



**ACİL SERVİSE BAŞVURAN YÜKSEK DOZ İLAÇ ALIMINA
BAĞLI İNTİHAR VAKALARINDA MMP-9 ENZİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Firdevs ELVEREN

Analitik Kimya Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÖL GÜR**

Doktora Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN YÜKSEK DOZ İLAÇ ALIMINA
BAĞLI İNTİHAR VAKALARINDA MMP-9 ENZİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Firdevs ELVEREN

**Eczacılık Analitik Kimya Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÖL GÜR**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntihar Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Dünya ve Türkiye’deki İntihar Yaygınlığı	3
2.3. İntiharla İlişkili Kuramlar	4
2.3.1. Psikolojik kuramlar	4
2.3.2. Sosyolojik kuramlar	6
2.3.3. Biyolojik veya genetik kuramlar	6
2.4. İntihar Düşüncesi ve İntihar İçin Risk Faktörleri	7
2.5. İntihar Yöntemleri	8
2.5.1. Ası	8
2.5.2. Ateşli silah yaralanması	9
2.5.3. Yüksekten atlama	9
2.5.4. Suda boğulma	9
2.5.5. Kimyasal madde kullanımı	9
2.6. İntiharla İlişkili Belirteçler	10
2.6.1. Beyin kaynaklı belirteçler	10
2.6.1.1. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks	10
2.6.1.2. Serotonjik sistem	10
2.6.1.3. Beyin kaynaklı nötrofilik faktör	12
2.6.2. İnflamatuar belirteçler	12
2.6.3. Lipit profili ile ilgili belirteçler	13
2.6.4. Endokannabinoidler	14
2.6.5. Biyometaller	15
2.7. Matriks Metalloproteinazlar	15
2.7.1. Madde kullanımı ve MMP-9	17
3. MATERYAL VE METOT	18
3.1. Materyaller	18

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	18
3.1.2. Kullanılan çözeltiler.....	18
3.2. Çalışma grupları.....	18
3.3. Örneklerin toplanması ve saklanması	19
3.4. Yöntemler	20
3.4.1. Serumda MMP-9 düzeylerinin belirlenmesi.....	20
3.4.2. Yöntemin kesinliği.....	20
3.5. İstatistiksel Analiz.....	20
3. BULGULAR.....	22
4. TARTIŞMA	30
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	54
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	54
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	55
EK-3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKET FORMU	56

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÖL GÜR'e doktora eğitimim boyunca ve tezimi hazırladığım süre zarfında bana yol gösterdiği ve öncülük ettiği için teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca doktora eğitimime ve tez sürecime emeklerinden dolayı Doç. Dr. Şaziye Sezin YÜCELİK'e ve Prof. Dr.Yücel KADIOĞLU'na, bu çalışmayı TDK- 2022-10674 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, tez çalışmam sürecinde yardımlarından dolayı Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Acil Tıp Ana bilim Dalı hekimlerine ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e teşekkür ederim. Son olarak eğitimimin her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen annem ve babam başta olmak üzere aileme, bu zorlu sürecin en büyük destekçisi sevgili eşime ve motivasyon kaynağım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Firdevs ELVEREN

ÖZET

Acil Servise Başvuran Yüksek Doz İlaç Alımına Bağlı İntihar Vakalarında MMP-9 Enziminin Değerlendirilmesi

Amaç: MMP-9 enzim düzeyinin ilaç alımına bağlı intihar eden hastalarda intiharla ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Yüksek doz ilaç alımına bağlı intihar girişimiyle başvuran 45 hasta ve herhangi bir nörolojik ya da psikolojik rahatsızlığı olmayan sağlıklı 45 gönüllü katılımcı ile yapıldı. Tüm hastalardan gönüllü olur formu alınarak MMP-9 düzeylerinin ölçülmesi için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 10 dk santrifüj edildi. Analiz günü tüm numuneler uygun şartlar ve süreler sağlanarak ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Tüm hastalar içerisinde bekar veya öğrenci olmak intihar eğilimini anlamlı olarak artırdı (Sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$). İntihar nedenleri içerisinde ilk başta ruhsal hastalıkların (%40.0) olduğu tespit edildi. Antidepresanlar (%55.6), analjezikler (%20.0) ve antidiyabetik ilaçlar (%8.9) ise intihar için sık kullanılan farmakolojik ajanlardı. MMP-9 düzeylerinin intihar eden hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (Sırasıyla $83.74 (\pm 7.14)$ ng/mL, $54.97 (\pm 12.27)$ ng/mL, $p=0.001$). Sosyodemografik özelliklerle birlikte bekar hastaların ($76.4 (37.2-214.5)$ ng/mL) MMP-9 düzeyleri evli ($64.1 (23.5-226.7)$ ng/mL) veya boşanmış ($62.6 (62.6-62.6)$ ng/mL) hastalarından anlamlı daha yüksekti ($p=0.008$). Nöropsikiyatrik hastalığı bulunanlarda ($63.1 (23.5-194.1)$ ng/mL, $p=0.014$), son 6 ayda psikiyatriye başvuranlarda ($65.1 (23.5-226.7)$ ng/mL, $p=0.046$), ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlarda ($65.1 (53.8-214.5)$ ng/mL, $p=0.035$) ve kendinde daha önce intihar girişimi bulunanlarda ($63.1 (32.4-214.5)$ ng/mL, $p=0.034$) MMP-9 düzeylerindeki anlamlı daha düşüktü.

