

İntiharın Nörobiyolojisi#

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL*

GİRİŞ

Genel toplumda intihar sıklığı yıllık yüzbinde 10-20 kadardır. Değişik ülkelerde bu oranlar yüzbinde 10 ile 40 arasında değişmektedir. İntihar girişimi oranı ise bunun 15 katı kadardır. İntihar oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 11/100 000 yıllıktır. ABD'de en az 31 000 kişi bir yılda intihardan ölmektedir. Bu tüm ölümlerin %1.4'ünü oluşturmaktadır. İntiharla ölüm 1970'lerden 1980'lere dek düzenli olarak artmıştır. Bu artışın ABD'de ateşli silahların teminindeki kolaylığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Son 15 yılda önemli bir değişiklik göstermemiştir. Tamamlanmış intiharlar erkeklerde kadınlardan 4 kat daha fazladır. Bu rakamlar değişik ırk ve etnik gruplarda farklılık gösterebilir. Örneğin siyahlarda daha azdır. 1994 yılında intihar oranı siyahlarda 12.7/100 000 iken beyazlarda bu oran 19.7/100 000 olarak verilmektedir. Genç erişkin ve adolesanlarda ölüm nedenleri arasında intihar başta gelmektedir. Erişkinler arasında yaşam boyu intihar girişimi oranı ise %1.1-4.3, 12 aylık prevalans ise %0.3-0.8 kadardır (Moscicki 1997).

Yaşlılarda ve süregen medikal hastalığı olanlarda olasılık artar. Psikiyatrik hastalıklarda intihar olasılığı yüksektir. Daha çok da major depresyon, bipolar

bozukluk, psikotik bozukluklar, aynı anda alkol ve madde kullanımının olması olasılığı artırır. Major depresyonda intihar oranı %9-15 kadardır. Bipolar bozuklukta ve psikotik olgularda bu orana yakın oranlar sözkonusudur. Major depresyon ve bipolar bozuklukta intihar nedeni ile ölüm genel toplumdaki ölüm oranından 15-20 kat daha fazladır.

Olguların önemli bir bölümü hekime ulaşmamaktadır. Tanınabilir ve tedavi edilebilir major duygudurum bozukluklarının tanınanların 10-20 katı olduğu sanılmaktadır. Tanınmama ve tedavi edilmeme intihar olasılığını arttırmaktadır (Jamison ve Baldessarini 1999).

İNTİHAR İLE İLGİLİ EPİDEMİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

İntiharın görülme sıklığı

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerde ölüm olgularının en önde gelen on nedeninden biri intiharlardır. ABD'de yıllık tahmin edilen intihar hızı 11/100 000'dir. İntihar hızı ülkeden ülkeye, kültürden kültüre büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Batı Almanya'da intihar oranı 36/100 000, Litvanya'da 34.4/100 000, İrlanda'da ise 3/100 000'dir. Türkiye'de genel nüfusta intihar oranı 2/100 000, Ankara'da ise intihar girişimleri oranı 107/100 000'dir. Evde ateşli silahın bulunması olasılığı arttırmaktadır.

Cinsiyet dağılımı

İntiharın cinsiyete göre dağılımında intiharın türü

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

3. Biyolojik Psikiyatri Kongresi, 18-20 Haziran, 2001, Kapadokya'da sunulmuştur.

önemlidir. İntiharda erkeklerin kadınlara oranı 3-4/1 iken intihar girişimlerinde bu oran tersine dönmektedir. Ülkemizde Devlet İstatistik Enstitüsü'nün (DİE) verdiği kayıtlarda, intiharlarda erkek kadın oranı 1.75/1'dir. İntihar girişimlerinde ise erkek kadın oranı 1/2'dir. Çin'de bu durum farklılık göstermektedir. Çin'de kırsal bölgelerde intihar oranı kadınlarda çok yüksektir. Çin'de açıdan diğer kültürlerden ayrılmaktadır. Cinsiyet farklılığı gelişmiş ülkelerde azalma eğilimindedir. İntiharın aksine kendine zarar verme davranışı kadınlarda daha fazladır. Bu Avrupa'da Finlandiya hariç hepsinde benzerlik göstermektedir. Bazı ülkelerde erkeklerde kendine zarar verme davranışında artma gözlenmektedir. Kadınlarda kendine zarar verme davranışının fazla oluşu, buna karşın erkeklerde intiharın kadınlardan daha fazla oluşu, erkeklerde kendine zarar verme davranışının intiharla bağlantılı olduğunu, kadınlardaki kendine zarar verme davranışının ise intihar dışı bir motivasyonla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (Hawton 2000). Bunun kadınlarda distressi ifade ve başkalarına tepkiyi modifiye etme yolu olduğu düşünülebilir.

Yaş dağılımı

Yaş dağılımında da intiharın türü önemlidir. İntiharlar ileri yaşlarda daha sık görülürken intihar girişimleri genç yaşlarda daha sık olmaktadır. ABD'de 60 yaş ve üstünde intihar oranı 50/100 000 iken, bu oran 20-24 yaş aralığında 12/100 000'e düşmektedir. Türkiye açısından bakıldığında intihar girişimlerinde 15-24 ve 25-34 yaşlarında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. İntihar girişimlerinin yığılma gösterdiği yaşlar 15-24, 35-44 ve 45-54'dür. İntiharlarda ise kadınlarda, ekonomik düzeyi düşük toplumlarda en yüksek oran 15-24 yaş grubunda iken, ekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bu oran 55-64 yaşa yükselmektedir.

Son yıllarda adolesan intiharlarında artış izlenmektedir. Gelişmiş bazı ülkelerde bu dönemde ölüm nedenleri arasında ikinci sıraya yükselmiştir. Son 30 yılda oran 3 kat artmıştır. 1955 yılında intihar hızı 4/100 000 iken 1977 yılında 13.6/100 000'e yükselmiştir. Konu halk sağlığı ve ruh sağlığı uzmanları ile ebeveynleri yakından ilgilendirmektedir.

Bölge

Durkheim'a göre intiharların şehirlerde görülme sıklığı yüksektir. Şehirlerin kenar mahallelerinde intihar riski artmaktadır. Fidaner'lerin yaptığı bir çalışmada da Türkiye'de kentsel bölgelerde intihar hızının kırsal bölgelerin iki katı olduğu ve şehirlerde özellikle

gecekondu kesiminde intihar oranının daha da yüksek olduğu saptanmıştır (Yüksel ve Ceyhun 1994).

Medeni durum

Durkheim ve Halbwachs evlilik ve çocuk sahibi olmanın intiharı önleyici bir etmen olduğunu belirtmişlerdir. İntihar evlilere oranla bekarlarda, boşanmış ya da ayrı yaşayan çiftlerde 4 kat daha sık görülmektedir. Türkiye'de Arkun'un yaptığı bir çalışmada intiharlarda evliliğin koruyucu bir etmen olduğu saptanmıştır. Son yıllarda klinik alanda yapılan çalışmalarda intiharların ve intihar girişimlerinin bekarlarda daha sık görüldüğü bulunmuştur. Küçük çocuğu olma kadınlarda intihara karşı koruyucu bir rol oynamaktadır. Kadınlarda gebelikte ve doğurganlık döneminde risk azalmaktadır (Yüksel ve Ceyhun 1994).

