**: 761-770.
- SWANSON JW, SWARTZ MS, VAN DORN RA, ELBOGEN EB, WAGNER HR, ROSENHECK RA, STROUP TS, MCEVOY JP, LIEBERMAN JA (2006). A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, **63**: 490-499.
- ŞAHİN F, ÇİFTÇİ M, PİRİM İ. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). AÜ Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2000,
- ŞAR V, ÖZTÜRK E, İKİKARDEŞ E (2012). Validity and Reliability of the Turkish Version of Childhood Trauma Questionnaire. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **32**: 1054-1063.

- TAKAHASHI M, SHIRAKAWA O, TOYOOKA K, KITAMURA N, HASHIMOTO T, MAEDA K, KOIZUMI S, WAKABAYASHI K, TAKAHASHI H, SOMEYA T, NAWA H (2000). Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Molecular psychiatry*, **5**: 293–300.
- TANAY E (1987). Homicidal behavior in schizophrenics. *Journal of forensic sciences*, **32**: 1382-1388.
- TANDON R, NASRALLAH HA, KESHAVAN MS (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, **110**: 1-23.
- TARDIFF K, KOENIGSBERG HW (1985). Assaultive behavior among psychiatric outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, **142**: 960–963.
- TIENARI P, WYNNE LC, MORING J, LAHTI I (1994). The Finnish adoptive family study of schizophrenia: Implications for family research. *The British Journal of Psychiatry*, **164**: 20-26.
- TOMPA P (2012). Intrinsically disordered proteins: a 10-year recap. *Trends Biochem Sci*, **37**: 509-516.
- UNAL G, ERDOĞAN B (2020). Neuroprotective effects of thymoquinone against ketamine -and MK-801-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells: From the perspective of glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Clin Exp Health Sci*, **10**: 178-182
- USTUN OZEK S (2022). An evaluation of the correlation between the severity and frequency of migraine and the Buss-Perry Aggression Scale. *Acta Neurol Belg*, **122**: 677-684.
- UVERSKY VN, OLDFIELD CJ, DUNKER AK (2008). Intrinsically disordered proteins in human diseases: introducing the D2 concept. *Annu Rev Biophys*, **37**: 215-246.
- UYAN TT. ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMATİK YAŞANTILARININ DİSSOSİYATİF, POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLER İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ. Uzmanlık. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, 2018
- WALKER EF, DIFORIO D (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review*, **104**: 667–685.
- WALLACE C, MULLEN PE, BURGESS P (2004). Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *The American Journal of Psychiatry*, **161**: 716–727.
- WAN L, LI Y, ZHANG Z, SUN Z, HE Y, LI R (2018). Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*, **8**: 242.
- WEI J, HEMMING G (1999). Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, **9**: 183-186.
- WEICKERT CS, HYDE TM, LIPSKA BK, HERMAN MM, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, **8**: 592-610.
- WICKS S, HJERN A, GUNNELL D, LEWIS G, DALMAN C (2005). Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *The American Journal of Psychiatry*, **162**: 1652–1657.

