

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KENDİNE ZARAR VERME VEYA ÖZKIYIM GİRİŞİMİ
NEDENİYLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
REELİN GEN POLİMORFİZMİNİN VE REELİN ENZİM
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Turgut DOLANBAY**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

Bu Tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER, Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŐECELİK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çağrı GÖKTEKİN hocalarıma İhtisasım süresince bir ekip zihniyeti ile birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline, Bugünlere gelmemi sağlayan, sonsuz emeklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili anne ve babama, tezimin yazım süresince devamlı yanımda olan sevgili eşim Serap ve oğullarım Berat ve Miraç 'a teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Özkıyım girişimi yoluyla kendine zarar verme nedeniyle acil servise başvuran hastalarda reelin gen polimorfizminin ve reelin enzim düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, intihar girişimde bulunan ardışık 86 hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu alındı. Daha sonra ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizimler araştırıldı. Reelin enzim düzeyleri ise ELISA kitleri ile çalışıldı.

Çalışmamızda özkıyım girişimde bulunan toplam 86 hastanın, 52'si kadın, 34'ü erkek olup tüm yaş gruplarının yaş ortalaması 28.14 ± 10.04 tespit edildi. Toplam 100 sağlıklı kontrol grubu alındı bunların 54'ü kadın, 46'sı erkeklerden oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaş ortalaması $32,52 \pm 13,71$ idi. Hasta grubunun %86'si ailesiyle birlikte yaşamakta olup %74,1 şehir merkezlerinde ikamet etmekteydi. İntihar girişiminde bulunan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu demografik verilerinin reelin düzeylerinin karşılaştırılması sonucu BMI ve yaşın reelin enzim düzeyi ilişkisi anlamlı ($p < 0,01$) tespit edildi. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların reelin enzim düzeyi $3038,31$ (IQR:212,46-8044,21) ng/mL iken sağlıklı kontrol hastalarında bu düzey $2271,20$ (IQR:77,67-7647,83) ng/mL idi.

Bizim yaptığımız çalışmada özkıyım hastalarına ait reelin enzim düzeyi özkıyım için anlamlı tespit edilirken ($p < 0,01$), araştırılan reelin genine ait g.504742G>A polimorfizminin aynı hasta grubunda anlamsız olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Özkıyım, reelin g.504742G gen poliformizmi, acil servis

ABSTRACT

INVESTIGATING REELIN GENE POLYMORPHISM AND REELIN ENZYME LEVEL AT PATIENTS WHO REFERENCED EMERGENCY SERVICE BECAUSE OF SUICIDE OR SELF HARM ATTEMPT

We aimed to investigate reelin gene polymorphism and reelin enzyme level at self-harm or suicide patients who have applied to the emergency department.

This work includes 86 consecutive suicide patients who applicant First University Faculty of Medicine Emergency Medicine Department and 100 Healthy control group's case. Subsequently related mutation region's primary's was designed, later searched related gen region which is designated morphism by Real Time PCR(Real Time merase Chain Reaction) method. Reelin enzyme level worked by ELISA kit.

According to our work as a total of 86 patients 52 of them were female, 36 of them were male, at the all age groups average age is detected 28.14 ± 10.04 .

Totally examined 100 healthy control group. 54 of them were female, 46 of them were male. Control groups average age was $32,52 \pm 13,71$. %86 of patient group were live with their family, %74,1 of patient group were live at town center. Reelin enzyme level comparison of demographic data of suicide patients and healthy control group, as a result BMI and age related with reelin enzyme level is significant ($p < 0,01$) detected. While suicide patient reelin enzyme level was $3038,31$ (IQR:212,46-8044,21) ng/mL, the enzyme level of healthy control group was $2271,20$ (IQR:77,67-7647,83) ng/mL.

According to our work, while reelin enzyme work which is belonging suicide patients is significant, investigated that g.504742G>A polymorphism belonging to Reelin gene is meaningless at these patients.

Keywords: Suicide, reelin g.504742G gene polymorphism, emergency service

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. İntihara etki eden faktörler	1
1.1.1. İntiharda yaş ve cinsiyet	1
1.1.2. İntiharda Medeni Durumu	2
1.1.3. İntiharda Eğitim Durumu	2
1.1.4. İntiharda Psikososyal Durum	2
1.1.5. Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü	4
1.2. İntihar Girişiminde Kullanılan Yöntemler	4
1.2.1. Zehirlenmeler	5
1.2.2. Zehirlenme Tedavisinde Temel İlkeler	6
1.2.3. Zehirlenme Tedavisi	7
1.2.3.1. Abzorbsiyonun Engellenmesi	7
1.2.3.2. Toksik Madde Atılımının Hızlandırılması	8
1.2.3.3. Antidotlar	12
1.3. Reelin Enzimi ve Reelin Geni	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
2.1. Hasta Seçimi	16
2.1. Moleküler genetik analizler	16
2.2. Elisa analizleri	17
2.3. İstatistik	18
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	25

5. KAYNAKLAR

38

6. ÖZGEÇMİŞ

52



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Psikiyatrik hastalıklarda intihar girişim sıklığının sıralanması	3
Tablo 2.	Zorlu diürezin etkili olduğu zehirlenmeler	8
Tablo 3.	Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyonla atılımı uygun olan ilaç ve zehirler	10
Tablo 4.	Tekrarlayan dozlarda verieln aktif kömür ile belirgin absorbe olan ilaçlar grubu	11
Tablo 5.	Zehirlenmelerde Kullanılan Bazı Antidotlar.	13
Tablo 6.	Toksik Sendromlar	14
Tablo 7.	Primerlerin dizileri, bölge ve fragment boyutları ve bağlanma sıcaklığı	17
Tablo 8.	İntihar Eden Hastaların Sosyodemografik Yapıları	19
Tablo 9.	İntihar Girişiminde Bulunan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Reelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	20
Tablo 10.	İntihar girişiminde bulunan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu reelin düzeylerinin karşılaştırılması	21
Tablo 11.	Çalışma gruplarının sigara içimi ile alkol alım oranları	23
Tablo 12.	Hastaların psikiyatrik hastalık tanıları	23
Tablo 13.	Psikiyatrik hastalık tanısı olanlar ile olmayanların reelin enzim düzeyleri	23
Tablo 14.	Reelin gen polimorfizmin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Reelin etki mekanizmaları ve fonksiyonları	15
Şekil 2. İntihar Eden Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Reelin Enzim Düzeyleri	20
Şekil 3. Cinsiyete göre reelin enzim düzeyleri.	21
Şekil 4. Yaş ile reelin enzim düzeyleri	22
Şekil 5. BMI ile reelin enzim düzeyleri	22



KISALTMALAR LİSTESİ

ADARB1	: Adenosine deaminase, RNA specific B1
ApoER2	: Apolipoprotein E reseptör 2
BDNF	: Brain derived neurotrophic factor
CLOCK	: Circadian locomotor output cycles kaput
CREB1	: cAMP responsive element binding protein 1
DİE	: Devlet İstatistik Enstitüsü
DM	: Diabetes mellitus,
HTR2C	: 5-hydroxytryptamine receptor 2C
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği,
MAPK1	: Mitogen-Activated Protein Kinase 1
NaHCO3	: Sodyum bikarbonat
RCC	: Renal hücreli kanser
SF	: Serum fizyolojik
SKA-2	: Spindle and kinetochore associated complex subunit 2
TIMELESS	: Timeless circadian clock
TPH2	: Tryptophan hydroxylase 2
UZAM	: Ulusal Zehir Danışma Merkezi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Özkıyım, ölüm amaçlı kişinin kendi kendine zarar vermesi olup, acil servis ve yoğun bakımlarda sıklıkla karşılaşılan durumlardandır (1). İntihar bir insanın her türlü moral değerleri ve dini bilgileri aşır yaşam ile ölüm arasında seçim yapma ihtiyacı duyup, ölümü tercih ederek kendine zarar vermesi olarak da tanımlanır (1-4). Dünya genelinde her yıl bir milyondan fazla kişi intihar girişiminde bulunmaktadır. Dünya genelindeki toplam ölüm oranlarının %1-2'si intihar vakaları oluşturmaktadır (5) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre gelişmiş ülkelerde ölümlerin en önemli on nedeninden biri öz kıyım sonucu ölüm olup; dünya genelinde her 40 saniyede bir öz kıyım nedeni ölüm meydana gelmektedir (6). WHO tarafından gerçekleştirilen ve ülkemizi de kapsayan çok merkezli bir araştırmada öz kıyım girişiminde bulunan bireylerin çoğunlukla stresli yaşam koşulları altında olan, genç ve ekonomik olarak bağımsızlığını kazanmamış kadınlar tarafından oluşturulduğu gösterilmiştir (7). Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) verilerine göre ülkemizde intihar vakalarında yavaş bir artış gradyenti izlenmektedir (8). Özkıyım, sadece ruh sağlığı ile ilgili değil aynı zamanda ekonomik, kültürel ve toplumsal faktörlerin de şekillendirdiği patolojidir (9).

1.1. İntihara etki eden faktörler

Özkıyım davranışının temelinde biyolojik faktörler, psikolojik bozukluklar, ailede özkıyım öyküsünün olması, genetik yatkınlık, psikososyal yaşam olayları gibi birçok faktörün rol aldığı tanımlanmıştır (10). İntihar girişimde bulunan kişiler gerçekten ölmek amacıyla eylemi gerçekleştirdiği gibi, bu davranışında çaresizliğini ve umutsuzluğunu dışı vurabilmek, yardım isteyebilmek, ilgi görmek veya diğer bazı sekonder kazançlar elde etmek amacıyla gerçekleştirmiş olabilir (11, 12). İntihara etki eden faktörler içerisinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, psikososyal durum ve genetik yatkınlık başlıcalarıdır (13-20).

1.1.1. İntiharda yaş ve cinsiyet

İntihar girişiminde yaşın ve cinsiyetin önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmaların çoğunluğunda özkıyım girişimlerinin kadınlarda daha fazla iken erkeklerde daha ciddi olduğunu bildirmektedir (13, 14).

Türkiye’de intihar edenlerin 15 – 34 yaş grubunda yoğunlaştığı ve kadınların erkeklere oranla daha genç yaşta olduğu gözlenmektedir. İntihar eden erkeklerin yarısından fazlası 35 yaşından, kadınların ise yarısından fazlası 25 yaşından daha küçüktür (15).

Ülkemizde en yüksek yaşa özel intihar ölüm hızının 2013 yılı için erkeklerde en sık 85 ve üzeri yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 15-19 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. 2014 yılı için erkeklerde en sık 80-84 yaş grubunda, kadınlarda ise en sık 15-19 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir (13, 15).

1.1.2. İntiharda Medeni Durumu

Ülkemizde intihar eden kişilerin %48,8’i “evli”, %38,4’ü “hiç evlenmemiş”, %5,6’sı ise “boşanmış” kişilerden oluşmaktadır (16). İntihar eden kişilerin medeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, erkeklerde en fazla “evli” olanların intihar ettiği görülürken, kadınlarda “evli” olanların yanında “hiç evlenmemiş” olanların da intiharlar oranları yüksek olduğu görülmüştür (16). Buna göre intihar vakalarında %50’den fazlası bekar, boşanmış, yada eşi vefat etmiş kişilerde daha sık tespit edilmiştir (16).

1.1.3. İntiharda Eğitim Durumu

Ülkemizde 2014 yılında intihar edenlerin %22,5’i ilkokul, %19,9’u lise, %10,6’sı ise okuryazar olup bir okul bitirmeyen kişilerden oluştuğu tespit edilmiştir. İntihar sıklığı genel olarak ilköğretim veya lise mezunu olanlarda daha sık tespit edilmiş olup düşük eğitim düzeyi özkayım girişimi açısından risk oluşturmaktadır (16).

1.1.4. İntiharda Psikososyal Durum

İntihar eşiğinde olan kişilerin büyük bir kısmı düşüncelerini ve niyetlerini başka kişilerle paylaşma davranışını göstermeye eğilimlidirler. Bu paylaşımlar; ölmeyi istediğini bildirmek, kendini değersiz hissettiği yönünde işaretler veren ifadeler kullanırlar (2, 17). Bunlar intihar edecek kişinin birer yardım talebi olup göz ardı edilmemelidir. Kişilerin intiharın hemen öncesinde düşünceleri ve hareketleri kısıtlanmış olup, devamlı intihar hakkında düşünürler ve sorunun diğer çözüm yöntemlerini algılayamazlar (17).

Schneidman İntihar edecek olan hastalarda on önemli karakteristik belirtiyi tespit etmiş olup bu karakteristik belirtilerin iyi tanınması üzerinde durmaktadır. Bu on önemli karakteristik belirtiyi şöyle sıralaştır (4).

- a- Öz kırım amacıyla bir çözüm arayışı vardır.
- b- Asıl amaç şuur durumunun geçici olarak ortadan kaldırılmasıdır.
- c- Stimulus kontrol edilmeyen bir psikolojik ağrı haline gelir.
- d- Stressor olay ise psikolojik istek ve arzuların sebep olduğu hayalkırıklığı halleridir.
- e- Emosyonel olarak umutsuzluk ve yardımsızlık hali bulunmaktadır.
- f- Göreceli olarak tezat duygular (aşk, nefret) bulunmaktadır.
- g- İdrak alanında aşırı bir daralma meydana gelir.
- h- Hareket olarak ileri derecede bir koruyucu tavır gözlenir.
- i- Kişilerarası ilişkilerde azalma meydana gelir.
- j- Öz kırımda bulunmak isteyen veya teşebbüsde bulunanda hayat boyu bir ısrarcılık hali gözlenir (4).

Amacına ulaşan intihar girişiminde bulunan kişilerin yaklaşık %95'inde bir psikiyatrik hastalık öyküsü olup, bazı psikiyatrik tanı gruplarında sıklıktaki artış dikkati çekmektedir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Psikiyatrik hastalıklarda intihar girişim sıklığının sıralanması

Geçmişte intihar girişimi olması
Anoreksia nevroza
Majör depresyon
Duygu durum bozuklukları
Reaktif psikoz varlığı
Bipolar bozukluk
Distimi
Şizofreni
Anksiyete bozukluğu
Kişilik bozukluğu
Madde bağımlılığının bulunması

1.1.5. Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü

İntihar davranışında birden fazla genin birbiriyle etkileşimi ve/veya çevre faktörlerinin de olaya katılmasıyla multifaktöriyel etkenler rol oynamaktadır. Araştırmaların sonuçları intihar davranışı üzerinde genetik faktörlerin rolünün, diğer ruhsal hastalıklar ve psikolojik stres faktörlerinden bağımsız olarak %30-50 oranında olduğunu göstermektedir (18-20). Yani bazı bireylerin yapısal olarak intihar davranışına daha yatkın oldukları ve bu yatkınlığın dürtüsellik, agresyon gibi kalıtsal geçişi olabilen kişilik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu yapısal yatkınlığın nedenlerini oluşturan genetik faktörler tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte farklı gen polimorfizmlerinin öz kıyım davranışında bulunan hastalarda pozitif olduğu tespit edilmiştir (21). Birinci derecede yakınları tamamlanmış intiharda bulunanlarla kontroller karşılaştırıldığında intihar veya intihar girişimi için dört kat artmış risk tespit edilmiştir. Bu aile çalışmalarında eş zamanlı intihar eş zamanlı duygu durum bozuklukları ile açıklanamamıştır (22) (Mitogen-Activated Protein Kinase 1) MAPK1 geni, (cAMP responsive element binding protein 1) CREB1 geni, (tryptophan hydroxylase 2) TPH2 geni, (brain derived neurotrophic factor) BDNF geni, (Adenosine deaminase, RNA specific B1) ADARB1 geni, (5-hydroxytryptamine receptor 2C) HTR2C geni, (circadian locomotor output cycles kaput) CLOCK geni, (timeless circadian clock)TIMELESS geni ve (spindle and kinetochore associated complex subunit 2) SKA-2 geni çeşitli polimorfizmleri özkıyımla ilişkili bulunmuştur (23-27).

