T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNTİHARIN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ OLARAK BEYİN OMURİLİK SIVISINDA S100B PROTEİNİ VE SEROTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kamil Hakan DOĞAN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI

KONYA - 2012

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNTİHARIN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ OLARAK BEYİN OMURİLİK SIVISINDA S100B PROTEİNİ VE SEROTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kamil Hakan DOĞAN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 11102026 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2012

ÖNSÖZ

Adli Tıp Uzmanı olarak Biyokimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine, Biyokimya biliminin Adli Tıp alanında pek çok yerde kullanılması ve Adli Tıp'ın gelişmesinde çok önemli bir yeri olması nedeniyle başladım. Eğitimim boyunca da, Biyokimya'nın derinliklerine indikçe, aslında rutinde Adli Tıp alanında kullandığımız pek çok bilginin tamamen biyokimyasal süreçlere ve temellere dayandığı ve bu alanda ilerlemenin ancak iyi bir biyokimya bilgisine ve nosyonuna sahip olmakla gerçekleştirilebileceğini daha iyi kavradım.

Bu zorlu süreçte doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta tez danışmanım kıymetli hocam Prof.Dr. Mustafa Ünaldı'ya,

İlgisini ve desteğini sürekli hissettiğim Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof.Dr. İdris Mehmetoğlu'na,

Eğitimime katkı sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine ve laboratuvar personeline,

Doktora çalışmasına başlamamda motivasyonumu sağlayan ve tez çalışmam boyunca örneklerin toplanmasına bizzat katkı sağlayan kıymetli hocam Doç.Dr.Şerafettin Demirci'ye,

Örneklerin analizi aşamasında samimi desteğini gördüğüm Arş.Gör.Dr. Erkan Taşyürek'e,

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli maddi desteği 11102026 nolu projeyle sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Her zaman desteğini gördüğüm eşim Yrd.Doç.Dr. Nadire Ünver Doğan'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Kamil Hakan Doğan

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....i

İÇİNDEKİLER.....ii

KISALTMALAR.....iv

1. GİRİŞ.....1

1.1. İntihar.....1

1.1.1 Tanım.....1

1.1.2 Etyoloji.....2

1.2. İntihar Nörobiyolojisi ve Biyokimyasal Parametreler.....8

1.2.1. Kalsiyum Bağlayıcı Protein Ailesi ve S100B Proteini.....8

S100 Proteinlerin Hücre İçi Etki ve Fonksiyonları.....12

S100 Proteinlerin Hücre Dışı Etki ve Fonksiyonları.....13

Nöroplastisite Teorisi ve S100B.....16

Hücre İskeletinin Modifikasyonu.....17

S100B'nin Konsantrasyona Bağlı Etkileri.....17

S100B ve Serebral İmmün Sistem Etkileşimi.....20

1.2.2. Serotonin ve Diğer Biyokimyasal Belirteçler.....22

2. GEREÇ VE YÖNTEM.....33

2.1. Çalışma Hazırlığı.....33

2.2. Vakaların Oluşturulması.....33

2.3. Numunelerin Toplanması ve Saklanması.....33

2.4. Kullanılan Cihazlar ve Teknik Araç Gereçler 34
2.5. Kullanılan Kitler 35
2.6. Numunelerin ELISA Yöntemiyle Analizi 35
2.6.1. Human S100B Elisa Kiti Analiz Prosedürü 35
2.6.2. Serotonin Research ELISA Kiti Analiz Prosedürü 36
2.7. İstatistiksel Analiz 37

3. BULGULAR 38
3.1. Olguların Demografik Özellikleri 38
3.2. S100B Proteini Sonuçları 43
3.3. Serotonin Sonuçları 47

4. TARTIŞMA 53
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 61
6. ÖZET 63
7. SUMMARY 65
8. KAYNAKLAR 66
9. EK.A: Etik Kurul Onayı 80
10. ÖZGEÇMİŞ 81

KISALTMALAR

5-HIAA **:** 5-Hidroksiindolasetik asit

5-HT **:** 5-Hidroksitriptamin

5HT1a **:** 5-Hidroksitriptamin 1a

5HT1b **:** 5-Hidroksitriptamin 1b

5HT2 **:** 5-Hidroksitriptamin 2

5HT2a **:** 5-Hidroksitriptamin 2a

5-HTT **:** 5-Hidroksitriptamin transporter

6-OH DA **:** 6-Hidroksi Dopamin

BOS **:** Beyin omurilik sıvısı

CRH **:** Kortikotropin releasing hormon

D1 **:** Dopamin reseptörü 1

DA **:** Dopamin

ELISA **:** Enzyme-linked immunosorbent assay

GABA **:** Gama Amino Bütirik Asit

GAP-43 **:** Growth Associated Protein-43

GFAP **:** Glial Fibriller Asidik Protein

HPA **:** Hipotalamik-pituiter-adrenal

IF-γ **:** Interferon gama

IL-1 **:** İnterlökin 1

IL-6 **:** İnterlökin 6

iNOS **:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

MAO **:** Monoamin oksidaz

NF-kB **:** Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NO **:** Nitrik oksit

NSTPK **:** Nükleer serin-treonin protein kinaz

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

RAGE **:** Receptor for advanced glycation end products (İleri glikasyon son ürünleri için reseptör)

1. GİRİŞ

1.1. İntihar

İntihar; bireyi, çevresini, toplumu ve sonraki nesilleri derinden etkileyen evrensel bir sorundur. Son yıllarda, özellikle genç populasyonda giderek artan intihar ve intihar girişimi oranları, araştırmacıların ilgisinin bu konu üzerinde yoğunlaşmasına sebep olmaktadır. Kompleks bir davranış biçimi olması sebebiyle biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin göz önünde bulundurulduğu bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Bazı cinayet olaylarında katil olaya intihar süsü vermek istemektedir. Böyle durumlarda da olayın intihar mı yoksa cinayet mi olduğunun ayrımı gerekmektedir.

Birçok faktör tarafından etkilenmesi, kişinin ve ailesinin sosyal durumunu güçleştirebilmesi gibi nedenlerden dolayı, intiharla ilişkili etyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıda olup, bu çalışmaların kapsamı ve güvenilirliği de pek çok hastalığa göre daha düşüktür.

Tarih boyunca intihar olgusuna karşı toplum tutum ve inançları farklılıklar göstermektedir. Eski yazıtlarda intihara ilişkin bilgiler yer almakla birlikte, 19. yüzyılın sonuna kadar ilkel kabilelerde intihar olgusunun bulunmadığı iddia edilmiştir. Ancak daha sonraki araştırmalar bunu desteklememiş, ilkel insanlarda da intihar davranışının varlığı saptanmıştır. Çok eski çağlara kadar uzanan intihar davranışı en çok araştırılan ve halen çok kapsamlı araştırmalara ihtiyaç gösteren olgulardan birisidir (Atay 2005).

1.1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü intihar eylemini, "kişinin amacının bilincinde ve ölümcül maksatlı olarak değişik derecelerde kendisine zarar vermesi" olarak tanımlamıştır. İntihar kısaca kişinin özbenliğine yönelmiş bir saldırganlık hali olarak tanımlanabilir. Bir düşünce, bir eğilim ya da bir girişim olarak karşımıza çıkar (Sayıl 2000).

İntihar ve intihar girişimi tanımları istemli ve üzerinde düşünülmüş olarak kendine zarar verme niteliğini paylaşan fakat sonucu yani ölümle sonuçlanıp sonuçlanmadığı açısından farklılık gösteren davranışlardır (Hawton ve van Heeringen 2000). Durkheim'ın, "Ölüme götüreceğini bilerek, olay kurbanı tarafından girişilen olumsuz eylemin doğrudan doğruya ya da dolaylı olarak meydana getirdiği her ölüme 'intihar' ve olumsuz eylemin, ölüme yol açmadığı duruma da 'intihar girişimi' denir" tanımı oldukça kapsamlıdır (Çuhadaroğlu ve Sonuvar 1992, Odağ 1995).

Araştırmacılar arasında farklı görüşler olması ile birlikte, intihar davranışını sembolize eden sözcükler ilk kez 18. yüzyılda kullanılmaya başlanmış ve intihar kavramını karşılayan "suicidum" sözcüğü 1737 ve 1762'de "Akademi Sözlüğü"nde yer almıştır. Orta çağda da "sui homicida" veya "sui ipisis homicidum" kelimeleri ile kendini veya başkasını katletme arasında bir anlamı olan deyimler kullanılmıştır.

"Suicide" terimi yerine "intihar" sözcüğü Türkçe'ye ilk kez tanzimat döneminde girmiştir. Bu sözcük Arapça'da kurban anlamında olan "nahr" sözcüğünden gelmektedir (Çuhadaroğlu ve Sonuvar 1992). Günümüz Türkçe'sinde hala kendini öldürme eylemi "intihar" ya da "özkıyım" kavramları ile karşılanmaktadır.

1.1.2. Etyoloji

İntihar davranışında, araştırmacıların çok çeşitli yaklaşımları olması ile birlikte genel anlamda sosyolojik, psikolojik ve biyolojik etkenlerden söz edilebilir. Sosyolojik açıdan bakıldığında Bu konuyu ilk ele alan 19. yüzyılda Fransız sosyolog Durkheim olmuştur.

Durkheim'a göre, intihar eden kişi ile toplum arasındaki ilişki bozulmuştur. Durkheim intiharları *egoistik, alturistik ve anomik* olarak üç sosyal kategoriye ayırmıştır.

Egoistik intihar, herhangi bir sosyal grupla güçlü şekilde bütünleşememiş

olan kişilerin intiharıdır. Aile bağlılığının olmaması, niçin evlenmemişlerin evlilere göre intihara daha açık olduğunu ve niçin evli ve çocuklu çiftlerin en çok korunan grup olduğunu açıklamada kullanılabilir. Kırsal topluluklar kentsel alanlara göre daha fazla sosyal bütünleşmeye sahip olduğundan intihar daha azdır.

Altruistik intihar, intiharın bir gruba aşırı bağlılıktan kaynaklanan, intiharın bu aşırı bağlılığın ürünü olduğu (örneğin Japon askerlerin kendilerini bir çarpışmada kurban etmesi) gruba uyar.

Anomik intihar ise toplumla bütünleşmesi bozulan, bu nedenle alışılmış davranış biçimlerinden mahrum kalan kişilerin intiharıdır. Anomi ekonomik durumu ani bir şekilde değişenlerin zenginliğini kaybetmeden önceki durumuna göre niçin intihara daha yatkın hale geldiğini açıklayabilir. Anomi aynı zamanda toplumun standart ve değerlerinin yıkılması ile olan sosyal değişkenliği anlatır (Kaplan ve Sadock 1998). Bu teorilere göre kişilerin toplumla bütünleşebilmeleri intihar oranlarını düşürebilir (Odağ 1995).

Freud'un geliştirdiği psikoanalitik kurama göre ise, intihar içselleştirilmiş, ambivalan bir sevgi objesine yönelmiş saldırganlığın içe dönmesini temsil ettiği inancı savunulmaktadır. Freud'a göre intihar depresyonla ilişkilidir ve depresyonun sonunda ortaya çıkan en ağır durumdur. Bu kurama göre kişi gerçekte ya da düşsel olarak bir nesne kaybı yaşamakla (yakın kaybı, ölümü vb.), kişi o nesneyi içine almakla onunla bütünleşmekte, daha sonra kaybedilen nesneye duyduğu ambivalan duyguları nedeniyle düşmanca duygularını kişi kendi benliğine yöneltmektedir. Bu saldırganlığı yönelten kişinin süperegosudur. Böylece intiharın mantığı oluşturulmuş olur (Fenichel 1974).

Menninger, Kendine Karşı İnsan'da (Man Against Himself) intiharı hastanın başka bir kişiye olan kızgınlığının bir sonucu olarak tersine dönmüş cinayet olarak ifade etmektedir. Menninger aynı zamanda intiharda üç komponent tanımlamıştır: öldürme isteği, öldürülme isteği ve ölme isteği (Kaplan ve Sadock 1998).

Litman ise intihar davranışının temelinde hostilitenin dışında terk edilme, çaresizlik, umutsuzluk, suçluluk, öfke, anksiyete ve bağımlılığın da önemli bir rol

oynadığı üzerinde durmuştur (Williams ve Pollock 2000).

WHO dünyada ölümlerin yaklaşık %2'sinin intihar sonucu olduğunu tahmin etmektedir (WHO 2000). Dünyadaki en yüksek intihar oranı yüz binde 95.3 ile Litvanya'dadır. Bu oranı yüz binde 87.4 ile Rusya izlemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 30 000 kişi intihar sonucu hayatını kaybetmektedir ve bu neredeyse her zaman bir psikiyatrik hastalığın komplikasyonudur. İntihar oranları, 2001 yılı verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 100 000'de 10.7 olarak bulunmuş ve onbirinci ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (Shields ve ark 2005).

İntihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranları cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. Erkekler daha çok tamamlanmış intihar oranlarına sahipken, kadınlar daha çok intihar girişiminde bulunmaktadır (Kapur ve ark 1998). İntihar davranışı ırk ve etnik özelliklere göre de farklılıklar göstermektedir. Amerika'da beyazlarda intihar oranı yüz binde 11.7 iken siyahlarda yüz binde 5.5 olup, beyazlarda iki kat fazladır (Denning ve ark 2000). Ülkemizde 15 yaş üzerinde intihar girişimi oranları, erkeklerde yüz binde 31.9, kadınlarda yüz binde 85.6, tamamlanmış intihar oranları ise erkeklerde yüz binde 9.9, kadınlarda yüz binde 5.6 olarak bildirilmiştir (Sayıl ve Özgüven 2002). Türkiye'de kaba intihar hızları 10 yıl içerisinde erkeklerde % 60, kadınlarda % 41 artmıştır. Diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de intihar girişimi oranları kısmen daha düşük bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde dramatik iyileşmelere rağmen, yüzyılın son çeyreğinde intihar oralarında relatif olarak çok az bir değişim olmuştur (Mann 2002).

Yaşam boyu yaklaşık %3.5 prevalansla intihar girişimleri tamamlanmış intiharlardan çok daha sıktır ve genellikle intihar girişiminde bulunanların %10'dan fazlasının 10 yıl içinde tekrar intihar girişiminde bulunacakları tahmin edilmektedir (Suominen ve ark 2004).

Çin hariç kadınlara oranla erkeklerde tamamlanmış intihar oranlarında tutarlı bir üstünlük vardır (Phillips ve ark 2002, Bertolote ve Fleischmann 2005). Bununla birlikte kadınlar erkeklere göre 4 kat daha fazla oranda intihar girişiminde bulunmaktadır (Welch 2001). Yaşla birlikte intihar oranlarında açık bir artış eğilimi

olmasına rağmen (hem kadın ve hem de erkeklerde), sayısal olarak daha çok intihar daha genç insanlar tarafından gerçekleştirilir ve son kanıtlar pek çok coğrafik alanda genç insanların intihar oranlarının artmakta olduğunu ileri sürmektedir (Suominen ve ark 2004). Son yıllarda özellikle gençler arasında intihar hızlarındaki artış ülkemizde de dikkat çekmektedir (Özgüven ve Sayıl 2003).

Avrupa'da erkeklerde 15-44 yaşlar, kadınlarda ise 25-44 ve 65-74 yaşlar intihar girişimlerinin en sık gözlendiği yaş gruplarıdır. Türkiye'de intihar girişimlerinin en sık görüldüğü yaş grubu 15-24 ve 25-34 yaşlarıdır ve bu yaşlar tamamlanmış intiharlardaki ile aynıdır (Cantor ve Baume 1998, Katarina ve ark 2004).

Tüm tamamlanmış intiharların %75'i beyaz erkekler tarafından gerçekleştirilmektedir (Stravynski ve Boyer 2001). Dini inançlar ile intihar oranları arasında bir ilişki olabileceğine dair deliller mevcuttur. Tarihe bakıldığında Romalı Katolik nüfusta intihar oranlarının Protestan ve Musevi'lere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Heikkinen ve ark 1994). DİE'nün 2000 yılı intihar oranlarına göre ülkemizdeki intihar oranlarının diğer ülkelere göre düşük olmasının altında yatan nedenlerden birinin diğer bazı sosyal faktörlerle birlikte dini inançlar olabileceği öngörülebilir (Altınyazar 2006).

Medeni durum bir başka dikkat çeken faktördür. Bekâr veya boşanmış olmak intihar girişimleri açısından riski artıran bir faktör olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmasında bekârların çalışma süresince en yüksek intihar oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir (Kapur ve ark 1998). Birçok araştırmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Sorias 1988, Batıgün 2005). Bir hipoteze göre bekâr veya boşanmış kişilerdeki yüksek intihar girişimi oranlarının yalnız yaşama ile ilişkili olduğu şeklindedir. Ancak diğer araştırmalar nedenin bu kadar basit olamayacağı üzerinde durmuşlardır. Bir çalışma sonucunda intihar girişiminde bulunmuş bekâr veya boşanmış kişilerin yalnız yaşamadıkları ortaya konmuştur.

Bekârların %67'sinin ve boşanmış olguların %52'sinin bir başka kişi ile birlikte yaşadığı, gerçekte intihar girişiminde bulunan olguların yalnızca %22'sinin

yalnız yaşadıkları tespit edilmiştir (Mann 2003). Bu bulgularla, altta yatan nedenler açısından boşanma sonrası kişiler arası sorunlar, yalnızlık ve sosyal desteklerin yetersizliği gibi faktörler netleştirilmelidir. Ayrıca uzunlamasına verilerin yetersizliği nedeniyle bekâr veya boşanmış olmanın intihar girişimi açısından bir neden mi sonuç mu olduğu açık değildir (Stack 2000).

Ailesel faktörler de intihar davranışında göz ardı edilmemesi gereken faktörlerdendir. Özellikle intihar eden ergenlerde aile, kardeş ve akranlarıyla ilişkilerinde sorunlar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, intihar girişimi olan gençlerin kendilik imgelerinin aile ilişkileri boyutunda önemli aksaklıklar olduğu, ailede çocuk sayısının fazlalığının, fiziksel ve ruhsal hastalıklar olmasının intihar girişimlerinde ek bir faktör olabileceği saptanmıştır. Aile ilişkilerinin özellikle kız ergenler için önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Sağınç ve ark 2000).

Ailede intihar veya intihar girişimi öyküsünün bulunması, erken ana-baba kaybı, fiziksel ve cinsel istismar gibi etkenler tüm araştırmacıların intihar davranışında görüş birliği içinde olduğu risk faktörleridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmasında erkek olguların %10'nun kadınların ise %6'sının intihar girişiminden önce yaşam şartlarının değiştiğini, sıklıkla da yalnız yaşamaya başlama veya huzurevinde yaşamaya başlama gibi durumlar saptanmıştır. Evde çocukların varlığı intiharda koruyucu etkenlerden sayılabilir. Eşi ve çocukları ile ya da yalnızca eşi ile yaşayan kadınların intihar girişimi oranları rölatif olarak düşük oranda bulunmuştur (Kapur ve ark 1998). Ayrıca postpartum kadınların intihar girişimi oranlarının, postpartum depresyon oranları yüksek olmasına rağmen, çok daha düşük olduğu belirtilmiştir (Kendler ve ark 2004).

Sosyoekonomik yoksunluk intihar girişimlerinin önemli bir risk faktörüdür. Aynı zamanda düşük eğitim düzeyi veya sosyal statünün düşmesi gibi etkenlerle de ilişkili olduğu belirlenmiştir (Sorias 1988, Kapur ve ark 1998, Tennant 2002). İntihar girişiminde bulunanlarda sosyal destabilizasyon ve fakirlik genel topluma oranla daha sıktır (Kapur ve ark 1998).

İşsizlerdeki intihar ve intihar girişimlerinin genel nüfusa göre belirgin olarak daha çok olduğu, benzer şekilde işsizler arasında, işi olanlara göre, intihar ve intihar

girişimi oranlarında daima dikkati çekecek şekilde yükseklik olduğu belirtilmektedir (Brodsky ve Stanley 2001). Ek olarak intihar girişimi riski işsizlik süresi ile pozitif bir korelasyona sahiptir (Stack 2000). İşsizliğin olmadığı zamanlarda ve savaş zamanlarında intihar oranları azalmaktadır (Heikkinen ve ark 1994).

Zaman açısından bakıldığında çeşitli değişik görüşler olası ile birlikte intihar oranlarının ilkbahar ve sonbaharda hafifçe arttığı gösterse de intiharlar hiçbir mevsimde bir yığılma göstermemektedir (Heikkinen ve ark 1994).

İntiharlar ile bedensel hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Postmortem çalışmalar intihar eden kişilerin %25-75'inde bedensel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Oranlar yaşla birlikte artmaktadır. İntihar eden kanserli erkeklerin % 50'sinin tanısı intihardan önceki son bir yılda konmuştur.

Santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları da intihar riskini artırmaktadır. Epilepsi, multiple skleroz, demans, Huntington hastalığı, kafa travmaları, SSS'ni etkileyen AİDS ve kardiyovasküler hastalıkların hem depresyon riskini, hem de intihar riskini artırdığı bilinmektedir. Cushing hastalığı, Klinefelter sendromu ve porfiri gibi endokrin hastalıklarda, prostat hipertrofisi ve hemodiyaliz ile tedavi edilen böbrek yetmezliğinde hem depresyon, hem intihar riski artmaktadır.

Ayrıca kortikosteroidlerin, bazı antihipertansif ve antineoplastik ilaçların kullanımı da depresyon ve intihar riskini artırdığı bilinmektedir. Fiziksel hastalığı olanlarda intihar davranışı riskinin indikatörleri depresyon, anksiyete, önceden intihar davranışının bulunması, intihar düşünceleri, umutsuzluk, ağrı, krizler, tepkisel davranış, madde kötüye kullanım sorunu, aile, iş ve maddiyat ile ilgili sosyal sorunlar ve hastalık sürecinde görülen stres dönemleridir (Ellison 1991).

Daha önce intihar girişimi öyküsü varlığı intihara ilişkin en önemli öncü faktörlerdendir (Marusic ve Farmer 2001). Yapılan bir çalışmada intihar girişiminde bulunan erkeklerin %42'sinde, kadınların %45'inde geçmiş intihar girişimi öyküsü bulunduğu saptanmıştır (Kapur ve ark 1998). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilerek, oranın %20-50 arasında değiştiği belirtilmiştir (Sorias 1988, Mann 2003, Fleischmann ve ark 2005). İntihar girişimlerinin %5-20'si bir önceki

girişimden önceki bir yıl içerisinde gerçekleşmiştir (Pine ve ark 2002). Ancak her ne kadar geçmiş intihar girişimi öyküsü önemli bir anahtar rol oynasa da, tamamlanmış intiharların üçte ikisinin ilk girişimde gerçekleştiği unutulmamalıdır (Brown 1998).

