




# İntihar Davranışının Nörobiyolojisi

## *Neurobiology of Suicidal Behaviour*

Memduha Aydın<sup>1</sup> , Yunus Hacimusalar<sup>2</sup> , Çiçek Hocaoğlu<sup>3</sup> 

### Öz

İntihar, karmaşık biyolojik, sosyal ve psikolojik risk faktörlerine ve çok boyutlu klinik görünümüne sahip, dünya sağlık önceliği olan bir fenomendir. Son dönemde yapılan çalışmalar intiharın nörobiyolojik mekanizmalarının altında yatan karmaşıklığı ortaya çıkarmıştır. Özellikle aile, ikiz, evlat edinme çalışmalarında genetik geçiş, serotonerjik sistem disfonksiyonu, hipotalamo-pituiter-adrenaleksen hiperaktivitesi, stres sistemi, lipid metabolizması, noradrenerjik hiperaktivite, glial hücrelerde anomali ve sinyalizasyon hatası ile intihar davranışı arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Ayrıca intihar girişiminde bulunan olguların bilişsel işlevlerinde farklılıklar olduğu, beyin nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle frontolimbik ağda morfolojik değişiklikler bulunduğuna ait ciddi kanıtlar elde edilmiştir. İntihar davranışına ilişkin nörobiyolojik risk faktörlerinin belirlenmesi, intiharın önlenmesinin yanısıra tedavi algoritmalarının düzenlenmesi, tedavinin izleminde önemli rol oynayacaktır. Bu yazıda intihar davranışının nörobiyolojik nedenlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Biyobelirteç, intihar davranışı, nörobiyoloji.

### Abstract

Suicide is a phenomenon that is a world health priority, with multidimensional clinical appearance and with complex biological, social and psychological risk factors. Recent studies have revealed the complexity underlying the neurobiological mechanisms of suicide. The association between genetic transmission, serotonergic system dysfunction, hypothalamic-pituitary-adrenaline axis hyperactivity, stress system, lipid metabolism, noradrenergic hyperactivity, anomaly in glial cells and signaling failure and suicidal behavior has been highlighted in particular in family, twin and adoption studies. There are also considerable evidences of morphological changes in the brain neuroimaging studies, particularly in the frontolimbic nerve and differences in the cognitive functions of the suicide attempted cases. The identification of neurobiological risk factors for suicidal behavior will play an important role in the prevention of suicide, as well as the arrangement of treatment algorithms and follow-up of treatment. The aim of this review article is to evaluate the neurobiological reasons of suicidal behavior.

**Keywords:** Biomarker, suicidal behavior, neurobiology.

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>3</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize

✉ Memduha Aydın, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Turkey  
memduhaaydin@selcuk.edu.tr

Geliş tarihi/Submission date: 21.01.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2018 | Çevrimiçi yayın/Online published: 21.02.2018

**İNTİHAR** biyolojik, psikolojik ve sosyolojik yönleri olan karmaşık bir insan davranışıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda intihar davranışının psikososyal yönü incelenmiştir. İntihar davranışının nörobiyolojisi ise, özellikle son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı olmasına rağmen yeterince aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda özellikle genetik etkenlerin intihar davranışının oluşumundaki rolü ile ilgili tutarlı kanıtlar elde edilmiştir (Petersen ve ark. 2014, Mirkovic ve ark. 2016). Aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları intiharın genetik bir boyutu olduğunu göstermiştir (Brent ve Melhem. 2008, Dutta ve ark. 2017). Örneğin, genetik etkenler psikiyatrik hastalığı etkileyen genetik etkenlerden bağımsız olarak intihar düşünce ve davranışını etkilemektedir. İntihar davranışında genetik geçişden söz edilmektedir. İntihar ve duygudurum bozuklukları klinik olarak birbirleriyle örtüşen tablolar olmalarına ve hatta intihar riskini en çok psikiyatrik bozukluğun arttırdığı bilinmesine rağmen, bazı hastaların intihar girişiminde bulunmamaları intihar davranışı için yapısal yatkınlık ya da genetik eğilimin varlığının önemine ve bunun da psikiyatrik hastalıktan bağımsız olduğuna işaret etmektedir. Başka bir deyişle 'intihar beyni'nden söz edilmektedir. Son 30 yıl içinde yapılan araştırmalar intihar davranışı, agresyon ve dürtüsellik arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

İntiharın nörobiyolojisinde serotonerjik sistemin disfonksiyonu, HPA eksen hiperaktivitesi, noradrenerjik hiperaktivite, dopaminerjik, glutamaterjik sistem, GABAerjik sistem disfonksiyonu, glial hücrelerde anomali ve sinyalizasyon hatası, mikrogliozis gibi nedenler olduğu düşünülmektedir (García-Sevilla 1999, Merali ve ark. 2004, Pandey 2013). İntihar davranışı ile ilgili nörogörüntüleme çalışmaları ise kısıtlı sayıdadır. Bu nedenle intihar davranışının nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına gereksinim vardır. Bu çalışmada, intihar davranışının olası nörobiyolojik nedenlerinin, risk faktörlerinin araştırılması ve bu alanda yapılan araştırmalara katkıda bulunmak, intihar davranışının nörobiyolojisinin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

## İntihar Davranışının Nörobiyolojisi

### *Serotonerjik Sistem*

İntihar ve intihar davranışında serotonerjik sistem en çok araştırılan nöromodülatör sistemdir. Serotonerjik sistemin depresyon ve impulsif-agresif davranışlarla ilgisi ve bu iki klinik durumun da intiharla ilişkisi bu sistemin intihardaki rolünü destekleyen durumlardan birisidir (Pandey 2013). Serotonin [5-hidroksitriptamin (5-HT)], triptofan amino asidinden triptofan hidroksilaz (TH) enzimi aracılığı ile serotonerjik sinir uçlarında ve plateletler hariç diğer hücrelerde sentezlenir. Bu enzimin TH1 ve TH2 olmak üzere iki izoformu vardır. 5-HT'nin sinapslardaki etkinliği esas olarak sinersel geri alım ile sonlandırılır, ayrıca enzimatik yıkım ve difüzyona da uğrar. 5-HT'nin yıkımı sonucu 5-hidroksi indol asetikasit (5-HIAA) oluşur. 5-HT duygudurum, anksiyete, uyku, kognisyon, hafıza ve agresyonda rol oynamaktadır (Gültekin 2005). Bu alandaki çalışmalar beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kanda 5-HT ve 5-HIAA seviyelerinin ölçümü, plateletlerde 5-HT reseptör alt tiplerinin değerlendirilmesi, postmortem beyin çalışmaları ve nöroendokrin uyarım çalışmalarından oluşmaktadır. İntihar girişiminde bulunanların prefrontal korteksinde 5-HT taşıyıcısının bağlanması azalmanın olduğu (Mann ve ark. 2000), değişikliğin olmadığı (Arango ve ark. 2001) ve hipokampusunda imipramin bağlanması artışın (Gross-Isseroff ve ark. 1989) olduğunu gösteren

çalışmalar vardır. TH, 5-HT aktivitesinin belirleyicisi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Depresyonlu intiharlarda TH2 mRNA ifadesinin psikiyatrik bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre dorsal rafe nukleusunda %33, median rafe nuklesunda %17 arttığı bildirilmiştir (Bach-Mizrachi ve ark. 2006). Bu durumun, yüksek TH2 mRNA ifadesinin (ekspresyonunun) depresif intiharlarda gözlenen artmış TH proteini açıklayabileceği ve beyindeki serotonerjik transmisyonun yetersizliğine karşı homeostatik yanıtı gösterebileceği ileri sürülmüştür. Depresyonlu intiharların dorsal rafe nukleusunun rostral kısmında TH immünreaktif nöronlarının alan ve yoğunluğunda kontrol grubuna göre artış olduğu, kaudat kısmında ise azalma olduğu bildirilmiştir (Boldrini ve ark. 2005). İntihar edenlerin ventral prefrontal korteksinde TH2 seviyesinin kontrol grubuna göre artmış olduğu, şiddet içeren intiharlarda TH2 seviyesinin içermeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Perroud ve ark. 2010). Majör depresyon ve intiharda kortikal ve subkortikal bölgelerde 5-HT transmisyonunda azalma olduğu, artmış TH ifadesinin santral 5-HT transmisyonunda azalmaya ve/veya artmış strese yanıt için telafi edici olarak ortaya çıkmış olabileceği ileri sürülmüştür (Ernst ve ark. 2009). TH2'nin artmış ekspresyonuna ek olarak, intihar edenlerin rafe çekirdeğinde daha fazla 5-HT nöronunun bulunması, azalmış serotonerjik tonusa yanıt olarak 5-HT sentez kapasitesinin arttığı şeklinde açıklanmış ve intihar edenlerin raphe çekirdeklerinde daha fazla 5-HT bildirilmesinin de bunu destekler nitelikte olduğu öne sürülmüştür (Oquendo ve ark. 2014).

BOS 5-HİAA seviyesi 5-HT dönüşümünün (turnover) bir göstergesidir. Depresyon hastalarında BOS 5-HİAA seviyesinin, düşük (15 ng/ml'nin altında olanlar) ve yüksek olarak iki gruba ayrıldığı bir çalışmada; düşük olan grupta intihar girişimi daha sık ve yöntem olarak daha şiddetli bulunmuştur (Asberg ve ark. 1976). İntihar girişiminde bulunanlarda düşük BOS 5-HİAA seviyesi başka çalışmalarda da gösterilmiştir (Banki ve ark. 1984, Jokinen ve ark. 2009). Yapılan bir meta-analizde (Lester 1995) bu ilişki anlamlı bulunmuştur. İntihar girişiminde bulunanlarda plazma 5-HİAA seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (Spreux-Varoquaux ve ark. 2001). İntihar girişiminde bulunanlarda platelet 5-HT seviyeleri düşük bulunmuştur (Spreux-Varoquaux ve ark. 2001). İntihar girişimi sonrası yatan hastalarda, ortalama platelet 5-HT konsantrasyonu intihar girişimi olmayan depresyon hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, ancak sağlıklı kişilere göre farklılık bulunmamıştır. İntihar girişimi olmayan depresyonlu hastalarda ise sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek platelet 5-HT konsantrasyonu bildirilmiştir (Roggenbach ve ark. 2007). Adolesanlarda intihar davranışının şiddeti ile plazma 5-HT seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmuştur (Tyano ve ark. 2006).

5-HT'nin 14 alt tipi bulunmaktadır. Beyin sapı 5-HT1A somatodendritik otoresseptörleri 5-HT nöron ateşlemesini düzenler. Depresyonlu intihar girişimlerinde dorsal raphe çekirdeğinde (DRN) otoresseptör bağlanması çalışmalarında sonuçlar çelişkilidir. İntihar eden depresyon hastalarının rostral dorsal rafe nukleusunda 5-HT1A reseptör bağlanmasında artış saptanmıştır (Boldrini ve ark. 2008). İntihar edenlerin dorsal rafe nukleusu 5-HT1A reseptörlerinin hacim dağılımının kontrol grubuna göre %40 azaldığı, reseptör konsantrasyonunun kontrol grubuna benzer olduğu, reseptör bağlanma kapasitesinin %43 azalmış olduğu bildirilmiştir (Arango ve ark. 2001). Depresyonlu intihar edenlerin oksipital korteks, hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde 5-HT1A reseptör bağlanmasında değişiklik olmadığı da bildirilmiştir (Lowther ve ark.