Meslek

Durkheim bir işte çalışmanın, enerjiyi belli bir alana yönlendirmenin intihar riskini azalttığını belirtmektedir. Kişilerarası ilişkilerin en az olduğu meslek gruplarında intihar riski düşük, kişilerarası ilişkilerin yüksek olduğu gruplarda intihar riski yüksektir. İşsizlik de intihar riskini arttıran bir durumdur. Londra'da yapılan bir çalışmada işsizlerdeki intihar oranı genel toplumdan üç kat daha fazla bulunmuştur. Ankara'da intihar girişimi olan olgular ile yapılan bir çalışmada da meslek açısından bakıldığında öğrencilerin ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Emeklilerde de olasılık artmaktadır.

Seçilen yöntem

Erkekler tarafından seçilen intihar yöntemleri, kadınlar tarafından seçilen yöntemlere göre potansiyel olarak daha öldürücü olmaktadır. Erkekler silahlar, ası, yüksekten atlama vb. gibi yöntemleri tercih etmektedirler. Kadınlar ise daha sık olarak yüksek dozda ilaç alma, zehirlenme, bileklerini kesme gibi yöntemleri tercih etmektedirler. ABD'de tüm intiharların %60'ı ateşli silahlarla olmaktadır. Erkeklerde ası ikinci sırayı almaktadır. Ateşli silah kullanımı yaşla artış göstermektedir (Moscicki 1997).

İNTİHAR İÇİN RİSK ETKENLERİ

İntihar girişimi olan bireylerde intiharın nedenlerini anlamak ilk basamaktır. Pratik açıdan kolaylık sağlamak amacıyla intihar olasılığını arttıran durumları aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz.

Akut sorunlar

Birey için önemli olan kişilerle ilişki sorunları ilk sıra-

da yer almaktadır. Burada önemli olan kişi eş bildiği gibi, erkek veya kız arkadaş da olabilir. İntihara neden olan olay, birey için önemli olan bu kişi ile intihardan önceki haftada ciddi bir kavganın yaşanmasıdır. Bazen sorun sadece bir kişi ile ilgili olmakta birden fazla kişi ile de yaşanabilmektedir.

Ailede birinin ölümü de akut sorunlar arasında yer almaktadır. Yas sürecinde olan bireylerde intihar riski oldukça yüksektir. Risk ilk 4-5 yıl süreyle daha yoğun olmak üzere bazen bütün yaşam boyunca devam etmektedir. Yetişkinleri en çok etkileyen eş kaybıdır. Bunlar dışında önemli kayıplar, reddedilme, iş kaybı, tutuklanma, ağır hastalık tanısı, taşınma, yasal sorunlar, parasal sorunlar da olasılığı arttırır (Moscicki 1997).

Bireyin yaşamında tehdit edici olaylar da intihara neden olmaktadır. Bunlar içinde en önemlileri yetişkinler için mahkeme sorunları, ergenler için de sınav kaygısı ve başarısızlıktır.

İntihar için aile öyküsü, ayrılık, boşanma, stres, dul olma, yasal sorunlar, aile içi çatışmalar önemlidir. Adolesan intiharlarda baba yokluğu önem taşır.

Kronik sorunlar

Kronik sorunların başında evlilikte yaşanan sorunlar gelmektedir. Özellikle evlilik dışı ilişkilerin eşlerden biri tarafından öğrenilmesi intihara neden olan en önemli olaylardan biridir. Ailede çocuklarla ilgili sorunlar da intihara neden olabilir. Yapılan bir araştırmada çocuklarını döven veya ihmal eden ebeveynlerden en az birinde intihar girişimi olduğu saptanmıştır. Cinsel yönelim de önem taşır. Örneğin eşcinsellerde olasılık artar.

Beden sağlığı

Beden sağlığının bozulması da intihara neden olan olaylardan biridir. Yapılan bir araştırmada intihar girişimi olan her beş kadından birinin kaza veya ameliyat nedeniyle hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir. Kadınlarda mastektomi ve histerektomi belirgin disforik duyguduruma ve buna bağlı olarak da intihar davranışına neden olabilir.

Ameliyat olma birçok insan için korku ve endişe kaynağıdır. Genellikle ameliyat kontrolün tamamen kaybedildiği bir durumu yansıtır. Bu özelliği ile anksiyete ve dehşet duygusunu uyarır. Ameliyat komplikasyonları ve ağrı intihar eğilimini arttırır. Ameliyatı geciktirerek bekleme davranışı içine girme

de olasıdır. Birçok olguda boyun ve yüz ameliyatları, amputasyonlar gibi şekil bozukluğuna veya organ kaybına neden olan ameliyatlar, ağır depresyon duygusu ve buna bağlı olarak intihar davranışına neden olabilirler.

Çeşitli nedenlerle hastaneye yatırımlara bakıldığında epilepsi ile intiharlar arasında direkt bir bağlantı olduğu görülmektedir. Epileptik hastalarda intihar oranı diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında 5-7 kat daha yüksektir.

Bunun yanısıra hipotiroidizm, hepatik ensefalopati, adrenal hipoaktivite de bireyin ruhsal durumunu etkilemekte ve intihar nedeni olabilmektedir. Bedensel rahatsızlıklardan özellikle malign hastalıklarda hem intihar hem de girişimi oldukça yüksektir. Özellikle kanser teşhisi konulan hastalarda bu oran daha da artmaktadır.

Psikiyatrik bozukluk

İntihar düşünce ve davranışı ile psikiyatrik bozukluklar arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Psikiyatrik hastalarda intiharın görülme sıklığı diğer gruplardan 5 ile 40 kez daha yüksek olduğu bilinmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda bazı tanı gruplarında intihar daha çok görülmektedir.

Affektif bozuklukta intihar olasılığı diğer tanı gruplarından çok daha yüksektir. **Manik dönem**de dünyayı kurtarma düşüncelerine bağlı olarak intiharlar olasıdır. Ancak bipolar hastalarda intiharlar daha çok depresyona bağlı olarak olmaktadır. Bu grup hastalarda intiharın 30 kez daha sık görüldüğü saptanmıştır. **Distimik bozukluklar** ve **uyum bozuklukları** da intihar nedenleri arasında önemli bir yer tutarlar. **Depresyona** bağlı intiharlar erkeklere göre kadınlarda daha fazladır.

Hastalık süresi ortalama 12 yıl, ortalama atak sayısı 3 olan, yaklaşık yarısı intihar girişiminde bulunan, diğer yarısı ise bulunmayan 100 depresyon olgusunda intihar girişiminin ortalama sayısı 2.9 olarak verilmektedir. İntihar girişimleri daha çok hastalık döneminin başında olmaktadır. Bu nedenle intihar girişimlerinin hastalığın yinelemesine bağlı umutsuzluktan kaynaklanmadığı düşünülebilir.