1.2. İntihar Girişiminde Kullanılan Yöntemler

Ölümlle sonuçlanan intiharların çoğunda hastaların özgeçmişinde intihar girişimi mevcut olup ve tekrarlayan girişimlerle en sık ilk üç ay içinde karşılaşılır (28). WHO intiharı, intihar eylemi ve intihar girişimi olarak iki grupta incelemekte olup; İntihar eylemini; bireyin bilinçli olarak ve kendi isteği ile yaşamına son vermesi olarak, intihar girişimini ise; bireyin kendisini yok etmek, zarar vermek, zehirlenmek amacıyla gerçekleştirdiği intihara yönelik ölümcül olmayan tüm istemli girişimler olarak iki gruba ayırmıştır (28, 29). Öz kıyım girişimleri şiddet içeren ve şiddet içermeyen olarak iki gruba ayrılmış; ası, yüksekten atlama, kendini yakma, kesici alet ve ateşli silah kullanımı şiddet içeren yöntemler arasında iken; ilaç alarak

zehirlenme ve gazla yapılan girişimler ise şiddet içermeyen yöntemler sınıfında değerlendirilmiştir. Yaşı büyük ve erkek cinsiyetin daha çok şiddet içeren yöntemleri tercih ettiği görülmüştür(30). Kişinin özkıyım yöntem seçiminde fiziki koşullar, kişinin şiddet eğilimi ve ölüm fikrinin ciddiyeti gibi çeşitli etkenler önemli rol oynamaktadır (31). Kişiye zarar verici yöntemler, özkıyım girişimcilerinin kullandıkları yöntemlerden farklıdır (32). En sık seçilen özkıyım girişim yöntemi ilaç alımı ile zehirlenme (%72) iken ölüm ile sonuçlanan özkıyım girişimleri en sık ateşli silahlar (%70) ile olmaktadır (33).

1.2.1. Zehirlenmeler

Herhangi bir kimyasal, fiziksel veya organik madde oral yolla, inhalasyon yoluyla, deriden temas yoluyla veya enjeksiyon yoluyla vücuda alındığında; kimyasal etkileri ile vücuda zarar verebiliyor, organ ve dokuların fonksiyonlarını bozabiliyorsa, hatta ölüme neden olabiliyorsa bu maddeye zehir yada toksin, olaya ise zehirlenme adı verilir (34-36).

Zehirlenmeler çok eski çağlardan beri insan sağlığını olumsuz etkileyen önemli sorunlardan biri olmuştur (36-38). Zehirlenmelerde genel olarak hayatın ilk yıllarında ebeveynlerin vermiş olduğu ilaçlar, 2-3 yaşlarında ev temizleme maddeleri, 3-5 yaşlarında ise evde bulunan ilaçlarla olduğu bildirilmiştir. Daha ileri yaşlarda ise intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri daha sık görülmektedir (38).

Amerika Birleşik Devleti'nde her yıl yaklaşık 5 milyondan fazla kişinin zehirlenme vakasıyla karşı karşıya kaldığı tahmin edilmektedir. Bunların ortalama %20-25'i bir sağlık kuruluşuna başvurmakta ve tedavi edilmekte, % 6'sı ise bir üst basamak hastanelere sevk edilmektedir. Hastaneye sevk edilen vakaların yarısı Yoğun Bakım Ünitesin'de (YBÜ) tedavi görmektedir. Sonuçta tüm zehirlenme vakalarında yaklaşık olarak % 3'ünün tedavisi YBÜ'lerde yapılmaktadır (39). Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin 2008 yılı çalışma raporu verilerine göre zehirlenme vaka başvuru sayısı ülkemizde 77.988 olarak bildirilmiştir. Bu vakaların % 2.93'ü intihar (kasti), % 23.51'i kaza, % 0.04'ü iatrojenik, % 1.89'u çevresel, % 0.54'ü yanlış kullanım, % 1.97'si bağımlılık, % 0.27'si advers etki, % 57.37 besin zehirlenmeleri, % 11.51'i ise diğer ve bilinmeyen nedenlere bağlı zehirlenmeler olduğu bildirilmiştir (40). Zehirlenme olgularının prevalansıya ilgili Türkiye'nin tamamını

kapsamamakla birlikte bazı bölgesel çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, acil servise gelen hasta başvurularının toplamda % 0.7-5'ini zehirlenme vakalarının oluşturduğu rapor edilmiştir (41-43).

1.2.2. Zehirlenme Tedavisinde Temel İlkeler

Zehirlenme şikayetleriyle acil servislere başvuran hastaların değerlendirilmesi ve ilk müdahalesi acil servislerde yapılmaktadır (44). Ayrıntılı anemnez alınıp, fiziki muayene yapılmalı ve uygun laboratuvar testleri istenmelidir. Zehirlenmiş tüm hastalar için, Zehir Danışma Merkezi aranıp hasta kaydı oluşturulduktan sonra Zehir Danışma Merkezi'nin tedavi ve takip önerileri dikkate alınmalıdır (45). Hastanın kıyafetleri ve cepleri uyuşturucu madde, ilaç veya boş ilaç kutuları açısından incelenip, ayrıntılı olarak kayıt altına alınmalıdır (46). Hastanın ilk muayenesi stabil iken stabil durumunun hızla değişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar acil serviste monitörizasyon imkânları olan, gerektiğinde hızla müdahale edilebilen, sürekli doktor ve sağlık çalışanı kontrolü altında olan bölümlerde müşahade altına alınmalıdır (47).

Zehirlenme şüphesi ile acil servise başvuran hastaların hızlı ve uygun bir şekilde tanısı konup, tedavi edilmelidir. Öncelikle hava yolu açıklığı, solunum, dolaşım kontrolü yapılmalı bu basamaklardaki saptanan patolojiler hızlı değerlendirilmeli ve hayati problemler giderilmelidir. Sonrasında hastanın vital bulguları ölçülmeli ve takip edilmeli, oksijen (O₂) saturasyonu izlenmeli ve acilen kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Hastalara gerekli sıvı ve tedavi amaçlı ilaç ihtiyaçları için geniş damar yolları açılmalı ve periferik dolaşım değerlendirilmelidir. Eğer zehirlenmeye sebep olan ajanı bilmiyorsak ve hastada şuur bulanıklığı da gözlenmişse; oksijen, dekstroz, naloksan ve tiamini içeren bir tedavi uygulanmalıdır (39, 47, 48). Bu protokol erişkinler için; oksijen nasal başlanmalı, dekstroz (50 gr i.v), naloksan (0.1-2.0 mg i.v) ve tiamin (100 mg i.v) şekilde verilebilir (45, 48). Şuur bulanıklığı olan hastalarda komaya neden olan en önemli dört tablo olarak suçlanan hipoksi, opioid zehirlenmesi, hipoglisemi ve alkol toksisitesi bu tedavi şeması aracılığıyla etkin bir şekilde tedavi edilmiş olur. Bu tedavi şeması özellikle opioid ve alkol kullanımlarından dolayı zehirlenmelerin sık karşılaşıldığı bölgelerden gelen vakalar için ilk uygulanması gerekli bir durum olarak düşünülür. Opioid

zehirlenmesi sonucu solunum depresyonu gelişen hastalarda naloksan uygulanması ile entübasyon endikasyonu akut olarak ortadan kalkabilir. Ama sonrasında naloksanın yarı ömrünün daha az olması nedeniyle tekrar solunum depresyonu gelişebileceği için dikkatli takip edilmelidir (44).

1.2.3. Zehirlenme Tedavisi

Hastanın ilk değerlendirmesi ve uygun stabilizasyon işlemleri yapıldıktan sonra zehirli ajanın vücuttan uzaklaştırılması için en etkin dekontaminasyon yöntemi yapılmalıdır. Bu amaçla absorpsiyonun engellenmesi, toksik madde atılımının artması amacıyla tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

1.2.3.1. Abzorbsiyonun Engellenmesi

a) Deri Yoluyla Kontaminasyon

Deri yoluyla kontaminasyon durumunda, öncelikle müdahale ekibinin eldiven, önlük, gözlük gibi koruyucu ekipmanlar kullanılmalı ve müdahale esnasında hastanın kontamine kıyafetleri çıkarıldıktan sonra vücudun etkilenmiş bölgeleri bol su ve sabun ile yıkanmalıdır.

b) Göz Kontaminasyonu

Göz kontaminasyonu durumlarında, irrigasyon işlemi için serum fizyolojik (SF) tercih edilmelidir. Her iki göz için 1-2 litre SF uygulanmalıdır.

c) İnhalasyon Yolu İle Kontaminasyon

İnhalasyon yolu ile zehirlenmede ise dekontaminasyon işlemi, hastanın zehirli ortamdan uzaklaştırılması ve acil serviste O2 verme şeklinde yapılmalıdır.

d) Gastrointestinal Kontaminasyon

Oral olarak zehirli madde alımlarında uygun olan gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (kusturma, gastrik lavaj, aktif kömür, tüm barsak yıkanması) uygulanmalıdır (46).

Gastrik Lavaj

Zehir ağız yoluyla alındıktan sonra ilk 1 saatte, etkenin zehirlenme gücü yüksekse, alınan miktarı toksikse mide yıkaması yapılabilir. Enterik kaplı, sürekli salınan ya da mide boşalmasını geciktiren ilaç alımında ise daha geç dönemde de mide yıkanabilir veya yıkama tekrarlanabilir (49). Mide yıkaması temel olarak hasta

sol yan dekübit pozisyondayken erişkinde 36-44 french, çocuklarda 22-24 french tüple yapılmalıdır (50).

Aktif Kömür

Aktif kömür birçok organik maddelerin yüksek ısıda aktive edici ajanlarla absorpsiyon kapasitesinin artırılması sonucu oluşan bir antidottur (44). Kokusuz, tatsız bir toz olup gastrointestinal sistemde toksine bağlanır ve toksik ajanın absorpsiyonunu önler. Entübasyon ihtiyacı gelişebilecek hastalarda aktif kömür nazogastrik tüpten verilmelidir. Başlangıç dozu yetişkinlerde oral 50-100 gr, çocuklarda oral 1-2 g/kg'dır olarak uygulanır (47). Aktif kömürün göreceli tek kontrendikasyonu kostik alımlardır. En sık görülen yan etkisi ise kabızlıktır (51).

Tüm Bağırsak İrrigasyonu

Yüksek derecede toksik madde almış hastalarda, lityum veya demir gibi ağır metallerin alındığı erken dönemde kullanılabilir. Bir nazogastrik (NG) tüp yardımıyla uygulanır ve solüsyon sürekli infüzyon şeklinde, 1-2 L/saat hızında gaita berraklaşana kadar verilir (45).

1.2.3.2 Toksik Madde Atılımının Hızlandırılması

a) Zorlu Diürez

Böbrekler aracılığıyla vücuttan atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastaların idrar çıkarması artırılarak toksinin atılımının hızlandırılması işlemidir. Bu işleme zorlu diürez denir. Bunun için normalde 0,5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarı 3-8 ml/kg/saate çıkarılır (52). Bunun için böbrek fonksiyonları yeterli olmalı ve kalp yetmezliği olmamalıdır. Tedavinin etkili olabilmesi için toksik maddenin proteinlere az oranda bağlanması, metabolizmasının düşük olması ve böbrekten atılım miktarının yüksek olması gereklidir. Bu yöntemle 80 ml/kg/saat (3000 ml/m²/gün) izotonik veya hipotonik sıvı kullanılır. Zorlu diürez işeminin etkili olduğu toksik maddeler Tablo 2'de gösterilmiştir (53).

Tablo 2. Zorlu diürezin etkili olduğu zehirlenmeler

Alkali	Bromür	Lityum	Ranitidin
Atropin	Digoksin	Metildopa	Prokainamid
Arsenik	Etosüksimid	Parakuat	Kaptopril
A.falloides	İndometazin	Primidon	Terbutalin

b) Kan Değişimi

Plazma proteinlerine bağlanan, ancak dokulara bağlanmayan toksik maddeler için kullanılması uygun bir yöntemdir. Transplental geçen ilaçlar (diazepam, magnezyum), kloramfenikol, asetaminofen, warfarin, izoniazid, fenotiazin, propoksifen, mantar, methemoglobinemi, difenhidramin ve borik asit zehirlenmelerinde yenidoğanda ve süt çocukluğunun ilk dönemlerinde uygulanan bir yöntemdir (53).

c) İdrarın Asifikasyonu Veya Alkalizasyonu

İdrar alkalizasyonu, bazı ilaç alımlarından sonra ilaç toksininin (salisilat, klorpropamid, fenobarbital, klorofenoksoherbisidler) atılımının hızlanması idrar pH'nın alkaliye çevrilmesi ile olur. Genellikle sodyum bikarbonatın (NaHCO_3) 1-2 mEq/kg İV bolus veya 1 saatte 3-4 mEq/kg İV infüzyon yoluyla verilmesiyle gerçekleşir. İdrar pH'ı (potansiyel hidrojen) 7.5-8.5 arasında takip edilmelidir (54). Serum pH'ının 7.50-7.55 düzeyinin üzerine çıkmamasına dikkat edilmelidir. Hipokalemisi olan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda idrarın alkalize edilmesi kontrendikedir.

d) Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon

Hemodiyaliz, genellikle hayatı tehdit eden etme olasılığı olan ve özel toksinlerin maruziyetinde uygulanır. Bu uygulamayla hastada barsaktan absorbe edilmiş, aktif kömüre bağlanamayan maddeler atılır ve aktif toksik metabolitlerin ortadan kaldırılması sağlanır (55). Bir ilacın serbest fraksiyonuna ait konsantrasyonu ne kadar yüksek ve vücutta dağılım hacmi ne kadar düşük ise, o ilacın hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilme yeteneği o kadar yüksektir. Suda çözünebilen, hemodiyaliz membranlarından hızla geçebilen, düşük molekül ağırlıklı ilaçlarla zehirlenmelerde ilk tedavi seçeneğidir. Hemoperfüzyon işlemi ise kanın karbon, aktif kömür içeren bir kartuştan geçirilme işlemidir. Proteine yüksek oranda bağlanan ve yağda çözünen ilaçlar bu kartuştaki kömür veya reçinede adhezyona uğrarlar ve böylece hemoperfüzyon işlemi ile daha kolay uzaklaştırılırlar (56). Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyonla atılımı uygun olan ilaç ve zehirler Tablo 3 de sıralanmıştır.