- WITT K, VAN DORN R, FAZEL S (2013). Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One*, **8**: e55942.
- WITTE AV, FLOEL A (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull*, **88**: 418-428.
- WONG AHC, VAN TOL HHM (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **27**: 269-306.
- WRANGHAM RW (2018). Two types of aggression in human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **115**: 245-253.
- YAGER J, GITLIN M. Clinical manifestations of psychiatric disorders. USA-2005, 777-785.
- YARIM GF, KAZAK F (2015). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, **10**
- YAVUZ R. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 49 Sempozyum Dizisi (Vol. 62. 2008, 49-58.
- YAVUZER Y, ALBAYRAK G, KILICARSLAN S (2019). Relationships Amongst Aggression, Self-Theory, Loneliness, and Depression in Emerging Adults. *Psychol Rep*, **122**: 1235-1258.
- YUE WH, WANG HF, SUN LD, TANG FL, LIU ZH, ZHANG HX, LI WQ, ZHANG YL, ZHANG Y, MA CC, DU B, WANG LF, REN YQ, YANG YF, HU XF, WANG Y, DENG W, TAN LW, TAN YL, . . . ZHANG D (2011). Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet*, **43**: 1228-1231.
- ZHANG XY, CHEN DC, TAN YL, TAN SP, LUO X, ZUO L, SOARES JC (2016). BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms. *Schizophr Res*, **170**: 41-47.
- ZHANG Y, FANG X, FAN W, TANG W, CAI J, SONG L, ZHANG C (2018). Interaction between BDNF and TNF-alpha genes in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, **89**: 1-6.
- ZHANG Y, LU T, YAN H, RUAN Y, WANG L, ZHANG D, YUE W, LU L (2013). Replication of association between schizophrenia and chromosome 6p21-6p22.1 polymorphisms in Chinese Han population. *PLoS One*, **8**: e56732.
- ZHAO X, HUANG Y, CHEN K, LI D, HAN C, KAN Q (2015). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is not associated with schizophrenia: an updated meta-analysis of 11,480 schizophrenia cases and 13,490 controls. *Psychiatry Res*, **225**: 217-220.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni Hastalarında BDNF Gen Polimorfizmlerinin Saldırgan Davranışlara Etkisi	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ÜNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Bilimler	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: I11-670-21	Tarih: 09 Aralık 2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI		İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Nuray YAZIHAN		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki	İmza
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Hatice İLGİN RUHI	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Yasemin YAVUZ	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. M. Kürşat GÖKCAN	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Yücel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Emel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	

Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu

Sosyodemografik Bilgiler

1. Ad-Soyad:
2. Cinsiyet: ☐Kadın ☐Erkek
3. Yaş:
4. İletişim numarası:
5. E-mail adresi:
6. Yakınlık derecesi ve iletişim numarası:
7. Birlikte yaşadığı kişiler:
8. Medeni durum: ☐Evli ☐Bekar ☐Boşanmış
9. Eğitim durumu (kaç yıl eğitim aldığı):
10. Çalışma durumu/mesleği: ☐Çalışıyor ☐Çalışmıyor ☐Emekli
11. Aylık ortalama gelir:
12. Okulda disiplin cezası: ☐Var ☐Yok Varsa nedeni:
13. Askerlik durumu: ☐Yapmış ☐Yapmamış ☐Muaf
14. Askerlikte ceza öyküsü: ☐Var ☐Yok Varsa nedeni:
15. Adli olaylara karışma öyküsü: ☐Var ☐Yok Varsa nedeni/sayısı:
16. Denetimli serbestlik öyküsü: ☐Var ☐Yok Varsa nedeni:
17. İntihar girişimi: ☐Var ☐Yok Varsa sayısı:
18. Ailede adli olaylara karışma öyküsü: ☐Var ☐Yok Varsa sayısı:
19. Daha önce başka birine/canlıya/nesneye fiziksel/sözel olarak zarar verme öyküsü: ☐Var ☐Yok
20. Kendine zarar verme öyküsü: ☐Var ☐Yok
21. Çocuklukta davranım bozukluğu tanısı: ☐Var ☐Yok
22. Alkol/sigara veya madde kullanımı: ☐Var ☐Yok Varsa sıklığı:

Ek-3: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

BUSS-PERRY AGRESYON ÖLÇEĞİ

	Lütfen size en uygun olan ifadeyi (X) şeklinde işaretleyiniz.	Hiç uygun değil	Çok az uygun	Biraz uygun	Çok uygun	Tam uygun
1	Arkadaşlarım çok münakaşacı olduğumu söyler					
2	Şans hep başkalarına gülüyor, onlardan yana oluyor.					
3	Birden parlarım, ama çabuk sakinleşirim					
4	Kendimi sık sık diğer insanlarla tartışırken bulurum.					
5	Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını düşünürüm					
6	İnsanlarla aynı fikirde olmazsam , onlarla tartışmaktan kendimi					
7	Bazen hiçbir neden yokken parlarım					
8	Kız yada erkek birisi beni kışkırtırsa ona vurabilirim.					
9	Bazen niye bu kadar katı olduğumu merak ediyorum					
10	Tanıdığım insanları tehdit ettiğim olmuştur.					
11	Biri çok üzerime geldiğinde, sıkıştırdığında ona vurabilirim					
12	Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim.					
13	Eğer çok kızarsam o kişinin yaptığı işleri berbat ederim.					
14	Kapıyı arkadan gelenin yüzüne çarpacak kadar çıldırabilirim.					
15	İnsanlar bana patronluk tasladığında, onların inadına iş					
16	İnsanlar bana nazik davrandıklarında, ne					
17	Her şeyi dağıtacak kadar çıldırabilirim					

18	Bazen sevmediklerim hakkında dedikodu yayar, çamur atarım.					
19	Ben sakın biriyim.					
20	İnsanlar beni kızdırırlarsa, onlara gerçek düşüncelerimi					
21	Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissedirim.					
22	İstedigimi elde edemediğim zaman kızgınlığımı gösteririm.					
23	Bazen birine vurma isteğimi kontrol edemem					
24	Pek çok insandan daha sık kavga ederim.					
25	Eğer biri bana vurursa bende ona vururum.					
26	Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımda açıkça söylerim.					
27	Haklarımı korumak için şiddete başvurmam gerekirse hiç					
28	Fazla dostça davranan yabancılara güvenmem					
29	Bazen kendimi patlamaya hazır bir bomba gibi hissedirim.					
30	Beni gerçekten rahatsız edenlere susarak, ilgilenmeyerek tepki					
31	Arkadaşlarımla, arkamdan, benim hakkımdan konuştuklarını					
32	Bazı arkadaşlarım, benim düşünmeden hareket ettiğimi					
33	Bazen hiçbir şey düşünmeyecek kadar kıskanç olurum.					
34	El şakası yapmaktan hoşlanırım					

Ek-4: Barratt Dürtüsellik Ölçeği

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1 İşlerimi dikkatle planlarım	☐	☐	☐	☐
2 Düşünmeden iş yaparım	☐	☐	☐	☐
3 Hızla karar veririm	☐	☐	☐	☐
4 Hiç bir şeyi dert etmem	☐	☐	☐	☐
5 Dikkat etmem	☐	☐	☐	☐
6 Uçuşan düşüncelerim var	☐	☐	☐	☐
7 Seyahatlerimi çok önceden planlarım	☐	☐	☐	☐
8 Kendimi kontrol edebilirim.	☐	☐	☐	☐
9 Kolayca konsantre olurum	☐	☐	☐	☐
10 Düzenli para biriktirim	☐	☐	☐	☐
11 Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam	☐	☐	☐	☐
12 Dikkatli düşünen birisiyim	☐	☐	☐	☐
13 İş güvenliğine dikkat ederim	☐	☐	☐	☐
14 Düşünmeden bir şeyler söylerim	☐	☐	☐	☐
15 Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim	☐	☐	☐	☐
16 Sık sık iş değiştiririm	☐	☐	☐	☐
17 Düşünmeden hareket ederim	☐	☐	☐	☐
18 Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım	☐	☐	☐	☐
19 Aklıma estiği gibi hareket ederim	☐	☐	☐	☐
20 Düşünerek hareket ederim	☐	☐	☐	☐
21 Sıklıkla evimi değiştiririm	☐	☐	☐	☐
22 Düşünmeden alışveriş yaparım	☐	☐	☐	☐
23 Aynı anda sadece birtek şey düşünebilirim	☐	☐	☐	☐
24 Hobilerimi değiştiririm	☐	☐	☐	☐
25 Kazandığımdan daha fazla harcarım	☐	☐	☐	☐
26 Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur	☐	☐	☐	☐
27 Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim	☐	☐	☐	☐
28 Derslerde veya sinemada rahat oturamam	☐	☐	☐	☐
29 Yap-boz/puzzle çözmeyi severim	☐	☐	☐	☐
30 Geleceğini düşünen birisiyim	☐	☐	☐	☐

