

İntihar Davranışının Genetiği

Dr. Elvan ÖZALP¹

Özet / Abstract

Günümüzde genetik etkenlerin intihar davranışının oluşumundaki rolü ile ilgili tutarlı kanıtlar vardır. Aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları intiharın genetik bir boyutu olduğunu göstermiştir. İntihar ve duygudurum bozuklukları klinik olarak birbirleriyle örtüşen tablolar olmalarına ve hatta intihar riskini en çok psikiyatrik bozukluğun artırdığı bilinmesine rağmen, bazı hastaların intihar girişiminde bulunmaması intihar davranışı için yapısal yatkınlık ya da genetik eğilimin varlığının önemine ve bunun da psikiyatrik hastalıktan bağımsız olduğuna işaret etmektedir. Son 30 yılı aşkın bir zamandır, araştırmalar intihar davranışı, agresyon ve dürtüsellik arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Genetik etkenlerin dürtüsellik, agresyon gibi kişilik özelliklerinin oluşumunda rol oynayarak intihar davranışına sebep olabilecekleri düşünülmektedir. Pek çok moleküler genetik araştırma son zamanlarda keşfedilen aday genlerin intihar davranışıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu aday genlerden en önemlileri serotonin taşıyıcı reseptör (SERT), triptofan hidroksilaz (TPH), bazı serotonin reseptörleri (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A), katekol-O-metiltransferaz (COMT), monoamin oksidaz A(MAOA), tirozin hidroksilaz (TH) genleridir. Bu gözden geçirme yazısı, geçmişten günümüze intihar davranışının genetik boyutunu incelemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: İntihar, serotonin, genetik, polimorfizm, ilişkilendirme çalışmaları

SUMMARY: The Genetics of Suicidal Behavior

There is consistent evidence suggesting that genetic factors play an important role in predisposition to suicidal behavior. Family, twin, and adoption studies have demonstrated that there is a genetic dimension to suicide. Although there is some overlap between suicide and mood disorders, even among psychiatric groups with the highest risk, some patients never attempt suicide, indicating the importance of a diathesis or genetic link to suicide that is independent of the underlying psychiatric disorder. Over the last 3 decades research has shown that there is a relationship between suicide, aggressiveness, and impulsivity. It is possible that genetic factors may be related to personality traits such as impulsiveness and aggressiveness, which in turn may lead to suicide attempts. An increasing number of molecular genetic studies have been carried out among cases involving suicidal behavior and candidate genes thought to be related to suicide. The most important candidate genes include the serotonin transporters (SERTs), tryptophan hydroxylase (TPH), some serotonin receptors (5HT1A, 5HT1B, and 5HT2A), catechol-O-methyltransferase (COMT), monoamine oxidase-A (MAO-A), and tyrosine hydroxylase (TH). The aim of this review was to assess the genetic dimension of suicide behavior, both current and historical.

Key Words: Suicide, serotonin, genetics, polymorphism, association studies

Geliş Tarihi: 22.01.2008 - Kabul Tarihi: 22.05.2008

¹Uzm., Ankara Onkoloji Hastanesi Psikiyatri Bl., Ankara.
Dr. Elvan Özalp, e-posta: elvanozalp@yahoo.com

GİRİŞ

Bir hastalığın ya da davranışın oluşumunda etkili genetik etkenlerin belirlenebilmesi için ilk olarak o hastalığın ya da davranışın kalıtsal olup olmadığının anlaşılması çok önemlidir. Hastalığın kalıtsal olup olmadığının anlaşılması için “genetik modelleme” olarak adlandırılan hastalığın kalıtım kalıbının saptanması, yani kalıtımın kuşaklar arası dağılımının (segregation) belirlenmesi gerekmektedir. Ne yazık ki psikopatolojinin genetik modellemesi şimdiye kadar tam anlamı ile başarılamamıştır. Bugün için intihar davranışının kuşaklar arasında karmaşık kalıtım yoluyla aktarıldığı düşünülmektedir. Yani intihar davranışı birden fazla genin birbiriyle etkileşimi ve çevre faktörlerinin de olaya katılmasıyla çok etkenli bir şekilde kuşaklar arası aktarılmaktadır. İntihar davranışında genetik etkenlerin rolünü belirlemeye yönelik, ilk olarak; aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra tıbbın bu alanda gelişmesiyle intihar davranışının hangi kromozom üzerinde yerleştiğinin tahmin edilebildiği gen haritalama işlemi gerçekleştirilmiştir ve ilişkilendirme (association), bağlantı (linkage) analizleri ile intihardan sorumlu olduğu düşünülen aday genler tespit edilmiştir.

Araştırma sonuçları intihar davranışı üzerinde genetik faktörlerin rolünün, diğer ruhsal hastalıklar ve psikolojik stresörlerden bağımsız olarak %30-50 oranında olduğunu göstermektedir (Roy ve ark. 1995, Mc Guffin ve ark. 2001). Yani bazı bireylerin yapısal olarak intihar davranışına daha yatkın oldukları ve bu yapısal yatkınlığın dürtüsellik, agresyon gibi kalıtılabilir kişilik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Brent ve ark. 2005). Bu yapısal yatkınlığın nedenlerini oluşturan genetik faktörlerin aydınlatılması gerekmektedir.

Bu gözden geçirme yazısı, intihar davranışının nörobijolojisinde rol oynayan genetik faktörleri aydınlatmak için geçmişten bugüne kadar yapılmış araştırmaları tarihsel bir bütünlük içinde sunmayı ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu amaca yönelik olarak yurtdışı ve yurtiçi psikiyatri yazını incelenmiştir. PubMed, EMBASE, ISI Web of Science gibi uluslararası ve ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini gibi ulusal veri tabanlarında 1979-2008 yılları arasında bulunan yurtdışı ve yurtiçi makaleler özet kısmında belirtilen anahtar sözcükler kullanılarak taranmıştır, konuyla ilgili gözden geçirme, metaanaliz çalışmaları başta olmak üzere, sonuçları alanyazına önemli katkılar sağlamış araştırmalardan yararlanılmıştır. Bu gözden geçirme yazısında ilk olarak intihar davranışının genetik bir boyutu olduğuyla ilgili güçlü kanıtlar sunan ikiz, evlat edinme,

aile çalışmalarından söz edilecek, daha sonra son yıllarda intihar davranışıyla en çok ilişkili olduğu düşünülen genlerle ilgili yapılmış çalışmalara değinilecektir.

