



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**MONOAMİN OKSİDAZ A (MAOA) RS1465108
POLİMORFİZMİ İÇİN PCR-RFLP YÖNTEMİ
OPTİMİZASYONU VE BU POLİMORFİZMİN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA AGRESYONA ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Sariye Aybüke YILDIRIM

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MONOAMİN OKSİDAZ A (MAOA) RS1465108
POLİMORFİZMİ İÇİN PCR-RFLP YÖNTEMİ
OPTİMİZASYONU VE BU POLİMORFİZMİN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA AGRESYONA ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Sariye Aybüke YILDIRIM

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

ANKARA

2023

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Monoamin Oksidaz A (MAOA) rs1465108 Polimorfizmi için PCR-RFLP Yöntemi Optimizasyonu ve Bu Polimorfizmin Şizofreni Hastalarında Agresyona Etkisinin Belirlenmesi**” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sariye Aybüke YILDIRIM

Tarih: .../.../2023

İmza:

KABUL VE ONAY

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

Sariye Aybüke YILDIRIM tarafından hazırlanan

“Monoamin Oksidaz A (MAO-A) rs1465108 Polimorfizmi için PCR-RFLP Yöntemi

Optimizasyonu ve Bu Polimorfizmin Şizofreni Hastalarında Agresyona Etkisinin

Belirlenmesi ” adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

14.06.2023

Prof.Dr. H.Sinan S ZEN
Ankara  . Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Dilek AKYÜZLÜ
Ankara  . Adli Bilimler Enstitüsü
 ye

Dr.  r. yesi Selin ÖZKAN KOTİLO LU
Kırşehir Ahi Evran  .Fen-Edebiyat.Fakültesi.
 ye

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

Prof.Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Şizofreni	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.2. Şizofrenide Risk Faktörleri	5
1.2.1. Çevresel Faktörler	5
1.2.2. Genetik Faktörler	7
1.2.3. Gen ve Çevre Etkileşimi	8
1.2.4. Nörotransmitterler	9
1.2.4.1. Dopamin	10
1.2.4.2. Serotonin	13
1.2.4.3. Glutamat	14
1.2.4.4. GABA	21
1.3. Şizofreninin Adli Boyutu	22
1.4. Şizofrenide Agresyon ile İlişkili Genler	23
1.5. Monoamin Oksidaz A (MAOA) Geni	25
1.5.1 MAOA Geni	25
1.5.2. MAOA Gen Varyasyonları ve Agresyona Etkileri	28
1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) Yöntemi	30
1.6.1. Tanım	30
1.6.2. PCR Bileşenleri ve Aşamaları	31
1.6.3. PCR Optimizasyonu	33
1.7. Amaç	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
2.3. Çalışma Grubu	38
2.4. Çalışmada Kullanılan Ölçekler	39
2.4.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği	39
2.4.2. Barratt Dürtüsellik Ölçeği	39
2.4.3. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	40
2.4.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	40
2.4.5. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	40

2.4.6. İntihar Olasılığı Ölçeği	41
2.5. Numunelerin Toplanması	41
2.6. Sıvı Kan Numunelerinden Genomik DNA İzolasyonu	41
2.7. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi	42
2.8. MAOA rs1465108 Polimorfizminin Primer Tasarımı	43
2.9. MAOA rs1465108 Polimorfizmini İçeren Gen Bölgesinin Çoğaltılmasında Kullanılan PCR Yönteminin Optimizasyonu	44
2.10. MAOA rs1465108 Polimorfizmini İçeren Gen Bölgesinin Çoğaltılmasında Kullanılan PCR Yöntemi	50
2.11. MAOA Gen Bölgesine Ait PCR Ürünlerinin <i>HhaI</i> Enzimi ile Kesimi ve Genotiplendirilmesi	52
2.11.1. PCR Ürünlerinin <i>HhaI</i> Enzimi ile Kesimi	52
2.11.2. Kesim Ürünlerinin Genotiplendirilmesi	53
2.12. İstatistiksel Analiz	54
3. BULGULAR	55
3.1. PCR-RFLP Yöntemi Optimizasyonunun Sekans Analizi	55
3.2. Bireylerin Sosyodemografik Değerlendirmeleri	56
3.3. Bireylerin MAOA rs1465108 Polimorfizmi Analiz Sonuçları	58
3.4. Bireylere Uygulanan Ölçeklerin Genotiplere Göre Analizi	59
3.4.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği	60
3.4.2. İntihar Olasılığı Ölçeği	62
3.4.3. Barratt Dürtüsellik Ölçeği	64
3.4.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	66
3.4.5. Kullanılan Ölçeklerin Korelasyon Analizleri	68
4. TARTIŞMA	71
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84
EKLER	93
Ek-1: Etik Kurul Onayı	93
Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu	94
Ek-3: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği	95
Ek-4: Barratt Dürtüsellik Ölçeği	97
Ek-5: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	98
Ek-6: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	100
Ek-7: Çocukluk Çağı Travma Ölçeği	102
Ek-8: İntihar Olasılığı Ölçeği	106

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, Monoamin oksidaz A (MAOA) rs1465108 polimorfizmini genotiplendirmek amacıyla bir Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi optimize edilmiş ve bu polimorfizmin şizofreni hastalarında agresyona etkisi ilk defa araştırılmıştır. Agresyon seviyeleri Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Agresyona etki edebilecek intihar olasılığı, dürtüsellik ve çocukluk çağı travması gibi diğer faktörler de sırasıyla İntihar Olasılığı Ölçeği, Barratt Dürtüsellik Ölçeği ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, MAOA rs1465108 polimorfizminin bu ölçek puanlarına etkisi de araştırılmıştır.

Bu çalışmanın hayata geçirilmesinde, değerli bilgilerini ve tecrübesini benimle paylaşan, kıymetli zamanını ayırıp ilgiyle, sabırla ve tükenmez bir anlayışla sorularımı yanıtlayan, hep daha ileri gidebilmem için yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ'ye, her zaman desteğini göstererek beni cesaretlendiren ve daha iyisini yapabileceğime inandıran sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU'na, örnek toplama aşamasındaki büyük yardımları için Prof. Dr. Bora BAŞKAK ve ekibine, çalışmam süresince yardımlarını asla esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Merve AK, Irmak DAL, Mukaddes Asena YILDIRIM ve Rabia YURDAKUL'a, aldığım her kararı destekleyen, sevgiyle ve emekle beni büyütüp bu günlere getiren anneme ve ağabeyime içtenlikle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HIAA	5-hidroksiindoleasetik Asit
5-HIAL	5-hidroksi-3-indol asetaldehit
5-HT	5-hidroksitriptamin/ Serotonin
5-HTT	Serotonin Taşıyıcı
aa	Amino asit
ALDH	Aldehit Dehidrogenaz
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
bç	Baz çifti
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CNV	Kopya Sayısı Varyantı
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
CPRS	Connors Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
DA	Dopamin
DAT	Dopamin Taşıyıcı
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksिनुकлеотитфосфат
DOMA	3,4 dihidroksi mandelik asit

DOPAC	3,4-dihidroksifenilasetik asit
DOPAL	3,4-dihidroksifenil asetaldehit
DOPGAL	3,4-dihidroksifenil glikolaldehit
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GAT	GABA Taşıyıcı
GLU	Glutamat
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HVA	Homovanilik asit
LD	Bağlantı Dengesizliği
LSD	Liserjik Asit Dietilamid
MAO	Monoamin Oksidaz
MAOA	Monoamin Oksidaz A
MgCl ₂	Magnezyum Klorür
MMP-9	Metallopeptidaz-9
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NE	Norepinefrin
NH ₃	Amonyak

NMDA	N-metil-D-aspartat
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi
SANS	Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SAPS	Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SERT	Serotonin Taşıyıcı
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TBE	Tris Borat EDTA
VNTR	Değişken Sayılı Ardışık Tekrarlar
VTA	Ventral Tegmental Alan

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Genel toplum ve şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni görülme oranları	7
Şekil 1.2. Dopaminerjik yollar	11
Şekil 1.3. Önemli beş glutamat yolağı	15
Şekil 1.4. Pozitif semptomlarda NMDA Reseptör Hipofonksiyon Hipotezi	17
Şekil 1.5. Negatif semptomlarda normal GLU-GABA-GLU-GABA-DA nöronal devre (A) ve NMDA Reseptörü Hipofonksiyonu Hipotezi (B)	19
Şekil 1.6. Monoaminlerin aldehitlerine MAO enzimleri ile katalize edilme reaksiyonu	26
Şekil 1.7. Serotonin ve dopaminin sinapslarda işlenmesi	27
Şekil 1.8. MAOA gen yapısının şematik gösterimi	30
Şekil 2.1. İlk denemede elde edilen PCR ürünleri	46
Şekil 2.2. İkinci denemede elde edilen PCR ürünleri	47
Şekil 2.3. Üçüncü denemede elde edilen PCR ürünleri	48
Şekil 2.4. Dördüncü denemede elde edilen PCR ürünleri	49
Şekil 2.5. Son denemede elde edilen PCR ürünleri	50
Şekil 2.6. Örneklerden elde edilen PCR ürünleri	52
Şekil 2.7. MAOA rs1465108 polimorfizminin 684 bp uzunluğundaki PCR ürününün, <i>HhaI</i> restriksiyon enzimi ile kesimi	53
Şekil 2.8. <i>HhaI</i> restriksiyon enzimi ile yapılan kesimi sonucunda 684 bp'lik PCR ürününden elde edilen oligonükleotid bantları	53
Şekil 3.1. Sekans analiz sonuçları	56

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Şizofrenide çevresel risk faktörleri	6
Çizelge 2.1.	MAOA geninde rs1465108'i içeren gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan primerler	44
Çizelge 2.2.	Kullanılan sabit PCR koşulları	44
Çizelge 2.3.	dNTP titrasyonu için kullanılan bileşenlerin miktarları	45
Çizelge 2.4.	MgCl ₂ titrasyonu için PCR bileşenleri	46
Çizelge 2.5.	TaqDNA polimeraz titrasyonu için PCR bileşenleri	47
Çizelge 2.6.	Dördüncü adımda gerçekleştirilen primer titrasyonu için PCR bileşenleri	48
Çizelge 2.7.	Primer ve DNA birlikte titrasyonu için PCR bileşenleri	49
Çizelge 2.8.	PCR bileşenleri ve miktarları	51
Çizelge 2.9.	PCR aşamaları	51
Çizelge 2.10.	MAOA rs1465108 polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enzimi, gerekli koşullar ve kesim ürünlerinin uzunlukları.	52
Çizelge 3.1.	Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik bilgileri	57
Çizelge 3.2.	MAOA rs1465108 polimorfizminin genotip frekansları	59
Çizelge 3.3.	Kadınlarda genetik varyantlar için hesaplanan Hardy-Weinberg dengesi	59
Çizelge 3.4.	MAOA rs1465108 genotipleri ile Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği arasındaki ilişki	61
Çizelge 3.5.	MAOA rs1465108 genotipleri ile İntihar Olasılığı Ölçeği arasındaki ilişki	63
Çizelge 3.6.	MAOA rs1465108 genotipleri ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği arasındaki ilişki	65
Çizelge 3.7.	MAOA rs1465108 genotipleri ile Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği (ÇÇTÖ) arasındaki ilişki	67
Çizelge 3.8.	Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği alt boyutları puanlarının kendi içinde korelasyonu	68

Çizelge 3.9. İntihar Olasılığı Ölçeği alt boyutları puanlarının korelasyon analizi	69
Çizelge 3.10. Barratt Dürtüsellik Ölçeği alt boyutları puanlarının kendi içinde ve toplam ölçek puanı ile korelasyonu	69
Çizelge 3.11. Kullanılan ölçeklerin toplam puanlarının korelasyon analizi	70



1. GİRİŞ

Şizofreni genellikle ergenlik ve erken erişkinlik döneminde açıkça ortaya çıkan bir psikolojik hastalıktır (Mäki ve ark., 2005). Toplumdan topluma farklılık göstermekle birlikte ortalama olarak toplumlarda görülme oranı %1 olarak belirlenmiştir (Schultz ve ark., 2007 ve Mäki ve ark.,2005). Erkeklerde psikozun ortaya çıkış yaşı 15-25 arasında olmakla birlikte bu aralık kadınlarda 25-35 olarak belirtilmiştir (Summakoğlu ve Ertuğrul, 2018). Şizofreni belirtileri üç ana alana ayrılabilir: halüsinasyonlar, algısal bozukluklar, sanrılı fenomenler ve biçimsel düşünce bozukluğu gibi pozitif belirtiler; düz duygulanım, konuşma yoksulluğu, isteksizlik ve uygunsuz duygusal tepkiler dahil negatif belirtiler ve motivasyonel ve yürütücü işlev eksikliklerini içeren bilişsel işlev bozukluğu (Quednow, 2010). Tanımlanmış beş tip şizofreni bulunmaktadır. Bunlar; paranoid şizofreni, hebefrenik şizofreni, katatonik şizofreni, ayrışmamış şizofreni ve rezidüel şizofrenidir (Schultz ve ark., 2007).

Şizofreni etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Kokurcan, 2014). Şizofreninin kesin sebebi henüz belirlenememiş olmakla birlikte birden çok risk etkeni bulunmaktadır (Summakoğlu ve Ertuğrul, 2018). En güçlü risk faktörünün kalıtımın etkili olduğu ailesel risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Mäki ve ark., 2005). Bunun yanı sıra diğer risk faktörleri arasında hamilelik ve doğum komplikasyonları, hamilelik sırasında enfeksiyonlar, erken nöromotor (Evren, 1995) ve bilişsel gelişim bozuklukları ve ergenlik döneminde yoğun esrar kullanımının yer aldığı belirtilmiştir (Mäki ve ark., 2005).

Agresyon, saldırgan veya savunma amaçlı olarak başka bir organizmaya zarar vermeye yönelik çok yönlü bir dizi davranış olarak tanımlanmaktadır. Agresyon, reaktif ve proaktif olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Reaktif saldırganlık, provokasyona veya algılanan tehdide misilleme olarak ortaya çıkan dürtüsel ve geçici düşmanlığı ifade etmekteyken, proaktif saldırganlık, tipik olarak kişisel kazanç elde etmeyi amaçlayan araçsal, önceden tasarlanmış saldırganlığı içermektedir. Bu

saldırganlık türleri gelişimsel kökenlerine ve nörobiyolojik mekanizmalarına göre farklılık gösterse de genellikle bireylerde birlikte ve yakın ilişkide oldukları belirtilmiştir (Kolla ve Bortolato, 2020). Şizofreni hastalarında toplumun geri kalanına oranla agresyon ve şiddet davranışı riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Aras, 2013 ve Fazel ve ark., 2009a). Şizofreni tanılı bireyler şiddet eylemlerini yüksek oranda aile bireylerine ve tanıdık çevrelere yönelik olarak sergilemektedirler.

İşledikleri suçlar oran olarak çoğunlukla cinayet, gasp, yaralama ve kamu malına zarar vermek olarak sıralanabilir (Aras, 2013). Özellikle bireylerde şizofreni ile birlikte madde bağımlılığı görüldüğü durumlarda şiddete dayalı suçlarda yaklaşık %30 oranında bir artış gözlemlenmiştir (Fazel ve ark., 2009a). Yapılan çalışmalara dayalı olarak şizofreni tanılı hastalarda şiddet riskini artıran faktörleri genç olmak, erkek cinsiyet, hastalığın akut döneminde olmak, madde kullanımı, daha önce intihar girişimlerinin varlığı, antipsikotik tedaviye uyumsuzluk, geçmiş şiddet öyküsü ve kişilik bozukluğu eş tanısının olması olarak özetlemek mümkündür (Aras, 2013).

1.1. Şizofreni

1.1.1. Tanım

Şizofreni etiyolojisi kesin olarak belli olmayan, ciddi ve multifaktöriyel bir nöro-psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanı sıra suç, şiddet ve ceza sorumluluğu konularında adli bilimler açısından oldukça önemlidir (Çevik, 2016). Şizofreni için belirtilen tanı ölçütleri olarak hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, zevk almama, istek ve enerji azalması, asosyallik ve ileri derece dezorganize veya katatonik davranış gösterilmiştir. Şizofreni tanısı için, kişinin bir aylık süre boyunca bu belirtilerden en az iki tanesini göstermesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (Kocal ve ark., 2017a).

Şizofreni beş alt gruba ayrılmıştır. Bunlar; paranoid şizofreni, hebefrenik (dezorganize) şizofreni, katatonik şizofreni, ayrışmamış şizofreni ve rezidüel şizofrenidir (Summakoglu ve Ertugrul, 2018). Paranoid şizofreni, en sık görülen şizofreni alt grubu olarak rapor edilmiştir. 20'li yaşların sonu ya da 30'lu yaşların başında ilk atakların başladığı bu bireylerin, tedaviye daha zor cevap verdiği belirtilmiştir. Paranoid tip şizofreni çoğunlukla hezeyanlar ve işitsel halüsinasyonlar ile karakterize edilmiştir. Dezorganize alt grup, dağınık konuşma ve davranış, yetersiz ve künt duygulanım ile karakterize edilmiş ve konuşmaların amaçsız ve tutarsız olduğu belirtilmiştir. Hezeyanlar ve halüsinasyonlar bu tipte belirgin olmamakla birlikte, gerçeklikte bağlantı ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bireylerde psikoz başlangıcının 25 yaşından önce olduğu rapor edilmiştir (Çevik, 2016). Katatonik tip şizofreni için karakteristik bulguların daha çok negatif belirtiler olduğu bilinmektedir. Katatonik şizofrenide bireyler ani değişimler yaşayarak hareketli hale gelebilmekte ve kendisine ve çevresine zarar verebilmektedir. Bu nedenle, adli açıdan önem teşkil etmektedir (Çevik, 2016 ve Summakoglu ve Ertugrul, 2018). Ayrışmamış tipte, yukarıda belirtilen karakteristik şizofreni belirtilerinin karşılandığı fakat paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı belirtilmiştir (Summakoglu ve Ertugrul, 2018). Rezidüel tip şizofrenide ise, kişi hayatının bir döneminde bir psikotik atak geçirmekte ve bu atak nedeniyle sosyal ve zihinsel faaliyetlerinde oluşan kayıplarla hayatını devam ettirmektedir. Hezeyanlar, halüsinasyonlar ve pozitif belirtiler çoğunlukla bu tipte gözlenmemektedir (Çevik, 2016).

1.1.2. Tarihçe

Şizofreni, Antik Çağlardan Orta Çağ'a kadar merak uyandıran, araştırılan ancak kesin olarak tanımlanamamış bir durum olmuştur. 1700'lerin başında Fransız doktor Philippe Pinel psikolojik bozukluklara nesnel bir medikal-felsefi yaklaşım ortaya koymuştur. Pinel'in öğrencisi Jean Etienne Esquirol halüsinasyonları günümüzdeki terminolojiye benzer şekilde 'gerçekten algılanan bir duyumun yoğun inancı ancak bu duyumu harekete geçirebilecek hiçbir dış nesnenin duyular tarafından erişilebilir olmaması' olarak tanımlamıştır. Ayrıca paranoid şizofreninin modern

tanımlarına benzer bir klinik sendrom olan ‘monomani’yi de tanımlamıştır (Ekmekçi, 2018 ve Kyziridis, 2005).

Modern şizofreni kavramı ilk olarak Alman psikiyatr Emil Kraepelin tarafından tanımlanmıştır. Kahlbaum'un katatoni, Hecker'in hebefreni ve kendi demans paranoyasının çağdaş tanımlarını birleştirmiştir. Şizofreniyi, erken başlangıçlı, kötü prognozlu ve otuz altı psikişik semptom ve on dokuz fiziksel semptomlu tek bir bozukluk olarak tanımlamıştır ve ‘dementia praecox’ adını vermiştir (Berrios ve Hauser, 1988 ve Lavretsky, 2008). İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler 1911 yılında tam kelime anlamı ‘paramparça bir zihin’ olan ‘şizofreni’ terimini önermiştir. Bu terim çok geçmeden benimsenmiştir. Bleuler ‘Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias’ isimli kitabında şizofreni belirtileri arasında temel ve ikincil (aksesuar) belirtiler olmak üzere bir hiyerarşi oluşturmuştur (Kızıl, 2006 ve Lavretsky, 2008). Bleuler’in bu eseri temel eser niteliğinde olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri’nde hazırlanan ve günümüzde de kullanılan ‘Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM)’ üzerinde önemli etkileri olmuştur (Çorak, 2018 ve Lavretsky, 2008).

1.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni her toplumda görülen ciddi bir psikiyatrik hastalıktır. Toplumlar ve yerleşimler arasında şizofreni insidansının (sıklık, bir yılda ortaya çıkan yeni vaka sayısı) ve prevalansının (yaygınlık, belirli bir sürede toplumda görülen vaka sayısı) önemli farklılıklar gösterdiği izlenmiştir (Binbay ve ark., 2010). Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda (Kocal ve ark., 2017a) ve ikinci kuşak göçmenlerde görülme oranı yüksek olarak belirlenmiştir (Binbay ve ark., 2010).

Amerika’da yapılan bir çalışmada insidans 0,20/1000 iken prevalans 5/1000 olarak gözlemlenmiştir. Bu durumun şizofreninin kronik bir hastalık olduğunu kanıtladığı düşünülmektedir (Messias ve ark., 2007). Türkiye’de yapılan bir araştırmada şizofreni prevalansı 8,9/1000 olarak belirlenmiştir (Kocal ve ark., 2017a).

Türkiye’de yaygınlık erkeklerde, kırsal kesimlerde, üniversite öğrencileri, mahkûmlar ve evsizler arasında daha yüksektir (Binbay ve ark., 2010). Şizofreninin erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Erkeklerde ortaya çıkış aralığı 15-25 yaş iken kadınlarda bu aralık 25-35 yaş olarak belirlenmiştir (Kocal ve ark., 2017a). Kadınlarda 55-64 yaş aralığında ikinci bir atak görülme durumunun oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Messias ve ark., 2007).

1.2. Şizofrenide Risk Faktörleri

1.2.1. Çevresel Faktörler

Sanrı ve varsanı benzeri düşünce ve algılar genel popülasyon içinde yaygın görülmektedir. Bu psikoz-benzeri durumlar çoğunlukla erken yaş gruplarında ortaya çıkan geçici bir durumdur. Bireylerin maruz kaldığı ek çevresel risklerin derecesine göre psikoz-benzeri durum kalıcı ve klinik bir hal almaktadır (Binbay ve ark., 2010).

Psiko-sosyal stres ve çocuklukta yaşanan sıkıntılar şizofreni gelişimini çevresel faktörlerle ilişkilendiren önemli bir çalışma alanı olmuştur ve göç ve kentleşme ile artan riski ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021).

Çizelge 1.1. Şizofrenide çevresel risk faktörleri (Uher, 2014).

	Etken/ Maruz kalma	Şizofreni
Prenatal	Doğum mevsimi	+++
	Yetersiz beslenme	++
	D vitamini seviyeleri	+++
	Kurşun	+
	Herpes simplex virüs-2	++
	Kızamık	+
Perinatal	Erken doğum	++
	Obstetrik komplikasyonlar	+
Çocukluk dönemi	Sitomegalovirus	+
	İstismar	+++
	Sosyal dezavantaj	+++
	Zorbalık	++
	Kentlilik	+++
	Azınlık durumu	+++
Genç yetişkinlik dönemi	Esrar	+++
Yetişkinlik dönemi	Stresli hayat koşulları	+

*Artı işaretlerinin sayısı, çevresel faktör ve şizofreni ilişkisinin gücünü göstermektedir: +++, çoklu çalışmalardan veya bir meta-analizden elde edilen tutarlı veriler; ++, çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler veya yüksek kaliteli bir çalışmada güçlü bir ilişki; +, tek bir çalışmadan veya çok sayıda düşük kaliteli çalışmadan elde edilen veri. (Uher'in 2014 yılındaki çalışmasından alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir.)

Uher hazırladığı derleme çalışmada (2014) şizofrenide etkili çevresel faktörleri açık bir biçimde ortaya koymuştur (Çizelge 1.1). Çalışmada belirtildiği üzere, doğum öncesi gelişim sırasında D vitamini eksikliği şizofreni vakalarının %44'ünde, çocuklukta kötü muamele ve zorbalık vakaların %33'ünde, kentsel doğum ve yetiştirilme olguların %35'inde ve ergenlik çağında esrar kullanımı şizofreni olgularının %14'ünde etkili olmuştur. Atfedilebilir risk yüzdelerinin toplamının

%100'den fazla olduğu belirtilmiştir. Bu durum, birden fazla faktörün her şizofreni vakasına katkıda bulunma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Uher, 2014).

1.2.2. Genetik Faktörler

Şizofreninin genetiğini anlamak için yapılan ilk çalışmalar aile çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve ikiz çalışmalarıdır. İkiz ve aile çalışmaları şizofreninin %60 ila %80'inin kalıtsal olduğunu göstermiştir (Tanrikulu, 2020). Yapılan araştırmalarda şizofreni görülme sıklığı genel topluma oranla şizofreni hastalarının akrabaları arasında daha yaygın olarak belirlenmiştir (Şekil 1.1). Biyolojik ailesinde şizofreni hastası bulunan ve evlat edinilen çocuklarda şizofreni görülme olasılığının arttığı tespit edilmiştir. İkiz çalışmalarına bakıldığında konkordans oranı dizigotik ikizlerde %17 iken monozigotik ikizlerde %48 olarak rapor edilmiştir. Dizigotik ikizler genlerin yarısını, monozigotik ikizler ise genlerin tamamını paylaştıkları için belirlenen konkordans oranları şizofrenide genetik etkiyi net bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (Ateş ve Abay, 2001).

Genel Toplum	%1
Hasta Eşleri	%2
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	%2
Yeğenler	%4
Torunlar	%5
Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	%6
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	%6
Kardeşler	%9
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	%17
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	%46
Çift yumurta ikizi	%17
Tek yumurta ikizi	%48

Şekil 1.1. Genel toplum ve şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni görülme oranları (Ateş ve Abay, 2001)

Şizofreni genetiği Mendelyen kalıtıma uymamaktadır ve fizyopatolojik etiyojisi henüz kesinleşmemiştir (Çevik, 2016). Hastalığın genetik etkenleri heterojen yapıda olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, epigenetik etkenler de hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Kocal ve ark., 2017a).

Şizofreninin sebebi tek bir gen ya da varyant ile açıklanamamaktadır. Son araştırmalarla şizofreni ile ilişkili olabilecek 600'den fazla gen tanımlanmıştır. Nörotransmitter metabolizmasında rol oynayan genler üzerinde çalışmalar yapılmakta ve hastalığın etiyojisine katkıları araştırılmaktadır. Bu yollarda rol oynayan genlerde ortaya çıkabilecek varyasyonlar, hastalık karakterinin oluşumuna farklı oranlarda etki etmektedir (Tanrikulu, 2020). Yapılan çalışmalarda şizofreni riskini yüksek oranda artıran 128 tek nükleotit polimorfizmi (single nucleotide polymorphisms-SNP) (Chandrasekaran ve ark., 2021) ve bazı kopya sayısı varyantları (copy number variant-CNV) tespit edilmiştir (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021). Bugüne kadar şizofreni için yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (genome-wide association studies-GWAS) en yenisinde, şizofreni ile önemli ölçüde ilişkili 270 lokus tanımlanmıştır (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021).

1.2.3. Gen ve Çevre Etkileşimi

Gen ve çevre etkileşimi yaklaşımında çevresel etkilerin ve genetik faktörlerin birbirleri üzerinde etkili olduğu savunulmaktadır. Örneğin, genler, dopamin agonistlerinin kötüye kullanılan ilaçlarının psikojenik etkilerini hafifletebilmekte veya çevre, psikotik bozukluğa yol açan bir genin ekspresyon seviyesini azaltabilmektedir (van Os ve ark., 2008).

Genetik alt yapıdaki farklılıklar, insanların aynı çevreye neden farklı tepki verdiğini açıklayabilmektedir (van Os ve ark., 2008). Bu durumun en açık örnekleri arasında şizofreniyi araştırmak amacıyla yapılmış evlat edinme çalışmaları yer almaktadır. Bir çapraz yetiştirme çalışması, ebeveynlerden birinin daha sonra şizofreni geliştirdiği bir aile tarafından evlat edinilen ve biyolojik ebeveynleri sağlıklı

çocukların şizofreni geliştirme riskinde artış olmadığını bulmuştur (Henriksen ve ark., 2017).