Tablo 3. Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyonla atılımı uygun olan ilaç ve zehirler (1)

Hemoperfüzyon	Hemodiyaliz
✓ Digoksin	✓ Etilen Glikol
✓ Metoprolol	✓ Propilen Glikol.
✓ Kinidin	✓ Aseton
✓ Karbamazepin	✓ Etenol
✓ Simetidin	✓ Metenol
✓ Paraquat	✓ Asetaminofen
✓ Amanitin	✓ Lityum
✓ Paration	✓ Teofilin
✓ Fenobarbital	✓ Anilin
✓ Tiopental	✓ Aminofilin
✓ Karbromal	✓ Salisilat
✓ Teofilin	✓ Kolşisin
✓ Amobarbital	✓ Asiklovir
✓ Butabarbital	✓ Zidovudin
✓ Dikuat	✓ Amoksisilin
✓ Dimetoat	✓ Penisilin
✓ Klorokin	✓ Amikasin
✓ Prometazin	✓ Neomisin
✓ Asetaminofen	✓ Barbiturat
✓ Aminofilin	✓ Valproik Asit
✓ Klindamisin	✓ Karbamazepin
✓ Dapsongentamisin	✓ Atenenol
✓ İzonyazid	✓ Kaptopril
✓ Asetaminofen	✓ Metildopa
✓ Metilsalisilat	✓ Propranalol
✓ Diltiazem	✓ Etambutol
✓ Promazin	✓ İzoniazid
	✓ Gentamisin
	✓ Foskarnet
	✓ Siprofloksasin

e) Tekrarlayan Dozlarda Aktif Kömür

Tekrarlayan dozlarda verilen aktif kömür (4 saatte bir 0,5-1 gr/kg) enterohepatik dolaşıma girebilen, dağılım volümü küçük olan toksik maddelerin absorpsiyonu engellemek için kullanılır (57). Tekrarlayan dozlarda verilen aktif kömür ile belirgin absorbe olan ilaçlar Tablo 4 de verilmiştir (58).

Tablo 4. Tekrarlayan dozlarda verieln aktif kömür ile belirgin absorbe olan ilaçlar grubu (58).

-
- Benzodiazepinler
 - Barbitüratlar
 - Antikonvülzanlar
 - Teofilin
 - Antidepresanlar
 - Dapson
 - Digoksin
 - Digitoksin
 - Salisilatlar ve parasetamol orta derecede absorbe olur
-

f) Plazmaferez

Bu yöntem; kan selüloz asetat yapısında bir elyaf süzgeçle vücut dışında plazma ve şekilli elemanlara ayrıştırılır, daha sonra plazma adsorban bir sütundan geçirilir ve toksik madde uzaklaştırılır. Sonra tekrar şekilli elemanlarla birleştirilerek hastaya geri verilir (59, 60). Plazmaferez yöntemi hemodiyaliz yöntemine benzeyen, antikoagulasyona ve belli bir kan akım hızına ihtiyaç duyan; immün komplekslerin, proteine bağlı toksinlerin, otoantikörlerin, yüksek molekül ağırlıklı solüt maddelerin eliminasyonunu sağlayan bir tekniktir (61). Plazmaferez ile elimine edilebileceği bildirilen maddeler; vinkristin, inorganik civa, tiroksin mantar toksinleri, teofilin, anti-timosit globulin, digoxin-antikör kompleksi, difenilhidantoin, dapson, propoksifen ve karbamazepindir (62).

g) İntra Venöz Lipit İnfüzyonu

Lipid infüzyonu ile ilgili çalışmalar, bupivakain toksisitesi sırasında kullanımının aritmiyi artırıp artırmadığını test eden deneyler esnasında tesadüfen gözlem üzerine başlamıştır (63). Bupivakainin Karnitin eksikliği olan bir hastada kardiyak aritmilere karşı aşırı duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (63). Dolayısıyla bupivakain toksisitesi karnitin metabolizması ile ilişkili olabilir. Karnitin, lizin ve metionin aminoasitlerinden böbrek ve karaciğerde sentezlenen, normal aerobik koşullar altında kardiyak enerji ihtiyacının büyük kısmının sağlayan yağ asitlerinin mitokondriaya taşıyan biyokimyasal yolların temel bir komponentidir (64). Lokal

anesteziklerin toksisiteleri durumunda konvansiyonel resüsitasyon uygulamalarının yanında intralipid kullanımı etkili ve yeni bir tedavi seçeneğidir (65).

h)Prometeus (Karaciğer Diyalizi)

Karaciğer yetmezliği bilirubin yüksekliği, koagülopati, ensefalopati, bağışıklık siseminin zayıflamasına neden olan bir ağır bir durumdur (66). Günümüzde karaciğer yetmezliği karaciğer nakli dışında yaygın olarak kullanılan iki sistem ön plana çıkmıştır. Bunlar; ekstrakorporeal albümin diyalizi (MARS: Molekül abzorbe edici resirkülasyon sistemi “Molecular Absorbent Recirculating System”) ve plazmadan direk emilim yoluyla doğrudan adsorpsiyon (FPSA: fraksiyone plazma separasyon ve adsorbsiyonu “fractioned plasma separation and adsorbition”) yöntemleridir (67). Bu sistemlerin, amonyak, safra asidi ve albümine bağlanan toksinleri de elimine edebildikleri ve böylece karaciğerin kendisini yenileme yeteneğini geri kazanabilmesi için zaman kazandırdıkları; karaciğer nakli içinde süre kazandırdığı bildirilmiştir (68). Böylece, öncelikli olarak üç avantaj sağlanabilmektedir:

- a. Karaciğer nakli için uygun verici bulunana kadar ek zaman kazanma
- b. Karaciğer nakli öncesi hastanın genel durumunu düzelterek ameliyat riskini azaltma
- c. Hiç karaciğer nakline gerek bırakmayacak şekilde karaciğerin spontan rejenerasyonu sağlamak (69). Karaciğer yetersizliğinde uygulanan karaciğer diyalizi paretamol ve mantar zehirlenmelerinde uygulanabilir (70).

1.2.3.3. Antidotlar

Zehirlenme tedavisinde kullanılmakta olan antidotlar, uygun endikasyonda ve uygun zamanda kullanıldıklarında hayat kurtarıcı olabilmektedirler (38, 71). Zehirlenmelerde kullanılan bazı antidotlar Tablo 5 de verilmiştir (72).

Tablo 5. Zehirlenmelerde Kullanılan Bazı Antidotlar (72).

Antidot	Zehirlenme
Flumazenil	Benzodiazepinler
Nalokson	Opioidler
N-Asetilsistein	Parasetamol
Atropin	Organofosforlu Ve Karbamatlı İnsektisitler
Pralidoksim	Organik Fosforlu İnsektisitler
Etanol	Etilen Glikol, Metanol
Glukagon	Beta Bloker, Kalsiyum Kanal Blokerleri
Metilen Mavisi	Methemoglobinemi
Dimerkaprol	Arsenik, Civa, Altın, Bakır
Fizostigmin	Atropin, Trisiklik Antidepresanlar
Penisilamin	Bakır, Altın, Kurşun
Sodyum Klorür	Brom, Lityum
Desferoksamin	Demir
Potasyum Klorür	Dijital Glikozidleri
%100'lük O ₂	Co
Protamin Sülfat	Heparin
K Vitamini	Oral Antikoagülanlar
Amilnitrit	Siyanür
Diazepam	Klorokin
Askorbikasit	Organik Peroksitler
Benzilpenisilin	Amanitin
Pentetik Asit	Radyoaktif Metaller
Prusya Mavisi	Talyum
Prenalterol	Beta Blokerler
Sodyum Nitroprussid	Ergotizim

Zehirlenme hastalarının klinik değerlendirilmesinde toksik sendromların belirlenmesi, tedavi planlamada ve hasta takibinde anahtar rol oynamaktadır. Toksik sendrom; aynı etkiyi farmakolojik olarak gösteren ilaçların oluşturduğu belirti ve bulgular topluluğuna verilen isimdir. Hastaların hangi toksik sendroma uygunluğunun karşılaştırılması yapılmalıdır (39, 45). Tablo 4'de belirli toksik sendromlar sıralanmıştır.

Tablo 6. Toksik Sendromlar

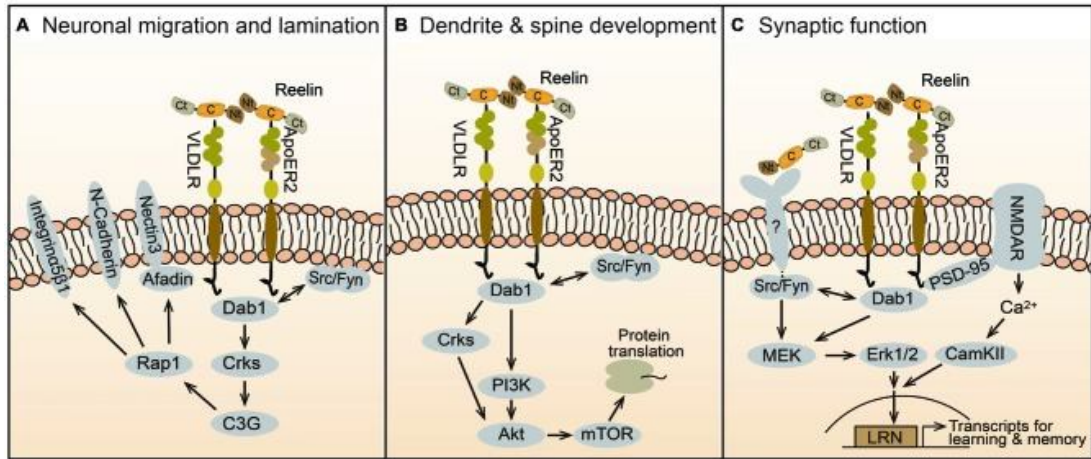
	Etkenleri	Etkiyeri/Mekanizma	Bulgu ve Belirtiler	Tedavi
Serotonin sendromu	SSRI,MAOI,Serotonin Salıcı ajanlar	Serotonin reseptörleri	Bilinç değişikliği, Ajitasyon, hiperrefleksi, hipertermi, klonus, taşikardi, hipertansiyon	Destek tedavi Benzodiazepinler Siproheptadin Klorpromazin
Kolinergic toksik sendrom	Karbamatlar bazı mantarlar organofosfatlar fizostigmin pilokarpin piridostigmin karadut örümceği ısırığı nikotin	Muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörleri	Değişmiş mental durum, ajitasyon, konvulziyon, miyosis salivasyon lacrimasyon diare gastrointestinal kramplar abdominal ağrı diaforez bronkospazm kusma bradikardi kas fasikülasyonları	Destek tedavi Atropin Pralidoksin
Nöroleptik Malin Sendrom	Antipsikotikler Antiemetikler (proklorperazin), properistaltik ajanlar (metoklopramid) Anestetikler (droperidol) Sedatifler (promethazin) Trisiklik antidepresanlar	Nigrostriatal, hipotalamospinal ve mezolimbik yollardaki dopamin reseptörleri	Otonom sinir sistemi bulguları, hipertermi, ekstrapiramidal sistem bulguları, bilinç durumundaki değişiklikler, konfüzyon, koma, katatoni	Destek tedavi, Bromokriptin, Dantrolen, Antipiretik ajanlar
Antikolinergic Toksik Sendrom	Antihistaminikler Atropin, Skopolamin Belladon alkaloidleri Boru otu (Jimson weed), bazı antipsikotikler	Muskarinik asetilkolin reseptörleri	Taşikardi, hipertermi, midriyazis, sıcak ve kuru cilt, idrar retansiyonu, ileus, mental durum değişiklikleri, deliryum, halüsinasyonlar	Destek tedavi, Fizostigmin, Glukagon
Sempatomimetik Toksik Sendrom	Amfetaminler, Kokain MDMA(Ekstazi) Fenilpropanolamin Efedrin, Teofilin Kokain	Alfa and beta adrenerjik reseptörler.	Taşikardi, hipertansiyon, midriyazis, ajitasyon, konvülziyonlar, hipertermi, diaforez, psikoz	Destek tedavi, Benzodiazepinler
Sedatif-Hipnotik Toksik Sendrom	Benzodiazepinler Barbitüratlar	Gama-aminobütirik asid reseptörleri	Sedasyon, solunum baskılanması	Destek tedavi, Flumazenil
Opioid Toksik Sendromu	Difenoksilat, Fentanil Eroin, Metadon, Morfin,Pentazosin, Propoksifen	Opioid reseptörleri	Hipoventilasyon, hipotansiyon, sedasyon, miozis, azalmış bağırsak sesleri, hipotermi	Destek tedavi, Naloxon, Nalmefen

1.3. Reelin Enzimi ve Reelin Geni

Reelin geni insanda 7. kromozomda lokalizedir (7q22) ve moleküler ağırlığı 388 kDa olan bir protein üretir. Reelin proteini embriyogenezis sırasında beyin tabakalarının gelişiminde rol alan bir ekstraselüler matriks glukoproteindir (73). Reelin proteinleri kortikal gelişim sürecinde başta korteks ve hipokampusun marjinal

zonunda bulunan Cajal-Retzius hücreleri olmak üzere beyinin farklı bölgelerinden salgılanır. Reelin sadece gelişim sürecindeki beyinden salgılanmakla kalmaz aynı zamanda erişkinlerde başta korteks ve hipokampüsteki GABAerjik nöronlardan olmak üzere serebellumdaki glutamaterjik granüle hücrelerinden de salgılanır (74).

Reelin proteini nöronal hücrelerin yüzeyinden eksprese edilen apolipoprotein E reseptör 2 (ApoER2), ve çok düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (VLDL-R) gibi integrin reseptörlerinin alfa3 alt ünitelerini bağlar. Bu bağlanma tirozin kinaz yolunu aktive eder. Reelin sinyal aktivasyonunun uzun dönem potansiyalizasyon regülasyonu, hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu ve dentritik omurga morfogenezi gibi çeşitli etkileri vardır. Bunun yanında reelinin erişkin nörogenesis sürecini olumlu yönde modüle ettiği gösterilmiştir. Erişkin süreçte hücre haberleşmesi ve nöroplastisiteden (omurga oluşumu ve sinaptogenezis) sorumludur (75). Reelin VLDL-R ve ApoE reseptörlerine bağlanıp Dab 1 fosforile edilip kinaz enzim sistemini uyarıp ve Tau proteini salgılayıp, bunun sonucu olarak da Alzheimer gibi hastalıklar gelişir (74). Reelin etki mekanizmaları ve fonksiyonları Şekil 1 de görsel olarak sunulmuştur (74).



Şekil 1. Reelin etki mekanizmaları ve fonksiyonları (74)

Nöronal gelişim sürecinde migrasyon ve konumlama için esansiyel bir role sahip olan reelin genine olan ilgi bipolar efektif bozukluk ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisi gösterildikten sonra daha da artmıştır. Sonraki çalışmalar neticesinde otizm, majör depresyon, lizensefali, Alzheimer hastalığı ve epilepsi gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların zemininde de reelin defisitinin bulunduğu gösterilmiştir (76-78).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/03/2015 tarih ve 06-06 karar no ile etik kurul izni alındıktan sonra gerçekleştirildi. Fırat Üniversitesi Hastanesi Mart 2015 – Kasım 2015 tarihleri arasında Acil tıp Polikliniği'ne başvuran özkıym girişi yoluyla kendine zarar veren 86 hasta alındı. Ayrıca 100 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

Bütün hastalara ilk başvurularında bilgilendirilmiş onam formu oluşturuldu ve hasta demografik verileri oluşturulan standart veri formuna kayıt edildi. Hastalardan gen ve enzim düzeyi çalışması için kan numuneleri alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü ve çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi.

2.1. Moleküler genetik analizler

Analiz için alınan örneklerde ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizimler araştırıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması: Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2-3 cc kan alınıp, Moleküler Genetik Laboratuvarında, DNA izolasyon kiti (PureLink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20 derecede saklandı.