İkiz çalışmaları

İkiz çalışmaları, intihar davranışının genetik bir temeli olduğunu gösteren ilk araştırmalardır. Başlangıçta küçük örneklerle çalışılmış olmasına rağmen, daha sonra yapılan ikiz çalışmalarında çeşitli değişkenler göz önünde bulundurulmuş ve daha geniş örneklerle intihar ve genetik etkenlerin ilişkisi netleştirilmeye çalışılmıştır: 5995 ikizin, intihar düşünceleri, hafif şiddetli intihar girişimleri, ciddi intihar girişimleri olarak üç grupta incelendikleri bir çalışmada, tüm gruplarda tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı (concordance), çift yumurta ikizlerine oranla yüksek bulunmuştur ayrıca eğer eş ikizde ciddi bir intihar girişimi var ise tek yumurta ikizlerinde intihar riski diğer ikizlere göre 17 kat artmaktadır (Statham ve ark. 1998). Bu alanda yapılan diğer çalışmalarda intihar girişimi eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde % 13.2- 25, çift yumurta ikizlerinde %0.7-12.8 oranında bulunmuştur (Roy ve ark. 1991, Roy ve Segal 2001, Glowinski ve ark. 2001). Bu çalışmaların tümünde, major depresyon öyküsü, yetişkin antisosyal kişilik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluğu, madde bağımlılığı gibi psikiyatrik tanılar, hem intihar düşüncesi hem de girişimi açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Özetle bu verilere göre; hem intihar girişimi hem de tamamlanmış intiharlar tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla daha fazla görülmektedir ve bu durum intihar davranışının genetik bir temeli olduğunu ve bunun da psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Evlat edinme çalışmaları

Evlat edinme çalışmaları da genetik etkenlerin intihar davranışında etkili olduğunu destekleyen, ayrıca çevresel etkenlerin rolünü belirlemek konusunda da önemli veriler sunan çalışmalardır. Bu alanda yapılmış iki önemli temel çalışma vardır: Schulsinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1979); intihar girişiminde bulunan 269 evlat edinilmiş bireyin 12'sinin biyolojik akrabalarında intihar girişimi öyküsü varken, kontrol grubunun sadece ikisinin biyolojik akrabalarında intihar girişim öyküsü saptanmıştır. Yine diğer bir çalışmada, major depresyonu olan evlat edinilmiş bireylerin biyolojik akrabalarında ve kendilerini evlat edinenlerde intihar davranışının sıklığı karşılaştırılmıştır; biyolojik akrabalarda intihar sıklığı 15 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca evlat edinilmiş

affektif bozukluk tanılı hasta grubu ile evlat edinilmiş sağlıklı kontrol grubu, biyolojik akrabalarındaki intihar davranışı açısından karşılaştırılmış; affektif bozukluğu olan grubun akrabalarında intihar girişimi daha fazla bulunmuştur ve bu kişilerin girişimleri yaşamsal krizlere bağlı olarak daha çok reaksiyonel şekilde gelişmiştir (Wender ve ark. 1986). Son araştırmanın da vurguladığı gibi evlat edinme çalışmaları, intihar davranışında genetik faktörlerin önemini vurgulamakla birlikte, çevresel faktörlerin de rolünün araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Aile çalışmaları

Aile çalışmalarının çoğunda intihar davranışının ailesel bir kümelenme gösterdiği saptanmıştır. Uzun yıllar intihar davranışının ailesel yatkınlığının psikiyatrik hastalıklarla ve özellikle de major depresyonla ilişkisi üzerinde çalışılmıştır; psikiyatrik hastaların birinci derece akrabalarında intihar riskinin normal kontrollere göre 8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Tsuang 1983). Ancak daha sonra yüz yıllık kayıtların incelendiği bir çalışmada tamamlanmış intihar olgularının ailelerinde intihar davranışı öyküsünün, psikopatolojilerden daha ön plana çıktığı saptanmıştır (Egeland ve Sussex 1985). Bu çalışmaya kadar intihar davranışının ailesel geçişinin sadece psikopatolojilerle bağlantılı olduğu düşünülürken ilk kez bu çalışma, intihar genetiğinin psikiyatrik hastalıklardan bağımsız bir yanının olabileceği tartışmalarını başlatmıştır. Bu çalışmayı izleyen bazı çalışmalarda da benzer şekilde ailelerinde intihar girişim öyküsü olanların, ailelerinde psikiyatrik hastalık olup intihar öyküsü olmayanlara göre daha fazla intihar girişiminde buldukları ve intihar davranışında bulunanların çocuklarında yüksek oranda psikopatolojinin varlığı (Mitterauer ve ark. 1988, Qin ve ark. 2003, Runeson ve Asberg 2003), intihar davranışı açısından genetik yüklülüğü daha fazla olan (kendisi ve kardeşinde intihar öyküsü) ebeveynlerin çocuklarında intihar davranışı riskinin arttığı (Brent ve ark. 2003) saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmalarla ailede intihar öyküsünün varlığının, psikopatoloji öyküsünden bağımsız bir şekilde, intihar davranışı açısından önemli bir risk faktörü olduğu yönünde önemli kanıtlar elde edilmiştir.