Çevrenin deoksiribonükleik asit (DNA) dizisine ve metilasyona etkilerine örnek olarak ise baba yaşının şizofreni üzerindeki etkisi verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda babanın artan yaşı ile şizofreni riski arasında doğru orantı saptanmıştır. Bunun sebebinin yaş ilerledikçe kalıtılan metilasyon kalıbının spermatogenezde bozulmaya uğraması olduğu söylenmektedir (van Os ve ark., 2008).

Toxoplasma gondii (Toxo), herpes simplex virüsleri, sitomegalovirüs ve kızamıkçık gibi doğum öncesi anne enfeksiyonlarının şizofreni geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu enfeksiyon ajanlarının, enfeksiyona yanıt olarak maternal immün aktivasyonun yanı sıra fetal nörogelişimi bozarak şizofreni riskini artırdığı görülmektedir (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021).

Bunlara ek olarak, yapılan bir vaka kontrol çalışmasında Metallopeptidaz-9 (MMP-9) polimorfizmi ile Toxo enfeksiyonu ve şizofreni arasındaki ilişki araştırılmış ve MMP-91562 C alelinin sadece şizofreni tanısı konan hastalarda ve Toxo IgG ve IgM veya tek başına IgG için seropozitif olan hastalarda gözlemlendiği gösterilmiştir (Mouhawess ve ark., 2020).

1.2.4. Nörotransmitterler

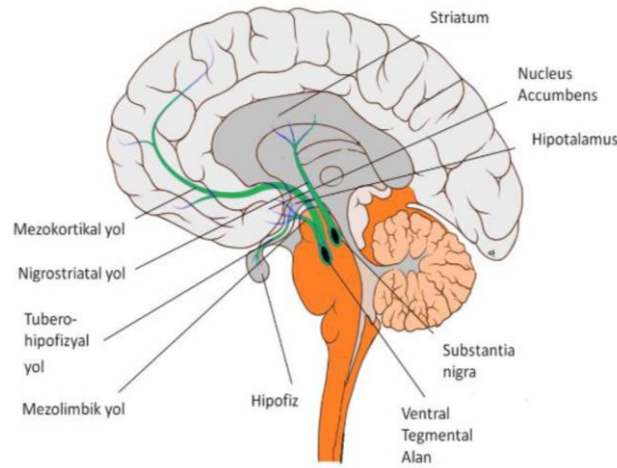
Beynin monoamin sistemleri olan dopamin, serotonin ve norepinefrin normal davranışlar ortaya koymada önemli rol oynamaktadır. Bu sistemlerde ortaya çıkabilecek bir patolojinin bir dizi nörolojik ve psikiyatrik durumun temelini oluşturduğu öne sürülmektedir (Grace, 2016). Şizofrenide beyin kimyası üzerine yapılan çalışmaların çoğu dopamin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) nörotransmitterleri üzerine yoğunlaşmıştır (Kocal ve ark., 2017a).

1.2.4.1. Dopamin

Dopamin (DA, 3,4-dihidroksi feniletilamin), merkezi sinir sisteminde görev alan bir nörotransmitterdir ve dopamin reseptörlerine bağlanmaktadır (Grandy ve ark., 1989). Dopamin duygusal, bilişsel ve motor davranışların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, motivasyon ve hedefe ulaşma güdülerinin düzenlenmesinde özel görevleri vardır (Berke, 2018). Dopamin sistemi, beyindeki yollar üzerinde önemli bir dengeleyici ve bütünleştirici etkiye sahip olduğu ortaya konulmuş bir monoamin sistemidir. Sistemin bozulmasının bu yolların birçoğunu işlevselliğini önemli ölçüde etkileyeceği düşünülmektedir (Grace, 2016).

Dopamin reseptörlerinin beyin bölgelerine kapsamlı şekilde yerleşmiş olması ve dopaminin çok çeşitli işlevlerdeki rolleri nedeniyle, dopaminerjik işlev bozukluğu şizofreni, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), otizm spektrum bozuklukları ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi pek çok rahatsızlığın patofizyolojisinde yer almaktadır. Beyinde dopaminerjik sistem dört ana yoldan oluşmaktadır (Şekil 1.2) (Ayano, 2016).

Nigrostriatal yolak, nöronların substantia nigradan kaynak aldığı ve bazal gangliyonlara yayılmak üzere rostral olarak projeksiyon yaptığı yoldur. Dopamin bu yolda, motor fonksiyonun kontrolü ve yeni motor becerilerin öğrenilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Ayano, 2016). Mezolimbik yolak, dopaminerjik projeksiyonların ventral tegmental bölgeden kaynak aldığı ve daha sonra amigdala, piriform korteks, lateral septal çekirdekler ve nükleus akumbense yayıldığı yoldur. Dopamin bu yolda, duygu ve ödül sistemlerinde işlev görmektedir. Mezolimbik dopamin, beyinde zevk ile ilişkilidir. Özellikle nükleus akumbens ve prefrontal korteks gibi alanlarda salınır ve kişiyi zevk veren aktivite veya uğraşı aramaya teşvik eder. Bu yoldaki dopamin, bağımlılıkta büyük rol oynamaktadır. Kötüye kullanıldığı bilinen tüm ilaçlar mezolimbik yolu aktive etmektedir (Ayano, 2016 ve Björklund ve Dunnett, 2007). Bu dopamin yolağı GABA internöronları tarafından düzenlenmektedir (Wassef ve ark., 2003).



Şekil 1.2. Dopaminerjik yollar (Kaya ve ark., 2019)

Dopaminerjik projeksiyonların ventral tegmental alandan kaynak aldığı ve frontal korteks ve septal hipokampal bölgelere uzandığı yolak ise Mezo-kortikal yolaktır. Mezo-kortikal dopamin, bilişsel ve duygusal davranış ile ilişkilidir. Beyindeki, özellikle prefrontal kortekste dopamin seviyeleri, işleyen hafızanın ve dikkatin gelişmesine yardımcı olmaktadır (Ayano, 2016 ve Björklund ve Dunnett, 2007). Hipotalamustan kaynak alan ve hipofiz bezine uzanan dopamin yolağı ise Tubero-hipofizyal yolaktır. Bu yoldaki dopamin prolaktin salınımını inhibe etmektedir (Ben-Jonathan ve Hnasko, 2001).

Beş tip DA reseptörü vardır ve reseptör tipine bağlı olarak birçok farklı DA işlevi bulunmaktadır. D1: hafıza, dikkat, dürtü kontrolü, böbrek fonksiyonunun düzenlenmesi, hareket; D2: hareket, dikkat, uyku, hafıza, öğrenme; D3: biliş, dürtü kontrolü, dikkat, uyku; D4: biliş, dürtü kontrolü, dikkat, uyku; D5: karar verme, biliş, dikkat (Mishra, 2018). D2 reseptörü, mezo-limbik yolak üzerinde bazal gangliyonlarda, septumda, ventral tegmental alanda ve nükleus akumbenste yüksek oranda bulunmaktadır. D2 reseptörlerin davranışsal ve ekstrapiramidal aktiviteye aracılık eden en önemli postsinaptik reseptörler olduğu söylenebilmektedir. Buna ek olarak, sadece D2 reseptörünün kendisi, klinik antipsikotik potansiyelleri ile doğrudan ilişkili olarak antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilebilmektedir (Ayano, 2016). Günümüzde kullanılan tüm klinik olarak etkili antipsikotik ilaçlar, dopamin D2 reseptörlerini bloke etmektedir (Grace, 2016).

Şizofreni tanısı almış bireylerde dopamin sisteminin aşırı duyarlı olduğuna dair önemli veriler bulunmaktadır. Amfetamin gibi dopamin salınımını sağlayan veya iletimini artıran ilaçlar, şizofreni hastalarında psikoza artırıcı etki göstermektedir. Buna ek olarak, tekrar tekrar veya yüksek dozlarda verildikleri takdirde kontrol grubundaki bireylerde şizofreni benzeri semptomlara neden olabilmektedirler (Grace, 2016). DA aktivitesini ölçmek üzere yapılan görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla düşük doz amfetamine yanıt olarak artmış DA salınımı gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, psikozun geçici olarak kötüleşmesi ile DA salınımının ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastalarda ayrıca, striatumda, amfetamin kaynaklı DA salınımları ile ilişkili olduğu gösterilen, artan bazal sinaptik DA seviyeleri gözlenmiştir. Uzun süreli takip çalışmaları, klinik yüksek riskli hastaların psikoza dönüşümü sürecinde striatal DA işlevinde bir artış olduğunu göstermiştir (Sonnenschein ve ark., 2020). Teorik olarak, ventral striatumda dopamin hiperaktivitesi, şizofrenide genellikle işitsel olan sanrılar ve halüsinasyonların nedenidir (Stahl, 2018). Yapılan bu çalışmalar, artan DA işlevinin açık bir şekilde aktif psikoza uyardığını göstermektedir. Hastalarda DA yüksekliği, striatal projeksiyonlarla sınırlıdır. Buna karşılık, şizofreni hastalarında motivasyon, planlı ve sosyal davranıştan sorumlu mezokortikal yolakta prefrontal kortekse kan akışının azaldığı gözlenmiştir (Wassef ve ark., 2003). Özellikle dorsolateral prefrontal kortekse yönelik mezokortikal projeksiyonlar, sağlıklı kontrollere kıyasla azaltılmış DA salınımı göstermektedir. Bu durum, prefrontal bağımlı bilişsel süreçlerin bozulmasına sebep olabilmektedir (Sonnenschein ve ark., 2020). Mezokortikal yolak, birkaç farklı nörotransmitter ile modüle edilmektedir ve bu nörotransmitterlerdeki bozulmalar teorik olarak şizofrenide dopamin dengesizliğini yaratabilir veya şiddetlendirebilir (Wassef ve ark., 2003).

Şizofrenide dopamin hipotezi basitçe, dopamin sentezini ve salınım kapasitesini artıran ve psikoza yol açabilen, özellikle mezolimbik yolakta ortaya çıkan dopamin disfonksiyonu olarak tanımlanabilir (Yang ve Tsai, 2017). Mezolimbik yolaktaki dopamin reseptörlerini bloke ederek şizofreninin pozitif semptomlarını azaltan antipsikotik ilaçlar, mezokortikal yolaktaki dopamin reseptörlerini bloke ederek şizofreninin negatif semptomlarını kötüleştirir (Ayano, 2016 ve Björklund ve

Dunnett, 2007). Birlikte ele alındığında bu bulgular, psikotik semptomların gelişimi ve ifadesinin merkezi olarak dopamin sisteminin düzensizliğine işaret etmektedir (Sonnenschein ve ark., 2020).

1.2.4.2. Serotonin

Embriyogenez sırasında, serotonin (5-HT, 5-hidroksitriptamin) sistemi beyin yapılarını innerve eden ve fonksiyonel aktivite gösteren ilk nörotransmitter sistemlerden biridir. Bu aşamada serotonin, nöronal ve glial morfolojiyi ve bağlantıyı etkileyen bir büyüme faktörü görevi görmektedir (Quednow, 2010). Serotonin etkilerinin bazıları doğrudandır. Bazılarına beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve buna benzer başka kimyasal haberciler ve dopamin, GABA ve glutamat gibi diğer nörotransmitter sistemler ile etkileşimler aracılık etmektedir (Sodhi ve Sanders-Bush, 2004). Bununla birlikte, doğum sonrasında serotonin, sinapsların ve akson terminallerinin oluşumunu ve bozulmasını etkilemektedir. Bu durum, serotoninin yalnızca nöronal gelişim için değil, aynı zamanda yetişkin beyindeki normal işlevin korunması ve sürdürülmesi için de önemli olduğunu göstermektedir (Quednow, 2010).

Şizofrenide 5-HT fonksiyon bozukluğu, ilk olarak 5-HT ile halüsinojenik ilaç liserjik asit dietilamid (LSD) arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle öne sürülmüştür (Abi-Dargham, 2007). Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada LSD'nin psikopatolojik etkilerini araştırmış ve LSD etkilerinin şizofreni semptomlarına çarpıcı biçimde benzer olduğunu bulmuştur. LSD ve serotonin arasındaki yapısal benzerlikler, serotoninin doğrudan beyinde hareket edebileceği önerisini ortaya çıkarmıştır (Quednow, 2010). Postmortem çalışmalar ve beyin omurilik sıvısı (BOS), serotonerjik reseptörler ve taşıyıcıların görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarının beyinlerinde serotonerjik bir işlev bozukluğu olduğunu ortaya koymaktadır (Abi-Dargham, 2007). Şizofreni hastalarında yapılan ölüm sonrası araştırmalarda, 5-HT ve ana metaboliti olan 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin kortikal altı beyin bölgelerinde arttığı ve 5-HIAA düzeylerinin kortikal bölgelerde azaldığı ortaya çıkmıştır. Takiben yapılan *in vivo* ve postmortem çalışmalarda, 5-HT reseptörü ve 5-HT taşıyıcısı

düzeylerindeki değişimler araştırılmıştır (Abi-Dargham, 2007; Gaur ve ark., 2008 ve Quednow, 2010). Bu çalışmalarda, kortikal 5-HT taşıyıcı yoğunluğunda azalma, kortikal 5-HT1A reseptör bağlanmasında artış ve çoğunlukla 5-HT2A yoğunluğunda azalma olarak kaydedilmiştir (Abi-Dargham, 2007). 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörleri oranında ortaya çıkan bu dengesizliğin, kortikal bağlantı yollarının işlevsel anormalliklerinde payı olduğu söylenebilmektedir (Gaur ve ark., 2008).

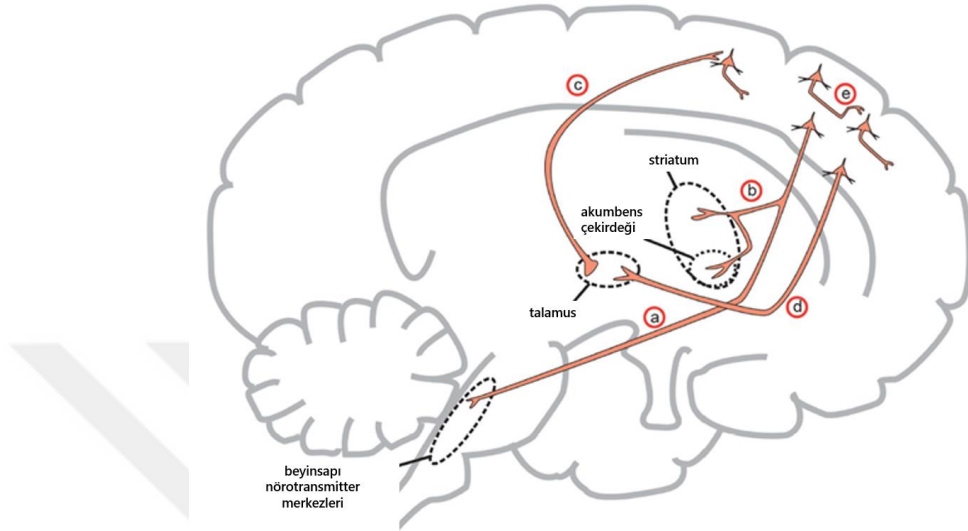
5-HT sisteminin dopaminerjik sistemle karşılıklı bir etkileşim içinde olduğunu ortaya koyan önemli veriler bulunmaktadır. Bu durum ‘serotonin-dopamin hipotezi’ nin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu serotonin-dopamin hipotezine göre, şizofrenide subkortikal alanlarda dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonunda artış pozitif semptomlara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, prefrontal kortekste meydana gelen muhtemel bir dopaminerjik ve serotonerjik aktivite azalması negatif semptomlara yol açmaktadır. Genel olarak bakıldığında, 5-HT aktivitesinin, dopaminerjik fonksiyon üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu söylenebilmektedir (Gaur ve ark., 2008).

1.2.4.3. Glutamat

Uyarıcı nörotransmitterlerden biri olan glutamat beyinde en çok bulunan nörotransmitterdir (Yang ve Tsai, 2017). Postsinaptik hücrelerde iyonotropik kanallara bağlanarak hücre sinyalleşmesini ve ikincil habercilerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Glutamat, bu iyonotropik kanal reseptörlerinden en iyi bilineni N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanmaktadır. Bu sayede, hücre içine kalsiyum geçişini sağlayarak bir agonist görevi görmektedir (Tanrıkulu, 2020). N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat taşıyıcı sistemin yetişkin insan beyinde hafıza, kavrama (bilişsellik) ve duyuşsal bilgi işlemede önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (Farber, 2003).

Glutaminerjik nöronlar, şizofrenide rol oynayan korteks, limbik sistem ve talamusu birbirine bağlayan başlıca uyarıcı yollardır (Goff ve Coyle, 2001). Glutamat beyindeki neredeyse bütün nöronları uyarabilme özelliğine sahiptir

(Summakoglu ve Ertugrul, 2018). Glutamat, dopamin salinimi için aktivatör, GABA salinimi için inhibitör etki göstermektedir (Kocal ve ark., 2017a). Başlıca glutamat yolakları şekil 1.3'te gösterilmiştir.



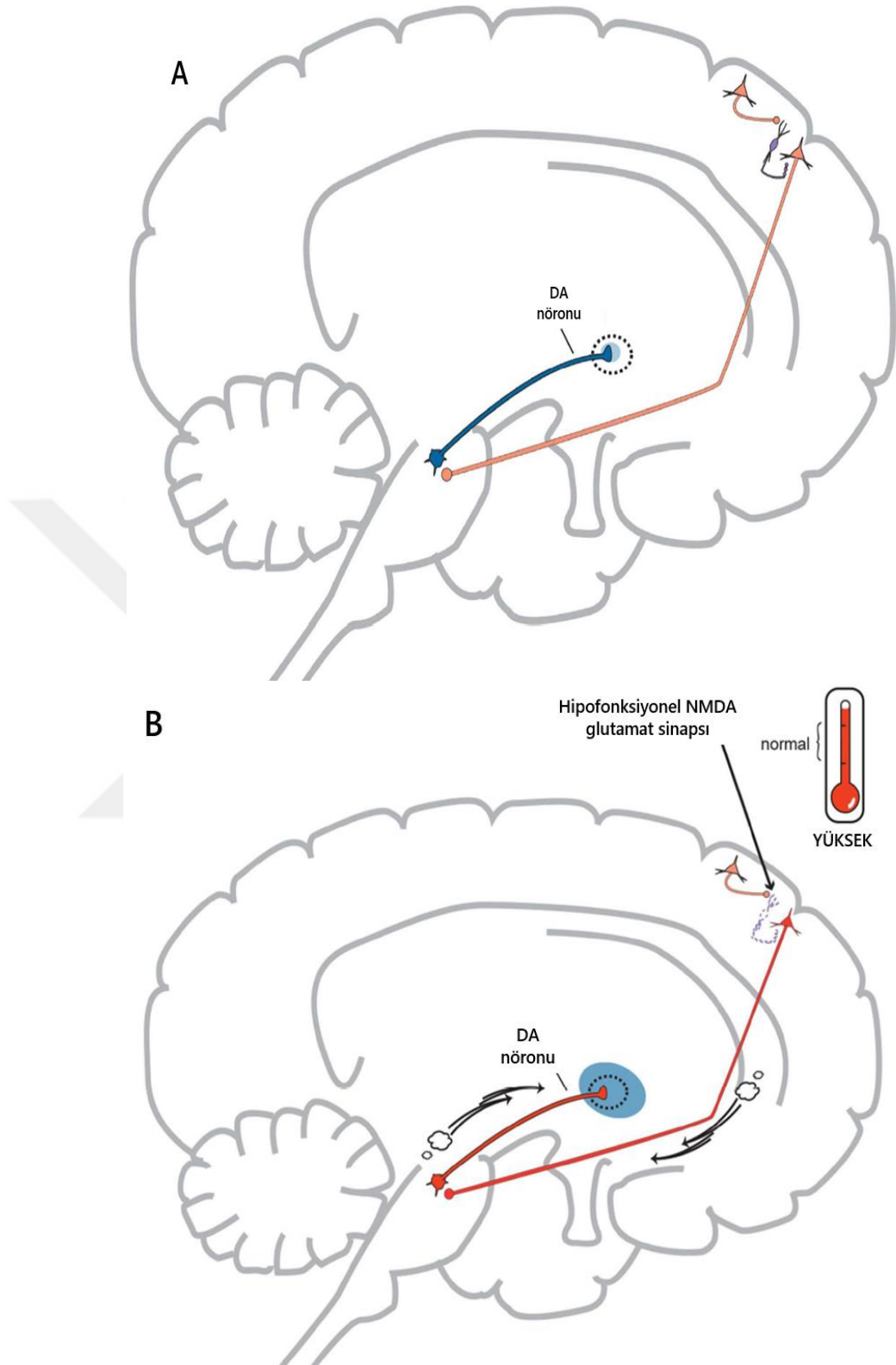
şekil 1.3. nemli beş glutamat yolağı. (a) Kortikal beyin sapı glutamat projeksiyonu. (b) Kortikostriatal glutamat yolağı ve kortiko-akumbens glutamat yolağı. (c)Talamokortikal glutamat yolakları. (d) Kortikotalamik glutamat yolakları. (e) Kortiko-kortikal glutamaterjik yolaklar (Schwartz ve meslektaşlarının 2012 yılındaki çalışmasından alınarak düzenlenmiştir.)

Kortikal beyin sapı glutamat projeksiyonu, prefrontal korteksteki kortikal piramidal nöronlardan beyin sapı nörotransmitter merkezlerine uzanan ve nörotransmitter salınımını düzenleyen yolaıdır. Kortikostriatal glutamat yolağı, prefrontal korteksten striatuma ve kortiko-akumbens glutamat yolağı prefrontal korteksten akumbens çekirdeğine uzanmaktadır. Kortikostriatal kısım kortikostriatal-talamik döngüleri oluşturmaktadır. Talamokortikal glutamat yolakları, talamustan gelen ve korteksteki piramidal nöronları innerve etmektedir. Kortikotalamik glutamat yolakları prefrontal korteksten talamusa gelir. İnrakortikal piramidal nöronlar, nörotransmitter glutamat aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurabilir ve bu yolaklar, kortiko-kortikal glutamaterjik yolaklar olarak bilinmektedir (Schwartz ve ark., 2012).

şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) glutamat konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiş ve ilk olarak azalmış glutamaterjik aktivitenin hastalıkta etiyolojik bir faktör olabileceğini öne srlmştir. Postmortem

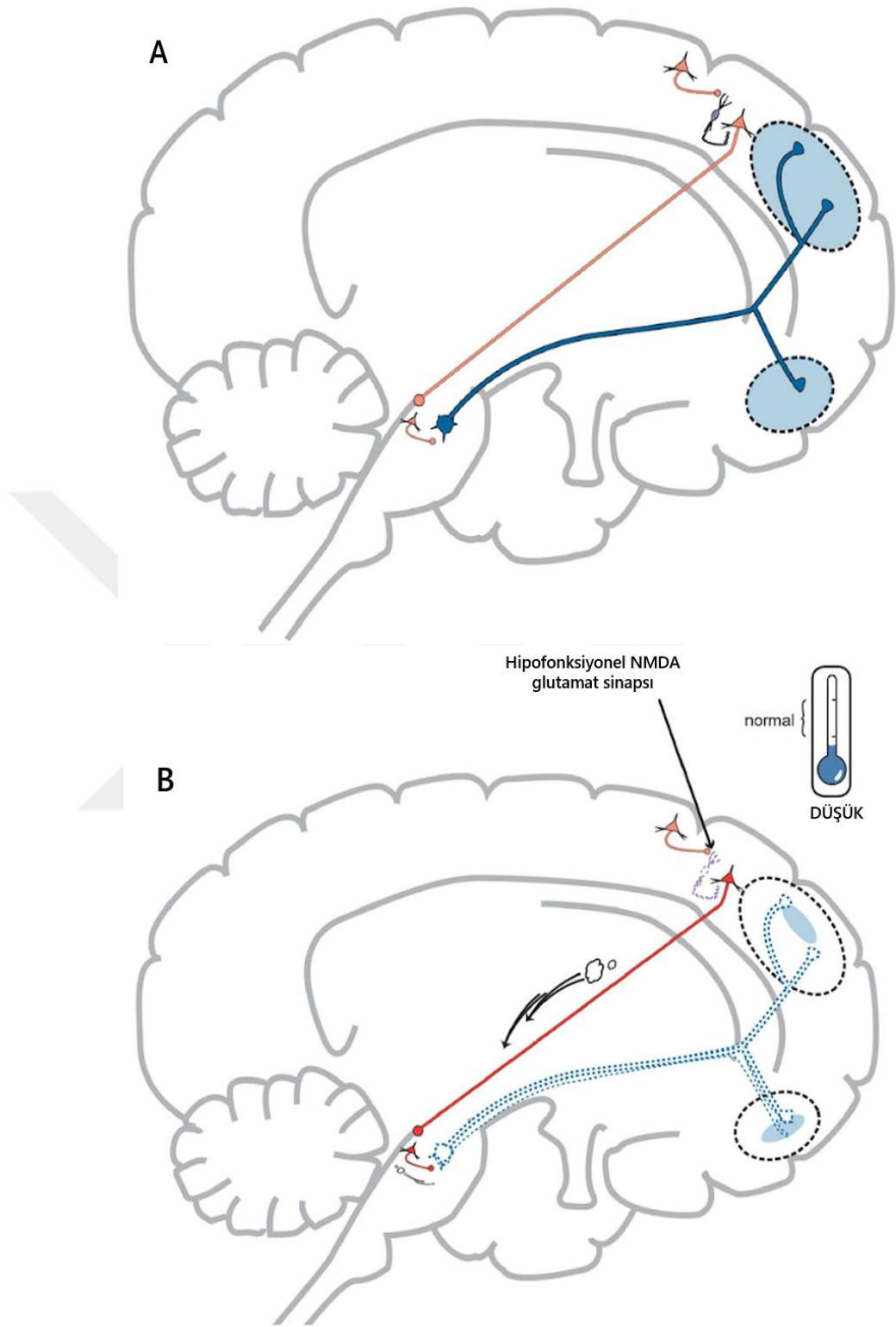
Çalıřmalarda beyinde sekiz bölge incelenmiř ve řizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde daha dūřuk glutamat ve aspartat konsantrasyonları bulunmuřtur. Bunlara ek olarak, hastaların hipokampuslarında karřılařtırma grubuna göre glutamat konsantrasyonu daha dūřuk bulunmuřtur (Goff ve Coyle, 2001). Ortaya konulan glutamat hipotezine göre, řizofrenide psikozun serebral korteksteki GABA internöronları üzerindeki dūřuk fonksiyonlu NMDA reseptörlerinin bir sonucu olabileceğini dūřndrmektedir. Bu yolağın hiperaktivasyonun, mezolimbik yolak aracılığıyla ventral striatumda ařırı dopamin ile sonulanabildiğı dūřnlmektedir (Stahl, 2018).





Şekil 1.4. Pozitif semptomlarda NMDA Reseptör Hipofonksiyon Hipotezi. Normal GLU-GABA-GLU-DA Nöronal Devre (A). Anormal GLU-GABA-GLU-DA Nöronal Devre (B) (Schwartz ve meslektaşlarının 2012 yılındaki çalışmasından alınarak düzenlenmiştir.)

