



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



SLC6A4, TPH-1, TPH-2 GENLERİNE AİT POLİMORFİK VARYANTLARIN TAMAMLANMIŞ İNTİHAR OLGULARINDA ARAŞTIRILMASI

Duygu YAVUZ

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

**DANIŞMAN
Prof.Dr. N. Lale ŞATIROĞLU TUFAN**

**ANKARA
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SLC6A4, TPH-1, TPH-2 GENLERİNE AİT POLİMORFİK
VARYANTLARIN TAMAMLANMIŞ İNTİHAR
OLGULARINDA ARAŞTIRILMASI**

Duygu YAVUZ

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

**DANIŞMAN
Prof.Dr. N. Lale ŞATIROĞLU TUFAN**

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 16H0230004 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
2016**

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "SLC6A4, TPH-1, TPH-2 Genlerine Ait Polimorfik Varyantların Tamamlanmış İntihar Olgularında Araştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Duygu YAVUZ

Tarih: 19.07.2016

İmza: 

KABUL ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Biyoloji Tezli Yüksek Lisans Programında

Duygu YAVUZ tarafından hazırlanan

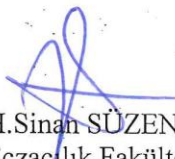
“SCL6A4, TPH-1, TPH-2 Genlerine Ait Polimorfik Varyantların Tamamlanmış İntihar

Olgularında Araştırılması” adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

19.07.2016


Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN
Ankara Ü. Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. N. Lale ŞATIROĞLU TUFAN
Ankara Ü. Tıp Fakültesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Cahit DOĞAN
Hacettepe Ü. Fen Fakültesi
Üye

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

Prof. Dr. K. Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. İntiharın Tanımı ve Önemi	1
1.2. İntiharın Kökenleri	3
1.2.1. İntiharın Psikiyatrik Kökenleri	3
1.2.2. İntiharın Sosyolojik ve Ekonomik Kökenleri	4
1.2.3. İntiharın Biyolojik Kökenleri	6
1.2.3.1. İntihar Davranışı ve İkiz Çalışmaları	7
1.2.3.2. İntihar Davranışı ve Aile Çalışmaları	8
1.2.3.3. İntihar Davranışı ve Evlatlık Birey Çalışmaları	8
1.3. İntihar Davranışı ve Modern Çalışmalar	9
1.4. DNA	10
1.4.1. Gen	11
1.4.2. Genetik Polimorfizm	12
1.4.2.1. TNP	13
1.4.2.2. VNTR	13
1.4.2.3. STR	14
1.5. İntihar Çalışmalarında Genetik	15
1.6. İntihar Çalışmalarında Aday Genler	16
1.6.1. Serotonin ve Serotonerjik Sistem Genleri	17
1.6.1.2. Triptofan Hidroksilaz Genleri	22
1.6.1.2.1. TPH-1	23
1.6.1.2.2. TPH-2	24
1.6.1.3. Serotonin Reseptör Genleri	25
1.6.1.3.1. 5-HT1A Reseptör Geni	26
1.6.1.3.2. 5-HT2A Reseptör Geni	26
1.6.1.3.3. Diğer Reseptör Genleri	27
1.6.1.4. MAO Geni	28
1.6.1.4.1. MAOA Geni	28
1.6.1.4.2. MAOB Geni	29
1.6.2. Dopaminerjik Sistem Genleri	30
1.6.3. Adrenerjik Sistem Genleri	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. TNP Seçimi	33
2.2. Örneklerin Toplandığı Gruplar	33

2.2.1. Tamamlanmış İntihar Olgularından Örnek Alımı	34
2.2.2. Kontrol Grubu Örnek Alımı	34
2.3. DNA İzolasyonu	35
2.5. KASP- Rekabetçi Alele Özgü PZR	37
2.6. KASP Hazırlık	39
2.7. KASP Protokolü	41
2.8. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR	44
3.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	44
3.1.1. İntihar Olgularının Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	44
3.1.2. Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	48
3.2. KASP Sonuçlarının Değerlendirilmesi	50
3.3. Genotipleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	52
4. TARTIŞMA	58
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	72
Ek-1. Adli Tıp Krumu Onayı	72
Ek-2. Etik Kurul Onayı	73
Ek-3. Serpil Akdağ Kan Merkezi İzin Belgesi	75
Ek-4. Biyoteknoloji Enstitüsü İzin Belgesi	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca beni yüreklendiren, her türlü desteğini bana sunan, laboratuvarlarından faydalanmamı sağlayan ve mesleki alanımda gelişmem için her türlü desteğini hissettiğim çok sevdiğim, her zaman izinden gitmek istediğim, deneyimlerinden yararlanmak istediğim danışmanım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. N. Lale ŞATIROĞLU TUFAN'a,

Uzun ve zor tez dönemim boyunca her zaman yanımda hissettiğim, beni bu yola teşvik eden, zorlu zamanlarımda beni yüreklendiren, adli bilimler yolunda yürüme isteğimde idolum olan çok sevdiğim hocam Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'nden Sayın Doç. Dr. Nergis CANTÜRK'e,

Adli Bilimlerle tanışmamızı sağlayan, bu aileye beni de dahil eden, gelişmemizi ve eğitimimizi her zaman destekleyen Ankara Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. İ. Hamit HANCI'ya,

Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'nda bana sonsuz destek veren, örneklerimin toplanmasında sonsuz sabırla bana yardım eden, güler yüzüyle tüm olumsuzluklara rağmen bana bu yolda destek veren Sayın Uzm. Dr. Nevriye TEMEL YILMAZ'a,

Tezimin başlangıcından itibaren yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi Başkanı Sayın Dr. Saffet ÜNER'e

Tez projeme dahil olarak katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Bedriye ÖNCÜ'ye, deney aşamalarımda bana laboratuvarını açan Sayın Prof. Dr. Hilal ÖZDAĞ'a,

laboratuvar aşamasında bana sonsuz destek veren Sayın Özge CUMAOĞULLARI'na,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Dr. Emrah EMİRAL, sevgili eşi Sayın Dr. Gülsüm EMİRAL ve Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sayın Zeynep YAVUZ'a

16H0230004 proje numarası ile tez projemi destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Tezimin başlamasında gerekli izinleri veren T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Ankara Üniversitesi Fakültesi Hastaneleri Başhekimliği ve Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü'ne

Tez dönemim boyunca desteklerini benden esirgemeyen amcam Hakan YAVUZ ve yengem İlknur YAVUZ'a

ve son olarak tüm hayatım boyunca olduğu gibi tezimin uzun ve zor döneminde de her türlü bana destek olan, bu yoldan vazgeçmemem için beni yüreklendiren, her zaman yanımda olan canım babam İsmail YAVUZ, canım annem Sevim YAVUZ ve canım kardeşim Batuhan YAVUZ' a

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

SİMGELER VE KISALTMALAR

dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	: Etien Diamin Tetra Asetik Asit
5-HIAA	: 5-Hidroksiindoleasetik Asit
5-HTT	: Serotonin Taşıyıcı Reseptör
g	: Gram
KASP	: Rekabetçi alele özgü polimeraz zincir reaksiyonu (Competitive allele specific PCR)
kb	: Kilobaz
m	: Metre
MAF	: Minör alel sıklığı (Minor allele frequency)
MAO	: Monoamin Oksidaz
MAOA	: Monoamin Oksidaz A
MAOB	: Monoamin Oksidaz B
mb	: Megabaz
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR: polymerase chain reaction)
RNA	: Ribo Nükleik Asit
rpm	: Dakikada Devir Sayısı (Revolutions Per Minute)
sn	: Saniye
STR	: Kısa Tekrar Dizileri (Short Tandem Repeats)
µl	: Mikrolitre
VNTR	: Çeşitli Uzunlukta Tekrar Dizileri (Variable Number Tandem Repeat)
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP: Single nucleotide polymorphism)
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
TPH-1	: Triptofan Hidroksilaz 1
TPH-2	: Triptofan Hidroksilaz 2

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1.1.	Türkiye’de 2015 yılında gerçekleşen intihar olaylarının yaş dağılım grafiği	5
Şekil 1.2.	VNTR dizileri	14
Şekil 1.3.	STR dizileri	15
Şekil 1.4.	Serotonin sentezi ve yıkımı	18
Şekil 1.5.	Kromozom 17 üzerinde, SLC6A4 geni	20
Şekil 1.6.	Kromozom 11 üzerinde, TPH-1 geni	24
Şekil 1.7.	Kromozom 12 üzerinde, TPH-2 geni	25
Şekil 1.8.	X Kromozomunda bulunan MAOA geni	28
Şekil 1.9.	X kromozomu üzerinde MAOB geni	29
Şekil 2.1.	Nucleospin Genomic DNA from Blood kiti	35
Şekil 2.2.	Machery-Nagel Nucleospin Genomic DNA from Blood kiti filtreli tüp.	36
Şekil 2.3.	NanodropND-1000 cihazı	37
Şekil 2.4.	FRET kasedi şematik görüntüsü	38
Şekil 2.5.	Floresan ışımalarda homozigotluk ve heterozigotluk ışıma renkleri	39
Şekil 2.6.	Örneklere mastermiks eklenmesi.	40
Şekil 2.7.	K-seal Cihazı	41
Şekil 2.8.	Hydrocycle Cihazı	41
Şekil 2.9.	Omega Cihazı	42
Şekil 2.10.	TD Recycle Programı	43
Şekil 3.1.	İntihar olgularının cinsiyet dağılımı daire grafiği	44
Şekil 3.2.	Kontrol grubu bireylerin cinsiyet dağılımı daire grafiği	49
Şekil 3.3.	Kontrol grubu bireylerin yaş dağılımı grafiği	49
Şekil 3.4.	TPH-1 geni rs1800532 KASP analiz sonucu	50
Şekil 3.5.	TPH-2 geni rs7305115 KASP analiz sonucu	51
Şekil 3.6.	SLC6A4 geni rs6355 KASP analiz sonucu	51
Şekil 3.7.	TPH-2 geni rs1386494 KASP analiz sonucu	52

ÇİZELGELER

Sayfa No:

Çizelge 2.1.	Araştırmaya dahil edilen genler ve polimorfizmler.	33
Çizelge 2.2.	Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri	34
Çizelge 2.3.	Master miks hazırlanışı ve KASP deneyine hazırlık.	40
Çizelge 2.4.	KASP protokolü	42
Çizelge 3.1.	İntihar olgularının seçtikleri intihar yöntemleri	45
Çizelge 3.2.	Kadınların seçtikleri intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	45
Çizelge 3.3.	Erkeklerin seçtikleri intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	46
Çizelge 3.4.	İntihar olgularının yaşa bağlı frekans ve yüzdeleri	46
Çizelge 3.5.	18-24 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	47
Çizelge 3.6.	25-29 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	47
Çizelge 3.7.	30-34 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	47
Çizelge 3.8.	35-39 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	47
Çizelge 3.9.	40-44 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	48
Çizelge 3.10.	45-49 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	48
Çizelge 3.11.	50-65 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri	48
Çizelge 3.12.	TPH-1 geni rs1800532 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri	53
Çizelge 3.13.	TPH-1 geni rs1800532 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri	53
Çizelge 3.14.	TPH-2 geni rs7305115 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri	54
Çizelge 3.15.	TPH-2 geni rs7305115 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri	54
Çizelge 3.16.	SLC6A4 geni rs6355 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri	55
Çizelge 3.17.	SLC6A4 geni rs6355 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri	55
Çizelge 3.18.	TPH-2 geni rs1386494 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri	56

Çizelge 3.19. TPH-2 geni rs1386494 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri	56
Çizelge 3.20. İntihar ve kontrol grubundaki alel sıklıkları	56
Çizelge 3.21. SLC6A4, TPH-1 ve TPH-2 genlerine ait polimorfizmlerin Hardy-Weinberg dengesi	57



1. GİRİŞ

1.1. İntiharın Tanımı ve Önemi

İntihar dünyada büyük bir sağlık problemi olarak görülmektedir (González-Castro ve ark., 2014). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre intihar; kasıtlı olarak kişinin kendi kendine zarar verme davranışdır (WHO, 2016; Tovilla-Zárate ve ark., 2014). Dünyada ölüm sebepleri arasında intihar oranı oldukça yüksektir ve günümüzde de ölüm sebepleri arasında intihar oranı giderek artış göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyadaki ölüm sebeplerinin en az %2'si intihar kökenlidir (WHO, 2016; Tovilla-Zárate ve ark., 2014).

Farklı ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de intihar oranı oldukça yüksektir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2014 verilerine göre ölümle sonuçlanan olgu sayısı 3169 iken bu sayı 2015 verilerine göre 3211 olmuştur ve bu oranların %72,2'si erkeklerden, %27,3'ü kadınlardan oluşmaktadır (TÜİK, 2016). İntihar davranışında cinsiyet oranları ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Yapılan araştırmalarda ülkemizde ölümle sonuçlanan intihar vakalarında erkek bireylerin daha fazla olduğu, intihar teşebbüsünde bulunan bireylerde ise kadınların ağırlıklı olduğu görülmüştür (Yüksel, 2001). Cinsiyet dağılımı gibi yaş oranları da ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Ülkemizde intihar oranları yetişkin grupta daha fazla iken, intihar teşebbüsünde genç grup oranı daha fazladır (Yüksel, 2001).

Bildirilen intihar oranları ülkeden ülkeye bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Bu değişiklik bireyin yaşadığı coğrafi bölgeden, sosyal ve kültürel yaşamından, siyasi yaşamından etkileneceği gibi dini nedenler, iklim ve ekonomik durum da kişinin duygu durumunu etkileyebilmektedir (Bondy ve ark., 2006). Yapılan araştırmalarda intihar oranının yüksek olduğu ülkelerin daha çok Avrupa ülkeleri olduğu, intihar davranışının en az olduğu ülkelerin ise Latin Amerika, Müslüman ülkeleri ve Asya ülkelerinin bazıları olduğu görülmüştür (Akar ve ark., 2010).

İntihar davranışı; intihar düşüncesi, intihar denemesi ve tamamlanmış intihar olmak üzere geniş bir yelpazede değerlendirilebilir (Tsai ve ark., 2011). Bu sınıflandırma kullanılarak intihar üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalardan bir tanesi de yapılan bu sınıflandırma ile intihar davranışı ve tamamlanmış intihar olgularının görülmesindeki cinsiyet farklılığının araştırılmasıdır. Bu araştırmalarda intihar davranışı gösterme oranının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu, tamamlanan intihar olgularında ise erkek birey oranının kadın bireylerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (Gaysina ve ark., 2006). Bu sınıflandırmanın dışında intihar davranışını da seçilmiş olan yöntemlere göre şiddet içeren intihar ve şiddet içermeyen intihar davranışı olarak ayırmak mümkündür. Seçilen yöntem bu ayırımın yapılmasını sağlamıştır. İntihar davranışı ası, yüksekten atlama, araç önüne atlama, kesici alet yarası içeriyorsa şiddet içeren intihar; aşırı doz ilaç kullanımı ise şiddet içermeyen intihar davranışı olarak sınıflandırılmıştır (Gaysina ve ark., 2006).

Yapılan araştırmalar genellikle intihar davranışını etkileyen ve tetikleyen faktörler üzerinedir. İntihar davranışını sosyolojik, biyolojik, psikolojik ve ekonomik faktörler bir kompleks olarak etkilemekte olup, duygu durum bozukluğu, psikoz, alkol ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik rahatsızlıklardan kaynaklandığı da bildirilmektedir (Bondy ve ark., 2006). Araştırmalar genellikle psikiyatrik temeller üzerinedir ve intihar davranışı gösteren bireylerin genellikle major depresyon, bipolar bozukluk, alkol veya madde bağımlılığı gibi psikiyatrik sorunları olan kişiler olduğu görülmüştür. İntihar davranışı üzerine yapılan çalışmalar genellikle psikiyatrik çalışmaların daha fazla olmasına rağmen bu davranışın genetik bir kökeni olduğu üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda artmıştır. Bu çalışmalarda intihar davranışının biyolojik bir kökeni olduğu üzerinde durulmuş ve bu kapsamda çalışmalar genişletilmiştir.

1.2. İntiharın Kökenleri

Suçun temeli olarak adlandırılan sosyolojik, biyolojik, psikolojik kökenler, intihar davranışı için de geçerli sayılabilmektedir. Araştırmacılardan bazıları intihar davranışının tamamen psikolojik veya sosyolojik nedenler olduğunu savunsa da yapılan araştırmalar sosyolojik, ekonomik, psikiyatrik sebeplerin intihar davranışı için köken olabildiği ve tüm bu kaynakların bir bütün olarak kişiyi intihara yönlendirebileceği üzerinedir. Son yıllarda gelişen araştırma olanakları ile de bu kaynaklara biyolojik nedenler de eklenmiştir. Bu araştırmalardan yola çıkarak intiharın kökenlerini; Psikiyatrik, sosyolojik, ekonomik, biyolojik olarak gruplandırmak mümkündür.

1.2.1. İntiharın Psikiyatrik Kökenleri

İntihar davranışının kökenleri düşünüldüğü zaman şüphesiz ki ilk akla gelen psikiyatrik bir kökeni olmasıdır. İntihar davranışı gösteren bireylerin büyük bir çoğunluğunda psikiyatrik hastalıkların olduğu görülmüştür. Bu psikiyatrik hastalıkların içinde en fazla görülenler; major depresyon, bipolar bozukluk, alkol, madde bağımlılığı ve şizofrenidir. Bu bozukluklar kişinin duygu durumunu bozmakta ve kişileri kendine zarar verme davranışı göstermeye yönltebilmektedir. Alkol ve madde bağımlılığı kişilerin duygu durumunu bozan önemli sebeplerdir. Madde ve alkol bağımlılığı bulunan kişilerde intihar görülme oranı 20 kat fazladır (Yüksel, 2001). Madde veya alkol etkisi altındayken ya da bu maddelerin yoksunluğu sırasında bu kişilerde depresif düşünceler ve ölüm düşüncesi görülebilmektedir.

Şizofreni, intihar eden bireylerde çok sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Bu kişiler hastalıklarının atak dönemlerinde kendilerine zarar verme davranışında bulunabilirler. Kişinin çok fazla hastanede yatması, sürekli ilaç kullanması bu davranışı tetikleyebilmektedir. Şizofreni, bazı kişilerde erken dönemde teşhis edilemeyen bir hastalıktır fakat bu tanı konulduktan sonra kişinin iyi takibi çok

önemlidir. Hastalığın ilerlemesi, daha önceden intihar teşebbüsünde bulunması kişiyi bir kere daha kendine zarar vermeye yöneltebilmektedir. Bireylerin olağan hayatlarının değişmesi veya yaşadıkları olaylar depresyona girmesine neden olabilir.

Kişilerin beden sağlığının bozulması da onları bir çıkmaza sürükleyip intihar düşüncesine yönlendirebilmektedir. Epilepsi hastaları ve özellikle kanser teşhisi konulan kişilerde intihar oranı artmaktadır (Yüksel, 2001). Yaşlı grupta görülen intiharların nedenleri olarak kişinin kendini çaresiz hissetmesi, bulunduğu durumu kabullenememesi, intiharı bir kurtuluş olarak görmeleri gösterilebilmektedir.

1.2.2. İntiharın Sosyolojik ve Ekonomik Kökenleri

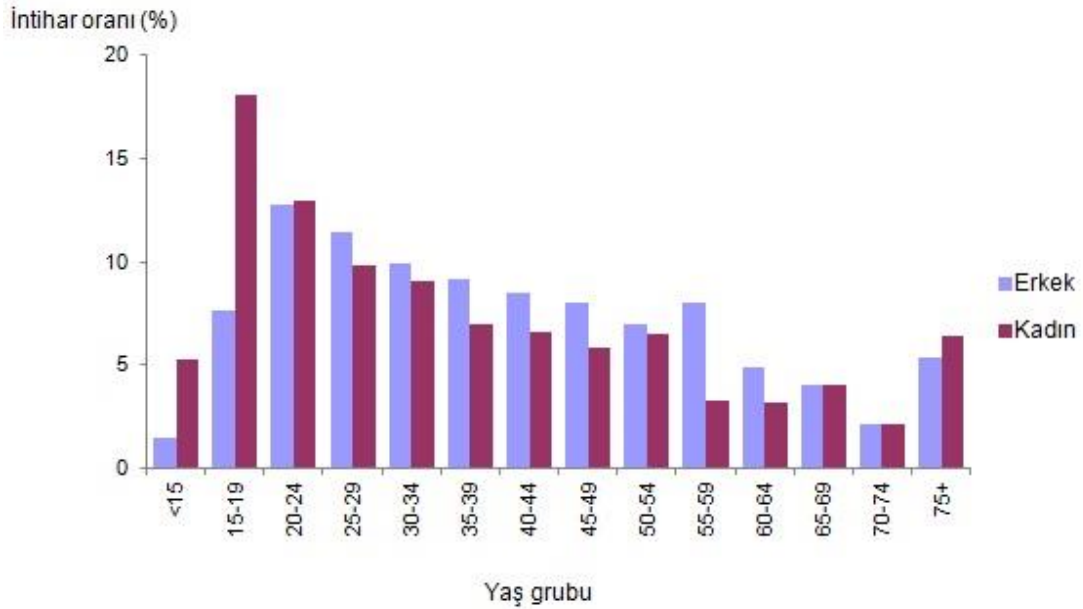
İntihar davranışında en çok etkili olan neden psikiyatrik hastalıklar gibi görünüyorsa da kişinin yaşam tarzı, yaşadığı yer, yaşadığı olaylar, cinsiyeti, yaşı, medeni durumu, ekonomik durumu onları intihar düşüncesine yönlendirebilmektedir.