Çalışma Yöntemi: Bu çalışma için kullanılacak DNA örnekleri, kandan spin-kolon yöntemi ile çalışan bir DNA izolasyon kiti ile kitin protokolü uygulanarak ayrıştırıldı. Genomik DNA, periferal venöz kan örneklerinden Qiagen DNA izolasyon kiti ile izole edildi. DNA'ların miktar ve kalite tayinleri Nano drop ile belirlendi. Amplifiye edilecek DNA dizisi (GenBank ID: NG_011877.1) mRNA sekansları (NM_005045.3 GenBank ID) 'e göre, insan RELN geninin, primerler Perl primer yazılımı kullanılarak dizayn edildi. Primerlerin dizileri, bölge ve fragment boyutları ve bağlanma sıcaklığı ayrıntıları Tablo 1 'de anlatıldı.

Tablo 7. Primerlerin dizileri, bölge ve fragment boyutları ve bağlanma sıcaklığı

SNPs	Primer sequences	AT (C)	SAF (bp)	Region	RE	RES (genotype:bp)
g.504742G>A	5'-CAATTGACCACGTGTACATTGG-3' 5'-GACCAAGGAGTGTGTCAATGAATC-3'	58.7	240	Exon60	HpaII	GG:173,67 GA:240,173,67 AA:240

Her primerden 10 pM alınarak, 50 ng DNA kalıbı içeren, 0.20 mM dNTP, 2.5 mM MgCl₂ ve 0.5 U Taq DNA polimeraz (Takara Dalian, Çin) karışımı oluşturuldu. Bu reaksiyon karışımından 20 ul kullanılarak, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu yapıldı.

PCR protokolü; 95C'de 5dk bekletildikten sonra primerin uzatılması için 94C'de 30 sn(32 döngü), 60 C'de 30sn (32 döngü), 72C'de 30 sn(32 döngü) uygulandı takiben, son uzatma için 72C'de 10 dk bekletildi.

Örnekler %2lik agaroz jelde yürütüldü(SYBR SAFE boyası ile boyandı). RELN gen polimorfizmi, PCR restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak incelendi. 5 ul PCR ürün numuneleri, tedarikçi firmanın kılavuzu takip edilerek, 10 saat süre ile 37 ° C'de 2U restriksiyon enzimi (MTE, Fermentas) kullanılarak kesildi. Kesilen fragmentler, SYBR SAFE ile boyanmış% 2.5 agaroz jeli içinde elektroforez ile 35 dk yürütüldü. Elektroforez sonucunda görüntülenen jelde elde edilen fragment boylarına göre genotip tayini yapıldı.

Tablo 1'de verilen fragment boylarına göre, elektroforez jelinde 173 ve 67 bp lik iki band gördük. Bu durumda genotip GG olarak belirlenmiştir. Çalışılan tüm örneklerde aynı genotip tespit edilmiştir.

2.2. Elisa analizleri

Kendine zarar verme ve/veya özkıyım girişimi nedeniyle başvuran ve çalışmaya alınan hastalardan acil serviste serum Reelin düzeyi ölçümleri için, antekubital venden jelli tüplere 3 cc kan örneği alındı. Aynı şekilde sağlıklı gönüllülerden tüplere alınan 3 cc kan örneği 15-30 dakika kadar pıhtılaşması beklendikten sonra 4°C'de 10 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edilerek serumları toplandı. Ependorf tüplere ayrılan serum örnekleri en kısa sürede çalışılmak üzere en az -20° C de saklandı. Reelin düzeyleri ELISA kitleri ile kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Çalışmanın bu kısmı Tıbbi Biyokimya Anabilim

Dalı laboratuvarlarında bulunan ELISA yıkayıcısı ve okuyucusu kullanılarak gerçekleştirildi.

2.3. Reelin Düzeylerinin Ölçümü

Reelin düzeyleri, Human ELISA kiti (Rel Assay. Diagnostics, REF no1; E20160202016, LOT no1; 20160202, REF no2; E20160202017, LOT no2; 20160202) kullanılarak, kit prosedürlerine uygun olarak serum örneklerinde çalışıldı. Örnekler herhangi bir dilüsyon yapılmadı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Sonuçlar ng/L olarak belirtildi. Ölçüm aralığı 37 ng/L- 7000 ng/L, minimum ölçülebilir düzeyi 15,23 ng/L idi.

2.3. İstatistik

Veriler toplandıktan sonra SPSS 21.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca normal dağılıma uymayan veriler Median (Interquartile range, IQR) şeklinde sunuldu. Normal dağılıma uymayan ve non parametrik olan ikili grupların karşılaştırılmasında Man-Wityney-U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametreler arasındaki korelasyonda sperman korelasyon testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza alınan toplam 186 hastanın 86'sı intihar girişiminde bulunan hastalar iken 100'ü sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmamıza alınan intihar girişiminde bulunan hastaların çoğunluğunun şehir merkezlerinde yaşadığı, herhangi bir mesleği olmadığı, ev hanımı olduğu ve çoğunluğunun işsizler olduğu tespit edildi(Tablo 8).

Tablo 8. İntihar Eden Hastaların Sosyodemografik Yapıları

Parametreler	
Hastalar % (n= 86)	
Yaş (mean± standard deviation)	28,14 (±10,04)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	52 (%60,5)
Erkek	34 (%39,5)
Eğitim Durumu, n(%)	
Okur-Yazar Değil	5 (%5,8)
Okur-Yazar	3 (%3,5)
İlkokul	17 (%19,8)
Ortaokul	9 (%10,5)
Lise	34 (%39,5)
Üniversite	18 (%20,9)
Medeni Durum, n (%)	
Evli	40 (%46,5)
Bekar	42 (%48,8)
Dul, boşanmış	4 (%4,7)
Yaşam Şekli, n (%)	
Ailesi ile	74 (%86)
Arkadaşları ile	5 (%5,9)
Yalnız	7 (%8,1)
Yerleşim Alanı, n(%)	
Şehir	68 (%79,1)
İlçe	13 (%15,1)
Köy	5 (%5,8)
Meslek Durumu, n (%)	
Ev Hanımı	29 (%33,7)
Öğrenci	17 (%19,8)
Memur	6 (%7)
İşçi	7 (%8,1)
Özel Meslek	8 (%9,3)
İşsiz	16 (%18,6)
Emekli	1 (%1,2)
Çiftçi	2 (%2,3)

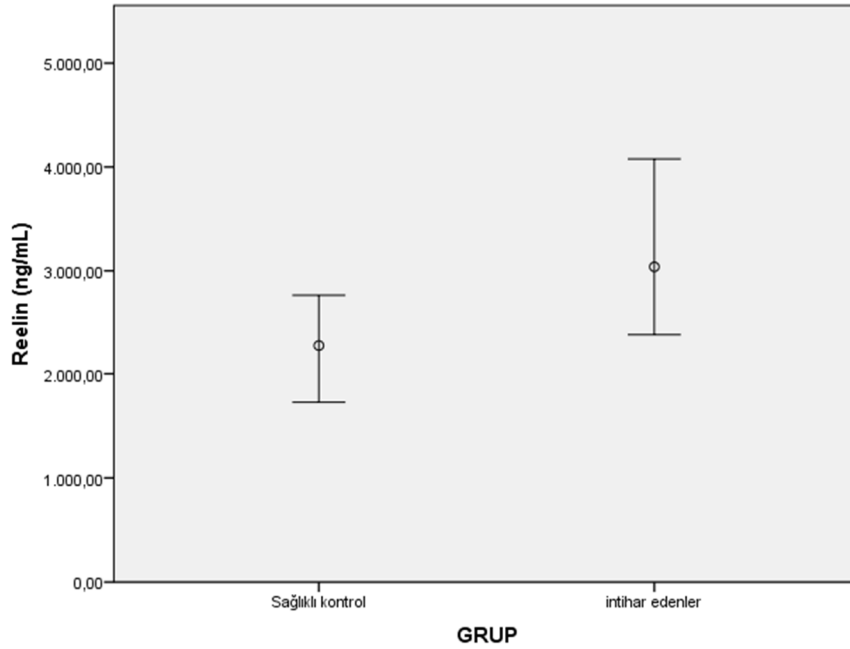
Gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu($p=690$). Hastaların temel verilerinin karşılaştırılmasında BMI, yaş ve solunum sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görünmüş olsada bu değerler klinik olarak normal

kabul edilen sınırlarda idi (sırası ile: $p=0.001$, $p=0.001$, $p<0,001$). İntihar girişiminde bulunan hastalar ve sağlıklı bireylerin temel verileri tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9. İntihar Girişiminde Bulunan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Reelin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametreler	İntihar Edenler	Sağlıklı Kontrol	P
N(K/E)	86 (52/34)	100 (54/46)	0,690
Yaş	28,14 ($\pm 10,04$)	32,52 ($\pm 13,71$)	0,001
BMI	23,28 ($\pm 4,47$)	24,93 ($\pm 3,38$)	0,001
OAB	92,08 ($\pm 39,24$)	89,93 ($\pm 11,76$)	0,259
Nabız	90,65 ($\pm 21,76$)	84,92 ($\pm 14,78$)	0,112
Solunum Sayısı	17,80 ($\pm 3,17$)	14,96 ($\pm 1,20$)	$<0,001$
GKS	14,78 ($\pm 1,15$)	15,00 ($\pm 0,00$)	0,348

Çalışmamızda intihar girişimi olan hastaların Reelin enzim düzeyi Median 3038,31 (IQR: 212,46-8044,21) iken kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerde ise 2271,20 (IQR: 77,67-7647,83) olduğu tespit edildi (Şekil 2). İntihar girişiminde bulunan hastalar ile sağlıklı bireylerin Reelin enzim düzeyleri anlamlı oranda farklı olduğu saptandı ($p<0,0001$) (Tablo 10).

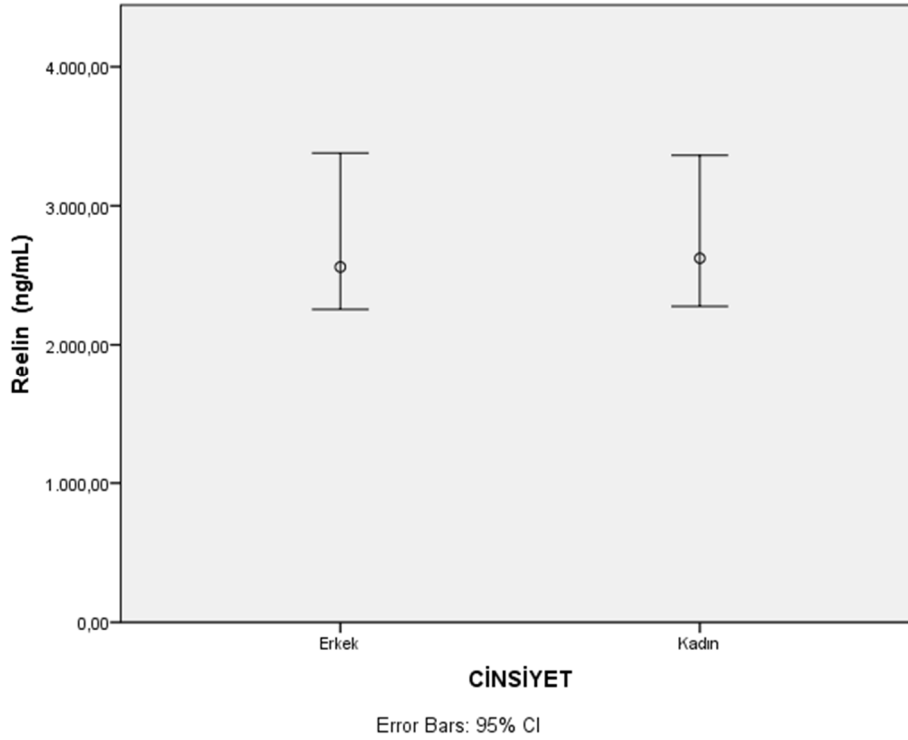


Şekil 2. İntihar Eden Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Reelin Enzim Düzeyleri

Tablo 10. İntihar girişiminde bulunan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu reelin düzeylerinin karşılaştırılması

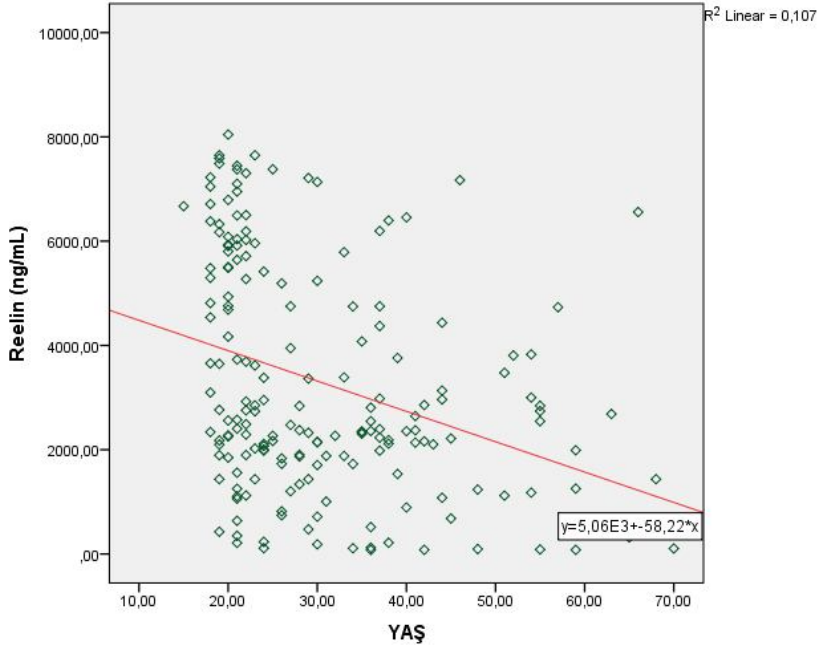
Parametreler	İntihar Edenler	Sağlıklı Kontrol	P
N(K/E)	86 (52/34)	100 (54/46)	0,690
Reelin Enzim Median (IQR)	3038,31 (212,46-8044,21)	2271,20 (77,67-7647,83)	0,001

Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyete göre Reelin düzeylerini değerlendirdiğimizde kadınlarda Median: 2622,6750 (min:77,67 max: 8044,21) iken erkeklerde Median: 2559,9350 (min: 105,75 max: 7647,83) olarak ölçüldü. Her iki grubu karşılaştırdığımızda ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0.690) (şekil 3)

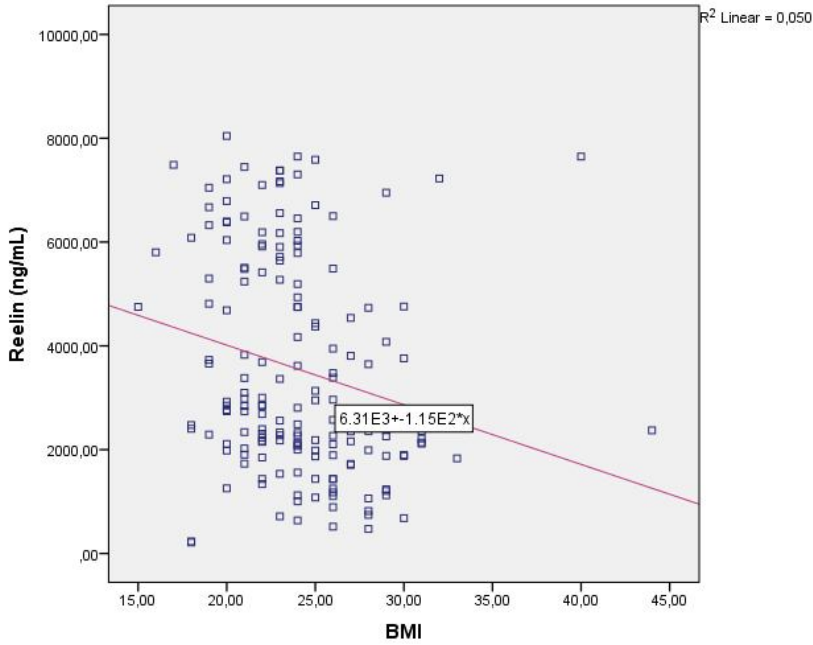


Şekil 3. Cinsiyete göre reelin enzim düzeyleri.