ADAY GEN ÇALIŞMALARI

İnsan genom projesi geliştirilene kadar psikiyatrik hastalıkların genetik boyutu ile ilgili bilgilerimiz, ikiz, evlat edinme, aile çalışmalarının verileri ile sınırlıydı. Günümüzde moleküler genetik başlığı kapsamında hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen pek çok genin (aday

gen) nükleotid dizilimleri belirlenebilmektedir. Bu aday genlerin DNA'larında polimorfizm olarak adlandırılan baz dizi değişiklikleri meydana gelmektedir. İntihar davranışının çalışıldığı araştırmalarda oluş mekanizmaları ve buldukları yerlere göre farklı tipte polimorfizmler gösterilmişse de, günümüzde en çok tek nükleotid polimorfizminin (SNP-single nucleotid polymorphism) gösterildiği ilişkilendirme analizleri yapılmaktadır. SNP, tek bir DNA bazında başka bir baza değişmeyi ifade etmektedir. Bugün için özellikle triptofanhidroksilaz (TPH), serotonin taşıyıcı reseptör (SERT), bazı serotonin reseptörleri (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A), katekol-ometiltransferaz (COMT), monoaminoksidaz A (MAO A) ve tirozin hidroksilaz (TH) genleri intihar davranışıyla ilişkili bulunmuşlardır.

Triptofan hidroksilaz geni

Triptofan hidroksilaz (TPH), hız kısıtlayıcı olarak serotonin biyosentezinde rol alan ve dolayısıyla serotoninin sinaptik aralıktaki düzeyini belirleyen enzimlerden birisidir. Bu yüzden intihar alanında TPH geni ile ilgili bağlantı çalışmaları çok fazla yapılmıştır. Şimdiye kadar farklı kromozomlar üzerinde yerleşmiş iki TPH geni saptanmıştır (Walther ve ark. 2003). İlk olarak keşfedilen TPH1 geninin beyinde eksprese olmadığı, periferik dokularda serotonin üretimi ile ilgili olduğu, daha sonra keşfedilen TPH2 geninin ise, beyinde eksprese olduğu düşünülmektedir.

TPH1

İnsanda TPH1 ekspresyonunun periferik dokulara özgün olduğu görüşü yaygınsa da son yıllarda yapılmış bir çalışmada, rafe çekirdeğinde TPH2 mRNA düzeyi daha yüksek oranlarda olmakla birlikte, TPH1 mRNA düzeyi de önemli oranlarda saptanmıştır (Zill ve ark. 2007). İntihar girişimiyle TPH1 gen polimorfizmi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. TPH1 geninin, 11p15.3-p14 kromozomu üzerinde, A779C ve A218C olmak üzere iki yaygın polimorfizmi vardır ve her iki polimorfizm birbiriyle yakından ilişkilidir (Bondy ve ark. 2006). Bu alanda yapılan çalışmalarında A779C polimorfizmi ile düşük BOS 5-HIAA düzeyi, dürtüsellik, intihar davranışı ilişkili bulunmuştur (Nielsen ve ark. 1998, Roy ve ark. 2001). Bu çalışmaları A218C polimorfizm çalışmaları izlemiş ve genel olarak özellikle unipolar depresif intihar girişiminde bulunan hastalarda CC genotipinin daha yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır (Sourey ve ark. 2001).

İlginç pozitif verileri olan araştırmalara karşın negatif verileri olan araştırmalar da mevcuttur (Du ve ark.

2000a, Ohtani ve ark. 2004, Stefulj ve ark. 2005). Bu araştırma sonuçlarını değerlendirmek üzere yapılan metaanalizlerden ilkinde A218C polimorfizmi ile intihar davranışı arasında pozitif bir ilişki bulunmazken (Lalovic ve Turecki 2002), diğerlerinde ise A218C polimorfizmi ile intihar davranışı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Rujescu ve ark. 2003a, Bellivier ve ark. 2004). Yöntemsel farklılıkları olan, değişik tanı kategorileri kullanılarak ve birbirinden farklı etnik gruplarla yapılan bu çalışmalarla kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu yüzden ilgi daha çok TPH2 ile ilgili yapılan araştırma sonuçlarına kaymıştır.

TPH2

TPH'in ikinci izoformu olan TPH2 geni, 12q15 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (Walther ve ark. 2003). TPH2'nin beyne özgün olması intihar çalışmaları için daha iyi bir aday gen olabileceğini düşündürmektedir. TPH2 geni ile intihar ilişkisini araştıran çalışmalar çok yenidir: İki çalışmada, intihar davranışı olan olgularda dorsolateral prefrontal kortekste TPH2 geninin mRNA düzeyi değerlendirilmiş, çalışmalardan birinde, intihar olgularında intihar girişiminde bulunmayan depresif hastalara göre mRNA düzeyleri daha yüksek bulunurken (Zill ve ark. 2007) diğer çalışmada böyle bir farklılık bulunmamıştır (De Lucas ve ark. 2004). Ancak bu araştırmalar, mRNA düzeylerinin serotonin nöronlarının sadece terminal uçlarının bulunduğu kortekste ölçülmesinin çok doğru olmayacağı şeklinde eleştirilmiştir. Bunun üzerine daha yeni bir postmortem çalışmada, serotonin nöronlarının gövdelerinin bulunduğu dorsal ve median rafe çekirdeğinde mRNA düzeyleri ölçülmüş ve intihar kurbanlarının intihar girişiminde bulunmayan olgulara göre mRNA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Bach-Mizrachi ve ark. 2006). İntihar girişiminde bulunmuş depresif hastalardaki TPH2 geni mRNA düzeylerindeki bu artış, serotonin düzeylerindeki süregelen düşüşe cevap olarak gelişen homeostatik bir durum olarak yorumlanabilir. TPH2 aktivitesindeki genetik farklılıkların rolünün ve bunların intihar davranışı üzerindeki etkisinin daha ayrıntılı incelenmesi gereklidir. Son yıllarda bazı araştırmalarda TPH2 genine ait çeşitli polimorfizmler, saptanmışsa da henüz tutarlılık gösteren bir veri elde edilememiştir (Mann ve ark. 2008).