Ek-5: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

DUYGUSAL DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

- | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 1. Değişmeyen yüz ifadesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Kendiliğinden hareketlerde azalma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Jestlerde azalma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Zayıf göz ilişkisi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Duygusal tepkisizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Sesle vurgulamada yetersizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Duygulanımda Düzleşmenin global değerlendirmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

ALOJİ

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8. Konuşmanın yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Konuşma içeriğinin yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Bloklar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Yanıttan önce bekleme süresinin uzaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Alogianın global değerlendirmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

- | | |
|--|-------------|
| 13. Kendine bakım ve temizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 14. İş ya da okulda sebatsızlık | 0 1 2 3 4 5 |
| 15. Fizik enerjinin azalması | 0 1 2 3 4 5 |
| 16. Enerji ve isteğin azalmasının global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

ZEVK ALMAMA VE TOPLUMSAL ÇEKİLME

- | | |
|--|-------------|
| 17. Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler | 0 1 2 3 4 5 |
| 18. Cinsel etkinlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 19. Yakınlık duygusu ve yakınlıkta yetersizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 20. Arkadaş ve akanlarla ilişkiler | 0 1 2 3 4 5 |
| 21. Zevk almama ve toplumsal çekilmenin global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

DİKKAT

- | | |
|---|-------------|
| 22. Sosyal dikkatsizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 23. Mental durum değerlendirmesi sırasında dikkatsizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 24. Dikkatin global olarak değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Ek-6: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

VARSANILAR

- | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 1. İşitsel varsanılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Yorum yapan sesler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Aralarında konuşan sesler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Somatik yada dokunsal varsanılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Koku varsanıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Görsel varsanılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Global olarak varsanılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

SANRILAR

- | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 8. Kötülük görme sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Kıskançlık sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Suçluluk ya da günahkarlık sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Büyüklük sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Dinsel sanrılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Somatik sanrılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Referans sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Kontrol edilme sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Düşünce okunması sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Düşünce yayınlanması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Düşünce sokulması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Düşünce çekilmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Global olarak sanrılar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

GARİP DAVRANIŞ

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21. Giyim ve görünüm | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Toplumsal ve cinsel davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Saldırgan ve taşkın davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. Yineleyici ya da stereotipik davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. Global olarak garip davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. Raydan çıkma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. Teğetsellik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. Enkoherans | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. Mantıksızlık | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30. Çevresel konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 31. Baskılı konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 32. Çelinebilir konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 33. Klang çağrışım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34. Global olarak yapısal düşünce bozukluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

UYGUNSUZ DUYGULANIM

- | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 35. Uygunsuz duygulanım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Ek-7: Çocukluk Çağı Travma Ölçeği

1. Evde yeterli yemek olmadığından aç kalırdım.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

2. Benim bakımımı ve güvenliğimi üstlenen birinin olduğunu biliyordum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

3. Ailemdelikler bana “salak”, “beceriksiz” ya da “tipsiz” gibi sıfatlarla seslenirlerdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

4. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

5. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan biri vardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

6. Yırtık, söküük ya da kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

7. Sevildiğimi hissediyordum.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

8. Anne ve babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

9. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekmişti.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

10. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

11. Ailemdekiler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı ya da sıyrıklar oluyordu.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

12. Kayış, sopa, kordon ya da başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

13. Ailemdekiler birbirlerine ilgi gösterirlerdi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

14. Ailemdekiler bana kırıcı ya da saldırganca sözler söylerlerdi. 1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

15. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma (dövülme, itilip kakılma vb.) inanıyorum.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

16.Çocukluğum mükemmeldi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

17.Bana o kadar kötü vuruluyor ya da dövülüyordum ki öğretmen, komşu ya da bir doktorun bunu bunu farketdiği oluyordu.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

18.Ailemde birisi benden nefret ederdi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

19.Ailemdelikiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

20.Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

21.Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

22.Benim ailem dünyanın en iyisiydi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

23.Birisi beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

24.Birisi bana cinsel tacizde bulundu.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

25.Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma (hakaret, aşağılama vb.) inanıyorum.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

26.İhtiyacım olduğunda beni doktora götürecek birisi vardı.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

27.Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum. 1.Hiç Bir Zaman

2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık

28.Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.

1.Hiç Bir Zaman 2.Nadiren 3.Kimi Zaman 4.Sık Olarak 5.Çok Sık



Ek-8: İntihar Olasılığı Ölçeği

		Hiçbir zaman	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
	Öfkelendiğim zaman elime geçen her şeyi fırlatırım.				
	Birçok insanın benimle içtenlikle ilgilendiğini hissedirim.				
	Ani ve kontrolsüz (dürtüsel) davrandığımı hissedirim.				
	Başkalarıyla paylaşamayacağım kadar kötü şeyler düşünürüm.				
	Çok fazla sorumluluk yüklendiğimi düşünürüm.				
	Yapabileceğim daha bir çok yararlı şey olduğunu hissedirim.				
	Başkalarını cezalandırmak için intihar etmeyi düşünürüm.				
	Başkalarına karşı düşmanca duygular beslediğimi hissedirim.				
	İnsanlardan koptuğumu hissedirim.				
	İnsanların bana ben olduğum için değer verdiklerini hissedirim.				
	Eğer ölürsem birçok insanın üzüleceğini hissedirim.				
	Öylesine yalnızlık hissedirim ki buna				

	dayanamam.				
	Başkalarının bana düşmanca duygular beslediğini hissedirim.				
	Eğer hayata yeniden başlayabilsem, yaşamımda bir çok değişiklik yapacağımı hissedirim.				
	Pek çok şeyi iyi yapamadığımı düşünürüm.				
	Beğendiğim bir işi bulmak ve sürdürmekte güçlüğümdür.				
	Gittiğim zaman beni kimsenin özlemeyeceğini düşünürüm.				
	Benim için işler yolunda gidiyor gibi gözükür.				
	İnsanların benden çok fazla şey beklediklerini hissedirim.				
	Düşündüğüm ve yaptığım şeyler için kendimi cezalandırmam gerektiğini hissedirim.				
	Dünyanın yaşamaya değer olmadığını hissedirim.				
	Gelecekle ilgili çok titiz bir şekilde plan yaparım.				
	Kendisine güvenebileceğim kadar çok arkadaşımın olmadığını düşünürüm.				
	Eğer ölmüş olsaydım insanların daha rahat edeceğini hissedirim.				
	Bu şekilde yaşamaktansa ölmemin daha az acılı olduğunu hissedirim.				

	Anneme duygusal açıdan yakın olduğumu hissederim(hissederdim).				
	Eşime duygusal açıdan yakın olduğumu hissederim (hissederdim).				
	İşlerin düzeleceğine ilişkin umutsuzluk hissederim.				
	İnsanların beni ve yaptıklarımı onaylamadıklarını hissederim.				
	Kendimi nasıl öldüreceğimi düşünürüm.				
	Para ile ilgili endişelerim var.				
	İntihar etmeyi düşünürüm.				
	Kendimi yorgun ve birçok şeye ilgisiz hissederim.				
	Çok öfkelenince bazı şeyleri kırıp dökerim.				
	Babama duygusal açıdan yakın olduğumu hissederim(hissederdim)				
	Nerede olursam olayım mutlu olmadığımı hissederim.				