Reelin enzim düzeyi ile yaş ($r=-0.362$, $p<0.001$) ve BMI'nin ($r=-0.298$, $p<0.001$) arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi (Şekil 4 ve Şekil 5). Fakat GKS ile Reelin enzim düzeyi arasında negatif korelasyon olsada istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0.069$, $p=0.348$)



Şekil 4. Yaş ile reelin enzim düzeyleri



Şekil 5. BMI ile reelin enzim düzeyleri

İntihar eden hastalar ile sağlıklı kontrol grubu oluşturan hastaların sigara kullanımını ve düzenli alkol alımı tablo 11’de gösterilmiştir. Sigara içen ile içmeyenler ve alkol alan ile almayan hastaların ölçülen Reelin enzim düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 11. Çalışma gruplarının sigara içimi ile alkol alım oranları

Parametreler	İntihar Edenler	Sağlıklı Kontrol	P
Sigara İçimi	50 (%58,1)	48 (%48)	0,200
Alkol Kullanımı	6 (%7)	2 (%2)	0,833

İntihar girişiminde bulunan hastalar içerisinde 28 ‘inde daha önceden tanı konulmuş psikiyatrik hastalık tanısı olduğu ve bu hastalıklardan en fazla depresyon (%32,6) olduğu tespit edildi. Hastaların psikiyatrik hastalık tanıları Tabo 12’da gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların psikiyatrik hastalık tanıları

Parametreler	İntihar Edenler
Psikiyatrik Tanısı Olan Hastalar	28 (%32,6)
Depresyon	18 (%20,9)
Anksiyete	4 (%4,7)
Şizofreni	3 (%3,5)
OKB	1 (%1,2)
Panik Atak	1(%1,2)
Bipolar Bozukluk	1(%1,2)
Psikiyatrik Hastalığı Olmayan	58 (%67,4)

Çalışmamızda daha önceden psikiyatrik hastalık tanısı olan hastalar ile psikiyatrik hastalık tanısı olmayan hastalar arasında reelin enzim düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (p=0,402) (Tablo 13)

Tablo 13: Psikiyatrik hastalık tanısı olanlar ile olmayanların reelin enzim düzeyleri

Parametreler	Reelin Düzeyi (Min-Max)	P
Psikiyatrik Tanısı Olan Hastalar	3597 (1982,16-7046,44)	0,402
Psikiyatrik Hastalığı Olmayan	2971,68 (212,46-8044,21)	

Tablo 14. Kontrol rening gen polimorfizmin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 14. Reelin gen polimorfizmin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Sayısı	P
Hasta Grubu	86	p >0,05
Kontrol Grubu	100	



4. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde özkıyım giderek artan bir halk sağlığı problemidir (79). Sık görülen ölüm nedenleri arasında yer alan intihar teşebbüsü için farklı yöntemler olduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda en sık başvuru yöntemin ilaç içme yoluyla olduğu bildirilmektedir (80, 81). Alptekin ve ark. (82) yaptıkları çalışmada her iki cins için intihar girişimlerinde ilaç ve toksik madde alımı %62.5 ile ilk sırayı almakta olduğu bildirilmiştir. Söğüt ve ark. (83) yapmış olduğu çalışmada, intihar girişiminde bulunan hastaların %96.9 ile ilaç alımını seçtikleri saptanmıştır. Ünlü ve ark. (84) yaptığı bir çalışmada olguların %83.6'sının intihar girişim yöntemi olarak ilaç alımını seçtikleri saptanmıştır. Benzer şekilde Tadros ve Salib (85), Harwood ve ark. (86) çalışmasında kasıtlı ilaç alımı yetişkinlerde %50'den fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız süresince acil servise başvuran 21.318 hastanın 138 (%0,064) 'sı intihar etme nedeniyle acil servise başvurmuştur. Bu hastaların 86'sı çalışmaya katılmayı kabul etti ve bu hastaların tamamı intihar etme yöntemi olarak ilaç içme olarak tespit edildi. 41 hasta ilaç alma yöntemi, 7 hasta çeşitli yöntemlerle kendine zarar verme, 1 hasta ise ası yöntemi ile acil servisimize başvurmuştur fakat bu hastalar çalışmamıza katılmayı reddetmiştir. 3 hasta da arrest nedeniyle acil servisimize getirilmiş olup demografik verilerine ulaşamamıştır.

İntihar girişimine dünyada en sık kadın cinsiyette ve en çok 15-24 yaş aralığında rastlanmaktadır. Bu yaş grubu fiziki ve psikolojik olarak değişimlerin yaşandığı ergenlik ve geç ergenlik dönemini kapsamaktadır ve bu yaş grubunda özkıyım riski artmaktadır (87-89). Önsüz ve ark. (90) acil servise intihar girişimi ile gelen 1566 hastayı değerlendirmiş ve %78.9'ini kadınların olduğunu ve tüm hastaların 1109 tanesinin 15-34 yaş grubunda olduğunu bildirmiştir. Satar ve ark. (91) 10 yıllık çalışmasında acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran 4569 hastanın 2988'i kadın cinsiyet olduğunu (%65,4) tespit etmişlerdir. Kadın cinsiyetin yaş ortalaması $24,5 \pm 10,1$, erkek cinsiyet yaş ortalamasını ise $29,5 \pm 13,2$ olarak bulmuşlardır. Kara ve ark. (92) zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran hastaların değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında tespit edilen 1036 hastanın %74'ünü kadın cinsiyet olarak tespit etmişlerdir ve tüm hastaların yaş ortalamasının %60'nın 15-24 yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir. Ersoy ve ark. (93) intihar girişimi nedeni ile

yoğun bakımda takip edilen hastaların retrospektif olarak yaptıkları çalışmasında kadın cinsiyet oranının fazla (%72.8) olduğunu ve tüm hastaların yaş ortalamasının 27 ± 13.8 olduğunu tespit etmişlerdir. Özayar ve ark. (94) benzer bir şekilde yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme vakalarının retrospektif olarak yapılan çalışmasında %70.4'ünün kadın cinsiyet ve tüm hastaların yaş ortalamasının da 27.9 olduğunu bildirmişlerdir. Veronica ve ark. (95) Brezilya da yaptıkları başka bir çalışmada intihar girişimi nedeni ile acil servise başvuran 202 hastanın 164' ünün (%81) kadın cinsiyet olduğu ve çalışmaya alınan hastalarının yaş ortalamasının 36.4 olarak tespit etmişlerdir. Barr ve ark. (96) yaptıkları çalışmada 905 hastanın 525 i kadın cinsiyet olduğu ve 820 hastanın 50 yaş altı olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada acil servise intihar girişimi nedeni ile başvuran 86 hastanın 52'sinin (%60,5) kadın cinsiyet olduğunu ve tüm hastaların yaş ortalamasının $30,4\pm 10$ olduğunu tespit edildi. Bizim çalışmamız cinsiyet ve yaş olarak literatür bilgileri ile benzerlik göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda intihar etme nedeniyle en çok tercih edilen yöntem ilaç alımıdır ve tekli ilaç alımı daha çok görülmektedir (81). Satar ve ark. (91) 4569 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %58.4'ü ilaç alımı yöntemini tercih etmişlerdir ve ilaç içme nedeniyle başvuran hastaların %80.1'i tekli ilaç aldığı bildirilmiştir. Kara ve ark. (92) yaptıkları çalışmada zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran 1036 hastanın 932'si ilaç alımı nedeniyle başvurmuş ve en çok tercih ettikleri yöntem %73 ile tekli ilaç alımı olduğunu tespit etmişlerdir. Barr ve ark. (96) yaptıkları bir çalışmada intihar girişiminde bulunan 905 hastanın kullandıkları yöntem olarak ilk sırada ilaç alımı gelmektedir ve 625 hastanın tekli ilaç aldığı tespit edilmiştir. Urfalıoğlu ve ark. (97) yoğun bakım ünitesinde takip edilen 10 yaş üstü zehirlenme olgularının retrospektif olarak incelendiği çalışmada %84.2'si tekli ilaç almış olduğu bildirilmiştir. Zöhre ve ark. (98) yaptığı retrospektif çalışmada intihar girişimi ile başvuran 509 hastanın 369'u (%72.5) tekli ilaç kullandığı bildirilmiştir. Hastalarımızın % 55.8'nin intihar için sadece tek grup ilaç aldığı, % 44.2 'nin ise multiple ilaç aldığı saptandı.

Yapılan çalışmalarla alkol ve sigara kullanımının intihar riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (99). Zyoud ve ark. (100) 177 özkıyım hastasını değerlendirmiş alkol kullanımı- özkıyım hastası ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Kapur ve ark. (101) yaptıkları bir çalışmada 9213 özkıyım hastası değerlendirilip alkol bağımlılığı ile intihar ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Deveci ve ark. (102)'nin yaptıkları bir başka çalışmada, Manisa kent merkezinde yaşayan 15-65 yaş grubundaki kişilerden küme ve sistematik örnekleme yöntemi ile belirlenen 1086 kişi araştırmanın örneklemini oluşturmuş olup, İntihar düşüncesi ve intihar girişiminde bulunan 97 hastadan 60 hastanın sigara kullanım öyküsü ve 24 hastanın alkol kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir. Erdoğan ve ark. (103) yapmış olduğu çalışmada zehirlenme nedeniyle acil servise getirilen hastaların demografik özellikleri incelenmiş hastaların%35.5 inin alkol kullandığını bildirmişlerdir.

Yüksek miktarlarda sigara kullanımının da diğer faktörlerden bağımsız olarak tek başına intihar riskini artırdığı belirlenmiştir (104). Yaptığımız çalışmada intihar girişiminde bulunan hastalarda sigara %41,9'u sigara kullanmıyor, %58,1'i sigara, kullandığı alkol kullanımında ise %93,0'i alkol kullanmadığı, %7,0'si alkol kullanığı görüldü.

İntihar girişimi ile ilgili yapılan çalışmalarda incelenen konulardan biriside hastaların medeni durumlarıdır. Söğüt ve ark. (83) yapmış olduğu çalışmada, intihar girişiminde bulunan hastaların medeni durumlarına göre sınıflandırıldığında; %51.3 (n=256)'ünün bekâr, %45.5 (n=228)'inin evli ve %3.2 (n=15)'sinin dul olduğu tespit edilmiş ve özkıyım girişimleri açısından evli olanlarla bekar olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (83). Güloğlu ve ark. (104) yaptığı çalışmada 1281 intihar vakası incelenmiş olup, hastaların %45'inin evli, %55'inin bekâr olduğu tespit edilmiştir. Kara ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada acil servise intihar girişimi ile gelen 1036 hastanın 401'inin evli,571'inin bekar ve 64 tane hastanın ise dul veya eşinden ayrı yaşıyor olduğunu bildirmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark belirtmemiştir. Veronica ve ark. (95) yaptıkları bir çalışmada intihar girişimi ile acil servise başvuran 202 hastanın 103'ü evli ve 99'u bekar olarak belirtip istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmiştir. Akbari ve ark. (105) yaptıkları bir çalışmada ise özkıyımında bulunan hastaların 160 tanesi bekar,120 tanesi evli olup 20 tanesi dul olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 40 hasta evli, 4 hasta eşinden boşanmış ve 42 hasta bekar idi. Literatüre benzer olarak bekarlarda intihar girişimi daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Eğitim düzeyinin düşük olması ve işsizlik intihar girişimlerinde risk faktörlerinden birisidir (106). Atli ve ark. (107) yaptıkları çalışmada 2011 yılı içerisinde acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran 227 olgunun eğitim durumları incelendiğinde; en sık intihar girişiminde bulunanların 107 olguyla (%47.1) ilköğretim mezunu olduğu ve en az intihar girişiminin ise 5 olguyla (%2.2) yükseköğretim mezunu olduğu bildirilmiştir. Şevik ve ark. (108) larının yapmış olduğu çalışmada ise 193 hasta değerlendirilmiş olup, 179 hastanın lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir Kara ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada acil servise intihar girişimi ile gelen 1036 hastadan sadece 81 hastanın üniversite düzeyi bir eğitiminin olduğunu geri kalan hastaların lise ve altı düzeyde bir eğitim düzeyinin olduğunu bildirmiştir. Veronica ve ark. (95) yaptıkları bir çalışmada intihar girişimi ile başvuran 202 hastanın 157 tanesinin ilkokul ve altı, 40 tanesi lise ve 5 tanesi üniversite düzeyi eğitim düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir. Schmidtke ve ark. (109) yaptığı çalışmada 13 Avrupa birliği ülkesi için intihar girişimlerinin çoğunluğu; eğitim düzeyi düşük olan kişiler tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak eğitim durumları benzer olup 68 hastanın lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu tespit edildi.

Günümüzde zehirlenme ve intihar girişimi vakalarının büyük çoğunluğunun kentsel bölgelerde yaşayan insanlarda görüldüğü belirtilmiştir (110). Islambulchilar ve ark. (111) İran'da bir üniversite hastanesinde yaptığı 1342 zehirlenme vakasını kapsayan çalışmada da hastaların % 81.6'sı kent merkezinde, % 18.4'ü ise kırsal kesimde yaşamakta olduğu tespit edilmiştir. Akın ve ark. (88) Türkiye'nin güneydoğusunda yaptığı prospektif çalışmada intihar sonucu zehirlenenlerin % 69.1'i şehirde, % 17.6'sı ilçede, %13.2'si köyde yaşamakta olduğu tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada hastalarımızın %79.1' nin kentsel bölgelerde yaşadığı tespit edilmiştir. Kentsel bölgelerde zehirlenmelerin daha fazla görülmesinin nedeni ekonomik ve psikolojik stresin şehirlerde yaşayan kişilerde daha fazla olması ve buna bağlı olarak intihar eğiliminin artmış olduğunu düşünmekteyiz

Ülkelerdeki büyük sosyoekonomik inişlerde intihar hızı yükselmiştir. A.B.D’ de yapılan analizlerde ortalama aylık işsizlik hızı (1947-1977) ve Ayres İş İndeksi (1910-1939) intihar hızıyla bağlantılı bulunmuştur. Ekonomik şartlardaki büyük değişiklikler intihar hızında büyük eğilimler doğurur. Sosyal parçalanmanın ve ekonomik çöküşün arttığı bölgelerde intihar hızı en yüksektir (22). Morrell (112) tarafından yapılan diğer bir çalışmaya göre işsizlik problemleri özkıyım için bir risk faktörüdür. Sayıl ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada özkıyım girişiminin ekonomik olarak bağımsızlığı olmayan ev kadını, öğrenci gibi kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Şevik ve ark. (113) tarafından yapılan bir çalışmada da (148 işsiz ve 45 hasta iş sahibi) özkıyım girişiminde bulunan hastaların büyük bir kısmının işsiz ve net geliri olmayan kişilerden oluştuğu belirtilmiştir (113). Söğüt ve ark. (83) yapmış olduğu çalışmada,504 intihar girişiminde bulunan hastaların iş durumlarına göre sınıflandırıldığında 433 hastanın bir işi olmadığı ve düzenli bir gelirin olmadığı bildirilmiştir. Kara ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada acil servise intihar girişimi ile gelen 1036 hastanın 910 tanesinin işsiz veya düzenli bir işi ve geliri olmadığını bildirmiştir. Yaptığımız çalışmada da acil servisimize intihar girişimiyle 86 hastadan, 16 hasta işsiz, 29 hasta ev hanımı ve 17 hasta öğrenci olup düzenli bir gelirlerinin olmaması ve sosyal şartlardaki yetersizliğe bağlı olarak intihar eğiliminin arttığı söylenebilir.