Serotonin taşıyıcı reseptör geni

Serotonin taşıyıcı reseptörü (SERT), işlevini tamamlamış serotoninin sinaptik aralıktan geri alınması sağlar ve böylece serotonerjik nörotransmisyonunda dengeleyici bir rol üstlenir. Pek çok çalışmada intihar davranışı ile

beynin inhibisyon ve kısıtlama görevi ile ilgili bölgesi olan ventral prefrontal kortekste SERT bağlanmasındaki değişiklikler ilişkili bulunmuştur (Mann ve ark. 2000). Bu nedenle bu reseptör geni ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. SERT, 17. kromozom üzerinde SLC6A4 genince kodlanır. En yaygın polimorfizmi, serotonin taşıyıcı ile bağlantılı promotör bölgedir 5HTTLPR, kısa (S) ve uzun (L) alelleri vardır (Lesch ve ark. 1996). S aleli, DNA üzerindeki bilgilerin RNA üzerine yazdırılma işleminin azalmasına, böylece düşük gen ekspresyonuna sonuç olarak da, serotonin geri alınımının azalmasına sebep olur. S aleli bazı araştırmalarda anksiyeteye ilişkili kişilik özellikleri ile bağlantılı bulunmuştur (Lesch ve ark. 1996). Bu araştırmayı, S alelinin dürtüsel özellikler ve intihar davranışı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar izlemiştir. Farklı etnik gruplarla yapılmış çalışmalarda, S alelinin tamamlanmış ve şiddet içeren intihar girişimleriyle (Courtet ve ark. 2004) ve intihar davranışının sık ve öldürücülüğüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Campi-Azevedo ve ark. 2003).

5HTTLPR polimorfizmi ile impulsivite ve kompulsivitenin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda S aleli daha düşük bulunurken, dürtüsel intihar davranışında bulunanlarda S aleli daha yüksek bulunmuştur (Baca-Garcia 2005). Bu sonuç S alelinin psikiyatrik bozukluklar açısından klinik tablonun tamamıyla değil, bazı belirtilerle daha fazla oranda ilişkili olduğunu düşündürmektedir. SERT geninin intihar davranışında ne gibi bir rolü olduğunu açıklamaya çalışan araştırmaların çelişkili sonuçlarına rağmen, bu konuya odaklanmış yeni çalışmalara devam edilmektedir. Bu konuda yapılan metaanalizlerin sonucunda S alelinin, intihar davranışı ile özellikle de şiddet içeren intihar girişimleri ile ilişkili olduğu desteklenmiştir (Anguelova ve ark. 2003, Lin ve Tsai 2004). SNP çalışmalarının ardından daha ileri teknikler kullanılarak, SERT geninde DNA'nın daha büyük bloklar şeklinde tekrarlandığı uzun DNA baz tekrarı (VNTR-Variable number tandem repeats) polimorfizm çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında, psikotik ve bipolar hastalarda VNTR polimorfizmi ile intihar davranışı arasında herhangi bir ilişki saptanmazken (De Lucas ve ark. 2006, Lopez ve ark. 2006), en son yapılan bir çalışmada umut verici bir şekilde, hem SNP (5-HTTLPR polimorfizminin S aleli), hem de VNTR polimorfizmleri beyin SERT aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu veri intihar girişiminde bulunanlarda SLC6A4 gen polimorfizmlerinin, SERT ekspresyonunu etkileyebileceğini göstermesi bakımından çok önemli bir bulgudur (Bah ve ark. 2008).

Serotonin reseptörleri

5-HT2A

Pek çok çalışma, intihar kurbanlarının beyinde prefrontal kortikal 5-HT2A bağlanmasında artış bulmuştur. Bu artışın, serotonerjik iletideki bir bozukluğa ikincil olarak gelişen ve genetik değişimlerin aracılık ettiği homeostatik bir yanıt olduğu düşünülmektedir (Carballo ve ark. 2008). Bu nedenle 5-HT2A gen ekspresyonundaki değişimler ve bu gene ait polimorfizmler araştırılmıştır. 5-HT2A reseptör geni 13. kromozomda (13q14-q21) bulunmaktadır ve bu aday genin psikiyatrik hastalıklarla ilişkili en sık T102C ve A-1438G polimorfizmleri saptanmıştır (Norton ve Owen 2005). Ancak bu polimorfizmlerin intihar davranışıyla ilişkisini araştıran çalışmalar çok çelişkilidir. Major depresyon hastalarında T102C polimorfizmi ile intihar düşüncesi arasında pozitif ilişkinin saptandığı (Du ve ark. 2000b), yine intihar girişiminde bulunanlarda bulunmayanlara göre hem T102C ve hem de A-1438G polimorfizminin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Arias ve ark. 2001). Ancak farklı tanı gruplarıyla yapılan diğer çalışmalarda ve metaanaliz sonuçlarında intihar davranışı ile T102C polimorfizmi (Ertuğrul ve ark. 2004, Khait ve ark. 2005 Arango ve ark. 2003, Anguelova ve ark. 2003) ve A-1438G polimorfizmi (Bonnier ve ark. 2002) arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

5-HT1A

Antidepresanların özellikle rafe çekirdeğindeki 5-HT1A reseptörlerini desensitize etmeleri ve böylece serotonin iletimini artırdıkları anlaşıldıktan sonra 5-HT1A reseptör geni depresif hastalar için aday gen olmuştur. Aslında 5-HT1A geni daha çok anksiyete ile ilgilidir. 5-HT1A reseptör geni ile ilgili en yaygın polimorfizm C-1019G'dir (Wu ve Comings 1999). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, major depresyon tanılı tamamlanmış intihar girişimi olan olgularda homozigot C-1019G alelinin kontrollere göre daha yüksek oranda bulunması ve bu polimorfizmin limbik ve kortikal alanlarda 5-HT1A reseptör ekspresyonunu arttırdığının saptanması (Lemond ve ark. 2003) intihar davranışıyla ilgili olarak bu polimorfizmin önemine dikkatleri çekmişse de, başka bir çalışmada C-1019G polimorfizminin intihar davranışı ile ilişkisi gösterilememiştir (Huang ve ark. 2004a, Mann 2003).