Hawton'a göre tekrar intihar girişiminde bulunma ile ilgili risk faktörleri, önceden hastaneye yatmayı gerektiren bir intihar girişimi, alkol veya madde kullanım sorunları, kişilik bozuklukları, yalnız yaşamak, önceden ayaktan veya yatarak psikiyatrik tedavi görmek, suç kaydının bulunması, şiddet hikayesi, işsizlik ve düşük sosyal sınıf şeklinde toparlanmıştır (Spitzer ve ark 1995).

Kendini yaralama davranışı (self mutilasyon) her ne kadar intihar girişimi ile aynı şey olmasa da, intihar girişimi açısından bir risk faktörüdür. Bir çalışmada kendini yaralama davranışı epizodu bulunanların %3-5'inin 5-10 yıl içinde intihar ettikleri bildirilmiştir (Kendler ve ark 1999). Yapılan araştırmalar, kendini yaralama davranışının tedavisinin, intihar girişimini veya tamamlanmış intihar girişimlerini büyük ölçüde azaltabileceği düşüncesini geliştirmiştir (Kessler 1997).

1.2. İntihar Nörobiyolojisi ve Biyokimyasal Parametreler

Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların oluşmasında biyolojik faktörlerin önemine odaklanılması ile birlikte, özellikle duygusal bozukluklarla ilgili biyolojik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Tek ve çift yumurta ikizleriyle yapılan çalışmalarda, duygusal bozuklukta genetik geçişi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Özellikle tamamlanmış intiharda depresif sendrom ve semptomların göstergeleri bulunmuştur (Uğurlu Uludüz ve Uğur 2001).

İntihar ve intihar girişimi konusunda genetik, nörokimyasal ve nöroendokrin faktörlerin intihar davranışlarının klinik değerlendirilmesinde bir bütün olarak ele alınması biyolojik riski belirlemede önemli gözükmektedir (Roy 2000).

1.2.1. Kalsiyum Bağlayıcı Protein Ailesi ve S100B Proteini

Kalsiyum, sinir impulsu, kas kontraksiyonu, hücre motilitesi, hücre büyüme ve farklılaşması, gen ekspresyonu, apoptosis ve nekrozda iletim ve iletişimde

regülator rol oynar ve ikincil habercidir (Kretsinger 1990, Berridge ve ark 2000).

S100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesine S100 denmesinin sebebi; amonyum sülfatta %100 çözünmesidir. İlk olarak sığır beyninden saflaştırılmıştır (Moore 1965).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF-Hand tipi olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir (Tsoporis ve ark 1997, Kriajevska ve ark 1998). Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler troponin C, kalmodulin ve parvalbumin'dir (Kretsinger ve ark 1991).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki *kalsiyum* bağlama bölgelerine sahiptirler. *Kalsiyum* bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır) (Donato 1986).

Bazı S100 protein ailesi üyeleri *kalsiyumun* yanı sıra *çinko* da bağlarlar (Donato 1991, Donato 1999) ayrıca S100B ve S100A5 *bakır* bağlama özelliğine de sahiptir (Nishikawa ve ark 1997, Schafer ve ark 2000).

S100B ve S100 A1'in regülator aktiviteleri birbirine benzer. Bu da C terminal bölgelerinde aynı pozisyonda yer alan rezidülerin birbirlerine benzemesinden kaynaklanır (Donato 1999).

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21 KDa). Bununla birlikte üç geniş ve büyük protein profilaggrin, Trychohyalin ve Repetin'in genetik dizileri S100 proteinlerine benzediğinden S100 ailesi içerisine dahil edilirler (Lee ve ark 1993, Presland ve ark 1995).

S100 proteini insanlarda 13 gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13), bu kodlanan diziler 1. kromozom üzerinde yer alır (Donato 1999). S100B ise 21. kromozomun 22.3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down Sendromunda S100B ekspresyonu artar (Griffin ve ark 1989).

Hücre içerisinde S100 Protein dimerleri, iki monomerli şekilde, iki kıvrım oluşturarak, rotasyona uğramış ve non-kovalent bağlı olarak bulunurlar. Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi, X-Ray kristalografisi ile S100A4, A6, A7, A8, A11, A12 ve S100B'nin hücre içerisinde bu şekilde bulunduğu ispat edilmiştir (Potts ve ark 1995).

Bazı S100 proteinleri birbirleriyle birleşerek heterodimerler oluşturabilirler. Bunlar S100A1/S100B, S100A8/S100A9, S100B/S100A6, S100B/S100A11'dir (Hunter ve ark 1998).

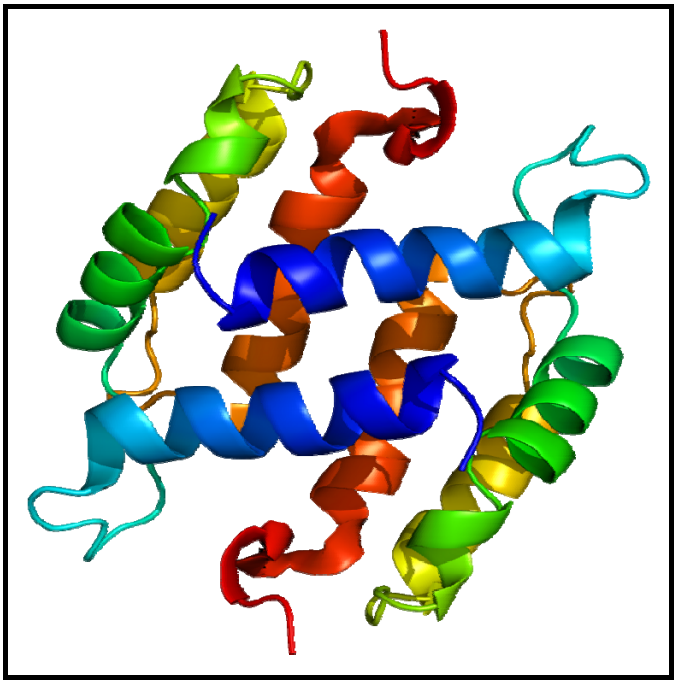
S100 proteinlerinin dimerizasyonu, biyolojik aktivitelerini göstermeleri için önemlidir. Yapısal bilgiler, kalsiyum bağlandığında heliks IV'ün üzerindeki heliks III dikkate değer ölçüde değişerek dikey hale gelir ve heliks yapısı değişir (Matsumura ve ark 1998, Rety ve ark 2000).

Her bir S100 monomerinin Ca bağlama bölgesi hedef protein için bağlama bölgesi barındırır ve S100 dimerleri hedef proteinlerini bağlayabilir. S100 proteinlerindeki bu işlevsel çapraz bağlar iki benzer veya birbirine benzemeyen hedef proteinleri bağlayabilirler. S100 üyelerine bu hedef proteinlerin bağlanması, S100 proteininde güçlü bir indirgenme meydana getirir. Bu da helikslerin yapısal değişimlerinden kaynaklanır (Donato 1999, Sorci ve ark 1999)

Ekstrasellüler boşluğa ve seruma salınan S100 proteinleri, reseptörlerine bağlanıp sinyal yollarının aktive olmasını sağlar. Bunlar da S100'ün ekstrasellüler aktivitesinin fizyolojik göstergeleridir (Donato 1999).

S100B proteini merkezi sinir sistemi lezyonları için oldukça yüksek özgüllüğe sahip ve güncel bir biyokimyasal işaretleyicidir (Şekil 1.1) (Raabe ve ark 1998). Merkezi sinir sisteminin Schwann ve astroglial hücrelerinin sitozolünde baskın olarak bulunan ve kalsiyuma bağlanan asidik bir proteindir (Dimopoulou ve ark 2003). Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki toplam çözünebilir protein miktarının yaklaşık % 0,2'sini oluşturmaktadır (Ettinger ve ark 1999). İki saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olup, serum ve beyin-omurilik sıvısında ölçülebilmektedir (Raabe ve ark 1998). Serum S100B proteini böbrekler tarafından idrarla atılmaktadır.

Hemolizden etkilenmemekte ve hemen santrifüj ve dondurmaya gerek olmadan saatlerce stabil kalabilmektedir. Kafa travmasını müteakip, serum konsantrasyonu yükselir. Hafif kafa travmalı hastaların çoğunda 4-6 saat içinde normal düzeylerine geri dönerken, şiddetli kafa travmalarında S100B düzeyleri yine hızlıca düşer, ancak normal değerlerine saatlerce geri dönmez. Bu durum beyin hasarının daha fazla olduğu durumlarda S100B'nin devam eden bir salınımı ile açıklanabilir (Raabe ve ark 2003b).



Şekil 1.1. S100B proteini yapısı

S100B proteini sinir sisteminin gelişiminde, glial hücrelerin işlevi ve olgunlaşmasında ve protein fosforilasyonunda bir rol oynamaktadır. Sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanabilmektedir. Beyinde yaralanma, beyin dokusundan S100B'nin BOS'a ve daha sonra kana seçici olarak kaçışına neden olur ki bu da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışı göstermektedir. S100B proteini merkezi sinir sistemi bozuklukları için oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olup, travma sonrası ve inme gibi durumlarda yükselmiş serum konsantrasyonları yayınlanmıştır (Ettinger ve ark 1999).

Biyokimyasal işaretleyiciler bazı organ hastalıklarının tanısı için esansiyel elementlerdir (böbrek yetmezliği için kreatinin, miyokard enfarktüsü için troponin ve

pankreatit için lipaz gibi). Bunlar bir organ sisteminin hücreleri için özgüldür ve tanı, hastalığın gelişme zamanı ve şiddeti, tedavinin etkisi ve hastanın gidişatı hakkında temel bilgi sağlayabilir.

Son yıllarda araştırmacılar beyin zedelenmesinin biyokimyasal işaretleyicisi olarak S100B proteininin de aynı şekilde değerlendirilebileceği hususuna odaklanmışlardır. Bu çalışmaların sonuçları yüksek S100B protein değerleri ve birincil travmanın şiddeti ve buna bağlı olarak hastalığın sonucu arasında sürekli olarak güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Raabe ve ark 2003b).

S100 Proteinlerin Hücre İçi Etki ve Fonksiyonları

S100 proteinleri ailesinin bazı üyeleri az miktarda hücrede spesifik olarak bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbirlerinden bağımsız olarak, farklı hücre tiplerinde farklı alt tipler şeklinde yer alır. S100 proteinlerinin çok azı hedef proteinlerini paylaşır. Böylece her biri kendine has aktivitelerini yerine getirir (Donato 1999).

Genelde, S100 proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (Albert ve ark 1994, Wilder ve ark 1998, Pozdnyakov ve ark 1998). Protein fosforilasyonda S100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Ama düşünülen, S100 proteinlerinin, fosforilasyonu inhibe etme yeteneği S100 hedef proteinlerinin rol aldığı sinyal yollarında özel basamakları etkileyerek gerçekleştirdiğidir. Sıçanlarda enfarktüs sonrası verilen S100 ekspresyon vektörünün Alfa aktin ve Beta myozin ağır zincirinin indüksiyonunu inhibe etmesi bu düşünceyi desteklemiştir (Tsoporis ve ark 1997, Kriajevska ve ark 1998). Ayrıca S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (Scotto ve ark 1998). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenler (Zimmer ve Van Eldik 1986).

S100B ve daha az oranda S100A1 kalsiyum bağımlı mekanizmaya sahip, hücre bölünmesi ve hücre morfolojisinin düzenlenmesinde etkili bir nükleer serin-treonin protein kinazı (NSTPK) stimüle eder. S100B, NSTPK'nın N terminal düzenleyici bölgesiyle basit hidrofobik etkileşimle kurar (Millward ve ark 1998).

S100A1'in Ryanodin reseptörüne direk bağlanması kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salınımının varlığından sorumludur (Treves ve ark 1997). Bu ise kalsiyum salınımının kalsiyum bağımlı regülasyonundan sorumludur. Bu bilgiler ışığında S100A1 ve S100B intraselüler kalsiyum hemostazını sağlar (Ehlermann ve ark 2000).

Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da kalsiyumu bağlayacak S100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasındaki önemini gösterir. Ayrıca S100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (Xiong ve ark 2000).

S100 proteinleri mikrotubuller, intraselüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler. S100B, tubulin polimerizasyonunu engeller. Sitozolik kalsiyumu artırarak, mikrotübüllerin yeniden yapılanmasını engeller (Donato 1985, Sorci ve ark 2000).

S100A1, nöral büyüme faktörünü arttırarak nörit (nöron gövdesinden çıkan uzantılar, akson ya da dendrit) sayısını arttırır ve ayrıca hücre proliferasyonunu düşürür (Zimmer ve ark 1998). Sinaptik vezikülde sinapsin I ve II'ye bağlanarak sinir terminallerinde ve sinir sinyal iletiminde F aktin üzerinden önemli görevler üstlenir (Ceccaldi 1995, Heierhorst ve ark 1999). Ayrıca, kalmodulin bağlama bölgesine yerleşerek sinapslarda etkileşime girer (Heierhorst ve ark 1999).

S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (Scotto ve ark 1998). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (Rustandi ve ark 2000, Weber ve ark 2000).

S100 Proteinlerin Hücre Dışı Etki ve Fonksiyonları

S100B, astrositlerden, nöronlardan (Shashoua ve ark 1984), pituiter folükulostellat hücrelerden (Ishikawa ve ark 1984) ve lipoliz stimulasyonunun

olduğu adipositlerden (Suzuki ve ark 1984) salgılanır.

Nanomolar konsantrasyondaki S100B nörit gelişmesini stimüle eder (Kligman ve Marshak 1985, Winningham-Major ve ark 1989). Nöronların gelişimlerine yardımcı olur (Van Eldik ve ark 1991, Ueda ve ark 1995) ve yeni doğmuş sıçanlarda hasar sonrasında (Barger ve ark 1995) motor nöron dejenerasyonunu önler (Iwasaki ve ark 1997). İnvivo şartlarda S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (Haglid ve ark 1997). Bütün bu bulgular S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu veriler, S100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

Astrosit kültürlerinde glutamat reseptörlerinin aktivasyonu sonrası bu proteinin artmış salınımı birkaç dakika içinde gelişir (Ciccarelli ve ark 1999). Ekstraselüler S100B'nin bu aktivitesi ve nörit büyümesine etki yeteneği NF-kB'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, yukarı regülasyonuna bağlıdır (Alexanian ve Bamburg 1999, Huttunen ve ark 2000).

S100A4 oligomerlerinin, invitro şartlarda nöronlarda nörotrofik etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Van Eldik 1991). Ayrıca beta amiloid, nörotrofik faktör olan S100A12'ye bağlanır (Neeper ve ark 1992, Hofmann ve ark 1999). Alzheimer hastalığında beta amiloid birikimi söz konusu olması nedeniyle, S100 proteinlerinin bu hastalıkla da ilişkili olabileceği düşünülebilir.

S100B'nin nörotrofik aktivitesi, disülfit çapraz bağlı S100B dimerlerinin daha önceden oluşmasına bağlıdır (Winningham-Major ve ark 1989).

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. İnvitro etkiler bu şekildeyken, astrositlerde yapılan invitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (Selinfreund ve ark 1991).

Bahsedilen nörotrofik etkilere zıt olarak, S100B'nin ekstraselüler yüksek konsantrasyonları (mikromolar) yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimer'li hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarında

S100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (Griffin ve ark 1989, Griffin ve ark 1995, Sheng ve ark 1997).

Bu gözlemlerle birlikte, S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, Down sendromunda S100B'nin yüksek dozlarda bulunması, beta amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi, S100B'nin Alzheimer ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (Pena ve ark 1995).

Nanomolar durumlarda ve beyin hasarının en erken safhasında S100B trofik etkiliyken, S100B konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (Donato ve ark 2001).

S100B, invitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (Mariggio ve ark 1994, Li ve ark 2000). S100B'nin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekmektedir. Son çalışmalar ışığında, S100B'nin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açar. Bu da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirir (Huttunen ve ark 2000). Bir başka çalışmaya göre de, S100B, L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak (Mariggio ve ark 1994) ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) yukarı-regüle ederek apoptozu indükler (Fulle ve ark 2000).

S100B'nin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve IF-γ ile beraber çalışır. Bu da bize S100B'nin, mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (Adami ve ark 2001).

S100B, öğrenme ve hafızanın modulasyonunda görev alır. Ayrıca transgenik farelerde yapılan çalışmalarda hipokampüs dentritlerinde S100B'nin yüksek dansitede olduğu ve özellikle ilk bir yıllık dönemde, nörofibriller ağların oluşması için gerekli olduğu bildirilmiştir (Whitaker-Azmitia ve ark 1997).

S100B proteini, nöronların büyümesini düzenleyen proteinlerden birisi olan GAP-43'ü (nöromodulin) etkiler. Dolayısıyla nöronal gelişim ve plastisite açısından önemlidir. S100B tarafından GAP-43'ün fosforilasyonunun inhibisyonu, nöronal gelişim ve plastisite için önerilen aktivitenin regülasyonunu sağlar (Benowitz ve Routtenberg 1997).

S100B seviyesinin BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir. Ayrıca plazmadaki değerleri özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde önemli bir markerdir (Heizmann ve ark 2002).

Nöroplastisite Teorisi ve S100B

Plastisite terimi yunancada 'plaistikos' kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir. Nöroplastisite terimi ise beynin öğrenme, hatırlama ve unutma gibi nörolojik ve psikolojik fonksiyonlardaki yeteneklerine işaret eder. Yani merkezi sinir sisteminin vücudun içinden ve dışından gelen uyaranlara uyum gösterebilme yeteneğidir (Donato 2001).

İnsanda embriyonal gelişim sırasında nöronal göç gebeliğin ilk haftalarında başlar ve ikinci trimesterin sonunda nöronların büyük kısmı oluşur. Doğum sonrasında altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaşından sonra sinaps oluşumu, nöronal yenilenme ve onarım hızı azalmaya başlar (Stahl 2003).

Sıçanlarda hipokampusta her gün yaklaşık 9000 yeni hücre oluştuğu, bir ayda bu hücrelerin yaklaşık %3.3'ünün nörona dönüştüğü bildirilmiştir. Ancak stres yaratan durumlarda ya da depresyonda beyin hücrelerinde azalma olur. Duygudurum bozukluklarında nöron ve gliaların sayı ve boyut olarak azalması sonucu beynin bazı bölgelerinin hacimlerinde azalma görülür (Taupin ve Gage 2002).

Elde edilen bu veriler depresif bozukluğun ve duygudurum bozukluklarının nöronların ya da glial hücrelerin kendilerini onarabilme ve yenileyebilme yeteneklerindeki azalma sonucu gelişiyor olabileceği düşüncesini gündeme

getirmiştir. Hipokampusun sağlıklı çalışmaması gelen uyarılara organizmanın rasyonel yanıt verememesine neden olarak anksiyeteden intihara kadar çeşitli psikiyatrik sorunların ortaya çıkmasına yol açabilir (Sala ve ark 2004).

Araştırmalarda özellikle depresyonun hipokampal nöronlarda hasar oluşmasına bağlı gelişebileceğini ve bazı antidepresanların bu hasarların oluşmasını engelleyerek ve yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunarak etkinlik gösterdiklerini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (Fuchs ve ark 2004). Bazı araştırmalarda antidepresan tedavinin hipokampusta stresin hücre ölümü yapıcı etkilerini geriye döndürebildiği, yeni nöron oluşumunu hızlandırdığı ve nöroplastisite üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (Duman ve Malberg 1999, Kole ve ark 2004).

S100B proteini, nöroplastisitenin birçok basamağında rol oynar. Hücrelerde kalsiyum dengesinin düzenlenmesi, proteinkinazlarla etkileşim, nörotrofik faktör oluşu ve nörotrofinlerle ilişkili bağlantıları bu rolü yerine getirirken kullandığı yollardır (Benowitz ve Routtenberg 1997, Donato 2001).

Hücre İskeletinin Modifikasyonu

S100B hücre iskeleti bütünlüğünün modifikasyonunda görev alır. Tübülini ayırarak ve önceden üretilmiş mikrotübülüslerde Ca^{+2} sensitivitesini uyararak mikrotübüllerin birleşmesini engeller. İşlenmemiş intermedial flaman alt birimlerini ayırarak tip 3 intermedial flamanların ayrılmasına neden olur. Mutant (hücre çekirdeğindeki DNA dizilimlerinde ve sarmallarında bozulmalar sonucunda canlının fizyolojik ve biyolojik özelliklerinde gözle görülür değişmelerin görülmesi) farenin beyin astrosit hücrelerinde S100B miktarının çok azaldığı yerlerde Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) intermedial flamanlarının artması, S100B'nin GFAP intermedial flamanlarını oluşumunu engellediğinin bir göstergesidir (Rothermundt ve ark 2003).

S100B'nin Konsantrasyona Bağlı Etkileri

S100B, astrositler tarafından yapılıp, ekstraselüler ortama salınmaktadır (Donato 2003). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenozin ve

lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (Ciccarelli ve ark 1999, Pinto ve ark 2000). Ekstraselüler S100B nöronlar üzerinde konsantrasyona bağlı olarak 2 farklı etki göstermektedir; nanomolar dozlarda sinirsel sağkalımı artırıcı ve nöronal gelişmeyi uyarıcı, mikromolar dozlarda ise toksik etkili olmuştur (Apoptoz aracılığıyla sinir ölümü) (Donato 2001).

1- S100B in vitro ekstraselüler nanomolar konsantrasyonlarda embriyonik civciv serebral korteks nöronlarında ve dorsal kök ganglionlarında nöronal büyümeyi stimule etmiştir (Winningham-Major ve ark 1989, Van Eldik ve ark 1991). Gelişim sırasında çeşitli hücre gruplarında (nöronlar, dorsal kök ganglionları, civciv embriyonel schwann hücreleri ve yenidoğan sıçanların primer astrositleri; glioma hücreleri) ve sıçanların hipokampuslarında glukoz yoksunluğunda nöronların hasar görmesini engellemiştir (Van Eldik ve ark 1991, Bhattacharyya ve ark 1992, Barger ve ark 1995, Ueda ve ark 1995). Bu bulgular, S100B'nin gelişim sırasında ve sinir rejenerasyonunda nörotropik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. S100B hücre ölümünü azaltır ve sıçan hipokampal nöronlarındaki glukoz eksikliğine bağlı oluşan mitokondrial fonksiyon eksikliğini düşürür (Barger ve ark 1995) ve in vitro Glutamat ve Staurosporin bağımlı hasardan (embriyonik civcivde ve neonatal sıçanda) nöronları korur (Ahlemeyer ve ark 2000).