1997). İntihar edenlerde prefrontal korteks 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinde psikiyatrik hastalığı olmayanlar göre artış görülmüştür (Mann ve ark. 1986, Turecki ve ark. 1999). Ayrıca 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> reseptör ifadelerinde artış bildirilmiştir (Escribá ve ark. 2004). İntihar eden hastaların plateletlerinde 5-HT<sub>2A</sub> bağlanması artış bildirilmiş, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin intihar eğilimi olan hastaları tanımlamada biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (Pandey ve ark. 1995). Trombosit 5-HT<sub>2A</sub> reseptör yanıt oranının direkt olarak ölçülmesi ile yapılan bir çalışmada, yüksek ölümcül intihar girişiminde bulunanlarda trombosit 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünün cevap verme oranının düşük ölümcül intihar girişiminde bulunanlarınkinin %41'ini olduğunu göstermiş (Malone ve ark. 2007). Bu bulgu, yüksek ölümcül intihar davranışı gösterenlerin daha fazla 5-HT<sub>2A</sub> reseptörüne sahip olmakla birlikte bozulmuş sinyal iletimiyle ilişkili olduğunu şeklinde yorumlanmıştır.

### **Nöroendokrin Uyarım Çalışmaları**

Nöroendokrin uyarım çalışmaları intiharda 5-HT'nin rolünü anlamakta kullanılmaktadır. Fenfluramin en sık kullanılan serotonerjik uyarım maddesidir. 5-HT salınımına ve serotonin geri alımının inhibisyonuna ve ayrıca post sinaptik 5-HT reseptörlerinin uyarımına neden olur. Serotonerjik uyarım dozla ilişkili olarak prolaktin artışına yol açar. 5-HT işlevini değerlendiren testlerden birisi de fenfluramine prolaktin yanıtıdır. Yanıt ne kadar belirginse serotonerjik sistem o kadar aktiftir. Fenfluramine prolaktin yanıtında azalma, azalmış serotonerjik aktiviteyi yansıtır. Majör depresyon ve intihar davranışı öyküsü olanlarda fenfluramine prolaktin yanıtında körleşme gözlenmiştir (Mann ve ark. 1995). İntihar girişimi öyküsü olanlarda, kontrol grubu ve intihar girişimi öyküsü olmayanlara göre fenfluramine azalmış prolaktin yanıtı bildirilmiştir (Corrêa ve ark. 2000). Ölümcül intihar girişimi öyküsü bulunan hastalarda fenfluramine prolaktin yanıtında azalma olduğu gösterilmiştir (Malone ve ark. 1996). Bu bulguların ışığında fenfluramine prolaktin yanıtında körleşme depresyondan daha çok intihara özgül bir belirleyicisi olabileceği öne sürülebilir.

### **Dopaminerjik Sistem**

İnsanda katekolaminlerin sentezi bir aminoasit olan L-tirozin ile başlar. Beyin ve sempatik sinir sisteminde yoğunlaşan L-tirozin Dopa'ya çevrilir. Dopa'dan dopamin ve dopaminden de noradrenalin sentezlenir. Dopamin mono amin oksidaz (MAO) enzimi ile yıkılarak dopaminin ana metabolitlerinden biri olan homovalinik asit (HVA) oluşur (Çuhadar ve Koçak 1987). Dopamin D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere beş alt reseptöre bağlanarak etki gösterir ve duygudurum, agresyon, motivasyon, ödül ve dikkat gibi işlevlerde önemli rol oynar. İntiharda dopaminerjik sistemle ilgili çalışmalar diğer nörotransmitter sistemlere göre daha az sayıdadır. Yapılan çalışmalarda dopamin metabolitleri, dopamin reseptörleri ve dopamin agonisti olan apomorfin büyüme hormonu (GH) yanıtı değerlendirilmiştir. İntihar edenlerin hipokampusunda HVA seviyesinde artış bulunurken bu artış kortekste gösterilememiştir (Crow ve ark. 1984). Ohmori ve arkadaşlarının (1992) fiziksel hastalıklardan ölenlerle intihar edenlerin karşılaştırıldığı çalışmasında, intihar edenlerin frontal korteksinde HVA seviyesinin artmış olduğu bildirilmiştir. Ancak Arranz ve arkadaşlarının (1997) çalışmasında kortikal HVA seviyesi açısından intihar edenlerle kontroller arasında fark bulunmamıştır. BOS dopamin metabolitlerinin ölçümü ile dopamin aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda HVA seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (Träskman-Bendz ve ark.

1993, Engström ve ark. 1999).

Daha önce apomorfine GH yanıtının değerlendirildiği ve sonraki yıllarda intihar sonucu hayatını kaybeden 8 erkek depresyon hastasının sonuçları intihar girişiminde bulunmayan 18 depresyon hastası ile karşılaştırıldığında, tamamlanmış intihar girişimi olanlarda apomorfine tepe GH yanıtının anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bulgular, tamamlanmış intiharda dopaminerjik disfonksiyon bulunduğu, daha özgül olarak da D2 reseptörleri aracılığı ile apomorfine GH yanıtının tamamlanmış intiharın biyolojisinde D2 reseptörlerinin rolünü desteklediği şeklinde yorumlanmıştır (Pitchot ve ark. 2001a). Bununla birlikte nukleus akkumbens, putamen, kaudat nukleusta D1 ve D2 reseptör bağlanma çalışmalarında depresyonu olan intihar kurbanları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (Bowden ve ark. 1997, Allard ve Norlén 2001). İntihar girişimi öyküsü bulunan depresyon hastalarının intihar girişiminde bulunmayanlara göre apomorfine azalmış GH yanıtı gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca intihar girişim yöntemi yüksek ölümcül ve düşük ölümcül olarak ayrıldığında apomorfine GH'nin tepe yanıtı açısından fark olmadığı gösterilmiştir (Pitchot ve ark. 2001b). Dopaminerjik sistem seviyesi açısından bakıldığında bu iki grubun benzer biyolojik bozukluğu paylaştığı belirtilmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerden apomorfine GH yanıtı hipotalamik seviyede D2 reseptör duyarlılığı hakkında bilgi vermektedir.

BOS HVA seviyesinin ölçümü ise merkezi dopaminerjik aktivitenin zayıf bir göstergesidir. Bu nedenle sonuçlar merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik sistemin intihar girişiminde ne gibi değişiklikler gösterdiğini tam olarak yansıtmaktan uzaktır. Ayrıca bu bulguların bir kısmının postmortem elde edilebilir olması ve BOS analizi için invaziv girişim gerekmesi klinik pratikte kullanılmasında güçlükler oluşturmaktadır. Bununla birlikte dopaminerjik yol ile etki gösteren antidepresanlardan yola çıkarak depresyonda ve intiharda mezolimbik dopaminerjik iletimin azalmış olduğu öne sürülmüştür (Bowden ve ark. 1997). Depresyon hastalarının amigdalalarında dopamin taşıyıcı bağlanmasında azalma ile D2/D3 reseptör oranında artış saptanmıştır. Bu durum duygudurum bozuklukları ve intiharda bölgesel dopaminerjik iletim değişiklikleri olduğunu düşündürülebilir. İntihar girişiminde bulunanlar ile depresyonu olan kontrol grubu arasında dopamin taşıyıcı bağlanması açısından ise fark olmadığı bildirilmiştir (Ryding ve ark. 2006, Lindström ve ark. 2004).

### ***Noradrenerjik Sistem***

Adrenalin (epinefrin) adrenal bez ve beyinde tirozin ve fenilalaninden sentezlenir. Adrenalinin fizyolojik etkileri vardır ve kognitif fonksiyonda rol oynar. Ayrıca duygudurum ve intiharda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Noradrenalin lokus seruleustaki (LC) nöronlardan sentezlenir. İntihar edenlerin sol hemisferinde LC nöronlarının ortalama pigment yoğunluğu ve toplam sayılarında azalma bildirilmiştir (Arango ve ark. 1996). LC alfa2 adrenoreseptörlerine agonist özellik gösteren iyodoklonidin ve bir antagonist olan yohimbin bağlanması değerlendirildiği çalışmada (Ordway ve ark. 1994), intihar edenlerde agonist bağlanmanın kontrol grubuna göre yüksek olduğu, antagonist bağlanmada ise farklılık olmadığı bildirilmiştir. LC'deki dokularda norepinefrin analizinde gruplar arasında fark olmaması agonist bağlanmadaki farklılığın doku kesitlerinde endojen agonist NE'nin tutulumundaki farklılıklardan kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır. Adrenerjik reseptörlerin  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -adrenerjik olarak iki alt tipi

vardır,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler intiharda daha fazla ilgi görmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresif intiharlarda hipotalamus ve frontal kortekste alfa2 reseptör yoğunluğunda artış bildirilmiştir (Meana 1992). Daha sonra yapılan çalışmalarda yine depresif intiharlarda frontal kortekste alfa2 reseptör bağlanması artış bulunmuştur (Callado ve ark. 1998, García-Sevilla 1999). İntihar edenlerde alfa2 reseptör mRNA ifadesinde de artış gösterilmiştir (Escribá ve ark. 2004). Alfa2 adrenerjik reseptör yoğunluğunda kontrol grubuna göre farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (De Paermentier ve ark. 1997, Gross-Isseroff ve ark. 2000). BOS ve idrarda NA ve metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) seviyeleri, periferel dokularda ve postmortem beyin dokusunda tirozin hidroksilaz enzimi  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörler değerlendirilmiştir. İntihar edenlerin frontal korteksinde  $\beta$ -adrenerjik reseptör bağlanması artış bildirilmiştir (Mann ve ark. 1986). İntihar edenlerin korteks ve hipokampusunda  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptör artışı bildirilmiştir.  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlerle ilgili bulgular daha az sayıdadır, intihar edenlerin postmortem beyin dokusunda azalmış olduğu bildirilmiştir (Underwood ve ark. 2004).

### ***GABAerjik Sistem***

Gama amino butirik asit (GABA) inhibitör bir nörotransmitterdir ve etkisini GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığı ile gösterir (Macdonald ve Olsen 1994). İntihar edenlerin frontopolar korteksinde GABA-A alt ünitelerinden alfa1, alfa3, alfa4 ve delta reseptör mRNA ifadesinde azalma olduğu bildirilmiştir (Merali ve ark. 2004). Başka bir çalışmada da kortikal yapılarda GABA-A alt ünitelerinin ifadesinin azalmış olduğu bulunmuştur (Poulter ve ark. 2010). GABA-A reseptör ekspresyonunun insan beyinde belirli bir bölgede koordine edildiği ve bu organizasyonun özellikle amigdala ve hipokampus gibi aşırı strese dirençli bölgelerde, depresif intiharlarda sıklıkla değişime uğradığı, GABA-A alt birim düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgesinin özgül inhibe edici sinyalizasyonunun depresyon ve intihar ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Poulter ve ark. 2010).