5-HT1B ve diğer serotonin reseptör genleri

Hayvan modeli çalışmalarında 5-HT1B geninin intihar, agresyon, major depresyon, alkol ve madde kötüye

kullanımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu reseptör sinir uçlarından serotonin salınımını inhibe eder yani somatodendritik otoreseptör olarak nöronal ateşlemeyi inhibe eder. 5-HT1B reseptörünün daha çok G861C ve daha nadir olan F124C polimorfizmi vardır (Nöthen ve ark. 1994). G861C aleli alkolizm ve antisosyal kişilik özellikleriyle (Lappalainen ve ark. 1998) ve alkol dışı madde kullanımıyla (Mann 2003) ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda keşfedilen 161T polimorfizmi ile intihar davranışı arasında, şizofreni (Hong ve ark. 2004) depresyon hastalarında (Tsai ve ark. 2004) herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Diğer serotonin reseptörleriyle ilgili araştırmalar oldukça azdır. 5-HT2C (Stefulj ve ark. 2004), 5-HT6 (Okamura ve ark. 2005) ve 5-HT7 (Turecki ve ark. 2003) serotonin reseptörleri ile intihar davranışı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Özetle 5-HT2A reseptörü ile ilgili bazı pozitif sonuçlara karşın genelde serotonin reseptörleri ve intihar davranışı arasında bir ilişki elde edilememiş gibi görünmektedir. Ama 5-HT1B reseptörünün, özellikle alkolizm ve antisosyal kişilik özellikleriyle ilişkisi nedeniyle yine de dürtüsellik, şiddet içeren intihar davranışı açısından daha detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

Tirozin hidroksilaz geni

Nörotransmitter biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz (TH) intihar çalışmalarında aday gen olarak araştırılmıştır. Ama bu konuda yapılmış az sayıda araştırma vardır. Bir çalışmada uyum bozukluğu tanılı intihar girişiminde bulunan hastalarda, TH-K3 alel polimorfizmi ile intihar davranışı ilişkili bulunmuştur (Persson ve ark. 1997). Tamamlanmış intihar girişimi olgularıyla yapılan bir çalışmada ise intihar davranışı ile bu genin polimorfizmleri ile arasında bir ilişki bulunamamıştır (Hattori ve ark. 2006). Yine başka bir çalışmada, DOPA dekarboksilaz ve tirozin hidroksilaz gen polimorfizmlerinin intihar davranışı ile ilişkisi araştırılmış; DOPA dekarboksilaz gen polimorfizmi, intihar davranışı ve agresyon ile ilişkili bulunurken, TH geni ile intihar davranışı arasında bir ilişki bulunamamıştır (Giegling ve ark. 2008).

Monoamin oksidaz A (MAO A)

Bu enzim monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynayan mitokondrial membran enzimidir. MAO A geni X kromozomlarının kısa kolunda yer almaktadır ve cinsiyet bağlantılıdır. Araştırmalar bu enzim aktivitesinin, şiddet davranışı ile ilişkili olduğu yönündedir.

Erkeklerde görülen daha agresif ve dürtüsel intihar girişimlerinin MAO polimorfizmine ikincil olarak gelişebileceği düşünülmektedir (Du ve ark. 2002). Bu enzime ait çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır; bunlardan en yaygını, MAOA-uVNTR polimorfizmidir (Sabol ve ark. 1998). MAOA-uVNTR polimorfizmi, sağlıklı erkeklerde dürtüsel agresyonla ilişkili bulunurken (Manuck ve ark. 2000), takip eden bir çalışmada bu sonuç bulunmamıştır (Garpenstrand ve ark. 2002). MAOA-uVNTR polimorfizminin erkeklerde çocukluk çağı cinsel ve fiziksel kötüye kullanımla ve dürtüsellikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Huang ve ark. 2004b). Yine bu polimorfizmin düşük BOS 5-HIAA düzeyi, bipolar bozukluk, major depresyon, alkolizm, dürtüsel agresyon, antisosyal kişilik özellikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Williams ve ark. 2003, Mann 2003, Hattori ve ark. 2005).

Katekol-O-Metil-Transferaz (COMT)

COMT, temel olarak monoaminlerin yıkımından sorumlu enzimdir. COMT geni, 22q11 kromozomu üzerinde en yaygın olarak; 108/158 pozisyonunda Val ve Met değişimi sonucu H (yüksek aktivite) ve L (düşük aktivite) alelleri olan iki polimorfizme sahiptir. Val/Val genotipi en yüksek enzim aktivitesini sağlarken, Met/Met genotipi en düşük enzim aktivitesini sağlamaktadır (Lachman ve ark. 1996). Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda, bu enzim polimorfizmi ile psikiyatrik tanımlar arasında kesin bir ilişkiden bahsetmek zor olsa da hastalık grupları içinde kimi fenotiplerle COMT polimorfizmi arasında bazı ilişkiler saptanmıştır: L aleli ile şiddet, intihar davranışı arasında bir ilişki bulan araştırmaların (Rujescu ve ark. 2003b, Ono ve ark. 2004) yanı sıra, ilişki bulamayan araştırmalar da (Liou ve ark. 2001) mevcuttur. Şiddet davranışının bu enzimle olan ilişkisi; bu enzim gen polimorfizmi ile kişilik özelliklerinin ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Son olarak yapılmış bazı çalışmalarda zarardan kaçınma gibi kişilik özellikleri ve öfke ile L aleli ilişkili bulunmuştur (Hashimoto ve ark. 2007, Rujescu ve ark. 2003b, Baud ve ark. 2007). Şimdilik COMT geni polimorfizmi ile ilgili sonuçlar, bu genin intihara yatkınlıktan ziyade, intihar davranışının fenotipini etkileyebileceği yönündedir ve intihar davranışı, öfke ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin daha net bir biçimde ortaya konması gereklidir.

Dopaminerjik sistem ve diğerleri

Dopamin reseptörü daha çok alkolizm ile bağlantılı bulunmuştur. D4 reseptörünün (DRD4) VNTR polimorfizmi ile yenilik-heyecan arayışı gibi bazı kişilik özellikleri arasında bir ilişkinin bulunmasının (Ebstein

ve ark. 1996) ardından diğer çalışmalar yapılmışsa da, intihar davranışıyla ilgili pozitif sonuçlar elde edilememiştir (Kluger ve ark. 2002, Munafò ve ark. 2003).