Kortikal beyin sapı glutamat projeksiyonu, en üstteki nöron ile birlikte entel kortekste başlar ve mezolimbik dopamin yolağına uzanır. Bununla birlikte, bu nöron dizisi, bir nöronal devre döngüsü oluşturan birkaç duraktan oluşmaktadır. Normal olarak, tam işlevli birincil glutamat (GLU) nöronu olan en üstteki piramidal nöron, bir GABA internöronunu uyarır. Bu internöron, ikincil bir GLU piramidal nörona inhibitör GABA'yı serbest bırakır ve piramidal nöronun aktivitesini düşürmesine neden olur. Dördüncü nöron dopaminerjiktir ve normal bir oranda ve pozitif psikotik semptomlar olmadan ateşlenir. Bu devre optimal veya kontrollü olduğunda, doğru miktarda DA aktivitesinin oluşmasına izin vererek pozitif şizofreni semptomlarının oluşmasını önler. Bu normal bir GLU-GABA-GLU-DA nöronal devre döngüsü oluşturur. NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezine göre GLU-GABA-GLU-DA nöronal devresi daha az aktif veya yetersiz NMDA reseptörleri nedeniyle optimal olarak çalışmamaktadır. Şekil 1.4'te gösterildiği üzere, tamamen işleyen birincil GLU nöronu, üzerinde zayıf işleyen NMDA reseptörlerine sahip olan bir GABA internöronunu uyarır. GABA internöronu artık yeterince uyarılmadığı için yetersiz çalışır. Ortaya çıkan GABA etkinliği kaybı, ikincil GLU nöronunun uyarılma oranlarının anormal şekilde artmasına neden olur. Anormal glutamat salınımı DA mezolimbik yolağına etki ederek DA nöronal aktivitesinin aşırı olmasına ve şizofreninin pozitif semptomlarına sebep olmaktadır (Schwartz ve ark., 2012).



Şekil 1.5. Negatif semptomlarda normal GLU-GABA-GLU-GABA-DA nöronal devre (A) ve NMDA Reseptörü Hipofonksiyonu Hipotezi (B) (Schwartz ve meslektaşlarının 2012 yılındaki çalışmasından alınarak düzenlenmiştir.)

Şizofreninin negatif belirtilerinin oluşmasında yer alan devre bir basamak daha karmaşıktır. Birinci GLU nöronu, GABA ara nöronu ve etkileşime giren ikinci GLU nöronu arasında ilk üç adımda benzer bir ilişki bulunmaktadır. Daha sonraki adımda, orta beyinde, frontal kortekse uzanan DA nöronal projeksiyonları ve onlara etki eden başka bir GABA internöronu arasında bir sinaps bulunmaktadır. Devrenin fazladan bir basamağı vardır ve devre GLU-GABA-GLU-DA'dan GLU-GABA-GLU-GABA-DA'ya dönüşmektedir. Normal psikiyatrik işleyişte bu devre dengededir ve herhangi bir negatif belirtinin ortaya çıkışını önlemek için frontal kortekse yeterli DA salınır. NMDA aktivitesinde meydana gelebilecek bir kaybın, şizofrenide negatif semptomların gelişimi için uygun bir açıklama sağlayabildiği düşünülmektedir. Birinci GLU nöronu belirtildiği üzere ilk GABA internöronunda bulunan işlevi bozulmuş NMDA reseptörlerini uyarır. Yetersiz GLU uyarımına bağlı olarak inhibitör GABA salınımı azdır ve ikinci GLU nöronu hiperaktif hale gelir. Pozitif belirtilerin ortaya çıkışından farklı olarak, ikinci GLU nöronu, bir başka GABA internöronunu etkiler. Bu internöron, yüksek GLU salınımı ile uyarılır ve daha yüksek GABA konsantrasyonları salgılar. GABA'daki bu artış orta beyinden kaynak alan DA nöronlarının inhibe edilmesine ve uyarılamamasına neden olur. Bu durumda DA mezokortikal yolağı yetersiz hale gelmekte ve frontal kortekse yeterli DA ve hipofrontalite sağlayamamaktadır. Bu durum psikozun negatif belirtilerini ortaya çıkarmaktadır (Şekil 1.5) (Schwartz ve ark., 2012).

Mevcut antipsikotik ilaçlar, striatumda glutamat salınımını artırarak, NMDA reseptörleri ile doğrudan etkileşime girerek ve glutamat reseptör yoğunluğunu değiştirerek glutamaterjik aktiviteyi birçok şekilde değiştirmektedir. Bunlara ek olarak, NMDA reseptör aktivitesinin arttırıldığı klinik deneyler, negatif belirtilerde azalma ve bilişsel fonksiyonda değişken iyileşmeler olduğunu göstermiştir (Goff ve Coyle, 2001).

Yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) ortaya konulan 130 şizofreni risk geninin yaklaşık %30'u, glutamaterjik sinapsın pre- ve postsinaptik bileşenleri etrafında kümelenen ve NMDA reseptör iletimini etkileyecek proteinleri kodlamaktadır (Coyle ve ark., 2020). Tüm ekzonların meta-analizinin yapıldığı bir

çalışmada, NMDA ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerinin alt birimlerini kodlayan genler dahil olmak üzere şizofreni için önemli risk oluşturan 10 kodlama varyasyonu bildirilmiştir (Singh ve ark., 2017). NMDA reseptör fonksiyonundaki azalma, kortekste ana çıkış nöronları olan kortikal piramidal nöronlardan başlayarak sinaps oluşumunu ve plastisitesini bozar. GABAerjik nöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun azalması, uyarıcı girdiyi izleme mekanizmalarını bloke ederek, piramidal nöronlara GABAerjik inhibitör geri beslemenin azalmasına ve piramidal uyarının artmasına neden olur. Bu durum kortikal bozukluklar, bilişsel bozukluklar ve negatif belirtilerden sorumludur. Limbik korteksten gelen engellenmemiş uyarıcı çıktı, deney hayvanlarında hiperaktivite ve insanlarda psikoz ile kendini gösteren subkortikal dopamin salınımını tetikler (Coyle ve ark., 2020).

1.2.4.4. GABA

GABA, beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitterdir. GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç çeşit reseptörü bulunmaktadır. GABA internöronları, beynin ritim üreten ağlarının merkezinde yer alır. Nöral salınımların senkronizasyonu, hafıza, algı ve bilincin temel bir mekanizmalarından biridir. GABA, şizofreni ile ilişkili iki beyin alanı olan limbik ve kortikal piramidal hücreler üzerinde önemli inhibe edici etki sağlar ve bu nedenle, bu projeksiyon nöronlarının diğer beyin yapılarına çıkışını kontrol eder (Wassef ve ark., 2003).

GABA beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter olmakla birlikte, GABA_A reseptör aktivasyonu doğumdan önce uyarıcı görevdedir. Gelişimin başlarında GABA salınımı, yeni projeksiyon nöronlarının reseptör tipine bağlı olarak göçünü uyarır ve yönlendirir (Schmidt ve Mirnics, 2015). Şizofreni hastalarından alınan postmortem beyin dokusunda nörogelişimsel işlev bozukluğunu şizofreni ile ilişkilendiren kortikal kalınlıkta azalma ve ventriküller genişlemesi gibi anatomik bulgulara rastlanmaktadır. Bununla birlikte, dejeneratif patolojinin olmaması, bu bulguların hücresel göç ve/veya nöronal dallanma ve sinaptik fonksiyondaki anormalliklerden kaynaklandığını

düşündürmektedir (Harrison, 1999). Hücre dağılımındaki farklılıklar genellikle beyin gelişiminin erken dönemlerinde değişen nöronal göçe bağlanmaktadır (Metin ve ark., 2008). Şizofreni hastalarından alınan postmortem beyin dokusunda çoğunluğu GABAerjik internöron yoğunluğu olmak üzere nöronal yoğunluğun değiştiği veya nöronal dağılımında kusurlar olduğu rapor edilmiştir. Şizofrenideki anatomik ve histolojik bulgular, değişen hücresel göçün ve sinaptik oluşumun hastalık sürecinin önemli bir parçası olduğunu ve GABA sistemiyle ilişkili genlerin bu zararlı olaylar zincirinde özellikle etkilendiğini göstermektedir (Schmidt ve Mirnics, 2015).

Şizofreni hastalarında, GABA internöronlarının anormal dağılımının yanı sıra GABA taşıyıcı (GAT), GABA_A ve GABA_B reseptörlerinde de anomaliler rapor edilmiştir (Wassef ve ark., 2003). Bunlara ek olarak, genetik çalışmalarda GABA sistemiyle ilişkili transkriptlerde ifade değişiklikleri bildirilmiştir (Schmidt ve Mirnics, 2015).

1.3. Şizofreninin Adli Boyutu

Son 20 yılda yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı bireyler ve şiddet riski arasındaki ilişkinin orta düzey bir ilişki olduğu ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda cinayet vakaları arasında şizofreni tanılı kişilerin oranı, toplumdaki şizofreni tanılı hastaların oranından fazladır (Belli ve ark., 2011). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalar şizofreni tanılı bireylerde şiddet riskinin kontrol gruplarına göre 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (Bo ve ark., 2010). Şizofreni hastalarında agresif davranış gelişimine yol açabilecek pek çok farklı etken bulunmaktadır. Bu etkenler birbirleri ile etkileşerek agresyon ile sonuçlanan bir dizi yol oluşturmaktadır. Bu yollardaki unsurlar, genotip ve doğum öncesi toksik etkiler, psikotik semptomların gelişimi ve nörobilişsel bozukluklar, madde kötüye kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, çocuklukta kötü muamele, davranış bozukluğu, komorbid antisosyal kişilik bozukluğu ve yetişkin yaşamındaki stresli deneyimler gibi predispozan faktörleri içermektedir (Volavka ve ark., 2011). Ayrıca, şiddet riskini artıran faktörler arasında erkek cinsiyet,

paranoid alt tip tanısının varlığı, düşük sosyoekonomik düzey ve suç esnasında pozitif belirtilerin artmış olması da eklenmektedir (Bo ve ark., 2010 ve Belli ve ark., 2011).

Ülkemizde yapılan bir çalışmanın sonuçları daha önce yapılmış çalışmaları ve bulguları destekler niteliktedir. Çalışma 18-65 yaş arası, suç işlemiş, şizofreni tanılı erkekler ile yapılmıştır. Katılan 100 hastadan 50'sinin şizofreni tanısı ile birlikte madde kullanım tanısı bulunmaktadır. Madde kullanan grubun %90'ının paranoid alt tip olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra madde kullanan gruptaki bireylerin işlediği suç sayısının daha fazla olduğu ve bu grubun %88'inin suç esnasında madde kullandığı belirtilmiştir. Bunlarla birlikte, madde kullanımı olan grupta birden fazla ve daha şiddetli sanırların varlığı tespit edilmiştir (Çinik ve ark., 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda saldırganlık veya sürekli şiddete sahip şizofreni hastalarında, belirli beyin işlevlerinin veya başta prefrontal ve frontal korteks olmak üzere belirli beyin alanlarının saldırganlık veya şiddet içermeyen şizofreni hastalarına göre daha ciddi şekilde bozulduğu gösterilmiştir. Şizofreni ve suç arasındaki ilişki için yürütülmüş genetik çalışmalar ise çoğunlukla dopaminerjik veya serotonerjik sinir iletimi ile ilgili olan bir dizi aday gen üzerine yapılmıştır (Soyka, 2011). Yapılan genetik çalışmalarda kesin sonuçlar ortaya konulamamakla birlikte, beynin belirli bölgelerinde dopamin seviyenin yükselmesinin şiddet davranışı riskini artırdığı söylenebilmektedir (Peitl ve ark., 2020).

1.4.Şizofrenide Agresyon ile İlişkili Genler

Serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin düzenlenmesinden sorumlu genlerin, şizofrenide saldırganlık ve şiddet için anahtar genler olduğu düşünülmektedir (Cho ve ark., 2019). Katekol-o-metiltransferaz (*COMT*), serotonin taşıyıcı (*SERT/SLC6A4*), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (*BDNF*) ve monoamin oksidaz A (*MAOA*) genleri şizofreni ve saldırganlık arasındaki ilişki için en çok çalışılan aday genlerdir (Soyka, 2011).

Yirmi ikinci kromozom üzerindeki *COMT* geninin, şizofreni için bir yatkınlık geni olduğu ve buna bağlı olarak, şizofrenide saldırganlığın nörobiyolojik temeli ile ilgisi bulunduğu düşünülmektedir. *COMT*, dopaminin parçalanmasından sorumlu bir enzimdir (Soyka, 2011). *COMT* geninin yaygın genetik polimorfizmleri nedeniyle enzimatik aktivitesinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Yüz sekizinci kodondaki fonksiyonel Val158Met polimorfizmi, enzimatik aktiviteyi belirlemektedir. Metiyonin (Met) aleli daha az kararlıdır ve Valin (Val) aleline göre 3 ila 4 kat daha düşük biyolojik aktiviteye sahiptir. En az bir Met aleline sahip kişilerin, başta prefrontal korteks olmak üzere beyin belirli bölgelerinde daha yüksek dopamin seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Peitl ve ark., 2020). Strous ve arkadaşları (1997), şizofreni hastalarını şiddet ve tehdit edici davranış, işlenen suçlar, kokain ve alkol kötüye kullanımı ve diğer antisosyal davranışlar açısından değerlendirmiştir. Düşük *COMT* aktivitesine sebep olan bu polimorfizm ile yüksek agresif ve tehlikeli davranış riski arasında bir ilişki bulunmuştur (Strous ve ark., 1997). İki bin oniki yılında yayınlanan bir meta-analizde, en az bir Met aleline sahip erkeklerin, Val aleli için homozigot olan bireylere kıyasla yaklaşık %50 daha yüksek şiddet davranışı riskine sahip olduğu gösterilmiştir (Singh ve ark., 2012).

Serotonin taşıyıcı (SERT), sinaptaki serotoninin presinaptik terminallere alımını kontrol ederek miktarını modüle etmede çok önemli bir role sahiptir. İnsan SERT'ini kodlayan *SLC6A4* geni, 17. kromozom (17q12) üzerinde bulunmaktadır. Genin 5' promotör bölgesinde bir polimorfik bölge (5HTTLPR) bulunur. Bu polimorfik bölge, 20–23 baz çiftlik (bç) bir dejenere tekrar dizisinin değişen sayıdaki kopyalarından oluşur. Bu bölgede 43 baz çiftlik bir sekansın varlığı veya yokluğu en yaygın iki aleli, sırasıyla 14 ve 16 tekrarlı bir kısa (S veya L_G) ve bir uzun (L_A) aleli tanımlar (Heils ve ark., 1996). Uzun alel yüksek transkripsiyonel aktiviteye, kısa alel daha düşük transkripsiyonel aktiviteye sahiptir. İntihara meyilli hastaların ve intihar girişiminde bulunanların beyinlerinde veya trombositlerinde ve dürtüsel şiddet davranışı olan hastaların beyinlerinde SERT oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak, kişilik bozukluğu olan hastalarda trombositlerdeki SERT düzeyinin saldırganlıkla ters orantılı olduğu belirtilmiştir (Eun ve ark., 2016 ve Peitl ve ark., 2020).

BDNF, yetişkin beyinde yüksek oranda ifade edilen ve nöronların gelişimi, hayatta kalması ve işlevselliğini koruması açısından önemli bir tür sinir büyüme faktörüdür. BDNF, merkezi sinir sisteminde sinaptik iletim ve plastisitenin temel modülatörlerinden biridir. Hafıza ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerde görev almaktadır (Tyler ve ark., 2002). Hayvan modeli çalışmaları, *BDNF* genindeki değişikliklerin agresif davranışa sebep olabileceğini düşündürmektedir. Yüz on sekiz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Val66Met *BDNF* gen polimorfizmi ile şizofreni hastalarının saldırgan davranışları arasındaki ilişki incelenmiştir. Met/Val genotipine sahip hastalar, Val/Val genotipine sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha agresif bulunmuştur. Saldırganlık alt ölçeklerini incelendiğinde, açık fiziksel saldırganlığın bu sonuca esas olarak katkıda bulunduğu saptanmıştır (Spalletta ve ark., 2009).

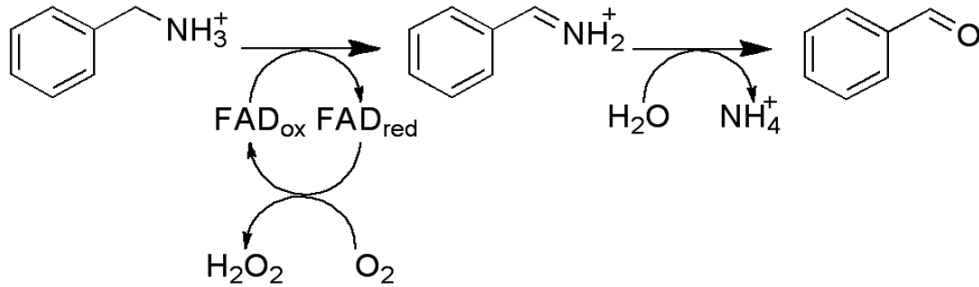
1.5. Monoamin Oksidaz A (MAOA) Geni

1.5.1 MAOA Geni

İki monoamin oksidaz (MAO) enzimi, MAO-A ve MAO-B, serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) gibi monoamin nörotransmitterleri katalize eden, mitokondriyal zara bağlı flavoproteinlerdir. Omurgasızlarda ve balıklarda yalnızca bir MAO enzimi bulunurken, tetrapodlar bu iki izoenzimi birlikte bulundurmaktadır (Bortolato ve ark., 2018). Bu durum, ortak bir atadan kalma genin art arda kopyalanmasından kaynaklanan, aynı ekzon ve intron dizisine sahip, X kromozomunun p kolunda, birbirinden 20 kilo baz çifti (kb) uzaklıkta, arka arkaya bulunan iki gen tarafından kodlanmalarının sonucudur. MAO-A ve MAO-B, yaklaşık %70 oranında bir homolojiye sahiptir. Her iki enzim de zara bağlı formlarında homodimerik yapıda bulunmaktadır. Ancak, bu enzimlerin moleküler ağırlık, anatomik dağılım, substrat afinitesi ve fonksiyonel rol gibi özellikleri farklılık göstermektedir. MAO-A tercihen serotonin ve norepinefrini okside ederken, MAO-B benzilamin ve feniletilamine yüksek afinite gösterir. Dopamin, türe bağlı olarak farklı afinite seviyeleri göstermekle birlikte her iki izoenzim tarafından kataliz edilir (Bortolato ve ark., 2018 ve Goldman ve Rosser, 2014). MAO-A, merkezi sinir

sisteminde katekolaminerjik nöronlarda bulunur. MAO-B ise serotonerjik nöronlar, histaminerjik hücreler ve astrositlerde bulunmaktadır (Godar ve Bortolato, 2014).

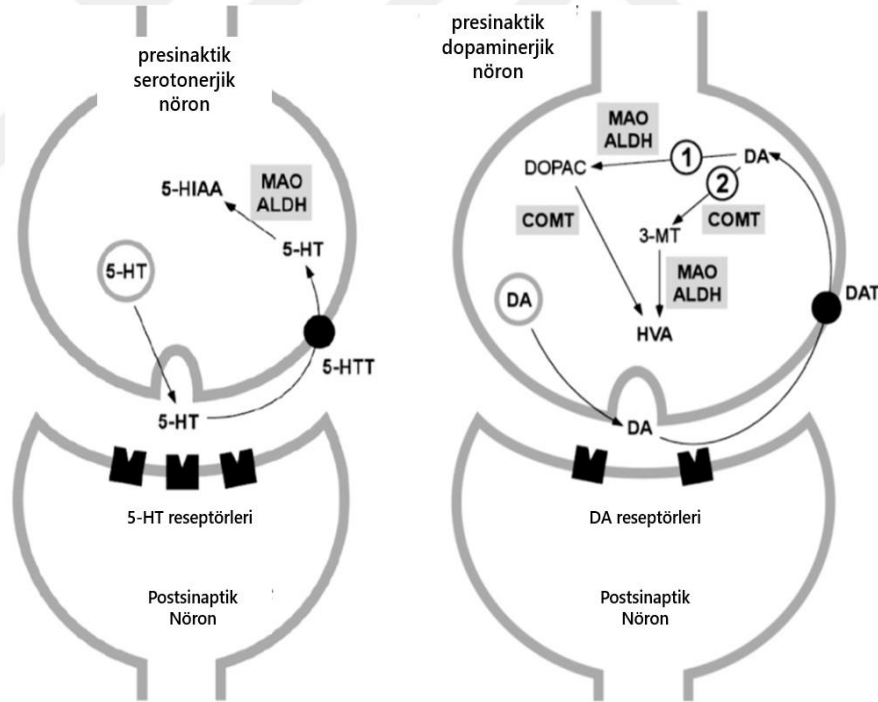
Daha önce bahsedildiği üzere, MAOA geni X kromozomu üzerinde Xp11.3 lokasyonunda bulunur ve MAO-A enzimine transkript edilir (Peters ve ark., 2020). MAOA transkripti en yüksek oranda, dopaminerjik substantia nigra ve ventral tegmental alan (VTA), norepinefrinerjik locus coeruleus ve serotonerjik raphe çekirdeklerinin dahil olduğu beyin sapı monoaminerjik çekirdeklerinde ifade edilmektedir. Bunun yanı sıra, hipotalamus, amigdala, habenula ve nükleus akumbenste oldukça fazla miktarda bulunmaktadır (Kolla ve Bortolato, 2020). MAO-A enzimi, C-terminalinde 22 amino asitlik (aa) bir transmembran segment yoluyla dış mitokondriyal membrana bağlanır ve bir flavin adenin dinükleotidi (FAD) içermektedir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin dahil olmak üzere birçok monoamini, aldehitlerine (R-CHO) katalize etmektedir. Reaksiyonda yan ürün olarak amonyak (NH_3) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşmaktadır (Bortolato ve ark., 2008, Gaweska ve Fitzpatrick, 2011).



Şekil 1.6. Monoaminlerin aldehitlerine MAO enzimleri ile katalize edilme reaksiyonu (Gaweska ve Fitzpatrick, 2011).

MAO-A enziminin fonksiyonel detayları bilinmemekle birlikte, bu mekanizmanın üç temel adımda meydana gelebileceği öne sürülmüştür. Bunlardan ilki FAD'nin FADH₂'ye indirgenmesiyle birlikte aminin bir imine oksidasyonudur. İkinci adım, iminin amonyak oluşumu ile bir aldehite dönüştürüldüğü bir hidrolitik adımdır ve son olarak FADH₂'nin hidrojen peroksit oluşumu ile FAD'ye yeniden oksitlendiği bir oksidatif reaksiyon adımı bulunur (Şekil 1.6) (Gaweska ve Fitzpatrick, 2011).

Merkezi sinir sisteminde, serotonin ve dopamin salınımlarını takiben reseptörler aktive olmakta ve bu nörotransmitterlerin bir kısmı serotonin taşıyıcı (5-HTT) ve dopamin taşıyıcı (DAT) tarafından presinaptik nörona geri alınmaktadır (Bortolato ve ark., 2008) (Şekil 1.7). MAO-A, 5-HT'yi 5-hidroksi-3-indol asetaldehide (5-HIAL) indirger ve bu daha sonra bir NAD⁺ bağımlı aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından hızla 5-hidroksi-3-indol asetik aside (5-HIAA) dönüştürülür. Dopamin ve norepinefrin MAO-A tarafından sırasıyla 3,4-dihidroksifenil asetaldehide (DOPAL) ve 3,4-dihidroksifenil glikol aldehyde (DOPGAL) oksitlenir. Bu aldehitler daha sonra ALDH tarafından sırasıyla 3,4-dihidroksifenilasetik aside (DOPAC) ve 3,4 dihidroksi mandelik aside (DOMA) dönüştürülür (Kolla ve Bortolato, 2020). COMT dahil olduğu durumlarda, DOPAC daha sonra homo vanilik asit (HVA) halinde işlenir. İkinci bir yol olarak COMT, DA'yı 3-metoksitiramine (3-MT) metabolize eder ve bu daha sonra MAO ve ALDH tarafından HVA'ya dönüştürülür (Bortolato ve ark., 2008).



Şekil 1.7. Serotonin ve dopaminin sinapslarda işlenmesi (Bortolato ve meslektaşlarının 2008 yılındaki çalışmasından alınarak düzenlenmiştir).

1.5.2. MAOA Gen Varyasyonları ve Agresyona Etkileri

DNA varyasyonu, tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism- SNP), delesyonlar/eklemeler, değişken tekrar dizileri, yeniden düzenlemeler veya duplikasyonlar (kopya numarası varyasyonları) dahil olmak üzere çeşitli biçimler alabilir (Bray, 2007). SNP'ler, genetik çeşitliliğin altında yatan ve nesiller boyunca kalıtılan varyasyonlardır. Gen ürününün yapısında değişikliklere neden olabilirler veya ifade miktarını değiştirebilirler. Bunlar bir türün evrim sürecindeki devamlılığını sağlayabilir ve çeşitli hastalıkların temelini oluşturabilir (Tanrıkulu, 2020).

MAOA varyasyonlarının otizm spektrum bozukluğu (Verma ve ark., 2014), bipolar bozukluk (Lin ve ark., 2008), DEHB (Karmakar ve ark., 2017) ve şizofreni (Qiu ve ark., 2009; Sun ve ark., 2011 ve Yang ve ark., 2020) ile farklı oranlarda ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda, MAOA varyasyonlarının agresyon ve saldırganlık üzerinde güçlü etkileri olduğunu ortaya koyan veriler elde edilmiştir. (Brunner ve ark., 1993 ve Kuepper ve ark., 2013)

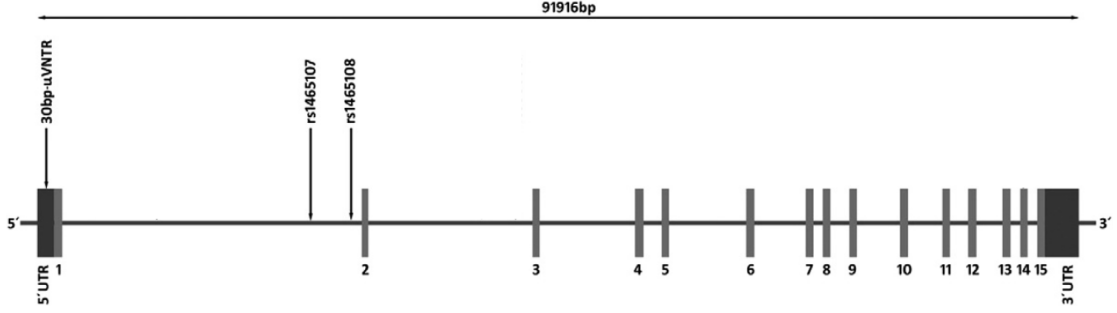
MAOA ekspresyonunda meydana gelen değişikliklerin dürtüsellik, saldırganlık ve öfke gibi kişilik özellikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Balestri ve ark., 2017; Pingault ve ark., 2012 ve Verhoeven ve ark., 2012). MAOA geni susturulan farelerin beyinde yabancı genotipe kıyasla büyük ölçüde artmış 5-HT olduğu bildirilmiştir. Farelerde bu değişikliğe eşlik eden bazı fenotipik özellikler rapor edilmiştir. MAOA susturulan farelerin hiper-agresif olduğu, artmış ve abartılı korku tepkileri gösterdikleri bildirilmiştir (Buckholtz ve Meyer-Lindenberg, 2008).

Sabol ve meslektaşları, genin yukarı akış (upstream) bölgesinde değişken sayılı ardışık tekrarlar (variable number tandem repeats-VNTR) polimorfizmi bulmuştur. MAOA u-VNTR, transkripsiyonu etkileyen 30 bç'lik bir tekrardır. 3,5 veya 4 tekrarın bulunması (MAOA-H alelleri) yüksek MAOA ekspresyonu ile sonuçlanırken, 3 tekrarın bulunması (MAOA-L alelleri) düşük MAOA ekspresyon ile sonuçlanmaktadır (Sabol ve ark., 1998). VNTR polimorfizminin düşük aktiviteli MAOA-L alelleri,

antisosyal davranış, psikopati ve suç teşkil eden şiddet eğilimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kolla ve Bortolato, 2020). Caspi ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada (2002) MAOA-L genotipine sahip istismar mağduru erkek çocukların, MAOA-H genotipine sahip istismar mağduru erkek çocuklara göre antisosyal sorunlar geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Caspi ve ark., 2002). Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla desteklenmiştir (Foley ve ark., 2004 ve Enoch ve ark. 2010). Verhoeven ve meslektaşları öğrencilerle yaptıkları çalışmada (2012) MAOA-H aleline sahip kadınların, MAOA-L aleline sahip kadınlardan daha yüksek agresif tepki puanlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular daha önce yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir (Verhoeven ve ark., 2012). Yapılan bir başka çalışma, MAOA uVNTR'nin düşük işlevli alellerinin provokasyona karşı artan agresif tepki ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Kuepper ve ark., 2013). Bu çalışmalara ek olarak, düşük aktiviteli aleller erkeklerde şiddet suçları ile ilişkilendirilmiştir (Stetler ve ark., 2014).