Hipokampus frontal ve temporal kortekste GABA-B bağlanması açısından depresyonlu intihar olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Cross ve ark. 1988). Ancak Cheetham ve arkadaşları (1988), frontal kortekste GABA bağlanmasında kontrol grubuna göre bir artış bildirirken, bu artış temporal bölgede saptanmamıştır. Flunitrazepam ile LC'de GABA-A reseptör bağlanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada (Zhu ve ark. 2006) kontrol grubu, majör depresif bozukluk (MDB) olanlar ve depresyonlu intihar edenler arasında GABA-A reseptörlerine bağlanma miktarları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, depresyondaki intihar mağdurlarının beyinlerinde GABA bağlama alanlarının değişmediğini göstermektedir. Postmortem çalışmalarda intihar edenlerin serebral korteksinin bazı alanlarında GABA'nın GABA alfa1 ve GABA beta3 alt reseptörlerinde yukarı ayarlama saptanmıştır (Choudary ve ark. 2005). Ön beyin GABA seviyeleri açısından intihar edenlerle kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (Korpi ve ark. 1988). İntihar ve GABA ilişkisi ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu sonuçlar, intiharda GABA sisteminde bir disfonksiyon olduğunu söylemek için yetersizdir.

### ***Hipotalamo Pitüiter Adrenal Eksen***

HPA eksen insan stres sisteminde önemli rol oynamaktadır. Depresyon ve stres intihar

için majör risk faktörlerindedir. Depresyon ve intiharda HPA eksen anormalliklerinin olduğu bilinmektedir. İntihar girişiminin deksametazon supresyon testi (DST) ile baskılanma göstermeyen depresyon hastalarında baskılanma olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Yerevanian ve ark. 2004). İntihar girişimini DST baskılanmaması ile ilişkili bulan ve bulmayan çalışmalar vardır. Bir meta-analizde tamamlanmış intihar DST baskılanmaması ile ilişkili bulunurken bu ilişki intihar girişiminde bulunmamıştır (Coryel ve Schlessler 2001). HPA eksen anormalliklerinin intihar girişiminden daha çok tamamlanmış intiharla daha güçlü bir ilişkisinin olduğu ileri sürülmüştür.

İntiharda LC, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve ventromedial prefrontal korteks (VMPPK)'de kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) immünoreaktivite seviyesinde artma, dorsovagal komplekste azalma saptanmıştır (Merali ve ark. 2004, 2006). İntihar kurbanlarının hipotalamusunda CRH seviyesinin arttığı öne sürülmüştür (Austin ve ark. 2003). CRH'nın kronik aşırı salınımı sonucu aşağı ayarlamaya bağlı olarak CRH reseptör bağlanma bölgelerinin sayısı azalmaktadır. İntihar edenlerin frontal korteksinde CRH bağlanma bölgelerinin sayısı azaldığı bildirilmiştir (Nemeroff ve ark. 1988). Postmortem çalışmalarda, depresyonda ve intihar edenlerde CRH hiperaktivitesi, CRH nöronal sayısında artma, CRH mRNA düzeylerinde artma gösterilmiştir. HPA eksenindeki stresle ilişkili değişiklikler intihar davranışının durum belirleyicisi olabilir.

### ***Lipid Metabolizması***

Kolesterol merkezi sinir sisteminin gelişiminde çok önemlidir, kortizolün yapı taşıdır ve stres sistemiyle ilişkilidir. Kolesterol seviyesi ile şiddet davranışı arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Kan lipid seviyesini düşüren ilaçların intihar ve şiddet davranışında artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Plazma kolesterol düzeylerinin düşüklüğü ile şiddet, impulsif agresif ya da intihar davranışı arasında ilişki kurulmuştur (Ernst ve ark. 2009). Düşük serum kolesterol seviyesi ile impulsif-agresif davranış ve intihar davranışı ile ilişkilendirilen düşük serotonerjik aktivite arasındaki ilişki gösterilmiştir (Kaplan ve ark 1994). Hayvan çalışmalarında düşük kolesterol içeren diyet ile azalmış serotonerjik aktivite ve artmış agresyon seviyesi arasında ilişki saptanmıştır. Düşük kolesterol seviyelerinin nöron membranında bulunan lipid içeriğini değiştirerek nörotansmitter işleyişinde azalmaya yol açtığı, bunun sonucunda da intihar davranışına neden olduğu ileri sürülmüştür. Sonuç olarak düşük kolesterol seviyesi ile düşük serotonerjik aktivite ve impulsif-agresif davranışlar arasında ilişki bulunsa da bunun altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bulgular frontal korteks kolesterol düzeyleri ile şiddet içeren intihar arasındaki ters korelasyonların gözlenmesiyle, periferik kolesterol ile intihar davranışı arasındaki ilişkinin merkezi düzeyde de geçerli olduğunu düşündürmektedir. Kolesterol düzeyleri ile intihar davranışı arasında gösterilen ilişkinin serotonerjik aktivite azlığına bağlı olabileceği belirtilmiştir (Kim ve Lee 2017). İnsanda kolesterolün serotonerjik aktiviteye olan etkisi kanıtlanamamıştır ancak insan dışı primatlarda kolesterolden düşük diyetin serotonerjik aktiviteyi azalttığı ve saldırganlığı arttırdığı bildirilmiştir.

### ***Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü***

Beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotropin içeren nörotropin ailesinin bir üyesidir. BDNF intiharın patofizyolojisinde rol oynaya-

bilir. Antidepresanlar rat beyinde BDNF'yi arttırmaktadır. BDNF'nin mRNA ve protein seviyeleri postmortem intihar edenlerin beyinde azalmış bulunmuştur. İntihar edenlerin PFC ve hipokampusunda BDNF'nin protein ve mRNA ifadesi azalmıştır (Dwivedi ve ark. 2003). BDNF fizyolojik etkilerini TrkB reseptörlerine bağlanarak gösterir. İntihar edenlerin PFC ve hipokampusunda uzun form TrkB reseptörlerinin protein ve mRNA ifadelerinin azalmış olduğu bulunmuştur (Dwivedi ve ark. 2003). İntihar eden ergenlerin PFC'sinde BDNF'nin protein ve mRNA ifadesinin ve TrkB uzun form reseptörlerinin azalmış olduğu bulunmuştur. Özetle intihar edenlerin post-mortem beyin dokularında hem BDNF hem de TrkB reseptör seviyelerinin azalmış olması önemli bir sonuçtur.

### ***Nöroimmün Sistem (Sitokinler)***

İmmün sistemin hormonları olarak kabul edilen sitokinler proteinlerin farklı bir grubudur. Bu moleküller çeşitli hücrelerden salınır, yaralanma ve enfeksiyona immün yanıtı düzenleyen hücreler arasındaki sinyal gibi rol oynar. Sitokin yanıtlarına sitokin reseptörleri aracılık eder. İmmün sistem depresyon gibi beyinle ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (Courtied ve ark. 2016). Affektif bozukluğu ve şizofreni rahatsızlığı olan ve intihar edenlerin postmortem beyin dokusunda mikrogliozisde artma bildirilmiştir (Steiner ve ark. 2008). Astım hastalığı ile intihar düşüncesi ve girişiminde artış arasında bir ilişki bulunmuştur (Goodwin ve Eaton 2005). İntihar eden kadınların PFC'sinde IL-4 ve IL-3, intihar eden erkeklerin IL-3 mRNA ifadelerinde artış bildirilmektedir (Tonelli ve ark. 2008). İntihar girişiminde bulunanlarda BOS IL-6 seviyelerinde artış saptanmıştır. (Lindqvist ve ark. 2009) Depresyon hastalarının serumlarında sitokin seviyeleri anormal olsa da beyin seviyelerinde anormallik olup olmadığı net değildir. İntihar eden ergenlerin PFC'sinde IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 'nın protein ve mRNA ifadelerinde artış saptanmıştır. Sitokinler, nöroendokrin ve serotonerjik sistem arasında önemli bir etkileşim vardır ve bu sistem anormallikleri intihar ile ilişkili olabilir.

### **İntihar Davranışının Genetiği**

İntihar davranışının birden fazla genin birbiriyle etkileşimi ve çevresel faktörlerin de katkısıyla kuşaklar arasında karmaşık kalıtım yoluyla aktarıldığı düşünülmektedir (Özalp 2009). Bu konuda yapılan genetik epidemiyoloji araştırmaları, genlerin intihar riskine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Brezo ve ark. 2008, Tsai ve ark. 2011, Petersen ve ark. 2014, Mirkovic ve ark. 2016). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen kanıtlar geçtiğimiz kırk yıl içinde intihar eğiliminde genetik bir bileşen olduğuna dair düşünceleri desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmalar, major psikiyatrik bozuklukların ailesel aktarımından kısmen bağımsız olarak intihar davranışının kalıtılabilirliğine dair kanıtlar sunmaktadır (Roy ve ark. 1995, Mc Guffin ve ark. 2001, Petersen ve ark. 2014). Günümüze kadar yapılmış olan genetik epidemiyoloji araştırmaları, genlerin intihar riskine katkıda bulunduğunu göstermiş olmakla birlikte genetik katkının çevresel katkıya göre kısmen daha zayıf olduğunu da ileri sürmektedir (Zalman 2010).

### ***Aile Çalışmaları***

İntihar ve intihar davranışının aktarımı yüksek oranda aileseldir ve intihar davranışının aktarımı sadece psikiyatrik bozuklukların ailesel aktarımı ile ilişkili gibi görünmemekte-



dir (Brent ve Mann 2005, Dutta ve ark. 2017).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, intihar davranışının ailesel aktarımının kısmen genetik olduğu ve dürtüsellik, saldırganlık, nörotiklik gibi ara fenotiplerin aktarımının buna aracılık edebileceği görüşünü desteklemektedir (Brent ve Melhem 2008). Ailesel aktarımın genetik bileşeninin dışında, ailesel sıkıntıların kuşaklar arası aktarımı, istismar, yas, ayrılık gibi ailesel zorlayıcı faktörler, taklit gibi çevresel nedenleri de olabileceği bildirilmektedir (Öncü 2016).

İntihar davranışının ailesel aktarımını araştıran aile çalışmalarında, intihar eğilimi olmayan bir probandın akrabalarındaki intihar veya intihar davranışı hızı ile intihar eğilimi olan bir probandın akrabalarındaki intihar ve intihar davranışı hızı kıyaslanır (Brent ve Mann 2005). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar, ailede tamamlanmış intihar, intihar girişimi ya da her ikisinin birden öyküsünün bulunması gibi sonlanım özellikleri bakımından; intihar eden veya intihar girişiminde bulunan proband seçimi gibi özellikler bakımından yöntemsel olarak birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir (Sorenson ve Rutter 1991). Çalışmalar arasında karşılaştırma grubunun seçiminde de farklılıklar toplum örnekleminin veya psikiyatrik hastalıkların kullanılması yönünde ortaya çıkmaktadır (Tsuang 1983, Kim 2005).

Aile yükünün değerlendirilmesinde kullanılan kayıt taraması, aile öyküsü veya doğrudan görüşme yöntemleri de çalışmalar açısından birbirlerinden farklılık gösteren diğer bir alandır (Qin ve ark. 2003).