Psikiyatrik nedenlerin önemi kadar sosyolojik nedenler de çok önemlidir. Kişinin yaşam tarzının biranda değişmesi, yaşadığı bir olay duygu durum bozukluğuna sebep olabilir ve kişileri intiharı düşünmelerine neden olabilir. İş hayatındaki sorunlar, eğitim hayatındaki sorunlar, evlilik hayatındaki sorunlar kişileri çıkmaza sokabilir ve intihara sürükleyebilmektedir.

Yaşadığı ortam kişilerin duygu durumları üzerinde etkilidir. Türkiye'de kentsel bölgelerde intihar daha fazla görülmektedir. Kentlerin ise daha çok gecekondu bölgelerinde fazladır (Yüksel, 2001). Kentlerde kalabalık nüfus, iş sıkıntısı, konut sıkıntısı, ekonomik etkenler, sosyalleşmede yaşanan sorunlar kişilerin ruhsal durumunu etkileyebilmektedir. Medeni durum da intihar düşüncesi ve teşebbüsünde önemli bir faktördür. Kişinin evli, bekar ya da boşanmış olması intihar ile ilişkilendirilebilir. Türkiye'de 2015 yılında intihar eden erkeklerin %54'ü evli, %36,4'ü hiç evlenmemiş; kadınların ise %41,1'i evli, %41'i hiç evlenmemiştir (TÜİK, 2016). Türkiye'de 2015 yılında intihar eden kişilerin genel ortalamasında ise

%50,5'i evli, %37,7'si hiç evlenmemiş, %7,2'si boşanmış, %4,6'sının ise eşi ölmüştür (TÜİK, 2016). Bireylerin evli olması fakat eşile sıkıntılar yaşaması veya yalnız olması sorunlarının daha çok düşünülmesine ve çaresiz hissedilmesine neden olabilir, kişiyi bu davranışa yönlendirebilir.

Yaş ve cinsiyet intiharda önemli bir faktördür. İntiharın görülmesinde oranların ağırlıkta olduğu yaş grubu ve cinsiyet araştırmalara konu olmuştur. Özellikle ergenlik dönemlerinde kişilerin duygu durumları hızlı ve ani değişebilmekte aileleriyle veya sosyal çevreleriyle olan sorunları kendi içlerinde büyütebilmektedirler. Bu yaşlarda görülen hızlı değişim fevri düşüncelere ve fevri hareketlere yönlendirebilir. Ergenlik dönemi dışında yetişkin dönemde de bu oran bazı yaş aralıklarında yoğunlaşmaktadır. Türkiye'de 2015 yılında intihar eden bireylerin %34,3'ünü 15-29 yaş arası grubu oluşturmuştur. Kadınlarda 15-19 yaş grubunda en fazla yığılma görülmüş ve bu oran %18 olmuştur (TÜİK, 2016). Erkeklerde %12,8 oranla en çok yığılma 20-24 yaş grubu arasında olmuştur (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Türkiye'de 2015 yılında gerçekleşen intihar olaylarının yaş dağılım grafiği (TÜİK, 2016)

Ekonomik sıkıntılar kişilerin duygu durumlarının bozulmasına neden olabilir. Bu duygu durum bozukluğunda kişilerde intihar düşüncesi uyandırabilir. Ülkelerin ve bölgelerin ekonomik seviyeleri farklılık gösterdiği için bu durumun kişileri intihara

yönlendirme oranını da değiştirebilmektedir. İşsizliğin üst düzeyde olduğu ya da ekonomik sıkıntıların yaşandığı bölgelerde bu oran oldukça fazladır. Bu sebepten intihar davranışında ekonomik sebeplerin etkisi göz ardı edemeyeceğimiz kadar fazladır.

1.2.3. İntiharın Biyolojik Kökenleri

İntihar davranışının nedeni olarak öncelikle aklımıza psikiyatrik etkenler geliyor olsa da son yıllarda bu düşünce değişmeye başlamıştır. Çalışmaların ilk yıllarında moleküler yöntemlerin henüz tam olarak gelişmemiş olması ve gerekli bilgilerin henüz elde edilmemiş olması, intiharın biyolojik bir kökeni olabileceği düşüncesinin göz ardı edilmesine yol açmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda teknolojinin gelişmesi, bilimin ilerlemesi ile beraber intihar davranışının biyolojik kökeni de araştırmacılar için dikkat çekici olmuştur.

İntihar davranışı, kişinin kendine bilerek ve isteyerek zarar verme davranışı olarak tanımlanmaktadır. Kişinin kendine zarar verme isteği sadece tek bir nedene bağlı olamaz düşüncesi ile araştırmacılar bu alana yönelmişlerdir. Yapılan araştırmalarda intiharın psikiyatrik etkenlerin yanında sosyolojik, ekonomik ve biyolojik etkenlerin de kişinin duygu durumunu etkilediği görülmüştür. Bu etkenler arasında etkisi tam olarak anlaşılmayan fakat diğer etkenlerin yanında belki de en fazla etkili olabilecek olan biyolojik etkenler son yıllardaki çalışmalarda önem kazanmıştır.

Biyolojik etkenlerin, kişinin duygu durumunu etkilediği gösterilmiştir. Bu etkilemenin intihar davranışı üzerinde de etkili olabileceği mümkündür. Bu hipotezden yola çıkarak araştırmacılar intihar davranışı gösteren bireylerle çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda örneklem seçimi genellikle ikizler, evlatlık bireyler ve ailesinde intihar davranışı gösteren bireyler olmuştur. Bu bireyler sağlıklı olan bireylerle karşılaştırılarak intihar davranışın biyolojik kökenleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Evlatlık bireyler, ikizler ve ailesinde intihar davranışı gösteren bireyler

ile yapılan çalışmalar ile beraber son yıllarda yapılan araştırmalar da genetik faktörlerin de bu davranış üzerindeki etkisi olduğu üzerine olmuştur. Bu davranışın belirli genetik faktörlerle nesillere aktarılması hipotezi, çalışmaların genlere yönelmesine neden olmuştur. İntihar davranışının görülmesinde, aile bireyleri arasında benzerlikler olduğu görülmüştür. Tüm bu hipotezlerden yola çıkarak intihar davranışının nesiller boyunca çevre faktörünün de etkisi ile aile fertleri arasında aktarıldığı düşünülmüştür.

1.2.3.1. İntihar Davranışı ve İkiz Çalışmaları

Araştırmalar intihar geçmişi olan bir aileden gelen bireylerin intihar davranışı gösterme riskinin daha fazla olduğu düşüncesiyle başlamıştır. İntiharın genetik kökeni ile ilgili çevre ve genetik faktörlerin araştırılması amacıyla yapılan çalışmaların ilkleri ikizler üzerinde yapılmıştır. Aile, evlat edinilmiş bireyler ve intihara neden olabilecek genler üzerine yapılan çalışmalar ise ikiz çalışmalardan sonra gelmiştir. İkizler, diğer genetik çalışmalarda olduğu gibi intihar davranışının genetik yatkınlığı araştırılmasında da iyi bir örnektir. Tek yumurta ve çift yumurta ikizler ile çalışılmış ve aralarında intihar davranışı gösterme oranında ne kadar benzerlik gösterdiğini ortaya koymak amaçlanmıştır.

İlk yapılan çalışmalarda örneklem kısıtlıdır o yüzden verilerin yetersiz olabileceği düşüncesi ile sonraki çalışmalarda örneklem sayısı artırılmıştır. Yapılan bir araştırmada 5995 ikiz ile çalışılmış ve intihar düşüncesi, davranışı gibi eğilimleri dikkate alınmıştır. Bu araştırma sonucunda tek yumurta ikizlerinde intihar davranışı gösterme oranı, çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksek seviyede olduğu gözlemlenmiştir (Statham ve ark., 1998). Başka bir çalışmada ise intihar girişimi oranı tek yumurta ikizlerinde %13.2- 25 iken; çift yumurta ikizlerinde bu oran %0.7- 2.8 bulunmuştur (Roy ve ark., 1991; Roy ve Segal, 2001; Glowinski ve ark., 2001). Tüm bu sonuçlar, intiharın genetik bir yatkınlığı olabileceği üzerinde daha çok durulması gerektiğini göstermiş ve bu amaçla yapılan diğer çalışmalara bir ışık olmuştur.

1.2.3.2. İntihar Davranışı ve Aile Çalışmaları

Nesiller boyunca genetik özelliklerin aktarıldığı bilinmektedir. Aile bireyleri arasındaki bu aktarımın çevresel faktörler ile beraber intihar davranışında da rol oynadığı araştırmalarda gösterilmiştir. Psikiyatrik, sosyolojik etkenlerin etkilerini gözlemeksizin genetik faktörlerin rolünün %30- 50 oranında olduğu gösterilmiştir (Roy ve ark., 1995; Mc Guffin ve ark., 2001). Yapılan aile araştırmalarına bakıldığında intihar girişiminde bulunan veya tamamlayan bireylerin ailelerinde de intihar davranışı gösteren bireylerin bulunması intiharın genetik bir kökeni olduğu düşüncesinin doğruluğunu göstermiştir.

1.2.3.3. İntihar Davranışı ve Evlatlık Birey Çalışmaları

İntihar davranışı üzerinde genetiğin rolünün olduğu hipotezini genişletmek amacı ile evlat edinilmiş bireylerin intihar davranışı gösterme oranında gözlemler yapılmış ve araştırılmıştır. Aile ve ikizler ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi evlat edinilmiş bireylerle yapılan çalışmaların çoğunda da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Evlat edinilmiş bireylerin biyolojik aileleri araştırılmış ve biyolojik ailesinde intihar davranışı gösteren bireyler bulunan kişilerin bu davranışı gösterme oranı, biyolojik ailesinde intihar davranışı gösteren bireylerin olmadığı evlat edinilmiş kişilerin bu davranışı gösterme oranından daha fazla olduğu görülmüştür (Bondy ve ark., 2006). Schulsinger ve arkadaşlarının 1979'da yaptığı bir çalışmada evlat edinilmiş 269 intihar girişiminde bulunan bireyin 12'sinin biyolojik ailesinde intihar öyküsü olduğu görülmüş, kontrol grubunda ise sadece 2'sinin biyolojik ailesinde intihar öyküsü olduğu görülmüştür (Özalp, 2009). Bu araştırmadan çıkan sonuca göre de aile bireylerinde intihar davranışın görülmesi bu riski arttırabilme ihtimali olduğunu göstermiştir. Evlat edinilmiş birey aynı zamanda intihar davranışında çevrenin de etkisini gözlemlemek için iyi bir örneklem olarak düşünülebilir. Evlatlık bireyler üzerinde yapılan çalışmalar bize intihar davranışında hem biyolojik hem de çevresel etkenlerin etkisi olduğunu göstermiştir.

1.3. İntihar Davranışı ve Modern Çalışmalar

İntiharın biyolojik bir kökeni olabileceği düşüncesiyle yapılan ilk çalışmaların yerini günümüzde modern çalışmalar almıştır. Biyokimyasal, nörolojik değişimler ve genetik modern çalışmaların konusu olmuştur.

Biyokimyasal ve nörolojik değişimler kişilerin duygu durumlarını ve davranış biçimlerini etkileyebilmektedir. Hayvan deneylerinde bazı nörokimyasalların kişilerin duygu durumunu etkilediği gösterilmiştir. Bu nörokimyasalların bazıları agresyonu tetikleyici rol oynadığı gibi bazıları da inhibitör görevi üstlenmektedir. Nörokimyasallar arasında en çok araştırmalarda seçilen sistemler dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerdir. Hayvanlarla yapılan araştırmalarda dopaminerjik ve noradrenarjik sistemin agresyonu tetiklediği, serotonerjik sistemin ise agresyonda inhibitör görevi gördüğü gösterilmiştir (Yüksel, 2001). Suçluluğun biyolojik kökenlerinin araştırıldığı çalışmalarda kadınlarda premenstürasyon ve menstürasyon döneminde değişen hormon seviyelerinden dolayı suça yönlenebileceği, intihar davranışının da bu hormonal değişimden etkilenebileceği görülmüştür.

Genetik faktörler de biyokimyasal, nörolojik değişimlerin etkileri gibi intihara yönlendirebilecek önemli bir risk etmeni olarak görülmektedir. Modern çalışmalar ilk çalışmalara göre daha çok genetik üzerine yoğunlaşmıştır. Moleküler araştırmalar sayesinde araştırılmak istenen genlerin nükleotid dizilimleri belirlenebilmektedir. Genlerdeki değişimler kişiler üzerinde farklı etkiler yapabilmektedirler. İntiharın genetik temeli üzerine yapılan araştırmalarda polimorfizmler büyük öneme sahiptir. Seçilen genlere özgü polimorfizm çeşitleri belirlenmiş ve araştırılmıştır. Genlerde görülen bu polimorfizmler birtakım değişikliklere neden olabilmektedir. İntihar da bu polimorfizmlerin bazılarının neden olabileceği davranış olarak düşünülmektedir. İntihar ve aday genlerle yapılan çalışmalarda genellikle tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) üzerinde durulmuştur. Bunun dışında insersiyon ya da delesyon gibi değişimler, tekrar dizileri de çalışmalarda büyük öneme sahip olmuştur.

1.4. DNA

DNA (deoksiribo nükleik asit); bir hücreyi veya bir organizmayı oluşturabilmek için gerekli tüm bilgileri içeren tüm organizmalarda ve RNA (ribo nükleik asit) virüsleri hariç diğer virüslerde bulunan genetik materyaldir. DNA nükleotidlerden oluşmaktadır. Bu nükleotidlerin yapısında ise üç farklı grup bulunur. Bir fosfat grubu, beş karbonlu şeker olan deoksiriboz şeker ve bir baz, bir nükleotidi oluşturmaktadır. DNA'da 3 milyar baz çifti bulunmaktadır ve çift sarmaldaki baz çiftleri arası uzaklık 0,34 nm'dir. Tam olarak açıldığında ise haploid bir DNA'nın uzunluğu 1 m'yi bulmaktadır. DNA'nın yapısında bulunan bu bazlar pürin ve pirimidin bazlarıdır. Pürin bazları adenin (A) ve guanin (G); pirimidin bazları ise sitozin (C) ve timindir (T). Genomun protein kodlayan bölgelerinde bu bazlardan guanin ve sitozini daha çok içerdiği ve bu bölgelerin boyama sırasında açık renk olduğu görülmüştür. Azotlu bazlar deoksiriboz şekerin 1'ucuna bağlanmıştır; fosfat grubu ise 3' ve 5' gruplarıyla bağlantı kurmaktadır ve bu şekilde bir nükleotid oluşmaktadır. Bu nükleotidler de birbirine özel şekilde bağlanarak polinükleotid zincirleri oluşturmaktadır.

DNA; 1953 yılında James Watson ve Francis Crick'in keşfettiği çift sarmallı bir yapıdadır. Oluşan iki polinükleotid zinciri birbirine sarılarak DNA sarmalını oluşturur. Bu sarmalın dış kısımlarında şeker ve fosfat grupları bulunurken iç kısımda bazlar bulunur ve karşılıklı zincirdeki bazlar birbirine hidrojen bağlarıyla bağlanırlar. Bu bağlanmada her zaman adenin bazı timin ile; sitozin bazı ise guanin ile birleşir. Adenin ve timin arasında çift hidrojen bağı bulunurken, sitozin ve timin bazlarında 3 hidrojen bağı bulunur.

DNA, bilgi depolama özelliğinin dışında kendini eşleme, bilgiyi ifade etme ve varyasyon özelliğine de sahiptir. Aynı zamanda DNA negatif yüklü, suda çözünüp alkolde çözünmeyen bir yapıdadır. Ökaryotik hücrelerde DNA çekirdek, mitokondri ve kloroplastta bulunmaktadır. Çekirdek içerisinde bulunan DNA, nükleer DNA; mitokondride bulunan DNA ise mitokondriyal DNA veya mt-DNA olarak adlandırılır. DNA taşıdığı bilgilerle organizmaların genetik materyalidir.

Mitokondriyal DNA'da 16 569 baz çifti bulunmaktadır. Mitokondriyal DNA nükleer DNA'dan farklı olarak halka biçimindedir ve protein kodlamayan bölümü yok denilecek kadar azdır. Mitokondriyal DNA üzerinde 37 gen tespit edilmiştir.

1.4.1. Gen

DNA; organizmaların genetik bilgilerini depolayan bir materyaldir. İnsan DNA'sında 23 çift kromozom bulunmaktadır. Kromozomlar hücre çekirdeği içerisinde bulunurlar. Kromozomlar, canlıların kalıtımını sağlayan, DNA zincirinin histon proteinlerinin etrafına sarılmış ipliksi yapılardır. İnsanda bulunan 23 çift kromozomun, 22 çifti otozomal kromozomlardır. İnsan kromozomunda 1 çiftte cinsiyet kromozomları bulunur, bu kromozomlara da gonozomal kromozomlar denilmektedir. Gonozomal kromozomlar dişilerde XX, erkeklerde ise XY olarak adlandırılmaktadır.

Toplam 46 kromozomda gen lokusları üzerinde her biri farklı işlevi bulunan, biyolojik bilgileri taşıyan ve düzenleyen DNA molekülünün fonksiyonel bir protein kodlayan bu kısımlar gen olarak adlandırılır. Kromozomların büyüklükleri ve üzerlerindeki gen sayıları farklılık göstermektedir. En büyük kromozom 1. kromozomdur ve üzerinde 2706 gen bulunmaktadır. En küçük kromozom ise Y kromozomudur ve üzerinde 104 gen bulunmaktadır. Genler belirli özellikleri taşıyan DNA parçalarıdır ve her bir gen fonksiyonel bir proteine özgüdür. Her birey, bir gen için biri anneden gelen diğeri babadan gelen iki alele sahiptir. Bir populasyon içerisinde ise bir gen için farklı aleller olabilir. Yapılan bilimsel çalışmalar ve adli çalışmalar da bu farklı aleller üzerine olmaktadır. Genler üzerinde birtakım değişiklikler ve farklılıklar olabilmektedir. Bu varyasyonlar sonucunda genler işlevlerini yerine getiremeyebilir, daha az işlev görebilir veya daha fazla işlev görebilir. Genlerdeki bu değişimlerden yola çıkarak bilimsel araştırma amaçlı birçok çalışma yapılmaktadır.

1.4.2. Genetik Polimorfizm

Polimorfizm, bir populyasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotipin bulunmasıdır. Bir populyasyonda bir alelin %1'den fazla bulunması genetik polimorfizmdir. Genetik polimorfizm mutasyondan farklıdır. Genetik polimorfizm populyasyonda bulunma sıklığı daha fazla olmasıyla mutasyondan ayrılmaktadır. Mutasyon bozulmuş ürün, hastalık veya fenotipte değişikliğe neden olurken polimorfizm genellikle ağır bir bozukluğa neden olmaz. Genetik polimorfizm bir populyasyonda %1'den fazla görülürken, mutasyonlar %1'den az görülmektedir. Polimorfizmleri mutasyonlardan ayıran bir diğer özellik ise mutasyonlar hastalıkların nedeni olabilirken polimorfizmlerin hastalık nedeni değil yatkınlığa neden olabileceğidir.

Polimorfizimler, DNA onarım mekanizmaları, hücre döngüsü, sentez yollarında yer alabildikleri için ve kişiler arasındaki farklılıkları, hastalıklara yatkınlıkları, yatkınlıkların da tedaviyi etkilemeleri bakımından önemlidir. Polimorfizmler proteinleri, sentezlenen enzim ve miktarlarını etkileyebilen önemli değişimlerdir.

İki insanın DNA'sının %99,9'u aynıdır. Aradaki fark geriye kalan %0,1'lik kısımdır. DNA dizilerindeki bu farklar insanları etkilemekte ve hastalıklara yatkınlığa da neden olabilmektedir. Genetik polimorfizmler, tek nükleotid polimorfizmleri (TNP), çeşitli uzunluklarda tekrar dizileri (VNTR-Variable Number Tandem Repeat), kısa tekrar dizileri (STR-Short Tandem Repeat), insersiyon, delesyon olarak görülmektedir. Genetik polimorfizmler populyasyonda yaygın olarak görüldüğü ve coğrafi, etnik yapılaraya göre de farklılık gösterdikleri için önemlidir. Bu sebeplerden dolayı genetik çalışmalarda çoğunlukla bu DNA dizilerindeki varyantlardan yararlanılmaktadır.

1.4.2.1. TNP

Genetik çalışmalarda polimorfizmlerden oldukça yararlanılmaktadır. Genetik polimorfizm çeşitlerinden biri olan TNP genetik çalışmalarda öne çıkan polimorfizm çeşitlerinden bir tanesidir.

TNP; genomda bulunan spesifik bölgelerdeki tek baz değişiklikleridir. Bu baz değişimleri pürin-pürin, pirimidin-pirimidin veya pürin-pirimidin değişimlerini kapsamaktadır. Genomda bulunan adenin ve guanin bazları pürin bazlarını; guanin ve sitozin bazları pirimidin bazlarını oluşturmaktadır. Tek nükleotid polimorfizminde pürin-pürin, pirimidin-pirimidin değişimleri transisyon; pürin-pirimidin değişimleri ise transversiyon olarak adlandırılmaktadır. Baz dizilimlerindeki bir veya daha fazla bazın çıkmasıyla delesyon; eklenmesiyle ise insersiyon oluşabilmektedir. Tek nükleotid polimorfizmleri DNA'nın kodlanan bölgesi olan ekzonlarda veya kodlanmayan bölge olan intronlarda olabilmektedir. Kodlanan bölgelerde olan tek nükleotid polimorfizmleri genellikle hastalıkla ilişkilendirilen ve araştırılan polimorfizmlerdir. Bu tarz tek nükleotid polimorfizmleri aminoasit dizisini değiştirebilir veya regülatör dizinin fonksiyonunu değiştirebilir.