MAOA geninde yer alan bir SNP'in (rs72554632) neden olduğu işlev kaybı, küçük stres faktörlerine yanıt olarak abartılı bir şiddet davranışı eğilimi ile karakterize edilen Brunner Sendromu ile sonuçlanmaktadır (Brunner ve ark., 1993). Pingault ve meslektaşları (2012) yaptıkları çalışmada beş SNP incelemişler ve rs5906957 polimorfizminin fiziksel saldırganlık üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Pingault ve ark., 2012). İntihar girişiminde bulunmuş kişiler ve sağlıklı kontroller ile yapılan bir çalışmada rs2064070, rs6323 ve rs909525 incelenmiş dürtüsellik ile ilişkili oldukları belirtilmiştir (Balestri ve ark., 2017). İntihara meyilli bireylerle yapılan bir araştırma, erkek hastalarda dışa dönük öfke sorunlarıyla rs6323, rs909525 ve rs2064070 SNP'lerini ilişkilendirmiştir (Antypa ve ark., 2012). MAOA geninin ekzonlarında yer alan üç SNP'nin şizofreni arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada, bu polimorfizmler ile erkek şizofreni hastalarında sınırlı duygulanım ve künt duygulanım gibi duygulanım bozuklukları arasında ilişki gözlemlendiği belirtilmiştir (Kim ve ark., 2014).

SNP rs1465108, MAOA geninin birinci intron bölgesinde yer almakta (Şekil 1.8) ve DNA dizisinde A>G değişikliğine neden olmaktadır (Verma ve ark., 2014).



Şekil 1.8. MAOA gen yapısının şematik gösterimidir. Gri dikey çubuklar ile kesilen yatay siyah çizgi, tüm gen yapısını göstermektedir. Gri dikey çubuklar ekzonları ve ekzonlar arasındaki boşluklar intronları belirtmektedir (Verma ve meslektaşlarının 2014 yılındaki çalışmasından alınarak düzenlenmiştir).

Bu polimorfizm DEHB hastaları ile yapılan bir haplotip çalışmasında bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium- LD) içinde bulunduğu rs1465107 ile birlikte araştırılmıştır. Farklı aleller ile Connors Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (Connors' Parents and Teachers Rating Scale -CPRS) puanları arasındaki ilişkinin analizi sonucunda bu polimorfizmlerin 'G' alellerinin DEHB'de önemli katkısı olduğu ortaya konulmuştur (Karmakar ve ark., 2014).

Chester ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada rs1465108, MAO-A enziminin etkinliğinde meydana gelen değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada belirtildiği üzere düşük aktiviteli MAOA ifadesi sonucu ortaya çıkan yüksek ve düzensiz serotonin seviyeleri, sosyal uyaranlara duygusal tepkiler üreten ve düzenleyen nöral bölgeleri düzensiz davranmaya yatkın hale getirmekte ve saldırganlığı artırabilmektedir (Chester ve ark., 2015).

1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) Yöntemi

1.6.1. Tanım

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) yöntemi 1980'lerde icat edilmiştir (Ota ve ark., 2007). PCR, uygun maddelerin varlığında

termal döngü yoluyla, belirlenen DNA parçalarının çoğaltılması için kullanılan güçlü bir araçtır. Moleküler teşhis, adli tıp ve babalık testi gibi bilimin birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhang ve ark., 2019). Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP) yöntemi, DNA parçalarının PCR amplifikasyonunu ve ardından restriksiyon enzimi ile kesimini içermektedir (Soler ve ark., 2011). Enzim kesimi sonrasında oluşan farklı boyutlarda DNA parçaları elektroforez ile ayrılır ve varyant tip ve yabancı tip sekanslar ayırt edilir (Ota ve ark., 2007).

PCR-RFLP analizi, gen varyasyonlarını saptamak için yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir (Li ve ark., 2016). PCR-RFLP yönteminin, karmaşık genotiplendirme yöntemleri olmadan belirli ilgi alanlarındaki nükleotid dizilerini doğrulamak için özellikle uygun olduğu düşünülmektedir (Ota ve ark., 2007). PCR-RFLP, SNP genotipleme için basit, oldukça hassas, güvenilir ve uygun bir yöntemdir. Enstrümantasyona minimum yatırım gerektirdiği ve çoğu restriksiyon enzimi piyasadan temin edilebildiği için bu yöntem diğer genotiplendirme yöntemlerine göre daha uygun maliyetlidir. Bunlara ek olarak, moleküler genetik araştırmalardaki faydası geniş bir alanda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Feng ve ark., 2016 ve Ota ve ark., 2007).

1.6.2. PCR Bileşenleri ve Aşamaları

PCR, kalıp DNA ya da hedef dizi olarak adlandırılan az miktarda başlangıç materyalinden bol miktarda ampikon denilen belirli bir DNA segmenti oluşturabilen güçlü bir amplifikasyon tekniğidir (Lorenz, 2012). Standart PCR bileşenleri, amplifiye edilmek istenen hedef DNA segmenti için bir dizi uygun primer, termofilik bakterilerden elde edilen DNA polimeraz enzimi, bu DNA polimeraz için bir tampon çözelti, deoksinükleotit 5'-trifosfatlar (dNTP'ler), kalıp DNA ve steril su içermektedir (Lorenz, 2012 ve Ota ve ark., 2007). Termostabil DNA polimerazlar, reaksiyon işlemi sırasında bir kofaktör olarak hareket eden magnezyuma (Mg^{2+}) ihtiyaç duyarlar. Bazı enzim tampon çözeltileri Mg^{2+} içerirken bazıları içermemektedir (Lorenz, 2012).

Standart bir PCR denatürasyon, bağlanma ve uzama olmak üzere üç temel adımı içermektedir. İlk adım, kalıp DNA'nın GC içeriğine ve kullanılan DNA polimerazın aktivitesine bağlı olarak, kalıp DNA'nın 94-96°C'de ilk denatürasyonunu içermektedir. İkinci adım, reaksiyonun denatürasyon, bağlanma ve uzamaya uğradığı yaklaşık 25-30 döngüden oluşan bir döngü işlemidir. Denatürasyon 95°C'de DNA zincirlerinin birbirlerinden ayrılması ile başlamaktadır. Daha sonra hazırlanan primerlerin erime sıcaklığının (melting temperature-T_m) yaklaşık 5°C altında/üstünde gerçekleşen bağlanma meydana gelmektedir. İleri ve geri primerler sırasıyla 5'→3' ve 3'→5' olan DNA ipliklerinin zıt uçlarına bağlanmaktadır. Uzama aşamasında ise 72°C'de DNA polimeraz enzimi dNTP'leri 5'→3' doğrultusunda ekleyerek yeni bir iplik oluşturmaktadır. PCR döngüsündeki üçüncü ve son adım, hedeflenen dizinin DNA polimeraz tarafından nihai olarak uzatılmasıdır. Bu adım, polimerazın bitmemiş ampikonu tamamlamasını sağlamaktadır (Asif ve ark., 2021).

Hedeflenen DNA dizilerinin amplifikasyonu, reaksiyonun uzama adımı için bir başlangıç noktası gerektirmektedir. Primerler, PCR' nin başlatılması için gerekli olan kısa DNA dizileridir (Asif ve ark., 2021). PCR her zaman optimum bir primer çiftinin tasarlanması ile başlamaktadır (Ota ve ark., 2007). Primer tasarlarken dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde özetlenmektedir (Asif ve ark., 2021 ve Lorenz, 2012):

- Primer uzunluğu 14-30 baz çifti olmalıdır.
- Optimal GC içeriği %40-60 arasında olmalıdır.
- Primerlerin 3' ucuna, bağlanmayı artırmak adına yaklaşık 4 bç GC eklenmelidir.
- İleri ve geri primer çiftlerinin 3' uçları birbirini tamamlayıcı olmamalıdır, bu durum primer dimer oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, tek bir primerin 3' ucu, primerdeki diğer dizilere tamamlayıcı olmamalıdır. Bu durum ise firkete (hairpin loop) yapısı ile sonuçlanmaktadır.
- Bir primer çifti için T_m, 5 °C' den fazla farklılık göstermemelidir.
- Dinükleotit tekrarlarından veya tek baz dizilerinden kaçınılmalıdır. Bu durum yanlış eşleşme, kayma ya da firkete yapıları ile sonuçlanabilmektedir.

PCR bileşenleri arasındaki karmaşık etkileşimler ve çok çeşitli uygulamalarından dolayı, bir dizi amplifikasyon koşulunun tüm durumlar için optimal olmasının mümkün olmadığı belirtilmiştir (Boleda ve ark., 1996). Bu noktada yapılması gerekenin, primer ve kalıp DNA arasındaki bağlanmaya ve primer uzamasına katkıda bulunduğu bilinen birçok parametreden birini veya daha fazlasını değiştirmek olduğu ortaya konulmuştur (Roux, 2009). Elde edilen PCR ürünlerinde karşılaşılan başlıca sorunlar az veya hiç ürün elde edilememesi, nonspesifik ürünlerin varlığı, sürüntü (smear) görünümünün varlığı ve primer dimer oluşumudur (Asif ve ark., 2021). Bu sorunlar için önerilen çözümler, kontaminasyon olup olmadığını tespit etmek, reaksiyon bileşenlerinin miktarlarında değişiklik yapmak, PCR aşamalarının sıcaklık ve sürelerini değiştirmek ya da spesifik bağlanmayı artırıcı reaktiflerin eklenmesidir (Asif ve ark., 2021; Lorenz, 2012; Ota ve ark., 2007 ve Roux, 2009).

1.6.3. PCR Optimizasyonu

Primerler: Primerler kendi kendine veya reaksiyondaki diğer primerler ile bağlandığında primer dimerler meydana gelmektedir. Böyle bir durumda, kalıp DNA/primer oranını değiştirmek çözüm olabilmektedir (Asif ve ark., 2021; Lorenz, 2012; Ota ve ark., 2007 ve Roux, 2009). Az ya da hiç ürün elde edilemediği durumlarda konsantrasyonu artırmak ve nonspesifik bağlanma durumlarında konsantrasyonu azaltmak da primere bağlı çözüm yolları arasındadır (Asif ve ark., 2021).

dNTP'ler: Daha düşük dNTP konsantrasyonları, reaksiyonun hem özgüllüğünü hem de doğruluğunu artırabilmektedir. Aşırı dNTP konsantrasyonları ise reaksiyonu inhibe edebilmektedir. Bununla birlikte, uzun PCR parçaları için daha yüksek bir dNTP konsantrasyonu gerekebilmektedir (Lorenz, 2012 ve Roux, 2009). Az ya da hiç ürün elde edilemediği durumlarda dNTP konsantrasyonunu artırmak çözüm olabilmektedir (Asif ve ark., 2021).

Magnezyum (Mg^{2+}): PCR ürünü veriminin, genellikle daha yüksek Mg^{2+} konsantrasyonlarının eklenmesiyle arttığı, ancak artan Mg^{2+} konsantrasyonlarının DNA polimerazın aktivite özgülüğünü azalttığı belirtilmiştir (Lorenz, 2012 ve Roux, 2009). Reaksiyon ortamında fazla miktarda bulunan Mg^{2+} , çift sarmal yapıyı stabilize ederek kalıp DNA'nın tamamen denatüre olmasını önleyebilmektedir. Mg^{2+} miktarı olmadığı durumlarda ise, reaksiyonun devam etmeyeceği ve sonuç olarak PCR ürünün oluşmayacağı ortaya konmuştur (Lorenz, 2012). Az ya da hiç ürün elde edilemeyen durumlarda Mg^{2+} konsantrasyonunu artırmanın yararlı olabileceği belirtilmiştir (Asif ve ark., 2021).

Kalıp DNA: Kalıp DNA'nın kalitesi ve saflığının, PCR deneyi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Protein, RNA, organik çözücüler ve deterjanlar gibi DNA izolasyon kontaminantlarının, PCR'de yaygın olarak karşılaşılan inhibitörler oldukları ortaya konulmuştur (Lorenz, 2012). Ürünün az elde edildiği ya da hiç elde edilemediği durumlarda kalıp DNA miktarını artırmak önerilen bir çözüm yoludur. Sürüntü (smear) görüntüsünün olduğu durumlarda ise kalıp DNA miktarını azaltmak önerilmektedir. Buna ek olarak, kalıp DNA'nın yüksek konsantrasyonunun ve düşük saflık oranının primer dimerlere neden olabileceği belirtilmiştir (Asif ve ark., 2021).

DNA polimeraz: Taq DNA polimeraz enzimini azaltmanın belli durumlarda reaksiyon özgülüğünü artırdığı belirtilmiştir (Roux, 2009). Bunun yanı sıra yüksek kaliteli bir polimeraz kullanmanın primer dimer sorunlarına yardımcı olabileceği de belirtilmiştir (Asif ve ark., 2021).

PCR Aşamaları: Sürüntü görüntüsü ya da nonspesifik ürünlerin olduğu durumlarda, PCR döngülerinin sayısını azaltmanın (Asif ve ark., 2021 ve Roux, 2009), uzama süresini azaltmanın ve bağlanma sıcaklığı artırmanın çözüm olabileceği belirtilmiştir (Asif ve ark., 2021). Az ürün elde edildiği ya da hiç elde edilemediği durumlarda, döngü sayılarını artırmanın faydalı olacağı belirtilmiştir. Primer dimer oluşumu durumlarında da yine bağlanma sıcaklığını artırmak ve kalıp DNA denatürasyon süresini uzatmak ve/veya denatürasyon sıcaklığını artırmak yararlı görülmüştür (Asif ve ark., 2021).

1.7. Amaç

Şizofreni, hastaların kendi hayatlarının yanı sıra toplumu da yakından ilgilendiren yıkıcı bir ruhsal bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarının toplumun geneline oranla saldırı ve cinayet benzeri suçları işleme olasılığının 4-7 kat, genel saldırgan davranışları sergileme olasılığının ise 4-6 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Cho ve ark., 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmanın da sonuçları daha önce yapılmış çalışmaları ve bulguları destekler niteliktedir (Çinik ve ark., 2015).

Şizofrenide saldırganlık riskini arttıran genetik faktörlerin, *MAOA*'nın da içinde bulunduğu dopaminerjik ve serotonerjik sistemleri kontrol eden genler olduğu düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda kesin sonuçlar ortaya konulamamakla birlikte, beyin belirli bölgelerinde dopamin seviyesinin değişmesinin şiddet davranışı riskini artırdığı söylenebilmektedir (Peitl ve ark., 2020). Şizofrenide saldırgan davranışın genetik temelleri araştırılırken çalışılan başlıca genler *COMT*, *SERT*, *BDNF* ve *MAO*'dır. *MAOA* geni üzerine yapılan çalışmalar promotör bölgesinde bulunan VNTR üzerine yoğunlaşmıştır (Fresan ve ark., 2007; Peitl ve ark., 2017 ve Zammit ve ark., 2004). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da *MAOA* geninin VNTR bölgesindeki tekrar sayısı ile saldırganlık arasındaki ilişki araştırılmıştır, ancak yapılan bu çalışmaya şizofreni hastaları değil sağlıklı erkek bireyler dahil edilmiştir (Kaya ve ark., 2020). Türkiye'de şizofreni hastalarında saldırganlığın *MAOA* geni ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatüre bakıldığında, bu tez çalışmasında araştırılacak olan *MAOA* rs1465108 polimorfizminin daha önce saldırganlık ile ilişkisi sadece bir çalışmada irdelenmiştir, ancak 376 kız ve erkek lisans öğrencisi ile yapılan bu çalışmaya da şizofreni hastaları dahil edilmemiştir (Chester ve ark., 2015). Dolayısıyla, rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarında saldırganlık üzerindeki etkisi ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır.

Son yıllarda TaqMan testi, floresan etiketli prob tekniği ve DNA dizilimi gibi çeşitli testler geliştirilmiş olmasına rağmen, PCR-RFLP, tek nşkleotid polimorfizmlerini belirlemek için hala ucuz, hızlı ve hassas bir yşntem olarak kabul edilmektedir (Feng ve ark., 2016). Çalışmada optimize edilen PCR-RFLP yşntemi, şzellikle gelişmekte olan şlkelerde sınırlı bşteye sahip araştırma laboratuvarlarında kullanılabilir. Bu nedenle, bu yşksek lisans tez çalışmasında amacımız MAOA geninin dşşşk enzim aktivitesi ile ilişkilendirilen rs1465108 polimorfizminin şizofrenide saldırganlık ile ilişkisini gşvenilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir yşntem olan PCR-RFLP ile araştırmak ve diğer nşrolojik rahatsızlıkların genetik temelini araştırıldığı farklı çalışmalarda da kullanılabilecek bir yşntem geliştirmektir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

DNA izolasyon kiti	Thermo Scientific GeneJet
Ethanol	Merck
Nükleaz free su	HIMEDIA
10x tampon çözelti	Sugenomics Biotechnology
Primerler	Sentebiolab
Taq DNA Polimeraz	Sugenomics Biotechnology
dNTP mix	Thermo Scientific
MgCl ₂	Thermo Scientific
Restriksiyon Enzimi (<i>HhaI</i>)	Thermo Scientific
10x enzim tampon çözeltisi	Thermo Scientific
Agaroz	Prona Agarose Biomax
Etidyum Bromür (EtBr)	Fisher BioReagents
100 bp ladder	EcoTech Biotechnology
6X yükleme boyası	Thermo Scientific

2.3. Çalışma Grubu

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür. Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V, DSM-V) ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış altmış birey dahil edilmiştir. Hastaların klinik değerlendirmeleri ve verileri yaptıkları görüşmeler sonucunda psikiyatristler tarafından elde edilmiştir. Hastalara çalışma hakkında gerekli ve yeterli bilgi verilerek onam formlarını imzalamaları ve gerekli ölçekleri doldurmaları istenmiştir.

Sorumlu hekim tarafından çalışmaya katılan hastalara ait yaş, çalışma durumu, medeni durum, eğitim durumu, cinsiyet, kimlerle yaşadığı, askerlik durumu, askerlikte disiplin cezası, cezaevi öyküsü, denetimli serbestlik öyküsü gibi bilgileri içeren demografik bilgi formu ve kilo, boy, tıbbi hastalık öyküsü, ek psikiyatrik rahatsızlık öyküsü, kullanmakta olduğu ilaç, hastane yatış sayısı, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, ailede şiddet/cezaevi öyküsü, kendine zarar verme, intihar girişimi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek madde kullanımı, çocukluk çağı travmaları, hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi gibi bilgileri içeren tıbbi öykü formu görüşme sırasında klinisyen tarafından doldurulmuştur. Sonrasında, hastalardan tek sefere mahsus olmak üzere kan numuneleri alınmıştır. Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 9 Aralık 2021 tarih ve İ11-670-21 karar no' lu izni ile gerçekleştirilmiştir (Ek- 1).

Dahil olma kriterlerinin hepsine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gerekli dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Hastaların DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olması,
- 18-65 yaş arasında olması,
- 8 yıllık zorunlu eğitimini tamamlamış olması,
- Madde kullanım bozukluğunun olmaması,
- Onam formunu okuyarak imzalamış olması.

Dışlama kriterlerinden en az birine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Hastaların mental retardasyona sahip olması,
- Ek psikiyatrik bozukluğa sahip olması,
- Ekstrapiramidal yan etkiye sahip olması (distoni, Parkinsonizm, akatizi, tardif diskinezi),
- Nörolojik bozukluğa sahip olması (inme, epilepsi, kafa travması vb.).

2.4. Çalışmada Kullanılan Ölçekler

Çalışmaya dahil edilen 60 şizofreni hastasına aşağıda yer alan ölçekler uygulanmıştır. Elde edilen bilgiler istatistiksel analizlerde kullanılmıştır.

2.4.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği, saldırganlık davranışının dört farklı boyutta incelemek için kullanılan likert tipi bir ölçektir. Fiziksel saldırganlık alt ölçeği 9 sorudan, sözel saldırganlık alt ölçeği 5 sorudan, öfke alt ölçeği 7 sorudan ve düşmanlık alt ölçeği 8 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçek, 1'den 5'e kadar puanlama yapılan 5 aralıklı bir ölçektir. Ölçeğin 9 ve 16 numaralı soruları ters kodlanarak puanlanmaktadır (Ustun, 2022) (Ek-2).

2.4.2. Barratt Dürtüsellik Ölçeği

Barratt Dürtüsellik Ölçeği, dikkatsel dürtüsellik, devinim dürtüsellliği ve plansızlık dürtüsellliği olmak üzere üç alt ölçekten oluşmaktadır. Bu ölçek 30 madde içermektedir. Her madde 1'den 4'e kadar puanlanmaktadır. Ölçeğin toplam puanı ve kişinin dürtüsellliği doğru orantılıdır (Güleç ve ark., 2008) (Ek-3).

2.4.3. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Bu ölçek, duygulanımda düzleşme, düşüncede fakirleşme, enerji ve istekte azalma, zevk almama, toplumsal geri çekilme ve dikkat bozukluğu olmak üzere 5 alt ölçek içermektedir. Altılı likert tipi bir ölçektir, 24 maddeden oluşmaktadır ve 0-5 arasında puanlanır. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı belirlenmektedir. Bu ölçek, hekimler tarafından doldurulmuştur (Erkoç ve ark., 1991) (Ek-4).

2.4.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Halüsinasyonlar, hezeyanlar, garip davranışlar ve pozitif yapısal düşünce bozukluğu olmak üzere 4 alt ölçek içermektedir. Bu ölçek, 6'lı likert tipi bir ölçektir, 34 maddeden oluşmaktadır ve 0-5 arasında puanlanır. Otuz beşinci maddede uygunsuz duygulanım değerlendirilmektedir. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı belirlenmektedir. Bu ölçek, hekimler tarafından doldurulmuştur (Erkoç ve ark., 1991) (Ek-5).

2.4.5. Çocukluk Çağı Travma Ölçeği

Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal istismar, duygusal ihmal ve cinsel istismar olmak üzere 5 alt ölçekten oluşmaktadır. Bu ölçek, 28 soru içeren 5'li likert tipi bir ölçektir. Ölçekte 2, 5, 7, 13, 19, 26 ve 28. maddeler ters kodlanmıştır. Alt ölçek puanları toplanarak ölçeğin toplam puanı belirlenmektedir. Otuz beş puan ve üzeri kesme değeri olarak kabul edilebilmektedir (Şar ve ark., 2012) (Ek-6).

2.4.6. İntihar Olasılığı Ölçeği

İntihar olasılığı ölçeği, intihar riskini ölçmek amacı ile geliştirilmiştir. Umutsuzluk, intihar düşüncesi, düşmanlık (öfke) ve olumsuz benlik değerlendirmesi olmak üzere 4 alt ölçek içermektedir. Bu ölçek, 36 maddeden oluşan 4'lü likert tipi bir ölçektir. Her madde 1'den 4'e kadar puanlanır. Kesme noktası 110 olarak belirlenmiştir (Atlı, 2007 ve Deveci ve ark., 2008) (Ek-7).

2.5. Numunelerin Toplanması

Çalışmaya katılan hastalardan, genetik polimorfizm çalışmaları için 1 adet EDTA'lı (mor kapaklı) tüpe kan örneği alınmıştır. Kan numuneleri polimorfizm çalışmaları için -20°C' de saklanmıştır.

2.6. Sıvı Kan Numunelerinden Genomik DNA İzolasyonu

Hastalarda alınan kan örneklerinden genomik DNA'nın elde edilmesi amacıyla "Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit" ile DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu, üretici firmanın protokolde belirttiği adımlar takip edilerek aşağıda verildiği şekilde yapılmıştır.

1. EDTA'lı tüpe alınan sıvı kan numunelerinin 200 µl'si 1,5 ml'lik ependorf tüplere aktarılmıştır.
2. 200 µl kan üzerine 20 µl Proteinaz K çözeltisi eklenmiş ve vorteks ile karıştırılmıştır.
3. Bu karışımın üzerine 400 µl liziz çözeltisi eklenmiş ve karışım homojen oluncaya kadar vorteks ile karıştırılmıştır.
4. Karışım 56°C'de su banyosunda 10 dakika inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyon sonrasında 200 µL etanol (%96–100) eklenmiş ve ardından pipetleme yapılarak karıştırılmıştır.

6. Hazırlanan karışım kit içerisinde bulunan döndürme kolonuna aktarılmıştır. Ardından 6.000 g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrasında toplama tüpü atılmış ve kolon 2 ml'lik yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
7. Kolona etanol ile seyreltilmiş 500 µl Wash Buffer I eklenmiş, ardından 1 dakika boyunca 8.000 g'de santrifüj edilmiştir. Toplama tüpü boşaltılmış ve kolon tekrar toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
8. Kolona etanol ile seyreltilmiş 500 µl Wash Buffer II eklenmiş ve ardından 14.000 g'de 3 dakika santrifüj edilmiştir.
9. Toplama tüpü boşaltılmış, kolon tekrar tüpe yerleştirilmiştir. 14.000 g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
10. Santrifüj sonrası toplama tüpü atılmış, ardından kolon steril bir 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır.
11. Genomik DNA'yı ayrıştırmak için kolon zarının merkezine 120 µl Elüsyon Tamponu eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiş ve ardından 8.000 g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Sonrasında kolon atılmıştır.
12. Mikrosantrifüj tüpü içindeki saflaştırılmış DNA çalışmalarda kullanıma hazırdır ve -20°C'de saklanabilir.

2.7. İzole Edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

İzole edilen DNA' lar %1'lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edilmiştir. İzlenilen adımlar aşağıda verilmiştir.

1. 1,2 gr agaroz, 120 ml Tris-Bor-EDTA (TBE) çözeltisi (1X) içinde çözündürülmüş ve mikrodalga fırında şeffaf duruma gelene kadar kaynatılmıştır.
2. Hazırlanan çözelti yaklaşık 50-55°C olacak şekilde soğuması için oda sıcaklığında bekletilmiştir.

3. Soğutulan çözeltiye 7 µl EtBr (10 mg/ml) eklenmiş ve çözeltide homojen dağılacak şekilde çalkalanmıştır.
4. Elde edilen karışım bariyerleri ve tarakları yerleştirilen jel dondurma kalıplarına dökülerek jel halini alana kadar oda sıcaklığında donmaya bırakılmıştır.
5. Taraklar ve bariyerler çıkarıldıktan sonra elde edilen jel kuyucukları katoda (negatif yüklü elektrot) gelecek pozisyonda elektroforez tankına yerleştirilmiştir.
6. Yatay tanka jelin üzerini kapatacak miktarda TBE (1X) çözeltisi eklenmiştir.
7. Bir parça parafilm buz kalıbı üzerine yerleştirilmiş, 1µl 6X Loading Çözeltisi ve 2 µl DNA örneği parafilm üzerinde pipetleme ile karıştırılmıştır.
8. Karışım jeldeki kuyucuklara yüklenmiştir. Yükleme sonrasında elektroforez tankının kapağı kapatılıp anot ve katot bağlantı uçları takılmıştır.
9. Güç kaynağı 80 miliampere (mA) ayarlanmış ve örnekler jelde yaklaşık olarak 40 dakika yürütülmüştür.
10. Daha sonra jel tanktan alınarak görüntüleme cihazına yerleştirilmiş ve UV ışık altında görüntülenerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Kan örneklerinin tümünden saf ve temiz DNA izole edildiği gözlenmiştir.

2.8. MAOA rs1465108 Polimorfizminin Primer Tasarımı

MAOA genine ait nükleotit dizi bilgisi National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanından elde edilmiştir. MAOA geninde rs1465108'i içeren gen bölgesini çoğaltmak üzere NCBI Primer Design aracı kullanılarak Çizelge 2.1'de verilen primerler tasarlanmıştır.