Yöntemlerdeki çeşitliliklere ve kısıtlılıklara rağmen çalışmalardan elde edilen bulgular intihar davranışının ailesel aktarımını gösterme noktasında önemli oranda benzer sonuçlar sunmaktadır. Geniş toplum taramalarına dayanan çalışmalar arasında psikiyatrik tanı ve tedavi kontrol edildikten sonra dahi intihar davranışı üzerinde ailesel etkinin korunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluk ve diğer risk faktörlerinin ailesel aktarımının istatistiksel olarak düzeltildiği bu çalışmalarda düzeltme sonrasında hızlarda 2 ila 12 kat yükselme olduğu gözlenmiştir (Johnson ve ark. 1998, Cheng ve ark. 2000, Agerbo ve ark. 2002, Runeson ve Asberg 2003, Qin ve ark. 2003). Benzer şekilde, kontrol grubunun psikiyatrik hastalar, genel tıbbi bozukluğu olanlar ya da toplum kökenli örneklem olup olmaması önem taşımaksızın intihar eden probandların akrabalarında intihar hızlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Foster ve ark. 1999, Powell ve ark. 2000, Tsai ve ark. 2002). Bir başka çalışmada tamamlanmış intiharı olanların akrabalarındaki intihar davranışını toplumdaki kontrolle karşılaştıran Kim ve arkadaşları (2005), psikopatoloji için düzeltme yapıldıktan sonra, riski kontrollere göre 10 kat fazla olarak bulmuştur. Baldessarini ve Henen'in (2004) yapmış olduğu yirmibir aile çalışmasının meta-analizinde, intihar probandlarının yakın akrabalarının psikiyatrik yüküden bağımsız olarak, intiharla ilişkili eylemlere girmede kontrollere göre 3 kat daha fazla risk sahibi oldukları ortaya konulmuştur. İntihar girişimleri ile hastaneye yatırılan bireylerle yaptıkları çalışmada, Mitterdorfer-Rutz ve arkadaşları (2008) ebeveynlerde intihar ya da intihar girişimi ve kardeşlerde intihar girişimi olmasının probandlarda intihar girişimini 2-3 kat arttırdığını bildirmişlerdir.

Tüm çalışmalarda probandlardaki psikiyatrik bozukluk hızları, ebeveyn-çocuk ilişki sorunları ve aile üyelerindeki psikiyatrik bozukluk hızları arasındaki farklar kontrol edildikten sonra dahi, intihar eden kişilerin akrabalarında intihar davranışı hızlarının toplumdaki kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yapılan aile çalışmalarında kalıtılabilirliğin intihar düşüncesinde en düşük, intihar girişimlerinde biraz daha yüksek, tamamlanmış intiharlarda en yüksek düzeyde olduğu ortaya konan bir diğer sonuçtur (Brent ve ark 1996, Baldessarini ve Hennen 2004, Kim ve ark. 2005, Mittendorfer-Rutz ve ark. 2008).

Ailelerde yapılan genetik çalışmalarda, intihar davranışının ailesel aktarımında rol oynayabileceği düşünülen faktörlerden biri olarak ara fenotipler ortaya çıkarılmıştır. Gottesman ve Gould'a (2003) göre bir ara fenotip, klinik fenotip ile ilişkili olmalıdır, evlatlarda sorunun ortaya çıkışı yordayabilmelidir, kalıtsal olmalıdır ve ebeveyn ile evlat arasındaki ilişkiler kontrol edildikten sonra da genel klinik fenotipin aktarımında aracılık ettiğine dair kanıt göstermelidir. Üzerinde en çok ortak kanıt bulunan ara fenotip dürtüsellik veya düşmanlıkla tepki gösterme eğilimidir. Bu yapının intihar girişimi riskiyle ilişkisi olduğu, intihar girişiminin ortaya çıkışını yordayabildiği, kalıtsal olduğu ve intihar davranışının aktarılmasına aracılık ettiği gösterilmiştir.

Diğer bir olası ara fenotip nörotiktir (Brent ve Melhem. 2008). Çalışma belleği ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, dürtüsel saldırganlık ve kişiler arası sorunları çözmeye yetersizlikten nörobilişsel alt bileşenini oluşturuyor olabilir ve bu işlevlerin erişkin intihar girişimlerinde ve erişkin intihar girişimcilerinin evlatlarında değiştiği ve kalıtsal oldukları gösterilmiştir (Jeglic ve ark. 2005). Sonuç olarak, intihar davranışında aile kümelenmesini araştıran bir çok çalışma ailede psikopatoloji öyküsünden bağımsız bir şekilde genetik aktarımın önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

### ***İkiz Çalışmaları***

İntihar davranışının genetik aktarımının araştırılmasında ikiz çalışmaları, evlat edinme ve aile tabanlı desenlerden farklı olarak paylaşılan çevrenin etkisinin daha iyi kontrol edilmesini sağlayarak görece ayrıntılı bir değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu alanda yapılan olgu bildirimleri ve kayıta dayalı çalışmalardan elde edilen bilgiler ikizlerde intiharın kalıtılabilirliğini tahmini %21 ila %50 arasında olduğunu bildirmektedir. Birçok ikiz çalışması (Statham ve ark. 1998, Glowinski ve ark. 2001, Fu ve ark. 2002, Voracek ve Loibl 2007) intihar davranışının kalıtılabilirliğinde diğer psikopatolojilerin aktarımı ile açıklanamayan bir ailesel aktarım olduğunu ortaya koymuştur.

Roy ve arkadaşları (1995) monozigotik (MZ) ikizlerden (n=26) intihar eden kardeşin sağ kalan kardeşinde dizigotik (DZ) ikizlere (n=9) göre daha da yüksek bir intihar girişimi konkordansı saptamışlardır (%38'e karşı %0). Roy ve Segal (2001), 1995 yılında yaptıkları çalışmanın bir tekrarı olarak değerlendirdikleri yeni derlemelerinde ikizlerden birinin intihar ettiği 28 ikiz çiftin vaka bildirimlerini incelemişler ve MZ ikizlerde (n=13) intihar konkordansının DZ ikizlere (n=15) göre arttığını bildirmişlerdir (%14,9'a karşı %0,7). Bu bulgular, klinik fenotip konkordansının hem tamamlanmış intiharı hem de intihar girişimini içerdiği görüşünü desteklemektedir. Baldessarini ve Hennen (2004) intiharı genetiğini çalıştıkları derlemelerinde yedi ikiz çalışmasının verilerini değerlendirdiklerinde MZ ikizlerde riskin DZ ikizlere göre 175 kat arttığını ortaya koymuşlardır. Ancak DZ ikiz intiharlarının sayısının sadece 2 çalışmada ve düşük sayıda olması (1486 DZ ikiz çiftinde sadece 2 intihar olgusu) kendilerinin de bu sonucu güvenilir ve inanılır bulmamalarına sebep olmuştur. Bir başka karıştırıcı faktör olarak MZ ikizlerde intihar konkordansının DZ ikizlerden farklı olması konusunda yas faktörü incelendiğinde MZ ikizlerde bulunan yüksek konkordansın daha şiddetli bir yas reaksiyonuna bağlı gibi görünmediği ortaya konulmuştur (Brent ve Melhem 2008).

İkizlerden birinin intihara bağlı olmayan ölümü sonrası ikizlerden hayatta kalanda intihar girişim riski, MZ ve DZ'de benzer düzeyde bulunmuştur (%3,3-%1,4).

İkiz çalışmaları çevresel ve genetik katkıların ayrıştırılmasına daha iyi izin vererek aile ve evlat edinme çalışmalarından daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılmasını sağlamasına rağmen ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ile birleştirilmedikçe (yani, farklı ebeveynlere evlatlık verilen ikizlerin karşılaştırılması), paylaşılan çevresel etkilerle genetik etkilerin kesin olarak ayrıştırılması zor olarak değerlendirilmektedir (Brent ve Melhem 2008). Aynı ayrı evlatlık verilen ikizlerle yapılan bir çalışmada, daha önce "çevresel" olarak kabul edilen annenin davranış bileşenleri, akrabalık bağı olmayan annelerden benzer anne yanıtlarını alan MZ ikizlerin genetik konkordansı ile açıklanıyor olması bu zorluğu ve ikiz çalışmalarının evlat edinme çalışmaları ile birleştirilmesinin önemini kısmen ortaya koymaktadır (Plomin ve ark. 1994).

Yapılan meta-analizlerde vaka serisi bildirimleri kullanıldığından intihardan etkilenen bütün ikiz çiftleri temsil etme gücü düşüktür. İkizlerde intihar davranışı prevalansının düşük olması ikiz çalışmalarında karşılaşılan diğer güçlüklerdendir. Bu durumlar diğer birçok faktörle birlikte değerlendirildiğinde bulguların yorumlanması konusunda dikkatli olunması gerekliliği unutulmamalıdır.

### ***Evlat Edinme Çalışmaları***

Evlat edinme çalışmaları da intihar davranışında genetik etkenlerin rolü olduğunu destekleyen önemli veriler sunmaktadır. Evlat edinme çalışmaları sayıca azdır ve çoğunlukla Danimarka halk sağlığı kayıtlarına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda evlat edinilenlerin biyolojik akrabalarında intihar riskinin evlat edinen akrabalarındaki intihar riskine göre 7-13 kat daha yüksek olduğu ileri sürülmüş, tamamlanmış intiharlarda kalıtılabilirliğin girişimlere kıyasla daha fazla olduğu vurgulanmıştır (Brezo ve ark. 2008).

Brent ve Melhem (2008) Danimarka evlat edinme kayıtlarını kullanarak yapılan çalışmaları derlemelerinde incelemiştir. Bunlardan birincisi Kety ve arkadaşlarının 1968 yılında şizofreni ve duygudurum bozukluklarının genetiğini araştırmak üzere tasarladıkları bir çalışmadır. İntihar eden evlatlıkların biyolojik akrabalarındaki intihar konkordansının evlat edinen akrabalarındakinden yüksek olma eğilimi taşıdığı belirtilen bu çalışmayı 1979 yılında Schulsinger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma izlemiştir. Derlemede yer verilen bu ikinci çalışmada Danimarka'da intihar eden evlatlıkların biyolojik ve evlat edinen akrabalarındaki intihar hızları, kontrol grubu evlatlıkların biyolojik ve evlat edinen akrabalarındaki intihar hızları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada intihar eden evlatlıkların biyolojik akrabalarındaki intihar hızının kontrol grubundaki evlatlıkların biyolojik akrabalarına kıyasla 6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir; ayrıca intihar eden evlatlıkların evlat edinen akrabalarında hiç intihar vakası olmaması çevreselden ziyade genetik bir etyolojiyi desteklemiştir. İntihar eden evlatlıkların biyolojik akrabalarındaki intihar hızı, evlatlıkta psikiyatrik bir hastalık olsun ya da olmasın daha yüksektir. Ancak bu çalışmalarda intiharın genetik sorumluluğunun majör psikiyatrik bozuklukların aktarımına mı yoksa intihara yatkınlığa mı atfedebileceğine karar vermek mümkün olmamıştır.

Aynı kayıtların kullanıldığı üçüncü bir evlat edinme çalışmasında (Wender ve ark. 1986), duygudurum bozukluğu olan erişkin evlatlıkların biyolojik ve evlat edinen akrabaları karşılaştırılmış ve bu evlatlıklarla eşleştirilmiş sağlıklı evlatlıklar incelenmiştir. Çalışma duygudurum bozukluğu olan evlatlıkların biyolojik akrabalarında sağlıklı evlat-

lıkların biyolojik akrabalarına göre 15 kat daha fazla intihar olduğunu göstermiştir. Bu bulgu intiharın genetiğinde duygudurum bozukluğunun oynadığı rolü destekler niteliktedir. Ancak intihar davranışının en yüksek olduğu grup sınır kişilik bozukluğuna benzer özellikler gösteren duygulanım reaksiyonu “affect reaction” bulunan probandların akrabalarıdır. Bu da dürtüsel saldırgan kişilik özelliklerinin intihar davranışının ailesel kümelenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (Brent ve Melhem 2008).