GABA

Postmortem araştırmalar, intihar kurbanlarının bazı korteks alanlarında GABA (A) reseptörünün alt grupları olan GABA(A) alfa 1 and GABA(A) beta 3 reseptörlerinde aktivite artışı saptamıştır. Bu araştırma sonuçlarına dayanarak GABA reseptör alt gruplarının intihar davranışında biyolojik bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (Choudary ve ark. 2005).

Kolesistokinin

Kolesistokinin ile ilgili olarak en yaygın saptanan polimorfizm CCK-196G/A'dır. İntihar kurbanlarında bu polimorfizm araştırılmış, erkek cinsiyette intiharla ilişkili bulunmuştur (Shindo ve ark. 2005).

Nörotrofinler

Son yıllarda beyinde nöron devamlılığı ve sinaptik plastisitede önemli rol oynayan nörotrofinlerin intihar ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nörotrofinler içinde hakkında en çok bilgiye sahip olduğumuz beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) (Huang ve Reichardt 2001). Postmortem bir çalışmada, intihar kurbanlarının prefrontal korteks ve hipokampuslarında BDNF mRNA düzeyinde bir azalma olduğu saptanmıştır (Dwivedi ve ark. 2003). Aday gen çalışmalarında ise sonuçlar kesinlik taşımamaktadır. BDNF'nin en yaygın polimorfizmi; Val66Met polimorfizmi bipolar ve unipolar hastalarda intihar davranışı ile ilişkisi açısından değerlendirilmiş ve bir ilişki saptanamamıştır (Hong ve ark. 2003). Daha sonra yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı travma öyküsü olan yetişkin bireylerde şiddet içeren intihar girişimi ile BDNF- Val66Met polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (Perroud et al. 2008). Araştırmacıların genel kanısı nörogenезin intihar etiopatogenezinde rol oynayabileceğidir. Ama kesin veriler için bu konuyla ilgili yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Endokanabinoid sistem

Endokanabinoidler (EC) santral sinir sisteminde özellikle serebral korteks, bazal ganglionlar ve limbik yapılarda yer alan amid, ester ve doymamış yağ asitlerinden oluşan ve kanabinoid reseptörleri aracılığıyla aktivasyon gösteren maddelerdir (Mechoulam ve ark. 1991). Bilinen reseptörleri; kanabinoid 1 (CB1) ve ka-

nabinoid 2 (CB2)'dir. CB2, daha çok periferik yapılarda yer alıp, immun sistemle ilişkilidir. CB1 ise, daha çok beyinde bulunmaktadır ve G protein ile ilişkilidir. EC, CB1 reseptörleri aracılığıyla çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenler (Matias ve ark. 2006). Major depresyon tanısı alan intihar kurbanlarının dorsolateral prefrontal kortekslerinde kontrol grubuna göre, CB1 yoğunluğundaki artış ve CB1 reseptörünün aktive ettiği G protein aktivasyonunda artış endokanabinoid sistemin intihar davranışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Hungund ve ark. 2004). Benzer bir sonucun alkol bağımlısı olan intihar kurbanlarında da görülmüş olması bu konuya ilgiyi artırmıştır (Vinod ve ark. 2005). CB1 reseptörlerinin ve EC düzeyinin yükselmesinin patofizyolojisi netliğe kavuşmamıştır. Major depresyon tanısı alan intihar kurbanlarının prefrontal kortekslerinde, hücre içi ileti sistemlerinden biri olan siklik AMP döngüsünde anormallikler olduğu (Dwivedi ve ark. 2004) ve bu döngüdeki değişikliğin CB1 yoğunluğundaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. CB1 artışı, G proteinini aktive etmekte ve bu döngünün önemli enzimlerinden biri olan adenilsiklaz inhibisyonuna yol açarak bazı anormalliklere sebep olmaktadır (Vinod ve Hungund 2006).

SONUÇ

Günümüzde modern teknikler kullanılarak yapılan polimorfizm çalışmaları, intihar davranışının moleküler temellerinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamış olmakla birlikte; bugün için kesin sonuçlar olarak değerlendirilemezler. Aslında psikopatolojilerin genetiğinin anlaşılmasındaki kimi güçlüklerin intihar davranışı için de geçerli olduğunu söylemek mümkündür: İntihar davranışını klinik olarak tanımlama güçlüğü, kalıtım biçiminin karmaşıklığı, intihar davranışında etkili çevresel etkenlerin rolünün yeterince anlaşılammış olması, gen ekspresyonunu tamamen değiştirebilecek epigenetik değişikliklerin tanımlanmamış olmaları ve genetik araştırmaların yöntemsel sınırlılıkları gibi nedenler bilimsel

verilerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir (Atabey ve ark. 2004). Elimizdeki verilerle intihar davranışıyla ilgili olarak söylebildiklerimiz sınırlı olsa da, yeni araştırmalar intihar davranışının kalıtsal boyutuyla ilgili olarak her geçen gün ufukumuzu genişletmektedir. Artık intihar davranışının psikopatolojilerden ve psikolojik stresörlerden bağımsız bir şekilde kuşaklar arasında aktarıldığını biliyoruz. Psikopatolojilerin, olumsuz yaşam olayları gibi çevresel etkenlerin ancak yatkın bireylerde intihar davranışıyla sonuçlanabileceğini söylemek mümkündür. Öfke, dürtüsellik gibi bazı ara fenotiplerin temelindeki genetik mekanizmaların intihar davranışıyla bağlantılarının gösterilmesi yapısal yatkınlık kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır.