Genin kodlanan bölgelerinde bulunan değişimler protein fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bu bölgelerde oluşan baz değişiklikleri fenotipi ve birtakım hastalıklara yatkınlığı etkileyebilmektedir. Protein fonksiyonunu etkileyen bu tek nükleotid polimorfizmleri hastalıklara yatkınlık çalışmalarında, tiplendirmelerde, organ nakillerinde, kişiye özgü ilaç tedavisi çalışmalarında, adli tıp uygulamalarında ve babalık tayinlerinde oldukça önemlidir.

1.4.2.2. VNTR

Genom üzerinde çok sayıda VNTR mevcuttur. Bu tekrar dizileri pek çok kromozom üzerinde bulunabilir ve değişik uzunlukta olabilirler. Bu tekrarlar çok uzun olabildiği gibi kısa tekrarlarda olabilir. Genellikle VNTR tekrar dizileri 20 ile

100 baz çifti arasında değişebilen çeşitli uzunluktaki tekrar dizileridir (Şekil 1.2). Genom üzerinde tekrar dizilerinin bulunma oranı oldukça yüksektir. Tüm genomun yaklaşık %45'i tekrar dizilerinden oluşmaktadır.



Şekil 1.2. VNTR dizileri

Genomdaki tekrar dizilerin mikrosatellitler, minisatellitler ve makrosatellitler olarak sınıflandırılmıştır. Tekrar sayılarının farklılıklarına göre bu sınıflandırma yapılmıştır. Mikrosatellitler; tekrar dizileri 1 kb'ın altında olan ardışık tekrar dizileridir. Mikrosatellitler, ökaryotik genomlarda prokaryotik genomlara göre daha sık görülmektedir (Devrim ve ark., 2004). Minisatellitler, 1-30 kb uzunluğunda olan ardışık tekrar dizileridir. Bu tekrar dizileri genellikle telomere yakın bölgelerde bulunmaktadır. Adli tıp ve adli genetik çalışmalarında da daha çok minisatellitler kullanılmaktadır. Makrosatellitler ise birkaç mb uzunluğundadır. Bu ardışık tekrar dizileri sentromere yakın bölgelerde bulunmaktadır.

Bu tekrar dizileri genetik araştırmalarda ve adli araştırmalarda önem arz etmektedir. Tekrar dizileri polimeraz zincir reaksiyon yöntemi ile veya restriksiyon enzimler kullanılarak analiz edilebilir. Restriksiyon endonükleaz enzimleri ile tekrar dizilerinin iki yanından kesildiğinde farklı boyutlardaki fragmentlerin oluşması sağlanır.

1.4.2.3. STR

1900'lü yıllarda adli alanlarda da önem kazanmaya başlayan STR, 2 ile 7 nükleotid dizisinin tekrarlandığı görülür (Şekil 1.3). VNTR'den farklı olarak daha kısa tekrar dizileri olduğu söylenebilir. Her alelde bu tekrar sayısı farklı olabilir. Bu farklılık floresan molekülleriyle işaretlenme ile görülebilmektedir. Lokuslardaki kısa tekrar analizleri incelenerek genetik profilendirme yapılabilmekte ve bu yüzden de genetik çalışmalar ve adli tıp için önemli bir parametre olmaktadır.



Şekil 1.3. STR dizileri

Adli olgularda ilk yıllardan beri kullanılan otozomal STR'lar soybağı tayininde kullanılmıştır. Otozomal STR'larda 23 STR lokusu incelenmektedir. Bu lokusların benzerlik oranlarına göre nesep tayini ve kimliklendirme yapılmaktadır. Uzun süredir kullanılan otozomal STR'larla beraber daha kompleks akrabalık ilişkilerinin çözülmesi için X-STR ve Y-STR'lar kullanılmaya başlanılmıştır. Baba, Y kromozomunu erkek çocuğa verirken, X kromozomunu kız çocuğuna verir. Erkek çocukların ise X kromozomu sadece anneden gelmektedir bu sebepten erkek çocuklarda, annelik araştırmalarında X-STR bakılması daha uygundur. Kız çocuklarında ise X kromozomlarından biri babadan gelmektedir ve babasına da babaanesinden gelmiştir. Bu bağdan yola çıkarak babanın olmadığı durumlarda babaane-kız torun arasında X-STR kullanılmaktadır (Eroğlu ve ark., 2014). İki kız çocuğunun aynı babadan olup olmadığı araştırmalarında da X-STR bakılmaktadır.

Y kromozomu ile yapılan araştırmalarda da STR analizleri kullanılmaktadır. Y-STR olarak adlandırılan bu analizler populasyon genetiği, göç belirlenmesi, erkek tarafından akrabalıkların değerlendirilmesi, adli genetik kimliklendirmelerde kullanılır. Adli olaylarda özellikle tecavüz davalarında miks halinde bulunan biyolojik örneklerin içinden erkek bireyi ayırt etmekte kullanılmaktadır.

1.5. İntihar Çalışmalarında Genetik

Psikiyatrik ve fizyolojik hastalıkların nesiller boyunca aktarılabilmesi hipotezi ile ilgili ilk çalışmalarda DNA'nın tam olarak anlaşılamaması, yeterli bilgilerin elde edilememesi ve kısıtlı moleküler araştırma teknikleri, genetik araştırmaların önünü kesmiştir. Moleküler genetik araştırmaların gelişmesi ile beraber genetik faktörlerin birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Psikiyatrik hastalıklar gibi intihar davranışı ile ilgili çalışmalarda bu araştırmaların konusu olmuştur.

İntiharın temel sebebi olarak ilk yıllarda psikolojik ve sosyolojik nedenler üzerinde durulmuş olmasına rağmen, modern çalışmalarla birlikte biyolojik bir yatkınlık olduğu üzerinde durulmuştur. Çalışmalarda: bazı genlerin dürtüsellik, agresyon gibi kişilik özelliklerine etki ettiği bilinmektedir. Bu özelliklerin de intihar davranışıyla ilişkisi olabileceği göz ardı edilmemiş ve bu konuyla ilgili ilk çalışmayı da yaklaşık 20 yıl önce yayınlamışlardır (Schild ve ark., 2013). Bu hipotezden yola çıkarak intiharı tetikleyebilecek veya risk olabilecek genler üzerinde durulmuştur. İntihar davranışının nesiller boyunca aktarılmasını sağlayacak aday genlerin olma düşüncesi, araştırmacılara intiharın sebepleri konusunda yeni bir araştırma kolu sağlamıştır. Bu aday genlerin belirlenmesi için fareler, tavşanlar ve son yıllarda da insanlar üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar için de İnsan Genom Projesi'nin de geliştirilmesi iyi bir ışık olmuştur.

İntihar ile ilişkisi olduğu düşünülen dopaminerjik, noradrenarjik, serotonerjik sistemlerde, salgılanan nörokimyasalların bulunma düzeylerinde ve bu sistemlerle ilgili genlerde oluşan bir değişiklik dengeyi tamamen bozabilmektedir. İntiharın biyolojik bir yatkınlığının olabileceği düşüncesiyle bu genlere yönelme daha da artmış ve hangisinin aday genler olabileceği üzerinde durulmuştur.

1.6. İntihar Çalışmalarında Aday Genler

Son yıllarda moleküler genetik çalışmaların gelişmesi ile beraber birtakım hastalıkların genetik kökenleri ile ilgili çalışmalar da artmıştır. İntihar davranışı da genetik ile ilişkilendirilen ve üzerinde çalışmalar yapılan bir konu haline gelmiştir. Postmortem ve tamamlanmamış intihar olgularında nörotransmitter maddeler ve nörokimyasal maddelerin bulunma düzeyleri ölçülerek intihar davranışı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu maddeler ile ilgili genlerde oluşan değişiklikler risk faktörü olarak düşünülmüştür. Bu düşüncenin sebebi ise bu genlerdeki değişikliklerin protein yapılarını etkilemesi ve bu yapı değişimlerinin birtakım sorunlara neden olabilmesidir (Arango ve ark., 2003).

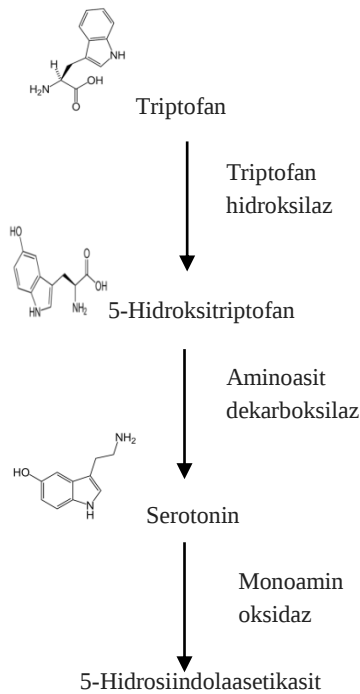
Yapılan çalışmalarda intihar davranışı için aday genler olarak serotonerjik sistem genleri seçilmiş ve genellikle de bu genler üzerine çalışmalar yapılmıştır. Araştırmalar düşük serotonerjik fonksiyonun intihar ile ilişkili olduğunu içermektedir. Beyin omurilik sıvısındaki düşük 5-HIAA'nın (5-hidroksiindoleasetik asitin) ağır depresyonlu kişilerde intihar davranışı, düşüncesini tetiklediği gözlemlenmiştir (Mann, 1998). Bu yüzden de daha çok aday gen olarak serotonerjik genler üzerinde durulmuştur. İntihar ile ilişkilendirilen genleri; serotonin taşıyıcı reseptör, triptofan hidroksilaz, serotonin reseptörleri, katekol O-metiltransferaz, MAO (monoamin oksidaz), dopaminerjik sistem genleri, noradrenerjik sistem genleri ve diğer aday genler olarak ayırabilmekte olup çalışmalar daha çok serotonin taşıyıcı reseptör, triptofan hidroksilaz, serotonin reseptörleri, katekol O-metiltransferaz, monoamin oksidaz A üzerine yoğunlaşmıştır.

1.6.1. Serotonin ve Serotonerjik Sistem Genleri

Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalarda intihar davranışında risk faktörü oluşturabilecek aday genler olarak genellikle serotonerjik genler seçilmiştir. Serotonerjik sistem genleri serotonin seviyesini ayarlayan genlerdir.

Serotonin; protistalar, mantarlar, bitkiler ve hayvanların dahil olduğu tüm ökaryotlar da bulunmaktadır (Bortolato ve ark., 2013). Tüm ökaryotlarda bulunması sayesinde araştırmalar daha kolay ve daha geniş spektrumlu olmuştur. İnsan vücudundaki serotonin, %20 oranlarında nörotransmitter olarak görev aldığı merkezi sinir sisteminde ve %80 oranlarında da gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücrelerinde üretilmektedir. Gastrointestinal sistemde üretilen serotonin bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinde görev alır. Merkezi sinir sistemindeki serotonin ise ruh hali başta olmak üzere, uyku, iştah, öğrenme ve hafıza için kullanılmaktadır. Karaciğerdeki serotonin diğer bağırsak hormonlarıyla beraber gastrointestinal kan akımını ve salgı fonksiyonlarını düzenlemektedir.

Kan beyin bariyerinden geçemeyen serotonin, beyinde triptofan aminoasidinden sentezlenir. Triptofan ise vücutta yapılamaz besinlerle dışarıdan alınmak zorundadır. Yapılan hayvan deneylerinde yeterli beslenemeyen hayvanların beyinlerinde triptofan ve serotonin seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (Wiggins ve ark., 1984). Triptofanın küçük bir bölümü serbest haldeyken, büyük bir bölümü serum albümine bağlı olarak bulunmaktadır. Yetersiz beslenme nedeniyle azalan albumin triptofanı bağlayamadığı için serbest kalan triptofan artmakta ve kan beyin bariyerinden geçiş artmaktadır (Wiggins ve ark., 1984). Serotonin sentezinin ana kaynağı triptofandır. Triptofan; triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofana çevrilmektedir. Triptofan hidroksilaz serotonin sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olduğu için önemli bir enzimdir. Oluşan 5-hidroksitriptofan aminoasit dekarboksilaz enzimi ile serotonine dönüşmektedir (Şekil 1.4). Sentezlenen serotonin sinir uç kısımlarındaki granüllerde depo edilir. Sinirlerden gelen uyarı ile de sinaptik aralığa dökülür. Sinaptik aralıklara dökülmesi ile post sinaptik membrandaki reseptörlere bağlanır. Serotonin, aktif olarak presinaptik nörona geri alınır, presinaptik nörondaki reseptörlere bağlanır veya monoamin oksidaz ile parçalanır (Öztaş, 1993).



Şekil 1.4. Serotonin sentezi ve yıkımı (Öztaş, 1993)

Serotonin seviyesi özellikle psikiyatrik hastalıklar olmak üzere birçok araştırmada önemli bir role sahip olmuştur. Serotonin seviyesinin yaşa, cinsiyete hatta hamileliğe göre değişim özelliği bu araştırmalarda serotoninin önemini daha çok göstermiştir. Beyindeki serotonin reseptörleri ve serotonin konsantrasyonlarının kadınların beyin omurilik sıvısında erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (Öztaş, 1993). Hamile sıçanlarla yapılan bir araştırmada kontrol grubuna göre serotonin konsantrasyonunun düşük olduğu görülmüş ve hamilelik ve hamilelik sonrası davranış değişikliklerini serotonin konsantrasyonu değişikliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür (Öztaş, 1993). Yapılan araştırmalarda yaş artıkça beyindeki serotonin konsantrasyonunda azalma olduğu gözlemlenmiştir ayrıca serotonin sıcakkanlı hayvanlarda ısı düzenlemesi görevi olduğuda görülmüştür. Serotonin konsantrasyonundaki artış vücut sıcaklığını da arttırmaktadır.

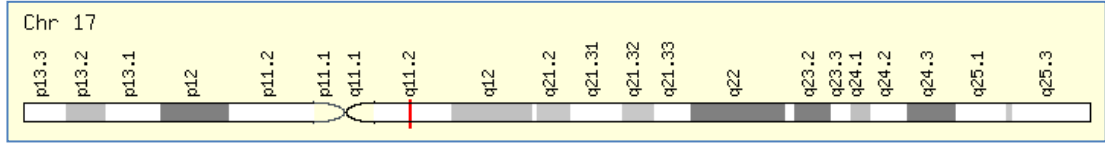
Serotonin konsantrasyonunun metabolizması için önemli olduğu görülmektedir. Serotonin metabolizmasını düzenleyen serotonerjik sistem bu yüzden araştırmalarda öne çıkmıştır. Serotonerjik sisteme bağlı genler, serotonin seviyesinde önemlidir. Serotonin ile ilgili bu genlerden en çok; serotonin taşıyıcı reseptör genleri ve triptofan hidroksilaz genleri intihar çalışmalarında ön plana çıkmıştır.

1.6.1.1. Serotonin Taşıyıcı Reseptör Genleri

İntiharın biyolojik kökenleri ile ilgili günümüze en yakın hipotez, intiharın belirli genler ile kontrol edildiği üzerinedir. Seçilen aday genlerin bir kısım araştırmada ilişkisi olabileceği veya risk oluşturabileceği sonucu bu konuyu daha fazla ön plana çıkarmıştır. Aday genlerin arasında en çok dikkat çeken ve intihar için risk oluşturabileceği düşünülen genler, serotonin taşıyıcı genlerdir. Tamamlanmış intihar olgularının prefrontal korteks, hipotalamus, occipital korteks ve beyin hücrelerinde 5-HTT'nin (serotonin taşıyıcı reseptör) düşük konsantrasyonda olduğu görülmüştür (Bondy ve ark., 2006).

5-HTT, görevini tamamlamış serotoninin sinaptik aralıktan geri dönüşünü sağlamaktadır (Özalp, 2009). Bu reseptörlerde görülen bir sorun beyinde aksaklılara

sebepler. Serotonin taşıyıcı reseptör geni SLC6A4 genidir. Bu gen 17. kromozom, 17q11.1-q12, üzerinde bulunmaktadır (Şekil 1.5). Bu gen 31 kb uzunluğunda ve 14 ekzon içermektedir. Serotonin sinaptik aralıklara salındıktan sonra SLC6A4 ile düzenlenir ve hem sinir uçlarından hem de plateletlerden geri alınmaya yardımcı olur.



Şekil 1.5. Kromozom 17 üzerinde, SLC6A4 geni (GeneCards, Human Gene Database)

SLC6A4 geni araştırmalarda en çok üstünde durulan genlerden biridir. Bu gen üzerindeki polimorfizmler serotonin taşınımında ve bağlanmasında sorunlara neden olmakta ve serotoninin sinaptik aralıklardan geri alımını engellemektedir. İntihar kurbanları ile yapılan bazı çalışmalarda, intihar kurbanlarının prefrontal korteksinde daha az 5-HTT bağlanması olduğu gösterilmiştir (Arango ve ark., 2003). Kadınlar ve erkekler arasında da 5-HTT bağlanmasında farklılık olduğu, kadınlarda bağlanmanın daha az olduğu söylenebilir de yapılan araştırmalarda böyle bir cinsiyet ayrımının olmadığı görülmüştür (Arango ve ark., 2003).

SLC6A4 geni üzerindeki intihar ile ilişkisi olduğu düşünülen polimorfizm, 5HTTLPR polimorfizmdir. Bu polimorfizm promoter bölgede bulunur ve 44 baz çifti delesyonu/insersiyonu ile oluşmaktadır (Arango ve ark., 2003). 5HTTLPR polimorfizminin kısa olan S, uzun olan L aleli olmak üzere iki aleli bulunmaktadır. Çalışmalarda kısa olan S alelinin bazı psikiyatrik hastalıklara neden olabileceği ve özellikle şiddet içeren intihar davranışı için risk oluşturabileceği ön görülmüştür (Özalp, 2009). SS genotipi ve SL genotipi, LL genotipi ile karşılaştırıldığında SS ve SL genotiplerinin intiharla ilişkisi daha yüksek oranda bulunmuştur (Özalp, 2009). 5HTTLPR polimorfizminin ilişkisinin gösterildiği ilk çalışma Ruslar ile yapılmıştır. Yapılan bu araştırmada L alelinin frekansının intihar davranışında bulunan bireylerde daha fazla olduğu, S alelinin ise şiddet içeren intihar davranışında bulunan bireylerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. (Gaysina ve ark., 2006).

Tek nokta polimorfizmler dışında genler üzerindeki VNTR'ler intihar davranışı çalışmalarında öne çıkmıştır. SLC6A4 geni 2. intronda görülen 17 baz çifti tekrar dizilerinin oluşturduğu polimorfizm olan S-Tin2 VNTR de intihar için risk oluşturduğu düşünülen SLC6A4 polimorfizmidir (Gaysina ve ark., 2006). Bu polimorfizmde iki büyük aleli bulunmaktadır. Bu aleller; S-Tin2.10 ve S-Tin2.12'dir. S-Tin2.10, 17 baz çiftlik tekrarın 10 tekrar ünitesinden; S-Tin2.12 ise 17 baz çiftlik tekrarın 12 tekrar ünitesinden oluşmaktadır (Gaysina ve ark., 2006).

Çalışmalar genel olarak 5HTTLPR ve s-Tin2 VNTR üzerinde durulmuş olsa da rs25531 polimorfizmi de intihar davranışında önemlidir. Bir SLC6A4 polimorfizmi olan rs25531, 17.kromozom üzerinde bulunan ve 5HTTLPR polimorfizmine yakın bir A/G tek nükleotit polimorfizmidir. Bu polimorfizm 5HTTLPR bölgesinin dışında bir bölgede yer alır o yüzden bağımsız iki polimorfizm olarak düşünülmektedir. Rs25531 polimorfizminin iki aleli bulunur. Bu aleller G ve A alelleridir. Bu polimorfizminin önemli olan aleli G alelidir. G aleli 5HTTLPR polimorfizminin kısa olan S aleli ile benzerdir ve ikisi de serotoninin transkripsiyonel aktivitesini azaltmaktadır (Bortolato ve ark., 2013). Rs25531 polimorfizminin G aleli mRNA ekspresyonunu azaltırken, A aleli mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (Bortolato ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda 5HTTLPR polimorfizmi ile rs25531 polimorfizminin yakın olması çalışmalarda trialel olarak da düşünülmesine neden olmuştur (De Luca ve ark., 2008; Bozina ve ark., 2012). Bu çalışmalarda 5HTTLPR polimorfizminin L aleli ile rs25531 polimorfizminin A aleli ile beraber L_A aleli; 5HTTLPR polimorfizminin S aleli ile rs25531 polimorfizminin G aleli ile beraber L_G aleli olarak kabul edilmektedir ve L_A alelinin yüksek serotonin işlevselliği ile, L_G alelinin de düşük serotonin işlevselliği ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür (Hu ve ark., 2006; Zalsman ve ark., 2006; Bozina ve ark., 2012).

Bir SLC6A4 polimorfizmi de rs6355'dir. Bu polimorfizmin serotonin taşıyıcı aktiviteyi azalttığı görülmüştür bu polimorfizminin intiharla ilişkisi olduğu düşünülmekte fakat yeterli araştırmalar bulunmamaktadır. Bu polimorfizimlerin intihar davranışıyla ilişkisini ortaya koymak için farklı etnik gruplarla çalışmalar yapılmıştır ve günümüzde de bu çalışmalar devam etmektedir. Yapılan incelemelerde

genlerin intihar davranışıyla ilişkisi toplumdan topluma değişiklik göstermiş ve farklı sonuçlar ortaya koyulmuştur.