Bulgular bir arada ele alındığında bu çalışmalar tamamlanmış intiharın ailesel kondansında genetiğin oynadığı kuvvetli rolü desteklemektedir. Bu çalışmaların sınırlılıkları Danimarka dışından ülkelerden verilerin kısıtlı olması, evlat edinme çalışmalarının sayısının azlığı, bilgilerin rutin tıbbi kayıtlardan toplanan verilerle sınırlı olmaları, intihar girişimi ve tamamlanmış intiharlarla ilgili yeterli sistematik değerlendirme yapılmamış olması, psikiyatrik karıştırıcı değişkenler iyi kontrol edilmemiş olmasıdır. Dolayısıyla evlat edinme çalışmaları intihar davranışının ailesel kümelenmesini açıklayan genetik faktörlerin önemini gösterebilir de ailesel aktarımda hangi çevresel faktörlerin etkili olabileceğini ortaya koyamamışlardır.

### ***Moleküler Genetik Çalışmalar***

İntihar davranışında genetik yatkınlığın varlığını işaret eden ikiz, evlat edinme ve aile çalışmalarının rehberliğinde bu yatkınlığın özgül genetik bileşenlerini araştıran moleküler çalışmalar başlamıştır. İntihar ve intihar davranışı ile ilişkili genlerin ve bunların hangi nörobiyolojik yollar üzerinden katkıda bulunduğunu araştıran ilk genetik çalışmalar bağlantı (linkage) çalışmaları ve özgül tek nükleotid polimorfizmlerini (specific single nucleotide polymorphisms/SNPs) araştıran ilişkilendirme (association) çalışmaları üzerinden yapılmıştır (Currier ve Mann 2008).

İlişkilendirme çalışmalarında aday genler intihar ile ilgili nörobiyolojik çalışmalardan gelen bilgilere dayanarak seçilmiştir. Nörobiyolojik bilginin de yönlendirmesi ile moleküler genetik çalışmalar esas olarak dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik nörotransmitter sistemlerine odaklanmıştır. Bunun yanı sıra beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor/BDNF) gibi nörotrofinler ve HPA eksenle ilişkili genler de araştırılmıştır (Keller ve ark. 2011, Oquendo ve ark. 2014).

İntihar davranışına genetik yatkınlığa katkıda bulunan özgül aday genleri ve onların varyantlarını bulmak için yapılan ilişkilendirme temelli araştırmaların bulguları oldukça karışıktır. Genetik çalışmalarda her ne kadar özgül SNP ilişkilendirme çalışmaları yapılıyor olsa da bu çalışmaların tekrarlı sonuçlarla desteklenmesinin önüne geçen bir takım faktörler vardır. Örneklem boyutları ve intihar, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihara yatkınlık gibi kavramsal farklılıklar, etnik köken ile ilgili etkenler, çevresel faktörler ve bir çok etkenin birbiri ile etkileşimi bu faktörler arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak intihar davranışının genetiği ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcut tıbbi kayıtlardaki bilgiyle sınırlıdır ve psikiyatrik bozukluk değerlendirmeleri de tedavi alan veya tedaviye başvuran kişiler ile sınırlıdır. İntihar ve intihar davranışının genetik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, etyolojik faktörlerin ortaya çıkarılmasını, intihar davranışı geliştirme riski yüksek olan bireylerin saptanmasını ve müdahale ve önleme hedefleri için bir yaklaşım oluşturulmasını sağlayabilir.

## **İntihar Davranışı ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları**

Psikiyatrik bozukluklarda yapısal beyin görüntülemesi 1970'lerden beri kullanılmakta-

dır. İlk beyin görüntüleme çalışmasında şizofreni tanılı hastaların beyin tomografisi (BT) ile serebral ventrikül boyutları ölçülmüş ve artmış ventriküller boyut ile bilişsel bozulma arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Johnstone ve ark. 1976). İntihar davranışı ile ilgili ilk beyin BT çalışması ise; Schlegel ve arkadaşları (1989) tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada depresyon tanılı 44 hastanın beyin ventrikül boyutları ile intihar eğilimleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (Schlegel ve ark. 1989). Daha ayrıntılı yapısal beyin görüntülemesi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gerçekleştirilir. İntihar davranışı ile ilgili ilk MRG çalışmasında alzheimer hastalığı tanısı olan 28 olgunun psikiyatrik belirti sıklığı ile derin beyaz cevher lezyonları arasındaki ilişki incelenmiş ve psikiyatrik belirti bulunan ve bulunmayan gruplar arasında derin beyaz cevher lezyonları açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Lopez ve ark. 1997). Ancak, aynı çalışmada intihar düşüncesi gibi ciddi belirtiler ile frontal beyaz cevher lezyonları arasında ilişkiye de dikkat çekilmiştir. Bugüne kadar yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında beyaz ve gri alanlarındaki hiperintensite ile bazı kortikal ve subkortikal alanlarda hacim azalmasına ait kanıtlar elde edilmiştir. Bir çalışmada majör depresyon tanılı intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan grup karşılaştırılmış ve intihar girişim öyküsü olanların MRG bulgularında subkortikal gri cevherde hiperintens odaklar saptanmıştır. İlginç bir şekilde bu çalışmada yazarlar, özellikle bazal gangliyonlarda gri madde hiperintensiteleri ile artmış intihar riskinden söz etmişlerdir (Ahearn ve ark. 2001). Başka bir çalışmada ise, yatarak tedavi gören çocuk ve ergenlerde T2 ağırlıklı MRG'de beyaz cevher hiperintensitelerinin intihar girişimi öyküsü ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Özellikle daha genç hastalarda parietal lob derin beyaz cevher hiperintens alanları ile geçmiş intihar girişimi öyküsünün yüksek bir prevalansa sahip olduğu vurgulanmıştır (Ehrlich ve ark. 2003). Aynı araştırmacılar intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan yatarak tedavi gören MDB olan 102 genç erişkin hastayı karşılaştırmışlar ve geçmişte intihar girişimi öyküsü olanlarda da periventriküler beyaz cevher hiperintensitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Ehrlich ve ark. 2005).

Pompili ve arkadaşları (2008) % 44.4'ü son altı ay içinde en az bir kez intihar girişiminde bulunan majör duygulanım bozukluğu (bipolar bozukluk tip I, tip II bipolar bozukluk ve unipolar MDB) tanısı ile başvuran 99 hasta ile gerçekleştirdikleri beyin MRG çalışmasında intihar girişimi varlığında beyaz cevher hiperintensitelerinin farklı olduğu sonuçlarını elde etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar istatistiksel olarak yaş değişkeni dışlandığında bile periventriküler beyaz cevher hiperintensitelerinin intihar davranışı ile ciddi bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Pompili ve ark. 2008). İntihar girişimi öyküsü olan 7, intihar girişimi olmayan 10 unipolar depresyon tanılı kadın hasta ile 17 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, intihar girişimi öyküsü olan olguların sağ ve sol orbitofrontal korteks gri cevher hacimleri daha küçük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada intihar olgularının orbitofrontal korteks ve amigdala anormalliklerinin karar verme sürecini zayıflatabileceği ve daha dürtüsel davranmaya, intihar girişimine yöneltebileceği ileri sürülmüştür (Monkul ve ark. 2007). Korpus kallozum alanları, dürtüsellik ve bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda intihar eğilimini araştıran bir çalışmada intihar girişimi öyküsü olan 10 kadın hasta, intihar girişimi öyküsü olmayan 10 kadın hasta ve 27 sağlıklı kadın karşılaştırılmıştır. Yazarlar, intihar girişimi öyküsü olan olguların daha küçük korpus kallozuma sahip olduklarını, intihar davranışı ile ters korelasyon olduğunu, bipolar bozuklukta anterior medial frontal bölgenin dürtü-

sellik ve intihar davranışının patofizyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (Matsuo ve ark. 2010). MDB tanılı 70 yaşlı hasta ve 26 sağlıklı yaşlı T1 ağırlıklı MRG ile karşılaştırılmış ve depresyonu olan grupta gri cevherin çeşitli yerlerinde (insula ve posterior singulat bölge) ve beyaz cevherin farklı bölgelerde (subkaloal singulat korteks, parahipokampal bölge, insula ve serebellum) daha küçük hacimlere sahip olduğu sonuçları elde edilmiştir (Hwang ve ark. 2010). Bu çalışma ile majör depresyondaki intihar davranışının çeşitli subkortikal, kortikal ve/veya kortekslerde yaygın fakat ayrı hacim azalması ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Beynin bazı bölgelerindeki azalmış hacim intihar davranışı için biyolojik bir yatkınlık olarak değerlendirilmiş ve bu özelliklere sahip depresyonu olan olguların daha sıklıkla intihar girişiminde bulunabileceği ileri sürülmüştür. (Hwang ve ark. 2010).

İntihar davranışının araştırılmasında beyin görüntüleme çalışmaları için çoğunlukla duygudurum bozuklukları olan olgular ele alınmıştır. Ancak, intihar davranışının anlaşılması için duygudurum bozuklukları kadar şizofreni veya epilepsi tanılı olguların da incelenmesi önemlidir. Şizofreni tanılı intihar girişimi olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada intihar girişimi öyküsü olan şizofrenili olguların bilateral inferior frontal beyaz cevher hacimlerinin daha geniş olduğu, kendine yönelik saldırganlık oranı ile aynı bölgelerdeki beyaz cevher hacmiyle belirgin bir pozitif korrelasyon varlığı bildirilmiştir (Rüsch ve ark. 2008). Ayrıca bir başka çalışmada şizofreni tanılı intihar girişimi olan/olmayan hasta gruplarında beyin gri madde hacmi araştırılmış ve intihar girişimi öyküsü olan olgularda beyin sol üst temporal lobda ve sol orbitofrontal gri cevher yoğunluğu daha düşük olarak saptanmıştır (Aguilar ve ark. 2008). Yakın tarihli çalışmalarda intihar girişimi öyküsü olan şizofreni tanılı hastalarda MRG ile temporal bölgede gri cevherde azalma, intiharın ölümcüllüğü ile beyin bölgesel anomallikleri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Giakoumatos ve ark. 2013). Başka bir çalışmada ise şizofreni tanılı intihar girişimi öyküsü olan hastalarda sağ DLPK ve superior temporal bölge kalınlığında azalma rapor edilmiştir (Besteher ve ark. 2016). Epilepsili 51 çocuk ile yapılan bir çalışmada (ortalama yaş 9.8 yıl), intihar düşüncesi olan 11 olgunun sağ orbitofrontal girus beyaz cevher hacmi ve sol temporal lob gri cevher hacmi intihar düşüncesi olmayan 40 olguya göre belirgin şekilde azalmış olarak saptanmıştır (Caplan ve ark. 2010).