İntihar riskinin yüksek olduğu diğer bir psikiyatrik bozukluk **alkolizmdir**. ABD'de yapılan bir araştırmada alkol bağımlılığı olan hastalarda intihar oranı bağımlı olmayanlardan 10 kat daha yüksek bulunmuştur. İntihar eden hastalarda alkolizm öyküsü %25'tir. Alkol

alımının ardından kişide önemli depresif duygular, aşağılık duyguları ve umutsuzluk yaşanabilir. Ayrıca alkolün depresan etkisi vardır. Alkol etkisi altındayken intihar düşünceleri, umutsuzluk, ölüm ve kendinden nefret gibi düşünceler ortaya çıkar. Bunlar intihar nedeni olabilir. Alkolizmde intihar oranının yüksek olmasında alkolizmin iş, arkadaş, eş vb. ilişkileri bozmasının önemli rolü vardır. Kronik alkol kullanımına bağlı olarak serotonerjik işlev de bozulur. İntihar eğiliminde bunun da rolü vardır. Benzer biçimde madde kötü kullanımı olanlar arasında intiharlar, intihar eylemleri, kendini tehlikeye atma yüksek oranda bulunmaktadır. **Madde kötü kullanımı** olanlarda intihar olasılığı 20 kat daha yüksektir. İntihara yönelik davranışlar hem intoksikasyon durumlarında hem de bu maddelerin yoksunluğuna bağlı olarak olabilmektedir. Ayrıca altta yatan boşluk duygusu depresyon, zevk alamama madde kötü kullanımının nedeni olabilir. Madde kötü kullanımına bağlı ekonomik kayıpların artması, iş ve aile ilişkilerinin bozulması da intihar davranışını kolaylaştırır. Birey doğrudan maddenin etkisi ile de intihar edebilir.

Şizofrenide de intihar olasılığı yüksektir. Şizofreniye özgü semptomlar intihar nedeni olabilir. İntihar göreceli olarak hastalığın erken dönemlerinde olur. Hastalığa bağlı olarak görülen sanrılar buna neden olabilir. Bazen de hasta ailesinin ve toplumun kurtulmasının kendisinin ölümüne bağlı olduğu biçiminde bizar sanrılarını bağlı olarak intihar eder. Şizofrenik hastalarda sosyal geri çekilme ve iş kayıpları daha çok olmakta ilişkileri bozulan hasta intihara yönelmektedir. Şizofrenide intihar hızı %10 olarak verilmektedir. Şizofrenik intiharlar ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Sık hastaneye yatış, yüksek doz ilaç kullanımı, daha önce major depresif epizod geçirmiş olma, daha önce intihar girişimlerinin olması, son yatışında şizofrenik semptomlar dışında başka nedenlerin de bulunması ve muayenede intihar düşünceleri saptanan olgularda intihar olasılığı daha yüksek olarak bulunmaktadır.

Antisosyal kişilikte de intihar girişimleri ve intihar olasılığı yüksektir. Bu kişilerde temel kişilik özelliklerine bağlı olarak başlarının derde girmesi, hapse girme, işsizlik ve boşanma sık görülen durumlardır. Bunlar intihar eğilimini güçlendirirler. Sınır kişilik bozukluğunda kendisine yönelik tahripkar eğilimler daha sık olarak izlenmektedir.

Psikotrop olmayan ilaçların bazıları depresyona neden olarak intihar davranışına neden olabilirler. Olgular

duygudurum değişiklikleri ile intihar arasında bağ kuramayabilirler. Bu da hekimin bilgi verme sorumluluğunun önemini göstermektedir. Psikotrop ilaçlardan antipsikotiklerin ve antidepresanların ani olarak kesilmesi depresyon belirtilerini ve anksiyeteyi taklit edebilir. Bu belirtiler hastalığın yinelenmesi olarak yorumlanabilir. Bu nedenle bu ilaçlar ani olarak kesilmemeli, kesme kararı hekim tarafından verilerek azaltılarak kesilmelidir. Kesilmeye bağlı semptomlar dışında antipsikotiklerin kesilmesi psikotik belirtilerin yinelenmesine, antidepresanların kesilmesi de depresyon belirtilerinin yinelenmesine neden olur. Bunlar intihar nedeni olabilirler.

Panik bozukluğu ve diğer anksiyete bozukluklarında da intihar olasılığı yüksektir.

Yeme bozukluğu olgularında da intihar olasılığı yüksektir.

İntihar davranışında risk etkenleri arasında mevsim önem taşıyabilir. Sıcak aylarda olasılık artmaktadır. Sabah saat 8.00 ile akşam 6.00 arasında da olasılık daha yüksektir. Yüksek risk kategorisinde yer alan intiharlar daha çok kendi evinde gerçekleşmektedir. Yüksek risk kategorisinde başkasını öldürme niyeti sıklıkla yoktur. Oysa düşük risk kategorisinde yer alanlarda sıklıkla başkasını öldürme niyeti de vardır. Yine bu grubun evi dışında girişimde bulunma olasılığı daha yüksektir. Yüksek risk kategorisi intihar notunu daha sık bırakırken düşük risk kategorisinde intihar notu bırakma olasılığı daha düşüktür.

NÖROBİYOLOJİK BULGULAR

İmpulsif agresyon yoksunluk (deprivasyon) veya cezalandırmaya yanıt olarak ortaya çıkar. Engellenme, iritabilite, korku ve öfke ile birlikte olur. Bunun temelinde

1. Serotonerjik
2. Dopaminerjik
3. Noradrenerjik
4. GABAerjik nörotransmitter sistemleri bulunur.

Mezolimbik dopamin yolları çevreye affektif yanıt modüle ederek agresyonda işe karışmaktadır. Bu yollarda dopaminerjik aktivite artışı iritabiliteyi artırır. Aynı anda agresif yanıt verme alışkanlığı değişir.

Noradrenerjik aktivite artışı hayvan deneylerinde agresif davranışı arttırmaktadır.

Serotoninin ise agresyon üzerinde inhibitör bir etkisi

vardır. Bu etki yüksek olasılıkla dorsal Raphe'den amigdalaya giden projeksiyonlar veya medial Raphe'den septohipokampal alana veya prefrontal kortekse giden projeksiyonlar aracılığı ile olur. Serotonerjik aktivite artışına bağlı olarak dopaminerjik aktivite azalır. GABA'nın da agresyon üzerinde inhibitör etkisi vardır (Oquendo ve Mann 2000, Yüksel 2001).

Hayvan modelleri

Farelerde beyin serotonin düzeyinde düşme ile birlikte agresyon, kavgacılık, diğer fareleri ve yavruları öldürme davranışında artma olmaktadır. Bu özellik triptofan depleksiyonuna yanıt olarak maymunlarda da gösterilmiştir. Bu özelliklerin erkeklerde daha belirgin olması hormonal etkenler gibi başka etkenlerin de işe karıştığını düşündürmektedir.

5-HT_{1B} geni olmayan farelerde agresif davranış artmaktadır.