S100B'nin ekstrasellüler aktivitesi ve bu proteinin nöronal büyümeyi uyarabilme yeteneğinin, Nukleer Factor κB (NFκB) translokasyonuna ve Antiapoptotik faktör Bcl-2'nin hedef nöronlardaki pozitif artırımına bağlı olduğu bildirilmiştir (Alexanian ve Bamburg 1999, Huttunen ve ark 2000). S100B'nin RAGE ile etkileşimi, hem Ras-mitojen aktive Protein (MAP) kinaz-NFκB yolunun ve cdc 42/Rac yolunun aktivasyonuyla nörotropik etkilidir (Huttunen ve ark 2000). Son araştırmalar RAGE'nin nöronal sağkalımda, nöronal büyümeden daha etkili olduğunu göstermiş ve bu bilgide S100B'nin nöronal farklılaşma için sahip olduğu farklı yüzey molekülleri ve iletim yolları bulunduğu fikrini verir. RAGE'nin S100B etkisini nöronlarda artıran tek hücre yüzey reseptörü olup olmadığı bilinmemektedir (Donato 2003).

S100B'nin nanomolar seviyeleri parakrin etkileri yanında sıçan glioma hücrelerini uyararak astrositlere otokrin etkiyle glial proliferasyona sebep olur (Selinfreud ve ark 1991). S100B ile deneysel olarak nöroblastom hücre kültüründe kolşisin ile meydana getirilen apoptoz engellenir (Brewton ve ark 2001).

2- S100B'nin in vitro ekstraselüler nanomolar konsantrasyonlarda nöronal büyümeyi stimule etmesinin tam tersine, S100B'nin in vitro ekstraselüler mikromolar seviyeleri yıkıcı etkilere sebep olmuştur. S100B, in vitro nöroblastom hücrelerinde ve primer embriyonik sıçan nöronlarında apoptozu indüklemektedir (Mariggio ve ark 1994, Hu ve ark 1997). S100B mikromolar konsantrasyonlarda RAGE ile etkileşip reaktif oksijen ürünlerinin, sitokrom C 'nin salınmasına ve kaspaz yolunun aktivasyonuyla nörotoksik etkilidir (Huttunen ve ark 2000). Antiapoptotik faktör Bcl-2'nin azalmasıyla sonuçlanan bu olayla, S100B'nin nöronal prekürsör hücrelerinde, nöronal apoptoz sağlanmaktadır (Wang ve ark 1999).

S100B bağlı apoptoz, L tipi Ca kanallarında S100B bağlı iletimin yükselmesiyle ve apoptozda beliren bazı genlerin artmasıyla (c-fos, c-jun, bax, bel-x, p15, p21) sonuçlanmıştır (Mariggio ve ark 1994, Fulle ve ark 2000). S100B NF-κB'ye bağlı olarak astrositlerde uyarılabilir NO Sentaz mRNA'sını uyarmış ve iNOS aktivitesini artırmıştır. Bu şartlar altında kültürde bulunan nöronlar NO difüzyonu yüzünden ölmüştür (Hu ve ark 1996, Hu ve ark 1997, Lam ve ark 2001).

S100B'ye maruz kalan nöronal kültürlerde beta amiloid prekürsör protein birikimi görülür. Beta amiloid astrosit kültürlerinde hem S100B mRNA'sının hem de S100B proteininin sentezini stimule eder (Pena ve ark 1995, Yao ve ark 1995, Li ve ark 1998). S100B, IL-1 gibi bir sitokin olarak düşünülürse alçak seviyelerde nöronal hücre sağkalımını arttırıcı, fakat yüksek seviyelerde zarar verici olur (Brenneman ve ark 1992).

S100B ve Serebral İmmün Sistem Etkileşimi

Ekstraselüler S100B, nöronlarda NF-kB bağlayıcı faktörün nükleer translokasyonunu arttırarak proinflamatuar bir sitokin olan IL-6 oluşumuna ve salınımına sebep olmuştur (Li ve ark 2000).

S100B'nin mikromolar konsantrasyonları, kültürdeki mikroglia hücrelerinde interferon gamma ile sinerjize olup NO salınımını stimüle etmiştir. NO, bir serbest radikaldir. NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar. Peroksinitrit anyon oluşumu merkezi sinir sisteminde nörotoksisitenin patofizyolojisinde önemlidir. Dolayısıyla bu bulgu, S100B'nin nörodejenerasyon ve mikrogliaların aktivasyonuyla beynin inflamatuar hastalıklarında etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Interferon gamma bağlı iNOS mRNA miktarı ve NO sekresyonu artmıştır (Petrova ve ark 2000, Adami ve ark 2001).

5HT1a agonistleri primer sıçan neonatal astrositlerinden S100B salınımını stimüle etmiştir. S100B, glioma hücrelerinde serotonerjik sinir yayılımını bloke etmektedir. 5HT1a agonisti veya S100B verilmesi fare hipokampal nöronlarında sinaptofizin reaktivitesini arttırmaktadır. Sıçan hipokampal beyin bölümlerine anti-S100 antikoru eklendikten sonra, tekrarlı afferent uyaranlar longterm potensiasyon oluşturamamıştır (Ueda ve ark 1995, Rothermundt ve ark 2003).

S100B uzak hafızanın oluşumunda incelenmiştir. S100B oluşmayan farede korkulu tekrarlar, yer belirleme ve hipokampal bölgede uzun dönem potensiasyonda yükseliş görülmüştür. Hipokampal bölgeye S100B verilmesiyle uzun dönem potensiasyon seviyeleri eski düzeyine gelmiştir. Bu bulgular S100B'nin serotonin reseptörleriyle düzenlendiği ve normal hafıza fonksiyonu için dengeli S100B konsantrasyonlarının gerekli olduğunu desteklemektedir (Donato 2001, Donato 2003). Bu bilgiler S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin onarımında önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonraki ekstraselüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol aldığını ortaya koymaktadır (Donato 2003).

S100B, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına ve daha sonra kana rahatlıkla geçmektedir. S100B'nin insan kan ve serebrospinal sıvısında travmatik beyin hasarı sırasında arttığı gösterilmiştir ve S100B'nin çeşitli iskemik durumlardaki seviyeleri de birçok çalışmayla incelenmektedir. BOS S100B protein seviyelerinin serebrovasküler olaydan sonra ya da iskemik inmede klinik sonuca ve infarktın boyutlarına bağlı olarak arttığı bulunmuştur. Subaraknoid kanamadan sonra S100B proteininin BOS'taki konsantrasyonları klinik sonuçla ve beyin hasarı volümü ile korele olarak fazla yükselmiştir. BOS almak için lomber ponksiyon yapmak kan tahliline göre daha invaziv ve masraflı bir yöntemdir. Bundan dolayı S100B'yi kan tahlillerinde elde etmek için daha fazla efor sarfedilmiştir. Reiber'in çalışmasına göre intakt kan beyin bariyerinde S100B serum/BOS oranı **1/18**'dir. S100B proteini, insan vücudunda metabolize edilmeden böbrekten atılır. S100B'nin yarı ömrü 120 dakikadır (Reiber 2001, Rothermundt ve ark 2003).

S100B akut iskemik inmeden 2-3 gün sonra maksimum seviyelere çıkmıştır (Buttner ve ark 1997, Wunderlich ve ark 1999, Elting ve ark 2000, Bertsch ve ark 2001). S100B kazaya bağlı kardiyak arrestten sonra gelişen hipoksik beyin hasarlarından 2-24 saat sonra tepe değerine ulaşmıştır (Roser ve ark 1998, Böttiger ve ark 2001). Akut olay anı ile S100B'nin maksimuma ulaşma süresi travmatik beyin hasarlarına göre inmede daha uzundur. Hipoksik durumlar da travmaya benzer sonuçlar vermiştir. Hemorajik inme hastalarının S100B artışı, iskemik inme hastalarından fazla bulunmuştur (Abraha ve ark 1997).

Birçok çalışmada S100B konsantrasyonu ile enfarkt volümü ve klinik sonuç arasında korelasyon olduğunu gösterilmiştir (Buttner ve ark 1997, Missler ve ark 1997, Wunderlich ve ark 1999, Elting ve ark 2000, Bertsch ve ark 2001, Hermann ve ark 2003). Kardiyak arrestten sonra gelişen hipokside S100B konsantrasyonları, klinik sonuç ve koma derecesi koreledir (Böttiger ve ark 2001, Mussack ve ark 2001). S100B ve nöropsikolojik problemler arasında da korelasyon bulunmuştur (Wunderlich ve ark 1999).

Alzheimer hastalığı, Down sendromu, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, şizofreni ve depresyonda, kan ve BOS S100B seviyelerinin artışı

gözlenmiştir (Tateishi ve ark 2006).

Gazzolo ve ark (2001) yaptıkları bir çalışmada S100B artışını preterm bebeklerin idrarlarında ölçerek intraventriküler kanama ihtimalinin yükseldiğini göstermişlerdir.

Ayrıca, S100B konsantrasyonu tümör kütlesini ve tedavinin etkisini belirlemektedir. S100B konsantrasyonunun azalması tedaviye cevap verildiğini, artan S100B düzeyi ise tümörün geliştiğini gösterir. Dolaşımdaki S100B düzeyi melanoma gibi kanserlerde tedavinin yönünü tayin etmede belirleyici olmaktadır (Harpio ve Einarsson 2004).

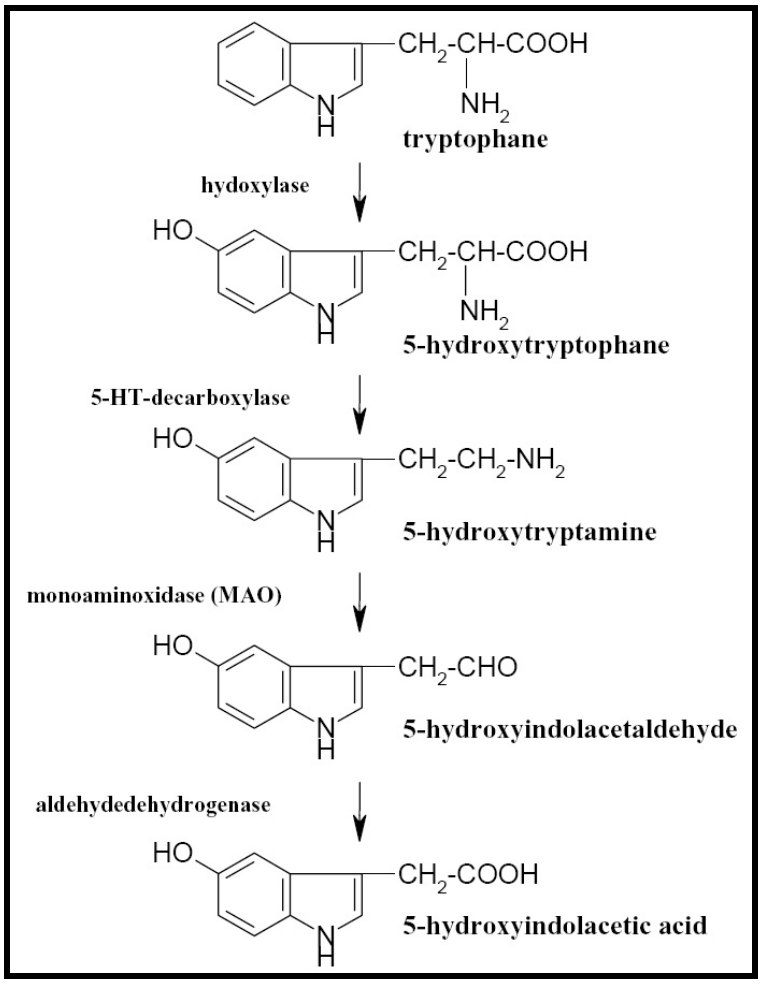
Son yıllarda S100 proteinleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmakta, bu çalışmaların bir kısmında S100 proteinlerinin psikiyatrik hastalıklar ve intihar düşünceleri ile ilişkisi araştırılmakta, bir kısmında ise otopsi materyallerinde ölüm nedenleri ile ilişkisi araştırılmaktadır (Li ve ark 2009, Falcone ve ark 2010, Zhang ve ark 2011).

1.2.2. Serotonin ve Diğer Biyokimyasal Belirteçler

Nörotransmitter seviyelerindeki bozukluklar ile şiddet ve dürtüsellik ve intihar davranışı arasında bir ilişki olduğunu gösteren güçlü deliller mevcuttur. Depresyonda yapılan biyolojik çalışmalar ve genetik eğilim de intiharın biyolojik temelini destekler niteliktedir. Bu doğrultuda yapılan bazı çalışmalarda beyin serotoninerjik fonksiyonunun intihar dürtüsünde önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmuştur.

Serotonin, triptofandan sentezlenmektedir ve özellikle BOS'ta serotonin ve serotonin metaboliti olan 5-HIAA düşüklüğü ile intihar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Şekil 1.2). İntihar kurbanlarında yapılan bazı otopsi çalışmaları sonucunda, ventrolateral prefrontal kortekste serotonin aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Postmortem çalışmalarda serotoninerjik nöronlarda presinaptik bağlanmada azalma yanı sıra postsinaptik 5HT2 bağlanma bölgelerinde kompansatuar artma olduğu belirtilmektedir (Mann ve ark 1999, Garland ve ark

2000). Bir çalışmada intihar girişiminde bulunanlarda serotonin öncüsü olan triptofan aminoasitinin, serumdaki diğer aminoasitlere oranının çok daha düşük seviyelerde saptanması sonucunda, **triptofan** oranlarının intihar riskini belirlemede öncü olabileceği öngörülmüştür (Clark 2003).



Şekil 1.2. Serotonin (5-hidroksitriptamin) sentezi ve yıkımı

İntihar davranışına biyolojik yaklaşımlar genetik ve biokimyasal etkenleri içermektedir. Biyokimyasal etyolojiye ilişkin çalışmalar intihar davranışı ile serotonin ve diğer nörotransmiterlerin, beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar düzeylerinin karşılaştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Bugüne kadar yapılmış birçok araştırmada, serotonin yıkılım ürünü olan 5-HIAA düzeylerinin beyin omurilik sıvısında düşük bulunmasıyla intihar davranışı arasında ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Önceden intihar girişiminde bulunan ve

beyin omurilik sıvısı 5-HIAA değeri düşük olan hastaların %20-25'inin hastaneden çıktıktan sonraki ilk bir yıl içinde intihar ettikleri bildirilmiştir. Ancak bu biyolojik yaklaşımların hiçbirisi psikolojik özelliklerin intihar sürecinde etkili olduğunu dışlamamaktadır. Psikolojik, biyolojik ve sosyal sistemlerin bir biriyle etkileşim içinde olması nedeniyle, biyolojik değişkenlerin intihar davranışında tek başına etkili olduğunu kabul etmek oldukça güçtür (Uğurlu Uludüz ve Uğur 2001).

BOS'ta 5-HT metaboliti 5-HIAA ile ilgili çalışmalar, intihar davranışının patogenezinde 5-HT nörotransmisyon sisteminin bir rolü olduğunun ilk kanıtlarını sağlamıştır. İntihar girişiminde bulunan major depresif hastaların üçte ikisi, aynı psikiyatrik tanılı intihar girişiminde bulunmayanlarla karşılaştırıldığında, BOS 5-HIAA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalar major depresyon, şizofreni ve kişilik bozukluğu olan hastalarda intihar girişiminin letalitesi ve BOS 5-HIAA arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstererek bu bulguyu doğrulamıştır. Bundan başka, düşük 5-HIAA'in gelecekteki intihar girişimleri ve tamamlanmış intihar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (Nordström ve ark 1994, Mann 1998).

Serotonin, intihar girişimcilerinde bir takım trombosit fonksiyonlarına aracılık eder. Depresyonu olan intihar deneklerinin trombositlerinde azalmış 5-HT geri alımı (uptake), daha az serotonin transporter (5-HTT) bölgesi ve artmış 5-HT2A dansitesi gösterilmiştir. Ek olarak, trombosit 5-HT2A reseptörlerinin yukarı regülasyonu ve en son intihar girişiminin ciddiyeti arasında pozitif bir korelasyon (muhtemelen kompansatuar) bulunmuştur (Pandey ve ark 1990, Pandey ve ark 1995). Bununla beraber, serotonerjik (5-HTerjik) trombosit fonksiyonlarındaki değişimin beyin 5-HTerjik aktivite değişimini yansıtmasının boyutları net değildir. Örneğin, fenfluramine prolaktin cevabının BOS 5-HIAA düzeyleriyle korele olduğu bulunmuştur. Ancak trombosit 5-HT2 reseptörlerinin sayısı ve fenfluramine prolaktin cevabı sadece 30 yaş ve üzerindeki hastalarda koreledir (Mann ve ark 1992).

Böylece, serotonerjik fonksiyonun üç farklı göstergesi, yani BOS 5-HIAA, fenfluramine prolaktin cevabı ve trombosit 5-HT2A reseptör bağlanması, tanıdan bağımsız olarak hastadaki intihar davranışıyla korele gözükmektedir. Post-mortem serotonerjik sistem çalışmaları, serotonin transporteri olmayan sinir terminali bağlanma bölgesiyle ve serotonin transporter bölgesi gibi presinaptik serotonin sinir

terminali bağlanma bölgelerinde genellikle azalma bulmuştur. Postmortem beyin dokularının daha yeni otoradyografik çalışmaları, bu anormalliklerin ventral prefrontal kortekste, dorsolateral prefrontal korteksten daha belirgin olduğunu düşündürmektedir (Mann ve ark 2005).

Single foton emisyon komputerize tomografinin (SPECT) ve oldukça selektif radyoligandların kullanımıyla intihar girişiminde bulunan hastaların prefrontal kortekslerinde (özellikle dorsolateral) şiddet içeren metodları kullananlarda daha belirgin olmak üzere 5-HT2A reseptör bağlanma potansiyellerinin azaldığı gösterilmiştir (Audenaert ve ark 2001).

İntihar kurbanlarında postsinaptik 5-HT1A reseptör sayısında artma bulunmaktadır. Bu artma daha çok ventral prefrontal kortekste daha belirgin olmaktadır. 5-HT2A reseptör bağlamasının arttığına ait gözlemler vardır. Bu artışlar prefrontal kortekste daha belirgin olmaktadır. Bu bölgenin davranışların kontrolünde önemi bilinmektedir. 5-HT1A reseptör sayısı ile serotonin taşıyıcı bölgelerinin sayısı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Bu iki sistemin regüle çalıştığını göstermektedir. Nörotransmitter eksikliği kompansatuar olarak postsinaptik reseptör sayısında artmaya neden olur. İntihar kurbanlarında ventral prefrontal kortikal alanlarda serotonerjik uyarı azlığı taşıyıcı bölgelerin azlığı ile gösterilebilir.

Bununla birlikte primer olarak serotonerjik innervasyon azlığına sekonder olarak 5-HT1A reseptör bağlamasındaki artış gelişir. Serotonin nöronları tüm beyne projekte olmakla birlikte prefrontal kortekse projeksiyonlarda yetersizlik olabilir. Bu bulgular tanıdan bağımsızdır. Başka tanı grupları için de geçerlidir. Lokus seruleusun rostral bölgesinde noradrenalin salgılayan nöronların toplam sayısı intihar kurbanlarında azalmaktadır. α_2 adrenerjik reseptör ve tirozin hidroksilaz artmaktadır. Bu bulgu noradrenalin deplesyonuna karşı α_2 adrenerjik reseptörlerin artması ile noradrenalin salınımının artımının sağlanması şeklinde açıklanmaktadır. İntihar kurbanlarında beta reseptör düzeyinde değişiklikler olabilmektedir (Arango ve ark 1997, Oquendo ve Mann 2000).

Fenfluramine prolaktin yanıtı serotonerjik işlev için iyi bir göstergedir. Prolaktin salınımı, dopamin tarafından inhibe edilmektedir. Serotonin ise dopamin

salınımını inhibe ederek, prolaktin salınımını artırmaktadır. Fenfluramin, serotonin salınımına ve serotonin geri alım inhibisyonuna neden olur. Bu yanıt beyindeki pre ve postsinaptik serotonerjik reseptörler aracılığı ile olur. Yanıt ne kadar belirginse serotonerjik sistem o kadar aktiftir. Depresyon olgularında fenfluramine prolaktin yanıtında azalma - küntleşme olmaktadır. Ancak bu azalma major depresyondan çok başka nedenlerle açıklanmaktadır. Bu faktörlerden birisi letal olma olasılığı yüksek intihar girişimleridir. Geçmişinde letal olma olasılığı yüksek intihar girişimi olan kadın ve erkeklerde (aylar yıllar önce bile olsa), major depresyonu olan ama geçmişinde böyle bir girişimi olmayanlara göre prolaktin yanıtında küntleşme sürmektedir. Bu şekilde doğrudan serotonin ve metabolitleri ile değil, ilaçla ortaya konulan bir mekanizma ile serotonerjik işlev ve intihar arasında doğrudan bağlantı olduğu gösterilmektedir. İntihar girişimi ne kadar letal nitelik taşıyorsa serotonerjik işlev de o kadar düşük olmaktadır. Serotonerjik işlev azlığı intihar girişiminin yakın veya uzun bir süre önce olması ile bağlantılı bulunmamaktadır. Depresyonda bu küntleşme prefrontal korteks ve temporoparietal bölgelerde daha belirgin olmaktadır (Arango ve ark 1997, Oquendo ve Mann 2000). Major depresyonu veya kişilik bozukluğu bulunan ve intihar girişimi öyküsü olan hastalarda, 5-HT salgılatan ilaç olan fenfluramin ile küntleşmiş bir prolaktin cevabı gösterilmiştir. İntihar girişiminin letalitesi ile BOS 5-HIAA düzeyleriyle negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde, fenfluramine prolaktin cevabı ile de intihar girişiminin letalitesi arasında negatif bir ilişki vardır (Mann ve Malone 1997).

Farelerde beyin **serotonin düzeyinde düşme** ile birlikte agresyon, kavgacılık, diğer fareleri ve yavruları öldürme davranışında artma olmaktadır. Bu özellik triptofan deplesyonuna yanıt olarak maymunlarda da gösterilmiştir. Bu özelliklerin erkeklerde daha belirgin olması hormonal etkenler gibi başka etkenlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin noradrenalin aktivitesi artınca agresif davranış artmakta, azalınca da azalmaktadır. Uzun süre izole edilen farelere desipramin verilmesi ile agresif davranışın arttığı gözlenmiştir. Bu ilaç noradrenerjik etkilidir. Bu etki önceden noradrenerjik yolları tahrip edilen farelerde izlenmemektedir. 5-HT1b geni olmayan farelerde agresif davranış artmaktadır (Yüksel 2001b).

Farelerde medulla, pons ve diensefalonda noradrenalin dönüşümünde artma ile, şokla oluşan kavgacılık arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Bu etki

noradrenalin dönüşümünü arttıran başka ilaçlarla da olmaktadır. Alfa metil paratirozin ve rezerpinle katekolamin deplesyonu saldırganlığı azaltmaktadır. Maymunlarda d-amfetamin saldırganlığı arttırmaktadır. Farelerde beta blokörler saldırganlığı azaltır. Uzun süre beta blokör kullanımı ile bu davranış eski haline dönmektedir. Uzun süreli beta blokaj bu reseptörlerde yukarı regülasyona neden olur. İlacın kesilmesi ile saldırganlık ortaya çıkabilir. Reseptör duyarlılığını değiştiren ilaçlarda zaman içinde klinik etkide değişiklik olması da benzer düzenekle olabilir. Olfaktor tüberküldeki GABA düzeyi ile farelerde diğer fareleri öldürme davranışı arasında bağlantı bulunmaktadır. Bu alandaki GABA düzeyinin değişmesi ile kavgacılık ve diğer fareleri öldürme davranışı artıp azalabilmektedir. GABA'nın saldırganlık üzerinde inhibitör etkisi vardır (Yüksel 2001b).