Sınır kişilik bozukluğu tanısı olan kişilerdeki yapısal görüntüleme çalışmaları olası nöroanatomik korelasyonlara ışık tutabilir. Çünkü intihar davranışı, intihar eğilimi sınır kişilik bozukluğunun çekirdek belirtisidir. İlginç olarak, MRG çalışmasında sınır kişilik bozukluğu olan gençlerde hipofiz hacmi ve parasuisidal davranış arasında bir ilişki olduğu, parasuisidal davranışlar için hipofiz hacminin önemli bir öngördürücü olabileceği bildirilmiştir (Jove ve ark. 2008). Yazarlar parasuisid davranışların sayısının artışı ile geniş hipofiz hacmini ilişkilendirerek, sınır kişilik bozukluğu olan olgularda olası HPA eksen hiperaktivitesi üzerinde durmuşlardır. Ayrıca, sınır kişilik bozukluğu kişilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ventral singulat girus, hipokampus, amigdala, parahipokampal girusda hacimde azalma olduğu ve prefrontal korteks ve medial temporal kortekste azalmış gri cevherin dürtü kontrolünde önemli olabileceği ileri sürülmüştür (Soloff ve ark. 2008). İntihar davranışı ile ilgili 24 araştırmayı gözden geçiren bir çalışmada intihar girişimi öyküsü olan hastaların beyin nörogörüntülemesinde frontal, temporal ve/veya parietal loblarında çoğunlukla beyaz (özellikle derin beyaz cevher ve periventriküler) ve gri cevher hiperintensitelerinin daha yüksek preva-

lansına işaret eden farklı sonuçların elde edildiği ve frontal ve temporal lob hacimlerinin azalmış olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar frontal lobda azalmış gri cevher hacmi bulguları ile intihar davranışı arasında bir eğilimin olduğunu ileri sürmüşlerdir (Desmyter ve ark. 2011).

Yapısal beyin görüntülemesinin yanısıra intihar davranışının anlaşılması için bölgesel beyin işleyişi ve beynin moleküler süreçlerinin incelendiği pozitron emisyon pomografisi (PET), tek foton emisyon tomografi (SPECT) ve fonksiyonel MRG (fMRG) gibi işlevsel görüntüleme yöntemleri de kullanılmıştır. İşlevsel görüntülemeye ilişkin araştırmalar, dinlenme halindeki çalışmalar, aktivasyon koşullarındaki çalışmalar, beyin nörotransmitterleri, taşıyıcılar ve reseptörler üzerine yapılan çalışmalara olarak sıralanabilir. Dinlenme ve aktivasyon koşullarında işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında ortak bulgu olarak intihar girişimi öyküsü olan hastalarının prefrontal korteksinde kan akımında azalma ve glikoz hipometabolizması elde edilmiştir (Oquendo ve ark. 2003, Audenaert ve ark. 2006). Farmakolojik aktivasyonu içeren çalışmalarda ise; fenfluramin uygulaması sonrası prefrontal korteks metabolizması ile ölümcül intihar girişimi arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (Correa ve ark. 2000, Soloff ve ark. 2003). İntihar girişimi öyküsü olan erkek olguların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu fMRG ile orbitofrontal korteks (OFK) yanıtlarının farklı ve öfkeli yüz ifadelerini daha hızlı tanıdıkları bildirilmiştir (Jollant ve ark.2010). İntihar davranışı ile ilgili beyin görüntüleme çalışmalarını içeren toplam 57 araştırmanın gözden geçirildiği bir yazıda; çalışmalarda çoğunlukla belirli bir tanıya sahip intihar girişimi öyküsü olan olguların, intihar davranışı öyküsü olmayan aynı tanıya sahip olgular ya da sağlıklı grupla karşılaştırıldığı, çalışmalarda en sık MDB, bipolar bozukluk, şizofreni, sınır kişilik bozukluğu, travmatik beyin hasarı ve epilepsi tanıli yetişkin yaş grubundaki olgulara yer verildiği, çocuk, ergen ve yaşlıları içeren çalışmaların ise kısıtlı sayıda olduğu, beyin gri ve beyaz cevher morfolojisinin yapısal incelemesinde en sık MRG kullanıldığı belirtilmiştir (Cox Lippard ve ark. 2014). MDB, bipolar bozukluk, şizofreni, sınır kişilik bozukluğu tanıli olgularda OFK gri cevherde azalma, şizofreni ve MDB tanıli olgularda amigdala gri cevherde artma olduğu sonuçları elde edilen bu çalışmada OFK ve amigdalanın yakın ilişkide olan beyin bölgeleri olarak emosyonların düzenlenmesinde, dürtü denetiminde etkili olduğu ve buradaki yapısal sorunların dürtüselliğin artmasıyla intihar davranışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (Cox Lippard ve ark.2014). Ayrıca OFK hacminin azalması ile sınır kişilik bozukluğu tanıli olgularındaki ölümcül intihar girişimleri ile ilişki olabileceğini belirten yazarlar MRG kullanan çalışmalarda anormal frontotemporal beyaz cevher bağlantılarının gösterildiğine de dikkat çekmişlerdir. Başka bir deyişle beyin beyaz cevher anormalliklerinin intihar davranışına, kendi kendine saldırganlığına ve dürtü denetiminde güçlüğe katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Genç/orta yaş intihar girişimi öyküsü olan MDB ve bipolar bozukluk tanıli olgularda beyin beyaz madde hiperintensitesi yaygınlığında artış saptanmıştır (Pompili ve ark. 2008, Ehrlich ve ark. 2005, Serafini ve ark. 2011). Beyaz cevher hiperintensitesi oluşumuna katkıda bulunan çok farklı etiyolojik (hücre kaybı, iskemi, perivasküler alan genişlemesi, vasküler ilişkili demiyelinizasyon) nedenler söz konusudur. Bu nedenle beyin beyaz cevher hiperintensitesi ile intihar davranışı arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi gereklidir.

Van Heeringer ve arkadaşları (2014) tarafından intihar davranışı ile ilgili yapısal ve fMRG'nin yapıldığı 12 çalışmayı içeren meta analiz araştırmasında yapısal özellikteki

çalışmalarda superior temporal girus ve kaudat çekirdekteki hacim azalmasına, işlevsel özellikteki çalışmalarda ise gruplar arası karşılaştırmalarda anterior ve inferior singulat korteksteki artmış reaktiviteye dikkat çekilmiştir. Yazarlar beyindeki yapısal eksikliklerin, beyin bölgelerindeki işlevsel aşırı aktivasyonun karar verme ağına katkıda bulunabileceğini belirterek, bu bulguların belirgin negatif uyarılara yönelik kasıtlı davranış reaksiyonu üzerindeki motivasyonel kontrolün azalması ile intihar davranışına neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Van Heeringer ve ark. 2014).

Tamamlanmış intihar ile ilgili yazında tek çalışma mevcut olup, bu çalışmada intihar eylemini tamamlayan 12 MDB tanısı olan hastanın beyindeki bölgesel serebral kan akımı istatistiksel parametrik haritalama kullanarak geriye dönük olarak sağlıklı ve intihar davranışı olmayan depresyonlu gruplarla karşılaştırılmıştır (Amen ve ark. 2009). Depresyon ile ilgili daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmalarıyla uyumlu olarak medial prefrontal ve subgenual alanlarda (Brodmann alanları 11, 25), ventral tegmentumda anlamlı perfüzyon eksiklikleri de dahil olmak üzere dürtü denetim kontrolü ve limbik disregülasyon bozukluğu rapor edilmiştir (Amen ve ark. 2009). İntihar düşüncesi, intihar girişimi riskinin gelişimini anlamak için önemlidir. İntihar düşüncesine ilişkin birkaç yapısal araştırmada intihar düşüncesi travmatik beyin hasarı olan olgularda diffüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile singulumda fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinde düşüş saptanmasına rağmen, beyaz cevher anormallikleri gösterilememiştir (Pompili ve ark. 2008, Yurgelun-Todd ve ark. 2011). Bu kişilerde frontal beyaz cevher lezyon bulgularının bulunmaması, bu bulguların daha çok intihar girişimi eylemleri ve muhtemelen bazı girişimlerin daha dürtüsel yönleriyle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda aynı intihar yöntemlerini kullanmayan olgularda benzer bulgular elde edilmiş olsa da, beyaz cevher lezyonlarının beyni etkileyebilecek intihar girişimi yöntemlerinin (örneğin, hipoksi nedeni ile) bir sonucu olması da mümkündür (Pompili ve ark. 2008).

Yaşlanmanın biyopsikososyal özellikleri intihar için nörobiyolojik riske neden olabilir. Beyaz cevher intensitesi ve diğer beyaz cevher anomalileri yaşlı erişkin katılımcılarda daha yaygın olabilir. Yaşlı erişkinlerde artmış beyaz cevher intensitesinin erken bulguları, yaşlı erişkinlerde bazı patolojik süreçlerin (örn. vasküler hastalık) daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur (Ahearn ve ark. 2001, Sachs-Ericsson ve ark. 2014). Genç erişkinlerden farklı olarak intihar girişimi olan majör depresyon tanılı yaşlı erişkin olgularda bazal gangliyon gri cevherde hacim azalmasının ödül işleme, davranış kontrolü ile olan ilişkisi üzerinde durulmuştur (Dombrowski ve ark. 2012, Hwang ve ark. 2010). İntihar girişimi öyküsü olan yaşlı olgularda ödüllere verilen ventromedial prefrontal korteks yanıtındaki düşüşler dürtüsellik ile ilişkili olarak gösterilmiştir (Dombrowski ve ark. 2013).

Ergenlik, intihar davranışının gelişiminde kritik bir dönem olduğundan, ergenlerle yapılan beyin görüntüleme çalışmaları da önemlidir. Epilepsi, bipolar bozukluk, majör depresyon tanılı çocuk ve ergenlerin yapısal görüntüleme çalışmaları yetişkinlerde yapılan çalışmalarla bazı tutarlılıklar göstermekte ve bu bulguların intihar ile ilgili düşünce ve davranışların gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Çaplan ve ark. 2010, Ehrlich ve ark. 2003, Ehrlich ve ark. 2004, Goodman ve ark. 2011). İntihar girişiminde bulunan ergenlerde daha küçük orbitofrontal korteks beyaz cevher, majör depresyon tanılı genç olgularda daha yaygın beyaz cevher intensitesi ve daha fazla intihar girişiminde bulunan ergenlerde daha küçük ön singulat gri cevher ve beyaz cevher hacimleri



saptanmıştır (Ehrlich ve ark. 2003, Ehrlich ve ark. 2004, Goodman ve ark. 2011). Majör depresyon tanılı ergenlerde fMRI çalışmasında, yetişkinlere benzer şekilde öfkeli yüzlere artmış hızlı yanıtlar gösterilmiştir (Pan ve ark. 2013). Bu durum negatif duygu işleme ile ilgili frontal sistemlerde artan duyarlılığın intihar girişimi olan ergen katılımcıları karakterize edebileceğini göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, iki yıllık süreyle izlenen olgularda PET ile insula, anterior singulat ve DLPK 5-HT1A bağlanma potansiyelinin, intiharda ölümcüllük için öngördürücü olduğu bildirilmiştir (Oquendo ve ark. 2016). Bir başka çalışmada ise bilişsel inhibisyonu olan olgularda intihar davranışı için yatkınlık olduğu belirtilmiştir (Richard-Devantoy ve ark. 2016). İntihar girişimi öyküsü olan hastalarda karar verme ve sosyal tehdit işlenmesinin nörogörüntüleme çalışmasında prefrontal korteks işlev bozukluğundan söz edilmiştir (Olie ve ark. 2015).