1.6.1.2. Triptofan Hidroksilaz Genleri

İntihar davranışında genlerin etkisi olduğu düşünülmesi ile birlikte ilişkisi olabileceği düşünülen ilk gen TPH genleridir (Tritofan Hidroksilaz). TPH, serotoninin biyosentezinde oran ve hız sınırlayıcı bir enzimdir (Bondy ve ark., 2006). Triptofan serotonin sentezinin ana maddesidir. Dışarıdan besinlerle aldığımız triptofanın taşıma özelliği, yarışmalı taşıma sistemidir (Öztaş, 1993). Triptofan taşınımı sırasında tirozin, fenilalanin, lösin ve valin ile yarışır. Triptofan taşıma sisteminde triptofanın 5-hidroksitriptofana dönüşmemesi serotonin sentezi için büyük sorun teşkil eder. Serotonin sentezinde triptofanı 5-hidroksitriptofana dönüştüren enzim, tritofan hidroksilazdır. Triptofan hidroksilaz, invivo çalışmalarda sentezlenen serotonin miktarının belirlenmesinde de kullanılabilmektedir (Arango ve ark., 2003).

Çalışmalar genellikle psikiyatrik hastalıkların belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalardır. İntihar davranışı için aday gen çalışmalarının ilk yıllarından itibaren triptofan hidroksilaz geni aday gen olarak görülmektedir. İntihar kurbanlarında yapılan araştırmalarda rafe çekirdeğinde düşük triptofan hidroksilaz enzimi olduğu saptanmıştır (Underwood ve ark., 1999; Boldrini ve ark., 2001). TPH ve TPH genindeki değişimlerin beyindeki serotonin metabolitlerinden biri olan 5-HIAA ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu gende oluşan yapısal değişiklikler de varyantlara neden olabilmektedir.

Tritofan hidroksilazın iki izoformu bulunur. Bu formlar; Triptofan hidroksilaz 1 (TPH-1) ve triptofan hidroksilaz 2 (TPH-2) formlarıdır. Bu iki form farklı kromozomlar üzerinde bulunurlar. TPH-1, 11. kromozom üzerinde bulunurken; TPH-2, 12. kromozom üzerinde bulunur. Bu iki izoformun bulunma bölgeleri gibi miktarları da kısmen farklıdır. Fare beyinlerinde yapılan araştırmalarda TPH-2

formu ifade edilirken, beyinin çevre dokularında ifade edilememiştir (Bondy ve ark., 2006). TPH-1 formunun da periferik dokularında özellikle epifizde olmak üzere hipotalamus, talamus, korteks, amigdala, hipokampus, rafe çekirdeğinde ifade edildiği görülmüştür (Baud ve ark., 2009). İnsan beyni ile yapılan çalışmalarda TPH-1 ve TPH-2 formunu beyinin farklı bölümlerinde tanımlanmıştır. TPH-1 ve TPH-2 formunun beraber ifade edilebildiği bölgeler; korteks, talamus, hipotalamus, hipokampus, amigdala, rafe çekirdeği ve cerebellumdur. TPH-2 formunun rafe çekirdeklerinde 4 kat daha fazla olduğu ve beyinin spesifik formu olduğu görülmüştür (Bondy ve ark., 2006).

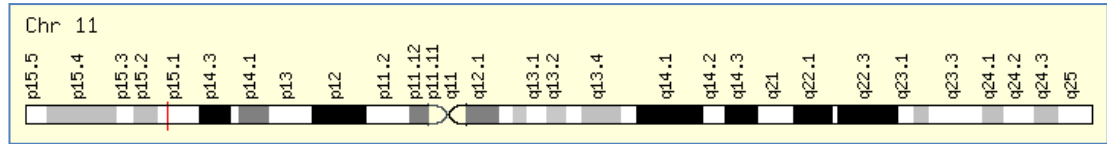
1.6.1.2.1. TPH-1

TPH-1 geni 11. kromozom üzerinde bulunur, 11p15.3-14 (Bondy ve ark., 2006). TPH-1 geninin 7. intronda iki polimorfizmi vardır. Bunlar A/C değişimi gösteren A779C (rs1799913) ve A218C (rs1800532) polimorfizmleridir.

A218C polimorfizmi, 11. kromozom üzerinde 218. nükleotitteki bir A/C değişimidir (Şekil 1.6). Bu değişimin kişisel davranışlar, öfke kontrolü ve intihar davranışı ile ilişkisi olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda TPH-1 geninin şizofreni hastalığı ile de ilişkisi olduğu görülmüştür (Saetre ve ark., 2009). A218C polimorfizminin AA genotipinin yüksek TPH immüno reaktivitesi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Bondy ve ark., 2006). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tamamlanmış intihar olgularında AA genotipinin yüksek frekansta olduğu görülmüştür. Avrupa ülkelerinde yapılan bir araştırmada intihar davranışı gösteren unipolar hastası kişilerde CC frekansının düşük olduğu gösterilmiştir (Bondy ve ark., 2006).

A779C polimorfizmi, 11. kromozom üzerinde 779. nükleotitteki bir A/C değişimidir. A779C polimorfizminin U (A aleli) ve L (C aleli) olmak üzere iki aleli vardır. Bu alellerle yapılan araştırmalarda LL (CC genotipi) genotipinin düşük serotonin seviyesi, UU genotipinin (AA genotipi) ise yüksek serotonin seviyesi ile

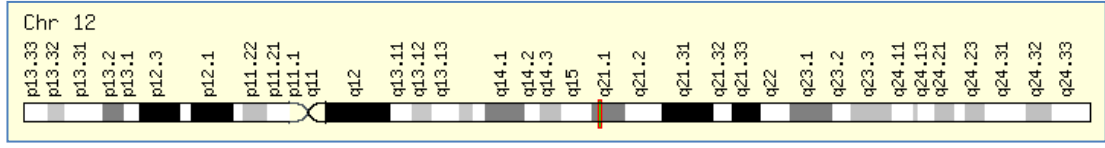
ilişkisi olduğu gösterilmiştir. A779C intiharla ilişkisi olduğu düşünülen önemli bir polimorfizmdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, intihar davranışı gösteren bireylerde UU genotipi (AA genotipi) frekansının düşük olduğu görülmüştür (Bondy ve ark., 2006). Finli alkol bağımlılığı olan ve intihar davranışında bulunan bireylerle yapılan çalışma, intihar davranışı ile A779C polimorfizminin L aleli (C aleli) arasında bir ilişki olduğunun ilk raporudur (Arango ve ark., 2003). Kafkaslar ile yapılan çalışmada ise intihar davranışında bulunan kişilerde düşük frekans da U aleli (A aleli) görülmüştür ve L alelinin (C aleli) intiharla ilişkisi olabileceği raporlanmıştır (Arango ve ark., 2003). A779C ve düşük konsantrasyonda 5-HIAA'nın intihar dürtüselliği ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (Özalp, 2009).



Şekil 1.6. Kromozom 11 üzerinde, TPH-1 geni (GeneCards, Human Gene Database)

1.6.1.2.2. TPH-2

Serotonin sentezinde önemli bir rol oynayan TPH-2 geni, 12. kromozom (12q15) üzerinde bulunmaktadır ve 11 tane ekzon içermektedir (Şekil 1.7). TPH-1 periferik bölgelerde bulunurken, TPH-2 beyine özgü bir formdur. Farelerle yapılan çalışmalarda TPH-1 ile karşılaştırıldığında TPH-2'nin beyinde yaklaşık 150 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle pek çok psikiyatrik hastalık çalışmalarında olduğu gibi intihar davranışı çalışmalarında da aday gen olarak gösterilmiştir. Rafe çekirdeği ve diğer postmortem beyin bölgelerindeki TPH-2 mRNA düzeyleri ölçülerek intihar davranışı ve bu gen arasındaki ilişki bulunmaya çalışılmıştır. İntihar kurbanlarının beyin bölgelerinde mRNA düzeylerinin intihar kurbanı olmayan bireylerin beyin bölgelerindeki mRNA düzeyinden daha arttığı gözlemlenmiştir (Özalp, 2009). Çalışmalarda intihar davranışı ve TPH-2 arasında bir ilişki olduğu sonucuna varıldığı gibi aynı zaman da bu sonucunun aksine hiç bir ilişki olmadığı kanaatine varan çalışmalarda bulunmaktadır.



Şekil 1.7. Kromozom 12 üzerinde, TPH-2 geni (GeneCards, Human Gene Database)

TPH-2 genin üzerinde bugüne kadar pek çok tek nükleotit polimorfizmleri bulunmuştur. Yaklaşık 500 tane olan bu tek nükleotit polimorfizmleri genellikle kodlama olmayan bölgelerde bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2010). TPH-2 geni üzerindeki bu nokta polimorfizmlerinin hepsi tam olarak araştırılmamış olsa da pek çok psikiyatrik hastalıklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bir TPH-2 polimorfizmi olan C2755A'nın, kaygı bozuklukları, ağır depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Zhang ve ark., 2010). Bu polimorfizmler genellikle serotonin sentezini etkilemekte ve beyindeki serotonin seviyesindeki değişikliklere neden olmaktadır.

Bu polimorfizmlerinden bir tanesi de rs11178997'dir. Bu polimorfizm beyindeki serotonin ekspresyonun etkilemektedir. Bunun sonucunda da pek çok psikiyatrik hastalıklara yol açmaktadır. Bütün bunlardan yola çıkarak TPH-2 üzerinde intiharı da etkileyebilecek polimorfizmler olduğu düşünülmüş ve son yıllarda da bu konu üzerinde araştırmalara başlanmıştır.

Son yıllarda araştırılan polimorfizmlerden biri 7. ekzonda bulunan rs7305115'dir. Bu polimorfizmin, ağır depresyon hastalarında intihar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2010). Polimorfizmin A ve G olmak üzere iki aleli bulunmaktadır. Ağır depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada ağır depresyon hastalarında AA genotipinin frekansının yüksek olduğu ve intihar için risk olabileceği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2010).

1.6.1.3. Serotonin Reseptör Genleri

İntihar davranışı ile ilgili çalışmalarda serotonin taşıyıcıları, triptofan hidroksilaz dışında üzerinde durulan diğer genler ise serotonin reseptör genleri

olmuştur. Serotonin reseptörlerinin araştırılması kullanılan psikiyatrik ilaçlar ile ön plana çıktığı düşünülmektedir (Yüksel, 2001). Serotonin reseptörlerinin beyin bölgelerindeki değişiklikleri, kişileri şiddet içeren davranışa yönlendirebilmektedir.

Serotonin reseptörleri arasında intihar ile ilişkisi olduğu düşünülen genler 5-HT2A, 5-HT1A reseptör genleridir. Yapılan araştırmalarda bu iki reseptör genleri üzerinde daha çok durulmuştur. Beyin bölgelerinde bu iki reseptördeki değişiklik intihar gibi şiddet davranışlarına yol açabileceği sonucuna varılmıştır.

1.6.1.3.1. 5-HT1A Reseptör Geni

Serotonin reseptörleri kullanılan antidepresan ilaçları ile değişikliklere uğrayabilmektedir. 5-HT1A reseptörlerinin de antidepresan kullanımı ile serotonin iletimini arttırdığı görülmüş ve bu sonuç araştırmaları 5-HT1A reseptör genine yönlendirmiştir (Özalp, 2009).

5-HT1A reseptör geninin C-1019G polimorfizmi, intihar ile ilişkisi olduğu düşünülen polimorfizmidir. C-1019G polimorfizmi, 5-HT1A reseptör geninin promoter bölgesinde bulunmaktadır. Bu polimorfizmin homozigot frekansı intihar davranışı gösteren bireyler yüksek görülmüştür (Özalp, 2009).

1.6.1.3.2. 5-HT2A Reseptör Geni

Serotonin reseptörlerinden intihar davranışları ile ilgili çalışmalarda en fazla 5-HT2A üzerinde durulmuştur. 5-HT2A reseptör geni, 13. kromozom üzerinde (13q14-q21) bulunmaktadır. Bu genin pek çok polimorfizmi bulunmaktadır fakat intihar davranışı ile ilgisi olabileceği düşünülen polimorfizmler, T102C, A-1438G'dir. Antidepresan ilaçlar 5-HT2A reseptörünün bağlanma bölgesini azaltmaktadır (Yüksel, 2001). 5-HT2A reseptörleri ağırlıklı olarak cerebral korteksde serotonin alıcı postsinaptik nöronlarda bulunmaktadır. Bu bölgedeki polimorfizm ve

buna bağı reseptörün bağlanma özelliğinin azalması kişilerin davranışlarını da etkileyebilmektedir (Arango ve ark., 2003). İntihar davranışı gösteren bireylerin beyin bölgelerindeki bu azalmaya rağmen bu kişilerin plateletlerinde artış olduğu görülmüştür (Arango ve ark., 2003). Depresyon hastaları ile yapılan çalışmalarda intihar davranışı gösteren bireylerin beyin bölgelerinde 5-HT2A reseptöründe artış olduğu görülmüştür ve intihar davranışı için bu reseptörün aday olabileceği sonucuna varılmıştır (Bondy ve ark., 2006).

T102C polimorfizmi yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre intihar kurbanlarında daha fazla görülmüştür (Özalp, 2009). Kanadalı major depresyon hastaları ile yapılan bir çalışmada intihar davranışı gösteren ağır depresyon hastalarında CC genotipinin frekansının CC ve TC genotipi frekansına göre yüksek olduğu görülmüştür (Bondy ve ark., 2006). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu polimorfizmin intihar davranışı ile bir ilişkisi olmadığına dair de sonuçlar ortaya çıktığı için hala bu konuda net sonuçlar verilememektedir.

A-1438G polimorfizmi de yapılan bir araştırmada major depresyon hastası intihar davranışı gösteren bireylerde daha fazla olduğu saptanmıştır ancak T102C polimorfizmi gibi bu polimorfizm içinde kesin sonuçlar bulunmamıştır (Özalp, 2009).

1.6.1.3.3. Diğer Reseptör Genleri

5-HT2A ve 5-HT1A reseptör genleri, intihar davranışı araştırmalarında daha çok üstünde durulan genler olsa da 5-HT1B reseptör geni de aday gen olarak düşünülmüştür. 5-HT1B reseptör geni, alkolizm, major depresyon, madde bağımlılığı ve intihar gibi davranışlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bondy ve ark., 2006). 5-HT1B reseptör geninin G861C ve F124C polimorfizmleri bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm insan geninde 6q13-15 üzerinde bulunmaktadır (Bondy ve ark., 2006). Bu polimorfizmlerin intihar davranışı üzerindeki etkisi araştırılmaya devam edilmektedir.

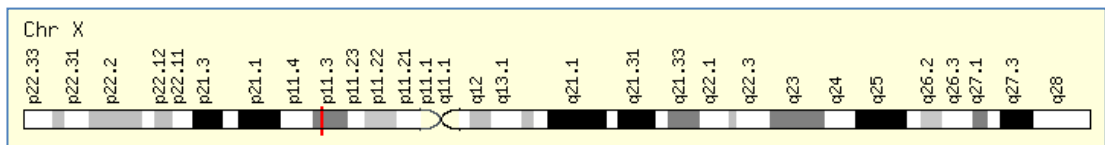
1.6.1.4. MAO Geni

MAO; biyolojik aminlerin degradasyonunda görev alan bir enzimdir. Monoamin oksidaz enzimi serotoninin yıkım basamağında görevli enzimdir. Serotonin, monoamin oksidaz enzimi sayesinde 5-hidroksiinolaasetik asite dönüşmektedir. Bu görevinden dolayı monoamin oksidaz sentezinden sorumlu monoamin oksidaz geni ve polimorfizmleri önemlidir. MAO geni, X kromozomu üzerinde (Xp11.23-11.4) bulunmaktadır. Bu gen 15 ekzon içermektedir (Perkovic ve ark., 2016). MAO geni üzerindeki mutasyon büyük önem arz etmektedir. Genin kodlanmayan bölgelerinde görülen değişim protein transkripsiyonlarının değişmesine neden olabilmektedir. Yapılan hayvan ve insan deneylerinde bu değişimlerin hayvan modellerinin ve insanların davranış biçimlerine etkide bulunduğu gözlemlenmiştir.

Bu enzimin Monoamin oksidaz A (MAOA) ve Monoamin oksidaz B (MAOB) olmak üzere bilinen iki formu vardır. Bu formlar farklı nörotransmitterlerin deaminasyonunda görevlilerdi. Bu iki formdan herhangi bir tanesi yok olduğunda diğeri onun görevini üstlenebilmektedir (Perkovic ve ark., 2016). İki formun genleri, intihar davranışı araştırmalarında üzerinde durulan genlerdendir.

1.6.1.4.1. MAOA Geni

Monoamin oksidaz A, mitokondriyal bir membran enzimidir (Şekil 1.8). MAOA, biyolojik aminlerin sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Bondy ve ark., 2006). Bu enzim dopamin, epinefrin ve norepinefrinlerin indirgenmesinde de görev almaktadır (Perkovic ve ark., 2016).

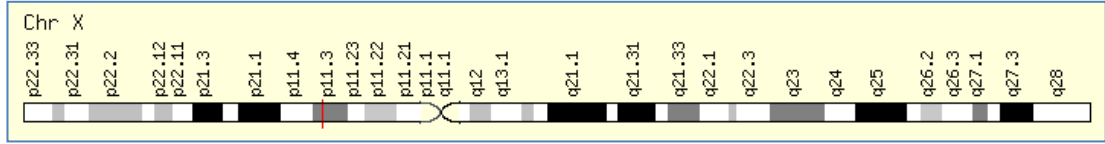


Şekil 1.8. X Kromozomunda bulunan MAOA geni (GeneCards, Human Gene Database)

MAOA düşük seviyelerde olduğu zaman serotonin sentezini de etkilemektedir. Bu enzimin düşük seviyelerde olması şiddet içeren davranışlara, duygu durum bozukluklarına ve bazı psikiyatrik rahatsızlıklara neden olabilmektedir (Bondy ve ark., 2006). Bu sonuçlar göz önüne alınarak kendine bilerek ve kasten zarar verme davranışı olan intihar davranışı üzerinde de MAOA enziminin risk faktörü olabileceği düşüncesi ile birtakım araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların başlangıcı Brunner ve ark., intihar davranışı gösteren bireylerde yaptığı bir araştırmada aslında çok nadir olarak görülen MAOA genindeki tek nokta polimorfizminin görülmesi olmuştur (Bondy ve ark., 2006).

1.6.1.4.2. MAOB Geni

MAOB; β -feniletilamin ve benzilaminlerin indirgenmesinde rol oynayan mitokondriyal bir enzimdir (Şekil 1.9). MAOB ve MAOA ortak olarak dopamin, triptamin ve tiramini indirgeyebilirler (Perkovic ve ark., 2016).



Şekil 1.9. X kromozomu üzerinde MAOB geni (GeneCards, Human Gene Database)

MAOB geni bazı araştırmalarda aday gen olarak seçilmiştir. Bu araştırmaların konu ağırlıkları psikiyatrik hastalıklar, kişilerin davranış biçimi ile ilgilidir. Araştırmaların hipotezine göre MAOB geni ile ilgili oluşan değişiklikler kişilerin duygu durumlarını etkilemekte ve bu duygu durumu değişikliklerini davranışlarına yansıtmaya neden olmaktadır. MAOB genindeki değişiklikler protein sentezini ve platelet aktivitesini etkilemektedir (Perkovic ve ark., 2016). Yapılan bir araştırmada MAOB geninin 13. intron bölgesinde bir polimorfizmi olan rs1799836 A alelinin yüksek platelet aktivitesi ve yüksek protein sentezi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Perkovic ve ark., 2016).

1.6.2. Dopaminerjik Sistem Genleri

Serotonerjik sistem, intihar davranışı için en çok çalışılan sistemdir. Bu sistemin dışında henüz bağlantısı tam olarak bulunmamış olsa da dopaminerjik sistemin de bu davranışı etkileyebileceği görüşleri vardır.

Beyin bölgelerimizden salgılanan dopamin; davranışlarımızı, duygularımızı etkilemektedir. Dopamin acı, haz duygularını hissetmemizde büyük öneme sahiptir. Beyinde sinir iletiminde görevli olan dopamin seviyesindeki değişiklik kişide bazı davranışların değişmesine neden olabilmektedir. İntihar davranışı ve dopaminerjik sistem arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için çok fazla çalışma yapılmamıştır. Dopamin seviyesindeki değişikliğin duygu durum bozukluğunu etkilediği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Madde bağımlılığı, alkolizm, bipolar bozukluklarında dopamin seviyesi önemlidir. Alkol ve madde kullanımı beyinde dopamin birikimine neden olmakta ve dopamin seviyesini arttırmaktadır. Nöronlar arasında biriken dopamin kişilerde haz duygusunu hissettirmekte ve o maddelere karşı bağımlılığa neden olmaktadır. Alkolizm, madde bağımlılığı gibi durumlarda bu haz duygusunun değişmesi sonucunda kişinin intihar davranışına yönlenebileceği görüşü vardır fakat bu konuda araştırmalar günümüzde yeterli değildir.

1.6.3. Adrenerjik Sistem Genleri

İntihar çalışmalarında önemli olabileceği düşünülen sistemlerden biri de adrenerjik sistemlerdir. İntihar olgularında adrenerjik otoresptör sayısında ve nöradrenalin sentezinin önemli bir enzimi olan tirozin hidroksilaz seviyesinde artmanın görüldüğü çalışmalar yapılmıştır. Adrenerjik sistem daha çok çevre şartlarına bağlı olup genetik faktörler daha az olduğu için intihar davranışı olgularında daha az üstünde durulmuştur.