Hayat boyu dışa yönelmiş agresyon intihar girişimcilerinde daha sıktır ve bunun tersi olarak agresif olmayanlarda intihar girişimi daha azdır. Her iki davranış yani agresyon ve intihar girişimi azalmış serotonerjik aktiviteyle ilişkilidir. Bu gözlemler, bu tip vakalarda impulsivite ve dışa yönelmiş agresyonun düşük BOS 5-HIAA ile ilişkili olduğunun yeni bildirimleriyle yeni bir önem kazanmıştır. Kontrol deneklerinin yanı sıra, non-impulsiv katiller (dürtüsel davranışlardan ziyade çok önemli nedenlerle cinayet işleyen) ve diğer suçlularla karşılaştırıldığında, impulsiv katiller (önemli bir neden olmadan dürtüsel davranışlarla cinayet işleyen) ve yangın çıkarıcılarda düşük BOS 5-HIAA bulunduğu gösterilmiştir. Düşük beyin serotonin turnover oranı impulsiv şiddet suçlularında özellikle entoksike olduklarında tekrarlayan bir şekilde bulunmuştur (Virkkunen ve ark 1995).

Küntleşmiş bir prolaktin cevabı, kişilik bozukluğu, major depresyonu olan ve bedensel olarak sağlıklı bireylerde agresiv davranış ve impulsivite ile ilişkilidir. Azalmış serotonerjik fonksiyon, impulsiv agresyonla ilişkilidir ve katillerde yeniden suç işlemeye eğilimi öngördüğü bildirilmiştir. İntihar davranışı öyküsü olan, major depresyon ve kişilik bozukluğu bulunan bireylerin daha büyük bir yaşam boyu agresyon ve impulsivite öyküleri de vardır. İntihar davranışı öyküsü bulunan suçluların, intihar davranışı öyküsü bulunmayan suçlulardan daha ciddi agresyon öyküleri mevcuttur (Altınyazar 2006).

Primatlarda agresyon ve dürtüsel davranma ile BOS 5-HIAA düşüklüğü

arasında bağlantılı bulunmaktadır. Benzer ilişki saldırgan olan ve olmayan köpeklerde de gösterilmiştir. BOS 5-HIAA düzeyi daha sonraki davranışlar için de belirleyici olabilmektedir. Hastaneden taburcu olduktan 12 ay sonra BOS 5-HIAA düzeyi düşük olanlarda tamamlanmış intiharlar yüksek olanlara göre daha yüksek oranda izlenmektedir (Yüksel 2001b). Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalar, agresyon ve risk alma davranışı ile düşük BOS 5-HIAA düzeyleriyle arasında bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Bu davranışlardan her ikisi de, serotonerjik fonksiyonun yanı sıra genetik kontrol altında görünmektedirler. Sonuçlar serotonerjik sistemle olandan daha az uyumlu olmasına rağmen, noradrenerjik göstergelerde bir takım değişiklikler de intihar kurbanlarında gösterilmiştir. Yeni intihar girişiminde bulunan hastalarda, bulunmayanlarla karşılaştırıldığında artmış 24 saat idrar kortizol miktarı olduğu bulunmuştur (Van Heeringen ve ark 2000).

Klinik çalışmalarda, major depresyon olgularından intihar girişiminde bulunanların beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyi düşük bulunmaktadır. Bu bulgu ilk kez 1976 yılında Asberg tarafından ileri sürülmüştür. Ancak bu bulgu olguların tümünde izlenmemekte, yaklaşık olguların 2/3'ünde bulunmaktadır. İntihar davranışı gösteren ve göstermeyen olguların 1/3'ünde bu parametre aynı olmaktadır (Yüksel 2001a).

Bazı araştırmalarda ölümle sonlanma olasılığı yüksek yöntem kullanma ve intihar girişiminin ağırlığı ile BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu depresyon olguları (ilaç almayan) için de geçerlidir. BOS 5-HIAA düşüklüğü intihar girişiminde bulunan şizofreni, alkolizm, kişilik bozukluğu olgularında, intihar girişiminde bulunmayanlara göre (aynı tanı grubunda) düşük bulunmaktadır. Bu düşüklük intihar davranışı ile depresyona göre daha fazla bağlantılı gibi görünmektedir. Letal yöntem kullananlarda bu ilişki daha belirgin olmakta ve psikiyatrik tanı ile bağlantı göstermemektedir.

Bu azalmanın nedeni:

a. Serotonin nöronlarında azalma

b. Serotonin sentezinde azalma

c. Transmitter salınımında azalma

d. Otoinhibitör etkinin artması

e. Hedef nöronların innervasyonunda azalma ile açıklanmaktadır.

Ancak bunun yanında, yapılan çalışmalar göstermiştir ki insan dışı primatlarda serotonin konsantrasyonu yetiştirilme biçimi, kolesterol düzeyleri ve stres ile de değişebilmektedir (Arango ve ark 1997).

BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile yaşam boyu agresyon ve agresyonun şiddeti bağlantılı bulunmaktadır. BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile agresyon, suça yönelik eylemler, hostilite ve irritabilite arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Düzey intihar girişiminin şiddeti ile bağlantılı bulunmaktadır. Şiddet davranışı ile intiharı başaranlarda başka türlü suç işleyenlere göre BOS 5-HIAA daha düşük bulunmaktadır. Kişilik bozukluklarında BOS 5-HIAA düzeyi ile yaşam boyu agresif davranış arasında bağ kurulmaktadır. Bu düşüklük intihar girişiminde bulunan diğer tanı grupları için de büyük ölçüde geçerlidir. Bu bulgu bipolar olgular için geçerli değildir. Bazı şizofreniklerde de farklı bulgular izlenmiştir (Yüksel 2001a).

Mahkumlarda BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile hapisten çıktıktan sonraki dürtüsel agresyon ve adam öldürme davranışı bağlantılı bulunmuştur. Buna dayanarak suç işleyenlerde BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğünün daha sonraki suçlar için de belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. İntihar davranışı için de bu gözlem geçerlidir (Yüksel 2001b).

Birçok antidepresan ilaç özellikle de özgül serotonin geri alım engelleyicileri ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri BOS 5-HIAA düzeyini düşürür. Bu düşüş serotoninin intrasinaptik konsantrasyon artışına bağlı geri bildirim düzeneği ile oluşur. Tedavi edilen olgularda BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü bu nedenle serotonerjik aktivite azlığını göstermez (Yüksel 2001b).

Serotonerjik işlevi etkileyen etkenler intihar davranışı ile de bağlantılıdır. Örneğin genetik etkenler psikiyatrik hastalığı etkileyen diğer etkenlerden bağımsız olarak intihar düşünce ve davranışını etkilemektedir. Genetik etkenler intihar düşüncelerine karşı eyleme geçme eşiğini değiştirerek intihar davranışına katkıda bulunmaktadırlar (Yüksel 2001b).

Serotonerjik aktivitenin genetik modülasyonu intihar riskinin etkilenmesinin bir yoludur. Serotonerjik işlev yolu ile intihar davranışının etkilenmesinin diğer bir yolu da cinsiyettir. Kadınlarda BOS 5-HIAA düzeyi erkeklerden daha yüksektir. Ayrıca genel olarak serotonerjik aktivite kadınlarda daha yüksektir. Bu gözlemler intihar ve intihar davranışında cinsiyet farkını açıklamaya katkıda bulunur (Yüksel 2001a).

Genetik olmayan faktörlerin de hem intihar fonksiyonuna ve hem de davranışına etki ettiği gösterilmiştir. Örneğin, düşük kolesterol düzeyleri veya kolesterol düşüren tedaviler intihar davranışı ihtimalini arttırır ve en azından maymunlarda selektif olarak serotonerjik fonksiyonu düşürür (Golomb 1998). Kolesterol düzeyi ile intihar davranışı arasındaki ilişki de serotonerjik işlevle olur. İnsan dışı primatlarda **kolesterolden düşük diyet** serotonerjik aktiviteyi azaltır ve saldırganlığı arttırır. İnsanda kolesterol düşüklüğü ile intihar riski arasında korelasyon vardır. Bu serotonerjik aktivite azlığına bağlıdır (Yüksel 2001b). Yapılan bir çalışmada şiddet içeren yöntemlerle yapılan intihar girişiminde bulunmuş kişilerde kortizol salınımının arttığı ve noradrenerjik fonksiyonun azaldığı saptanmıştır. Ayrıca serum total kolesterolü ile intihar arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, düşük serum kolesterolü ile artmış impulsivite ve intihar eğilimi bulunmuştur (Garland ve ark 2000).

X'e bağlı enzimatik defekt gösteren Lesch-Nyhan Sendromunda kendine zarar verme davranışı yüksektir. Bu olgularda BOS 5-HIAA düzeyi düşük bulunmaktadır (Yüksel 2001b).

İntihar kurbanlarında lokus seruleusta noradrenerjik nöronların sayısında azalma kanıtları mevcuttur. Noradrenerjik sistem ile ilgili postmortem yapılan çalışmalar, intihar kurbanlarının locus seruleuslarında daha az noradrenerjik nöron, artmış beyin sapı tirozin hidroksilaz düzeyleri ve kortekste daha az postsinaptik adrenerjik reseptör düzeylerini ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular için muhtemel bir açıklama, intihardan önce artmış bir stres cevabıyla ilişkili olarak, noradrenalinin aşırı salınımının sonucu olarak, tirozin hidroksilaz biyosentetik aktivitesinde sekonder bir yukarı regülasyon ve beyinde postsinaptik adrenerjik reseptörlerin bir aşağı regülasyonu şeklinde olabilir. Kemiricilerde kronik stres çalışmaları

noradrenalin deplesyonunu bildirmiştir. Depresyonda stres cevap sisteminde hiperaktivite olduğunun kanıtları bildirilmektedir. Böylece, bu biyokimyasal bulgular intiharla ilişkili ciddi bir psikiyatrik hastalıktan önce gelen stresin potansiyel bir sonucu olabilir (Mann 2002).

Dopaminin (DA) hayvanlarda agresif davranışın modülasyonunda rolü vardır. 6-OH DA ile ventral tegmental alanı tahrip edilen fareler saldırganlaşmaktadırlar. Başka farelere ve kendine zarar verme davranışında artış olmaktadır. Bu etki seçici D1 antagonistleri ile tersine çevrilebilmektedir. Dopamin sentezi yapamayan fareler L-Dopa, apomorfin veya D1 agonisti verildiğinde saldırgan davranışları artmaktadır. Bu etki kastrasyon ile (testosteron deplesyonu) tersine dönmektedir. Bunun nedeni, dopamin ile testosteronun beyinde bazı bölgelerde aynı etkiyi göstermesidir (Oquendo ve Mann 2000).

Dopaminerjik sistemde az sayıda çalışma yapılmıştır. İntihar girişimi veya tekrarlayan intihar girişimi olan depresyon hastalarında, intihar girişimi olmayan depresyon hastalarından anlamlı olarak daha düşük 24 saat idrar dopamin metaboliti homovalinik asit (HVA) atılımı mevcuttur (Roy ve ark 1992). Major depresyonu olan intihar girişimcilerinde BOS HVA azalmasını bildiren raporlar ve major depresyonun azalmış dopaminerjik fonksiyonla ilişkili olduğunun raporları, intihar girişimcilerinde dopaminerjik sistemin daha fazla incelenmesine büyük ilgi uyandırmaktadır ve bu konuda çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (Placidi ve ark 2001, Bergquist ve ark 2002).

Bazı araştırmacılar intihar kurbanlarında, noradrenerjik sistemde düzensizlik sonucu frontal kortekste beta adrenerjik reseptör bağlanmasında önemli artış olduğunu bildirmektedir. Prepubertal dönemdeki çocuklar ve adolesanlarda intihar ile ilgili yapılan biyolojik çalışmalar da yetişkindekilerle benzer sonuçlar vermiştir. Çok çeşitli araştırmalar yapılmakla birlikte, hem erişkinde hem de adolesanlarda hipotalamohipofizoadrenal eksen ilişkisi ve artmış kortizol seviyeleri benzerdir (Dahl ve ark 1990, Pfeffer ve ark 1991).

İntihar kurbanlarının BOS'larında artmış kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeyleri de hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksisin artmış aktivitesiyle

intihar davranışının ilişkili olduğunu gösterir (Arato ve ark 1989). Böylece, intihar riskine yardım edebilen kronik stres cevaplarının varlığı ile hem HPA aksis ve hem de beyin noradrenerjik göstergelerin çalışmalarının kanıtları uyumludur. İntihar girişiminde bulunan hastalarda artmış 24-saat idrar kortizol atılımının, özellikle ilişkili korelasyonlarını (trait-related) araştıran çalışmalarda artmış kortizol üretiminin diğer kişilerden artmış emosyonel uzaklıkla korele olduğu bulunmuştur (Van Heeringen ve ark 2000).

Kolinerjik sistemin özellikle majör depresyonda etkileri araştırılmış, kolinomimetiklerin depresif semptomları artırdığı, kolinomimetiklerin antimanik etkileri olduğu gösterilmiştir (Manji ve ark 2001).

Sosyal olarak yetersiz ortamlarda yetişen maymunlarda kendine zarar verme davranışı daha sıktır. Bu davranışlar hafif ısırmadan parmak koparmaya dek değişebilmektedir. Maymunlar normal ortama döndüklerinde de bu davranışlar devam etmektedir. Bu maymunlarda normal ortamda iken d-amfetamin uygulamasına doza bağlı noradrenalin artışı daha fazla olmaktadır (Yüksel 2001a).

Kendine zarar verme davranışı gösterenlerde opiyat aktivitesi düşük bulunmaktadır. Bu olgularda kendine zarar verme davranışı opiyat salınımına neden olmakta, opiyat tonusunu normal düzeye getirmektedir. Endorfinlerin kendine zarar verme davranışında işe karışması güçlü bir olasılıktır. Bazı çalışmalarda metenkefalin düzeyi ile kendine zarar verme davranışı doğrudan bağlantılı bulunmuştur (Yüksel 2001b).

İntihar kurbanlarında yapılan postmortem çalışmalarda serotonin taşıyıcı bağlamasında azalma bulunmaktadır. Bu azalma ventral prefrontal alanlarda belirgin olmakta, dorsal prefrontal alanlarda ise saptanmamaktadır (Mann ve ark 2000, Yüksel 2001a, Purselle ve Nemeroff 2003).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Hazırlığı

S100B proteini ve serotoninin intihara etkisini araştırmak amacıyla, Konya il ve ilçelerinde adli tıp uzmanları tarafından yapılan otopsilerden beyin omurilik sıvısı alınması ve bu örnekler üzerinde analiz yapılması, analizler sonucunda intihar olguları ve intihar dışı olgular arasında fark olup olmadığının araştırılması planlandı. Bu amaca uygun bir proje hazırlandı.

Çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.01.2011 tarih ve 2010/032 numaralı karar ile tez projemiz onaylandı (Bkz. Ek-A). Daha sonra, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 11102026 proje numarası verilerek desteklendi ve çalışmaya başlandı.

2.2. Vakaların Oluşturulması

Şubat 2011-Temmuz 2011 tarihleri arasındaki 6 aylık dönemde Konya il merkezi ve ilçelerinde adli tıp uzmanları tarafından yapılan 10 yaş ve üzerinde 88 otopsi olgusu çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, ölüm nedeni, ölüm zamanı, ölüm orijini gibi veriler, daha önceden hazırlanmış formlara kaydedildi.

2.3. Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Her bir otopsi olgusundan kafatası açıldıktan sonra bir enjektörle her iki beyin hemisferleri aralanarak 3. ventrikül tavanından yaklaşık 10 ml beyin omurilik sıvısı numuneleri alındı ve 10 ml'lik polipropilen kapaklı tüplere konuldu (Şekil 2.1).

Numuneler daha sonra 0,5 ml'lik ependorf tüplerine aktarıldı ve analiz edilinceye kadar -80ºC'de saklandı.

Otopsi olgularından örnekler alınırken, makroskopik seviyede bir beyin hasarı olmamasına ve ölümün üzerinden 24 saatten fazla zaman geçmemiş olmasına dikkat edildi.



Şekil 2.1. Otopside 3. ventrikül tavanından BOS alınması

2.4. Kullanılan Cihazlar ve Teknik Araç Gereçler

- Biotek ELx800 ELISA okuma cihazı
- Biotek ELx50/8 ELISA yıkama cihazı
- Shaker (DHC)
- Vorteks (Nüve NM 110)
- Mikropipetler (Gilson marka, 10-100 µl ve 100-1000 µl ayarlamalı)
- Multipipet (Gilson marka, 20-200 µl ayarlamalı)
- Eppendorf tüpleri
- Çıkarılabilir pipet uçları

2.5. Kullanılan Kitler

- Human S100B Elisa Kiti (Biovendor Research and Diagnostic Products, Czech Republic, Cat. No: RD192090100R)
- Serotonin Research ELISA Kiti (DRG International Inc, USA, Cat. No: EIA-4642)

2.6. Numunelerin ELISA Yöntemiyle Analizi

Numunelerde S100B proteini ve serotonin düzeyleri, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında ELISA yöntemiyle tespit edildi.

Sonuçlar ELISA plak okuyucusu ile okundu. Daha doğru sonuç elde etmek amacıyla her bir örnek ELISA yönteminde iki kez çalışıldı ve her bir örnek için elde edilen sonuçların ortalaması alınarak değerlendirme yapıldı.

2.6.1. Human S100B Elisa Kiti Analiz Prosedürü

- Tüm standartlar, kontroller ve numuneler dilüsyon tamponu ile 4x dilüe edildi.
- Tüm kuyucuklara 100 µl dilüe standartlar, kontroller, numuneler ve dilüsyon tamponu (blank) konuldu.
- Oda ısısında 2 saat 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.
- 350 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
- 100 µl Biotin işaretli antikor solüsyonu eklendi.
- Oda ısısında 1 saat 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.
- 350 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
- 100 µl streptavidin-HRP bileşiği eklendi.
- Oda ısısında 30 dk 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.

- 350 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
- 100 µl substrat eklendi.
- Oda ısısında 20 dk inkübe edildi.
- 100 µl stop solüsyonu eklendi ve 405 nm'de ELISA okuyucusu (Biotek Instruments) ile okundu.

2.6.2. Serotonin Research ELISA Kiti Analiz Prosedürü

Açilasyon

Ön hazırlık olarak tüm standartlar ve kontroller 1+1000 oranında dilüsyon tamponu ile dilüe edildi.

- 100 µL dilüe edilmiş standartlardan, 100 µL dilüe edilmiş kontrollerden ve 100 µL numunelerden açilasyon plağının ilgili kuyucuklarına konuldu.
- Tüm kuyucuklara 25 µL açilasyon tamponu eklendi.
- Oda ısısında 30 dk 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.

Serotonin ELISA

- 100 µL açile edilmiş standartlar, kontroller ve numuneler Serotonin/5-HIAA mikrotitre plakalarına konuldu.
- 25 µL Serotonin Antiserumu tüm kuyucuklara konuldu.
- Plaka yapışkan folyo ile kaplandı, 4 °C'de 20 saat inkübasyona bırakıldı.
- 300 µL yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
- 100 µL Enzyme Conjugate (enzim bileşiği) konuldu.
- Oda ısısında 30 dk 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.

- 300 µL yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
- 100 µL Substrate konuldu.
- Oda ısısında 30 dk 300 rpm'de plak titreştirici ile inkübe edildi.
- 100 µl stop solüsyonu eklendi ve 450 nm'de ELISA okuyucusu (Biotek Instruments) ile okundu.

2.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 16.0 paket progamına girildi ve verilerin; minimum, maksimum, ortalama ± standart sapma şeklinde tanımlayıcı istatistiksel bilgileri elde edildi. Ayrıca S100B proteini ve serotonin düzeylerinin intihar olguları ve intihar dışı olgular arasındaki farkını belirlemek için nonparametrik gruplar arasındaki farkları belirlemek için kullanılan ve bağımsız iki grup arasındaki farkı test etmeye yönelik "2 Independent-Samples" testi (Mann-Whitney U test) uygulandı.

S100B proteini ve serotonin düzeylerinin yaş, cinsiyet, ölüm nedeni ve postmortem interval ile ilişkileri Pearson korelasyon testi ile test edildi.

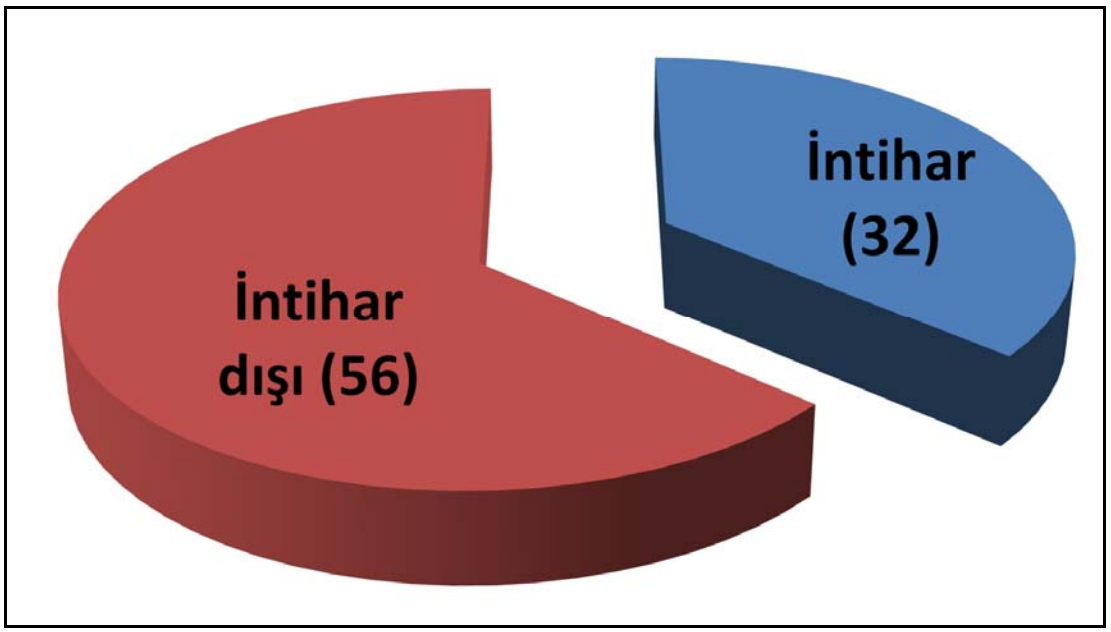
Tüm testlerde $P<0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Olguların demografik özellikleri

Toplam 88 olgudan 32'sinde orijin intihar, 56'sında ise orijin intihar dışı nedenler olarak tespit edildi. 56 intihar dışı olgunun 34'ü doğal ölüm, 12'si cinayet, 10'u ise kaza orijinli ölüm idi (Şekil 3.1).