İntiharla ilgili en önemli nörokimyasal bulgular serotonerjik sisteme ait bulgulardır: Son yıllarda keşfedilen TPH2 geni ve intihar davranışı arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar oldukça günceldir. SERT geni ile ilgili olarak S alelinin intihar davranışı ile özellikle de şiddet içeren intihar davranışı ile ilgili olduğu saptanmıştır. 5-HT2A reseptörü ile ilgili bazı pozitif sonuçlara karşın genelde serotonin reseptörleri ve intihar davranışı arasında bir ilişki elde edilememiş gibi görünmektedir. Nörotransmitterlerin yıkımından sorumlu enzimlere dair ilginç sonuçlar vardır: Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, MAO A'ın özellikle erkek cinsiyetin intihar davranışının fenotipi hakkında bilgi verdiğini göstermektedir ayrıca yine bu enzimle ilgili veriler, dürtüsellik, şiddet, antisosyal kişilik özellikleri gibi ara fenotiplerin intihar davranışıyla ilişkisine ışık tutmaktadır. COMT geni de intihar, öfke, dürtüsellik kavramları arasında bir bağlantıya işaret etmektedir. BDNF, endokanabinoid sistem çalışmaları hücre içi ileti sistemlerine dair bazı değişikliklerin varlığını göstermektedir. Sonuç olarak, henüz bütün bu biyolojik değişimlere dair verilerin ne anlama geldiği çok net olmasa da, intihar davranışı gibi karmaşık bir durumun anlaşılabilmesinde çok önemli ipuçları elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G ve ark. (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry*, 8: 574-591.

Arango V, Huang YY, Underwood MD ve ark. (2003) Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, 37(5):375-86.

Arias B, Gasto C, Catalan R ve ark. (2001) The 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*, 105: 801-804.

Atabey N, Eresen Ç, Sakızlı M ve ark. (2004) Psikiyatrik genetik araştırmalarda kullanılabilecek genetik yöntemler: IV-B. İnsan Genomu projesi ve psikiyatri genetiği. *3P dergisi*, (Ek.1)50-62.

Baca-García E, Salgado BR, Segal HD ve ark. (2005) A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: the serotonin transporter promoter polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(5):713-7.

Bach-Mizrahi H, Underwood MD, Kassir SA ve ark. (2006) Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: Major depression and suicide. *Neuropsychopharmacology*, 31:814-824.

Baud P, Courtet P, Perroud N ve ark. (2007) Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: A possible gender effect on anger traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144(8):1042-7.

Bah J, Lindström M, Westberg L ve ark. (2008) Serotonin transporter

gene polymorphisms: Effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Res*, 15;162(3):221-9.

Bellivier F, Chaste P, Malafosse A ve ark. (2004) Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 124(1):87-91.

Bondy B, Buettner A, Zill P ve ark. (2006) Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*, 11(4):336-51.

Bonnier B, Gorwood P, Hamon M ve ark. (2002) Association of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biol Psychiatry*, 51:762-765.

Brent DA, Oquendo M, Birmaher B ve ark. (2003) Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 160(8):1486-93.

Brent DA, Mann JJ (2005) Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133C:13-24.

Campi-Azevedo AC, Bosen W, De ML ve ark. (2003) Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 8: 899-900.

Carballo JJ, Akamnonu CP, Oquendo MA ve ark. (2008) Neurobiology of Suicidal Behavior. An Integration of Biological and Clinical Findings *Archives of Suicide Research*, 12:93-110.

Choudary PV, Molnar M, Evans SJ ve ark. (2005) Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci*, 25;102(43):15653-8.

Courtet P, Picot MC, Bellivier F ve ark. (2004) Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry*, 55:46-51.

De Lucas V, Mueller DJ, Tharmalingam S ve ark. (2004) Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality. *Molecular Psychiatry*, 9:896-897.

De Lucas V, Zai G, Tharmalingam S ve ark. (2006) Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(4):268-71.

Du L, Faludi G, Palkovits M ve ark. (2000a) Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is not associated with depressed suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3:215-220.

Du L, Bakish D, Lapierre YD ve ark. (2000b) Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet*, 96: 56-60.

Du L, Faludi G, Palkovits M ve ark. (2002) High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport*, 13: 1195-1198.

Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR ve ark. (2003) Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, (8):804-15.

Dwivedi Y, Rizavi HS, Shukla PK ve ark. (2004) Protein kinase A in postmortem brain of depressed suicide victims: altered expression of specific regulatory and catalytic subunits. *Biol Psychiatry*, 55(3):234-43.

Ebstein RP, Novick O, Umansky R ve ark. (1996) Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1):78-80.

Egeland JA, Sussex JN (1985) Suicide and family loading for affective disorders. 1. *JAMA*, 16;254(7):915-8.

Ertugrul A, Kennedy JL, Masellis M ve ark. (2004) No association of the T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with suicidality in schizophrenia. *Schizophr Res*, 69: 301-305.

Garpenstrand H, Norton N, Damberg M ve ark. (2002) A regulatory monoamine oxidase a promoter polymorphism and personality traits. *Neuropsychobiology*, 46(4):190-3.

Giegling I, Moreno-De-Luca D, Rujescu D ve ark. (2008) Dopa decarboxylase and tyrosine hydroxylase gene variants in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147(3):308-15.

Glowinski AL, Buchholz KK, Nelson EC ve ark. (2001) Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(11):1300-7.

Hashimoto R, Noguchi H, Hori H ve ark. (2007) A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett*, 428(1):17-20.

Hattori E, Liu C, Zhu H ve ark. (2005) Genetic tests of biologic systems in affective disorders. *Mol Psychiatry*, 10: 719-740.

Hattori H, Shirakawa O, Nishiguchi N ve ark. (2006) No evidence of an association between tyrosine hydroxylase gene polymorphisms and suicide victims. *Kobe J Med Sci*, 52(6):195-200.

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC ve ark. (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*, 48: 186-189.

Hong CJ, Pan GM, Tsai SJ ve ark. (2004) Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior, and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism. *Neuropsychobiology*, 49: 1-4.

Huang EJ, Reichardt LF (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24:677-736.

Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA ve ark. (2004a) Human 5-HT_{1A} receptor C₋(1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7: 441-451.

Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C ve ark. (2004b) An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1498-1505.

Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA ve ark. (2004) Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry*, 9(2):184-190.