Psikiyatrik hastalık öyküsü olanların olmayanlara göre özkıyım riski 3-12 kat artar (114). Mermi ve ark (115) yaptığı çalışmada özkıyım hastalarının % 58’inin bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olmadığı belirtilmiştir. Söğüt ve ark. (83) yapmış olduğu çalışmada, 504 intihar girişiminde bulunan hastanın %27sinin bir psikiyatrik hastalığı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Olgularımızın %32.6’ında (n=28) tanı konulmuş psikiyatrik hastalık hikayesi mevcuttu. %67.4 ünün bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığını belirledik. Biz bu durumun oluşumunda intiharın akut dürtüsellik düşünmekteyiz

Özkıyım hastalarında biyokimyasal çalışmalar giderek artmaktadır. Reelin de bu çalışmalardan biri olup; reelin ile özkıyım arası yaptığımız çalışmada reelinin özkıyım girişiminde bulunan hastaların demografik verileri ile karşılaştırılması üzerine yaş ve vücut kitle indeksi ile ters korelasyon tespit edildi. Camacho ve ark. (116) yaptığı otistik hastalar üzerindeki bir çalışmada reelin proteini serebral korteks

ve cerebellumdaki gelişmekte olan, Cajal-Retzius hücrelerinde sentezlenip, depolandığını belirtmişlerdir. Bu hücreler gelişmekte olan serebral kortekte çok fazla bulunurken, ileri yaşlara ulaşıldığında bu hücrelerin çoğunun apoptozise uğradığı ve toplumda ileri yaş grubunda çok küçük bir popülasyonda varlığını devam ettirdiği bildirilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi reelin düzeyi genç yaşlardaki bireylerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir (116).

Tam olarak mekanizması açıklanamamış olmakla birlikte, obesiteye neden olan yüksek yağ içerikli diyetin hipokampustaki sinaptofizin ve brain derive norotrofik factor (BDNF) etkisi ile noronal plastisiteyi azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte; rodent modellerindeki obesitenin nedeni, hipokampustaki noronal plastisitenin, stres altındaki hücrelerdeki endoplazmik retikulumdan gen ekspresyonunun düzenlenmesine, protein üretimine ve bunların perifer dokulardaki posttransiasyonel modifikasyonuna bağlanmıştır (117).

Bosch ve ark. (118) yaptığı çalışmada da olduğu gibi reelinin en önemli etki mekanizmalarından biri de insan beyinde yetişkin hipokampüsünde akson sonlanmalarında ve dentritik uçlarda; sinaptogenezis, yapısal ve biyokimyasal noroplastisite üzerine olduğu bildirilmiştir. Reelin düzey azlığı noroplastisitenin bozulmasına ve endoplazmik retikulumdan gen ekspresyonunun düzenlenmesine, protein üretimine ve bunların perifer dokulardaki posttransiasyonel modifikasyonuna bağlanmıştır (118). Çalışmamızda benzer şekilde reelin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında ters ilişki izlenmiş olup vücut kitle indeksi arttıkça , reelin düzeyinin azaldığı tespit edildi.

Şizofreni hastalarının beyinlerinde olası bir biyolojik belirteç tespit etmek amacıyla yapılan çalışmalarda 100'den fazla belirteç incelenmiş, reelin ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) sıkça çalışılmıştır (119-121). Her iki protein de kortikal GABA'erjik nöronlarda ifade edilmektedir. GAD, GABA sentezinde rol alırken, hücre dışı matriks proteini olan reelin dendritlere bağlanarak öğrenme ve bellekte önemli olan long term potentialization da rol oynar. Hem reelin hem de GAD1 mRNA' larında düşüklük şizofreni beyinlerinde en çok tekrarlanan bulgulardan biridir (76, 120, 122-125). Bu da şizofrenide GABA'erjik sistemin düzenlenmesinde bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Bu bozukluğun şizofreni hastalarında görülen çalışma belleğindeki bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (126).

Horning ve ark. (127) nin yaptığı çalışmada Albert-Ludwigs üniversitesinde şizofreni tanısı olan 10 erkek, 8 kadın hasta üzerinde reelin enzim düzeyi araştırılmış, 18 (9K/9E) kontrol grubu hasta alınmıştır. Çalışmada Elisa yöntemi ve Western Blot yöntemi kullanılmış ve her iki yöntem karşılaştırılmış. Her iki yöntemde de şizofreni hastalarında reelin enzim düzeyi anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Almış olduğu ilaçların reelin düzeyini artırdığını ileri sürmüşlerdir. Fatemi ve ark. şizofreni hastalarında kan reelin konsantrasyonunun benzer şekilde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artığını bulmuşlardır (127).

Guidotti ve ark.(120)'nin yaptığı Chicago üniversitesindeki çalışmada 15 hasta 15 kontrol grubu üzerinde şizofreni ve bipolar hastaların postmortem beyin dokusunda glutamic acid dekarboksilaz 67 (GAD67) düzeyi ile reelin düzeyi Western blot analizleri yapılarak karşılaştırılmış Reelin mRNA konsantrasyonu prefrontal korteks te azaldığı, cerebellumda değişiklik olmadığı, kan reelin düzeyinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. GAD, GABA sentezinde rol alırken, hücre dışı matriks proteini olan reelin dendritlere bağlanarak öğrenme ve bellekte önemli olan long term potentialization da rol oynar. Reelinin düşüklüğü GABA'nıninhibitor etkisini baskılaması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Fatemi (128) yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında reelin düzeyinin arttığını tespit etmiştir.

Impagnatiello ve ark. (119) 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada 18 (10E, 8K) hasta 18 (11E,7K) kontrol grubu üzerinde şizofreni hastalarında postmortem beyin dokusunda reelin düzeylerindeki azalma Western blot analizleri yapılarak karşılaştırılmış, Reelin mRNA konsantrasyonu prefrontal korteks te azaldığı, cerebellumda, hipokampus ve nükleus caudata da değişiklik olmadığını, kan reelin düzeyini ise normal tespit edilmiştir.

Epilepsi beyinde noronal migrasyonun defekti sonucu olur. Müller ve ark Freiburg üniversitesinde yaptıkları bir hayvan deneyi ile fare beyinlerine kainat (kainik asit) asit infüzyonu yapılmış ve deneysel epilepsi oluşturulmuş. Denekler Western Blot yöntemi ile incelenmiş ve reelin düzeyi düşük tespit edilmiş fakat eksojen reelin infüzyonu hipokampusa yapılan bir grupta nöbet semptomlarını azaldığı bildirilmiştir (129).

Botella ve ark. (130) yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalarında reelin enzim düzeyi arttığını belirtmişlerdir. Bununda reelin VLDR ve ApoE reseptörlerine bağlanıp Dab 1 fosforile edip kinaz enzim sistemini uyarıp ve Tau proteini salgılayıp, bunun sonucu olarak da Alzheimer hastalarında arttığı belirtmişlerdir.

Çalışmaların pek çoğunda ya sadece beyin dokusunda ya da sadece kan reelin düzeyleri değerlendirilmiştir. İki farklı dokuda reelin düzeylerinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma mevcut olup beyin ve kan dokudaki reelin düzeyleri arasında genel olarak korelasyon gösterilememiştir. Reelin beyin dokusu hariç karaciğer, adrenal, plasma ve pitüiter hücreler gibi pek çok hücre ve dokudan da üretilmektedir. Bu reelin düzeyleri açısından kan ve beyindeki protein düzey farklılıklarını açıklayabilir (119, 120, 127, 128).

Genel olarak çalışmalarda depresyon, şizofreni, alzheimer vb nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarda reelin düzeyleri bakılmış ancak her hastalıkta farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak şizofreni hastalarında postmortem beyin dokularındaki reelin düzeyleri araştırılmış ve bu enzimin şizofreni hastalarında azaldığı belirlenmiştir. Çalışmamızda reelin düzeylerinin Honig ve ark. (127) ve Fatemi (128) çalışmalarıyla benzer şekilde kan serum düzeylerinin arttığını belirlendi. Ancak her iki çalışmada da artışın moleküler mekanizmasını açıklayacak yeteri kadar veri olmadığı ifade edilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise depresyon hastalarında çeşitli ilaç uygulamalarının reelin düzeylerini artırdığı ifade edilmiştir. Caruncho ve ark. (131) ile Dwivedi ve ark. (132) depresif intihar hastalarında yine Reelin enziminin hücre içi sinyal moleküllerinden olan Rap1' düzeylerinin kontrole göre azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca Tao ve ark. (133) kronik hafif stress modeli ile oluşturdukları fare depresyon modelin de reelinin hücre içinde aktive ettiği sinyal moleküllerinde olan Plek, p-Akt, mTOR TrKb ve BDNF düzeylerinin ligandının adlı antipsikiyatrik ilaç tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Toplam 86 intihar hastamızın 28'i psikiyatrik hastalık tanısı almış ve ilaç kullanan bireyler olup bu hastalarla ilaç kullanmayan ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan hastaların reelin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Her iki grupta reelin düzeylerinin kontrole göre arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle artmış reelin düzeylerinin ilaç kullanımına bağlı olarak arttığını ifade etmek yada önermek hasta

grubundaki bu genel anlamlı reelin yüksekliğini açıklamamaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda bulduğumuz reelin artışının birkaç mekanizmayla açıklanması mümkün olabilir. Kandaki reelin düzeylerinin yüksekliği beyindeki reelin düzeylerini yansıtmamaktadır. Bu hastaların beyinlerindeki Reelin düzeyleri artmış yada azalmış olabilir. İkinci muhtemel açıklama ise hastaların ilaç kullanımıyla reelin düzeylerinin artmış olması ihtimalidir. Ancak çalışmamızda bu hipotezin çok mümkün olmayacağı özkıyım girişiminde bulunan; ilaç kullanan psikiyatrik hastalar ve kullanmayan hastalar arasında reelin düzeyleri açısından fark bulunmadığından muhtemel görünmemektedir.

Hipotalamik pitüiter aksis bozuklukları bipolar bozukluklar ve intihar davranışıyla ilişkilendirilmiştir. Bipolar suicide hastalarında intihar davranışı sonrası ilk 3 günde kontrole göre tükrük kortizol seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (134). Ayrıca kortikoterapinin intihar davranışını artırdığı bildirilmektedir (135). Kronik hafif stress modeli ile oluşturulan depresyon modelinde kortikosteron uygulamasının prefrontal korteks reelin düzeylerini mRNA ve proetin düzeyinde artırdığı belirlenmiştir. Üçüncü muhtemel açıklama ise suicide hastalarında yüksek kortikosteron düzeylerinin artmış reelin düzeylerine yol açabileceğidir (136). Yapılacak yeni çalışmaların özellikle reelini aktive eden kortikosteronların yol açtığı moleküler mekanizmalar üzerine yoğunlaşması gerekmektedir.

Antoniades ve ark. (137)'nin kuzey Yunanistan popülasyonunda yaptığı çalışmada 50 Alzheimer hastası ile 70 sağlıklı kontrol grubunda reelin gen polimorfizmi araştırılmış, reelin genin rs362691 varyantının, rs727531, rs2072403, rs2072402, rs362691, rs362719, rs736707 varyantlarına göre Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Peichao (138)'nin Çin'de 186 otizm hastası ve 181 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada reelin gen varyantları araştırılmış ve g.504742G>A varyantının otizmli patogenezi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunurken, g.333509A>C varyantı ile otizm patogenezi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Zhenling ve ark. (139)'nin yaptığı bir meta analizde 2001 ve 2013 yılları arasında otizm'de yapılan Reelin geni (RELN) variantlarının değerlendirildiği çalışmada; üç RELN türevi (rs736707, rs362691 ve GGC tekrar varyantı) ve otizm

arasındaki ilişki araştırılmış. RELN rs362691 varyantının, rs736707 veya GGC tekrar varyantına göre daha büyük ölçüde otizm oluşmasında etkili olduğunu ortaya koymuştur. Gen polimorfizimleri veya varyantları arasındaki farklılıklar hastalıkların oluşumunda neden, önleyici neden yada etkisiz neden olabilir.

Chang ve ark. (140) nın Çinde 2843 vaka üzerinde yaptığı çalışmada şizofreni patogenezinde reelin geninde üç farklı promoter gen bölgesi çalışılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Reelin geni beyin fonksiyonlarının gelişimi ve farklı nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminde önemli bir role sahiptir. Ovidia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postmortem olarak şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastaların beyin doku örneklerinde reelin geni ve izoformları çalışılmıştır. Reelinin total salgılanmasında anlamlı bir azalma olmadığı gibi, kısa reelin izoformunun salgılanmasında anlamlı bir azalma izlenmemiştir. Bipolar hastalarda C terminal bölgesinde kayıp olduğu ve şizofreni hastalarında reelin gen allelinin ekspresyonunda dengesizlik fark edilmiştir. Bununla birlikte reelin salınımı ve rs 7341475, ve kadın şizofrenilerde daha fazla bulunan intronic SNP nin arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür. Kadın hastalarda rs 7341474 ve reelinin total salınımı arasında bir bağlantı saptanamamıştır. Bununla birlikte cinsiyete bağlı genotip etkileşiminde microexon ayrışmalarında varyasyonlar incelenmiştir. Kadınlarda rs7341474 genotipi microexon sıçrayışında yüksek orandadır ve risklidir. Bu izoform beyin dışı dokularda predominant isoform olarak incelenmiştir. Reelinin değişiminde 83 SNPs gen bölgesinin ilişkili olduğu test edilmiştir ancak anlamlı bulunmamıştır. şizofreni hastalarında SNP nin muhtemel fonksiyonel rolü düşünüldüğünde, reelin disfonksiyonu ve psikiyatrik hastalıklar arasında bağlantılar olabileceği saptanmıştır (141).

Ropreta ve ark. nın Slovakya 'da 486 suisid vakası ve 289 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı vaka kontrol çalışmasında; BDNF geninin tek nükleotid polimorfizmi araştırılmış ve BDNF genin varyantlarının (rs7124442–rs10767664–rs962369–rs12273363–rs908867) suisid ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. BDNF, merkezi sinir sisteminde esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine de katkıda bulunur (142).