Çizelge 2.1. MAOA geninde rs1465108'i içeren gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan primerler

Primer	Dizi	Tm (°C)	Baz çifti	GC %
İleri (F)	5'-TGGTGACTTGCCCTTCAGACT-3'	58,87	20	50
Geri (R)	5'-ACGATTGCCCTATCACAGCA-3'	59,46	20	50

2.9. MAOA rs1465108 Polimorfizmini İçeren Gen Bölgesinin Çoğaltılmasında Kullanılan PCR Yönteminin Optimizasyonu

Bu çalışmada, sadece MAOA rs1465108 polimorfizmini içeren gen parçasını çoğaltmak ve genotiplendirme için yeterince ürün elde edilebilecek en uygun PCR koşullarının belirlemek amaçlanmıştır. Bu nedenle, primer, dNTP, Magnezyum klorür (MgCl₂), Taq DNA polimeraz ve DNA titrasyonu deneyleri yapılmıştır.

PCR ürünleri %1'lik agaroz jelde daha önce anlatıldığı şekilde (bkz. Başlık 2.7) yürütülmüş ve görüntülenmiştir. Elde edilmesi planlanan DNA parçası 684 baz çifti uzunluğundadır.

PCR bileşenlerinin manipülasyonu yapılırken PCR koşulları sabit tutulmuştur. Kullanılan PCR programı Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Kullanılan sabit PCR koşulları

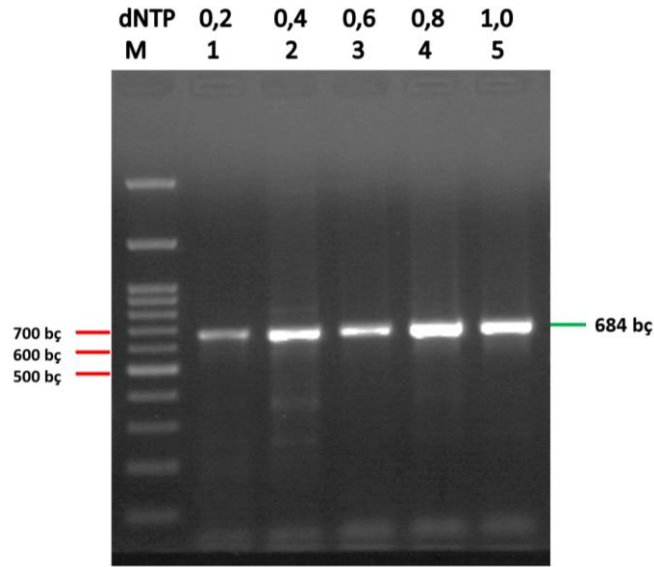
PCR Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre
İlk denatürasyon	94	10 dk
Denatürasyon	94	1 dk
Bağlanma	60	1 dk
Uzama	72	1 dk
Son uzama	72	10 dk
Döngü sayısı	35	
Bekleme	4	∞

1.Deneme: Optimizasyon çalışmasında ilk olarak dNTP titrasyonu yapılmıştır. Kullanılan bileşenlerin miktarları Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.3. dNTP titrasyonu için kullanılan bileşenlerin miktarları

Bileşen	Reaksiyon hacmi (µl)	Stok konsantrasyon	25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
Buffer	2,5	10X	1X
MgCl ₂	1,25	25mM	1,25 mM
F Primer	1	10 pmol/ µl	10 pmol/ µl
R Primer	1	10 pmol/ µl	10 pmol/ µl
Taq	0,125	5U/ µl	0,625U
dNTP	1. 0,2 2. 0,4 3. 0,6 4. 0,8 5. 1	10 mM	1. 0,08 mM 2. 0,16 mM 3. 0,24 mM 4. 0,32 mM 5. 0,4 mM
DNA	2	~200 ng	~16 ng
Steril dH ₂ O	1. 18,175 2. 17,975 3. 17,775 4. 17,575 5. 17,375		

Elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir. İleri aşamalarda kullanılmasına karar verilen dNTP miktarı 0,6 µl olarak belirlenmiştir.



Şekil 2.1. İlk denemede elde edilen PCR ürünleri. 1-5 arası numaralandırılmış dNTP miktarları sırası ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1 µl'dir. (M: 100 bç ladder; 1-5: 684 bç PCR ürünü)

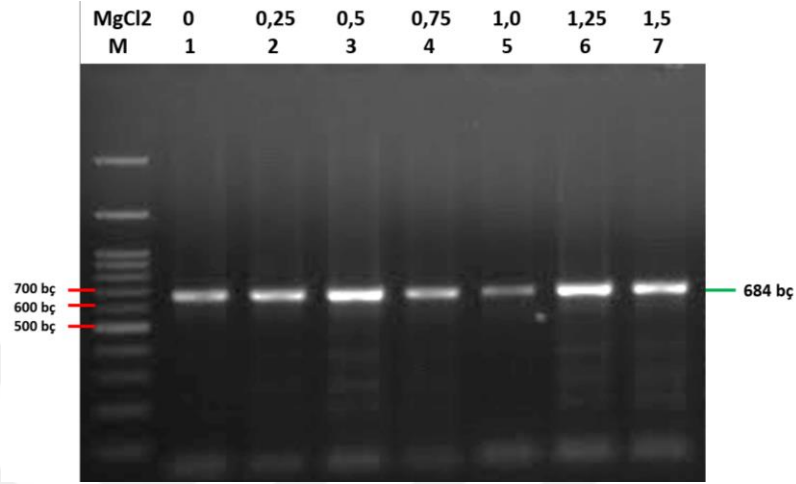
2.Deneme: Optimizasyon çalışmasında ikinci olarak $MgCl_2$ titrasyonu yapılmıştır. Kullanılan bileşenlerin miktarları Çizelge 2.4'de verilmiştir.

Çizelge 2.4. $MgCl_2$ titrasyonu için PCR bileşenleri

Bileşen	Reaksiyon hacmi (µl)	Stok konsantrasyon	25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
Buffer	2,5	10X	1X
$MgCl_2$	1. - 2. 0,25 3. 0,50 4. 0,75 5. 1 6. 1,25 7. 1,5	25mM	1. - 2. 0,25 mM 3. 0,50 mM 4. 0,75 mM 5. 1 mM 6. 1,25 mM 7. 1,5 mM
F Primer	1	10 pmol/ µl	10 pmol/ µl
R Primer	1	10 pmol/ µl	10 pmol/ µl
Taq	0,125	5U/ µl	0,625U
dNTP	0,6	10 mM	0,24 mM
DNA	2	~200 ng	~16 ng

*dH₂O miktarları yapılan $MgCl_2$ titrasyonuna bağlı olarak 25 µl toplam hacme tamamlanacak şekilde hesaplanmıştır.

Elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir. İleri aşamalarda $MgCl_2$ kullanılmadan ve $MgCl_2$ 1,25 μl miktarında kullanılarak denenmesine karar verilmiştir.



Şekil 2.2. İkinci denemede elde edilen PCR ürünleri. 1-7 arası numaralandırılmış örneklerde $MgCl_2$ miktarları sırası ile 0; 0,25; 0,50; 0,75; 1; 1,25; 1,5 μl 'dir (M: 100 bç ladder; 1-7: 684 bç PCR ürünü)

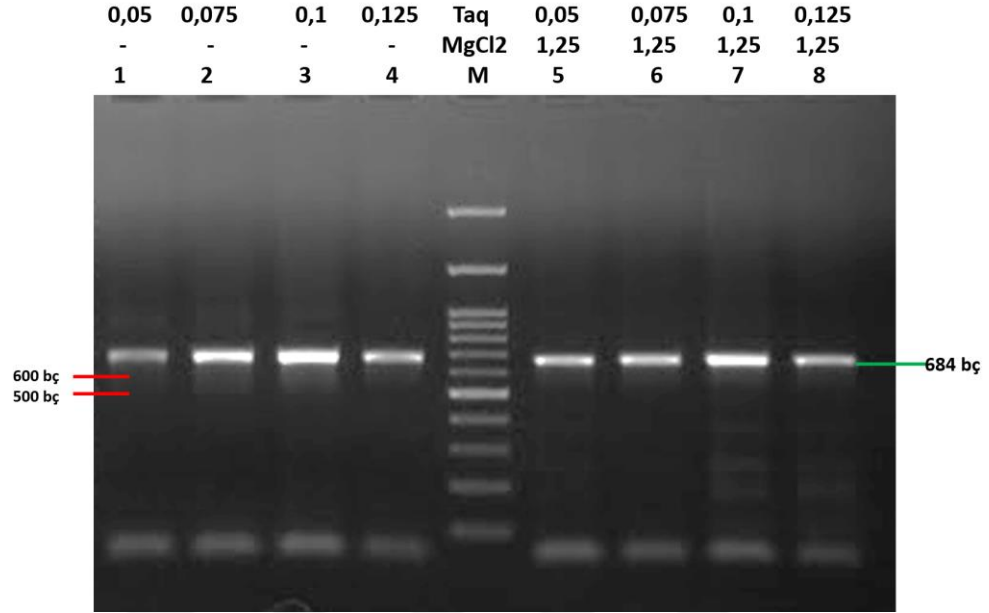
3.Deneme: Optimizasyon çalışmasında üçüncü olarak $MgCl_2$ olmadığı ve 1,25 μl olduğu durumlar için *Taq*DNA polimeraz titrasyonu yapılmıştır. Kullanılan bileşenlerin miktarları Çizelge 2.5’de verilmiştir.

Çizelge 2.5. *Taq*DNA polimeraz titrasyonu için PCR bileşenleri

Bileşen	Reaksiyon hacmi (μl)		Stok konsantrasyon	25 μl 'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon	
Buffer	2,5		10X	1X	
$MgCl_2$	-	1,25 mM	25 mM	-	1,25 mM
F Primer	1		10 pmol/ μl	10 pmol/ μl	
R Primer	1		10 pmol/ μl	10 pmol/ μl	
Taq	1.	0,05	5U/ μl	1.	0,250 U
	2.	0,075		2.	0,375 U
	3.	0,1		3.	0,500 U
	4.	0,125		4.	0,625 U
dNTP	0,6		10 mM	0,24 mM	
DNA	2		~200 ng	~16 ng	

*dH₂O miktarları kullanılan $MgCl_2$ miktarına ve *Taq* titrasyonuna bağlı olarak 25 μl toplam hacme tamamlanacak şekilde hesaplanmıştır.

Elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.3’de gösterilmiştir. İleri aşamalarda $MgCl_2$ kullanılmadan ve *Taq* 0,125 μ l miktarında kullanılarak denenmesine karar verilmiştir.



Şekil 2.3. Üçüncü denemede elde edilen PCR ürünleri. 1-4 arası numaralandırılmış örneklerde $MgCl_2$ bulunmazken *Taq* miktarları sırası ile 0,05; 0,075; 0,1 ve 0,125 μ l’dir. 5-8 arası numaralandırılmış örneklerde $MgCl_2$ miktarı 1,25 μ l’dir ve *Taq* miktarları sırası ile 0,05; 0,075; 0,1 ve 0,125 μ l’dir (M: 100 bç ladder; 1-8: 684 bç PCR ürünü).

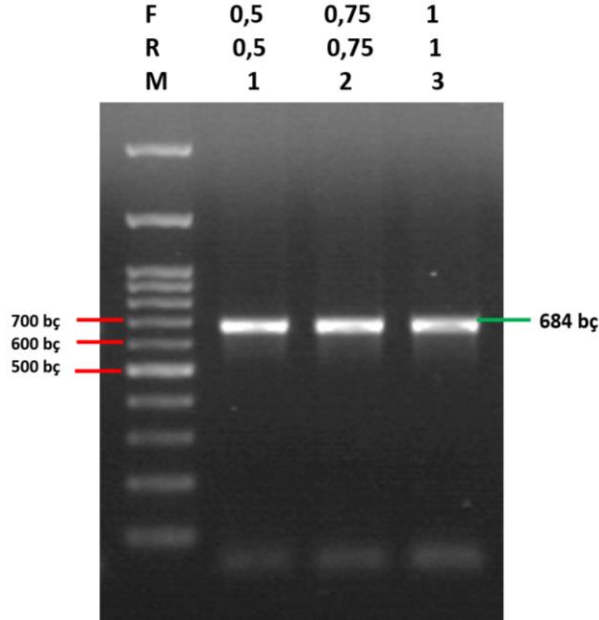
4.Deneme: Optimizasyon çalışmasında dördüncü adım olarak farklı bir primer titrasyonu denenmiştir. Kullanılan bileşenlerin miktarları Çizelge 2.6’de verilmiştir.

Çizelge 2.6. Dördüncü adımda gerçekleştirilen primer titrasyonu için PCR bileşenleri

Bileşen	Reaksiyon hacmi (μ l)	Stok konsantrasyon	25 μ l’lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
Buffer	2,5	10X	1X
F Primer	1. 0,5 2. 0,75 3. 1	10 pmol/ μ l	1. 5 pmol/ μ l 2. 7,5 pmol/ μ l 3. 10 pmol/ μ l
R Primer	1. 0,5 2. 0,75 3. 1	10 pmol/ μ l	1. 5 pmol/ μ l 2. 7,5 pmol/ μ l 3. 10 pmol/ μ l
<i>Taq</i>	0,125	5U/ μ l	0,625 U
dNTP	0,6	10 mM	0,24 mM
DNA	2	~200 ng	~16 ng

*dH₂O miktarları kullanılan primer miktarına bağlı olarak 25 μ l toplam hacme tamamlanacak şekilde hesaplanmıştır.

Elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.4’de gösterilmiştir. Yapılan bu denemede ileri aşamalarda kullanılmak üzere bir primer miktarı belirlenmemiştir.



Şekil 2.4. Dördüncü denemede elde edilen PCR ürünleri (M: 100 bç ladder; F: ileri primer; R: geri primer; 1-3: 684 bç PCR ürünü)

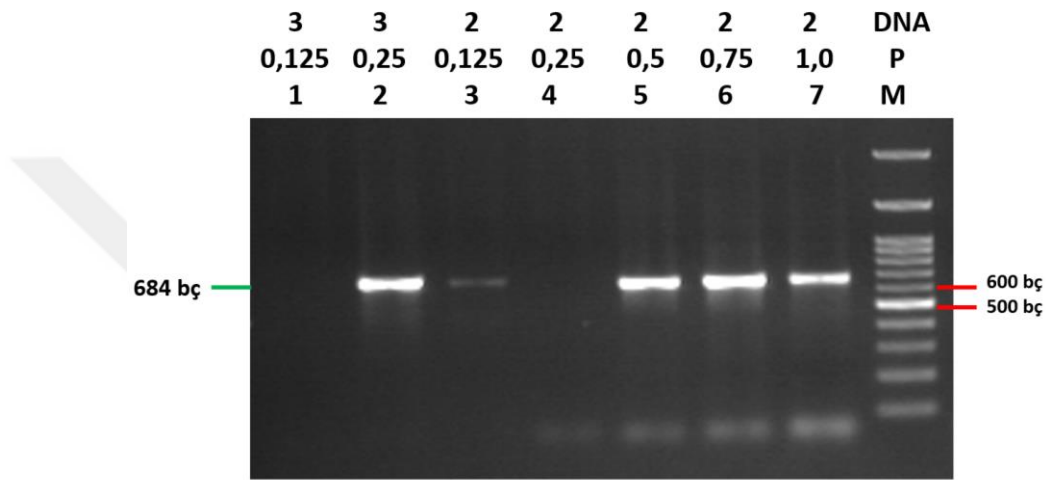
5.Deneme: Optimizasyon çalışmasında son olarak primer ve DNA titrasyonu birlikte denenmiştir. Kullanılan bileşenlerin miktarları Çizelge 2.7’de verilmiştir.

Çizelge 2.7. Primer ve DNA birlikte titrasyonu için PCR bileşenleri

Bileşen	Reaksiyon hacmi (µl)				Stok konsantrasyon	25 µl’lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon	
Buffer	2,5				10X	1X	
F Primer	0,125	0,25			10 pmol/ µl	1,25	2,5 pmol/ µl
R Primer	0,125	0,25			10 pmol/ µl	1,25	2,5 pmol/ µl
Taq	0,125				5U/ µl	0,625 U	
dNTP	0,6				10 mM	0,24 mM	
DNA	2	3	2	3	~200 ng	~16 ng	

*dH₂O miktarları kullanılan DNA ve primer miktarlarına bağlı olarak 25 µl toplam hacme tamamlanacak şekilde hesaplanmıştır.

Elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.5’de gösterilmiştir. İleri aşamalarda kullanılmak üzere ileri ve geri primer miktarları 0,25 µl ve DNA miktarı 3 µl olarak belirlenmiştir. Elde edilen PCR ürünü bandının örneklerde kullanılmak üzere uygun olduğuna karar verilmiş ve PCR aşamalarında değişiklik yapılmıştır.



Şekil 2.5. Son denemede elde edilen PCR ürünleri (M: 100 bç ladder; P: ileri ve geri primer; 1-7: 684 bç PCR ürünü)

2.10. MAOA rs1465108 Polimorfizmini İçeren Gen Bölgesinin Çoğaltılmasında Kullanılan PCR Yöntemi

MAOA rs1465108 polimorfizmini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için optimum koşullar olduğuna karar verilen ve bu tez çalışmasının örneklerinin çoğaltılmasında kullanılan PCR bileşenleri ve PCR aşamaları sırasıyla Çizelge 2.8 ve Çizelge 2.9’da verilmiştir.

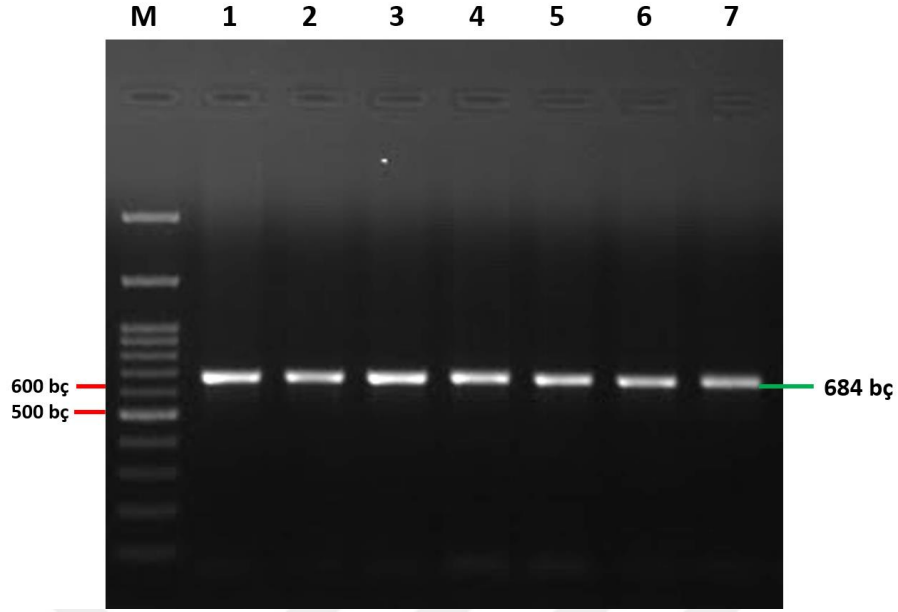
Çizelge 2.8. PCR bileşenleri ve miktarları

Bileşen	Reaksiyon hacmi (µl)	Stok konsantrasyon	25 µl'lik reaksiyon karışımındaki son konsantrasyon
Buffer	2,5	10X	1X
dNTP	0,6	10 mM	0,24 µM
F	0,25	10 pmol/ µl	2,5 pmol/ µl
R	0,25	10 pmol/ µl	2,5 pmol/ µl
Taq	0,125	5U/ µl	0,625 U
DNA	3	200 ng	24 ng
Steril dH ₂ O		18,275	

Çizelge 2.9. PCR aşamaları

PCR Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre
İlk denatürasyon	94	10 dk
Denatürasyon	94	1 dk
Bağlanma	60	1 dk
Uzama	72	1 dk
Son uzama	72	10 dk
Döngü sayısı	35	
Bekleme	4	∞

Optimizasyondan sonra örneklerden elde edilen PCR ürünleri Şekil 2.6'de verilmiştir.



Şekil 2.6. Örneklerden elde edilen PCR ürünleri (M: 100 bç ladder; 1-7: 684 bç PCR ürünü)

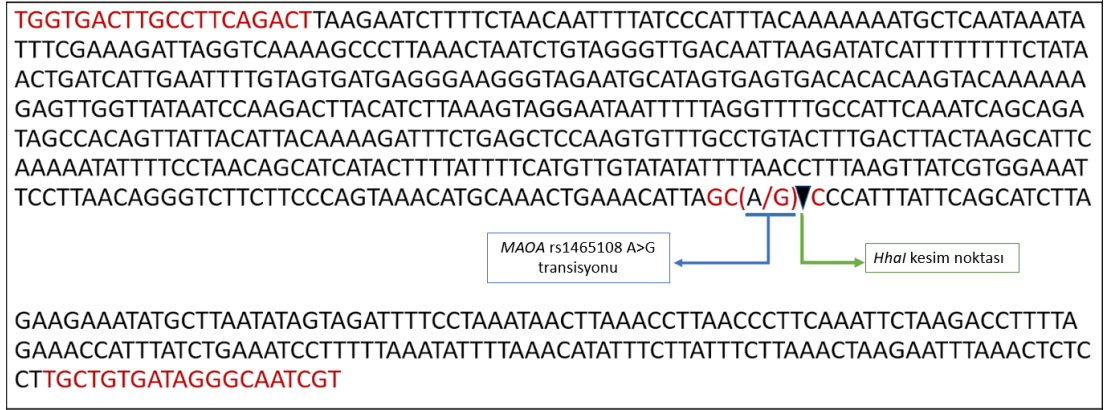
2.11. MAOA Gen Bölgesine Ait PCR Ürünlerinin *HhaI* Enzimi ile Kesimi ve Genotiplendirilmesi

2.11.1. PCR Ürünlerinin *HhaI* Enzimi ile Kesimi

MAOA rs1465108'e ait bilgiler NCBI dbSNP veritabanından elde edilmiş ve kesim enzimini bulmak üzere bu 100 bç lik dizi New England BioLabs (NEB) Cutter enzim arama aracına yüklenmiştir. Bu tarama sonucu *HhaI* enziminin kullanılmasına karar verilmiştir. Elde edilen 684 bç'lik PCR ürünleri uygun koşullarda enzim ile kesilmiş (Şekil 2.7) farklı uzunluklarda kesim ürünleri elde edilmiştir (Çizelge 2.10).

Çizelge 2.10. MAOA rs1465108 polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enzimi, gerekli koşullar ve kesim ürünlerinin uzunlukları.

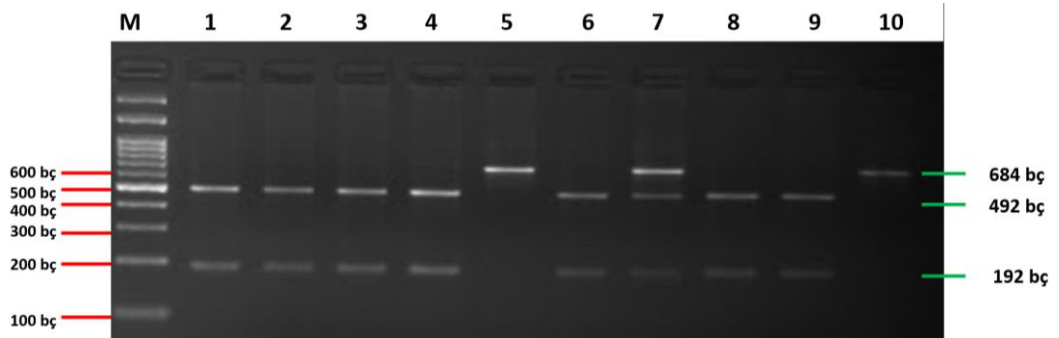
Polimorfizm	Kesim Enzimi	Kesim Koşulları	Ürün Uzunlukları (bç)
MAOA rs1465108	<i>HhaI</i> 37°C 1 saat inkübasyon	10 µl PCR ürünü 1 µl buffer 0,5 µl enzim 3,5 µl su	AA: 684 GG: 492+192 AG: 684+492+192



Şekil 2.7. MAOA rs1465108 polimorfizminin 684 bp uzunluğundaki PCR ürününün, *HhaI* restriksiyon enzimi ile kesimi. Yeşil ok enzimin kesim noktasını, mavi ok A>G değişim bölgesini göstermektedir.

2.11.2. Kesim Ürünlerinin Genotiplendirilmesi

Restriksiyon enzimiyle kesilen ürünler %2'lük agaroz jel elektroforezde yürütülmüştür. Ultraviyole (UV) ışık altında görüntülenmiş, fotoğraflanmış ve analiz edilmiştir. Genotiplendirme örneği Şekil 2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8. *HhaI* restriksiyon enzimi ile yapılan kesimi sonucunda 684 bp'lik PCR ürününden elde edilen oligonükleotid bantları. 1,2,3,4,6,8 ve 9 numaralı örnekler GG, 5 ve 10 numaralı örnekler AA ve 7 numaralı örnek AG genotipine sahiptir (M: 100 bp ladder; 1-10: Kesim ürünleri)

2.12. İstatistiksel Analiz

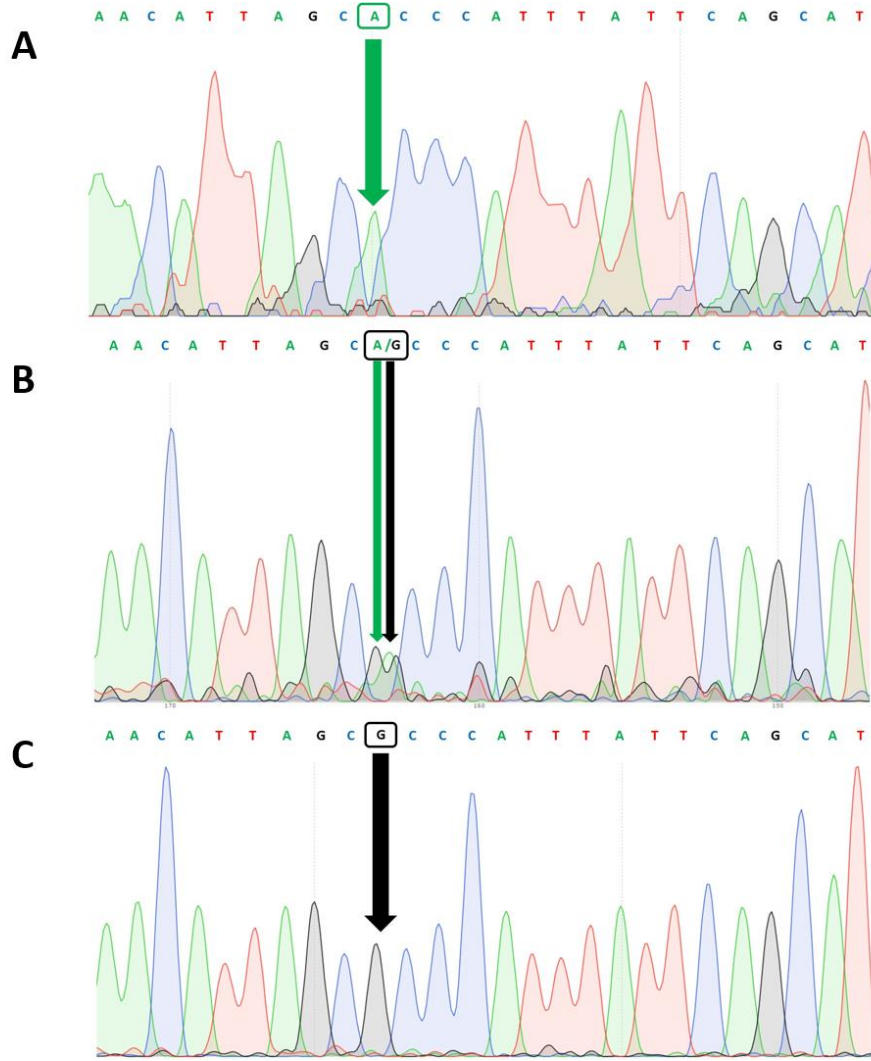
Elde edilen bulgular birbirleri ile karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS-20 kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde ilk olarak Kolmogorov-Smirnov Testi ile verilerin normal dağılımı incelenmiştir. Nicel değişkenlerde ortalama (Ort)±standart sapma (SS) ve minimum (Min) ile maksimum (Maks) değerleri verilmiştir. İstatistiksel olarak normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca ($\tilde{x}$) ve Çeyrekler Arası Aralık (ÇAA) (%25-%75) değerleri verilmiştir. Çalışılan gen bölgesinin genotip frekansları çıkarılmış ve Hardy-Weinberg Denklemi ($p^2+2pq+q^2=1$) hesaplanmıştır. MAOA rs1465108 polimorfizmi için bireyler homozigot yabanıl genotip, homozigot varyant genotip ve heterozigot olarak gruplanmıştır. Genotip verileri bireylerin ölçek puanları ile karşılaştırılmıştır. İkili gruplar karşılaştırılırken bağımsız örneklemeler için normal dağılım durumlarına bağlı olarak göre t-testi ya da Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Üçlü gruplar söz konusu olduğunda, gruplar tek yönlü ANOVA veya parametrik olmayan Kruskal Wallis Testleri ile karşılaştırılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Spearman Korelasyonu ile korelasyon analizleri yapılmıştır.

3. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, MAOA rs1465108 polimorfizmini genotiplendirmek için bir PCR-RFLP yönteminin optimize edilmesi amaçlanmış ve bu polimorfizmin şizofreni hastalarında agresyona etkisi araştırılmıştır. Polimorfizm için genotiplendirme aşamaları PCR-RFLP kullanılarak yapılmıştır. Hastaların agresyon seviyeleri ve bu seviyelere etki edebilecek dürtüsellik, çocukluk çağı travması, intihar olasılığı gibi etmenler çeşitli ölçekler kullanılarak tespit edilmiş ve belirlenen genotiplerle ilişkisi analiz edilmiştir.

3.1. PCR-RFLP Yöntemi Optimizasyonunun Sekans Analizi

PCR-RFLP optimizasyonu sonrası örnekler doğrulama amacıyla sekans analizine gönderilmiştir. Yabanıl, heterozigot ve homozigot varyant genotipleri, aynı ileri primer kullanılarak doğrudan dizileme ile (Applied Biosystems 3730xl DNA analizörü, ABD) doğrulanmıştır. Analiz sonuçları Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Sekans analiz sonuçları. AA (A), AG (B) ve GG (C) genotipli bireylerde analiz sonuçları. Adenin bazı (A) yeşil, guanin (G) siyah, sitozin (C) mavi ve timin (T) kırmızı renk ile gösterilmiştir.

3.2. Bireylerin Sosyodemografik Değerlendirmeleri

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik özellikleri Çizelge 3.11’de sunulmuştur. Bu çalışmaya yaşları 24 ve 59 arasında değişen 61 şizofreni hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 23’ünün (%37,71) kadın ve 38’inin (%62,29) erkek olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $42,64 \pm 10,44$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bu veriler kadınlar için $44,91 \pm 9,23$ yıl iken, erkekler için $41,26 \pm 11,00$ yıldır. Kadınların ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir ($p=0,188$).

Çalışmaya katılan bireylerin %23' ünün (n=14) bir işte çalıştığı, %49,2'sinin (n= 30) çalışmadığı ve %24,6'sının (n=15) emekli olduğu belirlenmiştir. Bireylerin eğitim süreleri de incelenmiş ve 5-10 yıl arasında eğitim görenlerin %27,8 (n=17), 10-15 yıl arası eğitim görenlerin %39,4 (n=24) ve 15 yıl ve üzeri eğitim görenlerin ise %29,5 (n=18) olduğu saptanmıştır. Bireylerin %83,6'sının (n=51) okulda disiplin cezası almadığı, %13,1'inin (n=8) disiplin cezası aldığı belirlenmiştir. Adli olay kaydı bulunan bireyler hastaların %13,1'ini (n=8) oluşturmaktadır. Hastaların %37,7'sinin (n=23) intihar girişimi bulunmaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik bilgileri

Parametreler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	23	37,71
Erkek	38	62,29
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	14	23
Çalışmıyor	30	49,2
Emekli	15	24,6
Veri olmayan	2	3,3
Evlilik Durumu		
Bekar	35	57,4
Evli	15	24,6
Boşanmış	6	9,8
Dul	3	4,9
Veri olmayan	2	3,3
Birlikte Yaşadığı		
Yok	8	13,1
Var	51	83,6
Veri olmayan	2	3,3
Eğitim Süresi (yıl)		
5-10	17	27,8
10-15	24	39,4
15 ve üzeri	18	29,5
Veri olmayan	2	3,3

Çizelge 3.1. (devam) Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik bilgileri

Parametreler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okulda Disiplin Cezası		
Var	8	13,1
Yok	51	83,6
Veri olmayan	2	3,3
Adli Olay Kaydı		
Var	8	13,1
Yok	51	83,6
Veri olmayan	2	3,3
Ailede Adli Olay		
Var	4	6,6
Yok	55	90,2
Veri olmayan	2	3,3
Askerlik		
Yapmış	20	32,8
Yapmamış/Kadın	23	37,7
Muaf	18	29,5
Askerlikte Ceza Öyküsü		
Var	2	8,0
Yok	23	92,0
İntihar Girişimi		
Var	23	37,7
Yok	36	59,0
Veri olmayan	2	3,3

3.3. Bireylerin MAOA rs1465108 Polimorfizmi Analiz Sonuçları

MAOA rs1465108 polimorfizminin genotip frekansları AA (homozigot yabancıl) için %26,2, AG (heterozigot) için %16,4 ve GG (homozigot varyant) için %57,4 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. MAOA rs1465108 polimorfizminin genotip frekansları

MAOA rs1465108 Polimorfizmi	Genotip Frekansı	
	n	%
AA (Homozigot yabanıl)	16	26,2
AG (Heterozigot)	10	16,4
GG (Homozigot varyant)	35	57,4

MAOA, X kromozomu üzerinde yer aldığından, Hardy-Weinberg dengesi kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Çizelge 3.3'te gösterildiği üzere kadınlarda genetik varyantlar Hardy-Weinberg dengesinde bulunmuştur ($p=0,84$). Ancak erkeklerde genetik varyantlar Hardy-Weinberg dengesinde bulunamamıştır ($p=0$).

Çizelge 3.3. Kadınlarda genetik varyantlar için hesaplanan Hardy-Weinberg dengesi

Genotip Frekansı	AA	AG	GG	Toplam
Gözlenen	3	10	10	23
Beklenen	2,8	10,4	9,8	23
$\chi^2 = 0,04$ $p = 0,84$				

3.4. Bireylere Uygulanan Ölçeklerin Genotiplere Göre Analizi

Bu tez çalışmasında bireylere Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği, İntihar Olasılığı Ölçeği, Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Pozitif Semptomları Belirleme Ölçeği, Negatif Semptomları Belirleme Ölçeği ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği uygulanmıştır. Ölçeklerin alt boyut puanları ve toplam ölçek puanları kodominant model, G-dominant

model ve G-resesif modele göre istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren puanlar kodominant model (üçlü grup) için tek yönlü ANOVA testi, G-dominant ve G-resesif model (ikili grup) için t-testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçek puanları ikili gruplarda Mann-Whitney, üçlü gruplarda Kruskal-Wallis testleri ile analiz edilmiştir.

3.4.1. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

Şizofreni hastalarının saldırgan davranışları Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ölçeğin dört alt boyutu vardır: fiziksel agresyon, sözel agresyon, öfke ve düşmanlık. G dominant modele göre yapılan analizde, GG genotipli bireylerin toplam ölçek puanlarının ($61,41 \pm 15,40$) ve fiziksel agresyon alt ölçek puanlarının ($\bar{x}:17,0$; ÇAA:14,0-20,0), en az bir A aleli içeren genotipe sahip bireyler ile karşılaştırıldığında (sırasıyla, $60,24 \pm 14,51$ ve $\bar{x}:16$; ÇAA:13,0-21,5) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kodominant model incelendiğinde heterozigot bireylerin öfke alt ölçeği puanı ($14,55 \pm 5,66$) hariç diğer alt ölçek puanlarının ve toplam ölçek puanının homozigot bireylere oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Genotipler ve ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. MAOA rs1465108 genotipleri ile Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği arasındaki ilişki

MAOA polimorfizm	Fiziksel agresyon ortanca (ÇAA)	Sözel agresyon ortanca (ÇAA)	Öfke ortalama±SS (min-maks)	Düşmanlık ortalama±SS (min-maks)	Toplam ortalama±SS (min-maks)
MAOA rs1465108 genotipleri (Kodominant model)					
AA (n=16)	17,0 (13,25-22,50)	10,0 (9-12,75)	14,81±4,56 (8-24)	18,00±5,94 (8-34)	61,88±14,25 (34-93)
AG (n=10)	14,50 (11-19,25)	9,50 (7-12,25)	14,55±5,66 (9-25)	17,34±6,87 (8-28)	57,62±15,30 (42-89)
GG (n=35)	17,0 (14-20)	10,0 (8-12)	14,44±5,63 (7-27)	18,96±6,15 (9-34)	61,41±15,40 (38-97)
F-değeri p-değeri	p= 0,406	p= 0,831	F= 0,026 p= 0,974	F= 0,316 p= 0,73	F= 0,29 p= 0,75
MAOA rs1465108 genotipleri (G-dominant model)					
GG (n=35)	17,0 (14-20)	10,0 (8-12)	14,44±5,63 (7-27)	18,96±6,15 (9-34)	61,41±15,40 (38-97)
AA+AG (n=26)	16,0 (13-21,50)	10,0 (8,75-12,25)	14,71±4,90 (8-25)	17,75±6,19 (8-34)	60,24±14,51 (34-93)
t= beklenen/ beklenmeyen z-değeri p-değeri	z= -0,592 p= 0,554	z= -0,257 p= 0,797	t= 0,195/0,199 p= 0,846/ 0,843	t= -0,757/ -0,756 p= 0,452/ 0,453	t= -0,300/ -0,303 p= 0,765/ 0,763
MAOA rs1465108 genotipleri (G-resesif model)					
AA (n=16)	17,0 (13,25-22,50)	10,0 (9-12,75)	14,81±4,56 (8-24)	18,00±5,94 (8-34)	61,88±14,25 (34-93)
AG+GG (n=45)	16,50 (14-20)	10,0 (8-12)	14,47±5,57 (7-27)	18,60±6,27 (8-34)	60,56±15,28 (38-97)
t= beklenen/ beklenmeyen z-değeri p-value	z= -0,460 p= 0,645	z= -0,809 p= 0,418	t= 0,223/0,245 p= 0,825/ 0,808	t= -0,331/ -0,340 p= 0,742/ 0,736	t= 0,300/ 0,310 p= 0,765/ 0,759

*n: birey sayısı; SS: standart sapma; min: minimum; maks.: maksimum; F: ANOVA değeri; t beklenen: anlamlı çıkması beklendiği durumlarda t testi değeri; t beklenmeyen: anlamlı çıkması beklenmeyen durumlarda t testi değeri; z: normal dağılım olmadığı durumlarda standart sapma değeri.

3.4.2. İntihar Olasılığı Ölçeği

Şizofreni hastalarında bu polimorfizmin saldırganlığın yanı sıra intihar olasılığına (İntihar Olasılığı Ölçeği kullanılarak belirlenmiştir) etkisi de araştırılmıştır. Kullanılan ölçeğin öfke/dürtüsellik, umutsuzluk, intihar olasılığı ve benlik olmak üzere dört alt boyutu bulunmaktadır. Çizelge 3.5'te gösterildiği üzere GG genotipli bireylerde öfke/dürtüsellik alt ölçek puanı ortanca değeri 10,0'dur (ÇAA:7,0-13,0). Bu değer sırasıyla ortanca değerleri 8,0 (ÇAA: 6,0-10,0)- ve 7,0 (ÇAA: 6,0-10,5) olan AA genotipli ve AG genotipli bireylerin alt puanlarından yüksektir. Kodominant modele göre genotipler ve ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). G-dominant modele göre incelendiğinde, GG genotipli bireylerin öfke/dürtüsellik alt ölçek puanı ortanca değerinin (10,0; ÇAA: 7-13), istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde AA+AG genotipli bireylerden (8,0; ÇAA: 6-10) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,035$; $p<0,05$). G-resesif model incelendiğinde (AA'ya karşı AG+GG) genotipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, AA genotipli bireylerin benlik alt ölçek puanlarının ortalama değeri ($34,69\pm7,11$), AG+GG genotipli bireylerin ortalama değerinden ($32,98\pm6,19$) yüksektir.

Çizelge 3.5. MAOA rs1465108 genotipleri ile İntihar Olasılığı Ölçeği arasındaki ilişki

MAOA polimorfizm	Öfke/ Dürtüsellik ortalanca (ÇAA)	Umutsuzluk ortalanca (ÇAA)	İntihar Olasılığı ortalanca (ÇAA)	Benlik ortalama±SS (min-maks)	Toplam ortalama±SS (min-maks)
MAOA rs1465108 genotipleri (Kodominant model)					
AA (n=16)	8,0 (6-10)	14,0 (11-16)	8,0 (7-10,50)	34,69±7,11 (25-50)	66,13±10,51 (51-84)
AG (n=10)	7,0 (6-10,50)	14,0 (11-15,50)	8,0 (7-14)	32,67±5,29 (25-38)	64,56±5,48 (56-72)
GG (n=35)	10,0 (7-13)	13,50 (10,75-17)	8,50 (7-11,25)	33,06±6,48 (20-46)	66,53±10,71 (44-92)
p-değeri	p= 0,105	p= 0,972	p= 0,991	F= 0,417 p= 0,661	F= 0,137 p= 0,873
MAOA rs1465108 genotipleri (G-dominant model)					
GG (n=35)	10,0 (7-13)	13,50 (10,75-17)	8,50 (7-11,25)	33,06±6,48 (20-46)	66,53±10,71 (44-92)
AA+AG (n=26)	8,0 (6-10)	14,0 (11-16)	8,0 (7-11,50)	33,96±6,48 (25-50)	65,56±8,93 (51-84)
t= beklenen/ beklenmeyen z-değeri p-değeri	z= -2,110 p= 0,035	z= -0,239 p= 0,811	z= -0,080 p= 0,936	t= 0,528/0,528 p= 0,599/0,599	t= -0,368/-0,379 p= 0,714/0,706
MAOA rs1465108 genotipleri (G-resesif model)					
AA (n=16)	8,0 (6-10)	14,0 (11-16)	8,0 (7-10,50)	34,69±7,11 (25-50)	66,13±10,53 (51-84)
AG+GG (n=45)	9,0 (6-13)	14,0 (11-16)	8,0 (7-12)	32,98±6,19 (20-46)	66,12±9,82 (44-92)
t= beklenen/ beklenmeyen z-değeri p-değeri	z= -1,341 p= 0,180	z= -0,171 p= 0,864	z= -0,134 p= 0,893	t= 0,907/0,850 p= 0,368/0,404	t= 0,003/0,003 p= 0,998/0,998

*n: birey sayısı; SS: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; F: ANOVA değeri; t beklenen: anlamlı çıkması beklendiği durumlarda t testi değeri; t beklenmeyen: anlamlı çıkması beklenmeyen durumlarda t testi değeri; z: normal dağılım olmadığı durumlarda standart sapma değeri.

3.4.3. Barratt Dürtüsellik Ölçeği

Barratt Dürtüsellik Ölçeği, bireylerin dürtüsel davranışlarını plan yapamama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellik olarak üç alt boyutta ele almaktadır. Bu ölçek şizofreni hastalarında kodominant, G-dominant ve G-resesif olmak üzere üç modele göre analiz edilmiştir. Ölçek alt boyut puanları ve toplam ölçek puanı ile genotipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Çizelge 3.6'da gösterildiği üzere, AG genotipli şizofreni hastalarının alt ölçek ve toplam puanları AA ve GG genotipli şizofreni hastalarından düşüktür. Bunun yanı sıra, AA genotipli şizofreni hastalarının dikkat dürtüsellik ortalama puanları (10,0; ÇAA: 7,0-11,0), GG genotipli şizofreni hastalarının (9,0; ÇAA: 7-11) ve AG genotipli şizofreni hastalarının (6; ÇAA: 5,0-10,5) ortalama puanlarından yüksektir. G-dominant model incelendiğinde GG genotipli şizofreni hastalarının toplam ölçek puanlarının ortalama değerinin ($30,40\pm 8,11$) AA+AG genotipli şizofreni hastalarının ortalama değerinden ($27,52\pm 7,93$) yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.6. MAOA rs1465108 genotipleri ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği arasındaki ilişki

MAOA polimorfizm	Plan Yapamama ortalama±SS (min-maks)	Motor Dürtüsellik ortalama±SS (min-maks)	Dikkat Dürtüsellliği ortanca (ÇAA)	Toplam ortalama±SS (min-maks)
MAOA rs1465108 genotipleri (Kodominant model)				
AA (n=16)	11,31±4,11 (5-19)	8,63±2,92 (5-15)	10,0 (7-11)	29,00±7,18 (18-40)
AG (n=10)	10,56±4,28 (5-17)	6,89±2,32 (5-11)	6,0 (5-10,50)	24,89±8,92 (15-39)
GG (n=35)	12,03±3,93 (5-20)	8,03±2,65 (2-15)	9,0 (7-11)	30,39±8,11 (18-52)
F-değeri p-değeri	F= 0,531 p= 0,591	F= 1,208 p= 0,307	p= 0,169	F= 1,682 p= 0,195
MAOA rs1465108 genotipleri (G-dominant model)				
GG (n=35)	12,03±3,93 (5-20)	8,03±2,65 (2-15)	9,0 (7-11)	30,40±8,11 (18-52)
AA+AG (n=26)	11,04±4,10 (5-19)	8±2,80 (5-15)	10,0 (6-11)	27,52±7,93 (15-40)
p-value	t= -0,934/-0,928 p= 0,354/ 0,358	t= -0,042/-0,042 p= 0,967/0,967	z= -1,158 p= 0,247	t= -1,350/-1,354 p= 0,182/ 0,181
MAOA rs1465108 genotipleri (G-resesif model)				
AA (n=16)	11,31±4,11 (5-19)	8,63±2,92 (5-15)	10,0 (7-11)	29±7,18 (18-40)
AG+GG (n=45)	11,71±4 (5-20)	7,79±2,60 (2-15)	8,0 (7-11)	29,21±8,49 (15-52)
t= beklenen/ beklenmeyen p-değeri	t= -0,340/ -0,335 p= 0,735/0,740	t= 1,063/ 1,1008 p= 0,293/ 0,323	z= -0,228 p= 0,819	t= -0,089/ -0,096 p= 0,929/ 0,924

*n: birey sayısı; SS: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; F: ANOVA değeri; t beklenen: anlamlı çıkması beklendiği durumlarda t testi değeri; t beklenmeyen: anlamlı çıkması beklenmeyen durumlarda t testi değeri; z: normal dağılım olmadığı durumlarda standart sapma değeri.

3.4.4. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği incelendiğinde, GG genotipli şizofreni hastalarının ortalama puanlarının (12,50; ÇAA:3,0-35,25), AG genotipli ve AA genotipli şizofreni hastalarının ortalama puanlarından (sırasıyla, 7,0; ÇAA:0-15,5 ve 3,0; ÇAA:0-11,75) yüksek olduğu gözlenmiştir. G-dominant modele göre yapılan analizlerde GG genotipli şizofreni hastalarının ortalama puanları 12,50'dir (ÇAA:3,0-35,25) ve AA+AG genotipli şizofreni hastalarının ortalama puanlarından (6,0; ÇAA:0-14) yüksektir. Genotipler arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,023$). Bunlara ek olarak AA genotipli şizofreni hastalarının ortalama PANS puanlarının (3,0; ÇAA:0-11,75), AG+GG genotipli şizofreni hastalarının puanları (12,0; ÇAA:0-27) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,043$) (Çizelge 3.7).

MAOA rs1465108 genotiplerine göre Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçek puanları da karşılaştırılmıştır. GG genotipli şizofreni hastalarının puanlarının ortalama değeri 45,0'dır (ÇAA: 20,75-56) ve AG genotipli ve AA genotipli şizofreni hastalarının puanlarının ortalama değerinden (sırasıyla, 20; ÇAA: 12,50-46,0 ve 18; ÇAA:7,25-41,75) yüksektir. Çizelge 3.7'de gösterildiği üzere, GG genotipli şizofreni hastalarının ortalama değerinin (45,0; ÇAA:20,75-56,0), AA+AG genotipli bireylerin 20 olan ortalama değerinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,032$).

Çizelge 3.7'de MAOA rs1465108 genotiplerinin Çocukluk Çağı Travma Ölçeği puanlarına etkisi de görülmektedir. AG genotipli şizofreni hastalarının Çocukluk Çağı Travma Ölçeği puanlarının ortalama değeri 42,0 (ÇAA: 28-58,50) olup, GG genotipli ve AA genotipli şizofreni hastalarının ölçek puanlarının ortalama değerinden (sırasıyla, 40,50; ÇAA:35,50-50,25 ve 39,50; ÇAA:34,25-55,50) yüksek olduğu görülmüştür. G-resesif modele göre analiz edildiğinde ise, AG+GG genotipli şizofreni hastalarının 41,0 (ÇAA:33,0-45,0) olan ortalama değerinin, AA genotipli şizofreni hastalarının

ortanca değerinden (18,0; ÇAA:7,25-41,75) yüksek olduğu gözlenmiştir. Genotipler ve ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.7. MAOA rs1465108 genotipleri ile Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Çocukluk Çağı Travma Ölçeği (ÇÇTÖ) arasındaki ilişki

MAOA polimorfizm	SAPS ortanca (ÇAA)	SANS ortanca (ÇAA)	ÇÇTÖ ortanca (ÇAA)
MAOA rs1465108 genotipleri (Kodominant model)			
AA (n=16)	3,0 (0-11,75)	18,0 (7,25-41,75)	39,50 (34,25-55,50)
AG (n=10)	7,0 (0-15,50)	20,0 (12,50-46)	42,0 (28-58,50)
GG (n=35)	12,50 (3-35,25)	45,0 (20,75-56)	40,50 (35,50-50,25)
p-değeri	p= 0,064	p= 0,088	p= 0,951
MAOA rs1465108 genotipleri (G-dominant model)			
GG (n=35)	12,50 (3-35,25)	45,0 (20,75-56)	40,50 (35,50-50,25)
AA+AG (n=26)	6,0 (0-14)	20,0 (9,50-40,50)	41,0 (32,50-57)
p-değeri	z= -2,273 p= 0,023	z= -2,149 p= 0,032	z= -0,261 p= 0,794
MAOA rs1465108 genotipleri (G-resesif model)			
AA (n=16)	3,0 (0-11,75)	18,0 (7,25-41,75)	18,0 (7,25-41,75)
AG+GG (n=45)	12,0 (0-27)	37,0 (20-56)	41,0 (33-51)
z-değeri p-değeri	z= -2,024 p= 0,043	z= -1,868 p= 0,062	z= -0,060 p= 0,952

*n: birey sayısı; SS: standart sapma; z: normal dağılım olmadığı durumlarda standart sapma değeri.

3.4.5. Kullanılan Ölçeklerin Korelasyon Analizleri

Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği alt boyutları kendi içlerinde analiz edildiğinde fiziksel agresyonun öfke ve düşmanlık ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra öfke ve düşmanlık alt boyutları arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r^2=0,583$; $p<0,001$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği alt boyutları puanlarının kendi içinde korelasyonu

Korelasyon Analizi korelasyon katsayısı (p-değeri)	fiziksel agresyon	sözel agresyon	öfke	düşmanlık
fiziksel agresyon	1			
sözel agresyon	0,229 (0,075)	1		
öfke	0,560 (0,001)	0,159 (0,222)	1	
düşmanlık	0,372 (0,003)	0,127 (0,329)	0,583 (0,001)	1

*Korelasyonun 0,01 derecesinde anlamlı olduğu değerler koyu yazılmıştır.

İntihar Olasılığı Ölçeği alt boyutları analiz edildiğinde öfke/dürtüselliği ile, umutsuzluk ve intihar olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir ($r^2=0,527$, $r^2=0,519$, sırasıyla, $p<0,001$). Ayrıca, umutsuzluk ve intihar olasılığı arasında da anlamlı ve pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r^2=0,537$; $p=0,001$) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. İntihar Olasılığı Ölçeği alt boyutları puanlarının korelasyon analizi

Korelasyon Analizi korelasyon katsayısı (p-değeri)	öfke/ dürtüsellik	umutsuzluk	intihar olasılığı	benlik
öfke/ dürtüsellik	1			
umutsuzluk	0,527 (0,001)	1		
intihar olasılığı	0,519 (0,001)	0,537 (0,001)	1	
benlik	-0,219 (0,096)	0,049 (0,712)	-0,185 (0,161)	1

*Korelasyonun 0,01 derecesinde anlamlı olduğu değerler koyu yazılmıştır.

Yapılan korelasyon analizlerinde Barratt Dürtüsellik Ölçeğinin üç alt boyutunun hepsinin yüksek oranda birbirleri ile korele olduğu belirlenmiştir. Çizelge 3.10’da motor dürtüsellliği ve dikkat dürtüsellliği alt ölçekleri arasındaki pozitif ve anlamlı korelasyon görülmektedir (r^2 : 0,620; $p=0,001$).

Çizelge 3.10. Barratt Dürtüsellik Ölçeği alt boyutları puanlarının kendi içinde ve toplam ölçek puanı ile korelasyonu

Korelasyon Analizi korelasyon katsayısı (p-değeri)	plan yapamama	motor dürtüsellliği	dikkat dürtüsellliği
plan yapamama	1		
motor dürtüsellliği	0,370 (0,004)	1	
dikkat dürtüsellliği	0,405 (0,002)	0,620 (0,000)	1

*Korelasyonun 0,01 derecesinde anlamlı olduğu değerler koyu yazılmıştır.

Bu tez çalışmasında hastalara uygulanan bütün ölçeklerin birbiri ile korelasyonu analiz edildiğinde, Buss-Perry Saldırganlık Ölçeğinin, Çocukluk Çağı Travma ve Barratt Dürtüsellik Ölçekleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon içerisindedir (sırasıyla r^2 :0,409; $p=0,001$ ve r^2 :0,444; $p=0,001$). Buna ek olarak,

Pozitif Semptomları Değerlendirme ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri birbirleri ile güçlü bir korelasyon göstermektedir ($r^2:0,519$; $p=0,001$) (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Kullanılan ölçeklerin toplam puanlarının korelasyon analizi

Korelasyon Analizi korelasyon katsayısı (p-değeri)	Buss-Perry Saldırganlık Ö.	İntihar Olasılığı Ö.	Ç.Ç.T.Ö.	SAPS	SANS	B.D.Ö.
Buss-Perry Saldırganlık Ö.	1					
İntihar Olasılığı Ö.	0,359 (0,005)	1				
Çocukluk Çağı Travma Ö.	0,409 (0,001)	0,023 (0,863)	1			
SAPS	0,096 (0,470)	0,086 (0,518)	0,197 (0,135)	1		
SANS	-0,046 (0,732)	-0,127 (0,339)	0,155 (0,241)	0,519 (0,001)	1	
Barratt Dürtüsellik Ö.	0,444 (0,001)	0,321 (0,014)	0,312 (0,017)	0,185 (0,165)	0,085 (0,524)	1

* SAPS: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği; Korelasyonun 0,01 derecesinde anlamlı olduğu değerler koyu yazılmıştır.

4. TARTIŞMA

Şizofreni, dünya üzerinde 25 milyona yakın bireyi etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın pozitif belirtileri arasında halüsinasyonlar, tutarsız davranış ve konuşma gibi durumlar yer almaktadır. İrade kaybı, kendini ifade edememe ve asosyal davranışlar ise negatif davranışlar arasında yer almaktadır (Özdemir, 2020). Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarının toplumun geneline oranla saldırgan davranış sergileme, saldırı ve cinayet benzeri suçları işleme olasılıklarının birkaç kat fazla olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, şizofreni toplumu önemli ölçüde ilgilendiren bir ruhsal bozukluktur (Cho ve ark., 2019).