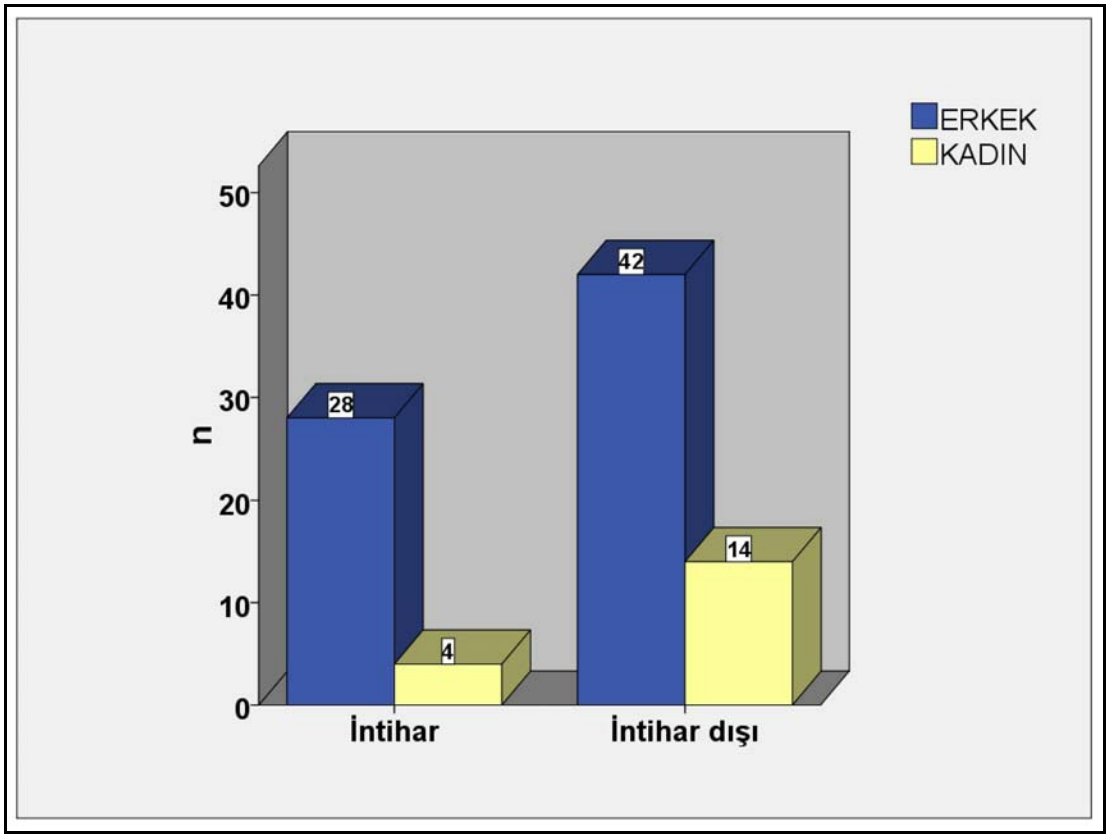
İntihar olgularının 8'inde olay yeri incelemesinde veda notu bulundu. İki intihar olgusunun yakınlarından daha önce intihar girişimi öyküsü alındı.



Şekil 3.1. İntihar ve intihar dışı ölüm olgularının dağılımı.

Toplam 32 intihar olgusunun 28'i erkek, 4'ü kadın; toplam 56 intihar dışı olgunun 42'si erkek, 14'ü kadındı (Şekil 3.2).

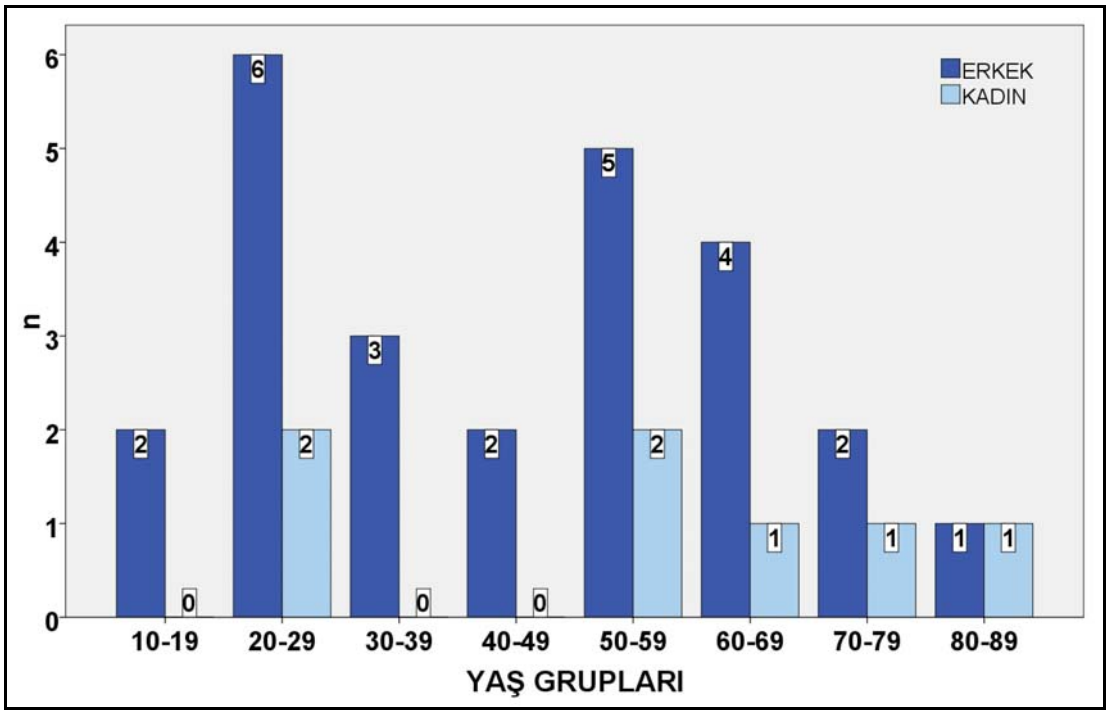
İntihar olgularının yaşları 17-81 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 40.8 ± 21.9 bulundu. İntihar dışı olguların yaşları ise 14-85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 50.6 ± 16.4 bulundu.



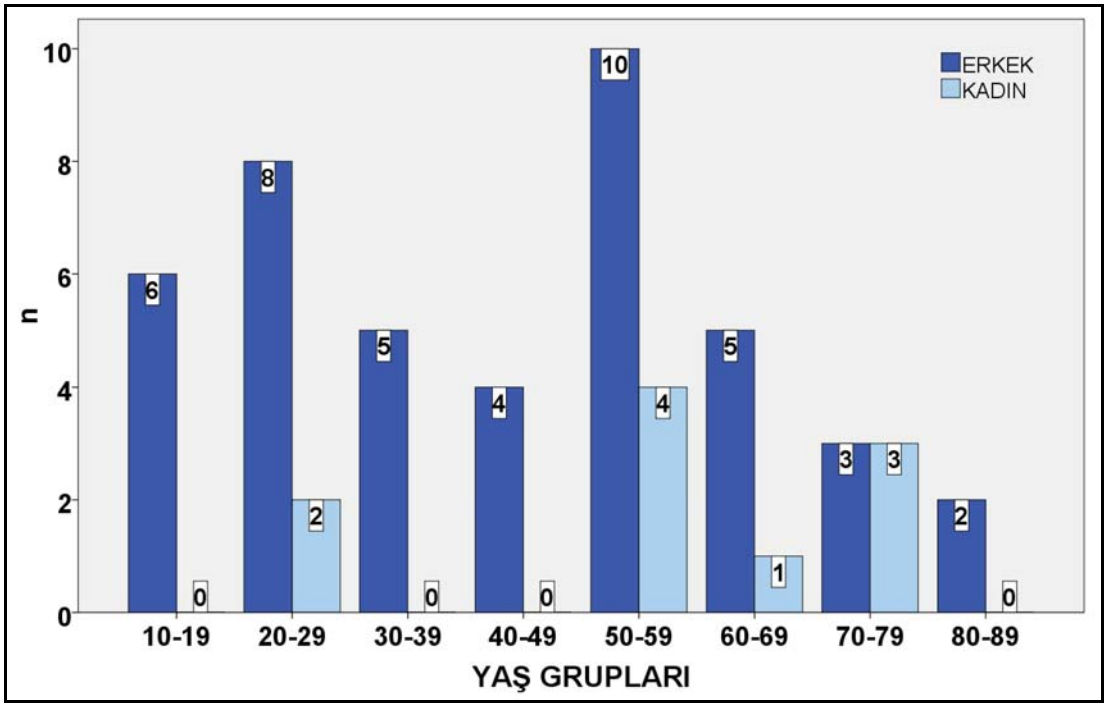
Şekil 3.2. İntihar ve intihar dışı olguların cinsiyet dağılımı.

İntihar olguları yaş grupları açısından değerlendirildiğinde en fazla olgunun 8 olgu ile 20-29 yaş grubunda yer aldığı, bunu 7 olgu ile 50-59 yaş grubunun, 5 olgu ile 60-69 yaş grubunun izlediği görüldü (Şekil 3.3).

İntihar dışı olgular yaş grupları açısından değerlendirildiğinde en fazla olgunun 14 olgu ile 50-59 yaş grubunda yer aldığı, bunu 10 olgu ile 20-29 yaş grubunun ve 6'şar olgu ile 10-19, 60-69 ve 70-79 yaş gruplarının izlediği görüldü (Şekil 3.4).



Şekil 3.3. İntihar olgularının yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.



Şekil 3.4. İntihar dışı olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.

İntihar olgularında ölüm ile otopsi yapılması arasında geçen süre açısından değerlendirildiğinde; postmortem intervalin 2-20 saat arasında olup ortalama 6.7 ± 4.9 saat olduğu tespit edildi.

İntihar dışı ölüm olgularında ölüm ile otopsi yapılması arasında geçen süre açısından değerlendirildiğinde; postmortem intervalin 3-21 saat arasında olup ortalama 6.2 ± 4.6 saat olduğu tespit edildi.

Ölüm nedenleri açısından değerlendirildiğinde; intihar olgularında en fazla ölüm nedeninin 14 (%43.8) olgu ile ası olduğu, bunu 8 olgu ile (%25.0) zehirlenmenin, 6 (%18.8) olgu ile ateşli silah yaralanmasının, 2 (%6.2) olgu ile kesici delici alet yaralanmasının izlediği görüldü (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. İntihar olgularının ölüm nedenlerinin dağılımı.

Ölüm nedeni	***n***	***%***
Ası	14	43.8
Zehirlenme	8	25.0
Ateşli silah yaralanması	6	18.8
Kesici delici alet yaralanması	2	6.2
Diğerleri	2	6.2
Toplam	**32**	**100.0**

İntihar dışı olgularda ise en fazla ölüm nedeninin 20 olgu (%35.7) ile myokard enfarktüsü olduğu, bunu 6'şar (%10.7) olgu ile göğüs karın tazyiki, ateşli silah yaralanması ve kesici delici alet yaralanmasının izlediği, ardından 4'er (%7.1) olgu ile pnömoni ve zehirlenmenin yer aldığı olduğu görüldü (Çizelge 3.2).

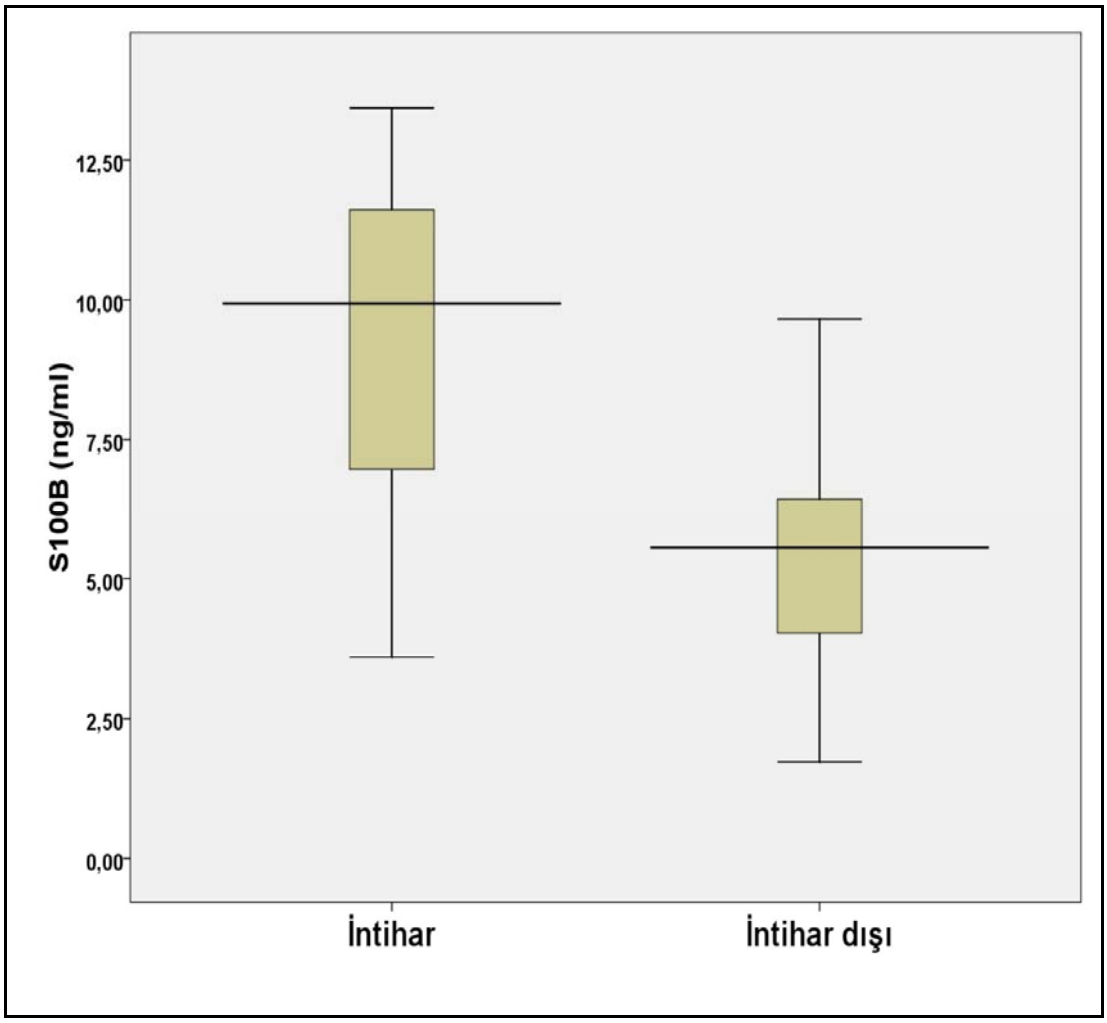
Çizelge 3.2. İntihar dışı olguların ölüm nedenlerinin dağılımı.

Ölüm nedeni	***n***	***%***
Myokard enfarktüsü	20	35.7
Göğüs karın tazyiki	6	10.7
Ateşli silah yaralanması	6	10.7
Kesici delici alet yaralanması	6	10.7
Pnömoni	4	7.1
Zehirlenme	4	7.1
Diğerleri	10	17.9
Toplam	**56**	**100.0**

3.2. S100B Proteini Sonuçları

İntihar olgularında beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri 3.6 – 13.4 ng/ml arasında olup ortalama 9.3 ± 2.9 ng/ml, intihar dışı ölüm olgularında ise S100B proteini değerleri 1.7 – 9.9 ng/ml arasında olup ortalama 5.4 ± 2.0 ng/ml bulunmuştur (Şekil 3.5).

İntihar olgularında beyin omurilik sıvısı S100B protein düzeylerinin, intihar dışı olgulara göre anlamlı derecede *(P<0.05)* yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 3.5. İntihar ve intihar dışı olgularda S100B protein değerlerinin kutu grafiğinde dağılımı *(P<0.05)*. (Uzun yatay çizgi median, üst ve alt kısa çizgiler minimum ve maksimum, kutu ise verilerin %50'sinin kümelendiği bölgeyi göstermektedir.)

Beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri *orijin ve cinsiyet açısından* değerlendirildiğinde; 28 erkek intihar olgusunda ortalama 9.2 ± 3.0 ng/ml, 4 kadın intihar olgusunda 10.1 ± 1.5 ng/ml, 42 erkek intihar dışı olguda 5.6 ± 2.1 ng/ml, 14 kadın intihar dışı olguda 5.4 ± 2.2 ng/ml bulunmuştur (Çizelge 3.3). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı S100B protein düzeyleri cinsiyet bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.3. S100B proteini değerlerinin orijin ve cinsiyete göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Cinsiyet	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
Erkek	28	9.2 ± 3.0	42	5.5 ± 2.0
Kadın	4	10.1 ± 1.5	14	5.3 ± 2.1

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri *orijin ve yaş grupları açısından* değerlendirildiğinde; 10-19 yaş grubundaki 8 intihar olgusunda 7.3 ± 3.1 ng/ml, 20-29 yaş gubundaki 6 intihar olgusunda 11.8 ± 1.0 ng/ml, 30-39 yaş gubundaki 4 intihar olgusunda 6.7 ± 3.4 ng/ml, 40-49 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 11.1 ± 0.9 ng/ml, 50-59 yaş grubundaki 6 intihar olgusunda 9.5 ± 2.3 ng/ml, 70-79 yaş grubundaki 4 intihar olgusunda 11.2 ± 1.3 ng/ml, 80-89 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 9.0 ± 1.1 ng/ml, 20-29 yaş grubundaki 12 intihar dışı olguda 4.9 ± 2.0 ng/ml, 30-39 yaş grubundaki 4 intihar dışı olguda 4.5 ± 1.6 ng/ml, 40-49 yaş grubundaki 4 intihar dışı olguda 5.9 ± 3.1 ng/ml, 50-59 yaş grubundaki 16 intihar dışı olguda 5.7 ± 2.5 ng/ml, 60-69 yaş grubundaki 12 intihar dışı olguda 6.0 ± 1.9 ng/ml, 70-79 yaş grubundaki 6 intihar olgusunda 5.6 ± 2.4 ng/ml, 80-89 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 5.1 ± 0.9 ng/ml ölçüldü (Çizelge 3.4). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı S100B protein düzeyleri yaş grupları bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.4. S100B proteini değerlerinin orijin ve yaş gruplarına göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Yaş grupları	Orijin			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
10-19	8	7.3 ± 3.1	-	-
20-29	6	11.8 ± 1.0	12	4.9 ± 2.0
30-39	4	6.7 ± 3.4	4	4.5 ± 1.6
40-49	2	11.1 ± 0.9	4	5.9 ± 3.1
50-59	6	9.5 ± 2.3	16	5.7 ± 2.5
60-69	-	-	12	6.0 ± 1.9
70-79	4	11.2 ± 1.3	6	5.6 ± 2.4
80-89	2	9.0 ± 1.1	2	5.1 ± 0.9

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri *orijin ve postmortem interval* açısından değerlendirildiğinde; postmortem interval <8 saat olan 21 intihar olgusunda 9.9 ± 2.4 ng/ml, 8-16 saat olan 8 intihar olgusunda 7.9 ± 3.8 ng/ml, 16-21 saat olan 3 intihar olgusunda 8.4 ± 3.3 ng/ml, postmortem interval <8 saat olan 34 intihar dışı olguda 5.2 ± 2.1 ng/ml, 8-16 saat olan 15 intihar dışı olguda 7.1 ± 2.95 ng/ml, 16-21 saat olan 7 intihar dışı olguda 4.9 ± 1.4 ng/ml bulunmuştur (Çizelge 3.5). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı S100B protein düzeyleri postmortem interval bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.5. S100B proteini değerlerinin orijin ve postmortem intervale göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Postmortem interval (saat)	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
<8	21	9.9 ± 2.4	34	5.2 ± 2.1
8-16	8	7.9 ± 3.8	15	7.1 ± 2.9
16-21	3	8.4 ± 3.3	7	4.9 ± 1.4

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri *orijin ve ölüm nedenleri* açısından değerlendirildiğinde; ölüm nedeni ası olan 14 intihar olgusunda 9.8 ± 3.3 ng/ml, zehirlenme olan 8 intihar olgusunda 9.7 ± 2.0 ng/ml, ateşli silah yaralanması olan 6 intihar olgusunda 8.9 ± 2.6 ng/ml, kesici delici alet yaralanması olan 2 intihar olgusunda 8.2 ± 2.7 ng/ml, ölüm nedeni myokard enfarktüsü olan 20 intihar dışı olguda 5.3 ± 1.7 ng/ml, göğüs karın tazyiki olan 6 intihar dışı olguda 7.3 ± 2.6 ng/ml, ateşli silah yaralanması olan 6 intihar dışı olguda 5.6 ± 1.3 ng/ml, kesici delici alet yaralanması olan 6 intihar dışı olguda 3.9 ± 1.8 ng/ml, zehirlenme olan 4 intihar dışı olguda 5.4 ± 2.8 ng/ml, pnömoni olan 4 intihar dışı olguda 4.8 ± 1.6 ng/ml ölçülmüştür (Çizelge 3.6). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı S100B protein düzeyleri ölüm nedenleri bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05).*

Çizelge 3.6. S100B proteini değerlerinin orijin ve ölüm nedenlerine göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

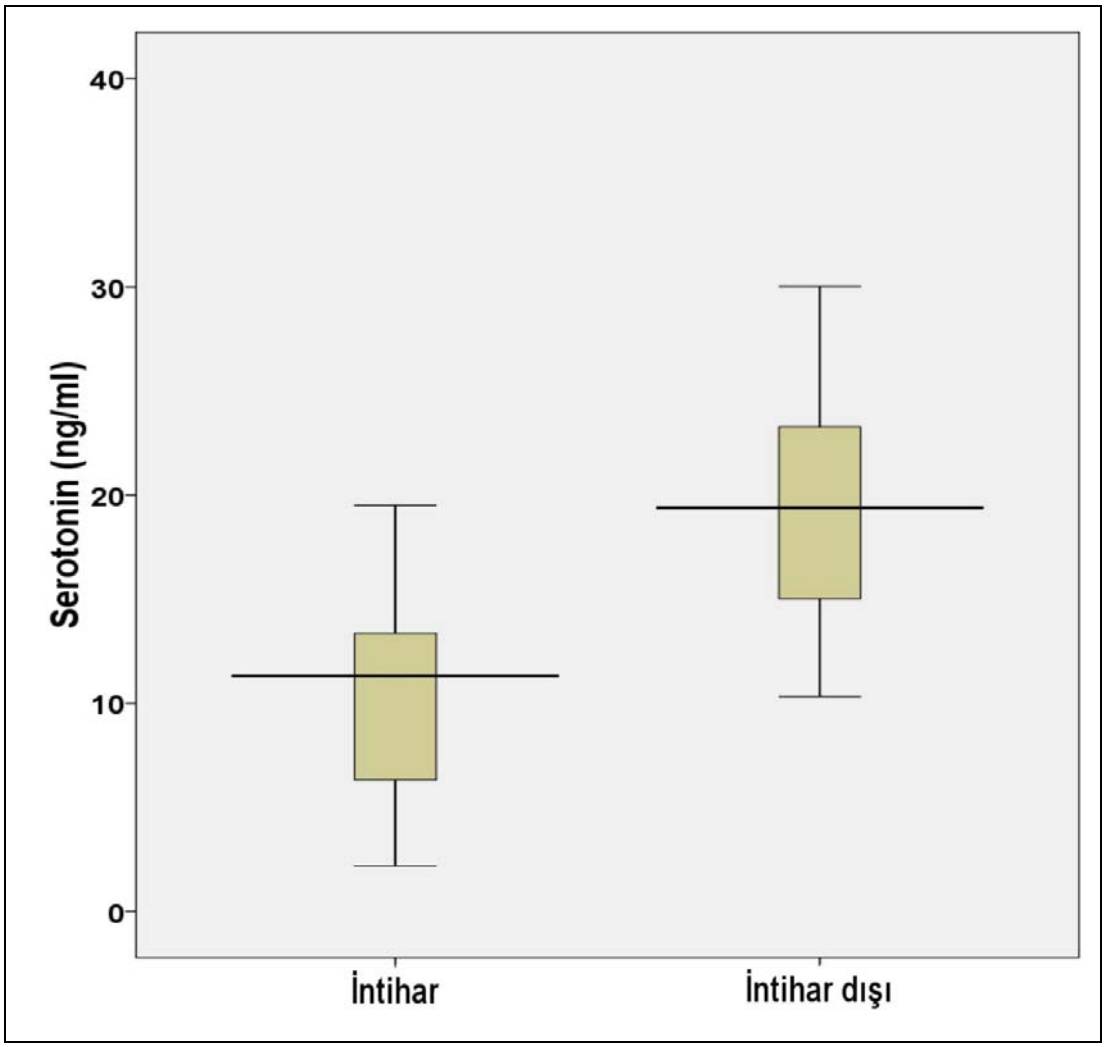
Ölüm nedeni	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
Myokard enfarktüsü	-	-	20	5.3 ± 1.7
Ası	14	9.8 ± 3.3	-	-
Pnömoni	-	-	4	4.8 ± 1.6
Göğüs karın tazyiki	-	-	6	7.2 ± 2.5
Zehirlenme	8	9.7 ± 2.0	4	5.4 ± 2.8
Ateşli silah yaralanması	6	8.9 ± 2.6	6	5.6 ± 1.3
Kesici delici alet yaralanması	2	8.2 ± 2.7	6	3.9 ± 1.8
Diğerleri	2	7.1 ± 4.9	10	6.2 ± 2.5

P>0.05

3.3. Serotonin Sonuçları

İntihar olgularında beyin omurilik sıvısı serotonin değerleri 2.2 – 19.5 ng/ml arasında olup ortalama 10.4 ± 4.9 ng/ml, intihar dışı ölüm olgularında ise serotonin değerleri 10.2 – 29.9 ng/ml arasında olup ortalama 19.0 ± 5.7 ng/ml bulunmuştur (Şekil 3.6).