Çalışmamızda bireyleri intihar davranışına yönlendirebilecek, diğer etkenlerle beraber risk faktörü olduğunu düşündüğümüz aday genler belirlenmiştir. Bu

Çalışmada literatür taraması sonucunda farklı toplumlarda çalışılmış olan TPH-1 polimorfizmi olan rs1800532, TPH-2 polimorfizmleri rs7305115 ve rs1386494, SLC6A4 polimorfizmi olan rs6355'in Türk toplumundaki etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (Karar No: 09-387-15, 25 Mayıs 2015). Ayrıca, bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli olan intihar olgularına ait kan örneklerinin toplandığı Adli Tıp Kurumu ve kontrol grubu kan örneklerinin toplandığı Serpil Akdağ Kan Merkezi-Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden izinler alınmıştır.

Bu tez çalışmasına, Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'nda otopsi yapılan intihar olguları ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'nde kan bağışında bulunan sağlıklı donörlerden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Araştırmamızdaki deneyler, Ankara Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Genetik Laboratuvarı ve Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın gerçekleştirildiği yerlerde yapılan işlemler:

- Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi
 - Tamamlanmış intihar olgularına ait olgu bilgilerinin toplanması
 - Tamamlanmış intihar olgularına ait kan örneklerinin toplanması
- AÜTF Serpil Akdağ Kan Merkezi
 - Kontrol grubuna ait kişisel bilgilerin toplanması
 - Kontrol grubuna ait kan örneklerinin toplanması
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD Adli Genetik Laboratuvarı
 - Tamamlanmış intihar ve kontrol olgularına ait kan örneklerinden DNA izolasyonu
 - KASP (Kompetitive Allele Specific PCR) Genotipleme yöntemi ile hedeflenmiş TNP deneylerinin tasarımı, reaksiyona girecek örneklerin hazırlanması ve yapılması

- Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Genom Bilim Laboratuvarı
 - KASP (Kompetitive Allele Specific PCR) Genotipleme yöntemi ile hedeflenmiş TNP deneylerinin tasarımı, reaksiyona girecek örneklerin hazırlanması, deneyin gerçekleştirilmesi ve sonuçların analizi

2.1. TNP Seçimi

Araştırmamızda, literatür taraması sonucunda intihar davranışı ile yapılan çalışmalarda aday gen olarak öngörülen genler/polimorfizmler seçilmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Araştırmaya dahil edilen genler ve polimorfizmler.¹

GEN	TNP rs #	KROMOZOM	TNP-Ensembl veri tabanı bilgisi
SLC6A4	rs6355	17 (17q11.1-p12)	Missense, C/G *MAF: 0,01
TPH-1	rs1800532	11(11q15.3-p14)	İntron varyantı, A/C *MAF: 0,36
TPH-2	rs7305115	12 (12q15)	Sinonim varyantı, A/G *MAF: 0,47
TPH-2	rs1386494	12 (12q15)	İntron varyantı, A/G *MAF: 0,15

2.2. Örneklerin Toplandığı Gruplar

Araştırmanın örneklem grubunu 100 tamamlanmış intihar olgusundan alınan kan örnekleri ve 100 sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örnekleri oluşturmaktadır. Yapılan literatür araştırmalarında, araştırmaya dahil edilen genlerin başka psikiyatrik hastalıklarla da ilişkisi olabileceği doğrultusunda araştırma sonuçlarının görülmesi nedeniyle araştırmamızı etkileyebileceği düşünülen kriterler seçilmiş ve bu doğrultuda olgu seçimi yapılmıştır (Çizelge 2.2).

¹ *MAF (Minor alele frequency): Bir populasyonda en nadir görülen allelin sıklığı.

Çizelge 2.2. Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri
- Tamamlanmış intihar (Depresyon tanısı var/yok olabilir) - 18-65 yaş arasında olma Sağlıklı erişkin (kontrol grubu)	- Madde ve alkol bağımlılığı öyküsü varlığı - Depresyon dışında psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı - Şizofreni, Bipolar Duygu Durum Bozukluğu, Mental Retardasyon varlığı - Kronik hastalık öyküsü varlığı

Belirlenen kriterler doğrultusunda seçilen 100 intihar olgusuna ait kan örnekleri Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'ndan alınmıştır. 100 sağlıklı kontrol grubu örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'ne gönüllü kan bağışında bulunan ve belirlenen kriterlere uygun seçilen kişilerden alınmıştır.

2.2.1. Tamamlanmış İntihar Olgularından Örnek Alımı

Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'na gelen 100 tamamlanmış intihar olgusundan rutin otopsi sırasında içerisinde EDTA bulunan tüplere 2 ml kan örneği alınmış ve DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C saklanmıştır. Tamamlanmış intihar olgularının 18-65 yaş arasında olması, depresyon dışında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaması, şizofreni, bipolar duygu durum bozukluğu, mental retardasyon, kronik hastalık öyküsü, madde ve alkol bağımlılığı olmaması olgu seçiminde kriter olarak seçilmiştir.

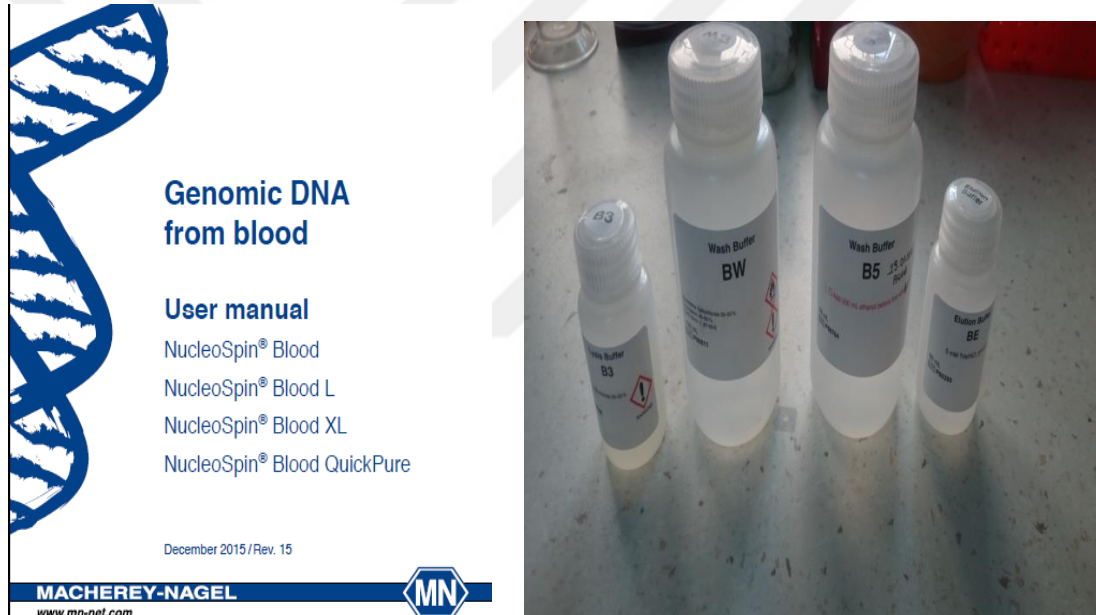
2.2.2. Kontrol Grubu Örnek Alımı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'ne gönüllü kan bağışında bulunan kişilerden kan bağışı sırasında içerisinde EDTA bulunan tüplere 2 ml kan örneği alınmış DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C saklanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu seçiminde kişilerin 18-65 yaş arasında olmasına, depresyon dışında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmamasına, şizofreni, bipolar duygu durum

bozukluğu, mental retardasyon, kronik hastalık öyküsü, madde ve alkol bağımlılığı olmamasına dikkat edilmiştir.

2.3. DNA İzolasyonu

Rutin otopsi sırasında intihar olgularından ve kan bağıışı sırasında kontrol grubundan 2 ml EDTA'lı tüpe alınan kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu için Nucleospin Genomic DNA from Blood (Macherey-Nagel, Clontech, ABD) kiti kullanılmıştır (Şekil 2.1).

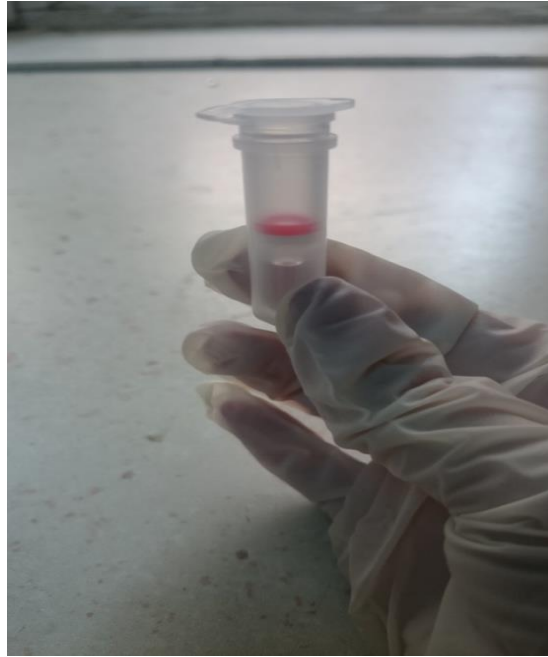


Şekil 2.1. Nucleospin Genomic DNA from Blood kiti (Macherey-Nagel, Clontech, ABD)

DNA İzolasyonu için izlenmiş olan protokol aşağıda özetlenmiştir:

200 µl kan örnekleri steril 1,5 ml eppendorf tüpüne alınmıştır. Örneğin üzerine 25 µl proteinaz K eklenmiştir. Proteinaz K ilave edildikten sonra üzerine 200 µl Buffer B3 eklenmiştir. Tamamen karışması 10-20 sn için kuvvetli bir şekilde vortekslenmiştir. Eppendorf tüplerinin kapakları parafinlenmiş ve önceden ısıtılmış 70°C su banyosunda 10-15 dk örnekler inkübe edilmiştir. Inkübasyon süresi bittikten

sonra örneklerin üzerine 210 µl %95'lik etil alkol eklenmiştir. Örnekler 10-20 sn tamamen karışması için kuvvetli bir şekilde vortekslenmiştir. Örnekler ile alkol tamamen karıştıktan sonra eppendorfdaki tüm örnek kitin içerisinde bulunan filtreli tüplere aktarılmıştır. Filtre tüplere alınan örnekler 11.000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Tüpün üst kısmı filtre kısmı; alt kısmı ise üst kısımdan ayrılabilen tüp kısmıdır (Şekil 2.2). Santrifüj bittikten sonra filtre tüpün altında bulunan kısmı atılmış ve yenisi ile değiştirilmiştir. Örnekler üzerine 500 µl Buffer BW eklenmiştir. Tüpler 11.000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj bittikten sonra filtre tüpün altında bulunan kısmı tekrar atılmış ve yenisi ile değiştirilmiştir. Örneklerin üzerine 600 µl Buffer B5 eklenmiştir. Tüpler 11.000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj bittikten sonra filtre tüpün altında bulunan kısmı atılmış ve yenisi ile değiştirilmiştir ve tekrar 11.000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj bittikten sonra tüplerin filtreli üst kısmı eppendorf tüplerin içerisine yerleştirilmiş ve üzerine 100 µl önceden 70°C'de ısıtılmış Buffer BE eklenmiştir. Buffer BE ve DNA'nın filtreden eppendorf tüpüne süzülmesi için 1 dk bekletilmiştir. Bekleme sonrasında tüpler 11.000 g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj bittikten sonra filtreli kısım atılmış ve içerisinde DNA bulunan eppendorf tüpleri parafinlenip +4°C'ye kaldırılmıştır.



Şekil 2.2. Machery-Nagel Nucleospin Genomic DNA from Blood kiti filtreli tüp.

2.4. DNA Miktar ve Kalitesinin Belirlenmesi

Araştırmamız için elde ettiğimiz DNA'nın miktar ve kalitesini ölçmek için NanodropND-1000 cihazı kullanılmıştır (Şekil 2.3). Nanodrop cihazı DNA miktarını ng/μl olarak göstermektedir. DNA'nın saflığını ise 260/280 nm'deki absorbans oranıyla vermektedir. 260/280 nm absorbans değerinde verilen DNA'nın saflık değerinin ideal olanı 1,8 olması gerekmektedir. Çalışmamızdaki DNA örnekleri 260/280 nm'deki absorbans değerlerinin ideal değer olan 1,8'e yakın olmasına özen gösterilmiştir. DNA'nın saflık derecesini gösteren bir diğer nanodrop parametresi ise 260/230 nm'lerdeki değerleridir. Bu oranın da 1,8-2,2 arasında olması ideal olandır ve örneklerimiz bu parametreye göre değerlendirilmiştir.

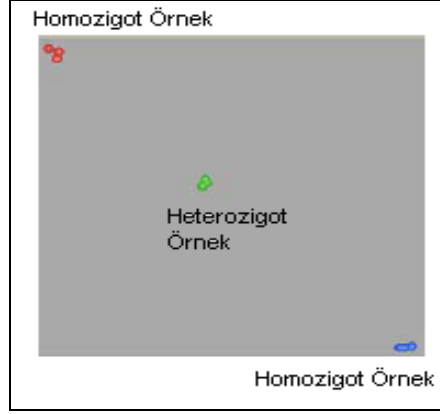


Şekil 2.3. NanodropND-1000 cihazı

2.5. KASP- Rekabetçi Alele Özgü PZR

KASP (Kompetitive Allele Specific PCR); floresan temelli son nokta genotipleme teknolojisidir. Tek nükleotit polimorfizmleri genotiplendirmesinde DNA içerisindeki bir lokusta bulunan alelin belirlenmesinde kullanılan bir

Polimeraz zincir reaksiyonunun başında primerler, özgün olduğu alele bulunan ve araştırılmak istenen tek nükleotit polimorfizminin bulunduğu bölgenin öncesinde yer alan tamamlayıcı diziye bağlanır. Bu aşamadan sonra PZR'nin başlaması ortak olarak kullanılan reverse primer bağlanmasıyla olur. Bu aşamaya kadar florokrom hala bağlıdır ve bu yüzden sinyal alınması hala baskılanmış durumdadır. PZR ürünü ilk oluştuğunda FRET kasedi tamamlayıcısı olduğu primerlerin kuyruk bölgelerine bağlanır ve baskılanma ortadan kalkar. Baskılanmanın ortadan kalkmasıyla beraber baskılayan boya serbest kalır. Bu baskılayıcı boyanın serbest kalmasıyla floresan sinyal oluşur. Araştırılan polimorfizmin genotipi homozigot ise farklı bir renk heterozigot ise farklı bir renk oluşur. Bu renkler homozigotluk durumuna göre de farklı renkler olarak görülür. Homozigotluk durumu HEX/HEX ise kırmızı; FAM/FAM ise mavi renk sinyal oluşur. Heterozigot yani HEX/FAM ise sinyal yeşil renk oluşur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Floresan ışımalarda homozigotluk ve heterozigotluk ışıma renkleri

2.6. KASP Hazırlık

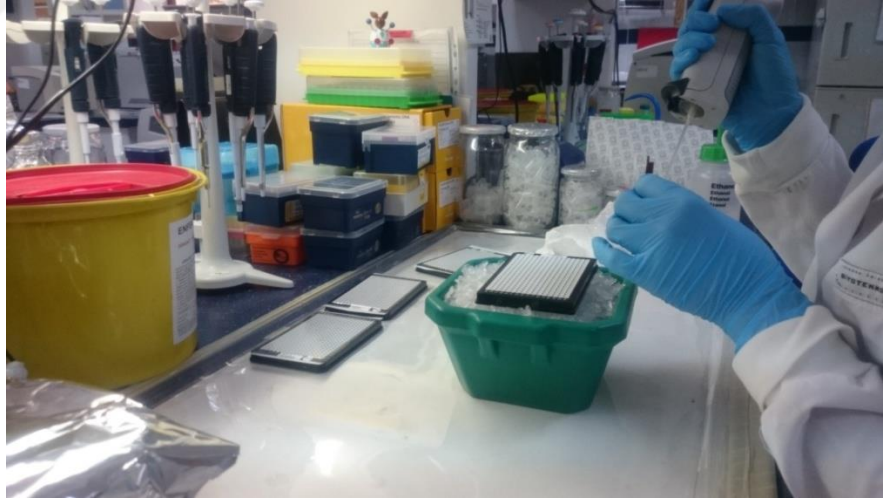
KASP deneyleri için örnekler 15 ng/ μ l'ye sulandırılmıştır. Yeterli miktarda sulandırılan örnekler için deep well plate ve sample plate hazırlanmasında kullanılmak üzere plate düzeni hazırlanmıştır. Hazırlanan plate düzenine göre 384'lük 1 tane deep well plate hazırlanmıştır. Deep well plate hazırlanırken plate düzeni sırasına göre her bir kuyuya örneklerden 2,5 μ l koyulmuştur. Deep well plakalardaki örnekleri, sample plate aktarmadan önce araştırmamızda seçilen 4 adet TNP olduğu için 4 ayrı siyah-beyaz plate alınmış ve TNP numarasına göre etiketlenmiştir. Hazırlanan deep well plate 2000 rpm'de 2 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj edildikten sonra örnekler deep well'den, plaka düzenine göre 16 kanallı pipet kullanılarak 384'lük sample plakalara aktarılmıştır. Bu aşamada her bir örnekten 2,5 μ l kuyucuklara koyulmuştur. Kontrol olarak son kuyucuklara da negatif kontrol eklenmiştir.

KASP deneyine başlamadan önce master miks hazırlanmıştır. KASP kiti içerisindeki KASP miks (LGC Genomics, United Kingdom) ve primer miks kullanılarak master miks hazırlanmıştır. KASP miks içerisinde su ve primerler hariç diğer PZR malzemeleri bulunmaktadır. İçerisinde standart PZR malzemeleri dışında HEX ve FAM boya ları bulunmaktadır. Master miks, içerisine önceden belirlenen miktarda primer miks konularak hazırlanmıştır (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Master miks hazırlanışı ve KASP deneyine hazırlık.

	1 reaksiyon (µl)	
KASP Miks	2,5	650
Primer Miks	0,06875	17,875
ddH₂O	-	-
Master Miks	2,5	-
DNA	2,5	-
Toplam Hacim	5	-

KASP deneylerine başlamadan önce hazırlanan sample plakalardaki 2,5 µl örneklerin üzerine 100'lük repeater dispenser pipet ile 2,5 µl master miks ilave edilmiştir (Şekil 2.6). Bu aşama buz üzerinde gerçekleştirilmiştir. KASP deneyi için hazırlanmış plakaların üzeri 175°C'de 3 sn'de K-seal cihazı kullanılarak plate sealing ile kapatılmıştır (Şekil 2.7). Plakalar 2000 rpm'de 2 dk santrifüj edildikten sonra hydrocycle cihazına koyulmuştur.



Şekil 2.6. Örneklere mastermiks eklenmesi.



Şekil 2.7. K-seal Cihazı

2.7. KASP Protokolü

Örneklerin ve master mikslerin plakalara aktarımı sonunda KASP protolü uygulanmıştır. KASP protokölüne göre su banyosu temelli hydrocycler cihazı kullanılmıştır (Şekil 2.8). Hydrocycler cihazında Touch Down 61-55 isimli protokol uygulanmıştır. Touch Down 61-55 protokolü üç aşamadan oluşmaktadır (Çizelge 2.4). Bu protokolün en önemli özelliği 61°C annealing evresinden her siklusedan sonra 0,6°C düşmesi ve en sonunda 55°C olmasıdır.



Şekil 2.8. Hydrocycle Cihazı

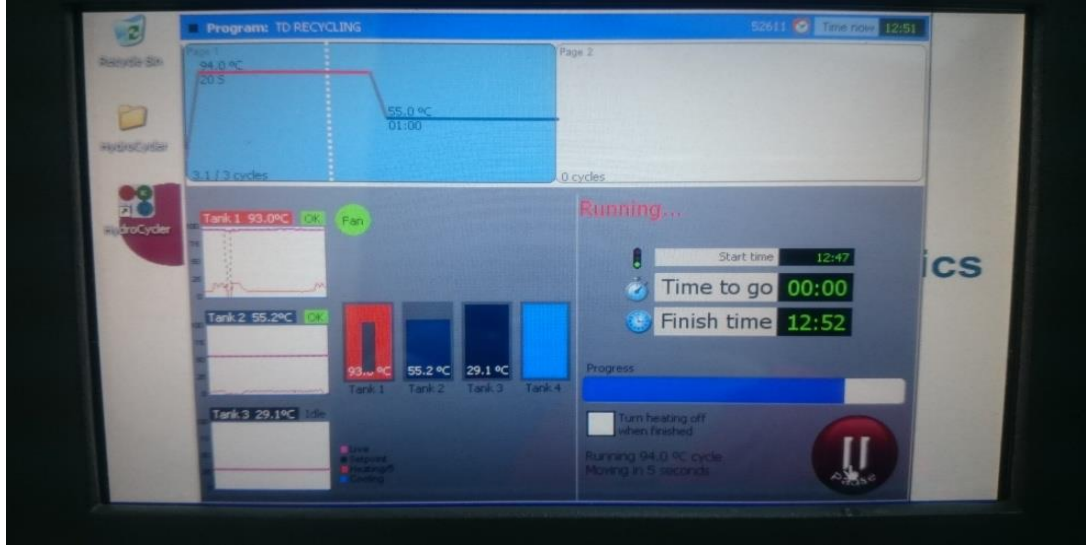
Çizelge 2.4. KASP protokolü

1. Aşama	94°C	15 dk		
2. Aşama	94°C	20 sn		×10
	61°C	1 dk	Her aşamada 0,6°C düşer ve son sıcaklık 55°C olur.	
3. Aşama	94°C	20 sn		×26
	55°C	1 dk		

Amplifikasyon sonrasında FAM-HEX problemlerini analiz eden Omega cihazı ile plakaların veri analizi yapılmıştır (Şekil 2.9). Amplifikasyon sonrası ilk analizlerde primerlerin tam olarak bağlanmamasından dolayı ışımlar pembe renkte ve dağınık görülebilir bunun için ek cycle yapılır. İlk analiz yapıldıktan sonra 4 plate için 12 kere recycle yapılmıştır. Bu 12 recycle her aşamada ×3, ×6, ×9, ×12 olmak üzere 4 aşamada gerçekleşmektedir. Recycle yapılırken hydrocycle cihazında TD Recycle Program seçilmiştir (Şekil 2.10). TD Recycle Program'da 94°C'de 20 sn; 57°C'de 1 dk bekletilmiştir ve her cycle aşamasında primerlerin daha iyi bağlanması sağlanmıştır. Araştırmamızda seçilen her bir TNP için hazırlanan plakalar, her recycle aşamasından sonra Omega cihazı ile analiz edilmiş ve sonuç olarak alınabilecek en uygun cycle seçilmiştir.