Dopaminerjik ve serotonerjik sistemleri kontrol eden, MAOA geninin de içinde bulunduğu bir dizi genin şizofrenide saldırganlık riskini arttırdığı düşünülmektedir (Peitl ve ark., 2020). Şizofrenide saldırgan davranışın genetik temelleri araştırılırken yapılan çalışmalar MAOA geninin promotor bölgesinde bulunan VNTR üzerine yoğunlaşmıştır (Fresan ve ark., 2007; Peitl ve ark., 2017 ve Zammit ve ark., 2004). Türkiye’de sağlıklı erkek bireyler ile yapılan bir çalışmada MAOA geninin VNTR bölgesindeki tekrar sayısı ile saldırganlık arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmaya şizofreni hastaları dahil edilmemiştir (Kaya ve ark., 2020). Türkiye’de şizofreni hastalarında agresyonun MAOA geni ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında MAOA geninin 1. intron bölgesinde bulunan rs1465108 tek nükleotid polimorfizminin şizofrenide agresyona etkisi araştırılmıştır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda MAOA rs1465108 polimorfizmini genotiplendirmek için massARRAY ve sekanz analizi yöntemleri kullanılmıştır (Chester ve ark., 2015 ve Verma ve ark., 2014). Araştırma laboratuvarları için pahalı ve zaman alıcı yöntemler olan bu yöntemlere göre daha ucuz ve hızlı bir yöntem olan PCR-RFLP’nin optimize edildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, öncelikle PCR-RFLP yöntemi optimize edilmiştir.

HotStart Taq polimerazın kullanılmadığı protokollerde standart olarak kabul edilen ilk denatürasyon koşulları 94-96 °C'de 5 dakikadır. İlk denatürasyon süresinin artmasının DNA polimerazın denatürasyonuna sebep olabileceği ve reaksiyonun etkinliğini azaltabileceği belirtilmiştir (Asif ve ark., 2021 ve Lorenz, 2012). Öte yandan, kalıp DNA'nın yüksek GC oranı ve çoğaltılacak bölgenin büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda sürenin arttırılması önerilmiştir (Knebelsberger ve Stöger, 2012). Bütün bu etkenler göz önüne alınarak ilk denatürasyon 94 °C 10 dk denenmiştir. Bağlanma sıcaklığının erime sıcaklıklarından 5 °C derece az olması önerilmektedir. Bunun yanı sıra sıcaklık artışının ikincil bağlanmaları önlediği belirtilmiştir (Knebelsberger ve Stöger, 2012). Bu nedenle, ilk olarak kullanılan primerlerin erime sıcaklıkları ve GC içeriği (Çizelge 2.1) dikkate alınarak istenmeyen bağlanmaların engellenmesi amaçlanmış ve bağlanma sıcaklığı 60 °C olarak belirlenmiştir. Denatürasyon, bağlanma, uzama aşamalarının süreleri, döngü sayısı ve son uzama süresi kalıp DNA'nın GC oranı ve çoğaltılacak bölgenin büyüklüğü göz önüne alınarak belirlenmiştir.

Sabit PCR koşulları ile yapılan ilk denemede farklı dNTP miktarları denenmiştir. Şekil 2.1'de gösterildiği üzere ikincil PCR ürünlerinin olmadığı ve bant parlaklığının artırılabilir olması sebebiyle sonraki denemeler 0,6 µl dNTP kullanılarak yapılmıştır. dNTP miktarının artmasının daha çok ürün elde etmek üzere belirlenmiş olan PCR aşamaları ile birlikte ikincil ürünlere sebep olduğu gözlenmiştir. 0,4 µl dNTP kullanılan örnekte oluşan ikincil ürünlerin pipetleme hatasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Isıya dayanıklı DNA polimeraz enzimleri magnezyumu kofaktör olarak kullanmaktadır. MgCl₂ miktarını artırmak enzimin verimliliği artırmaktadır. Öte yandan bu durum, istenmeyen bağlanmalara yol açabilmektedir (Knebelsberger ve Stöger, 2012 ve Lorenz, 2012). Bu tez çalışmasında kullanılan DNA polimerazın tampon çözeltisinde MgCl₂ bulunmaktadır. Şekil 2.2'de görülebileceği gibi tüm örneklerde 30-50 bç aralığında bant mevcuttur, EtBr ile boyanan jellerde gözlemlenen bu bantlara primer dimer adı verilmektedir (Asif ve ark., 2021). Örnekler arasında reaksiyona dışarıdan MgCl₂ eklenmediği 1 numaralı örnekte primer dimer oluşumu

azdır ve bant parlaklığı başka değişkenler ile artırılabilir durumdadır. Bunun yanı sıra, 1,25 µl MgCl₂ kullanılan 6 numaralı örnekte bant parlaklığının fazla olduğu gözlenmiştir, ancak ikincil ürünler bulunmaktadır. Bu iki örnek farklı *Taq* DNA polimeraz miktarları ile tekrar denenmiştir. Şekil 2.3'te görülebileceği üzere 8 örnek arasında Mg eklenmeyen ve 0,125 µl Taq içeren 4 numaralı örnek en az primer dimere sahip ve ikincil ürünlerin olmadığı tek örnektir. Bu nedenle, daha sonraki denemelerde Taq ve Mg için bu örnekte kullanılan miktarlar ile devam edilmiştir. Yedi ve 8 numaralı örneklerde görüldüğü üzere Taq ve Mg miktarı arttıkça istenmeyen ikincil ürünlerin oluşumu da doğru orantılı olarak artmıştır.

dNTP, polimeraz ve Mg titrasyonu sonuçlarının hemen hemen hepsinde primer dimer oluşumu izlenmiştir. Primer dimerler, primerlerdeki bütünleşik baz dizileri nedeniyle birbirine eklenmiş primer molekülleri içermektedir (Asif ve ark., 2021). Primerler kendi aralarında ya da tamamlayıcı olmayan bölgeler ile bağlanmaktadır. DNA polimeraz dimerleri amplifiye etmekte ve PCR reaktifleri için rekabete yol açmaktadır. Sonuç olarak, PCR için hedeflenen DNA sekansının amplifikasyonu baskılanmaktadır (Asif ve ark., 2021 ve Yıldırım ve ark., 2011). Primer dimerlerin oluşumunun engellenmesi adına bağlanma sıcaklığının artırılması, denatürasyon süresinin ya da sıcaklığının artırılması ve primer miktarının azaltılması önerilmiştir (Asif ve ark., 2021). Bağlanma sıcaklığı ve denatürasyon şartları belirlenirken bu durumlar göz önünde bulundurulmuştur. Dolayısıyla farklı primer miktarları da kullanılarak analizlere devam edilmiştir. İlk olarak 0,5, 0,75 ve 1 µl primer kullanılarak deneme yapılmıştır. Şekil 2.4'te görüldüğü üzere bantlar parlak ve keskindir, ancak dimer oluşumu engellenememiştir. Bant elde edilemeyen ya da zayıf bantlar elde edilen durumlar söz konusu olduğunda kalıp DNA miktarının artırılması yapılan önerilerden bir tanesidir (Knebelsberger ve Stöger, 2012). Bu durumun aynı zamanda primer kullanımını artıracak düşünölmüştür. Buna dayanarak, son aşamaya kadar sabit tutulan 2 µl kalıp DNA'nın yanı sıra 3 µl kalıp DNA kullanılarak bir deneme daha yapılmıştır. Şekil 2.5'da 2 ve 3 µl kalıp DNA miktarları ve farklı primer konsantrasyonları kullanılarak çoğaltılan örnekler gösterilmektedir. 1 numaralı örnekte istenilen bant ya da dimer bandı gözlenmemiştir. İzole edilen DNA'nın konsantrasyonunun 20 ila 100 ng/µl olduğu ve buna dayanarak 25 µl toplan reaksiyon

hacmi için 1µl kullanılması önerilmiştir. Bunun yanı sıra, yüksek kalıp DNA konsantrasyonunun zayıf bantlara ya da bant elde edilememesine sebep olabileceği belirtilmiştir (Knebelberger ve Stöger, 2012). Bu çalışmada izole edilen DNA konsantrasyonunun yaklaşık 200 ng/µl olduğu bilinmektedir. Birinci örnekte reaksiyona 3 µl DNA eklenmiştir, ürün elde edilememesinin sebebinin yüksek kalıp DNA konsantrasyonu ve yetersiz primer miktarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. İki numaralı örnek, 3µl kalıp DNA ve 0,25 µl primer çifti içermektedir. Şekilde görüldüğü üzere çoğaltılması amaçlanan ürünün bandı güçlüdür ve dimer oluşumu bulunmamaktadır. Bunlara ek olarak, 3 numaralı bant zayıftır ve 5,6 ve 7 numaralı bantlar güçlüdür ancak sürüntü görünümü ve dimer oluşumu bulunmaktadır. Dört numaralı örnekte primer dimer bulunurken, ürün bandı izlenememiştir. Yapılan denemelerin ardından çalışmanın devamında 2 numaralı örneğe ait PCR bileşeni miktarlarının ve PCR aşamalarının kullanılmasına karar verilmiştir. Belirlenen şartlar altında çoğaltılan örnekler daha sonra restriksiyon enzimi ile kesilerek genotiplendirilmiştir.

Şizofreninin kadınlarda ve erkeklerde görülme yaygınlığı arasında fark bulunmadığı belirtilmesine rağmen (Kocal ve ark., 2017b), yapılan bu tez çalışmasına dahil edilen şizofreni hastaları arasında erkeklerin (%62,29) kadınlara (%37,71) göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha erken yaşlarda ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (Güz, 2000; Karamustafalıoğlu ve ark., 2000 ve Kocal ve ark., 2017b). Bu çalışmada, bireylerin ilk şizofreni tanısı aldıklarındaki yaşları bilinmemektedir. Çalışmaya dahil edildiklerindeki yaşları not edilmiştir. Buna göre, çalışmaya katılan bireylerin genel yaş ortalaması $42,64 \pm 10,44$ yıl iken, bu veriler kadınlar için $44,91 \pm 9,23$ yıl ve erkekler için $41,26 \pm 11,00$ yıldır. Erkeklerde yaş ortalaması kadınlara göre düşük olmasına rağmen yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir ($p > 0,05$). Bizim çalışmamıza paralel olarak Karamustafalıoğlu ve meslektaşlarının (2000) 80 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada erkeklerde yaş ortalaması 34,42 yıl iken, kadınlarda 37,25 yıldır. Hastalığın başlama yaşı erkeklerde 21,60 yıl ve kadınlarda 24,67 yıl olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, 160 birey ile gerçekleştirilen diğer bir çalışmada erkeklerde hastaneye başvuru yaşı ortalaması 30,85 yıl, kadınlarda 29,44 yıldır. Ancak, hastalığın ortaya çıkış yaşı

erkeklerde 18,53 yıl ve kadınlarda 20,73 yıldır (Güz, 2000). Bu tez çalışmasında cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olmasına karşın erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta ortaya çıktığını vurgulayan çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmaya katılan hastaların medeni durumları incelendiğinde çoğunluğu bekar/boşanmış bireylerin oluşturduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında bu durumun yaygın olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Binbay ve ark., 2012; Güz, 2000; Karamustafalıoğlu ve ark., 2000 ve Sağlam, 2019). Binbay ve meslektaşları (2012) çalışmalarına dahil edilen hastaların %70'inin bekar/boşanmış olduğunu bildirmiştir. Güz (2000), yaptığı çalışmada kadın ve erkekleri karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş ve bekar hastaların oranının kadınlar için %60, erkekler için ise %65,26 olduğunu belirtmiştir. Bu tez çalışmasının medeni hal ile ilgili bulguları belirtilen çalışmaları destekler niteliktedir.

Bu tez çalışmasına en az 8 yıllık eğitimini tamamlamış şizofreni hastaları dahil edilmiştir. Bireylerin büyük çoğunluğunun (%39,4) 10-15 yıl arası eğitim aldığı saptanmıştır. Yapılan bir araştırmada 160 şizofreni hastasının çoğunluğunun eğitimi ilkokul ve ortaokul düzeyindedir (Güz, 2000). Ek olarak, 2012 yılında yapılan bir başka çalışmada hastaların çoğunluğunun 8 yıl ve altı eğitim aldığı belirtilmiştir (Binbay ve ark., 2012). Bu tez çalışmasına katılan bireylerin çoğunluğunun eğitim düzeyleri lise ve üzeri seviyededir. Günümüzde lise ve üzeri seviyelerde eğitimin yaygınlaşmasının ve çalışmanın yürütüldüğü şehrin büyükşehir olmasının bu durumu etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun (%49,2) çalışmadığı belirlenmiş olup bu bulgumuz literatürde yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir (Güz, 2000; Karamustafalıoğlu ve ark., 2000 ve Sağlam, 2019). Altmış iki şizofreni hastası ile yürütülen bir çalışmada bireylerden %87,1'inin çalışmadığı belirtilmiştir (Sağlam, 2019). Karamustafalıoğlu ve meslektaşları (2000) yaptıkları çalışmada kadın ve erkek şizofreni hastalarını karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Kadınlarda çalışma durumu ev hanımı olmak ve hastalık nedeniyle çalışmamak olarak ikiye ayrılmış ve birbirine

yakın oranlar göstermiştir. Bu durum erkekler için yaklaşık %80 oranında hastalık ile ilgilidir.

Hastalar adli olay ve intihar girişimi açısından incelendiğinde, hastaların %13,1'ini (n=8) adli kaydı bulunan bireyler oluştururken, hastaların %37,7'sinin (n=23) intihar girişimi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar şizofreni tanılı bireylerde şiddet riskinin kontrol gruplarına göre 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (Bo ve ark., 2010). Fazel ve meslektaşları (2009b) yaptıkları çalışmada bireylerde şizofreni varlığının şiddet suçları riskini artırdığını vurgulamıştır. Çalışmada genel popülasyonun cinayet riskinin %0,02, şizofreni hastalarının cinayet riskinin ise %0,3 olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de 208 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada adli olay öyküsü oranı %2,4 olarak belirlenmiştir (Kocal ve ark., 2017b). Şizofreni hastalarında intihar girişimi oranlarının %18 ile %55 arasında değiştiği bildirilmiştir (Sher ve Kahn, 2019). Adli suç kaydı bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, suç işlememiş hastalarda intihar girişimi oranının %71 ve suç işlemiş hastalarda intihar girişimi oranının %74,2 olduğu belirtilmiştir (Sağlam, 2019). Bu tez çalışmasına katılan bireylerde adli olay kaydı ve intihar girişimi oranlarının literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Şizofreni hastalarında toplumun geri kalanına oranla agresyon ve şiddet davranışı riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Aras, 2013 ve Fazel ve ark., 2009b). Gürkan ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada (2018) birden fazla suç işlemiş şizofreni hastalarında saldırganlık ölçeği toplam puanları ve fiziksel saldırganlık puanlarının sadece 1 suç işlemiş hastalardan yüksek olduğu belirlenmiştir. MAOA da dahil olmak üzere serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin düzenlenmesinden sorumlu genlerin, şizofrenide saldırganlık ve şiddet için anahtar genler olduğu düşünülmektedir (Cho ve ark., 2019).

Bu tez çalışmasında MAOA rs1465108 A>G transisyonunun şizofreni hastalarında agresyona etkisi dürtüsellik, intihar olasılığı ve saldırganlık gibi farklı boyutlarda araştırılmıştır. Bu polimorfizm ile saldırganlık davranışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış olmasına rağmen, GG genotipli

bireylerin Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği toplam puanlarının ($61,41 \pm 15,40$) ve fiziksel agresyon alt ölçek puanlarının (17), en az bir A aleli içeren genotipe sahip bireyler ile karşılaştırıldığında (sırasıyla, $60,24 \pm 14,51$ ve 16) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgumuz, G aleli taşıyan şizofreni hastalarının daha saldırgan olabileceğini düşündürmektedir. Şimdiye kadar, sadece Chester ve ark. (2015) sağlıklı bireylerde bu polimorfizmin saldırgan davranışlara etkisini araştırmış ve A alelinin G aleli ile karşılaştırıldığında negatif uyaranlara verilen agresif ve saldırgan tepkilerle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu iki çalışma arasındaki farklılığın şizofreni hastalığının etkisi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, MAOA rs1465108 A>G polimorfizminin saldırganlık üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla bireyin dahil edildiği ileri çalışmalarla analiz edilmesi gerekmektedir.

Heterozigot (AG) bireylerin Buss-Perry Saldırganlık öfke alt ölçeği puanı ($14,55 \pm 5,66$) hariç diğer alt ölçek (fiziksel ve sözel agresyon ile düşmanlık) puanlarının ve toplam ölçek puanının homozigot yabanıl ($14,81 \pm 4,56$) ve varyant ($14,44 \pm 5,63$) bireylere oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p > 0,05$). MAOA, X kromozomu üzerinde yer alan bir gendir. Bu nedenle heterozigot bireylerin tamamı biyolojik olarak kadındır. Saldırganlığın cinsiyet ile ilişkisini araştıran kayda değer sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmaların çoğunda kadınlarda saldırganlığın erkeklere oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir (Camadan ve Yazıcı, 2017 ve Yavuzer ve ark., 2019). Camadan ve Yazıcı (2017) üniversite öğrencilerinde saldırganlığın çeşitli etkenlerini inceledikleri çalışmalarında kız öğrencilerin saldırganlık puanlarının erkek öğrencilerin puanlarından istatistiksel anlamlı bir şekilde az olduğunu belirtmişlerdir. Yavuzer ve meslektaşları (2019) agresyon, depresyon ve yalnızlığın birbirleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kadınların agresyon puanlarının erkeklere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Yesavage şizofreni hastaları ile yaptığı bir çalışmada (1983), öfkenin saldırganlık ve kendine zarar verme davranışı ile yüksek oranda ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu nedenle, tez çalışmamızda MAOA rs1465108 A>G polimorfizminin intihar olasılığına etkisi de araştırılmıştır. GG genotipli bireylerde İntihar Olasılığı

Ölçeği öfke/dürtüsellik alt boyut puanının en az bir A aleli içeren bireylere oranla yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 10 ve 8). Genotipler ve alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu bulgumuz, MAOA rs1465108 polimorfizminin intihar olasılığı üzerinde bir etkisi olmadığını ancak öfke/dürtüsellik etkilendiğini göstermektedir.

Bu çalışmada hastaların dürtüsellik seviyesi Barratt Dürtüsellik Ölçeği kullanılarak belirlenmiştir. Enticott ve meslektaşları (2008) Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam puanının ve motor dürtüsellik alt boyut puanlarının şiddet davranışı bulunan şizofreni hastalarında yüksek olduğunu bildirilmiştir. Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği arasında ise anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Ek olarak, Barratt motor dürtüsellik, plan yapmama dürtüsellik ve toplam puanları MAOA VNTR düşük aktiviteli varyantlarına sahip bireylerde daha yüksek bulunmuştur (Kaya ve ark., 2020). Bu tez çalışmasında GG genotipli bireylerin toplam ölçek puanlarının ortalama değerinin ($30,40\pm 8,11$) AA+AG genotipli bireylerin ortalama değerinden ($27,52\pm 7,93$) yüksek olduğu belirlenmiştir. Düşük MAO enzim aktivitesi ile artan dürtüsellik arasındaki ilişki şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada rapor edilmiştir (Balestri ve ark., 2017; Pingault ve ark., 2012 ve Verhoeven ve ark., 2012). Bu önceki çalışmalar ve bizim bulgumuz birlikte değerlendirildiğinde G alelinin düşük enzim aktivitesine yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, literatürde MAOA rs1465108 polimorfizminin etkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Sadece Chester ve ark. (2015) sağlıklı bireylerle yaptığı çalışmasında A alelinin düşük MAO enzim aktivitesine neden olabileceğini ileri sürmüştür. Hem Chester ve ark. (2015) hem de bizim çalışmamızda enzim aktivitesi ölçülemedi. İleri yöntemlerin eklendiği yeni çalışmalarla bu polimorfizmin etkisi daha iyi anlaşılacaktır.

Şizofrenide suç işleme ve intihar davranışı ile yakından ilişkili olan saldırganlık pozitif belirtiler arasında yer almaktadır (Rund, 2018). Iancu ve meslektaşları (2010) şizofreni hastalarında agresyon, yüksek dürtüsellik ve pozitif semptomların intihar düşüncesi ve girişimi ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada pozitif ve negatif belirtiler, Pozitif Semptomları Değerlendirme (SAPS) ve

Negatif Semptomları Değerlendirme (SANS) Ölçekleri kullanılarak araştırılmıştır. SAPS incelendiğinde, GG genotipli bireylerin ortalama puanları 12,50'dir ve AA+AG genotipli bireylerin ortalama puanlarından (6) yüksektir. Bu analizin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). AA genotipli bireylerin ortalama puanları (3) AG+GG genotipli bireylerin puanlarından (12) düşüktür ve analiz istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bununla birlikte, GG genotipli bireylerin SANS ortalama puanı (45), AA+AG genotipli bireylerin ortalama puanlarından (20) yüksektir. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Swanson ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada (2006) psikozun pozitif belirtilerinin hafif ve ağır suç işleme riskini artırdığı ve negatif semptomların ağır suç riskini azalttığı belirlenmiştir. Kaynaklar ve bulgular ele alındığında, tez çalışmasındaki örneklem grubunun GG genotipli bireylerinin öfke/ dürtüsellik, SAPS ve SANS puanlarının en az bir A aleli içeren bireylere göre yüksek olması bireylerin ağır suçlardan ziyade intihara eğilimli olabileceğini düşündürmektedir.

Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada hastalığın erken başlangıcı, anksiyete semptomları ve intihar eğilimi ve saldırgan davranış öyküsü ile çocukluk çağı travma öyküsünün ilişkili olabileceğini rapor edilmiştir (Li ve ark., 2015). Byrd ve Manuck (2014) agresif davranışları gen-çevre etkileşimi açısından ele almış ve yaptıkları meta-analizde monoamin oksidaz geninin düşük aktiviteli varyantının erkek taşıyıcıları ile yüksek aktiviteli varyantının kadın taşıyıcıları arasında çocukluk çağı travmasına maruz kalanların yetişkinlik hayatları süresince yüksek agresif davranış seviyeleri gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Weder ve meslektaşlarının 114 birey ile yaptıkları çalışma sonuçları (2009) orta derece çocukluk çağı travmasının düşük aktiviteli MAOA gen varyantı taşıyan kişilerde yüksek oranda agresyon riskine sebep olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada örneklem grubunun travma düzeyi Çocukluk Çağı Travma Ölçeği ile belirlenmiştir. GG+AG genotipli bireylerin ölçek puanları (41), AA genotipli bireylerin puanlarından (18) yüksek hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla, MAOA rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarında çocukluk çağı travmasını etkilemediği görülmüştür. Bununla birlikte, yukarıda bahsedildiği üzere cinsiyetler arasında, MAOA geni X kromozomunda olduğu için farklı etki görülmektedir. Bu tez çalışmasında

kadın ve erkek birey sayısı az olduğu için ileri analiz yapılmamıştır. Daha çok kadın ve erkek bireyin dahil edildiği çalışmalarla bulgumuzun doğrulanması gerekmektedir.

Chester ve meslektaşları (2015) 277 “Caucasian” birey ile gerçekleştirdikleri çalışmada *MAOA* rs1465108 polimorfizmi ile agresyon arasındaki bağlantıyı araştırmışlardır. Yapılan çalışmada bu polimorfizmin A allelinin düşük aktiviteli varyant olduğu ve negatif etkenlere verilen dürtüsel tepkiler ve buna bağlı agresyonla ilgili olduğu rapor edilmiştir. AG genotipli bireylerin hepsinin kadın olduğu ve buna bağlı olarak düşük agresyon seviyeleri gösterdiği belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında rs1465108’in gen bölgesinde ya da daha sonraki adımlarda ortaya çıkan ürünlerinde meydana getirdiği değişiklikler araştırılmamıştır. Toplam 61 kişi olan örneklem grubunda GG genotipine sahip bireyler ile en az bir A alleli içeren bireylerin öfke/dürtüsellik, pozitif semptom belirleme ve negatif semptom belirleme arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. GG genotipli bireylerin bu alanlarda puanları diğer gruba oranla daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar *MAOA* rs1465108 polimorfizminin agresyona dolaylı olarak etki edebileceğini düşündürmektedir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, daha önce yapılan sonuçları ile çelişmektedir.

Sonuç olarak, bu yüksek lisans tez çalışmasında birçok psikiyatrik rahatsızlığın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayan monoamin oksidaz enziminin aktivitesini etkileyebilecek *MAOA* rs1465108 polimorfizminin düşük bütçeli araştırma laboratuvarlarında genotiplendirilmesi için basit, hızlı ve kolay uygulanabilir bir PCR-RFLP yöntemi ilk defa optimize edilmiştir ve doğruluğu sekans analizi ile gösterilmiştir. Ayrıca, bu *MAOA* rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarında agresyona etkisi de ilk defa bu çalışmada değerlendirilmiştir. *MAOA* rs1465108 polimorfizmi ile agresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, bu polimorfizmin intihar olasılık ölçeğinin öfke/dürtüsellik alt boyutuna etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle, *MAOA* rs1465108 polimorfizminin dolaylı olarak agresyona etkisi olabileceği düşünülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde MAOA polimorfizmlerinin psikiyatrik rahatsızlıklar (Karmakar ve ark., 2017; Lin ve ark., 2008; Qiu ve ark., 2009; Sun ve ark., 2011; Verma ve ark., 2014 ve Yang ve ark., 2020), agresyon ve saldırganlık (Balestri ve ark., 2017; Brunner ve ark., 1993; Kuepper ve ark., 2013; Pingault ve ark., 2012 ve Verhoeven ve ark., 2012) ile ilişkilerini araştıran çalışmalar yer almaktadır. Ayrıca bu gen üzerinde bulunan SNP rs1465108'in DEHB (Karmakar ve ark., 2014) ve dürtüselliğe bağlı agresyon (Chester ve ark., 2015) ile ilişkisini inceleyen araştırmalar da bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da MAOA geninin VNTR bölgesindeki tekrar sayısı ile saldırganlık arasındaki ilişki araştırılmıştır, ancak yapılan bu çalışmaya şizofreni hastaları değil sağlıklı erkek bireyler dahil edilmiştir (Kaya ve ark., 2020). Türkiye'de şizofreni hastalarında agresyonun MAOA geni ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla, rs1465108 polimorfizminin Türk popülasyonunda şizofreni hastalarında agresyon üzerindeki etkisi ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır.

MAOA rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarındaki (n=61) frekansları AA, AG ve GG için sırasıyla %26,2, %16,4 ve %57,4 olarak bulunmuştur. Çalışılan gen bölgesi X kromozomu üzerinde olduğundan kadınlar ve erkekler için Hardy-Weinberg dengesi ayrı olarak hesaplanmış ve kadınlarda dengenin sağlandığı görülmüştür ($p>0,05$). Genotipler kodominant, G-dominant ve G-resesif olmak üzere üç farklı modele göre istatistiksel olarak incelenmiştir. Genotipler ve Buss-Perry Saldırganlık, Çocukluk Çağı Travma ve Barratt Dürtüsellik ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Öte yandan, İntihar Olasılığı öfke/dürtüsellik alt ölçeği, SAPS ve SANS puanları ile MAOA rs1465108 polimorfizminin GG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen bulgular MAOA rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarında dolaylı olarak agresyona etki edebileceğini düşündürmektedir. Bu polimorfizm daha büyük örneklem gruplarında çalışılması önerilmektedir.