İntihar olgularında beyin omurilik sıvısı serotonin düzeylerinin, intihar dışı olgulara göre anlamlı derecede *(P<0.05)* düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 3.6. İntihar ve intihar dışı olgularda serotonin değerlerinin kutu grafiğinde dağılımı *(P<0.05).* (Uzun yatay çizgi median, üst ve alt kısa çizgiler minimum ve maksimum, kutu ise verilerin %50'sinin kümelendiği bölgeyi göstermektedir.)

Beyin omurilik sıvısı serotonin değerleri orijin ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; 28 erkek intihar olgusunda ortalama 10.2 ± 5.0 ng/ml, 4 kadın intihar olgusunda 12.3 ± 4.4 ng/ml, 42 erkek intihar dışı olguda 19.3 ± 4.8 ng/ml, 14 kadın intihar dışı olguda 17.3 ± 5.0 ng/ml bulunmuştur (Çizelge 3.7). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri cinsiyet bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.7. Serotonin değerlerinin orijin ve cinsiyete göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Cinsiyet	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
Erkek	28	10.2 ± 5.0	42	19.3 ± 4.8
Kadın	4	12.3 ± 4.4	14	17.3 ± 5.0

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı serotonin değerleri *orijin ve yaş grupları açısından* değerlendirildiğinde; 10-19 yaş grubundaki 8 intihar olgusunda 9.3 ± 6.2 ng/ml, 20-29 yaş gubundaki 6 intihar olgusunda 8.8 ± 4.7 ng/ml, 30-39 yaş gubundaki 4 intihar olgusunda 8.5 ± 4.6 ng/ml, 40-49 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 12.6 ± 7.1 ng/ml, 50-59 yaş grubundaki 6 intihar olgusunda 10.5 ± 3.1 ng/ml, 70-79 yaş grubundaki 4 intihar olgusunda 12.5 ± 3.8 ng/ml, 80-89 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 15.3 ± 2.7 ng/ml, 20-29 yaş grubundaki 12 intihar dışı olguda 20.9 ± 5.3 ng/ml, 30-39 yaş grubundaki 4 intihar dışı olguda 22.1 ± 4.5 ng/ml, 40-49 yaş grubundaki 4 intihar dışı olguda 16.5 ± 2.2 ng/ml, 50-59 yaş grubundaki 16 intihar dışı olguda 17.3 ± 4.6 ng/ml, 60-69 yaş grubundaki 12 intihar dışı olguda 20.7 ± 5.8 ng/ml, 70-79 yaş grubundaki 6 intihar olgusunda 18.8 ± 4.6 ng/ml, 80-89 yaş grubundaki 2 intihar olgusunda 17.9 ± 8.1 ng/ml ölçüldü (Çizelge 3.8). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri yaş grupları bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.8. Serotonin değerlerinin orijin ve yaş gruplarına göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Yaş grupları	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
10-19	8	9.3 ± 6.2	-	-
20-29	6	8.8 ± 4.7	12	20.9 ± 5.3
30-39	4	8.5 ± 4.6	4	22.1 ± 4.5
40-49	2	12.6 ± 7.1	4	16.5 ± 2.2
50-59	6	10.5 ± 3.1	16	17.3 ± 4.6
60-69	-	-	12	20.7 ± 5.8
70-79	4	12.5 ± 3.8	6	18.8 ± 4.6
80-89	2	15.3 ± 2.7	2	17.9 ± 8.1

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı serotonin değerleri *orijin ve postmortem interval* açısından değerlendirildiğinde; postmortem interval <8 saat olan 21 intihar olgusunda 10.2 ± 5.2 ng/ml, 8-16 saat olan 8 intihar olgusunda 10.9 ± 4.8 ng/ml, 16-21 saat olan 3 intihar olgusunda 10.8 ± 6.3 ng/ml, postmortem interval <8 saat olan 34 intihar dışı olguda 18.6 ± 5.4 ng/ml, 8-16 saat olan 15 intihar dışı olguda 21.9 ± 2.3 ng/ml, 16-21 saat olan 7 intihar dışı olguda 20.3 ± 3.2 ng/ml bulunmuştur (Çizelge 3.9). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri postmortem interval bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.9. Serotonin değerlerinin orijin ve postmortem intervale göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Postmortem interval (saat)	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
<8	21	10.2 ± 5.2	34	18.6 ± 5.4
8-16	8	10.9 ± 4.8	15	21.9 ± 2.3
16-21	3	10.8 ± 6.3	7	20.3 ± 3.2

P>0.05

Beyin omurilik sıvısı serotonin değerleri *orijin ve ölüm nedenleri* açısından değerlendirildiğinde; ölüm nedeni ası olan 14 intihar olgusunda 8.7 ± 4.5 ng/ml, zehirlenme olan 8 intihar olgusunda 11.9 ± 5.4 ng/ml, ateşli silah yaralanması olan 6 intihar olgusunda 12.2 ± 3.9 ng/ml, kesici delici alet yaralanması olan 2 intihar olgusunda 14.6 ± 4.1 ng/ml, ölüm nedeni myokard enfarktüsü olan 20 intihar dışı olguda 17.5 ± 4.5 ng/ml, göğüs karın tazyiki olan 6 intihar dışı olguda 18.8 ± 3.1 ng/ml, ateşli silah yaralanması olan 6 intihar dışı olguda 21.5 ± 3.4 ng/ml, kesici delici alet yaralanması olan 6 intihar dışı olguda 16.0 ± 4.1 ng/ml, zehirlenme olan 4 intihar dışı olguda 23.6 ± 2.1 ng/ml, pnömoni olan 4 intihar dışı olguda 23.0 ± 5.6 ng/ml ölçülmüştür (Çizelge 3.10). İntihar olguları ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri ölüm nedenleri bakımından Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır *(P>0.05)*.

Çizelge 3.10. Serotonin değerlerinin orijin ve ölüm nedenlerine göre dağılımı (ortalama±standart sapma ng/ml).

Ölüm nedeni	**Orijin**			
	n	*İntihar*	*n*	*İntihar dışı*
Myokard enfarktüsü	-	-	20	17.5 ± 4.5
Ası	14	8.7 ± 4.5	-	-
Pnömoni	-	-	4	23.0 ± 5.6
Göğüs karın tazyiki	-	-	6	18.8 ± 3.1
Zehirlenme	8	11.9 ± 5.4	4	23.6 ± 2.1
Ateşli silah yaralanması	6	12.2 ± 3.9	6	21.5 ± 3.4
Kesici delici alet yaralanması	2	14.6 ± 4.1	6	16.0 ± 4.1
Diğerleri	2	9.3 ± 2.1	10	16.3 ± 3.8

P>0.05

4. TARTIŞMA

Biyokimya biliminin klinik bilimlerde tanı ve tedavi aşamalarında sağladığı katkı son derece önemlidir. Adli tıp alanında da postmortem biyokimyasal araştırmalar giderek artmaktadır. Adli tıp pratiğinde otopsi olguları içerisinde intihar orijinli ölümler önemli bir yer tutmakta, bazı durumlarda ise ölüm orijininin intihar olduğuna karar vermekte güçlük çekilmektedir. Bu güçlüğün aşılması, adaletin dağıtımı, ayrıca gerekli tedbirler alındığında intihar ve intihar girişimi oranlarını azaltmaya yardımcı olacaktır.

İntihar bireyin bilerek ve isteyerek canına kendi eliyle kıyma olarak tanımlanmaktadır (Maris 1992). Dünyada her yıl bir milyon kişi intihar ederek ölmektedir ve yaklaşık her kırk saniyede bir intihar girişimi olmaktadır (Sisask ve ark 2008).

İntihar eğilimi ve intihar düşünceleri sonuçta intihar girişimlerini ve gerçekleşmiş intiharları doğurur. Bu nedenle, etyolojik faktörlerin ortaya konması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların amacı, etyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması veya etkilerinin azaltılmasını sağlayarak intihar ve intihar girişimi sayılarını azaltmaktır. Özellikle gerçekleşmiş intihar olgularından alınan biyolojik örneklerde bu alanda yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

İntihar davranışı, kültürler arası farklılıklar gösterse de pek çok ülkede önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Trafik kazalarından sonra özellikle gençlerde önde gelen ölüm sebeplerinden biri olarak dikkati çekmektedir. Ortalama ömürdeki uzama nedeni ile yaşlılarda da giderek artış gösterdiği izlenmektedir. Ülkemizde intiharların yavaş ama sürekli bir artış içinde olduğu görülmektedir (Demirel Özsoy ve Eşel 2003, Yavuz ve ark 2006).

İnsanlar çok değişik nedenlerle yaşamlarına son vermek istemektedir. Araştırmalar sonucunda elde edilen tespitler göstermiştir ki intiharı sadece tek bir

nedenle açıklamak mümkün değildir. Özellikle intihar ve intihar girişimlerinin nedenleri arasında sosyal ve psikiyatrik nedenler, psikolojik, biyolojik, genetik yatkınlık ve fiziksel hastalıklar yer almaktadır. Bütün bunların moleküler seviyede biyokimyasal temeli ortak olabilir. Bizim yaptığımız türde çalışmaların artması ile intihar olgularının daha iyi anlaşılması ve buna yönelik tedbirler alınması sağlanabilecektir.

Etyolojisi bu denli çeşitli olan intihar olgusu; birçok bilim dalının ilgi odağı haline gelmiştir. Halen hiçbir bilim dalı, intihar davranışının özelliklerini tam olarak açıklayamamıştır. Sebeplerin bu kadar çeşitli olması, multidisipliner işbirliğiyle yapılan çalışmaları zorunlu bir ihtiyaç haline getirmektedir. Makro planda bakıldığında intihar olgularının çok farklı etyolojik nedenlerinin olması ve pek çok bilim dalını ilgilendirmesi nedeniyle, biyokimyasal açıdan yol gösterici verilerin ortaya konulması, intihar olgularında yaklaşımda büyük yarar sağlayacaktır.

Özellikle majör depresyonda meydana gelen intihar girişiminde biyolojik faktörlerin etkisi açıktır. Yapılan çalışmalarda intihar davranışı ve serotonin sistemi arasında ilişkiyi destekleyen veriler elde edilmiştir (Nordstrom ve ark 1994). Psikiyatrik tanıdan bağımsız olarak düşük serotonerjik aktivite intihar davranışıyla ilişkilidir (Sher ve ark 2006). Garland ve ark (2000)'nın yaptıkları bir çalışmada şiddet içeren yöntemlerle yapılan intihar girişiminde bulunmuş kişilerde kortizol salınımının arttığı ve noradrenerjik fonksiyonun azaldığı saptanmıştır. Ayrıca düşük serum kolesterolü ile artmış impulsivite ve intihar eğilimi bulunmuştur. Bunun nedeni, kolesterolün serotonerjik aktiviteyi azaltmasıdır.

İntihar nörobiyolojisinin nasıl en iyi çalışılacağının basit bir cevabı yoktur. İlk çalışmaların kolinerjik belirteçleri araştırmasından beri geçen son 50 yılda önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen, intiharın altında yatan özel biyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Kolinerjik sistemin özellikle majör depresyonda etkileri araştırılmış, kolinomimetiklerin depresif semptomları artırdığı, kolinomimetiklerin antimanik etkileri olduğu gösterilmiştir (Manji ve ark 2001).

Şu ana kadar intihar nörobiyolojisini araştırma amacıyla yapılan çalışmaların çoğu tek bir biyolojik değişkenin etkilerini analiz etmişlerdir. Her ne kadar deneysel olarak bu yol en basit ve en uygulanabilir yöntem olsa da, intiharın altında yatan kompleks etyolojiyi ortaya çıkarmaya yetmemektedir. İntiharın çok etkenli yapısını ortaya çıkaracak yeni çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (Ernst ve ark 2009). Ülkemizde otopsi serilerinde yapılmış intihar nörobiyolojisine yönelik bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

İntiharı önleyebilmek için psikiyatrik hastalıkların erken tanı ve tedavisi gerekmektedir. İntihar riskinin belirlenmesi yalnızca klinik gözlemle değil, ayrıca biyokimyasal belirteçlerle ortaya konabilmelidir. Bu alanda yapılmakta olan ve sayıları her geçen gün artan çalışmalar, intihara yatkınlığın tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteçlerin olabileceğini göstermiştir (Zhang ve ark 2010).

Literatürde serotonin ve serotonin metabolitlerinin intihar ve intihar girişimlerine etkisi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. S100B proteininin intihar etyolojisindeki yeri ile ilgili çalışmalar ise son yıllarda literatürde yer almaya başlamıştır.

Serotoninin santral sinir sistemindeki önemi ve çeşitli psikiyatrik hastalıklar ile birlikte intihar riskini artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Serotonerjik aktivite azalmasının intihar riskinin artışı ve agresif davranışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cremniter 1999, Placidi 2001). Serotonin ile depresyon ve intihar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki, ilk defa 1967 yılında gösterilmiş, bugüne kadar da konu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (Shaw ve ark 1967, Pandey ve ark 1990, Mann ve ark 1992, Purselle ve Nemeroff 2003).

Serotonin yıkılım ürünü olan 5-HIAA düzeylerinin beyin omurilik sıvısında düşük bulunmasıyla intihar davranışı arasında ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda intihar girişiminde bulunan ve beyin omurilik sıvısı 5-HIAA

değeri düşük olan hastaların yaklaşık dörtte birinin hastaneden çıktıktan sonraki ilk bir yıl içinde intihar ettikleri bildirilmiştir (Uğurlu Uludüz ve Uğur 2001). İntihar girişiminde bulunan major depresif hastaların üçte ikisi, aynı psikiyatrik tanılı intihar girişiminde bulunmayanlarla karşılaştırıldığında, BOS 5-HIAA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalar major depresyon, şizofreni ve kişilik bozukluğu olan hastalarda intihar girişiminin letalitesi ve BOS 5-HIAA arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstererek bu bulguyu doğrulamıştır. Bundan başka, düşük 5-HIAA'in gelecekteki intihar girişimleri ve tamamlanmış intihar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (Nordström ve ark 1994, Mann 1998). Serotonerjik fonksiyonun üç farklı göstergesi, yani BOS 5-HIAA, fenfluramine prolaktin cevabı ve trombosit 5-HT2A reseptör bağlanması, tanıdan bağımsız olarak hastadaki intihar davranışıyla ilişkili bulunmuştur (Mann ve ark 2005). Bu biyolojik yaklaşımların hiçbirisinin psikolojik özelliklerin intihar sürecinde etkili olduğunu dışlamamakta olduğu, psikolojik, biyolojik ve sosyal sistemlerin birbiriyle etkileşim içinde olması nedeniyle, biyolojik değişkenlerin intihar davranışında tek başına etkili olduğunu kabul etmenin oldukça güç olduğu belirtilmiştir (Uğurlu Uludüz ve Uğur 2001). Ancak psikolojik özelliklerin de biyokimyasal temeli olduğu bilinmektedir. Yaptığımız çalışmanın da en önemli amaçlarından birisi, kişilerin psikolojisinde meydana gelen değişiklikler sonucu ortaya çıkan intiharlarda biyokimyasal etkenlerin etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmamız 32 intihar, 56 intihar dışı olgu üzerinde yapılmış olup, ülkemiz şartlarında otopsiden elde edilen beyin omurilik sıvısı örnekleri bakımından yeterli sayılabilir. Çalışmamızda 10-19 yaş grubunda intihar dışı, 60-69 yaş grubunda intihar olgusuna rastlanılmamıştır. Bunun nedeni, örnek toplama süresi içerisinde rastlantısal olarak bu gruplarda otopsi olgusu bulunmamasıdır. Çalışmamızda beyin omurilik sıvısı örnekleri 6 aylık dönemde alınmıştır. İleride daha uzun süre örnek toplanarak, daha fazla sayıda olguda çalışma yapılması faydalı olacaktır ve bu şekilde bazı yaş gruplarında vaka bulunmamasının önüne geçilmiş olacaktır.

Biyokimyasal parametrelerdeki sapmalar, kişide mevcut olabilecek psikiyatrik hastalık tanılarından bağımsız olabilir. Bu durum, biyokimyasal delillerin

güçlü olduğunu gösterir. Şöyle ki; intiharı gösteren biyokimyasal değişim, klinik olarak belirti vermemiş olsa bile, biyokimyasal olarak tanı konulmasını sağlayabilir. Dolayısıyla, intihar düşüncesi olan kişiler, henüz psikiyatrik olarak hastalık tanısı almamış olsa bile, biyokimyasal parametreler açısından riskli grupta değerlendirilirse, gerekli önlem ve tedaviler daha erken aşamada yapılabilecektir.

Musshoff ve ark (2004) intihar ve intihar dışı olgularda beyin omurilik sıvısında postmortem serotonin seviyelerini değerlendirmişler ve serotonin seviyelerindeki düşmenin intiharlar için önemli bir bulgu olduğu düşüncesini takibe almış ve bu konuda çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada, otopsilerden alınan BOS örneklerinde serotonin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmişlerdir (intihar: 8.55 ± 5.99 ng/ml, kontrol: 20.15 ± 13.56 ng/ml). Çalışmamızda da benzer şekilde intihar olgularında BOS serotonin seviyeleri 10.2 – 29.9 ng/ml arasında olup ortalama 19.0 ± 5.7 ng/ml bulunmuştur. Yani çalışmamızda da düşük serotonin seviyeleri tespit ve teyid edilmiş olmaktadır.

Psikotik ve duygudurum bozukluğu olan intihara eğilimli hastalarda immünolojik bozukluklar olduğu gösterilmiştir (Smith 1991, Traskman-Bendz ve ark 1992, Mendlovic ve ark 1999, Lindqvist ve ark 2008, Tonelli ve ark 2008, Lindqvist ve ark 2009). Çeşitli kan, beyin omurilik sıvısı ve beyin örneklerinden yapılan çalışmalarda şizofreni ve majör depresyonda immünolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar içerisinde periferik kanda atipik lenfosit hücreler ve T hücrelerinin sayı ve oranlarında değişiklikler yer almaktadır (Smith 1991, Kowalski ve ark 2001, Mann 2003, Kim ve ark 2006, Kim ve ark 2008, Meyer ve ark 2009). Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda mikroglial aktivite belirtisi olan bulgulara rastlandığı ileri sürülmüştür (Mikroglia hücreleri merkezi sinir sisteminde bulunan makrofajlardır. Fagositik hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde sayıları çok olmamakla beraber, hem beyaz, hem gri cevherde yer alırlar.) (Bayer ve ark 1999, Radewicz ve ark 2000, Wierzba-Bobrowicz ve ark 2004, Wierzba-Bobrowicz ve ark 2005). Nöroinflamasyonun intihar davranışını potansiyel olarak artırdığı, intihar eğilimi olan hastalarda hipokampus ve dorsal talamik nükleusta mikrogliosis olduğu bildirilmiştir (Steiner ve ark 2006, Steiner ve ark

2008). Dolayısıyla çeşitli psikiyatrik hastalıklar ve intihar davranışında immünolojik mekanizmaların yer aldığı ve sinir sisteminde bir inflamasyon ve yıkım hadisesinin oluştuğu düşüncesi ortaya çıkmıştır.

İntihar eğilimi olan kişilerde stres, psikososyal ve nörobiyolojik tetikleyiciler arasında önemli bir köprü kurar (Traskman-Bendz ve ark 1992, Mann 2003, Van Heeringen 2003, Lindqvist ve ark 2008). Stres inflamatuar cevabı tetikler ve sonuç olarak mikroglia hücreleri aktive olur (Steiner ve ark 2008, Lindqvist ve ark 2009, Westlin ve ark 2009). İnflamasyon, nörolojik hastalıklar ve kan-beyin bariyeri arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koymak için yapılan bir çalışmada, 90 intihar girişimcisinden %18'inde kan-beyin bariyerinde bozulma olduğu bildirilmiştir (Bayard-Burfield ve ark 1996).