Noradrenalin aktivitesi artınca agresif davranış artmakta, azalınca da azalmaktadır. Uzun süre izole edilen farelere desipramin verilmesi ile agresif davranışın arttığı gözlenmiştir. Bu ilaç noradrenerjik etkilidir. Bu etki önceden noradrenerjik yolları tahrip edilen farelerde izlenmemektedir. Farelerde medulla, pons ve diensefalonda noradrenalin dönüşümünde artma ile, şokla oluşan kavgacılık arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Bu etki noradrenalin dönüşümünü arttıran başka ilaçlarla da olmaktadır. Alfa metil paratirozol ve rezerpinle katekolamin depleksiyonu saldırganlığı azaltmaktadır. Maymunlarda d-amfetamin saldırganlığı arttırmaktadır. Farelerde β blokörler saldırganlığı azaltır. Uzun süre β blokör kullanımı ile bu davranış eski haline dönmektedir. Uzun süreli β blokaj bu reseptörlerde up-regülasyona neden olur. İlacın kesilmesi ile saldırganlık ortaya çıkabilir. Reseptör duyarlılığını değiştiren ilaçlarda zaman içinde klinik etkide değişiklik olması da benzer düzenekle olabilir.

Olfaktor tüberküldeki GABA düzeyi ile farelerde diğer fareleri öldürme davranışı arasında bağlantı bulunmaktadır. Bu alandaki GABA düzeyinin değişmesi ile kavgacılık ve diğer fareleri öldürme davranışı artıp azalabilmektedir. GABA'nın saldırganlık üzerinde inhibitör etkisi vardır.

Dopaminin (DA) de hayvanlarda agresif davranışın modülasyonunda rolü vardır. 6-OH DA ile ventral tegmental alanı tahrip edilen fareler saldırganlaşmaktadır. Başka farelere ve kendine zarar verme

davranışında artış olmaktadır. Bu etki seçici D₁ antagonistleri ile tersine çevrilebilmektedir. Dopamin sentezi yapamayan fareler L-Dopa, apomorfine veya D₁ agonisti verildiğinde saldırgan davranışları artmaktadır. Bu etki kastrasyon ile (testesteron depleksiyonu) tersine dönmektedir (Oquendo ve Mann 2000).

Sosyal olarak yetersiz ortamlarda yetişen maymunlarda kendine zarar verme davranışı daha siktir. Bu davranışlar hafif ısırma ve parmak koparmaya dek değişebilmektedir. Maymunlar normal ortama döndüklerinde de bu davranışlar devam etmektedir. Bu maymunlarda normal ortamda iken d-amfetamin uygulamasına doza bağlı NE artışı daha fazla olmaktadır.

Klinik çalışmalar

Major depresyon olgularından intihar girişiminde bulunanların beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyi düşük bulunmaktadır. Bu bulgu ilk kez 1976 yılında Asberg tarafından ileri sürülmüştür. Ancak bu bulgu olguların tümünde izlenmemekte, yaklaşık olguların 2/3'ünde bulunmaktadır. İntihar davranışı gösteren ve göstermeyen olguların 1/3'ünde bu parametre aynı olmaktadır. Bazı araştırmalarda ölümle sonlanma olasılığı yüksek yöntem kullanma ve intihar girişiminin ağırlığı ile BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü arasında bağlantı kurulmaktadır. Bu bulgu ilaç almayan depresyon olguları için de geçerli. BOS 5-HIAA düşüklüğü intihar girişiminde bulunan şizofreni, alkolizm, kişilik bozukluğu olgularında da bulunmayanlara göre -aynı tanı grubunda- düşük bulunmaktadır. Bu düşüklük intihar davranışı ile depresyona göre daha fazla bağlantılı gibi görünmektedir. Letal yöntem kullananlarda bu ilişki daha belirgin olmakta ve psikiyatrik tanı ile bağlantı göstermemektedir. Bu azalmanın nedeni:

- Transmitter salınımında azalma
- Serotonin nöronlarında azalma
- Serotonin sentezinde azalma
- Otoinhibitör etkinin artması
- Hedef nöronların inervasyonunda azalma ile açıklanmaktadır.

Ancak insan dışı primatlarda serotonin konsantrasyonunu genetik, yetiştirilme biçimi, kolesterol düzeyleri ve stres ile de değişebilmektedir (Arango ve ark. 1997).

BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile yaşam boyu agresyon ve agresyonun şiddeti bağlantılı bulunmaktadır. BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile agresyon, suça yönelik eylemler, hostilite ve iritabilite arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Düzey intihar girişiminin şiddeti ile bağlantılı bulunmaktadır. Şiddet davranışı ile intiharı başaranlarda başka türlü suç işleyenlere göre BOS 5-HIAA daha düşük bulunmaktadır. Kişilik bozukluklarında BOS 5-HIAA düzeyi ile yaşam boyu agresif davranış arasında bağ kurulmaktadır. Bu düşüklük intihar girişiminde bulunan diğer tanı grupları için de büyük ölçüde geçerli. Bu bulgu bipolar olgular için geçerli değil. Bazı şizofreniklerde de farklı bulgular izlenmiş. Araştırmalar inhibisyon eksikliği ile 5-HIAA düşüklüğü arasında bağ kurmaktadır. Saldırganlık gösterenlerde BOS MHPG düzeyi yüksek bulunmaktadır. Bu gözlem saldırganlıkta noradrenerjik aktivite artışı olduğunu göstermektedir. Ancak hem MHPG hem de DA metabolitleri yönünden çelişkili bulgular bulunmaktadır. İnsan dışı primatlarda agresyon ve dürtüsel davranma ile BOS 5-HIAA düşüklüğü bağlantılı bulunmaktadır. Benzer ilişki saldırgan olan ve olmayan köpeklerde de gösterilmiştir.

BOS 5-HIAA düzeyi daha sonraki davranışlar için de belirleyici olabiliyor. Hastaneden taburcu olduktan 12 ay sonra BOS 5-HIAA düzeyi düşük olanlarda tamamlanmış intiharlar yüksek olanlara göre daha yüksek oranda izlenmektedir. Mahkumlarda BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile hapisten çıktıktan sonraki dürtüsel agresyon ve adam öldürme davranışı bağlantılı bulunmuştur. Buna dayanarak suç işleyenlerde BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğünün daha sonraki suçlar için de belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. İntihar davranışı için de bu gözlem geçerli.

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

Fenfluramine prolaktin yanıtı serotonerjik işlev için iyi bir göstergedir. Fenfluramin serotonin salınımına ve serotonin geri alım inhibisyonuna neden olur. Fenfluramine prolaktin yanıtı özgül reseptörler aracılığı ile serotonin aracılığı ile gerçekleşir. Bu yanıt pre ve postsynaptik serotonerjik reseptörler aracılığı ile olur. Yanıt ne kadar belirginse serotonerjik sistem o kadar aktiftir. Depresyon olgularında fenfluramine prolaktin

yanıtında azalma - küntleşme olmaktadır. Ancak bu azalma major depresyondan çok başka nedenlerle açıklanmaktadır. Bu faktörlerden birisi letal olma olasılığı yüksek intihar girişimleridir. Geçmişinde letal olma olasılığı yüksek intihar girişimi olan kadın ve erkeklerde (aylar yıllar önce bile olsa), major depresyonu olan ama geçmişinde böyle bir girişimi olmayanlara göre prolaktin yanıtında küntleşme sürmektedir. Serotonerjik işlevle bu şekilde tamamen farklı bir indeksle, serotonerjik işlev ile intihar arasında doğrudan bağlantı bulunmaktadır. İntihar girişimi ne kadar letal nitelik taşıyorsa serotonerjik işlev de o kadar düşük olmaktadır. Serotonerjik işlev azlığı intihar girişiminin yakın veya uzun bir süre önce olması bağlantılı bulunmamaktadır. Depresyonda bu küntleşme prefrontal korteks ve temporoparietal bölgelerde daha belirgin olmaktadır (Arango ve ark. 1997).