Şekil 2.9. Omega Cihazı



Şekil 2.10. TD Recycle Programı

2.8. İstatistiksel Analiz

Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda veriler analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Demografik özellikler için kategorik değişkenler için frekans (yüzde), sürekli değişkenler için ise Mean F standart sapma kullanılmıştır.

Alel ve genotip oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare, gözelerin %20'sinin gözede beklenen değerin 5'in altında olması durumunda Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Yaş dağılım farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İntihar ve kontrol grubu genotip Hardy-Weinberg dengesi Shesis programıyla hesaplanmıştır (Shi ve ark., 2005).

3. BULGULAR

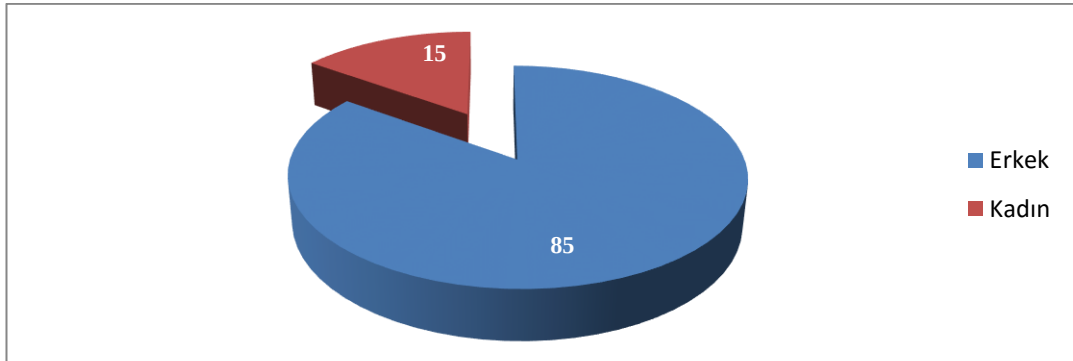
3.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Araştırma için seçilen tamamlanmış intihar olgularının ve sağlıklı kan bağışçılarından seçilmiş kontrol grubunun demografik bilgileri örnek alımı sırasında kayıt edilmiştir.

3.1.1. İntihar Olgularının Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'nda rutin otopsi sırasında kan örneği alınan tamamlanmış intihar olgularının demografik özellikleri Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'ndan alınmıştır. Seçilen olguların cinsiyet oranları kontrol grubuyla uyumlu seçilmeye çalışılmıştır. Olguların yaş aralığı 18-65 yaştır. Olgu seçiminde, seçtikleri intihar yöntemleri bakımından sınırlama koyulmamıştır, ancak, intihar olmama olasılığı bulunan olgulardan örnek alınmamıştır.

Çalışmada 100 intihar olgusu seçilmiştir. İntihar olgularından %15'i kadın (15); %85'i (85) erkek bireylerdir (Şekil 3.1). İstatistik analizlere göre intihar olgularında erkek bireyler kadınlardan fazladır.



Şekil 3.1. İntihar olgularının cinsiyet dağılımı daire grafiği

İntihar kurbanlarının seçtikleri yöntemlerin %89'u ası (89), %5'i ateşli silah yaralanması (5), %3'ü yüksekten düşme (3), %1'i kesici alet yaralanması (1), %1'i kesici delici alet yaralanması (1) ve %1'i karbonmonoksit zehirlenmesi (1) olmuştur (Çizelge 3.1). Analizlere göre en sık tercih edilen yöntem ası olmuştur. İkinci olarak ise bu sırayı ateşli silah yaralanması takip etmiştir.

Çizelge 3.1. İntihar olgularının seçtikleri intihar yöntemleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	89	89
Ateşli Silah Yaralanması	5	5
Karbonmonoksit Zehirlenmesi	1	1
Kesici Alet Yaralanması	1	1
Kesici Delici Alet Yaralanması	1	1
Yüksekten Düşme	3	3
TOPLAM	100	100

Cinsiyet ve seçilen intihar yöntemi karşılaştırıldığında kadınların %93.3 (14) ası, %6.7 (1) ise yüksekten düşme yöntemini seçmiştir (Çizelge 3.2). Erkeklerin ise %88.2'i (75) ası, %5,9'u (5) ateşli silah, %1,2'si (1) karbonmonoksit zehirlenmesi, %2,4'ü (2) yüksekten düşme ve %1,2'si (1) kesici alet yaralanmasını tercih etmiştir (Çizelge 3.3). Cinsiyete bağlı intihar yöntemi seçiminin ki-kare testi sonucunda p değeri 0,699'dur ($p>0,05$) ve anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 3.2. Kadınların seçtikleri intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

Kadın	P	%
Ası	14	93,3
Yüksekten Düşme	1	6,7
TOPLAM	15	100

Çizelge 3.3. Erkeklerin seçtikleri intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

Erkek	P	%
Ası	75	88,2
Ateşli silah	5	5,9
Karbonmonoksit Zehirlenmesi	1	1,2
Kesici alet yaralanması	1	1,2
Kesici delici alet yaralanması	1	1,2
Yüksekten Düşme	2	2,4
TOPLAM	85	100,0

Çalışmada, intihar kurbanların yaş dağılımlarında 18-24 yaş arası 18 kişi; 25-29 yaş arası 12; 30-34 yaş arası 15 kişi; 35-39 yaş arası 4 kişi; 40-44 yaş arası 14 kişi; 45-49 yaş arası 11 kişi; 50-65 yaş arası ise 26 kişi bulunmaktadır (Çizelge 3.4). İntihar olgularının yaş ortalaması 38,77'dir. Analizler sonucunda intihar grubun en sık 50 yaş üstünde, ikinci olarak 18-24 ve üçüncü olarak da 30-34 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Çizelge 3.4. İntihar olgularının yaşa bağlı frekans ve yüzdeleri

Yaş	P	%
18-24	18	18
25-29	12	12
30-34	15	15
35-39	4	4
40-44	14	14
45-49	11	11
50-65	26	26
TOPLAM	100	100

Belirlenen yaş grubu aralıkların, ayrı ayrı seçtikleri intihar yöntemi frekansları ve yüzdeleri belirlenmiştir. 18-24 yaş grubunda en çok ası en az ise yüksekten düşme görülmektedir (Çizelge 3.5). 25-29 yaş grubunda en çok ası en az ise kesici ve kesici delici alet yaralanması görülmüştür (Çizelge 3.6). 30-34 yaş grubunda en çok ası en az ise yüksekten düşme görülmüştür (Çizelge 3.7). 35-39 yaş

arasında sadece ası seçilmiştir (Çizelge 3.8). 40-44 yaş grubunda en çok ası en az yüksekten düşme ve ateşli silah yaralanması görülmüştür (Çizelge 3.9). 45-49 yaş arasında sadece ası seçilmiştir (Çizelge 3.10). 50-65 yaş arasında ise en çok ası en az kesici alet yaralanması görülmüştür (Çizelge 3.11). Yaş aralıkları ve seçilen intihar yöntemi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.5. 18-24 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	17	94,4
Yüksekten Düşme	1	5,6
TOPLAM	18	100

Çizelge 3.6. 25-29 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	10	83,3
Karbonmonoksit Zehirlenmesi	1	8,3
Kesici Delici Alet Yaralanması	1	8,3
TOPLAM	12	100

Çizelge 3.7. 30-34 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	14	93,3
Yüksekten Düşme	1	6,7
TOPLAM	15	100

Çizelge 3.8. 35-39 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	4	100
TOPLAM	4	100

Çizelge 3.9. 40-44 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	12	85,7
Ateşli Silah Yaralanması	1	7,1
Yüksekten Düşme	1	7,1
TOPLAM	14	100

Çizelge 3.10. 45-49 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	11	100
TOPLAM	11	100

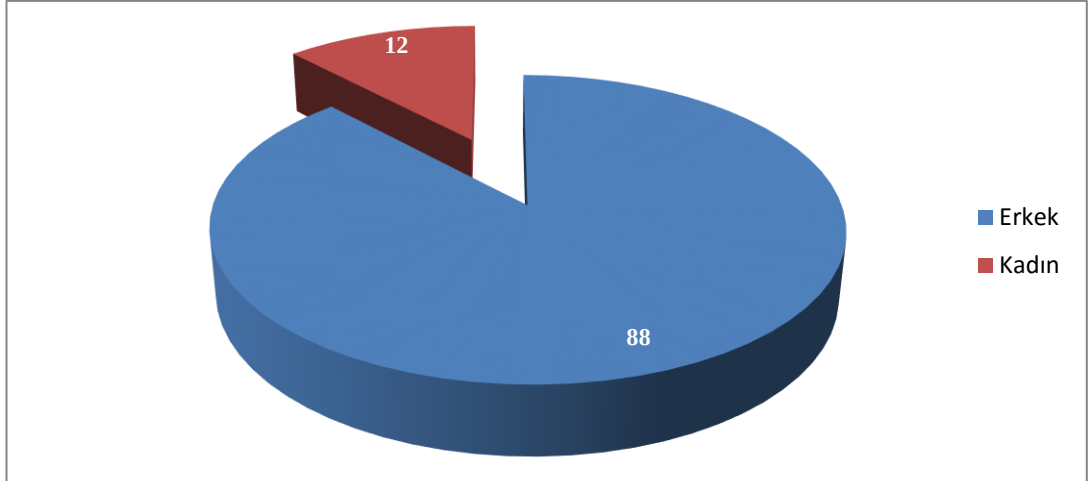
Çizelge 3.11. 50-65 yaş grubunda seçilen intihar yöntemi frekans ve yüzdeleri

İntihar Yöntemi	P	%
Ası	21	80,8
Ateşli Silah Yaralanması	4	15,4
Kesici Alet Yaralanması	1	3,8
TOPLAM	26	100

3.1.2. Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

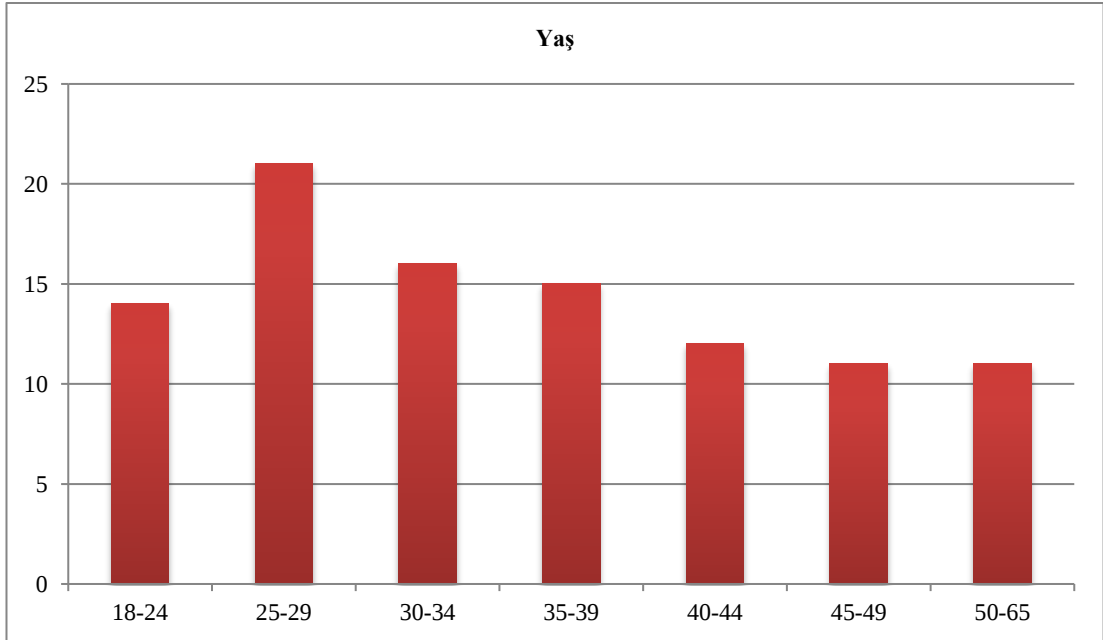
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'ne gelen gönüllü kan bağışçılarından seçtiğimiz kontrol grubu bireylerinin demografik özellikleri kan bağışı sırasında kişilerin kendisinden öğrenilmiştir. Kontrol grubu bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımları intihar olgularıyla benzerlik göstermesine dikkat edilmiş ve bireylerin yaş aralığı 18-65 olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu gönüllülerinin %12'si kadın (12); %88'i (88) erkek bireydir (Şekil 3.2). İntihar grubu bireylerin cinsiyet dağılımıyla karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmış ve p değeri 0,535 ($p>0,05$) bulunmuştur. İki grubun cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.



Şekil 3.2. Kontrol grubu bireylerin cinsiyet dağılımı daire grafiği

Kontrol grubu yaş dağılımına bakıldığında 18-24 yaş arası 14 kişi; 25-29 yaş arası 21; 30-34 yaş arası 16; 35-39 yaş arası 15; 40-44 yaş arası 12; 45-49 yaş arası 11 kişi; 50-65 yaş arası ise 11 kişi olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.3). Kontrol grubunun yaş dağılımında ortalaması 35,55'dir. İntihar olgularının yaş dağılımı karşılaştırılmasında Mann-Whitney Testi sonucunda p değeri 0,107 ($p>0,05$) bulunmuş ve anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

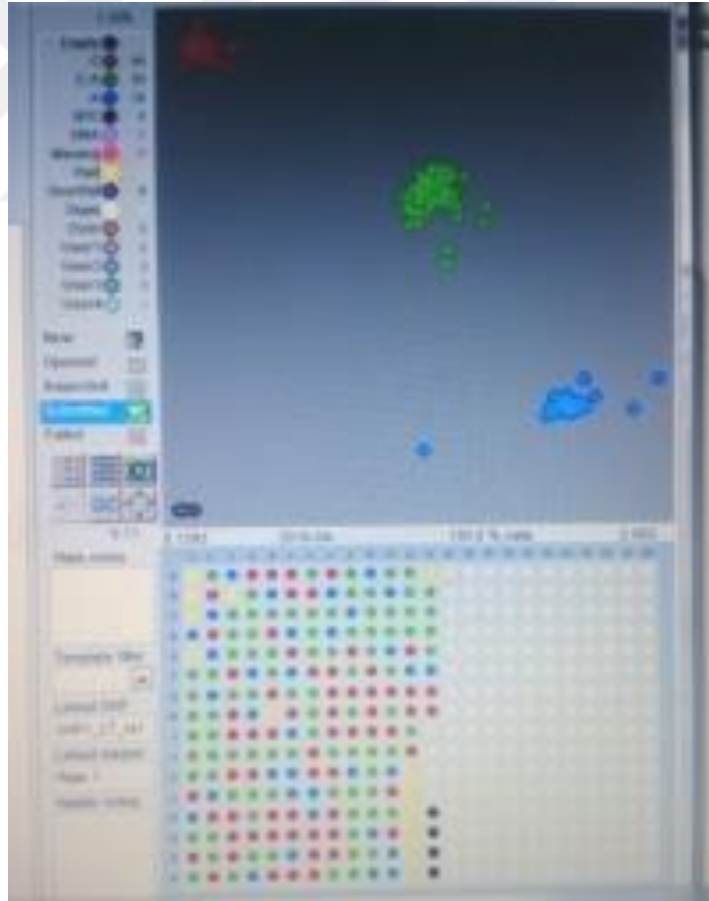


Şekil 3.3. Kontrol grubu bireylerin yaş dağılımı grafiği

3.2. KASP Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Örneklerin recycle aşamaları bittikten sonra plakalar Omega Cihazında okunmuş ve bir bilgisayar programıyla sisteme yüklenmiştir. Recycle aşamasında her bir TNP için 12 kere recycle yapılmıştır. Omega cihazı okunması aşamasından sonra bu recycle aşamalarından en uygun olan cycle sonuç olarak seçilmiş ve kaydedilmiştir.

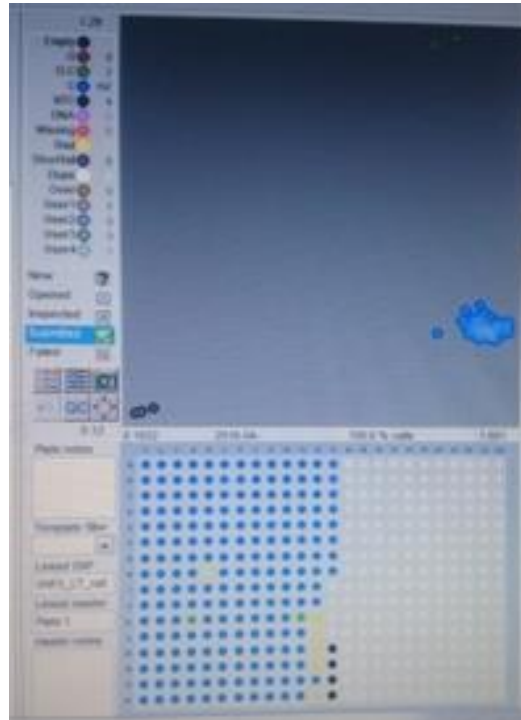
Omega Cihazı ile okunan plakalarda rs1800532 polimorfizmi için ×9 (Şekil 3.4), rs7305115 polimorfizmi için ×9 (Şekil 3.5), rs6355 polimorfizmi için ×9 (Şekil 3.6) ve rs1386494 polimorfizmi için ×9 cycle seçilmiştir (Şekil 3.7). Seçilen cycle sonuçları exel tablosuna geçirilmiş ve istatistiği yapılmıştır.



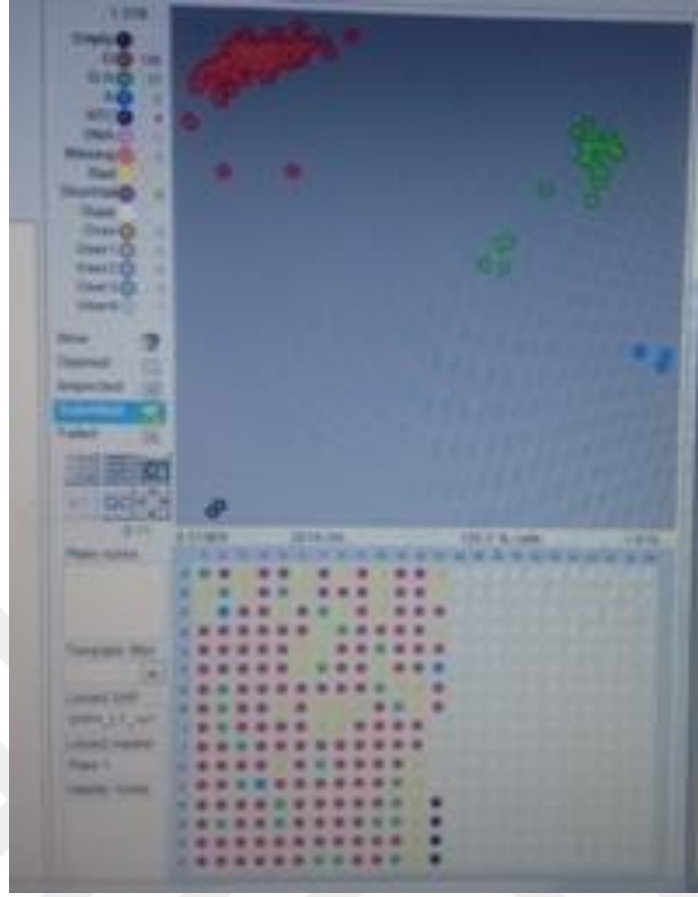
Şekil 3.4. TPH-1 geni rs1800532 KASP analiz sonucu



Şekil 3.5. TPH-2 geni rs7305115 KASP analiz sonucu



Şekil 3.6. SLC6A4 geni rs6355 KASP analiz sonucu



Şekil 3.7. TPH-2 geni rs1386494 KASP analiz sonucu

3.3. Genotipleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sonuçlar her bir TNP için intihar ve kontrol gruplarında aleller ve genotipler ayrı ayrı hesaplanmış ve yorumlanmıştır.