Wang ve ark. (143) nın kasım 2013 tarihine kadar yayınlanan tüm suisid çalışmalarının derlendirildiği bir metaanalizde serotonin 2A reseptör (5-HT2A) 102T/C geni ile suisid girişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 5-HT2A reseptörlerinin korteksinde piramidal nöronlarda, presinaptik aksonlarda ve daha az oranda GABAerjik internöronlarda yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. 5-HT2A reseptörleri, dopamin nöronlarında presinaptik yerleşimli olarak bulunmakta olup bu reseptörler serotonin ile uyarılabilir. Mental bozukluklar içerisinde şizofreni subgrubunda, 5-HT2A 102T/C geninin intihar girişimi riskini anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir.

Oliveria ve ark. (144) 536 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, suisid davranışında endotelial NOS gen varyantlarının potansiyel etkisinin olabileceği değerlendirilmiştir. Ancak kesin sonuçlar için daha kapsamlı cohort çalışmalarının yapılması gerektiği üzerinde durulmuştur.

Karanović ve ark. (145) yaptığı bir çalışmada; mevcut psikiyatrik bozukluğu olan ve emosyonel duygudurum bozukluğu olan; 165 suisid girişimi olan hasta grubu ve 188 suisid girişimi olmayan hasta grubu değerlendirilmiştir. Buna göre ADARB1 rs9983925 ve rs4819035 ve HTR2C rs6318 genlerinin suisid girişimi ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ADARB1 ve HTR2C genlerinin birlikteliğinin suisid üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Meksika popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada TPH2 gen polimorfizmi olan rs7305115 in suisid ile belirgin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. TPH serotonin sentezinden sorumludur. Ancak 200 suisid girişimi olan hasta ve 236 kişilik kontrol grubuna dikkat çekilerek daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğine vurgu yapılmıştır (146).

Sadeh ve ark. (147) yaptığı bir çalışmada, DNA metilasyonu olan SKA 2 geninin post travmatik stres bozukluğu ve suisid riski için biomarker niteliği taşıdığı daha önce gösterilmiştir. Ancak 466 hasta üzerinde yapılan çalışmada SKA2 metilasyonunun stres ile ilişkili psikopatolojilerde artabileceği gibi, diğer psikiyatrik hastalıklarda, hatta suisid düşüncesi ve girişiminde arttığı izlenmiştir. Bununla birlikte suisid riski için tek risk faktörünün bu gendeki metilasyon olmadığı, suisid girişiminin diğer birçok çevresel faktörlere bağlı olduğu üzerinde de durulmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda hastaların duygudurum bozuklukları ve davranışları ile biyolojik saatleri arasında büyük bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Genel popülasyona göre sirkadiyen ritim bozukluğu olanlarda, insomniası bulunanlarda ve uyku düzensizliği bulunanlarda suicid davranışında artış olduğu tespit edilmiştir. CLOCK rs1801260 gen morphismi özellikle bu hasta gruplarında daha fazla görülmüştür ve Benedetti ve arkadaşları bu gen polimorfizminin suicid ile bağlantısı olduğu üzerinde durmuşlardır (148). Yapılan başka bir çalışmada birçok klinik fenomen ve çok fazla çevresel faktörün suisid davranışında etkili olduğunun bilinmesine rağmen; sirkadiyen ritm üzerinde etkili olan CLOCK ve TIMELESS gen polimorfizmlerinde suisid ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hatta CLOCK gen varyantı olan rs3805148, rs534654, rs11171850ve rs2291739' un şiddetli veya zayıf suisid düşüncesi ile ilişkili olduğu, rs2291739' un bir veya birden fazla suisid girişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (149).

Daha önce yapılan çalışmalarda genç hastalarda, kadınlarda, düşük eğitim seviyesi olanlarda, sigara içenlerde, depresif semptomların çok fazla görüldüğü hastalar ve anksiyete ile birlikteliğinde, ayrıca aile hikayesi olanlarda suisid davranışı daha sık izlenmiştir. Bununla birlikte COMT, BDNF, MAPK1 ve CREB1 gen pollimorfizmlerinin suisid girişimi ile bağlantılı olabileceği düşünülmüş ve 259 bipolar hasta örneklenerek gen analizine alınmıştır. MAPK1 ve CREB1 gen polimorfizmi ile suisid girişimi arasında bağlantı olduğu tespit edilse bile COMT ve BDNF gen polimorfizmi ile bir bağlantı saptanmamıştır. MAPK1 ve CREB1 genlerindeki varyasyonların inflamatuvar ve nöroplastisite yolağında regülasyon bozukluğuna yol açarak suisid ile korelasyon gösterdiği üzerinde durulmaktadır (150).

Höfer ve ark. (151) yaptığı bir çalışmada 5 HTR1A ve 5HTR2A genlerinin gen-gen etkileşimini ve suisid riski ve davranışındaki genetik polimorfizmin rolünü incelemeyi amaçlamışlardır. 5HTR1A rs6295 ve 5HTR2A rs6313 etkileşiminin suisid riskini arttırdığı ve 5HTR1A rs6295 and 5HTR2A rs643627 nin hasta özgeçmişinde suisid ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak örnek sayısının kısıtlılığı çalışmayı genellenebilir olmaktan çıkarmaktadır diye yorumlamışlar ve 5 HTR1A ve 5 HTR2A gen polimorfizmiinin her ikisinde suisid riski için anlamlı birlikteliği olmadığını vurgulamışlardır.

Bizim yaptığımız çalışmada araştırılan reelin genine ait g.504742G>A polimorfiziminin özkıyım hastalarında anlamsız olduğu tespit edilirken bu hastalara ait enzim çalışması ise özkıyım için anlamlı ifadesi tespit edildi. Çalışmamızda gendeki sadece bir polimorfizim değerlendirilmiş olup gende çok sayıda polimorfizim mevcuttur. Bu açıdan anlamlı bir farklılığın bulunmaması genin polimorfizimlerinin intihar davranışında etkisiz olduğunu göstermemektedir. Özellikle yapılacak yeni polimorfizim çalışmalarının daha çok reelin düzeylerini etkileyen polimorfizimler üzerine odaklanması ve özellikle fazla sayıda polimorfizim çalışılması hastalık gen etkileşimlerinin doğru bir şekilde ortaya konmasını sağlayacaktır. Literatürde yaptığımız taramalarda özkıyım ve reelin arasında yeterli bilgiye rastlanılmamıştır. Yukarda belirtilen çalışmalarda ve bizim yaptığımız çalışmada hasta ve genler arası farklılık göstermesi farklı popülasyonlarda çalışılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmanın daha geniş bir hasta topluluğunda yapılması ve daha fazla gen bölgesinin tespiti ile daha anlamlı verilere ulaşılabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca bu çalışma gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacağı ve yol göstereceği kanaatine varıldı.



5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Figures and facts about suicide. Geneva, 1999.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Klinik Psikiyatri. Kaplan & Sadock, Abay E (Çev). s. 361-366. Psikiyatrik Aciller: İntihar, 2004.
3. Weis MA. Suicide. S. Arieti (Ed). A handbook of psychiatry. New York: Basic BooksInc. Publishers, 1974: 743-765.
4. Uluduz DU, Uğur M. Bir vaka dolayısıyla intiharların gözden geçirilmesi. Symposium 2001; 39: 19-25.
5. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. Mol Psychiatry 2006; 11: 336-351.
6. Mohanty S, Sahu G, Mohanty MK, Patnaik M. Suicide in India: a four year retrospective study. J Forensic Leg Med 2007, 14: 185-189.
7. Özgüven HD, Sayıl I. Suicideat tempts in Turkey: results of the WHOEURO multi centre study on suicidal behaviour. Can J Psychiatry 2003; 5: 48.
8. DİE. İntihar İstatistikleri. Ankara. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, 1998: 2294.
9. Demirel Özsoy S, Eşel E. İntihar (Özkıyım). Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4: 175-185.
10. Kekeç Z, Yıldırım C, İkizceli İ, Gönül AS, Sözüer EM. Özkıyım girişimi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda hazırlayıcı etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2000; 1: 157-161.
11. Sayıl I. İntihar davranışı. Sayıl I, Berksun OE, Palabıyıköğlü R, Özgüven HD, Soykan Ç, Haran S (Editörler). Kriz ve Krize Müdahale. Ankara: Ankara Üniversitesi Psikiyatrik Kriz Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayınları, 2000: 165-198.
12. Sayıl I, Devrimci-Ozguven H. Suicide and suicide attempts in Ankara in 1998: results of the WHO/EURO multicenter study on suicide albehaviour. Crisis 2002; 23: 11-16.

13. Uçan O. Türkiye’de intiharı konu alan yayınlar üzerine bir bibliyografya çalışması. *Kriz Dergisi* 2005; 13: 15-26.
14. Robertson M. Books reconsidered: Emile Durkheim, *Le Suicide*. *Australas Psychiatry* 2006; 14: 365-368.
15. Suvarlı MK. Çocuklarda ve adölesan çağında intihar: araştırmalar, önlemler ve çözüm önerileri. *Kriz Dergisi* 1995; 3: 75-87.
16. TUIK. 2014 yılı İntihar vakalarının istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=16049> Erişim Tarihi: 15.04.2016
17. World Health Organization. İntiharların Önlenmesi. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ruh Sağlığı Programları Daire Başkanlığı Yayınları, Ankara, 2015.
18. Özalp E. İntihar Davranışının Genetiği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20: 85-89.
19. Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among livingco-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1075–1076.
20. Mc Guffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis* 2001; 22: 61–65.
21. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C* 2005; 133: 13–24.
22. Goldsmith SK, Pellmar TC, Kleinman Am, Bunney WE, *Reducing Suicide A National imperative*, The National Academies Press, 2003.
23. Karanović J, Šviković S, Pantović M, Durica S, Brajušković G, Damjanović A, et al. Joint effect of ADARB1 gene, HTR2C gene and stressful life events on suicide attempt risk in patients with major psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 261-271.
24. Sadeh N, Wolf EJ, Logue MW, Hayes JP, Stone A, Griffin LM, et al. Epigenetic Variation At SKA2 Predicts Suicide Phenotypes And Internalizing psychopathology. *Depress Anxiety* 2016; 33: 308-315.

25. Benedetti F, Riccaboni R, Dallaspesia S, Locatelli C, Smeraldi E, Colombo C. Effects of CLOCK gene variants and early stress on hopelessness and suicide in bipolar depression. *Chronobiol Int* 2015; 32: 1156-1161.
26. Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Maciukiewicz M, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder-data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry Res* 2015; 226: 517-520.
27. Antypa N, Souery D, Tomasini M, Albani D, Fusco F, Mendlewicz J, Serretti A. Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266: 181-193.
28. Isometsa ET, Lönnqvist JK. Suicidal attempts preceding completed suicide. *Br J Psychiatry* 1998. 173: 531-536.
29. Palabıyıkoglu R. İntihar davranışında ailenin rolü ve önemi. *Kriz Dergisi* 1993; 1: 62- 68.
30. Denning DG, Canwell Y, King D, Cox C. Method choice, intent, and gender in completed suicide. *Suicide Life Threat Behav* 2000; 30: 282-288.
31. Yanturalı S. Acil serviste intihar düşüncesi olan hastaya yaklaşım. *Acil Tıp Dergisi*, 3. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı 2000: 246-253.
32. Kerkhof AJFM, Arensman E. Attempted suicide and deliberate self harm: epidemiology and risk factors. Gelder MG, Lopez JJ, Andreasen N (eds). *New Oxford Text Book of Psychiatry* 2000: 1039-1045.
33. Birkhead GS. The emergency department in surveillance of attempted suicide: findings and methodologic considerations. *Public Health Rep* 1993; 108: 323.
34. Amdur MO, Doull J, Klassen CD. *Cassaret and Doull's Toxicology*, New York: Macmillan Pres, 1991.
35. Dökmeçi İ. *Toksikoloji: zehirlenmelerde tanı ve tedavi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 1-52.
36. Tunçok Y. Toksikoloji tanımı ve tarihçesi. *T Klin J Pharmacol* 2003; 1: 1-5.

37. Chirasirisap K, Ussanawarong S, Tassaneeyakul W. A study of major causes and types of poisoning in Khonkaen, Thailand. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34: 489-492.
38. Uzel N. Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric: İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi* 1990. 1575–1600.
39. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P. Adult toxicology in critical care: part I: General approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123: 577-592.
40. Özcan N, İkinciogulları D. UZEM 2008 çalışma rapor özeti *Ulusal Türk Hij DEN Bio Der* 2009; 66: 3.
41. Pınar A, Fowler J, Bond GR. Acute poisoning in Izmir, Turkey- A pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 593-691.
42. Akbaba M, Nazlıcan E, Demirhindi H. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Adana, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 401-406.
43. Pekdemir M, Kavalcı C, Durukan P, Yıldız M. Acil servisimize başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Acil Tıp Dergisi* 2002; 2: 36-40.
44. Coşkun F. Zehirlenme olgularına yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1: 114-121.
45. Ünverir P, Yanturalı S. Akut zehirlenmelere genel yaklaşım ilkeleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 44-48
46. Eray O, Tunçok Y. Zehirlenen hastaya yaklaşım: Akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. *T Klin Farmakoloji* 2003; 1: 36-40.
47. Linden CH, Burns MJ. Poisoning and drugoverdosage. Branwald EG, Fauci AS, Kasper DL (eds), *Harrison'Sprinciples of Internal Medicine* 15th ed. USA: McGraw-Hill, 2001: 2595–2616.
48. Ahya SN, Flood K, Paranjothi S. *Washington Üniversitesi Tedavi El Kitabı Pınar T (Çev)* s.560. 30. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 560.
49. Bond GR, The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 273-286.

50. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Principles of managing the poisoned and overdosed patient. Hoffman RS (eds). An overview. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, 7th Edition, USA: The McGraw-Hill Companies, 2002: 37-39.
51. Birnbaumer D. Poisoning & Ingestions. FS Bongard, DY Sue, JRE Vintch (eds), Current Diagnosis & Treatment: 3rd ed. Critical Care, USA: McGraw-Hill, 2008: 752-785.
52. Liebelt EL, Francis PD, Woolfe AD. ECG lead aVR versus QRS complex in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 1995; 26: 195-201.
53. Rumack BH, Berhman RE, Kliegman RM, Arvin MA. Chemical and drug poisoning. Nelson Textbook of Pediatrics (15th ed). Philadelphia: WB Saunders 1996: 2013-2014.
54. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalization. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 1-26.
55. Holubek WJ. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int 2008; 74: 1327-1334.
56. Tokgöz B, Utaş C. Zehirlenmelerde diyaliz ve hemoperfüzyon. Akpolat T, Utaş C, (eds). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001: 312-317.
57. Altıntop L. Zehirlenme vakalarına multidisipliner yaklaşım. Zehirlenmeler. Akkan G (editör). İstanbul: Cerrahpaşa Yayıncılık, 2002: 151-155.
58. Olson RK. Poisoning. Current Medical Diagnosis & Treatment. Tierney LM (editör). California: McGraw-Hill, 2006: 1607-1638.
59. Uzel N, Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Zehirlenmeler Ped; 3 Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1529-1553.
60. Fortenberry ID, Mariscalco MM. General principles of poisonings. Oski FA. Pediatrics. Principles and practice of pediatrics. Mc Millan JA, De Angelis CD,

Feigin RO, (Edited). Third Ed. Warshaw Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1999: 617-636.