İnsanda intihar dahil, impulsif agresyon gösteren kişilik bozukluklarında fenfluramine prolaktin yanıtı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Bu gözlem kişilik bozukluklarında impulsif agresyon ve intihar davranışı ile serotonerjik işlev arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Oquendo ve Mann 2000).

Yaşam boyu dışı yöneltilen hostilite veya agresyonla fenfluramine prolaktin yanıtı azlığı arasında doğrudan bağlantı vardır. Bu insan dışı primatlarda da geçerli.

Serotonerjik işlevi etkileyen etkenler intihar davranışı ile de bağlantılı. Örneğin genetik etkenler psikiyatrik hastalığı etkileyen genetik etkenlerden bağımsız olarak intihar düşünce ve davranışını etkilemektedir. Genetik etkenler intihar düşüncelerine karşı eyleme geçme eşliğini değiştirerek intihar davranışına katkıda bulunmaktadırlar. Serotonerjik aktivitenin genetik modülasyonu intihar riskinin etkilenmesinin bir yoludur. Serotonerjik işlev yolu ile intihar davranışının etkilenmesinin diğer bir yolu da cinsiyettir. Kadınlarda BOS 5-HIAA düzeyi erkeklerden daha yüksektir. Ayrıca genel olarak serotonerjik aktivite kadınlarda daha yüksektir. Bu gözlemler intihar ve intihar davranışında cinsiyet farkını açıklamaya katkıda bulunur.

Kolesterol düzeyi ile intihar davranışı arasındaki ilişki de serotonerjik işlevle olur. İnsan dışı primatlarda kolesterolden düşük diyet serotonerjik aktiviteyi azaltır ve saldırganlığı artırır. İnsanda kolesterol düşüklüğü ile intihar riski arasında korelasyon vardır. Bu yüksek olasılıkla serotonerjik aktivite azlığına bağlıdır. Ancak insanda kolesterolün serotonerjik aktiviteye etkisi henüz kanıtlanmamıştır.

X'e bağlı enzimatik defekt gösteren Lesch-Nyhan Sendromunda kendine zarar verme davranışı yüksektir. Bu olgularda BOS 5-HIAA düzeyi düşük bulunmaktadır. Serotonin öncülleri verildiğinde bu davranış sorunları ortadan kalkmaktadır. Bilindiği gibi bu sendrom dopamin reseptör aşırı duyarlılığı gösterir. Aynı anda da BOS'ta dopamin düzeyi de düşüktür. Bazı bilim adamları reseptör aşırı duyarlılığında dopamin uyarımının kendine zarar verme davranışında önemli olduğunu ileri sürmektedirler.

Antisosyal kişilik bozukluğunda da diğer kişilik bozukluklarında olduğu gibi BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile agresyon düzeyi arasında bağlantı bulunmaktadır. İntihar girişimi öyküsü ile agresyon skorları bağlantılı bulunmaktadır. Ancak tüm araştırma sonuçları aynı sonucu vermemektedir. Sınır kişilik bozukluğu olgularında fenfluramine prolaktin yanıtı ile saldırganlık ve impulsivite bağlantılı bulunmaktadır. Frontal korteks glukoz metabolizması ile impulsivite arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Burada frontal korteksin kişilik bozukluklarında agresif dürtülerin mediasyonunda önemli olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Sınır kişilik bozukluğunda BOS 5-HIAA düşüklüğü ile ölme isteği bağlantılı, ancak self mutilasyonla veya agresyonla bağlantılı değil. Ancak bağlantı kuran araştırmalar da var. Bu davranışların birbiri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ancak bağlantının niteliğini saptamak güçtür.

İntihar girişiminde bulunanlarda bazı çalışmalarda BOS HVA düzeyi düşük bulunmaktadır. Bu 5-HIAA ile aynı taşıma düzeneğini paylaştığı için bağımsız bir bozukluğu göstermek zor.

Kişilik bozukluğu olgularında klonidine (α_2 agonist) büyüme (GH) yanıtı ile irritabilite ve risk arama - alma davranışı (agresyon değil) arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Bu test bilindiği gibi norepinefrin işlevini göstermektedir. Buradan NE reaktivitesinin kişilik bozukluklarında impulsivite ile bağlantılı olduğu görüşü ileri sürülmektedir.

Kumar, risk arama davranışı, heyecan arama vb. davranışı gösterenlerde klonidine GH yanıtında artma olmaktadır. Risk alma davranışı ile plazma NE düzeyi doğrudan bağlantılı bulunmaktadır (Oquendo ve Mann 2000).

Kendine zarar verme davranışı gösterenlerde opiyat aktivitesi düşük bulunmaktadır. Bu olgularda kendine zarar verme davranışı opiyat salınımına neden olmak-

ta, opiyat tonusunu normal düzeye getirmektedir. Endorfinlerin kendine zarar verme davranışında işe karışması güçlü bir olasılıktır. Bazı çalışmalarda metenkefalin düzeyi ile kendine zarar verme davranışı doğrudan bağlantılı bulunmaktadır.

Fenfluramin uygulamasının ardından glukoz metabolizmasının PET ile saptanması serotonerjik aktiviteyi yansıtır. Bu aktivite haritalanabilir. Bu yöntemle yapılan PET çalışmalarında, PET uygulaması ile ventral prefrontal korteksle önemli ölçüde aktivite artışı bulunmaktadır (Mann ve ark. 1999).

Bu gözlemler ventral prefrontal korteks işlevi ile ilgili soruları gündeme getirmektedir. Katillerle katil olmayanlarda pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile bölgesel kan akımı çalışmaları yapılmıştır. PET ile bölgesel kan akımı ölçümlerinde katillerde prefrontal kortekste istirahat halinde glukoz metabolizmasında önemli ölçüde azalma bulunmaktadır. Bu gözlem bu bölgenin davranışların düzenlenmesinde önemini göstermektedir. Buna ek olarak nöropsikiyatrik literatürde bu bölgenin:

- Yürütücü işlevler (karar verme, yargılama, dikkat, planlama, problem çözme, yaratıcılık, olumsuz etkilere karşı koyabilme, tepkilerin denetimi, zihinsel esneklik)
- Davranışsal ve
- Bilişsel inhibisyonda önemi bilinmektedir.