TPH-1 geni rs1800532 polimorfizmi A ve C aleli bulundurmaktadır. KASP analizleri sırasında uygun bağlanma gerçekleşmemiş olduğundan intihar olgularında 6 kişi, kontrol grubundan ise 7 kişi dahil edilmemiştir. TPH-1 geni rs1800532 polimorfizmi için, intihar olgularında toplam 94 kişi, 188 alelde 80 A aleli (%42,6), 108 C aleli (%57,4) bulunmaktadır. Kontrol gruplarında toplam 93 kişi, 186 alelde, 77 A aleli (41,4), 109 C aleli (%58,6) bulunmaktadır (Çizelge 3.12). Fisher's Exact Testi sonucunda TPH-1 geni rs1800532 polimorfizmi için p değeri 0,821 ($p>0,05$) bulunmuş ve alel bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.12. TPH-1 geni rs1800532 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri

Alel				
	C	%	A	%
İntihar Grubu	108	57,4	80	42,6
Kontrol Grubu	109	58,6	77	41,4

İntihar olgularında AA genotipi bulunan 18 (%19,1), CC genotipinde bulunan 32 (%34), CA genotipinde bulunan ise 44 kişi (%46,8) bulunmaktadır. Kontrol grubunda AA genotipinde 16 kişi (%17,2), CC genotipinde 32 kişi (%34,4), CA genotipinde ise 45 kişi (%48,4) bulunmaktadır (Çizelge 3.13). Fisher's Exact Testi sonucunda TPH-1 geni rs1800532 polimorfizmi için p değeri 0,940 ($p>0,05$) bulunmuş ve genotip özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.13. TPH-1 geni rs1800532 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri

Genotip						
	CC	%	CA	%	AA	%
İntihar Grubu	32	34	44	46,8	18	19,1
Kontrol Grubu	32	34,4	45	48,4	16	17,2

TPH-2 geni rs7305115 polimorfizmi A ve G aleli bulundurmaktadır. KASP analizleri sırasında uygun bağlanma gerçekleşmemiş olduğundan intihar olgularında 3 kişi, kontrol grubundan ise 5 kişi dahil edilememiştir. TPH-2 geni rs7305115 polimorfizmi için, intihar olgularında toplam 97 kişi 194 alelde, 76 A aleli (%39,1), 118 G aleli (%60,8) bulunmaktadır. Kontrol gruplarında toplam 95 kişi 190 alelde, 68 A aleli (%35,7), 122 G aleli (%64,2) bulunmaktadır (Çizelge 3.14). Fisher's Exact Testi sonucunda TPH-2 geni rs7305115 polimorfizmi için p değeri 0,4930 ($p>0,05$) bulunmuş ve alel özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.14. TPH-2 geni rs7305115 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri

Alel				
	G	%	A	%
İntihar Grubu	118	60,8	76	39,1
Kontrol Grubu	122	64,2	68	35,7

İntihar olgularında AA genotipi bulunan 13 (%13,4), GG genotipinde bulunan 34 (%35,1), GA genotipinde bulunan ise 50 kişi (%51,5) bulunmaktadır. Kontrol grubunda AA genotipi bulunan 14 kişi (%14,7), GG genotipi bulunan 41 kişi (%43,2), GA genotipi bulunan ise 40 kişi (%42,1) bulunmaktadır (Çizelge 3.15). Fisher's Exact Testisonucunda TPH-2 geni rs7305115 polimorfizmi için p değeri 0,410 ($p>0,05$) bulunmuş ve genotip özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.15. TPH-2 geni rs7305115 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri

Genotip						
	GG	%	GA	%	AA	%
İntihar Grubu	34	35,1	50	51,5	13	13,4
Kontrol Grubu	41	43,2	40	42,1	14	14,7

SLC6A4 geni rs6355 polimorfizmi C ve G aleli bulundurmaktadır. KASP analizleri sırasında uygun bağlanma gerçekleşmemiş olduğundan intihar olgularında 1 kişi, kontrol grubundan ise 5 kişi dahil edilmemiştir. SLC6A4 geni rs6355 polimorfizmi için, intihar olgularında toplam 99 kişi, 198 alelde, 197 C aleli (%99,4), 1 G aleli (%0,5) bulunmaktadır. Kontrol gruplarında toplam 95 kişi, 190 alelde, 189 C aleli (%99,4), 1 G aleli (%0,52) bulunmaktadır (Çizelge 3.16). Fisher's Exact Testi sonucunda SLC6A4 geni rs6355 polimorfizmi için p değeri 0,977 ($p>0,05$) bulunmuş ve alel özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.16. SLC6A4 geni rs6355 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri

Alel				
	G	%	C	%
İntihar Grubu	1	0,5	197	99,4
Kontrol Grubu	1	0,52	189	99,4

İntihar olgularında CC genotipi bulunan 98 (%99), GC genotipinde bulunan 1 kişi (%1), GG genotipinde bulunan ise hiç kimse bulunmamaktadır. Kontrol grubunda CC genotipi bulunan 94 kişi (%98,9), GC genotipi bulunan 1 kişi (%1,1), GG genotipi ise bulunmamaktadır (Çizelge 3.17). Fisher's Exact Testisonucunda SLC6A4 geni rs6355 polimorfizmi için p değeri 1,000 ($p>0,05$) bulunmuş ve genotip özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.17. SLC6A4 geni rs6355 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri

Genotip						
	GG	%	GC	%	CC	%
İntihar Grubu	-	-	1	1	98	99
Kontrol Grubu	-	-	1	1,1	94	98,9

TPH-2 geni rs1386494 polimorfizmin A ve G aleli bulundurmaktadır. KASP analizleri sırasında uygun primer bağlanması gerçekleşmemiş olduğundan intihar olgularında 12 kişi, kontrol grubundan ise 24 kişi dahil edilmemiştir. TPH-2 geni rs1386494 polimorfizmi için, intihar olgularında 88 kişide, toplam 176 alel, 16 A aleli (%9,1), 160 G aleli (%90,9) bulunmaktadır. Kontrol gruplarında 76 kişide toplam 152 alel, bu alellerde de 15 A aleli (%9,9), 137 G aleli (%90,1) bulunmaktadır (Çizelge 3.18). Fisher's Exact Testisonucunda TPH-2 geni rs1386494 polimorfizmi için p değeri 0,810 ($p>0,05$) bulunmuş ve alel özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.18. TPH-2 geni rs1386494 polimorfizminin alel sayı ve yüzdeleri

Alel				
	G	%	A	%
İntihar Grubu	160	90,9	16	9,1
Kontrol Grubu	137	90,1	15	9,9

İntihar olgularında AA genotipi bulunan 2 (%2,2), GA genotipinde bulunan 12 kişi (%13,6), GG genotipinde bulunan 74 kişi (%84) bulunmamaktadır. Kontrol grubunda AA genotipi bulunan 1 kişi (%1,3), GA genotipi bulunan 13 kişi (%17,1), GG genotipi ise 62 kişi (%81,6) bulunmamaktadır (Çizelge 3.19). Fisher's Exact Testisonucunda TPH-2 geni rs1386494 polimorfizmi için p değeri 0,806 ($p>0,05$) bulunmuş ve genotip özelliği bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.19. TPH-2 geni rs1386494 polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri

Genotip						
	GG	%	GA	%	AA	%
İntihar Grubu	74	84,1	12	13,6	2	2,3
Kontrol Grubu	62	81,6	13	17,1	1	1,3

İstatistiksel analizler sonucunda alel ve genotip sıklıklarına bakılmıştır (Çizelge 3.20).

Çizelge 3.20. İntihar ve kontrol grubundaki alel sıklıkları

TNP	Alel	İntihar	Kontrol	p değeri
1) rs1800532 TPH-1	C	108(%57,4)	109 (%58,6)	0,821
	A	80 (%42,6)	77 (%41,4)	
2) rs7305115 TPH-2	G	118 (%60,8)	122 (%64,2)	0,4930
	A	76 (%39,1)	68 (%35,7)	
3) rs6355 SLC6A4	G	1 (%0,5)	1 (%0,52)	0,977
	C	197 (%99,4)	189 (%99,4)	
4) rs1386494 TPH-2	A	16 (%9,1)	15 (%9,9)	0,810
	G	160 (%90,9)	137 (%90,1)	

SLC6A4, TPH-1 ve TPH-2 genlerine ait polimorfizmlerin Hardy-Weinberg dengesi analiz edilmiştir (Çizelge 2.21). Bu analize göre her üç gene ait dört polimorfizm için de intihar ve kontrol grubu Hardy-Weinberg dengesindedir ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 3.21. SLC6A4, TPH-1 ve TPH-2 genlerine ait polimorfizmlerin Hardy-Weinberg dengesi

TNP	Genotip	İntihar	İntihar HWE -p değeri	Kontrol	Kontrol HWE p değeri	p- değeri
1) rs1800532 TPH-1	CC	32 (34)	0.6796	32 (34,4)	0.9789	0,940
	CA	44 (46,8)		45 (48,4)		
	AA	18 (19,2)		16 (17,2)		
2) rs7305115 TPH-2	GG	34 (35,1)	0.4214	41 (43,2)	0.4135	0,410
	GA	50 (51,5)		40 (42,1)		
	AA	13 (13,4)		14 (14,7)		
3) rs6355 SLC6A4	GG	-		-		1,000
	GC	1 (1)		1 (1,1)		
	CC	98 (99)	0.9597	94 (98,9)	0.9588	
4) rs1386494 TPH-2	AA	2 (2,3)	0.1006	1 (1,3)	0.7375	0,806
	GA	12 (13,6)		13 (17,1)		
	GG	74 (84,1)		62 (81,6)		

4. TARTIŞMA

İntihar geçmişte olduğu gibi günümüzde de önemli bir konudur. Moleküler tekniklerin gelişmesi, genlerin hastalıklarla ilişkisini konu alan çalışmaları da arttırmıştır. İntihar davranışının sebepleri pek çok alanda araştırılmış olsa da genlerle bağlantısı moleküler tekniklerin gelişmesiyle son yıllarda ön plana çıkmıştır.

İntihar ve genetik kökeniyle ilgili literatürde yapılan pek çok çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmaların sonuçları henüz tek bir sonuca varamamıştır. İntiharın, atasoydan gelen genetik bir kökeni olduğunu savunan çalışma sonuçları olduğu gibi, genlerin intihar davranışıyla ilişkisini gösteremeyen çalışmalarda bulunmaktadır. Bu sonuçların farklılık göstermesi çalışmalarda ortak bir grup ve alt grup olmamasıdır. Çalışmalarda intihar düşüncesi bulunan, teşebbüsünde bulunan ve tamamlanmış intihar olguları karşılaştırıldığı gibi tek bir grup için erkek ve kadın karşılaştırılması, yaş dağılımı karşılaştırması da yapılmıştır. Bu grupların dışında çeşitli psikiyatrik hastalıklar seçilmiş ve bu hastalığa sahip intihar davranışı gösteren bireylerin genetik karşılaştırılması da yapılmıştır. Çalışmalardaki bu grup ve altgrup farklılıkları net bir araştırma sonucunun çıkmamasının en önemli nedenlerinden biri olmuştur.

Bu tez çalışmasında Ankara Adli Tıp Kurumu Grup Başkanlığı'nda rutin otopsi sırasında tamamlanmış intihar olgularından alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırılmak üzere üç gen; TPH-1, TPH-2, SLC6A4 ve bunlara ait dört TNP seçilmiştir. Çalışmada, literatürde yapılan çalışmaların grup özelliklerinden farklı olarak herhangi bir psikiyatrik tanısı konmamış, alkol ve madde bağımlılığı olmayan ve homojen bir etnik kökene sahip Türk toplumundaki tamamlanmış intihar olguları ve kontrol grupları seçilmiştir.

İntihar davranışının genetiği çalışmalarında TPH, SLC6A4 genleri daha çok üstünde durulan genlerdir. Bu genlerin üstünde durulmasına rağmen seçilen polimorfizmler farklılık göstermektedir. Türk toplumunda da yapılan nadir

alışmalar vardır. Bu çalışmalarda da TPH-1, TPH-2 ve SLC6A4 genleri ön plandadır. Türk toplumunda bu genlerin polimorfizmleri olarak 5-HTTLPR, intron 2 polimorfizmi, A218C (rs1800532) seçilmiştir. Bu çalışmada, hem genel literatürde hem de Türk toplumunda az ya da hiç çalışılmamış polimorfizmler olan rs1800532, rs1386494, rs6355 ve rs7305115 seçilmiştir.

Çalışmada seçilen polimorfizmlerin, intihar ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda risk faktörü olarak kabul edildiği veya edilemediği sonuçları ortaya çıkmıştır. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bu polimorfizmlerle ilgili de ortak bir sonuç bulunamamıştır. Örneğin; TPH-1 geni polimorfizmi olan rs1800532 (A218C), Pawlak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intihar teşebbüsünde bulunan erkek bireylerin kontrol grubuna göre CA genotipi frekansının yüksek olduğu görülmüş; AA genotipi frekansının ise kontrol grubunda yüksek olduğu görülmüştür (Pawlak ve ark., 2014). Galfavly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AA genotipi frekansı intihar davranışı gösteren bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Galfavly ve ark., 2009). Bu çalışmada ise bu gene ait rs1800532 polimorfizminin kontrol ve intihar olgularında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bu araştırmalara bakılacak olursa çalışmalarda ortak bir sonucun ortaya koyulamadığı görülmüş olur. Yapılan araştırma sonucundaki bu farklılıkların seçilen grupların farklı etnik kökende olması ve dahil edilen, edilmeyen özelliklerin farklı olması olabilir.

Literatürde az çalışılmış bir TPH-2 polimorfizmi olan rs1386494 ve G aleli arasında tamamlanmış intihar olgularında ilişki görülmüştür (Buttenschon ve ark., 2013). Wrzosek ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu polimorfizminin C aleli ile alkol bağımlılığı olan intihar vakalarında ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Wrzosenk ve ark., 2011). Bu sonuçların aksine bizim çalışmamızda rs1386494 polimorfizmi ile intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çin’de TPH-2 polimorfizmi olan rs7305115, intihar teşebbüsünden bulunan ağır depresyon hastalarının, intihar geçmişi olmayan ağır depresyon hastalarıyla alel ve genotip karşılaştırılması yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada alel frekanslarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. G aleli frekansının intihar teşebbüsünde bulunan

ağır depresyon hastalarında daha fazla olduğu ve kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür (Zhang ve ark., 2010). Türk toplumunda yapılan bu çalışmada ise alel frekanslarında intihar grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Türk toplumunda bu konu üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan bir çalışma da Türk toplumunda A218C polimorfizmi ile intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Mergen ve ark., 2006). Türk toplumunda yapılan başka bir çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak intihar teşebbüsünde bulunan olgular, tamamlanmış intihar olguları ve kontrol grubu olmak üzere üç grup seçilmiştir. Bu çalışmada serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi olan 5-HTTLPR ve intron 2'de bulunan VNTR polimorfizmi seçilmiştir. Yaptıkları çalışmada serotonin taşıyıcı gen polimorfizmleriyle intihar davranışı arasında ilişki bulunamamıştır (Akar ve ark., 2010). Bu çalışmamızın sonucunda Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İntihar davranışını temelini sadece tek bir alana bağlamak doğru değildir. Yapılan araştırmalar tek bir alana bağlı kalarak yapılmış olsa da aslında bu davranışın kompleks bir kökeni vardır. İntihar, sadece psikolojik sadece sosyolojik ya da genetik ifadeleri doğru bir tanımlama değildir. Literatür taramalarına bakılırsa bu alanların herbirinin ayrı ayrı bir etkisi vardır diyebiliriz ama asıl doğru tanımlama tüm bu alanların bir kompleks olarak intihar davranışını etkilediği, tamamen kökeni değil sadece birer risk faktörü olabilecekleridir. Araştırmalarda daha çok seçilen serotonerjik sistem, monoamin oksidaz ve adrenerjik sistem genlerinin bireylerin yaşamında etkili olduğu ve bazı hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Fakat bireylerin sosyoekonomik yaşantıları da onları etkilemektedir. Bu sebepten dolayı kişiyi saldırganlığa, intihara ya da psikiyatrik hastalıklara yatkınlığını tek bir faktör olarak ele alamayız. Genetik ve çevresel şartları bir arada incelemek daha iyi sonuçlar almamızı sağlayacaktır.

Çalışmalarda seçilen örneklem büyüklüğü de önemlidir. Seçilen örneklem sayısı araştırma sonucunun ne kadar genellenebileceği açısından önemlidir. İntihar

davranışının en çok görüldüğü ülkeler; Avrupa ülkeleri olduğu, intihar davranışının en az olduğu ülkelerin ise Latin Amerika, Müslüman ülkeleri ve Asya ülkelerinin bazıları olduğu görülmüştür. Birtakım dinsel faktörler bu davranışın toplumlarda az görülme nedenlerindendir. Ülkemizin de bir müslüman ülkesi olması ve inançlar doğrultusunda bu davranışın görülme oranının daha düşük olması seçtiğimiz örneklem sayısını etkilemiştir. Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da örneklem sayısı yeterince büyük değildir. Örneklem sayısı olarak 100 tamamlanmış intihar olgusu ve 100 sağlıklı kontrol grubu seçilmiştir. Bu sayı çalışmamızın bir ön çalışma niteliğinde yapıldığını ve daha sonradan yapılacak çalışmalarda Türk toplumuna genelleyebilecek büyüklükte örneklem sayısının geniş tutulması ile sonuçların genellenebilmesi açısından önemlidir.

İntihar çalışmalarında genellikle altgrup olarak belirli bir psikiyatrik rahatsızlık seçilmiştir. Bu altgruplar şizofreni, bipolar, alkol, madde bağımlılığı veya ağır depresyon olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda psikiyatrik tanı koyulmamış örnekler seçilmiştir. Olgularımızda bu sınırlamanın yapılmasının sebebi seçilen gen ve polimorfizmlerinin psikiyatrik hastalıklarla, alkol, madde bağımlılığıyla ya da ağır depresyonla olan ilişkisinin bizim hedefimiz olan genlerin intihar davranışına etkisini azaltmaktır. Olgularımızda dahil etmediğimiz özellikler arasında olan tanı koyulmamış psikiyatrik hastalıklar vardır. Bu bilgiler intihar olgularında rutin otopsi sırasında elde edilen bilgilerden, kontrol gruplarından ise örnek alımı sırasında kişilerin kendilerinden öğrenilmiştir. Çalışmamızın sınırlarından bir tanesi de kişilerin sadece tanı koyulmamış bir psikiyatrik hastalığının olup olmadığını bilebilmemizdir. Kişilerin henüz tanısı konulmamış ama altta yatan bir psikiyatrik hastalığının olup olmamasının bilinmemesi önemli bir sınırlamadır.

İntihar davranışı; intihar düşüncesi, intihara teşebbüs ve tamamlanmış intihar grupları olarak ele alınmaktadır. Çalışmalarda da bu ayırım kabul edilmiştir. Tüm bu grupların bir arada olduğu çalışma sayısı literatürde az sayıdadır. Bizim çalışmamızda da sadece tamamlanmış intihar grupları seçilmiştir. Bunun sebeplerinden biri, intihar teşebbüsünde bulunan bireylerin bu davranışı gerçek anlamda kendine zarar verme ve ölümü seçme davranışıyla yapıp yapmadığının

ayırımının zor olmasıdır. Bir diğer sebebi ise yapılan çalışmalarda daha çok intihar teşebbüsünde bulunan olguların grup olarak seçilmesi, tamamlanmış intihar olgularının grup olarak seçildiği çalışmaların az olmasıdır. Sonuçların genellenebilmesi için Türk toplumunda bu üç grubun bulunduğu bir çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalarda da gerçekten kendine zarar verme düşüncesiyle bu davranışa yönelen intihar teşebbüsü olgularının da içinde bulunduğu grubun seçilebilmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızın sınırlamalarından bir tanesi de bazı örneklerin nanodropla ölçülen DNA miktarının yeterli olması ve elektroforez jel görüntüsünün düzgün olmasına rağmen yapılan KASP deneyinde primerin ilgili bölgelere yeterince bağlanamamasından dolayı ışımların olmamasıdır. Bu durum, örneklerde araştırılan polimorfizmlerin değerlendirilmesinde güç kaybına neden olabileceğidir. KASP protokolüne göre az sayıda olan bu örneklerin tekrar deneyinin gerçekleştirilmesi uygun bulunmadığından bu örnekler tekrar çalışılmamış ve istatistik anlamda güç kaybına neden olmadığı görülmüştür.

Çalışmanın genotipleme aşamasında kullanılan KASP sistemi, yeni bir PZR teknolojisidir. Yapılan diğer çalışmalarda bu yöntem hiç kullanılmamıştır. KASP analizinde amplifikasyon, sıcak su banyosu prensibinde çalışan bir hydrocycle cihazında gerçekleşmektedir bu özelliği ile diğer PZR yöntemlerinden ayrılmaktadır. Çalışmalarda kullanılan diğer genotipleme sistemlerine göre bu yöntem hem daha az maliyetli hem de daha az zaman alan bir yöntemdir. Bu yöntemin bir diğer avantajı ise birden fazla TNP'nin aynı anda çalışılıyor olabilmesi ve bir siyah-beyaz platede 384 kişinin örneğinin koyuluyor olabilmesidir. Hydrocycle cihazının aynı anda dört plaka okuyabilen bir özelliğinin olması ise aynı anda birden fazla TNP çalışılması için avantaj sağlamıştır.

Çalışmamız Türk toplumunda intiharla ilgili nadir çalışmalardandır. İntihar davranışının genetik kökeniyle ilgili ve aday genlerin tespiti ile ilgili daha sonradan yapılacak çalışmalar için bir ön çalışma niteliğindedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

TPH-2, TPH geninin beyin bölgelerinde bulunan baskın olan formudur. Çalışmamızda rutin otopsi sırasında ve donörlerin kan bağışı sırasında alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Yapmış olduğumuz araştırmanın yanı sıra, tamamlanmış intihar olgularının belirlenmiş beyin bölgelerinden alınan örneklerden RNA/protein ifade (ekspresyon) analizinin yapılabilmiş olması bu gen açısından daha farklı sonuçlar almamızı sağlayabilirdi.