Bipolar bozukluk tanılı olgularda korpus kallozum ve nukleus akumbens hacmi ile intihar eylemlerinin ölümcüllüğü arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (Gifuni ve ark. 2016, Gifuni ve ark. 2017). Panik bozukluk tanılı hastalarda, beyaz cevher değişiklikleri ile intihar girişimi arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (Kim ve ark. 2015). MDB tanılı intihar girişimi öyküsü olan hastalarda, prefrontal bölgesel yanıtların azaldığı gösterilmiştir (Tsujii ve ark. 2017). Bipolar bozukluk I tanılı intihar girişimi öyküsü olan hastalarda insula gri cevher hacmi ve orbitofrontal korteks intihar ölümcüllüğü ile ilişkili olarak belirtilmiştir (Duarte ve ark. 2017). Bu bulgular, frontolimbik ağdaki morfolojik değişikliklerin, bipolar bozukluk I hastalarında intihar eğilimi ve şiddeti ile ilgili bölgeleri etkileyen daha önceki etiyopatogenik süreçlerin bir işareti olabileceğini düşündürmektedir.

İntihar davranışının beyin nörogörüntüleme çalışmalarına son yıllarda giderek artan bir ilgi söz konusudur. Bugüne kadar özellikle frontal bölge ve 5-HT sistemi üzerinde ciddi kanıtlar elde edilmiştir. Çalışmaların en önemli kısıtlılıkları az sayıda olgu ve heterojen gruplar ile çalışılmış, intihar davranışının iyi tanımlanmamış olması, yaş gruplarına özgü çalışmaların yeterli olmamasıdır. Ayrıca hastaların mevcut tedavi uygulamalarına yer verilmemiş olması önemli kısıtlılıklardan biridir. Tamamlanmış intihar ile ilgili çalışmaların olmaması ve kullanılan intihar yöntemine değinilmemiş olması da çalışmaların kısıtlılıkları arasındadır.

## Sonuç

Artan kanıtlara rağmen intiharı önleyebilmek için henüz bir biyobelirteç mevcut değildir. Diğer yandan depresyonu olan olgularda intihar düşüncesi gözlenmesine rağmen, her intihar düşüncesi olan olgu intihar girişimde bulunmayabilir. İntihar davranışında genetik, çevresel faktörlerin etkisine ait ciddi kanıtlar mevcuttur. Nörobilim çalışmaları intihar davranışının beyindeki yapısal ve fonksiyonel özelliklerini daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Geniş örneklemlili, intihar davranışına ilişkin özelliklerin ayrı ayrı ele alındığı, karıştırıcı faktörlerin dışlandığı, yeni nörobiyolojik ve nörogörüntüleme tekniklerinin uygulandığı çalışmalara gereksinim vardır. Elde edilen kanıtlar intihar davranışına ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesi, intiharın önlenmesinin yanısıra tedavi algoritmalarının düzenlenmesi, tedavinin izleminde önemli rol oynayacaktır. Bu sayede 'intihar beyni' daha iyi anlaşılacaktır.

## Kaynaklar

Agerbo E, Nordentoft M, Mortensen PB (2002) Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people:

- nested case-control study. *BMJ*, 325:74-77.
- Aguilar EJ, García-Martí G, Martí-Bonmati L, Lull JJ, Moratal D, Escartí MJ et al. (2008) Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1673-1676.
- Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, Cassidy F, Provenzale JM, Lehman A et al. (2001) MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 50:266-270.
- Allard P, Norlén M (2001) Caudate nucleus dopamine D(2) receptors in depressed suicide victims. *Neuropsychobiology*, 44:70-73.
- Amen DG, Prunella JR, Fallon JH, Amen B, Hanks C (2009) A comparative analysis of completed suicide using high resolution brain SPECT imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 21:430-439.
- Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S et al. (2001) Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, 25:892-903.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ (1996) Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry*, 39:112-120.
- Arora RC, Meltzer HY (1989) Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT<sub>2</sub> binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry*, 146:730-736.
- Arranz B, Blennow K, Eriksson A, Månsson JE, Marcusson J (1997) Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains. *Biol Psychiatry*, 41:1000-1009.
- Asberg M, Träskman L, Thorén P (1976) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, 33:1193-1197.
- Audenaert K, Peremans K, Goethals I, van Heeringen C (2006) Functional imaging, serotonin and the suicidal brain. *Acta Neurol Belg*, 106:125-131.
- Austin MC, Janosky JE, Murphy HA (2003) Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. *Mol Psychiatry*, 8:324-332.
- Bach-Mizrahi H, Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Sibille E, Tamir H et al. (2006) Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide. *Neuropsychopharmacology*, 31:814-824.
- Baldessarini RJ, Hennen J (2004) Genetics of suicide: an overview. *Harv Rev Psychiatry*, 12:1-13.
- Banki CM, Arató M, Papp Z, Kurcz M (1984) Biochemical markers in suicidal patients. Investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *J Affect Disord*, 6:341-350.
- Besteher B, Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Reichenbach JR, Schlösser R et al. (2016) Pronounced prefronto-temporal cortical thinning in schizophrenia: Neuroanatomical correlate of suicidal behavior? *Schizophr Res*, 176:151-157.
- Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V (2005) More tryptophan hydroxylase in the brainstem dorsal raphe nucleus in depressed suicides. *Brain Res*, 1041:19-28.
- Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V (2008) Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res*, 42:433-442.
- Bowden C, Theodorou AE, Cheetham SC, Lowther S, Katona CL, Crompton MR et al. (1997) Dopamine D1 and D2 receptor binding sites in brain samples from depressed suicides and controls. *Brain Res*, 752:227-233.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J (1996) Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 53:1145-1152.
- Brent DA, Mann JJ (2005) Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133:13-24.
- Brent DA, Melhem N (2008) Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31:157-177.
- Brezo J, Klempan T, Turecki G (2008) The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *Psychiatr Clin North Am*, 31:179-203.
- Callado LF, Meana JJ, Grijalba B, Pazos A, Sastre M, García-Sevilla JA (1998) Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. *J Neurochem*, 70:1114-1123.
- Caplan R, Siddarth P, Levitt J, Gurbani S, Shields WD, Sankar R (2010) Suicidality and brain volumes in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*, 18:286-290.
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Parker SJ, Horton RW (1988) Brain GABA A/benzodiazepine binding sites and glutamic acid decarboxylase activity in depressed suicide victims. *Brain Res*, 460:114-123.
- Cheng AT, Chen THH, Chen CC, Jenkins R (2000) Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide: Case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry*, 177:360-365.
- Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP et al. (2005) Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal

- transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:15653-15658.
- Corrêa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Trémeau F, Staner L et al. (2000) Macher JP. Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res*, 93:189-199.
- Coryell W, Schlessler M (2001) The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*, 158:748-753.
- Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D (2016) Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 17:564-586.
- Cox Lippard ET, Johnston JA, Blumberg HP (2014) Neurobiological risk factors for suicide: insights from brain imaging. *Am J Prev Med*, 47:152-162.
- Cross JA, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1988) Brain GABA binding sites in depressed suicide victims. *Psychiatry Res*, 26:119-129.
- Crow TJ, Cross AJ, Cooper SJ, Deakin JF, Ferrier IN, Johnson JA et al. (1984) Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology*, 23:1561-1569.
- Currier D, Mann JJ (2008) Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31:247-269.
- Çuhadar İ, Koçak H (1987) Dopamin. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 4:259-267.
- De Paermentier F, Mauger JM, Lowther S, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1997) Brain alpha-adrenoceptors in depressed suicides. *Brain Res*, 757:60-68.
- Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K (2011) Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:796-808.
- Dombrowski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H (2012) The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med*, 42:1203-1215.
- Dombrowski AY, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Siegle GJ (2013) Reward signals, attempted suicide and impulsivity in late-life depression. *JAMA Psychiatry*, 70:1020-1030.
- Duarte DGG, Neves MCL, Albuquerque MR, Turecki G, Ding Y, de Souza-Duran FL et al. (2017) Structural brain abnormalities in patients with type I bipolar disorder and suicidal behavior. *Psychiatry Res*, 265:9-17.
- Dutta R, Ball HA, Siribaddana SH, Sumathipala A, Samaraweera S, McGuffin P et al. (2017) Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychol Med*, 47:2438-2449.
- Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN (2003) Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60:804-815.
- Ehrlich S, Noam GG, Lyoo IK, Kwon BJ, Clark MA, Renshaw PF (2003) Subanalysis of the location of white matter hyperintensities and their association with suicidality in children and youth. *Ann N Y Acad Sci*, 1008:265-268.
- Ehrlich S, Noam GG, Lyoo IK, Kwon BJ, Clark MA, Renshaw PF (2004) White matter hyperintensities and their associations with suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43:770-776.
- Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL et al. (2005) White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *J Affect Disord*, 86:281-287.
- Engström G, Alling C, Blennow K, Regnell G, Träskman-Bendz L (1999) Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters. Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9:399-405.
- Ernst C, Mechawar N, Turecki G (2009) Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*, 89:315-333.
- Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA (2004) Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, 29:1512-1521.
- Foster T, Gillespie K, McClelland R, Patterson C (1999) Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder. Case-control psychological autopsy study in Northern Ireland. *Br J Psychiatry*, 175:175-179.
- Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J et al. (2002) A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med*, 32:11-24.
- García-Sevilla JA, Escribá PV, Ozaita A, La Harpe R, Walzer C, Eytan A et al. (1999) Up-regulation of immunolabeled alpha2A-adrenoceptors, Gi coupling proteins, and regulatory receptor kinases in the prefrontal cortex of depressed suicides. *J Neurochem*, 72:282-291.
- Giakoumatos CI, Tandon N, Shah J, Mathew IT, Brady RO, Clementz BA et al. (2013) Are structural brain abnormalities associated with suicidal behavior in patients with psychotic disorders? *J Psychiatr Res*, 47:1389-1395.
- Gifuni AJ, Ding Y, Olié E, Lawrence N, Cyprien F, Le Bars E et al. (2016) Subcortical nuclei volumes in suicidal behavior: nucleus accumbens may modulate the lethality of acts. *Brain Imaging Behav*, 10:96-104.
- Gifuni AJ, Olié E, Ding Y, Cyprien F, le Bars E, Bonafé A et al. (2017) Corpus callosum volumes in bipolar disorders and suicidal