Joiner TE Jr, Brown JS, Wingate LR ve ark. (2005) The psychology and neurobiology of suicidal behavior. *Annu Rev Psychol*, 56:287-314.

Qin P, Agerbo E, Mortensen PB ve ark. (1981) Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997.

Khait VD, Huang YY, Zalsman G ve ark. (2005) Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology*, 30(1):166-172.

Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP ve ark. (2002) A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*, 7(7):712-7.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T ve ark. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3):243-50.

Lalovic A, Turecki G (2002) Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior. *Am J Med Genet*, 114(5):533-40.

Lappalainen J, Long JC, Eggert M ve ark. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT_{1B} receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry*, 55(11):989-94.

Lemond S, Turecki G, Bakish D ve ark. (2003) Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, 23(25):8788-99.

Lesch KP, Bengel D, Heils A ve ark. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274: 1527-1531.

- Lin PY, Tsai G (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 55: 1023–1030.
- Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ ve ark. (2001) Association analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology*, 43: 11–14.
- Lopez de Lara C, Dumais A, Rouleau G ve ark. (2006) S^Tin2 variant and family history of suicide as significant predictors of suicide completion in major depression. *Biol Psychiatry*, 15;59(2):114-20.
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD ve ark. (2000) A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 57(8):729-38.
- Mann JJ (2003) Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4: 819–828.
- Mann JJ, Currier D, Murphy L ve ark. (2008) No association between a TPH2 promoter polymorphism and mood disorders or monoamine turnover. *J Affect Disord*, 106(1-2):117-21.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE ve ark. (2000) A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*, 95: 9–23.
- Matias I, Bisogno T, Di Marzo V ve ark. (2006) Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes (Lond)*, 30 Suppl 1:S7-S12.
- McGuffin P, Marusic A, Farmer A ve ark. (2001) What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*, 22: 61–65.
- Mechoulam R, Devane WA, Breuer A ve ark. (1991) A random walk through a cannabis field. *Pharmacol Biochem Behav*, 40(3):461-4.
- Mitterauer B, Leibetseder M, Pritz WF ve ark. (1988) Comparisons of psychopathological phenomena of 422 manic-depressive patients with suicide-positive and suicide-negative family history. *Acta Psychiatr Scand*, 77(4):438-42.
- Munafò MR, Clark TG, Moore LR ve ark. (2003) Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 8(5):471-84.
- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J ve ark. (1998) A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 55(7): 593–602.
- Norton N, Owen MJ (2005) HTR2A: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Ann Med*, 37: 121–129.
- Nöthen MM, Erdmann J, Shimron-Abarbanell D ve ark. (1994) Identification of genetic variation in the human serotonin 1D_B receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 205:1194–1200.
- Ohtani M, Shindo S, Yoshioka N ve ark. (2004) Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese. *Tohoku J Exp Med*, 202: 123–133.
- Okamura K, Shirakawa O, Nishiguchi N ve ark. (2005) Lack of an association between 5-HT receptor gene polymorphisms and suicide victims. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59: 345–349.
- Ono H, Shirakawa O, Nushida H ve ark. (2004) Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1374–1377.
- Perroud N, Courtet P, Vincze I ve ark. (2008) Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav*, 7(3):314-22.
- Persson ML, Wasserman D, Geijer T ve ark. (1997) Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters. *Psychiatry Res*, 72: 73–80.
- Roy A, Segal NL, Centerwall BS ve ark. (1991) Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*, 48(1):29-32.
- Roy A, Segal NL, Sarchiapone M ve ark. (1995) Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, 152: 1075–1076.
- Roy A, Rylander G, Forslund K ve ark. (2001) Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology*, 43: 233–236.
- Roy A, Segal NL (2001) Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord*, 66(1):71-4.
- Rujescu D, Giegling I, Sato T ve ark. (2003a) Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 54(4):465-73.
- Rujescu D, Giegling I, Gietl A ve ark. (2003b) A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry*, 54(1):34-9.
- Runeson B, Asberg M (2003) Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*, 160(8):1525-6.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D ve ark. (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*, 103: 273–279.
- Schulsinger F, Kety S, Rosenthal D ve ark. (1979) A family study of suicide. Prevention and treatment of affective disorders. M Schou (Ed), Orlando: Academic press, s. 278-287.
- Shindo S, Yoshioka N (2005) Polymorphisms of the cholecystokinin gene promoter region in suicide victims in Japan. *Forensic Sci Int*, 150: 85–90.
- Souery D, Van Gestel S, Massat I ve ark. (2001) Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study. *Biol Psychiatry*, 49(5):405-9.
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA ve ark. (1998) Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med*, 28(4):839-55.
- Stefulj J, Buttner A, Kubat M ve ark. (2004) 5HT-2C receptor polymorphism in suicide victims. Association studies in German and Slavic populations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254: 224–227.
- Stefulj J, Kubat M, Balija M ve ark. (2005) Variability of the tryptophan hydroxylase gene: study in victims of violent suicide. *Psychiatry Res*, 134: 67–73.
- Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW ve ark. (2004) Association study of serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism and suicidal behaviors and response to fluoxetine in major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 50: 235–238.
- Tsuang MT (1983) Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry*, 44(11):396-7.
- Turecki G, Sequeira A, Gingras Y ve ark. (2003) Suicidal and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 118: 36–40.
- Vinod KY, Arango V, Xie S ve ark. (2005) Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry*, 57(5):480-6.
- Vinod KY, Hungund BL (2006) Role of the endocannabinoid system in depression and suicide. *Trends Pharmacol Sci*, 27(10):539-45.
- Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S ve ark. (2003) Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 299: 76.
- Wu S, Comings DE (1999) A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT1A receptor gene. *Psychiatr Genet*, 9(2):105-6.
- Wender PH, Kety SS, Rosenthal D ve ark. (1986) Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43(10):923-9.
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM ve ark. (2003) Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*, 28: 533–541.
- Zill P, Buttner A, Eisenmenger W ve ark. (2007) Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *J Psychiatr Res*, 41(1-2):168-73.