Yapılan çalışmalar, S100B'nin kan-beyin bariyeri fonksiyonunun bozulmasında da rolü olduğunu göstermiştir. Bu bilgi S100B proteininin önemini vurgulayan önemli bir bulgudur (Kapural ve ark 2002, Kanner ve ark 2003, Marchi ve ark 2003, Marchi ve ark 2004, Vogelbaum ve ark 2005, Biberthaler ve ark 2006, Marchi ve ark 2007, Falcone ve ark 2010).

S100 protein ailesi küçük bir asidik kalsiyum-bağlayıcı proteindir ve bir alt ünitesi olan S100B santral sinir sisteminde astrositler, oligodendrositler ve ependimositler için yüksek derecede spesifiktir (Donato 2001). Son yıllarda S100B proteini çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda araştırılmaya başlanmıştır. Bazı çalışmalarda depresyon ve intihara yatkınlığın artması ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Grabe ve ark 2001, Falcone ve ark 2010). S100B santral sinir sisteminde asıl olarak astrositler tarafından üretilen ve salınan bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Hücre dışı düzeyleri düşüktür ve sinir hücreleri üzerinde trofik etkilere sahiptir (Donato 2003).

Klinik çalışmalar, beyin omurilik sıvısında ve/veya serumda artmış S100B seviyelerinin iskemik serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, depresyon,

mani ve şizofreni gibi akut ve kronik hastalıklarda hassas bir belirteç olduğunu göstermiştir (Herrmann ve ark 2000, Grabe ve ark 2001, Peskind ve ark 2001, Lara ve ark 2001, Rothermundt ve ark 2001, Schroeter ve ark 2002, Arolt ve ark 2003, Dietrich ve ark 2004). Ayrıca serum S100B seviyeleri klinikte beyin hasarında ve hipoksi/iskemide nörolojik prognozu belirlemek için kullanılır (Raabe ve ark 1999, Stroick ve ark 2006).

Uzun süreli dondurarak saklamaya karşı S100B proteininin stabilitesini koruduğu bildirilmiştir (Raabe ve ark 2003a). Çalışmamızda da BOS örnekleri alındıktan analiz edilinceye kadar -80ºC'de saklanmıştır.

Son yıllarda klinik çalışmalar yanında S100B proteini ile beyin hasarının belirlenmesi, ölüm nedenlerine göre değişimleri, intihar riski ile ilişkisi hakkında çalışmalar yapılmaktadır (Raabe ve ark 1999, Li ve ark 2006, Stroick ve ark 2006, Li ve ark 2009, Falcone ve ark 2010). Yapılan bir çalışmada depresyon ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Grabe ve ark 2001). Yine yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada serumda S100B protein seviyelerinin adolesanlarda intihar riskini artırdığı belirtilmiştir (Falcone ve ark 2010). Çalışmamızda da intihar olgularında beyin omurilik sıvısı S100B proteini değerleri 3.6 – 13.4 ng/ml arasında olup ortalama değer 9.3 ± 2.9 ng/ml, intihar dışı ölüm olgularında ise S100B proteini değerleri 1.7 – 9.9 ng/ml arasında olup ortalama değer 5.4 ± 2.0 ng/ml bulunmuştur. İntihar ve intihar dışı ölüm olgularında beyin omurilik sıvısı S100B protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, literatürde intihar riskini belirlemek için yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuş ve literatürde yer alan bilgileri teyit etmiştir.

Çalışmamızda beyin omurilik sıvısında gerek S100B proteini, gerekse serotonin değerleri ile cinsiyet, yaş grupları, postmortem interval ve ölüm nedenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Genel olarak literatürde bu tür bir ilişkinin varlığından bahsedilmese de, olgu sayılarının artırılması ve daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu ilişkinin olmadığının teyidi gerekmektedir.

Çalışmamızdaki olguların psikiyatrik hastalık öyküleri elde edilememiştir. Bu nedenle mevcut psikiyatrik hastalıklar ile beyin omurilik sıvısı S100B proteini ve serotonin değerleri arasında ilişki kurmak mümkün olmamıştır. Bundan sonra konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda, olguların hastane kayıtları elde edilerek, psikiyatrik tanıları ile ilgili tarama yapılabileceği gibi, klinikte psikiyatrik hastalık tanısı mevcut olan hastalar üzerinde de serum ya da beyin omurilik sıvısı alınarak analiz yapılması yöntemi uygulanabilir.

S100B proteinine çeşitli duygudurum bozuklukları ve şizofreniyi içine alan çeşitli nöropatolojik durumlarla ilişkisi nedeniyle artan bir ilgi sözkonusudur (Schroeter ve ark 2009a, Schroeter ve ark 2009b). Literatürde bildirilen verilere göre S100B intihar eğilimini gösterebilecek güvenilir bir biyokimyasal belirteç olarak gözükmektedir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar, bu düşünceye güç kazandırmış, bu yönde elde edilecek yeni bilgilerle beraber önemli bir değerlendirme aracı olacağını ortaya koymuştur.

Ancak intihar ve intihar dışı olgulardaki S100B proteini ve serotonin değerleri geniş bir alanda kesişme gösterdiğinden, intihar ve intihar dışı olguları sadece S100B protein ve serotonin değerlerine bakarak ayırmak mümkün değildir (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6). Bunun yerine, klinik tablo ve farklı testlerle birlikte ortak değerlendirme aşamasında kullanılmalarının faydalı olacağı düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntihar düşüncelerinin erken tanınması ve tedavi edilmesi gerektiğinden, intihar riskinin belirlenmesi için sadece klinik gözlem değil aynı zamanda biyokimyasal belirteçler gerekmektedir.

Bu çalışmada, intihar ederek öldüğü bildirilen olgularla, diğer nedenlerle ölen olgularda yapılan otopsilerden elde edilen beyin omurilik sıvılarındaki S100B ve serotonin düzeyleri karşılaştırılmış ve elde edilen veriler literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir.

Bu anlamda ülkemizdeki ilk çalışma olmasının yanısıra, aynı zamanda intihar nörobiyolojisinde rolü olduğu eskiden beri bilinen serotonin hormonu ile intihar nörobiyolojisideki etkileri yeni araştırılmaya başlanılan S100B proteininin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma özelliğini de taşımaktadır.

- Çalışmamızdan elde edilen bulgulara ve literatürde bildirilen verilere göre S100B proteini intihar eğilimini gösterebilecek güvenilir bir biyokimyasal belirteç olarak gözükmektedir.

- Çalışmamızdan elde edilen bulgular, beyin omurilik sıvısında düşük serotonin konsantrasyonlarının intiharlar için karakteristik bir özellik olduğu hipotezini desteklemektedir.

- Çalışmamızda intihar olgularında tespit edilen S100B proteini yüksekliği ve serotonin düşüklüğünün intihar riski belirlenmesinde birlikte kullanılabilecek uygun biyokimyasal belirteçler olduğu sonucuna varılmıştır.

- Çalışmamızdaki olguların psikiyatrik hastalık öyküleri elde edilememiştir. Bu nedenle mevcut psikiyatrik hastalıklar ile beyin omurilik sıvısı S100B proteini ve serotonin değerleri arasında ilişki kurmak mümkün olmamıştır. Dolayısıyla, benzer çalışmaların psikiyatrik hastalıkları olan ve olmayan kişiler üzerinde kliniklerde yapılması yararlı olacaktır.

- S100B proteini ve serotonin değerlerinin tek başlarına intihar riskini belirleyemeyeceği, klinik tablo ve farklı testlerle birlikte ortak değerlendirme aşamasında kullanılmalarının faydalı olacağı düşünülmektedir.

- Bu çalışma, intihar riski açısından S100B proteini ve serotoninin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olduğundan, elde edilen verilerin farklı toplumlarda ve yaş gruplarında geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İntiharın Biyokimyasal Belirteçleri Olarak Beyin Omurilik Sıvısında S100B Proteini ve Serotonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kamil Hakan DOĞAN

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2012

İntihar ya da tamamlanmış intihar kişinin kendi yaşamına kendi isteğiyle son vermesidir. İntihar davranışı, intihar ve intihar girişimleri için kullanılan genel bir tanımdır. Dünyada her yıl bir milyon intihar ve on milyon intihar girişimi meydana gelmektedir. Her ne kadar intihar önlenebilir bir halk sağlığı problemi olmasına rağmen, intihar riskini belirlemeye yönelik az sayıda objektif yöntem vardır.

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) santral sinir sisteminde bir nörotransmitterdir ve S100B protein beyinde fazla miktarda bulunan asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Son yıllarda pek çok fizyolojik görevi ve farklı nöropatolojik durumlarda önemi olması nedeniyle S100B proteinine ilgi artmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda postmortem S100B proteini ve serotonin düzeylerinin intihar düşüncesi ve intihar açısından belirteç olarak kullanılmasının yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmada, intihar (n = 32) ve intihar dışı (n = 56) adli tıbbi otopsi olgularından (n = 88, ölümden en fazla 24 saat geçmiş olanlar) alınan beyin omurilik sıvılarında S100B proteini ve serotonin düzeyleri araştırılmıştır. S100B proteini ve serotonin analizi için beyin omurilik sıvısı örnekleri toplanmış ve analiz edilinceye kadar -80ºC'de saklanmıştır. S100B proteini and serotonin konsantrasyonları tüm örneklerde ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile tespit edilmiştir.

Serebrospinal sıvıda S100B protein seviyeleri intihar olgularında, intihar dışı olgulara göre yüksek (sırasıyla 9.3 ± 2.9 ng/ml ve 5.4 ± 2.0 ng/ml), serotonin seviyeleri ise intihar olgularında, intihar dışı olgulara göre düşük bulunmuştur (sırasıyla 10.4 ± 4.9 ng/ml ve 19.0 ± 5.7 ng/ml) *(P<0.05)*. S100B proteini ve serotonin düzeyleri ile cinsiyet, yaş grupları, postmortem interval ve ölüm nedeni arasında korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmamız sonucunda intihar olgularında tespit edilen S100B proteini yüksekliği ve serotonin düşüklüğünün intihar riski belirlenmesinde birlikte kullanılabilecek uygun biyokimyasal belirteçler olduğu düşünülmüştür. Elde edilen verilerin farklı toplumlarda ve yaş gruplarında geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Adli tıp; intihar; postmortem biyokimya; S100B; serotonin.

7. SUMMARY

Evaluation of S100B Protein and Serotonin Levels in Cerebrospinal Fluid as Suicide Biomarkers

Suicide or suicide completion is the act of taking one's own life voluntarily, and usually intentionally. Suicidal behavior is a general term used to refer to suicide and suicide attempts. About one million suicides and ten million suicide attempts occur worldwide each year. Although suicide is a preventable public health problem, there are few objective assays for suicide risk.

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a neurotransmitter in the central nervous system and S100B protein is an acidic calcium-binding protein which is most abundantly found in the brain. In recent years, there has been a proliferation of interest in the protein S100B, its many physiological roles and its behavior in various neuropathological conditions. Previous studies have suggested the usefulness of the postmortem S100B protein and serotonin levels as markers of suicide ideation and suicide.

In this study, we investigated S100B protein and serotonin levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in medicolegal autopsy cases (n = 88, within 24 hours postmortem), including those of suicide cases (n = 32) and non-suicide cases (n = 56). For S100B protein and serotonin analysis, cerebrospinal fluid samples were collected and were stored at -80ºC. The S100B protein and serotonin concentrations were measured in all samples by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method.

The CSF S100B levels were higher in suicide group than non-suicide group (9.3 ± 2.9 ng/ml versus 5.4 ± 2.0 ng/ml), and serotonin levels were lower in suicide group than non-suicide group (10.4 ± 4.9 ng/ml versus 19.0 ± 5.7 ng/ml) *(P<0.05)*. There was no correlation between S100B protein and serotonin levels with gender, age groups, postmortem interval and cause of death.

It is concluded that both S100B protein and serotonin in cerebrospinal fluid may be used as biochemical markers for determination of suicide risk. We realize that further prospective studies are needed to assess a broad clinical applicability of these biomarkers for suicidality in different populations and age groups.

Key Words: Forensic medicine; postmortem biochemistry; S100B; serotonin; suicide.

8. KAYNAKLAR

1. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. Glia, 2001;33:131-142.

2. Ahlemeyer B, Beier H, Semkova I, Schaper L, Krieglstein J. S100B protects cultured neurons against glutamate and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HTIA receptor agonist. Brain Res, 2000;858:121-128.

3. Alexanian AR, Bamburg JR. Neuronal survival activity of s100 betabeta is enhanced by calcineurin inhibitors and reaquires activation ot NF-Kappa B. FASEB J, 1999;13:1611-1620.

4. Albert KA, Wu WCS, Nairn AC, Greengard P. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. Proc Natl Acad Sci USA, 1984;81:3622-3625.

5. Alexanian AR, Bamburg JR. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF-kappaB. FASEB J, 1999;13:1611-1620.

6. Altınyazar V. İntihar girişiminde bulunanlar arasında TP, 5-HTT, MAOA genlerinin polimorfizminin etkileri: gen-çevre etkileşiminin incelenmesi. Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2006.

7. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Biologic alterations in the brainstem of suicides. Psychiatric Clin North Am, 1997;20(3):581-593.

8. Arato M, Banki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. Biol Psychiatry, 1989;25:355-359.

9. Arcuri C, Giambanco I, Bianchi R, Donato R. Analysis of S100A1, S100B and annexins V and VI in developing and adult avian skeletal muscles. Sixth European Symposium on Calcium Binding Proteins in Normal and Transformed Cells, June 14-17 2000, Paris, France, p.5

10. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, Kirchner H, Rothermundt M. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. European Neuropsychopharmacology, 2003;13(4):235-239.

11. Atay İM. Isparta il merkezinde intihar girişimi ve ölüm düşünceleri epidemiyolojisi. Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2005.

12. Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, Van Heeringen C, Dierckx RA. Decreased frontal serotonin 5-HT2a receptor binding index in deliberate self-harm patients. Eur J Nucl Med, 2001;28:175-182.

13. Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. Brain Res, 1995;677:167-170.

14. Batıgün AD. İntihar olasılığı: yaşamı sürdürme nedenleri, umutsuzluk ve yalnızlık açısından bir inceleme. Türk Psikiyatri Dergisi, 2005;16(1):29-39.

15. Bayard-Burfield L, Alling C, Blennow K, Jonsson S, Traskman-Bendz L. Impairment of the blood-CSF barrier in suicide attempters. Eur Neuropsychopharmacol, 1996;6:195-199.

16. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. Neurosci Lett, 1999;271:126-128.

17. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. Trends Neurosci, 1997;20:84-91.

18. Bergquist J, Träskman-Bendz L, Lindstrom M, Ekman R. Suicide attempters having immunoglobuline G with affinity for dopamine in the cerebrospinal fluid. Eur Neuropsychopharmacol, 2002;12:153-158.

19. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000;1:11-21.

20. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicidal behavior prevention: WHO perspectives on research. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2005;133:8-12.

21. Bertsch T, Cassarin W. Kretechmar M, Zimmer W.,Walter S, Sommer C, Muehlhuser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Pohlmann-Eden B, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K. Protein S100B:a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. Clin Chem Lab, 2001;39:319-323.

22. Bhattacharyya A, Oppenheim RW, Prevette D, Moore BW, Brackenbury R, Ratner N. S100 is present in developing chicken neurons and schwann cells and promotes motor neuron survival in vivo. J Neurobiol, 1992;23:451-466.

23. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W. Serum S-100B concentration provides additional information fot the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock, 2006;25:446-453.

24. Böttiger BW, Mobes S, Glatzer R, Baver Grics A, Baartsch P, Motsch J, Mortin E. Astroglial protein S100 is an early and sensitivite marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. Circulation, 2001;103:2694-2698.

25. Brenneman DE, Schultzberg M, Barthfai T, Gozes I. Cytokine regulation of neuronal survival. J Neurochem, 1992;58:454-460.

26. Brewton LS, Haddad L, Azmitia EC. Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptozis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S100B. Brain Res, 2001;912:9-16.

27. Brodsky BS, Stanley B. Developmental effects on suicidal behavior: The role of abuse in childhood. Clin Neurosci Res, 2001;1:331-336.

28. Brown GW. Genetic and population perspectives on life events and depression. soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1998;33:363-372.

29. Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S100 Protein: Serum Marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. Stroke, 1997;28:1961-1965.

30. Cantor CH, Baume PJ. Access to methods of suicide: what impacts. Aust NZJ Psychiatry, 1998;31:8-14.

31. Ceccaldi B, Grohovaz F, Benfenati F, Chieregatti E, Greengard P, Valtorta F. Dephosphorylated synapsin I anchors synaptic vesicles to actin cytoskeleton: an analysis by video microscopy. J Cell Biol, 1995;128:905-912.

32. Ciccarelli R, Di Iorio P, Bruno V, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, Nicoletti F, Caciagli F. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropicglutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. Glia, 1999;27:275-281.

33. Clark DB. Serum tryptophan ratio and suicidal behavior in adolescents: a prospective study. Psychiatry Res, 2003;119(3):199-204.

34. Cremniter D, Jamain S, Kollenbach K, Alvarez JC, Lecrubier Y, Gilton A, Jullien P, Lesieur P, Bonnet F, Spreux-Varoquaux O. CSF 5-HIAA levels are lower in impulsive as compared to nonimpulsive violent suicide attempters and control subjects. Biol Psychiatry, 1999;45:1572-1579.

35. Çuhadaroğlu F, Sonuvar, B. Adolesan intiharları: risk faktörleri üzerine bir inceleme. Türk Psikiyatri Dergisi, 1992;3(3):222-226.

36. Dahl RE, Puig Antich J, Ryan ND, Nelson B, Dachille S, Cunningham SL, Trubnick L, Klepper TP. EEG sleep in adolescents with major depression: the role of suicidality and inpatient status. J Affect Disord, 1990;19(1):63-75.

37. Demirel Özsoy S, Eşel E. İntihar (özkıyım). Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2003;4:175-185.

38. Denning DG, Conwell Y, King D, Cox C. Method choice, intent, and gender in completed suicide. Suicide Life Threat Behav, 2000;30:282-288.

39. Dietrich DE, Hauser U, Peters M, Zhang Y, Wiesmann M, Hasselmann M, Rudolf S, Jungling O, Kirchner H, Munte TF, Arolt V, Emrich HM, Johannes S, Rothermundt M. Target evaluation processing and serum levels of nerve tissue protein S100B in patients with remitted major depression. Neuroscience Letters, 2004;354(1):69-73.

40. Dimopoulou I, Korfias S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas DE, Roussos C. Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death. Neurology, 2003;60:947-951.

41. Donato R. Calcium-sensitivity of brain microtubule proteins in the presence of S100 proteins. Cell Calcium, 1985:6;343-361.

42. Donato R. S100 proteins. Cell Calcium, 1986;7:123-145.

43. Donato R. Perspectives in S100 protein biology. Cell Calcium, 1991;12:713-726.

44. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. Biochim Biophys Acta, 1999;1450:191-231.

45. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biology, 2001;33:637-668.

46. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. Microsc Res Tech, 2003;60(6):540-551.

47. Donato R, Giambanco I, Aisa MC, Di Geronimo G, Ceccarelli P, Rambotti MG, Spreca A. Cardiac S100aoprotein: purification by a simple procedure and relatedimmunocytochemical and immunochemical studies. Cell Calcium, 1989;10:81-92.

48. Duman RS, Malberg J. Neural plasticity to stres and antidepressant treatment. Biol Psychiatry, 1999;46:1181-1191.

49. Ehlermann P, Remppis A, Guddat O, Weimann J, Schnabel PA, Motsch J, Heizmann CW, Katus HA. Right ventricular upregulation of the Ca2+ binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension. Biochim Biophys Acta, 2000;1500:249-255.

50. Ellison CG. Religious involvement and subjective well-being. Journal of Health and Social Behaviour, 1991;32(1):80-99.

51. Elting JW, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Smit Sibinga CT, Sulter GA, de Keyser J. Comparison of serum S100 protein levels following stroke and travmatic brain injury. J Neural Sci, 2000;181:104-110.

52. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. Prog Neurobiol, 2009;89(4):315-333.

53. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. Ann Thorac Surg, 1999;68:2196-2201.

54. Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, Janigro D. Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? PLoS One, 2010;5:e11089.

55. Fano G, Marsili V, Angelella P, Aisa MC, Giambanco I, Donato R. S100a0 protein stimulates Ca induced Ca2+ release from isolated sarcoplasmic reticulum vesicles. FEBS Lett, 1986;255:381-384.

56. Fenichel O. Nevrozların Psikoanalitik Teorisi. Tuncer S. (çev.) 1. Baskı. İzmir: Ege Üniv Tıp Fak Yay, 1974.

57. Fleischmann A, Bertolote JM, Belfer M, Beautrais A. Completed suicide and psychiatric diagnoses in young people: a critical examination of the evidence. Am J Orthopsychiatry, 2005;75:676-683.

58. Fuchs E, Czeh B, Flugge G. Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stres paradigm in tree shrews. Behav Pharmacol, 2004;15:315-325.

59. Fulle S, Pietrangelo T, Mariggio MA, Lorenzon P, Racanicchi L, Mozrzymas J, Guarnieri S, d'Annunzio G. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca^{+2} binding Protein (S100)-dependent apoptosis in rat phaeochromocytoma cells. Exp Physiol, 2000;85:243-253.

60. Garbuglia M, Verzini M, Donato R. Annexin VI binds to S100A1 and S100B and blocks the ability of S100A1 and S100B to inhibit desmin and GFAP assemblies into intermediate filaments. Cell Calcium, 1998;24:177-191.

61. Garland M, Hickey D, Corvin A, Golden J, Fitzpatrick P, Cunningham S, Walsh N. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. Br J Psychiatry, 2000;177:77-83.

62. Gazzalo D, Bruschettini M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100b protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants; correlation with the grade of hemorrage. Clin Chem, 2001;47:836-183.

63. Golomb BA. Cholesterol and violence: is there a connection? Ann Intern Med, 1998;128:478-487.

64. Goncalves DS, Lenz G, Karl J, Goncalves A, Rodnight R. Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocyte cultures. Glial Cells, 2000;11:807-809.

65. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100 beta in major depression. Neuropsychobiology, 2001;44(2):88-90.

66. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, McLeod W, Perrot LJ, White III CL, Araoz C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA, 1989;7611-7615.

67. Griffin WS, Yeralan O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR, Burnett BA, Feokistova A, Van Eldik LJ. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. J Neurochem, 1995;65:228-233.

68. Haglid KG, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielsen N. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. Brain Res, 1997;753:196-201.