61. Akpolat T, Öztürk M. Plazmaferez. Akpolat T, Utaş C (eds). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001: 107-108.
62. Evrenkaya TF, Atasoyu EM, Ünver S. Zehirlenmelerde eliminasyon tedavileri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2003; 12: 191-195.
63. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. J Clin Anesth 1997; 9: 668-670.
64. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the doseresponse to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998; 88: 1071-1075.
65. Local Anaesthetic toxicity-Epidemiology. <http://lipidrescue.squarespace.com/local-anesthetictoxicity-epid>
66. Rifai K, Tetta C, Ronco C. Liver support with fractionated plasma separation and adsorption and Prometheus®. In 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by Vincent JL. Springer, 2008: 777-85.
67. Şentürk E, Esen F, Özcan PE, Rifai K, Pınarbaşı B, Çakar N, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. J Clin Apher 2010; 25: 195-201.
68. Bacher A. Extracorporeal liver support with multipass albumin dialysis or plasmapheresis and filtering systems in acute liver failure. Liver International 2011; 31: 16-188.
69. Şentürk E. Yoğun Bakımda Karaciğer Destek tedavisi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2008; 6: 25-32.
70. Şentürk E, Özcan PE, Orhun G, Pınarbaşı B, Esen F, Telci L, Çakar N. Karaciğer yetersizliğinde uygulanan ekstrakorporeal destek sistemlerinin etkileri, Turk J Anesth Reanim 2012; 40: 269-273.

71. Sarıkayalar F. Çocukluk çağında zehirlenme. *Katkı Ped Derg* 1990; 3-200.
72. Erica L. Liebelt Cyclic Antidepressants In Goldfrank LR, (ed). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th ed. Stanford CT: Appleton&Lange, 2006: 1084-1094.
73. DeSilva U, D'Arcangelo G, Braden VV, Chen J, Miao GG, Curran T, et al. The human reelin gene: isolation, sequencing, and mapping on chromosome 7. *Genome Res* 1997; 7: 157-164.
74. Gum Hwa Lee, and Gabriella D'Arcangelo. New Insights into Reelin-Mediated Signaling Pathways. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 122.
75. Barr AM, Fish KN, Maarkou A. The reelin receptors VLDLR and ApoER2 regulate sensorimotor gating in mice. *Neuropharmacology* 2007; 52: 1114-1123.
76. Fatemi SH, Early JA, Mc Monay T. Reduction in reelin immunoreactivity in hippocampus of subject with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 654-663.
77. Dutta S, Gangopadhyay PK, Sinha S, Chatterjee A, Dutta S, Gangopadhyay PK, et al. An Association Analysis of Ghosh S ve Rajamma U. An association analysis of reelin gene (RELN) morphisms with childhood epilepsy in eastern Indian population from West Bengal. *Bengal Cell Mol Neurobiol* 2011; 31: 45-56.
78. Seripa D, Mettera MG, Franceschi M. The Reln locus in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis* 2008; 14: 335-344.
79. Sayar K, Bozkır F. İntihar girişiminde bulunan ergenlerde intihar niyeti ve ölümcüllüğün belirleyicileri. *Yeni Symposium* 2004; 42: 28-36.
80. Özsoy S, Eşel E. İntihar (Öz kıyım). *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003; 4: 175-178.
81. Welch SS. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 368-175.
82. Alptekin K, Duyan V, Demirel S. Adıyaman'da intihar girişimleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7: 150-156.
83. Söğüt Ö, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kaya H, Al B, Orak M, Üstündağ M. Türkiye'nin güneydoğusunda, şanlıurfa ve çevresinde özkıyım girişimlerinin

değerlendirilmesi. Evaluation of Suicide Attempts in Southeast of Turkey, Around the Sanliurfa Region. JAEM 2011; 8-13.

84. Ünlü G, Aksoy Z, Ersan EE. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi Pamukkale Tıp Dergisi 2014; 7: 176-183.
85. Tadros G, Salib E. Age and methods of fatal self harm (FSH). Is there a link? Int J Geriatr Psychiatry 2000;15: 848–852.
86. Harwood DM, Hawton K, Hope T. Suicide in older people: mode of death, demographic factors, and medical contact before death. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 736–743.
87. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Personality traits and cognitive styles as risk factors for serious suicide attempts among young people. Suicide Life Threat Behav 1999; 29: 37-47.
88. Akın D, Tüzün Y, Çil T. Türkiye'nin güneydoğusundaki akut zehirlenme olgularının profili. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34: 1958-1959.
89. Williams-Johnson J, Williams E, Gossell-Williams M, Sewell CA, Abel WD, Whitehorne-Smith PA. Suicide attempt by self-poisoning: characteristics of suicide attempters seen at the Emergency Room at the University Hospital of the West Indies. West Indian Med J 2012; 61: 526-531.
90. Önsüz MF, Demir F, Afşari EK, Şahin A, Çatalbaş Y, Bektaş H. Sakarya ilinde gerçekleşen intihar girişimi vakalarının değerlendirilmesi Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2012; 10: 35-39.
91. Satar S, Şeydaoğlu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoç E, Gümüşay U, et al. Trend in acute adult poisoning in a ten year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome Bratisl Lek Listy 2009; 110: 1-5.
92. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, Kayis SA, Akinci M, Ak A, Agacayak A. Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya. Turkey JPMA 2014; 64: 1042-1043.

93. Ersoy A, Kara D, Cangir CC, Erdoğan E, Büyükyıldırım A. Yoğun bakımda intoksikasyon olgularının değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2013; 29: 72-75.
94. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin Ş, Dereli N. Yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme olgularının retrospektif analizi. Ankara: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 2011; 13: 1-3.
95. Alves Veronica de M, Francisco Leilane CF. Nardi. Evaluation of the quality of life and risk of suicide. *CLINICS* 2016; 71: 135-139.
96. Barr W, Leitner M, Thomas J. Self-harm or attempted suicide? Do suicide notes help us decide the level of intent in those who survive? *Accid Emerg Nurs* 2007; 15: 122-127.
97. Urfalıoğlu A, Dilmen N, Öner SF, Hanbeyoğlu O, Gündoğdu Z. Yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme olgularının analizi. *İKSST Derg* 2015; 7: 63-68.
98. Zöhre E, Ayrık C, Bozkurt S, Köse A, Narıcı H, Çevik İ, et al. Retrospective analysis of poisoning cases admitted to the emergency medicine. *Archives of Iranian Medicine*, 2015; 18: 2-3.
99. Murphy GE, Wetzel RD. The lifetime risk of suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 383-392.
100. Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA, Al-Jabi SW. A cross-sectional observation of the factors associated with deliberate selfpoisoning with acetaminophen: impact of gender differences and psychiatric intervention. *Hum Psychopharmacol*. 2010; 25: 500-508.
101. Kapur N, Cooper J, King-Hele S, Webb R, Lawlor M, Rodway C, et al. The repetition of suicidal behavior: a multicenter cohort study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1599-609
102. Deveci A, Taşkın EO, Dündar PE, Demet MM, Kaya E, Özmen E, Dinç G. Manisa İli Kent Merkezinde İntihar Düşüncesi ve Girişimi Yaygınlığı *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16: 170-178

103. Nejla Mendil Erdoğan, Mustafa Uğuz, Serdar Kaymak Zile Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran İntoksikasyon Hastalarının Değerlendirilmesi (Evaluation of Intoxication Patients Who Admitted to Emergency Department of Zile State Hospital) GMJ 2013; 24: 113-116
104. Güloğlu C. Şervan G. Mehmet Ü. Acil servise başvuran özkıym olgularının kullandığı yöntemler ve demografik verilerinin mortalite ile ilişkisi. Tur J Em Med 2009; 9: 109-114.
105. Akbari M, Haghdoost AA, Nakhaee N, Bahramnejad A, BaneshiD MR, Zolala F. Risk and Protective Factor for Suicide Attempt in Iran: a matched case-control study archives of iranian medicine, 2015; 18: 747-752.
106. Lonqvist JK. Epidemiology and Causes of suicide. Gelder MG, Lopez JJ, Andreasen N. New Oxford Text Book of Psychiatry, 2000; 1033-1039
107. Atli A, Uysal C, Kaya MC, Bulut M, Güneş M, Karababa İF, et al. Acil Ünitesine İntihar Girişimi Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi: Şanlıurfa Örnekleme. Journal of Mood Disorders 2014; 4: 123-128
108. Şevik AM, Özcan H, Uysal E. İntihar girişimlerinin incelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip. Klinik Psikiyatri 2012; 15: 218-225.
109. Schmidtke A, Bile-Brahe U, De Leo D. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/Euro multicentre study on parasuicide. Acta Psychiatr Scand, 1996; 93: 327-338
110. Pedroso JA, Silva CA. The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination. J Bras Nefrol 2010; 32: 340-387.
111. Islambulchilar M, Islambulchilar Z, MH Kargar-Maher. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. Hum Exp Toxicol 2009; 28: 185–190.
112. Morrell S. Unemployment and young people's health. Med J Aus 1998; 168: 236-240.

113. Şevik AE, Özcan H, Uysal E. İntihar Girişimlerinin İncelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip (Analyzing Suicide Attempts: Risk Factors and Follow Up) Klinik Psikiyatri 2012; 15: 218-225.
114. Roy A. Psychiatric Emergencies BJ Sadock, VA Sadock (eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th edition, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 2031-2040.
115. Mermi O, Kılıç F, Gürok MG, Kuloğlu M, Murad A. Özkıyım Girişimiyle Hastaneye Başvuran Hastaların Mizaç Özellikleri, Fırat Tıp Dergisi 2015; 8: 126-127.
116. Camacho J, Ejaz E, Ariza J, Noctor SC, Martinez-Cerdeno V RELN – expressing neuron density in layer 1 of the superior temporal lobe is similar in human brains with autism and in age – matched controls. Neurosci Lett 2014; 579: 163-167.
117. Cai M, Wang H, Li JJ, ZhangYL, Xin L, Li F, Lou SJ. The signaling mechanisms of hippocampal endoplasmic reticulum stress affecting neuronal plasticity-related protein levels in high fat diet-induced obese rats and the regulation of aerobic exercise. Brain Behav Immun 2016; 889-1591: 30119-30112.
118. Bosch C, Muhaisen A, Pujadas L, Soriano E, Martínez A. Reelin Exerts Structural, Biochemical and Transcriptional Regulation Over Presynaptic and Postsynaptic Elements in the Adult Hippocampus. Front Cell Neurosci 2016; 10: 138.
119. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. USA: Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 15718-15723.
120. Guidotti A, Auta J, Davis JM. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 1061-1069.
121. Cost AE, Davis JM, Dong E. A GABAergic cortical deficit dominates schizophrenia pathophysiology. Crit Rev Neurobiol 2004; 16: 1-23.
122. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 258-66.

123. Benes FM, Lim B, Matzilevich D. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 10164-10169.
124. Benes FM, Lim B, Matzilevich D. Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20935-20940.
125. Hashimoto T, Arion D, Unger T. Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 147-161.
126. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-324.
127. Hornig T, Haas C, Sturm L, Fiebich B, Tebartz van Elst L Increased Blood-Reelin Levels in First Episode Schizophrenia. *PLoS One* 2015; 10: 671.
128. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 251-257.
129. Müller MC, Osswald M, Tinnes S, Häussler U, Jacobi A, Förster E, Frotscher M, Haas CA. Exogenous reelin prevents granule cell dispersion in experimental epilepsy. *Exp Neurol* 2009; 216: 390-397.
130. Botella-López A, Burgaya F, Gavín R, García-Ayllón MS, Gómez-Tortosa E, Peña-Casanova J, et al. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 5573-5588.
131. Caruncho HJ, Brymer K, Romay-Tallón R, Mitchell MA, Rivera-Baltanás T, Botterill J, et al Reelin-Related Disturbances in Depression: Implications for Translational Studies. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 48.
132. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Faludi G, Palkovits M, Sarosi A, et al. Differential and brain region-specific regulation of Rap-1 and Epac in depressed suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 639-648.
133. Tao W, Dong Y, Su Q, Wang H, Chen Y, Xue W, et al. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by

regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway. *Behav Brain Res* 2016; 308: 177-186.

134. Kamali M, Saunders EF, Prossin AR, Brucksch CB, Harrington GJ, Langenecker SA, McInnis MG. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136: 350-358.
135. Carle G, Abgrall-Barbry G. Corticotherapy and suicidal behavior: a case report. *Encephale* 2016; 42: 272-276.
136. Schroeder A, Buret L, Hill RA, van den Buuse M. Gene-environment interaction of reelin and stress in cognitive behaviours in mice: implications for schizophrenia. *Behav Brain Res* 2015; 287: 304-314.
137. Antoniadou D, Katopodi T, Pappa S, Lampropoulos A, Konsta V, Frydas E, et al. The role of reelin gene morphisms in the pathogenesis of alzheimer's disease in a Greek population. *J Biol Reg Homeostatic Agents* 2011; 25: 351-358.
138. Peichao T. RELN gene morphisms and susceptibility to autism in Chinese Han population department of pediatrics. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, People's Republic of China 2012; 60: 581-584
139. Zhenling W, Hong Y, Zou Li. Reelin gene variants and risk of autism spectrum disorders: An integrated meta-analysis. *Am J Med Gen* 2014; 165: 192–200.
140. Chang LH, Li M, Luo XJ, Liu XY, Yin LD, Yang SY, et al. Association of RELN promoter SNPs with schizophrenia in the chinese population. *Dongwuxue Yanjiu* 2011; 32: 504-5008.
141. Ovadia G, Shifman S. The genetic variation of RELN expression in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One* 2011; 6: 19955.
142. Ropreta S, Zupancb R, Komela R, Paska AV. Single nucleotide morphisms in the BDNF gene and suicide in the Slovenian sample. *Neuroscience letters* 2015; 602: 12–16.
143. Wang JY, Jia CX, Lian Y, Sun SH, Lyu M, Wu A. Association of the HTR2A 102T/C morphism with attempted suicide: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2015; 25: 168-177.

144. Oliveira J, Debnath M, Etain B, Bennabi M, Hamdani N, Lajnef M, Tamouza. Violent suicidal behaviour in bipolar disorder is associated with nitric oxide synthase 3 gene morphism. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 218-225.
145. Karanović J, Šviković S, Pantović M, Durica S, Brajušković G, Damjanović A. Joint effect of ADARB1 gene, HTR2C gene and stressful life events on suicide attempt risk in patients with major psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 261-271.
146. López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Juárez-Rojop I4, Pool-García S, Genis A. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry*. *Compr Psychiatry* 2015; 61: 72-77.
147. Sadeh N, Wolf EJ, Logue MW, Hayes JP, Stone A, Griffin LM. Epigenetic variation at SKA2 predicts suicide phenotypes and internalizing psychopathology. *Depress Anxiety* 2016; 33: 308-315.
148. Benedetta F, Riccabonia R, Dallspeziaa S, Locatellia C, Smeraldia E, Colombo C. Effects of CLOCK gene variants and early stress on hopelessness and suicide in bipolar depression. *Chronobiol Int* 2015; 32: 1156-1161.
149. Pawlak J, Dmistrz-Weglarz M, Maciukiewicz M, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder. Data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry Res* 2015; 226: 517-520.
150. Antypa N, Souery D, Tomasini M, Albani D, Fusco F, Mendlewicz J, Serretti A. Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients. *Èur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266: 181-193.
151. Höfer P, Schosser A, Calati R, Serretti A, Massat I, Kocabas NA, et al. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene morphisms and interactions on suicide attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment – a European multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 1-7.

6. ÖZGEÇMİŞ

16 Haziran 1982 yılında Malatya Merkez’de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini 2000 yılında kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Hastanesinde Acil tıp uzmanlığı kazandım, halen devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk babasıyım.