İntihar davranışlarında en çok seçilen genler serotonerjik sistem genleridir. Yaklaşık 60 yıl önce keşfedilen serotoninin fazla ya da eksik olması kişilerin davranışlarını etkilediği araştırmalarda ortaya koyulmuştur. Bu sebepten dolayı serotonin sentezi yapımı ve yıkımı yollarında görev alan genlerin polimorfizmleri önem arz etmektedir. Diğer sistemleri tek tek ele alıp tamamen genetik açıdan intiharla ilişkisini ortaya koymak yerine bir kompleks olarak araştırılması gerektiği gibi serotonerjik sistem içerisinde de tek tek belirli genlerin polimorfizmlerini çalışmak yerine bir kompleks olarak etkileyebildiğini düşünüp böyle bir çalışma da yapılması gerekmektedir.

Ön çalışma niteliğinde 200 olgu kullanılarak yapılan tez araştırmamız, daha sonradan yapılacak çalışmalarda Türk toplumuna genelleyebilecek büyüklükte örneklem sayısının geniş tutulması ile sonuçların genellenebilmesi açısından önemlidir. Çalışma, Türkiye'de intihar davranışının genetik bir kökeni olması hipoteziyle yapılan nadir çalışmalardandır.

ÖZET

SLC6A4, TPH-1, TPH-2 Genlerine Ait Polimorfik Varyantların Tamamlanmış İntihar Olgularında Araştırılması

İntihar dünyada büyük bir sağlık problemidir. Araştırmalar intihar davranışının psikiyatrik, sosyolojik, ekonomik, biyolojik nedenleri olduğunu göstermektedir. Bu tez projesinde, intihar davranışı ile genetik yapı arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalar serotonerjik sistemin kişilerin davranışlarını etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, serotonin yapımı ve yıkımı yollarında önemli görevleri olan TPH-1, TPH-2 ve SLC6A4 genlerine ait rs1800532, rs7305115, rs6355, rs1386494 polimorfik varyantlar araştırılmak üzere seçilmiştir. Çalışmaya 100 tamamlanmış intihar olgusu ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. İntihar ve kontrol gruplarının yaş (18-65) ve cinsiyet dağılımı benzer seçilmiştir. Örneklem seçiminde depresyon dışında psikiyatrik hastalık öyküsü, şizofreni, bipolar duygu durum bozukluğu, mental retardasyon, kronik hastalık öyküsü, madde ve alkol bağımlılığı olmamasına dikkat edilmiştir. Kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra TPH-1, TPH-2, SLC6A4, genlerine ait rs6355, rs1800532, rs7305115 ve rs1386494 polimorfik varyantlar Rekabetçi Alele Özgü PZR (KASP PCR-Kompetitive Allele Specific PCR) yöntemi ile araştırılmıştır. İntihar grubu ve kontrol grubu bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sonuçlarımız, rs1800532, rs7305115, rs6355 ve rs1386494 polimorfik varyantların genotip ve bireysel alel frekanslarında iki grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak, tamamlanmış intihar olguları ile TPH-1, TPH-2, SLC6A4 gen polimorfizmleri arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Anahtar Sözcükler: İntihar, polimorfizm, KASP, TPH, SLC6A4

SUMMARY

INVESTIGATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF SLC6A4, TPH-1, TPH-2 GENES IN COMPLETED SUICIDE

Suicide is a big health problem in the world. Studies have shown that suicidal behavior has psychiatric, sociological, economic and biological causes. In this thesis project, possible relationship between suicidal behavior and genetic structure was analyzed. Studies in the literature have shown that serotonergic system affects the behaviors of people. Hence, polymorphic variants of rs1800532, rs7305115, rs6355, rs1386494 regarding TPH-1, TPH-2 and SLC6A4 genes having important roles in serotonin production and degradation pathways were selected for analysis. 100 completed suicide samples and 100 healthy control samples were included in this study. Age (18-65) and the gender distribution were selected to be similar in suicide and control groups. Absence of psychiatric disorder history other than depression, schizophrenia, bipolar mood disorder, mental retardation, chronic illness, drug and alcohol addiction were noted in sample selection. DNA isolation was made from blood samples and then polymorphic variants, rs6355, rs1800532, rs7305115, rs1386494, of TPH-1, TPH-2, SLC6A4, genes were analyzed by KASP (Competitive Allele Specific PCR) method. No significant difference in gender and age distribution was observed between suicide and control groups. Our results showed that genotype and individual allele frequencies of polymorphic variants (rs1800532, rs7305115, rs6355, rs1386494) were not significantly different in two groups. In conclusion, no association between TPH-1, TPH-2, SLC6A4 gene polymorphisms was observed in completed suicide samples.

Keywords: Suicide, polymorphism, KASP, TPH, SLC6A4

KAYNAKLAR

- AKAR, T., SAYIN, A., BAKKALOĞLU, Z., ÇUBUK KAYA, D., KÜÇÜKYILDIRIM, S., DEMİREL, B., CANDANSARAY, S., ÖZSOY, E.D., MERGEN, H. (2010). Investigation of serotonin transporter gene promoter (5HTTLPR) and intron 2 (variable number of tandem repeats) polymorphisms with suicidal behavior in a turkish population. *Dna and Cell Biology*. **8**: 429-434
- ARANGO, V., HUANG, Y., UNDERWOOD, M.D., MANN, J.J. (2003). Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *Journal of Psychiatric Research*. **37**: 375-386.
- BAUD, P., PERROUD, N., COURTET, N., JAUSSENT, I., RELECOM, C., JOLLANT, F., MALAFOSSE, A. (2009). Modulation of anger control in suicide attempters by TPH-1. *Genes, Brain and Behavior*. **8**: 97-100.
- BOLDRINI, M., UNDERWOOD D.M., KASSIR, A.S., BAKALIAN, J.M., PACIDI, FG., SORBI, S. (2001). Increased tryptofan hydroxylase concentration in the brainstem raphe nuclei of depressed suicide victims compared to controls. *National Organization of Nurse Practitioner 40th Annual Meeting*.
- BONDY, B., BUETTNER, A., ZILL, P. (2006). Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*. **11**: 336-351.
- BORTOLATO, M., PIVAC, N., MUCK SELER, D., NICOLAC PERKOVIC, M., PESSIA, M., DI GIOVANNI, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*. **236**: 160-185.
- BOZINA, N., JAVANOVIC, N., PODLESEK, A., KUZMAN, R.M., SLIJEPCEVIC, M.K., ROGULJIC, A., DIMITROVIC, A., BOZINA, T., LOVRIC, J., LJUBIC, H., MEDVED, V. (2012). Suicide ideators and

attempters with schizophrenia- The role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR intron 2 variants. *Journal Psychiatry*. **46**: 767-773

BUTTENSCHON, H.N., FLINT, T.J., FOLDAGER, L., QIN, P., CHRISTOFFERSEN, S., HANSEN, N.F., KRISTENSEN, I.B., MORTENSEN, P.B., BORGLUM, A.D., MORS, O. (2013). An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *Journal of Affective Disorders*. **148**: 291-298.

DE LUCA, V., STRAUSS, J., KENEDDY J.L. (2008). Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behavior. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. **32**: 197-203

DEVİRİM, A.K., KAYA, N. (2004). Genetik polimorfizm ve mikrosatelitler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. **10(2)**: 215-200

EROĞLU, A., YÜKSEL, B., ERGÜDER, B.İ., KAYAALTI, Z., RÜSTEMOĞLU, A. (2014). Importance of X-STR analysis in forensic science. *Journal For Medicine*. **29(3)**: 187-94

GALFALVY, H., HUANG, Y., OQUENDO M.A., CURRIER, D., MANN J.J. (2009). Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *Journal of Affective Disorders*. **115**: 331-338.

GAYSINA, D., ZAINULLINA, A., GABDULHAKOV, R., KHUSNUTDINOVA, E. (2006). The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russia suicide attempters. *Neuropsychobiology*. **54**: 70-74.

GENECARDS, HUMAN GENE DATABASE. <http://www.genecards.org/>

GLOWINSKI, A.L., BUCHOLZ, K.K., NELSON, E.C., FU, Q., MADDEN, P.A., REICH, W., HEATH, A.C. (2001). Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. **40(11)**: 1300-7

- GONZALEZ-CASTRO, T.B., JUAREZ-ROJOP, I., LOPEZ-NARVAEZ, M.L., TOVILLA-ZARATE, C.A. (2014). Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphism with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. **14**: 196.
- HU, X.Z., LIPSKY, R.H., ZHU, G.S., AKHTAR, L.A., TAUBMAN, J., GREENBERG, B.D., XU, K., ARNOLD, P.D., RICHTER, M.A., KENNEDY, J.L., MURPHY, D.L., GOLDMAN, D. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American Journal Human Genetic*. **78**: 815-826
- LGC. KASP genotyping chemistry-User guide and manual. (2013). Eriřim: <http://www.lgcgroup.com/LGCGroup/media/PDFs/Products/Genotyping/KASP-genotyping-chemistry-User-guide.pdf>.
- MANN, J.J. (1998). The neurobiology of suicide. *Nature Medicine*. **4**: 25-30
- MC GUFFIN, P., MARUSIC, A., FARMER, A. (2001). What can psychiatric genetics offer suicidology?. *Crisis*. **22**: 61-65
- MERGEN, H., DEMİREL, B., AKAR, T., řENOL E. (2006). Lack of association between the serotonin transporter and tryptofan hydroxylase gene polymorphism and completed suicide. *Psychiatric Genetics*. **16**: 53
- ÖZALP, E. (2009). İntihar davranışının genetiği. *Türk Psikiyatri Derneği*. **20(1)**: 85-93.
- ÖZDAğ, H., CUMAOğULLARI Ö. (2015). Kasp deney protokolü.
- ÖZTAş, B. (1993). Beyin serotoninini ve fizyolojik fonksiyonlar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. **3**: 1-2.
- PAWLAK, J., DMITRZAK-WEGLARZ, M., SKIBINSKA, M., SZCZEPANKIEWICZ, A., LESZCZYNSKA-RODZIEWICZ, A., PIOTR, C., ZAREMBA, D., HAUSER, J., MACIUKIEWICZ, M. (2014). Association

between suicidal behavior and genes of serotonergic system confirmed in men with affective disorders. *Journal of Medical Science* 1 (83).

PERKOVIC, M.N., STRAC, S.D., ERJAVEC, N.G., UZUN, S., PODOBNIK, J., KOZUMPLIK, O., VLATKOVIC, S., PIVAC N. (2016). Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 69 131-146

ROY, A., SEGAL, N.L., CENTERWALL B.S., ROBINETTE, C. D. (1991). Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*. **48(1)**: 29-32

ROY, A., SEGAL, N.L., SARCHIAPONE, M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *American Journal Psychiatry*. **152**: 1075-1076

ROY, A., SEGAL, N.L. (2001). Suicidal behavior in twins: a replication. *Journal Affect Disorder*. **66(1)**: 71-4

SAETRE, P., LUNDMARK, P., WANG, A., HANSEN, T., RASMUSSEN, H.B., DJUROVIC, S., MELLE, I., ANDREASSEN, O.A., WERGE, T., AGARTZ, I., HALL, H. TERENIUS, L., JONSSON, E.G. (2009). The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: A multi-centre case-control study and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics part B*.

SCHILD, A.H.E., PIETSCHNIG, J., TRAN, U.S., VORACEK, M. (2013). Genetic association studies between SNPs and suicidal behavior: A meta-analytical field synopsis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. **46**: 36-42.

SHI YY, He L. SHEsis. (2005). A powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res*. 15(2):97-8.

STATHAM, D.J., HEATH, A.C., MADDEN, P.A., BUCHOLZ, L., DINWIDDIE, S H., SLUTSKE, W.S., DUNNE, M.P., MARTIN, N.G. (1998). Suicidal

behavior: an epidemiological and genetic study. *Psychological Medicine*. **28(4)**: 839-55

TOVILLA-ZARATE, C.A., GONZALEZ-CASTRO, T.B., JUAREZ-ROJOP, I., GARCIA S.P., VELAZQUEZ-SANCHEZ, M.P., VILLAR-SOTO, M., GENIS, A., NICOLINI, H., LOPEZ-NARVAEZ, M.L., JIMENEZ-SANTOS, M.A. (2014). Study on genes of serotonergic system and suicidal behavior: protocol for a case-control study in Mexican population. *BMC Psychiatry*. **14**: 29.

TSAI, S., HONG, C., LIOU, Y. (2011). Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research.

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. **35**: 809-817.

TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU. (2016). sayı: 21516.

UNDERWOOD, M.D., KHAIBULINA A.A., ELLIS, S.P., MORAN, A., RICE, P M., MANN, J.J. (1999). Morphometry of the dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in suicide victims. *Biological Psychiatry*. **46**: 473-83

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2016).

WIGGINS, R.C., GREGORY, F., ENNA S.J. (1984). Undernutrition and the development of brain neurotransmitter systems. *Life Science*. **35**: 2085-2094

WRZOSSENK, M., LUKASZKIEWICZ, J., WRZOSEK, M., SERAFIN, P., JAKUBCZYK, A., KLIMKIEWICZ, A., MATSUMOTO, H., BROWER, K.J., WOJNAR, M. (2011). Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: A preliminary report. *Psychiatry Research*. **190**: 149-151

YÜKSEL, N. (2001). İntiharın biyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. **2**: 5-15

ZALSMAN, G., HUANG, Y.Y., OQUENDO, M.A., BURKE, A.K., HU, X.Z., BRENT, D A., ELLIS, S.P., GOLDMAN, D., MANN, J.J. (2006).

Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal Psychiatry*. **163**: 1588-1593

ZHANG, Y., ZHANG, C., YUAN, G., YAO, J., CHENG, Z., LIU, C., LIU, Q., WAN, G., SHI, G., CHENG, Y., LING, Y., LI, K. (2010). Effect of tryptophan hydroxylase-2 rs7305115 SNP on suicide attempts risk in major depression. *Behavioral and Brain Function*. **6**: 49.



EKLER

Ek-1. Adli Tıp Krumu Onayı

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

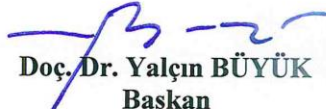
Sayı : 21589509/ 694
Konu: Bilimsel Çalışma

06/08/2015

Sayın, Duygu YAVUZ

“SCL6A4, TPH-1, TPH-2 Genlerine alt Polimorfik Varyantların Tamamlanmış İntihar Olgularında Araştırılması.” isimli tez öneriniz, 06/08/2015 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş olup, çalışmanın gerektirdiği tüm masrafların araştırmacılar tarafından karşılanması koşulu ile kabul edilmiştir.

Bilginize rica ederim.


Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK
Başkan

Ek-2. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SCL6A4, TPH-1, TPH-2 genlerine ait poliformik varyantların tamamlanmış intihar olgularında araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Lale ŞATIROĞLU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Patoloji ve Hücre Biyolojisi			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Vaka-Kontrol, Laboratuvar Araştırması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî

ASLI GİRİDİ



Scanned by CamScanner

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SCL6A4, TPH-1, TPH-2 genlerine ait poliformik varyantların tamamlanmış intihar olgularında araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:09-387-15	Tarih: 25 Mayıs 2015		
	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			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyı Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Melli
Prof.Dr. Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurdaydin
Prof.Dr. Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Gürel
Prof.Dr. Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Ozcelikay
Prof.Dr. Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Atbasoglu
Prof.Dr. Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Ozturk
Prof.Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Sivri
Prof.Dr. Zariye ŞENOC AK	Hukuk	A.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Senocak
Prof.Dr. Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Çakir
Doç.Dr. A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Soylu
Doç.Dr. Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Oztuna
Doç.Dr. Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Toprak
Yrd. Doç.Dr. Nuket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Kutlay
Uz. Dr. Önder ILGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Ilgili
Müh. SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Sutay

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

Scanned by CamScanner

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer unvanı ile her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-3. Serpil Akdağ Kan Merkezi İzin Belgesi



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hastaneler Başhekimliği
İbnü Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Hastane Müdürlüğü, Yazı İşleri Birimi



Sayı : 96487027-622.03/9191

03.04.2015

Konu : Tez için kan merkezinden örnek alım talebi hk.

Sayın Naciye Lale Şatıroğlu TUFAN
Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlgi : 20.03.2015 tarihli yazınız.

"SCL6A4,TPH-1, TPH-2 genlerine ait polimorfik varyanların tamamlanmış intihar olgularında araştırma" başlıklı yüksek lisans tez çalışmanız için kan merkezine gelen donörlerden gönüllü olur formunu imzalatarak kan örneği almanız uygun görülmüştür.

Bilgilerinize sunulur.

Prof.Dr. Ayşe Adile KÜÇÜKDEVECİ
Başhekim

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Hacettepe Mah.Talatpaşa Bulvarı No:48/50 Sıhhiye Altında /ANKARA
Telefon No:(312)508 23 55 Belgeçer No:(312)508 23 55
e-posta: yaziisl@medicine.ankara.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için:
A.KOÇ
Memur

Ek-4. Biyoteknoloji Enstitüsü İzin Belgesi



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 24304687-755.02.01[755.02.01]/306

02.03.2015

Konu : İzin ve Onay İşleri

Sayın Prof. Dr. Naciye Lale Şatıroğlu TUFANA

İLGİ: 20.02.2015 tarihli yazınız.

Enstitümüz bünyesinde bulunan KASP analiz sisteminin "SCL6A4, TPH-1, TPH-2 genlerine ait polimorfik varyantların tamamlanmış intihar olgularında araştırılması" başlıklı projeniz kapsamında kullanmanız Enstitümüzce uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr AYKUT ÖZKUL
MÜDÜR

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Biyoteknoloji Merkez Laboratuvarı Ankara Üniversitesi Tandoğan Yerleşkesi 06110 Beşevler/ ANKARA
Telefon No: 0312 222 58 72 Belge Geçer No: 0312 222 58 72
e-posta: biotek@ankara.edu.tr internet adresi: www.biotek.ankara.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için:
M.ALİTÜNER
Teknisyen

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Duygu

Soyadı: Yavuz

Doğum Yeri ve Tarihi: Zonguldak, 24.10.1989

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Bekar

Askerlik Durumu: -

İletişim Adresi ve Telefon: Konutkent 2 B/E Blok D girişi No:1 Çayyolu/ANKARA
(0312) 240 52 04

II- Eğitim

2013-2016: Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Adli Biyoloji Yüksek Lisans

2008-2013: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

2003-2007: 75. Yıl Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)

1995-2007: Avni Akyol İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce

III- Ünvanlar

2008: Biyolog

IV- Mesleki Deneyim

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

-Seroloji laboratuvarı stajı

-Bakteriyoloji laboratuvarı stajı

-Tüberküloz laboratuvarı stajı

-Parazitoloji laboratuvarı stajı

Gazi Üniversitesi Hastanesi

-Tüp bebek laboratuvarı stajı

Ankara Anadolu Lisesi

-Pedagojik formasyon stajı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Adli Bilimciler Derneği

VI- Bilimsel Etkinlikler

Seminer ve Dersler

- Hacettepe Üniversitesi, Evrim Kongresi'nde "**Moleküler Saat**" adlı sunumu yaptım.
- Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü'nde "**Suçluluğun Biyolojik Kökenleri**" adlı semineri verdim.
- Ankara Anadolu Lisesi'nde "**Adli Entomoloji**" konulu seminer verdim.
- Ankara Anadolu Lisesi'nde "**Kan ve Kan Transfüzyonu**" konulu dersi verdim.
- Adli Hemşirelik Kursu, "**Cinsel Saldırılarda Biyolojik Deliller**" adlı dersi verdim.

Projeler

- "Çocukluk çağı ALL hastalarının idame tedavisinde kullanılan merkaptopürin farmakogenetiği ve ilaç dozları arasındaki ilişkinin belirlenmesi" konulu lisansüstü doktora tez projesinde yardımcı olarak görev aldım. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD - Çocuk Genetik Laboratuvarı
- "Postmortem İnterval tayininde hücre dışı serbest DNA ve HMGB1'in rolü" konulu lisansüstü doktora tez projesinde yardımcı olarak görev aldım. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD
- "SLC6A4, TPH-1, TPH-2 genlerine ait polimorfik varyantların tamamlanmış intihar olgularında araştırılması" konulu tez projemi tamamladım.

VII- Diğer Bilgiler

Kongreler

- Ankara Üniversitesi, 1. Adli Psikoloji Kongresi, ANKARA
- Ankara Üniversitesi, 2. Ulusal Felaket Kurbanlarının Kimliklendirilmesi Kongresi, ANKARA
- Ankara Üniversitesi, Uluslararası Adli Genetik ve Biyoloji Kongresi, ANKARA
- Ankara Üniversitesi, Uluslararası Adli Toksikoloji Kongresi, ANKARA
- Ankara Üniversitesi, Adli Psikoloji Kongresi, AYDIN
- 2. Sağlık Hukuku Kongresi, GAZİANTEP
- Ayaş Adli Bilimler Sempozyumu, ANKARA
- Anadolu Adli Bilimler Kongresi, BAYBURT
- Tıp Hukuku Kongresi, KASTAMONU

- Adli Bilimler Sempozyumu, Hacettepe Üniversitesi, ANKARA
- Divriği Adli Bilimler Günleri, SİVAS

Organizasyonuna Katıldığım Kongre ve Seminerler

- Mobil Dünyada Çocuk ve Gençlerin Güvenliği Sempozyumu
- Ankara Üniversitesi, Uluslararası Adli Toksikoloji Kongresi, ANKARA

Posterler

- 1- " Güvenli Kan Transfüzyonu" Uluslararası 1. Adli Genetik ve Biyoloji Kongresi, ANKARA
- 2- "Entomotoksikoloji", Uluslararası Adli Toksikoloji Kongresi, ANKARA
- 3- "Organ ve Doku Naklinde Ortaya Çıkan Sorunlar", 2. Sağlık Hukuku Kongresi, GAZİANTEP

Eğitim Programı Haricinde Kurslar

- Hacettepe Üniversitesi ileri salsa grubu
- Karadenizliler Derneği, horon kursu