69. Harpio P, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. Clin Biochem, 2004;37(7):512-518.

70. Hawton K, Van Heeringen K. Introduction. In: Hawton K, Van Heeringen K, editors. The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide, First edition, West Sussex, John Wiley& Sons Ltd., 2000, p. 1-6.

71. Heierhorst J, Mitchelhill KI, Mann RJ, Tiganis T, Czernik AJ, Greengard P, Kemp BE. Synapsins as major neuronal Ca2+/S100A1-interacting proteins. Biochem J, 1999;344:577-583.

72. Heikkinen M, Aro H, Lonnqvist J. Recent life events, social support and suicide. Acta Psychiatr Scand (Suppl), 1994;377:65-72.

73. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S100 proteins: Structure, Functions and pathology. Front Biosci, 2002;7:d1356-1368.

74. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Stroke, 2000;31(11):2670-2677.

75. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polipeptides. Cell, 1999;97:889-901.

76. Hu J, Castets F, Guevara JL, Van Eldik LJ. S100B stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. J Biol Chem, 1996;271:2543-2547.

77. Hu J, Ferreiro A, Van Eldik LJ. S100 beta induces neuronal death through nitric oxide release from astroytes. J Neurochem, 1997;69:2294-2301.

78. Hunter MJ, Chazin WJ. High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14. J Biol Chem, 1998;273:12427-12435.

79. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. J Biol Chem, 2000;275:40096-40105.

80. Ishikawa H, Nogami H, Shirasawa N. Novel clonal strains from adult rat anterior pituitary producing S100 protein. Nature, 1984;303:711-713.

81. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. J Neurol Sci, 1997;151:7-12.

82. Lindqvist D, Isaksson A, Traskman-Bendz L, Brundin L. Salivary cortisol and suicidal behavior–a follow-up study. Psychoneuroendocrinology, 2008;33:1061-1068.

83. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, Hansson O, Björkqvist M, Träskman-Bendz L, Brundin L. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. Biol Psychiatry, 2009;66:287-292.

84. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, Stevens GH, Masaryk T, Aumayr B, Vogelbaum MA, Barnett GH, Janigro D. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. Cancer, 2003;97:2806-2813.

85. Kapur S, Mieczkowski T, Mann JJ. Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempt and suicide. JAMA, 1998;268:3441-3445.

86. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, Rasmussen P, Mayberg MR, Janigro D. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. Brain Res, 2002;940:102-104.

87. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 8th ed, Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, 1998, 864-872.

88. Katarina S, Margot A, Agneta O. Sex differences in risk factors for suicide after attempted suicide. Soc Psychiatry Epidemiol, 2004;39:113-120.

89. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. Am J Psychiatry, 1999;156:837-841.

90. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. Am J Psychiatry, 2004;161(4):631-636.

91. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. Annu Rev Psychol, 1997;48:191-214.

92. Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee B. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006;30:1091-1096.

93. Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH, Lee BH. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008;32:356-361.

94. Kligman D, Marshak DR. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. Proc Natl Scad Sci USA, 1985;7136-7139.

95. Kole MH, Czeh B, Fuchs E. Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress. Hippocampus, 2004;14:742-751.

96. Kowalski J, Blada P, Kucia K, Madej A, Herman ZS. Neuroleptics normalize increased release of interleukin- 1 beta and tumor necrosis factoralpha from monocytes in schizophrenia. Schizophr Res, 2001;50:169-175.

97. Kretsinger RH. Why cells must export calcium, in: F. Bronner (Ed.), Intracellular Calcium Regulation. New York, Alan R Liss Inc, 1990.

98. Kretsinger RH, Tolbert D, Nakayama S, Pearson W. The EF-hand, homologs and analogs, in: C.W. Heiz mann (Ed.), Novel Calcium Binding Proteins. Fundamentals and Clinical Applications. New York, Springer-Verlag, 1991.

99. Kriajevska M, Tarabykina S, Bronstein I, Maitland N, Lomonosov M, Hansen K, Georgiev G, Lukanadin E. Metastasis-associated 1 (S100A4) protein modulates protein kinase C phosphorylation of the heavy chain of nonmuscle myosin. J Biol Chem, 1998;273:9852-9856.

100. Lam AG, Koppal T, Akama KT, Gou L, Craft JM, Samy B, Schavocky JP, Watterson DM, Van Eldik J. Mechanism of glial activation by S100B Involvement of the transcription factor NFkB. Neurobiol Aging, 2001;22:765-772.

101. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO. Increased serum S100b protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. Journal of Psychiatric Research, 2001;35(1):11-14.

102. Lee SC, Kim IG, Marekov LN, Okeefe EJ, Parry D, Steinert PM. The structure of human trichoyalin. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filamentassociated (crosslinking) protein. J Biol Chem, 1993;268;12164-12176.

103. Li DR, Zhu BL, Ishikawa T, Zhao D, Michiue T, Maeda H. Postmortem serum protein S100B levels with regard to the cause of death involving brain damage in medicolegal autopsy cases. Leg Med (Tokyo), 2006;8(2):71-77.

104. Li DR, Michiue T, Zhu BL, Ishikawa T, Quan L, Zhao D, Yoshida C, Chen JH, Wang Q, Komatsu A, Azuma Y, Maeda H. Evaluation of postmortem S100B levels in the cerebrospinal fluid with regard to the cause of death in medicolegal autopsy. Leg Med (Tokyo), 2009;11 Suppl 1:S273-S275.

105. Li Y, Wong J, Shang JG, Liu L, Barger SW, Jones RA, Van Eldik LJ, Mrak RE, Griffin WST, S100B increases levels of β-amyloid precursor protein and its encoding mRNA in rat neuroral cultures. J Neurochem, 1998;71:1421-1428.

106. Li Y, Barger SW, Liu L, Mrak RE, Griffin WS. S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. J Neurochem, 2000;74:143-150.

107. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med, 2001;7(5):541-547.

108. Mann JJ. The neurobiology of suicide. Nat Med, 1998;4:25-30.

109. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. Ann Intern Med, 2002;136:302-311.

110. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat Rev Neurosci, 2003;4:819-828.

111. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H. Suicide prevention strategies: a systematic review. JAMA, 2005;294:2064-2074.

112. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. Arch Gen Psychiatry, 2000;57(8):729-738.

113. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed patients. Biol Psychiatry, 1997;41:162-71.

114. Mann JJ, McBride PA, Brown P, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Mieczkowski T, Myers JE, Stanley M. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. Arch Gen Psychiatry, 1992;49:442-446.

115. Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V. The neurobiology of suicide risk. A review for the clinician. J Clin Psychiatry, 1999;60(suppl 2):7-11.

116. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, Kanner A, Ayumar B, Albensi B, Cavaglia M, Janigro D. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. Restor Neurol Neurosci, 2003;21:109-121.

117. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. Clin Chim Acta, 2004;342:1-12.

118. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, Hallene K, Diglaw T, Franic L, Najm I, Janigro D. Seizure promoting effect of blood-brain barrier disruption. Epilepsia, 2007;48:732-742.

119. Mariggio MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fano G. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. Neuroscience, 1994;60:29-35.

120. Maris RW. How Are Suicides Different? In: Maris RW, Berman AL, Maltsberger JT, Yufit RI, editors. Assessment and Prediction of Suicide. New York, Guilford Pres, 1992. pp.65-87.

121. Marsili V, Mancinelli L, Menchetti G, Fulle S, Baldoni F, Fano G. S100ab increases Ca2+ release inpurified sarcoplasmic reticulum vesicles of frog skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil, 1992;13:511-515.

122. Marusic A, Farmer A. Towards a new classification of risk factors for suicide behaviour: genetic, environmental and their interactions. Crisis, 2001;22;43-46.

123. Matsumura H, Shiba T, Inoue T, Harada S, Kai Y. A novel mode of target recognition suggested by the 2.0 A structure of holo S100B from bovine brain. Structure, 1998;6233-241.

124. Mendlovic S, Mozes E, Eilat E, Doron A, Lereya J, Zakuth V, Spirer Z. Immune activation in non-treated suicidal major depression. Immunol Lett, 1999;67:105-108.

125. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Hsiao JK, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Biol Psychiatry, 2009;66:1013-1022.

126. Millward TA, Heizmann CW, Schafer BW, Hemmings BA. Calcium regulation of Ndr protein kinasemediated by S100 calcium-binding proteins. EMBO J, 1998;17;5913-5922.

127. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S100 protein and neuron specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke, 1997;28:1959-1690.

128. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem Biophys Res Commun, 1965;19:739-744.

129. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann F, Gippner-Steppert C, Jochum M. S100b, sE-selectin and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation pilot study. World J Surg, 2001;25:539-543.

130. Musshoff F, Menting T, Madea B. Postmortem serotonin (5-HT) concentrations in the cerebrospinal fluid of medicolegal cases. Forensic Sci Int, 2004;142(2-3):211-219.

131. Nishikawa T, Lee ISM, Shiraishi N, Ishikawa T, Ohta Y, Nishikimi M. Identification of S100b protein as copper-binding protein and its suppression of copper-induced cell damage. J Biol Chem, 1997;272:23037-23041.

132. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins J Biol Chem, 1992;267:14998-15004.

133. Novitskaya V, Grigorian M, Kriajevska M, Tarabykina S, Bronstein I, Berezin V, Bock E, Lukanidin E. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. J Biol Chem, 2000;275:41278-41286.

134. Nordström P, Samuelsson M, Åsberg M, Träskman-Bendz L, Aberg-Wistedt A, Nordin C. CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. Suicide Life Threat Behav, 1994;24:1-9.

135. Odağ C. İntihar (Özkıyım) Tanım-Kuram-Sağaltım. Bornova, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1995, 1-143.

136. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. Psychiatr Clin North Am, 2000;23(1):11-25.

137. Özgüven HD, Sayıl I. Suicide attempts in Turkey: results of the WHO-EURO multicentre study on suicidal behaviour. Can J Psychiatry, 2003;48:324-329.

138. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. Biol Psychiatry, 1990;28:215-222.

139. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. Am J Psychiatry, 1995;152:850-855.

140. Pena LA, Brecher CW, Marshak DR. ß-amyloid regulates gene expression of glial trophic substance. S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. Mol Brain Res, 1995:34:118-126.

141. Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. Neurochemistry International, 2001;39(5-6):409-413.

142. Petrova T, Hu J, Van Eldik LJ. Modulation of glial activation by astrocyte-derived protein S100B: differential responses of astrocyte and microglial cultures. Brain Res, 2000;53:74-80.

143. Pfeffer CR, Klerman GL, Hurt SW, Lesser M, Peskin JR, Siefker CA. Suicidal children grow up: demographic and clinical risk factors for adolescent suicide attempts. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1991;30(4):609-616.

144. Phillips MR, Li X, Zhang Y. Suicide rates in China, 1995-1999. Lancet, 2002;359:835-840.

145. Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS. Adolescent life events as predictors of adult depression. J Affect Disorders, 2002;68:49-57.

146. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalues D, Karl J. Goncalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. FEBS Lett, 2000;486:203-207.

147. Placidi GP, Oquendo MA, Malone KM, Huang YY, Ellis SP, Mann JJ. Aggessivity, suicide attempts and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. Biol Psychiatry, 2001;50:783-791.

148. Potts BCM, Smith J, Akke M, Macke TJ, Okazaki K, Hidaka H, Case DA, Chazin WJ. The structure of calcyclin reveals a novel homodimeric fold for S100 Ca binding proteins. Nature Struct Biol, 1995;790-796.

149. Pozdnyakov N, Margulis A, Sitaramayya A. Identification of effector binding sites of S100: studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. Biochemistry, 1998;37:10701-10708.

150. Presland RB, Bassuk JA, Kimball JR, Dale BA. Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. J Invest Dermatol, 1995;104:218-222.

151. Purselle DC, Nemeroff CB. Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. Neuropsychopharmacology, 2003;28(4):613-619.

152. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. Acta Neurochir, 1998;140:787-792.

153. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. Neurosurgery, 1999;45:477-483.

154. Raabe A, Kopetsch O, Gross U, Zimmermann M, Gebhart P. Measurements of serum S-100B protein: effects of storage time and temperature on pre-analytical stability. Clin Chem Lab Med, 2003a;41(5):700-703.

155. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. Restorative Neurology and Neuroscience, 2003b;159-169.

156. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLADR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. J Neuropathol Exp Neurol, 2000;59:137-150.

157. Reiber H. Dynamics of brain derived proteins in cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta, 2001;310:175-187.

158. Rety S, Osterloh D, Arie JP, Tabaries S, Seeman J, Russo-Marie F, Gerke V, Lewit-Bentley A. Structural basis of the Ca2+-dependent association between S100 (S100A11) and its target, the N-terminal part of annexin I. Structure, 2000;8:175-184.

159. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. Journal of Affective Disorders, 2001;66(1):89-93.

160. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegenaration. Microsc Res Tech, 2003;60: 614-632.

161. Roy A. Psychiatric Emergencies. BJ Sadock, VA Sadock (eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 2031-2040.

162. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. Arch Gen Psychiatry, 1992;49:447-450.

163. Rustandi RR, Baldisseri DM, Weber DJ. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. Nat Struct Biol, 2000;7:570-574.

164. Sağınç H, Kuğu N, Akyüz G, Doğan O. Yatarak tedavi gören hastalarda intihar öyküsünün araştırılması. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2000;1:78-82.

165. Sala M, Perez J, Soloff P. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol, 2004;14:393-405.

166. Sayıl I. İntihar Davranışı: Kriz ve Krize Müdahale. Ankara Üniversitesi Psikiyatrik Kriz Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayınları, No: 6, Ankara, Damla Matbaacılık, 2000, 165-178.

167. Sayıl I, Özgüven HD. Suicide and suicide attempts in Ankara in 1998: results of the WHO/EURO multicentre study of suicidal behaviour. Crisis, 2002;23(1):11-16.

168. Schafer BW, Fritschy JM, Murmann P, Troxler H, Durussel I, Heizmann CW, Cox JA. Brain S100A5 is a novel calcium-, zinc-, and copper ion-binding protein of the EF-hand superfamily. J Biol Chem, 2000;275;30623-30630.

169. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. NeuroReport, 2002;13(13):1675-1678.

170. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia–original research and meta-analysis. Psychiatry Res, 2009a;167:66-72.

171. Schroeter ML, Steiner J. Elevated serum levels of the glial marker protein S100B are not specific for schizophrenia or mood disorders. Mol Psychiatry, 2009b;14:235-237.

172. Scotto C, Deloulme JC, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. Mol Cell Biol, 1998;18:4272-4281.

173. Selinfreud RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. Proc Natl Acad Sci USA, 1991;88:3554-3558.

174. Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S100 protein. J Neurochem, 1984;42:1536-1541.

175. Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. Br J Psychiatry, 1967;113:1407-1411.

176. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. J Neuropathol Exp Neurol, 1997;56:285-290.

177. Sher L, Mann JJ, Traskman-Bendz L, Winchel R, Huang YY, Fertuck E, Stanley BH. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. J Affect Disord, 2006;90(1):83-89.

178. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC 3rd. Suicide: A ten year retrospective review of kentucky medical examiner cases. J Forensic Sci, 2005;50(3):613-617.

179. Sisask M, Varnik A, Kolves K, Konstabel K, Wasserman D. Subjective psychological well-being (WHO-5) in assessment of the severity of suicide attempt. Nord J Psychiatry, 2008;62:431-435.

180. Smith RS. The macrophage theory of depression. Med Hypotheses, 1991;35:298-306.

181. Sorias O. Sosyal destek ve ruh sağlığı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1988;27:359-363.

182. Sorci G, Bianchi R, Giambanco I, Rambotti MG, Donato R. Replicating myoblasts and fused myotubes express the calcium-modulated proteins S100A1 and S100B. Cell Calcium, 1999;25:93-106.

183. Sorci G, Agneletti AL, Donato R. Effects of S100A1and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. Neuroscience, 2000;99;773-783.

184. Spitzer A, Bar T, Golander H. Social support: How does it realy work? J Adv Nursing, 1995;22:850-854.

185. Stack S. Suicide: a 15-year review of the sociological literature. Part II: modernization and social integration perspectives. Suicide Life Threat Behav, 2000;30:163-176.

186. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji, 2. Baskı, İstanbul, FSH Matbaacılık, 2003.

187. Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein HG, Bogerts B. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. Acta Neuropathol, 2006;112:305-316.

188. Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, Bernstein HG, Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. J Psychiatr Res, 2008;42:151-157.

189. Stravynski A, Boyer R. Loneliness in relation to suicide ideation and parasuicide: a population-wide study. Suicide Life Threat Behav Spring, 2001;31(1):32-40.

190. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici MG. Protein S-100B – a prognostic marker for cerebral damage. Curr Med Chem, 2006;13:3053-3060.

191. Suominen K, Isometsa E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lonnqvist J. Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. Am J Psychiatry, 2004;161:562-563.

192. Suzuki F, Kato K, Nakajima T. Regulation of nervous system specific S100 protein and enolase levels in adipose tissue by catecholamines. J Neurochem, 1984;42:130-134.

193. Tateishi N. Shimoda T, Yada N, Shinagama R, Kagamiishi Y. S100B: astrocyte specific protein. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2006;26(1):11-16.

194. Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. J Neuroscience Research, 2002;69:745-749.

195. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. Aust NZJ Psychiatry, 2002;36(2):173-182.

196. Treves S, Scutari E, Robert M, Groh S, Ottolia M, Prestipino G, Ronjat M, Zorzato F. Interaction of S100A1 with the Ca^{+2} release channel (ryodanine receptor) of skeletal muscle. Biochemistry, 1997;36:11496-11503.

197. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, Giegling I, Schneider B, Maurer K, Schnabel A, Möller HJ, Chen HH, Postolache TT. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. Acta Psychiatr Scand, 2008;117:198-206.

198. Traskman-Bendz L, Alling C, Oreland L, Regnell G, Vinge E, Ohman R. Prediction of suicidal behavior from biologic tests. J Clin Psychopharmacol, 1992;12:21S-26S.

199. Tsoporis JN, Marks A, Kahn HJ, Butany JW, Liu PP, O'Hanlon D, Parker TG. S100 inhibits 1-adrenergic induction of the hypertrophic phenotype in cardiac myocytes. J Biol Chem, 1997;272:31915-31921.

200. Ueda S, Leonardi ETK, Bell J, Azmitia EC. Serotoninergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. Mol Brain Res, 1995;29:365-368.

201. Uğurlu Uludüz D, Uğur M. Bir vaka dolayısıyla intiharların gözden geçirilmesi. Yeni Symposium, 2001;6(14):19-25.

202. Van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, Shooter EM, Whetsell Jr. WO. Neurotrophic activity of S100 beta in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. Brain Res, 1991;542:280-285.

203. Van Heeringen C, Audenaert K, Van de Wiele L, Verstraeten A. Cortisol in violent suicide attempters: association with monoamines and personality. J Affect Disord, 2000;60:181-189.

204. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. Can J Psychiatry, 2003;48:292-300.

205. Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. J Psychiatry Neurosci, 1995;20:271-275.

206. Vogelbaum MA, Masaryk T, Mazzone P, Mekhail T, Fazio V, McCartney S, Marchi N, Kanner A, Janigro D. S100beta as a predictor of brain metastases: brain versus cerebrovascular damage. Cancer, 2005;104:817-824.

207. Wang S, Rosengren LE, Fraunlein DM, Hamberger A, Haglid KG. Bcl-2 expression regulates cell sensitivity to S100B mediated apoptosis. Mol Brain Res, 1999;70:167-176.

208. Weber DJ, Rustandi RR, Carrier F, Zimmer DB. Interaction of dimeric S100B with the tumor suppressor protein p53: a model for Ca2+-dependent S100 target protein interactions, in: Pochet R, Donato R, Haiech J, Heizmann CW, Gerke V (Eds.), Calcium: the Molecular Basis of Calcium Action in Biology and Medicine, Dordrecht, The Netherlands, Kluwer, 2000.

209. Welch SS. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. Psychiatric Services, 2001;52:368-375.

210. Westlin S, Janelidze B, Ahren S. Interlukin-1B and self-inflicted aggressive behavior. Neurology Psychiatry and Brain Research, 2009;Supplement 1, 15-17.

211. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S100 beta show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. Brain Res, 1997;776:51-60.

212. Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Kosno-Kruszewska E, Lechowicz W, Pasennik E, Schmidt-Sidor B. Degeneration of microglial cells in frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. Folia Neuropathol, 2004;42:157-165.

213. Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lechowicz W, Stepien T, Pasennik E. Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. Folia Neuropathol, 2005;43:81-89.

214. Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca^{+2}-dependent manner. Protein Sci, 1998;7:794-798.

215. Williams JMG, Pollock LR. The psychology of suicidal behavior. In: Hawton K, van Heeringen K, editors. The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide, West Sussex, John Wiley & Sons Ltd., 2000. p.79-93.

216. Winningham-Major F, Staecker JL, Barger SW, Coats S, Van Eldik LJ. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100_ proteins that differ in the content and position of cysteine residues. J Cell Biol, 1989;109:3036-3071.

217. World Health Organization. World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. World Health Organization: Geneva, 2000.

218. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neuro behavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. Stroke, 1999;30:1190-1195.

219. Xiong ZG, O'Hanlon D, Becker LE, Roder J, MacDonald JF, Marks A. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. Exp Cell Res, 2000;257;281-289.

220. Yao J, Kitt C, Reeves RH. Chronic elevation of S100B protein does not alter APP mRNA expression of promote β-amyloid deposition in the brains of aging transgenic mice. Brain Res, 1995;702:32-36.

221. Yavuz Y, Yürümez Y, Küçüker H, Demirel R, Küçük E. İntihar sonucu meydana gelen ölümlerin incelenmesi. Genel Tıp Derg, 2006;16(4):181-185.

222. Yüksel N. İntiharın nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2001a;Ek2:5-15.

223. Yüksel N. Beyin biyokimyası ve davranış, Ruhsal Hastalıklar. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi. 2001b.

224. Zhang L, Su TP, Choi K, Maree W, Li CT, Chung MY, Chen YS, Bai YM, Chou YH, Barker JL, Barrett JE, Li XX, Li H, Benedek DM, Ursano R. P11 (S100A10) as a potential biomarker of psychiatric patients at risk of suicide. J Psychiatr Res, 2011;45(4):435-441.

225. Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calcium modulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. J Biol Chem, 1986;261:11424-11428.

226. Zimmer DB, Cornwall EH, Reynolds PD, Donald CM. S100A1 regulates neurite organization, tubulin levels, and proliferation in PC12 cells. J Biol Chem, 1998;273:4705-4711.

10. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Ankara'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Konya'da, lise öğrenimini İzmir'de tamamladı. 2000 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2002-2005 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimini tamamlayarak Adli Tıp Uzmanı oldu. Aynı anabilim dalında 2005-2007 yılları arasında Uzman Doktor, 2007 yılından itibaren Yardımcı Doçent Doktor olarak görev yaptı. Eylül 2011'de Adli Tıp Doçenti unvanı aldı. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Evlidir. Bir erkek ve bir kız çocuğu babasıdır.