- vulnerability. *Psychiatry Res*, 262:47-54.
- Glowinski AL, Burchol KK, Nelson EC, Fu Q, Madden PA, Reich W et al. (2001) Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:1300-1307.
- Goodman M, Hazlett EA, Avedon JB, Siever DR, Chu KW, New AS (2011) Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res*, 45:803-807.
- Goodwin RD, Eaton WW (2005) Asthma, suicidal ideation, and suicide attempts: findings from the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Am J Public Health*, 95:717-722.
- Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:636-645.
- Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A (1989) Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: effects of suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 46:237-241.
- Gross-Isseroff R, Weizman A, Fieldust SJ, Israeli M, Biegon A (2000) Unaltered alpha (2)-noradrenergic/imidazoline receptors in suicide victims: a postmortem brain autoradiographic analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:265-271.
- Gültekin H (2005) Serotonin. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1:45-54.
- Hwang JP, Lee TW, Tsai SJ, Chen TJ, Yang CH, Lirng JF et al. (2010) Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 23:171-184.
- Jeglic EL, Sharp IR, Chapman JE, Brown GK, Beck AT (2005) History of family suicide behaviors and negative problem solving in multiple suicide attempters. *Arch Suicide Res*, 9:135-146.
- Johnson BA, Brent DA, Bridge J, Connolly J, Matta J, Constantine D et al. (1998) The familial aggregation of adolescent suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*, 97:18-24.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2:924-926.
- Jokinen J, Nordström AL, Nordström P (2009) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicide. *Nord J Psychiatry*, 63:276-279.
- Jollant F, Lawrence NS, Olie E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P et al. (2010) Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *Neuroimage*, 51:1275-1281.
- Jovev M, Garner B, Phillips L, Velakoulis D, Wood SJ, Jackson HJ et al. (2008) An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 162:273-277.
- Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB et al. (1994) Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med*, 56:479-484.
- Keller S, Sarchiapone M, Zarilli F, Tomaiuolo R, Carli V, Angrisano T et al. (2011) TrkB gene expression and DNA methylation state in Wernicke area does not associate with suicidal behavior. *J Affect Disord*, 135:400-404.
- Kim B, Oh J, Kim MK, Lee S, Tae WS, Kim CM et al. (2015) White matter alterations are associated with suicide attempt in patients with panic disorder. *J Affect Disord*, 175:139-146.
- Kim S, Lee KU (2017) Research on potential biomarker correlates for suicidal behavior: A review. *Asia Pac Psychiatry*, 9: doi: 10.1111/appy.12291.
- Kim CD, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage AD et al. (2005) Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*, 162:1017-1019.
- Korpi ER, Kleinman JE, Wyatt RJ (1988) GABA concentrations in forebrain areas of suicide victims. *Biol Psychiatry*, 23:109-114.
- Lester D (1995) The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*, 28:45-50.
- Lindström MB, Ryding E, Bosson P, Ahnlide JA, Rosén I, Träskman-Bendz L (2004) Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:295-300.
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon et al. (2009) Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*, 66:287-292.
- Lopez OL, Becker JT, Reynolds III CF, Jungreis CA, Weinman S, DeKosky ST (1997) Psychiatric correlates of MR deep white matter lesions in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9:246-250.
- Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1997) 5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord*, 42:199-207.
- Macdonald RL, Olsen RW (1994) GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci*, 17:569-602.
- Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ (1996) Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry*, 168:324-329.

- Malone KM, Ellis SP, Currier D, John Mann J (2007) Platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor subresponsivity and lethality of attempted suicide in depressed in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:335-343.
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM et al. (2000) A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 57:729-738.
- Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J (1995) Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 13:53-64.
- Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS (1986) Increased serotonin<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 43:954-959.
- Matsuo K, Nielsen N, Nicoletti MA, Hatch JP, Monkul ES, Watanabe Y et al. (2010) Anterior genu corpus callosum and impulsivity in suicidal patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 469:75–80.
- McGuffin P, Marusic A, Farmer A (2001) What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*, 22:61–65.
- Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA (1992) Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: Increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry*, 31:471-490.
- Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO et al. (2004) Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*, 24:1478-1485.
- Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G et al. (2006) Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry*, 59:594-602.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 45:577-579
- Mirkovic B, Laurent C, Podlipski MA, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P (2016) Genetic association studies of suicidal behavior: A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Front Psychiatry*, 23:158.
- Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D (2008) Familial clustering of suicidal behaviour and psychopathology in young suicide attempters. A register-based nested case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 43:28-36.
- Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL et al. (2007) Fronto–limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 12:360–366.
- Ohmori T, Arora RC, Meltzer HY (1992) Serotonergic measures in suicide brain: the concentration of 5-HIAA, HVA, and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry*, 32:57-71.
- Olié E, Ding Y, Le Bars E, de Champfleur NM, Mura T, Bonafé A et al. (2015) Processing of decision-making and social threat in patients with history of suicidal attempt: A neuroimaging replication study. *Psychiatry Res*, 234:369-377.
- Oquendo MA, Galfalvy H, Sullivan GM, Miller JM, Milak MM, Sublette ME et al. (2016) Positron emission tomographic imaging of the serotonergic system and prediction of risk and lethality of future suicidal behavior. *JAMA Psychiatry*, 73:1048-1055.
- Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B et al. (2003) Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60:14–22.
- Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME et al. (2014) Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry*, 171:1259-1277.
- Ordway GA, Widdowson PS, Smith KS, Halaris A. (1994) Agonist binding to alpha 2-adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide. *J Neurochem*, 63:617-624.
- Öncü B (2016) İntihar ve intiharda risk etmenleri. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 9:1-15.
- Özalp E (2009) İntihar davranışının genetiği. *Türk Psikiyatri Derg*, 20:85-93.
- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM (1995) Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 152:850–855.
- Pandey GN (2013) Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*, 15:524-541.
- Pan LA, Hassel S, Segreti AM, Nau SA, Brent DA, Phillips ML (2013) Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychol Med*, 43:2129–2142.
- Perroud N, Neidhart E, Petit B, Vessaz M, Laforge T, Relecom C et al. (2010) Simultaneous analysis of serotonin transporter, tryptophan hydroxylase 1 and 2 gene expression in the ventral prefrontal cortex of suicide victims. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153:909-918.
- Petersen L, Sorensen TI, Kragh Andersen P, Mortensen PB, Hawton K (2014) Genetic and familial environmental effects on suicide attempts: A study of Danish adoptees and their biological and adoptive siblings. *J Affect Disord*, 155:273-277.

- Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno A, Pinto E, Reggers J, Fuchs S et al. (2001b) Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behavior but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology*, 26:689-696.
- Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Fuchs S, Pirard S et al. (2001a) Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology*, 26:331-335.
- Plomin R, Reiss D, Hetherington EM, Howe GW (1994) Nature and nurture: genetic contributions to measures of the family environment. *Dev. Psychol*, 30:32-43.
- Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A et al. (2008) Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1501-1507.
- Poulter MO, Du L, Zhurov V, Palkovits M, Faludi G, Merali Z et al. (2010) Altered organization of GABA(A) receptor mRNA expression in the depressed suicide brain. *Front Mol Neurosci*, 29(3):3.
- Powell J, Geddes J, Deeks J, Goldacre M, Hawton K (2000) Suicide in psychiatric hospital in-patients. Risk factors and their predictive power. *Br J Psychiatry*, 176:266-272.
- Qin P, Agerbo E, Mortensen PB (2003) Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*, 160:765-772.
- Richard-Devantoy S, Ding Y, Lepage M, Turecki G, Jollant F (2016) Cognitive inhibition in depression and suicidal behavior: a neuroimaging study. *Psychol Med*, 46:933-944.
- Roggenbach J, Müller-Oerlinghausen B, Franke L, Uebelhack R, Blank S, Ahrens B (2007) Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects. *J Neural Transm (Vienna)*, 114:479-487.
- Roy A, Segal NL (2001) Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord*, 66:71-74.
- Roy A, Segal NL, Sarchiapone M (1995) Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, 152:1075-1076.
- Runeson B, Asberg M (2003) Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*, 160:1525-1526.
- Rüsch N, Spoletini I, Wilke M, Martinotti G, Bria P, Trequattrini A et al. (2008) Inferior frontal white matter volume and suicidality in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 164:206-214.
- Ryding E, Ahnlide JA, Lindström M, Rosén I, Träskman-Benz L (2006) Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatry Res*, 148:195-203.
- Sachs-Ericsson N, Hames JL, Joiner TE, Corsentino E, Rushing NC, Palmer E et al. (2014) Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients: depression severity, white-matter lesions, and cognitive functioning. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22:75-85.
- Schlegel S, Maier W, Philipp M, Aldenhoff JB, Heuser I, Kretzschmar K et al. (1989) Computed tomography in depression: association between ventricular size and psychopathology. *Psychiatry Res*, 29:221-230.
- Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Fusar-Poli P, Akiskal HS, Rihmer Z et al. (2011) Affective temperamental profiles are associated with white matter hyperintensity and suicidal risk in patients with mood disorders. *J Affect Disord*, 129:47-55.
- Soloff P, Nutche J, Goradia D, Diwadkar V (2008) Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 164:223-236.
- Soloff PH, Kelly TM, Strotmeyer SJ, Malone KM, Mann JJ (2003) Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 119:11-24.
- Sorenson SB, Rutter CM (1991) Transgenerational patterns of suicide attempt. *J Consult Clin Psychol*, 59:861-866.
- Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A et al. (2001) Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters: relationships with impulsivity and depression. *Life Sci*, 69:647-657.
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH et al. (1998) Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med*, 28:839-855.
- Steiner J, Bielaus H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C et al. (2008) Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42:151-157.
- Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, Giegling I, Schneider B, Maurer K et al. (2008) Postolache TT. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*, 117:198-206.
- Träskman-Benz L, Alling C, Alsén M, Regnéll G, Simonsson P, Ohman R (1993) The role of monoamines in suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 371:45-47.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ (2011) Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:809-817.

- Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC (2002) Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 63:469-476.
- Tsuang MT (1983) Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry*, 44:396-400.
- Tsuji N, Mikawa W, Tsujimoto E, Adachi T, Niwa A, Ono H et al. (2017) Reduced left precentral regional responses in patients with major depressive disorder and history of suicide attempts. *PLoS One*, 12(4):e0175249.
- Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M et al. (1999) Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry*, 156:1456-1458.
- Tyano S, Zalsman G, Ofek H, Blum I, Apter A, Wolovik L et al. (2006) Plasma serotonin levels and suicidal behavior in adolescents. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:49-57.
- Underwood MD, Mann JJ, Arango V (2004) Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide. *Alcohol Clin Exp Res*, 28(suppl 5):575-695.
- Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortman J, Lunde I (1986) Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:923-929.
- Van Heeringen K, Bijttebier S, Desmyter S, Vervaeke M, Baeken C (2014) Is there a neuroanatomical basis of the vulnerability to suicidal behavior? A coordinate-based meta analysis of structural and functional MRI studies. *Front Hum Neurosci*, 8:824.
- Voracek M, Loibl LM (2007) Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*, 119:463-475.
- Yurgelun-Todd DA, Bueler CE, McGlade EC, Churchwell JC, Brenner LA, Lopez-Larson MP (2011) Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior. *J Head Trauma Rehabil*, 26:276-289.
- Yerevanian BI, Feusner JD, Koek RJ, Mintz J (2004) The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *J Affect Disord*, 83:103-108.
- Zalsman G (2010) Timing is critical: Gene, environment and timing interactions in genetics of suicide in children and adolescents. *Eur Psychiatry*, 25:284-286.
- Zhu H, Karolewicz B, Nail E, Stockmeier CA, Szepeni K, Ordway GA (2006) Normal [3H] flunitrazepam binding to GABAA receptors in the locus coeruleus in major depression and suicide. *Brain Res*, 1125:138-146.

---

**Yazar Katkıları:** Her yazarın araştırmaya önemli bir bilimsel katkı yaptığını ve yazının taslağını hazırlanması veya gözden geçirilmesine yardımcı olduğu tüm yazarlar tarafından onaylanmıştır.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

---

**Author Contributions:** All authors attest that each author has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

---