Bu inhibitör rolün ortadan kalkması güçlü duygu ve dürtülerin (intihar düşüncesi ve öfke gibi) ortaya çıkmasına neden olabilir. Diğer bir deyişle ventral prefrontal korteks güçlü duyguların yıkıcı bir biçimde ortaya çıkmasını önleyici bir rol üstlenmektedir. Bu denetimin zayıf olması dürtüsel davranışların ortaya çıkma olasılığını artırır.

Postmortem çalışmalar

İntihar kurbanlarında yapılan postmortem çalışmalarda serotonin taşıyıcı bağlamasında azalma bulunmaktadır. Bu azalma ventral prefrontal alanlarda belirgin olmakta, dorsal prefrontal alanlarda ise saptanmamaktadır. BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü prefrontal kortekste 5-HIAA düzeyi ile korele bulunmaktadır. Bu nedenle BOS 5-HIAA düzeyinin prefrontal serotonin dönüşümünün göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Ancak postmortem çalışmaları yorumlamak güç. Örneğin ölümden sonra birkaç saat içinde monoaminler beyin sapında önemli ölçüde

azalmaktadır. Ancak 5HT yönünden oksipital korteks, frontal korteks, temporal korteks, kaudatus, striatum veya hipokampusta farklılık göstermemektedir.

3H-imipramin, 3H-cyanoimipramin ve 3H-paroksetin kullanarak intihar kurbanlarında serotonin taşıyıcısı (SERT) çalışılmıştır. İntihar kurbanlarında imipramin bağlaması frontal kortekste en düşük düzeyde olarak bulunmaktadır. Ancak farklı sonuç bildiren araştırmalar da var. 17 çalışmanın 7'sinde SERT frontal kortekste düşük bulunmuştur. Bazı diğer araştırmalar dorsal prefrontal kortekste SERT düzeyinin değişmediğini, ventrolateral prefrontal kortekste ve diğer ventral alanlarda (girus rectus gibi) düşük bulmuşlardır. Kadınlarda SERT bağlaması erkeklerden daha az bulunmaktadır.

İntihar kurbanlarında postsinaptik 5-HT_{1A} sayısında artma bulunmaktadır. Bu artma daha çok ventral prefrontal kortekste daha belirgin olmaktadır. 5-HT_{2A} reseptör bağlamasının arttığına ait gözlemler var. Bu artışlar prefrontal kortekste daha belirgin olmaktadır. Bu bölgenin davranışların kontrolünde önemi bilinmektedir. 5-HT_{1A} reseptör sayısı ile serotonin taşıyıcı bölgelerinin sayısı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Bu iki sistemin regüle çalıştığını göstermektedir. Nörotransmitter eksikliği kompensatuar olarak postsinaptik reseptör sayısında artmaya neden olur. İntihar kurbanlarında ventral prefrontal kortikal alanlarda serotonerjik input azlığı taşıyıcı bölgelerin azlığı ile gösterilebilir. Buna paralel olarak 5-HT_{1A} reseptör bağlamasındaki artış da serotonerjik inervasyon azlığına ikincildir. Serotonin nöronları tüm beyne projekte olmakla birlikte prefrontal kortekste projeksiyonlarda yetersizlik olabilir. Bu bulgular tanıdan bağımsızdır. Başka tanı grupları için de geçerlidir.

Lokus seruleusun rostral bölgesinde toplam NE nöronları intihar kurbanlarında azalmaktadır. α_2 adrenerjik reseptör ve tirozin hidroksilaz artmaktadır. Bu bulgu NE depleksiyonuna karşı α_2 adrenerjik reseptörlerin artması ile NE salınımının artımının sağlanması şeklinde açıklanmaktadır. İntihar kurbanlarında β reseptör düzeyinde değişiklikler olabilmektedir (Oquendo ve Mann 2000, Arango ve ark. 1997).

Genetik etkenler

Affektif hastalık varlığı intihar davranışı için önemli ölçüde belirleyici. İntihar davranışının tipi de önem taşımaktadır. Ailesinde şiddet davranışı göstererek intihar öyküsü olan depresyon olgularında bu özellik intihar için belirleyici olmaktadır. Aile bireylerinde

intihar davranışı normal popülasyona göre yüksek oranda bulunmaktadır. Bu gözlemler öğrenme ve genetik etkileri yansıtabilir. Ailesel geçiş psikiyatrik tanıdan bağımsız olabilir.

Monozigot ikizlerde intihar konkordansı dizigotlara göre -yetiştikleri ortama bakmaksızın- yüksek bulunmaktadır. Bir dizide 176 ikiz incelenmiştir. Bu dizide her ikisi de intihar eden 9, birisi intihar eden bir ikiz bulunmaktaydı. Bu olgulardan 7 tanesi monozigot ikiz, toplam monozigot sayısı 62; konkordans oranı ise %11.3; dizigotlarda 2, toplam dizigot sayısı 114, konkordans oranı ise %1.8 olarak verilmektedir. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemlidir. Aynı şekilde intihar girişimleri konkordansı da monozigotlarda belirgin olarak yüksek bulunmaktadır.

Evlat edinme çalışmaları aynı ve ayrı çevrede yaşayan, doğumdan hemen sonra ayrılan biyolojik kardeşlerle ve bunların biyolojik ve biyolojik olmayan akrabalarının karşılaştırılması ile yapılmaktadır. Kopenhag'da 5483 evlat edinme kaydı (1924-1947 arası) incelenmiştir. Bunlar arasında 57 tane tamamlanmış intihar saptanmıştır. Bu olgular evlat edinilmiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu 57 intihar olgusunun 269 biyolojik akrabasının 12 tanesinde intiharla ölüm bulunmuştur. 57 kontrol olgusunun 269 biyolojik akrabasının yalnızca 2 tanesinde tamamlanmış intihar saptanmıştır. Bu çalışmaya göre intiharla ölenlerin biyolojik akrabalarında intihar oranı kontrol grubundan altı kat daha fazladır. İntihar grubu ve kontrol grubunun edinilmiş akrabalarında intihara rastlanmamıştır. Bu gözlemler intihar için genetik yatkınlığın psikiyatrik durumlardan bağımsız veya ona ek olduğunu düşündürmektedir.

Adolesan intihar girişimlerinde aile bireylerinde intihar girişimi oranı %22, annelerinde ise %50'dir. Tamamlanmış intihar oranı da %22.6 olarak verilmektedir. Erişkinlerde intihar kurbanlarının ebeveynlerinde intihar oranı kontrol grubuna göre 88 kat yüksek bulunmaktadır. İntihar girişiminde bulunanların akrabalarında intihar girişimi oranı %11-14. Yatan hastaların akrabalarında da intihar girişimi ve tamamlanmış intiharlar kontrol grubuna göre daha fazla bulunmaktadır (Roy 1997, Roy ve ark. 1999).

Affektif hastalığı olanlarda ve bunların biyolojik akrabalarında tamamlanmış intiharlar ve intihar girişimleri daha fazla görülmektedir. Dürtüsel davranma eğilimi olanlarda intihar davranışları daha fazla görülmektedir. Bilim adamları intiharlarda impulsif dav-

ranışı kontrol eden bir genetik etkenin varlığında birleşmektedir. Bu etkenin psikiyatrik hastalıktan bağımsız veya ona ek bir durum olması güçlü bir olasılıktır. Bir başka görüşe göre ise intihar davranışında tek bir genden çok birden fazla genin rolü vardır.