ÖZET

Monoamin Oksidaz A (MAOA) rs1465108 Polimorfizmi için PCR-RFLP Yöntemi Optimizasyonu ve Bu Polimorfizmin Şizofreni Hastalarında Agresyona Etkisinin Belirlenmesi

Şizofreni, bireylerin halüsinasyonlar ve hezeyanlar gibi pozitif belirtiler ya da asosyal davranış, künt duygulanım, kendini ifade edememe gibi negatif belirtiler sebebiyle toplumdan uzaklaştığı ciddi bir hastalıktır. Şizofreni hastalarında agresyon görülme oranının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında agresyonun genetik varyasyonlar da dahil olmak üzere farklı etmenleri bulunmaktadır. MAOA geni şizofrenide agresyonu etkilediği düşünülen genetik faktörlerden bir tanesidir. Bu nedenle bu yüksek lisans tez çalışmasında MAOA rs1465108 polimorfizminin şizofreni hastalarında agresyona etkisi Türk popülasyonunda ilk defa araştırılmıştır. Çalışmaya 61 şizofreni hastası dahil edilmiştir. MAOA rs146408 polimorfizmi için Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi optimize edilmiş ve hastaların genotipleri bu yöntem ile analiz edilmiştir. Hastaların agresyon seviyeleri Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ek olarak, agresyona etki edebilecek intihar olasılığı, çocukluk çağı travması ve dürtüsellik gibi diğer etkenler sırasıyla İntihar Olasılığı Ölçeği, Çocukluk Çağı Travma Ölçeği ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Şizofreni hastalarının MAOA rs1465108 polimorfizmi genotip frekansları AA (homozigot yabancıl) için %26,2, AG (heterozigot) için %16,4 ve GG (homozigot varyant) için %57,4 olarak belirlenmiştir. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği puanları açısından genotipler arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bununla birlikte, MAOA rs1465108 polimorfizmi ile İntihar Olasılığı Ölçeği öfke/dürtüsellik alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sonuç olarak, Türk şizofreni hastalarında MAOA rs1465108 polimorfizminin agresyona etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: agresyon, Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği, MAOA rs1465108 gen polimorfizmi, şizofreni

SUMMARY

Optimization of PCR-RFLP Method for Monoamine Oxidase A (MAOA) rs1465108 Polymorphism and Determination of the Effect of The Polymorphism on Aggression in Patients with Schizophrenia

Schizophrenia is a serious illness in which individuals are alienated from society due to positive symptoms such as hallucinations and delusions, or negative symptoms such as asocial behavior, blunted affect, and inability to express themselves. It has been reported that the incidence of aggression in patients with schizophrenia is higher than in the general population. Aggression in patients with schizophrenia has different factors, including genetic variations. The MAOA gene is one of the genetic factors discussed to affect aggression in schizophrenia. Therefore, in this master's thesis, the effect of MAOA rs1465108 polymorphism on aggression in patients with schizophrenia was researched for the first time in the Turkish population. Sixty-one schizophrenia patients were included in the study. The Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method was optimized for the MAOA rs146408 polymorphism and the genotypes of the patients were analyzed using this method. Aggression levels of the patients were evaluated using the Buss-Perry Aggression Questionnaire. In addition, other factors factors such as suicide probability, childhood trauma, and impulsivity that may affect aggression were examined with the Suicide Probability Scale, the Childhood Trauma Questionnaire, and the Barratt Impulsivity Scale. Genotype frequencies of MAOA rs1465108 polymorphism in schizophrenic patients were determined as 26.2% for AA (homozygous wildtype), 16.4% for AG (heterozygous), and 57.4% for GG (homozygous variant). It was found that there was no significant difference between genotypes in terms of Buss-Perry Aggression Questionnaire scores ($p>0.05$). However, a statistically significant association was found between the MAOA rs1465108 polymorphism and the anger/impulsivity sub-dimension of the Suicide Probability Scale ($p<0.05$). In conclusion, it was determined that MAOA rs1465108 polymorphism had no effect on aggression in Turkish schizophrenia patients.

Keywords: aggression, Buss-Perry Aggression Questionnaire, MAOA rs1465108 gene polymorphism, schizophrenia

KAYNAKLAR

- ABI- DARGHAM A (2007). Alterations of Serotonin Transmission in Schizophrenia. *Integrating the Neurobiology of Schizophrenia*, **78**: 133–164.
- ATEŞ İ, ABAY E (2001). Şizofreninin genetiği. *Klinik Psikiyatri*, **4**: 53-59.
- ARAS H (2013). Şizofrenide şiddet. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, **1**: 45-55.
- ASIF S, KHAN M, ARSHAD MW, SHABBIR MI (2021). PCR Optimization for Beginners: A Step by Step Guide. *Research in Molecular Medicine (RMM)*, **2** :81-102
- ATLI Z. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)’nin klinik örneklemdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yüksek Lisans. Adnan Menderes Üniversitesi, İzmir, 2007
- AYANO G (2016). Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*, **2**:102.
- BALESTRI M, CALATI R, SERRETTI A, HARTMANN A M, KONTE B, FRIEDL M, GIEGLING I, RUJESCU D (2017). Maoa and Maob Polymorphisms and Personality Traits in Suicide Attempters and Healthy Controls: a Preliminary Study. *Psychiatry Research*, **249**:212–217.
- BELLİ H, URAL C, VARDAR MK, TEZCAN B (2011). Şizofrenide Şiddet ve Cinayet Eylemi: Risklerin Değerlendirilmesi, Önleyici Tedbirler ve Tedavide Klorapinin Yeri. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, **24**: 222-227.
- BEN-JONATHAN N, HNASKO R (2001). Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocrine Reviews*, **6**: 724–763.
- BERKE JD (2018). What does dopamine mean?. *Nature Neuroscience*, **6**: 787–793.
- BERRIOS GE, HAUSER R (1988). The early development of Kraepelin’s ideas on classification: a conceptual history. *Psychological Medicine*, **4**: 813.
- BİNBAY T, ULAŞ H, ALPTEKİN K (2010). Şizofreni Epidemiyolojisine Türkiye’den Katkı Yapmak: Nasıl ve Neden? *Klinik Psikiyatri*, **13**: 9-15.
- BİNBAY T, ALPTEKİN K, ELBİ H, ZAĞLİN, DRUKKER M, AKSU TANIK F, ÖZKINAY F, ONAY H, VAN OS J (2012). Yaşamboyu Yaygınlığı ve İlişkili Oldukları Sosyodemografik Özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **23**: 149-160.
- BJÖRKLUND A, DUNNETT SB (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, **5**: 194–202.
- BO S, ABU-AKEL A, KONGERSLEV M, HAAHR UH, SIMONSEN E (2010). Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clinical Psychology Review*, **31**: 711–726.

- BOLEDA MD, BRIONES P, FARRES J, TYFIELD L, PI R (1996). Experimental Design: A Useful Tool for PCR Optimization. *BioTechniques*, **1**: 134-140.
- BORTOLATO M, CHEN K, SHIH JC (2008). Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics.. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **13-14**: 1527–1533.
- BORTOLATO M, FLORIS G, SHIH JC (2018). From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency. *Journal of Neural Transmission*, **11**: 1589-1599.
- BRAY NJ (2007). Gene Expression in the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **3**: 412–418.
- BYRD AL, MANUCK SB (2014). MAOA, Childhood Maltreatment, and Antisocial Behavior: Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, **1**: 9–17.
- CAMADAN F, YAZICI H (2017). Investigation of the aggression tendency observed in university students in terms of different variables. *Journal of Higher Education and Science*, **2**: 225.
- CASPI A, McCLAY J, MOFFITT TE, MILL J, MARTIN J, CRAIG IW, TAYLOR A, POULTON R (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, **5582**: 851–854.
- CHANDRASEKARAN A, JENSEN P, MOHAMED F, LANCASTER M, BENROS M, LARSEN M, FREUDE K (2021). A protein-centric view of in vitro biological model systems for schizophrenia. *Stem Cells*, **39**: 1569–1578.
- CHO WK, SHIN WS, AN I, BANG M, CHO DY, LEE SH (2019). Biological Aspects of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **4**: 475-486.
- COYLE J T, RUZICKA W B, BALU D T (2020). Fifty Years of Research on Schizophrenia: The Ascendancy of the Glutamatergic Synapse. *American Journal of Psychiatry*, **12**: 1119–1128.
- ÇEVİK F (2016). Adli bilimlerde şizofreni etiyolojisinde rol oynayan bazı viral ajanların araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2016.
- ÇİNİK E, GÜÇLÜ O, ŞENORMANCI Ö, AYDIN E, ERKIRAN M, ERKMEN H (2015). Şizofreni hastalarında madde kullanımının suç ve şiddet özelliklerine etkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*, **16**: 104-112.
- ÇORAK, A (2018). Disosiyatif Şizofreni Kavramının Tarihsel Kökenleri ve Psikotik Süreklilik. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*, **2**: 29-45.
- DEVECİ A, DANACI AE, YURTSEVER F, DENİZ F (2008). Şizofrenide Psikososyal Beceri Eğitiminin Belirti Örüntüsü, İçgörü, Yaşam Kalitesi ve İntihar Olasılığı Üzerine Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **3**: 266-273.

- EKMEKÇİ PE (2018). Psikiyatri Tarihinde Bir Dönüm Noktası: 19. Yüzyılda Avrupa'daki Gelişmeler ve Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, **2**: 77-85.
- EL MOUHAWESS A, HAMMOUD A, ZOGHBI M, HALLIT S, HADDAD C, EL HADDAD K, EL KHOURY S, TANNOS J, OBEID S, HALABI MA, MAMMARI N (2020). Relationship between Toxoplasma gondii seropositivity and schizophrenia in the Lebanese population: potential implication of genetic polymorphism of MMP-9. *BMC Psychiatry*, **20**: 264.
- ENOCH MA, STEER CD, NEWMAN TK, GIBSON N, GOLDMAN D (2010). Early life stress, MAOA, and gene-environment interactions predict behavioral disinhibition in children. *Genes, Brain and Behavior*, **1**: 65–74.
- ERKOÇ Ş, ARKONAÇ O, ATAKLI C, ÖZMEN E (1991). Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Dergisi*, **2**: 20-24.
- ENTICOTT PG, OGLOFF JR, BRADSHAW JL, FITZGERALD PB (2008). Cognitive inhibitory control and self-reported impulsivity among violent offenders with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, **2**: 157-162.
- EUN TK, JEONG SH, LEE KY, KIM SH, AHN YM, BANG YW, JOO EJ (2016). Association between the 5-HTTLPR Genotype and Childhood Characteristics in Mood Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **1**: 88-95.
- EVREN C (1995). Nörogelişimsel anormallikler ve şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, **1-4**: 78-81.
- FARBER N B (2003). The NMDA Receptor Hypofunction Model of Psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1003**: 119-130.
- FAZEL S, LANGSTRÖM N, HJERN A, GRANN M, LICHTENSTEIN P (2009a). Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA*, **19**: 2016-2023.
- FAZEL S, GULATI G, LINSSELL L, GEDDED JR, GRANN M (2009b). Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, **8**.
- FENG X, WANG S, DUAN X, LI C, YAN Z, FENG F, YU S, WU Y, WANG W (2016). An Improved PCR-RFLP Assay for the Detection of a Polymorphism rs2289487 of PLIN1 Gene. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **6**: 986–989.
- FOLEY DL, EAVES LJ, WORMLEY B, SILBERG JL, MAES HH, KUHN J, RILEY B (2004). Childhood Adversity, Monoamine Oxidase A Genotype, and Risk for Conduct Disorder. *Archives of General Psychiatry*, **7**: 738.
- GAUR N, GAUTAM S, GAUR M, SHARMA P, DADHEECH G, MISHRA S (2008). The Biochemical Womb of Schizophrenia: A Review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **4**: 307-327.
- GAWESKA H, FITZPATRICK PF (2011). Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. *BioMolecular Concepts*, **5**: 365-377.

- GODAR SC, BORTOLATO M (2014). Gene-sex interactions in schizophrenia: focus on dopamine neurotransmission. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **8**: 71.
- GOFF DC, COYLE JT (2001). The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **9**: 1367–1377.
- GOLDMAN D, ROSSER AA (2014). MAOA–Environment Interactions: Results May Vary. *Biological Psychiatry*, **1**: 2–3.
- GRACE AA (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**: 524–532.
- GRANDY DK, LITT M, ALLEN L, BUNZOW JR, MARCHIONNI M, MAKAM H, REED L, MAGENIS RE, CIVELLI O (1989). The Human Dopamine D2 Receptor Gene Is Located on Chromosome II at q22-q23 and Identifies a TaqI RFLP. *The American Journal of Human Genetics*, **5**: 778-85.
- GÜRKAN Ş, TATLIDİL YAYLACI E, ÖZDEMİR Ç, ÇATLI B, YALÇIN ŞAHİNER Ş, GÜRKAN D, GÖKA E (2018). Suç işlemiş ve işlememiş şizofreni hastalarının sosyodemografik verileri, psikopati ve saldırganlık düzeylerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **3**: 261-268.
- GÜLEÇ H, TAMAM L, YAZICI-GÜLEÇ M, TURHAN M, KARAKUŞ G, ZENGİN M, STANFORD MS (2008). Psychometric properties of the Turkish version of The Barratt Impulsiveness Scale-11. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, **4**: 251-258.
- GÜZ H (2000). Şizofreni ve Cinsiyet: Başlangıç Yaşı ve Sosyodemografik Özellikler. *KLİNİK PSİKİYATRİ*, **3**: 27-33.
- HARRISON PJ (1999). The neuropathology of schizophrenia. *Brain*, **4**: 593–624.
- HEILS A, TEUFEL A, PETRI S, STÖBER G, RIEDERER P, BENDEL D, LESCH KP (2002). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal of Neurochemistry*, **6**: 2621–2624.
- HENRIKSEN MG, NORDGAARD J, JANSSON LB (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, **11**: 322.
- IANCU I, BODNER E, ROITMAN S, PICCONE SAPIR A, POREH A, KOTLER M (2010). Impulsivity, Aggression and Suicide Risk among Male Schizophrenia Patients. *Psychopathology*, **4**: 223–229.
- KARAMUSTAFALIOĞLU N, ATALAY H, ATALAY F, ALPAY N (2000). Şizofrenide Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Cinsiyet Farklılıkları. *Düşünen Adam*, **1**: 4-11.
- KARMAKAR A, MAITRA S, VERMA D, CHAKRABORTI B, GOSWAMI R, GHOSH P, SINHA S, MOHANAKUMAR KP, USHA R, MUKHOPADHYAY K (2014). Potential Contribution of Monoamine Oxidase A Gene Variants in ADHD and Behavioral Co-Morbidities: Scenario in Eastern Indian Proband. *Neurochemical Research*, **5**: 843–852.

- KARMAKAR A, GOSWAMI R, SAHA T, MAITRA S, ROYCHOWDHURY A, PANDA CK, SINHA S, RAY A, MOHANAKUMAR KPUSHA R, MUKHOPADHYAY K (2017). Pilot study indicate role of preferentially transmitted monoamine oxidase gene variants in behavioral problems of male ADHD probands. *BMC Medical Genetics*, **18**: 109.
- KAYA E, AKPINAR D, AKPINAR H (2019). Bağımlılığın Patofizyolojisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, **3**: 166-170.
- KAYA H, BOLAT KAYA Ö, CİVAN KAHVE A, DİLBAZ N (2020). Evaluation of the relationship between MAOA-uVNTR gene polymorphism and impulsivity, anger, temperament and personality traits in healthy male subjects. *Annals of Medical Research*, **12**: 3136-42.
- KNEBELSBERGER T, STÖGER I (2012). DNA Extraction, Preservation, and Amplification. W. J. Kress & D. L. Erickson (Der.), *DNA Barcodes: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology Methods in Molecular Biology™* içinde (ss311–338). New Jersey: Springer.
- KIM SK, PARK HJ, SEOK H, JEON HS, CHUNG JH, KANG WS, JONG WK, YU GI, SHIN DH (2014). Association study between monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphisms and schizophrenia: lack of association with schizophrenia and possible association with affective disturbances of schizophrenia. *Molecular Biology Reports*, **5**: 3457–3464.
- KIZIL E T Ö (2006). Basit Şizofreni. *Klinik Psikiyatri*, **9**: 82-88.
- KOCAL Y, KARAKUŞ G, SERT D (2017a). Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **2**: 251-267.
- KOCAL Y, KARAKUŞ G, TAMAM L (2017b). Psikiyatri Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. *Klinik Psikiyatri*, **20**: 104-113.
- KOKURCAN A (2014). Şizofreni genetiğinde yeni gelişmeler ve bunların klinik uygulamaya etkisi. *New/Yeni Symposium Journal*, **1**: 17-23.
- KUEPPER Y, GRANT P, WIELPUETZ C, HENNIG J (2013). MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behavioural Brain Research*, **247**: 73–78.
- KYZIRIDIS T (2005). Notes on the History of Schizophrenia. *German Journal of Psychiatry*, **3**: 42-48.
- LAVRETSKY H (2008). History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. K. T. Mueser & D. V. Jeste (Der.), *Clinical Handbook of Schizophrenia* içinde (ss3-5). New York: Guilford Press.
- LI WM, HU TT, ZHOU LL, FENG YM, WANG YY, FANG J (2016). Highly sensitive detection of the PIK3CA H1047R mutation in colorectal cancer using a novel PCR-RFLP method. *BMC Cancer*, **16**: 1.

- LI XB, LI QY, LIU JT, ZHANG L, TANG YL, WANG CY (2015). Childhood trauma associates with clinical features of schizophrenia in a sample of Chinese inpatients. *Psychiatry Research*, **3**: 702–707.
- LIN YMJ, DAVAMANI F, YANG WC, LAI TJ, SUN HS (2008). Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese. *Behavioral and Brain Functions*, **1**: 21.
- LORENZ TC (2012). Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. *Journal of Visualized Experiments*, **63**: 3998.
- MAKI P, VEIJOLA J, JONES P, MURRAY G, KOPONEN H, TIENARI P, MIETTUNEN J, TANSKANEN P, WAHLBERG K, KOSKINEN J, LAURONEN E, ISOHANNI M (2005). Predictors of schizophrenia—a review. *British Medical Bulletin*, **1**: 1-15.
- MESSIAS E, CHEN CY, EATON WW (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinics of North America*. **30**: 323–338.
- METIN C, VALLEE RB, RAKIC P, BHIIDE PG (2008). Modes and Mishaps of Neuronal Migration in the Mammalian Brain. *Journal of Neuroscience*, **46**: 11746–11752.
- MISHRA A, SINGH S, SHUKLA S (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, **12**: 1–8.
- OTA M, FUKUSHIMA H, KULSHI JK, INOKO H (2007). Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nature Protocols*, **11**: 2857–2864.
- ÖZDEMİR F. Şizofreni Hastalarında Klozapin ve Norklozapin Kan Plazma Düzeylerine ABCB1 3435C>T ve UGT1A4 L48V Polimorfizmlerinin Etkisi. Doktora. Ankara Üniversitesi, Ankara, 2020.
- PEITL V, RAVLIC I, ZATEZALO V (2020). Genetic Polymorphisms of the Dopamine and Serotonin Systems in Schizophrenia in Relation to Violence and Aggression. *Archives of Psychiatry Research*, **56**: 63-74.
- PINGAULT JB, COTE SM, BOOIJ L, OUELLET-MORIN I, CASTELLANOS-RYAN N, VITARO F, TURECKI G, TREMBLAY RE (2012). Age-dependent effect of the MAOA gene on childhood physical aggression. *Molecular Psychiatry*, **11**: 1151–1152.
- QIU HT, MENG HQ, SONG C, XIU MH, CHEN DC, ZHU FY, WUD GY, KOSTEN TA, KOSTEN TR, ZHANG XY (2009). Association between monoamine oxidase (MAO)-A gene variants and schizophrenia in a Chinese population. *Brain Research*, **1287**: 67–73.
- QUEDNOW B B, MARK A G, ADAM L H (2010). Serotonin and Schizophrenia. Christian Müller & Barry Jacobs (Der.) *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin* içinde (ss. 585-620).
- ROUX KH (2009). Optimization and Troubleshooting in PCR. *Cold Spring Harbor Protocols*, **4**:1-6.

- RUND BR (2018). A review of factors associated with severe violence in schizophrenia. *Nord J Psychiatry*, **8**: 561-571.
- SABOL SZ, HU S, HAMER D (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, **3**: 273-279.
- SAĞLAM T. Suç İşleyen ve İşlemeyen Şizofreni Hastalarında Silik Nörolojik Belirtiler, Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması. Doktora. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, 2019.
- SCHMIDT M J, MIRNICS K (2015). Neurodevelopment, GABA System Dysfunction, and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reviews*, **40**: 190-206.
- SCHWARTZ T L, SACHDEVA S, STAHL S M (2012). Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*. **3**:
- SCHULTZ S, NORTH S, SHIELDS C (2007). Schizophrenia: a review. *Am. Fam. Physician*, **1**: 1821-1830.
- SHER L, KAHN RS (2019). Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina*, **7**: 361.
- SINGH J P, VOLAVKA J, CZOBOR P, VAN DORN R A (2012). A Meta-Analysis of the Val158Met COMT Polymorphism and Violent Behavior in Schizophrenia. *PLoS ONE*, **8**: 43423
- SINGH T, WALTERS JTR, JOHNSTONE M, CURTIS D, SUVISAARI J, TORNIANN M, REES E, IYEGBE C, BLACKWOOD D, McINTOSH AM, KIROV G, GESCHWIND D, MURRAY RM, DI FORTI M, BRAMON E, GANDAL M, HULTMAN CM, SKLAR P, PALOTIE A, SULLIVAN PF, O'DONOVAN MC, OWEN MJ, BARRETT JC (2017). The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nature Genetics*, **8**: 1167-1173.
- SODHI MS, SANDERS-BUSH E (2004). Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol*, **59**: 111-74.
- SOLER S, RITTORE C, TOUITOU I, PHILIBERT L (2011). A comparison of restriction fragment length polymorphism, tetra primer amplification refractory mutation system PCR and unlabeled probe melting analysis for LTA+252 C>T SNP genotyping. *Clinica Chimica Acta*, **5-6**: 430-434.
- SONNENSCHN SF, GOMES FV, GRACE AA (2020). Dysregulation of Midbrain Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, **11**: 1-11.
- SOYKA M (2011). Neurobiology of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **5**: 913-920.
- SPALLETTA G, MORRIS DW, ANGELUCCI F, RUBINO IA, SPOLETINI I, BRIA P, MARTINOTTI G, SIRACUSANO A, BONAVIDA G, BERNARDINI S, CALTAGIRONE C, BOSSU` P, DONOHUE G, GILL M, CORVIN AP (2010).

- BDNF Val66Met polymorphism is associated with aggressive behavior in schizophrenia. *European Psychiatry*, **6**: 311–313.
- STAHL SM (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, **3**: 187–191.
- STETLER DA, DAVIS C, LEAVITT K, SCHRIGER I, BENSON K, BHAKTA S, WANG LC, OBEN C, WATTERS M, HAGHNEGAHDAR T, BORTOLATO M (2014). Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *Journal of Psychiatric Research*, **58**: 69–75.
- STROUS R D, BARK N, PARSIA S S, VOLAVKA J, LACHMAN H M (1997). Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Research*, **2-3**: 71–77.
- SUMMAKOĞLU D, ERTUĞRUL B (2018). Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences*. **2**: 43-61.
- SUN Y, ZHANG J, YUAN Y, YU X, SHEN Y, XU Q (2011). Study of a possible role of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in paranoid schizophrenia among a Chinese population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **1**: 104–111.
- SWANSON JW, SWARTZ MS, VAN DORN RA, ELBOGEN EB, WAGNER HR, ROSENHECK RA, STROUP TS, McEVOY JP, LIEBERMAN JA (2006). A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **63**: 490-499.
- ŞAR V, ÖZTÜRK E, İKİKARDEŞ E (2012). Validity and Reliability of the Turkish Version of Childhood Trauma Questionnaire. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **4**: 1054-1063.
- TANRIKULU A, ERBAŞ O (2020). Genetic basis of schizophrenia: Basic hypothesis pathways and gene functions. *Demiroğlu Science University Florence Nightingale Journal of Transplantation*. **1-2**: 13-21.
- TYLER W J, ALONSO M, BRAMHAM C R, POZZO-MILLER L D (2002). From Acquisition to Consolidation: On the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Hippocampal-Dependent Learning. *Learning & Memory*. **5**: 224–237.
- UHER R. (2014). Gene–environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in Psychiatry*. **5**: 48.
- USTUN OZEK S (2022). An evaluation of the correlation between the severity and frequency of migraine and the Buss-Perry Aggression Scale. *Acta Neurol Belg*, **3**: 677-684.
- VAN OS J, RUTTEN B, POULTON R (2008). Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin*. **6**: 1066–1082.

- VERHOEVEN FEA, BOOIJ L, KRUIJT AW, CERIT H, ANTYPAN, VAN DER DOES, W (2012). The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and Behavior*, **6**: 806–813.
- VERMA D, CHAKRABORTI B, KARMAKAR A, BANDYOPADHYAY T, SINGH AS, SINHA S, CHATTERJEE A, GHOSH S, MOHANAKUMAR KP, MUKHOPADHYAY K, RAJAMMA U (2014). Sexual dimorphic effect in the genetic association of monoamine oxidase A (MAOA) markers with autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **50**: 11–20.
- WAHBEH M, AVRAMOPOULOS D (2021). Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes*, **12**: 1850.
- WASSEF A, BAKER J, KOCHAN L D (2003). GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **6**: 601–640.
- WEDER N, YANG BZ, DOUGLAS-PALUMBERI H, MASSEY J, KRYSTAL JH, GELERNTER J, KAUFMAN J (2009). MAOA Genotype, Maltreatment, and Aggressive Behavior: The Changing Impact of Genotype at Varying Levels of Trauma. *Biological Psychiatry*, **5**: 417–424.
- YANG AC, TSAI S (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**:1689.
- YANG H, LI J, JI A, HU L, ZHANG X, LIU L, QING L, YAN M, NIE S (2020). Methylation of the MAOA promoter is associated with schizophrenia. *Annals of Translational Medicine*, **14**: 864–864.
- YAVUZER Y, ALBAYRAK G, KILICARSLAN S (2019). Relationships Amongst Aggression, Self-Theory, Loneliness, and Depression in Emerging Adults. *Psychol Rep*, **4**: 1235-1258.
- YESAVAGE JA (1983). Inpatient violence and the schizophrenic patient. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **5**: 353–357.
- YILDIRIM A, KANDEMİR N, ATEŞ SÖNMEZOĞLU Ö, GÜLEÇ T (2011) Buğdayda Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Olası Soruları Optimizasyonu. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, **1**: 36-39.
- ZHANG H, LI H, ZHU H, PEKAREK J, PODESVA P, CHANG H, NEUZIL P (2019). Revealing the Secrets of PCR. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **298**: 126924.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

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

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

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:111-670-21	Tarih: 09 Aralık 2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU		
CALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	

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

Fundatör
AÜTF

Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu

Sosyodemografik Bilgiler

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

Ek-3: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

BUSS-PERRY AGRESYON ÖLÇEĞİ

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

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

Ek-4: Barratt Dürtüsellik Ölçeği

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

Ek-5: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

DUYGUSAL DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

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

Altölçek toplam ()

ALOJİ

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

Altölçek toplam ()

ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

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

Altölçek toplam ()

ZEVK ALMAMA VE TOPLUMSAL ÇEKİLME

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

Altölçek toplam ()

DİKKAT

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

Altölçek toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Ek-6: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

VARSANILAR

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

Altölçek toplam ()

SANRILAR

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

Altölçek toplam ()

GARİP DAVRANIŞ

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

Altölçek toplam ()

POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

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

Altölçek toplam ()

UYGUNSUZ DUYGULANIM

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

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Ek-7: Çocukluk Çağı Travma Ölçeği

1. Evde yeterli yemek olmadığından aç kaldım.

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

2. Benim bakımımı ve güvenliğimi üstlenen birinin olduğunu biliyordum.

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

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

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

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

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

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

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

6. Yırtık, sökükle ya da kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kaldım.

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

7. Sevildiğimi hissediyordum.

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

8. Anne ve babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.

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

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

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

10. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.

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

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

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

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

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

13. Ailemdekiler birbirlerine ilgi gösterirlerdi.

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

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

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

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

16.Çocukluğum mükemmeldi.

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

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

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

18.Ailemde birisi benden nefret ederdi.

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

19.Ailemdedkiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.

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

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

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

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

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

22.Benim ailem dünyanın en iyisiydi.

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

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

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

24.Birisi bana cinsel tacizde bulundu.

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

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

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

26.İhtiyacım olduğunda beni doktora götürecek birisi vardı.

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

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

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

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

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



Ek-8: İntihar Olasılığı Ölçeği

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

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