Erkeklerde agresyon kadınlardan daha fazla olduğundan Y kromozomu üzerinde durulmuş, ekstra Y ile kriminal eylemler arasında bağ kurulmaya çalışılmıştır. Ancak bu konuda yeterli kanıt toplanamamıştır.

Nielsen ve arkadaşları (1994) intihar davranışı ile triptofan hidroksilaz (TPH) polimorfizmi arasında bağlantı kurmuşlardır. Bilindiği gibi TPH serotonin sentezinden sorumludur. Bu enzim triptofanı 5-hidroksitriptofana döndürür. Bu da dekarboksile olarak serotonine döner. Bunu kontrol eden genetik lokus 11. kromozomun kısa kolundadır. U ve L aleli belirlenmiştir.

5-HIAA (serotonin metaboliti) konsantrasyonu düşüklüğü ile intihar davranışı arasında bağlantı bulunmaktadır. Nielsen ve arkadaşları (1994) intihar davranışı gösteren bir alkolik hasta grubunda TPH genotipi ile BOS 5-HIAA konsantrasyonu arasında bağlantı kurmuştur. LL ve UL genotipi olan impulsif alkoliklerin BOS'larında 5-HIAA düzeyi en düşük bulunmaktadır.

İntihar davranışı gösteren tüm alkolikler TPH genotipleri ile bağlantılı bulunmuştur. İntihar girişiminde bulunan 36 deneğin 34'ünde ya UL veya LL ile bağlantı kurulmuştur. Bu gözlemlerden L alelinin intihar davranışı ile bağlantısı olduğu ileri sürülmektedir.

LL genotipinde birden fazla intihar girişimi gösteren olgular daha fazla bulunmaktadır. UL'de yineleyen intihar girişimleri daha azdır. Bu gözlemlerden LL alelinin yineleyen intiharlarla bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (Tablo 2).

Nielsen ve arkadaşları (1994) L alelinin varlığının triptofanı 5-hidroksitriptofana hidroksile etme kapasitesini azalttığını ileri sürmektedirler. Bu şekilde merkezi serotonin dönüşümü azalmakta ve BOS'ta 5-HIAA yoğunluğu azalmaktadır. Bu gözlemler daha sonra başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır. Erkeklerde hostilete ile TPH polimorfizmi bağlantılı bulunmaktadır.

İkizi intihar eden monozygot ikizlerde TPH çalışılmıştır. İsveç'te 17.370 monozygot ikiz taranmış, ikizi intihar eden 36 ikiz saptanmıştır. Araştırmayı

Tablo 1. TPH genotipi ile intihar girişimi ilişkisi

Değişken	İntihar girişimleri ve şiddet davranışı	
	Olan	Olmayan
Genotip		
UU, sayı (%)	2 (17)	10
UL, sayı (%)	19 (53)	17
LL, sayı (%)	15 (65)	7
P değeri	0.02	
Toplam sayı	36	34
U aleli sıklığı	0.32	0.54

(Nielsen ve ark. 1994)

kabul eden 28 kişinin 17 tanesinde TPH polimorfizmi bulunmuştur. Bu 17 olgunun 7 tanesi LL, 9 tanesi UL, bir tanesi UU genotipi olduğu bulunmuştur. Bu bulgularda yukarıdaki gözlemleri doğrulamaktadır (New 1997).

Depresyon olgularında da TPH çalışılmıştır. Bipolar olgularda TPH intron 7 a218c polimorfizmi incelenmiştir. TPH genotipi ile bipolar arasında bağlantı bulunmaktadır. A aleli ile intihar davranışı arasında bağlantı bulunmamıştır. TPH genotipi ile intron 7 polimorfizmi ile şiddet içeren davranış ise bağlantılı bulunmaktadır. İntihar girişiminde bulunan depresyon olgularında TPH U aleli daha seyrek olarak bulunmaktadır.

X kromozomunda yer alan MAO-A geni (MAO-A U VNTR) polimorfizmi ve bu genin intron 2 bölgesinde dinükleotid tekrarı ile impulsivite, hostilete ve yaşam boyu agresyon arasında ilişki bulunmaktadır. Bu genle serotonerjik yanıt fenfluramine prolaktin yanıtı ile ölçülmüştür. 1/4 alel grubunda 2/3 alel grubuna göre impulsivite daha az, serotonerjik yanıt daha fazla bulunmuştur (Manuck 2000). Trombosit MAO aktivitesi düşüklüğü ile intihar davranışı yönünden aile öyküsü arasında bağ bulunmaktadır. MAO A gen mutasyonu ile şiddet davranışı arasında bağlantı bulan araştırmalar da vardır (Jamison ve Baldessarini 1999, Roy ve ark. 1999, Mann 1999).

Serotonin taşıyıcı çalışmaları

Bilindiği gibi trombositlerdeki serotonin taşıyıcıları merkezi sinir sistemindeki serotonin taşıyıcıları ile aynıdır. Bu taşıyıcıların ikisi de 17. kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanmaktadır. İkinci intronda ve transkripsiyonel kontrol bölgesi polimorfik bölgeler olup unipolar depresyon ve nörotisizmle bağlantılı bulunmaktadır.

İntihar nedeni ile ölen olgularda ölüm sonrası yapılan çalışmalarda serotonin taşıyıcısında değişiklikler bulunmaktadır. İntihar girişiminde bulunan depresyon olgularında trombosit serotonin miktarı da düşük bulunmaktadır. Son zamanlarda intihar davranışı gösteren depresyon olgularında, serotonin geri emilim proteinlerinin serotonine afinitesinin de azalmış olabileceği gösterilmiştir. SERT geni polimorfizmi ile insan serotonin geri emilim Km değerleri arasında belirgin farklar olduğu gösterilmiştir.

Melankolik depresyonda trombosit serotonin geri emilimi azalmış olarak bulunmaktadır. Serotonin taşıyıcısı da azalmaktadır. Trombosit MAO aktivitesi bipolarlarda düşük, unipolarlarda yüksek bulunmaktadır. Trombosit 5-HT_{2A} bağlaması artmaktadır. Trombosit serotonin içeriği ise değişmemektedir. 5-HT_{2A} sinyal transdüksiyonu ise bozulmaktadır.

Bipolar olgularda SERT geninde 10-tekrar alel ile impulsif intihar arasında bağ kurulmaktadır. İmpulsivite ile agresyonun kalıtımla geçen bir kişilik boyutu olduğu ve BOS 5-HIAA düşüklüğü ile bağlantılı olduğu kabul edilir.

Çocuklarda davranış bozukluklarında agresyon ve eksternalizasyon ile trombosit 3H imipramin bağlaması arasında bağlantı bulunmaktadır. Saldırganlık arttıkça bağlama bölgeleri azalmaktadır. 3H imipramin bağlaması SERT taşıyıcısını değerlendirmektedir. Juvenil çağda suça yönelik davranışlarla serotonin düzeyi bağlantılıdır. Trombosit serotonin düzeyi ile depresyondaki agresyonla da ters bir ilişki bulunmaktadır. Agresif belirti gösteren depresyon olgularında trombosit 5-HT₂ yanıtında azalma olmaktadır (Oquendo ve Mann 2000).

Serotonin reseptörleri

İntihar için diğer bir araştırma alanı da serotonin reseptörleridir.

Süregen antidepresan tedavi ile 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinde değişiklik olması bu reseptörlerin depresyonda ve anksiyete oluşumunda işe karıştığını düşündürmektedir.

5-HT₁ agonistlerinin bunaltı giderici ve antidepresan etkisi vardır. Süregen antidepresan tedavi ile somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptör duyarlılığı azalır. EKT hipokampusta 5-HT_{1A} reseptörlerinde artışa yol açar.

Klasik antidepresan ilaçlar 5-HT₂ bağlanma yerlerini azaltırlar. Mianserin, mirtazapin ve nefazodon gibi antagonistlerinin antidepresan etkileri vardır. Pizotifen, metiserjid ve amitriptilin güçlü bir 5-HT₂ antagonistidir. Bu ilaçların migrende koruyucu etkileri vardır. Amitriptilin anti migren etkisi antidepresan etkisinden bağımsızdır. 5-HT₂ antagonisti olan siproheptadin, metergolin, lizurid ve klorpromazinin de migrende olumlu etkileri bulunmaktadır.

EKT kemirgenlerde 5-HT_{2A} sayısını artırır.

Bazı çalışmalarda intihar girişiminde bulunan depresyon olgularında beyinde ve trombositlerde 5-HT_{2A} düzeyinde artma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise 5-HT_{2A} gen polimorfizmi ile intihar davranışı arasında bağ kurulmaktadır. Serotonerjik sistemin tahribi kemirgenlerde 5-HT_{2A} up-regülasyonuna neden olmuyor. Yani bu reseptör sayısında azalmanın serotonin salınımının azalmasının işareti olup olmadığı belli değil. Ancak bazı çalışmalarda trombositlerde 5-HT_{2A} artışı ile depresyonu olan ve intihar girişiminde bulunan olgularda sinyal transdüksiyonu azlığı arasında bağlantı kurulmuştur. İntihar girişimi-

Tablo 2. Serotonin üzerinden etki eden ilaçların klinik kullanım alanları

Hastalık	İşe karışan serotonin reseptörü veya ilaçlar
Anksiyete	5-HT _{1A} , 2A, 2C, 5-HT ₃
Depresyon	5-HT _{1A} , 2A, 2C, serotonin geri alım engelleyicileri
Akut migren	5-HT _{1B} , 1D
Migrende korunma	5-HT _{2A} , 2C
Psikoz	5-HT ₂
Bulantı	5-HT ₃
Gastroparezi, demans	5-HT ₄
Obsesif kompulsif bozukluk	Serotonin geri alım engelleyicileri
Panik atakları	Serotonin geri alım engelleyicileri

minin letal olma olasılığı ile 5-HT_{2A} artışı arasında bağ kurulmaktadır. Prefrontal kortekste 5-HT_{2A} artışı ile böyle bir bağlantı kurulursa bu konu desteklenmiş olur. Gerçekte 18 F ile işaretli altanserinin kullanılarak yapılan çalışmalarda erkeklerde 5-HT₂ bağlama kapasitesi kadınlara göre belirgin olarak yüksek bulunmaktadır. Bu farklılık frontal ve singulat kortekslerde belirgin olmaktadır. Bu farklılığın psikiyatrik hastalıklarda ve intihar davranışındaki cinsiyet farklarını anlamamıza da katkıda bulunabilir (Biver 1996).

Beyin görüntüleme çalışmaları

Homisid olgularında prefrontal korteks ve korpus kallozumun glukoz metabolizmasında belirgin ölçüde

azalma bulunmaktadır. Kişilik bozukluğu tanısı olan saldırganlık gösteren olgularda fenfluramine karşı oluşan glukoz metabolizması (orbitofrontal, ventromedial frontal ve singulat kortekste) yanıtında küntleşme olmaktadır. Bu gözlem prefrontal korteksin dürtülerin inhibisyonundaki önemini göstermektedir.

SONUÇ

İntihar davranışı en iyi "stres diyatez" modeline göre açıklanabilir. Bu modele göre akut psikiyatrik hastalık, madde kötü kullanımı, olumsuz yaşam olayları, ailesel sorunlar gibi bir tetikleyici etken söz konusudur. Bu eşiği genetik, kişilik bozukluklar, alkolizm değiştirebilir. Tek bir neden sıklıkla yeterli olmaz. Karşılıklı etkileşim söz konusudur.

KAYNAKLAR

- Arango V, Underwood MD, Mann JJ (1997) Biologic alterations in barinstem of suicides. *Psychiatric Clin North Am*, 20(3): 581-593.
- Biver F (1996) Sex difference in 5-HT₂ receptor in the living human brain. *Neurosci Lett*, 204 (1-2): 25-28.
- Hawton K (2000) Sex and suicide. *Br J Psychiatry*, 177: 484-485.
- Jamison KR, Baldessarini RJ (1999) Effects of medical interventions on suicidal behavior. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 2): 4-6.
- Man JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21(2s): 99-105.
- Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD ve ark. (1999) The neurobiology of suicide risk. A review for the clinician. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 2): 7-11.
- Manuck SB (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(1): 9-23.
- Moscicki EK (1997) Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatric Clin North Am*, 20(3): 499-517.
- New AS (1997) Serotonergic function and self injurious behavior inn personality disorder patients. *Psychiatry Res*, 69(1):17-26.
- Nielsen D, Goldman D, Virkunnen M ve ark. (1994) Suicidality and 5-hydroxy indolacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorpsm. *Arch Gen Psychiatry*, 51(1): 34-38.
- Oquendo MA, Mann JJ (2000) Borderline personality disorder. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clin North Am*, 23(1): 11-25.
- Roy A (1997) Genetic studies of suicidal behavior. *Psychiatric Clin North Am*, 20(3): 595-611.
- Roy A, Nielsen D, Rylander G ve ark. (1999) Genetics of suicide in depression. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 2): 12-17.
- Yüksel N (2001) Beyin biyokimyası ve davranış, Ruhsal Hastalıklar. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.
- Yüksel N, Ceyhun B (1994) İntihar, Ruhsal Belirtiler. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi.

14th ECNP CONGRESS

13-17 Ekim 2001

İSTANBUL

Organising Secretariat:

CONGREX HOLLAND B.V.
P.O. Box 302
1000 AH Amsterdam, The Netherland

Phone: +31 20 50 40 207

Fax: +31 20 50 40 225

E-mail: ecnp@congrex.nl

Scientific secretariat:

ECNP-Office
P.O.Box 85410
3508 AK Utrecht The Netherlands

Phone: +31 30 353 8567, Fax: +31 30 353 8568

E-mail: secretariat@ecnp.nl

URL: <http://www.ecnp.nl>