Sonuç: Çalışmamızda MMP-9 enziminin yüksek doz ilaç alımına bağlı intihar eden hastalarda daha yüksek olduğu ve MMP-9 enzim düzeyinin intihar vakalarıyla ilişkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ELISA, İntihar, MMP-9, Sosyodemografik,

ABSTRACT

Evaluation of MMP-9 Enzyme in Suicide Cases Due to High-Dose Drug Ingestion Admitted to the Emergency Service

Aim: It was aimed to investigate the relationship between MMP-9 enzyme levels and suicide in patients who committed suicide due to drug abuse.

Material and Method: The study was conducted with 45 patients who presented with suicide attempt due to drug overdose and 45 healthy volunteer participants without any physiologic or psychological disorders. Consent forms were obtained from all patients and blood samples were taken to measure MMP-9 levels. Blood samples were centrifuged for 10 minutes. On the day of analysis, all samples were analyzed by ELISA method by providing appropriate conditions and times.

Results: In all patients, being single or being a student significantly increased suicidal tendency ($p=0.002$, $p=0.001$, respectively). Mental illness was the most common reason for suicide (%40.0). Antidepressants (%55.6), analgesics (%20.0) and antidiabetic drugs (%8.9) were the most commonly used pharmacologic agents for suicide. MMP-9 levels were higher in suicidal patients compared to the control group ($83.74 (\pm 7.14)$ ng/mL and $54.97 (\pm 12.27)$ ng/mL, respectively, $p=0.001$). Along with sociodemographic characteristics, MMP-9 levels were significantly lower in single patients ($76.4 (37.2-214.5)$ ng/mL) than in married ($64.1 (23.5-226.7)$ ng/mL) or divorced ($62.6 (62.6-62.6)$ ng/mL) patients ($p=0.008$). Significantly lower in patients with neuropsychiatric illness ($63.1 (23.5-194.1)$ ng/mL, $p=0.014$), in patients who had consulted a psychiatrist in the last 6 months ($65.1 (23.5-226.7)$ ng/mL, $p=0.046$), those with a family history of psychiatric illness ($65.1 (53.8-214.5)$ ng/mL, $p=0.035$) and those with a previous suicide attempt ($63.1 (32.4-214.5)$ ng/mL, $p=0.034$) MMP-9 levels were significantly lower.

Conclusion: In our study, it was found that MMP-9 enzyme levels were higher in patients who committed suicide due to high dose drug intake and that MMP-9 enzyme levels were associated with suicide.

Key Words: ELISA, Suicide, MMP-9, Sociodemographic

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HİAA	: 5-Hidroksiindol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
AEA	: Serum Anandamid
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nötrofilik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CB	: Kannabinoid Reseptör
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HHAA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PEA	: N-Palmitoiletanoamid
PFK	: Prefrontal Korteks
SERT	: Seratonin taşıyıcısı
SKA-2	: Kinetokorla İlişkili Protein-2
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 4.1 Hasta grubunda intihar nedenlerinin oransal gösterimi.....	25
Şekil 4.2 Gruplar arası MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması.....	25
Şekil 4.3 Nöropsikiyatrik hastalık durumuna göre MMP-9 düzeyinin karşılaştırılması	27
Şekil 4.4 İntihar durumuna göre MMP-9 düzeyinin karşılaştırılması	28
Şekil 4.5 Serum MMP-9 Düzeyi ROC Eğrisi.....	29



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1 İntihar düşüncesi ve eylemi için belirlenen risk kategorileri	7
Tablo 4.1 Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	22
Tablo 4.2 Çalışma gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4.3 Hasta grubunun klinik verilerinin dağılımı.....	24
Tablo 4.4 Çalışma gruplarına göre MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.5 Hasta grubunda sosyodemografik özelliklere göre MMP-9 düzeylerinin incelenmesi	26
Tablo 4.6 Hastaların klinik özelliklerine göre MMP-9 düzeylerinin incelenmesi.....	27

1. GİRİŞ

İntihar dünya genelinde gittikçe artan evrensel halk sağlığı sorunudur. Tarihte intihar tanımlanmasındaki güçlükler tanı koymada çok fazla karmaşıklığa neden olmuştur. Bu nedenle “ölme niyetiyle yapılan davranışların sonucu olarak kendini yaralamaya sebebiyle ölümün gerçekleşmesi” ile intihar tanımı standartlaştırılmıştır (Turecki ve ark., 2016).

İntihar sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyiyle alakalı olsa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2019 verilerine göre 700 binden fazla kişinin intihar nedeniyle öldüğü raporlanmıştır (World Health Organization, 2021). Türkiye’de ise 2001-2021 yılları arasındaki intihar nedenli kaba ölüm hızının yıllarla paralel bir şekilde arttığı ve 2019 yılındaki verilere göre her 100 bin kişiden 4.94’ünün intihardan dolayı öldüğü belirtilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023).

İlk zamanlarda intihar tanımındaki karmaşıklık intihara neden olabilecek kuramlar üzerinde farklı düşüncelere neden olmuştur. Bu kuramlar psikolojik, sosyolojik veya biyolojik kuramlar adı altında açıklanmaya çalışılmıştır. Son on yılda ise intihara neden olan sebeplerin ayrı ayrı düşünülmeceği ve intihar için ayrı ayrı değerlendirilen kuramların bir bütün şekilde ele alınıp biyopsikososyolojik yaklaşımla intiharların önlenileceği düşünülmektedir (Bulut ve ark., 2012).

Günümüze kadar biyokimyasal veya yapısal moleküllerin intihar için bir belirteç olabileceği ihtimali üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar içerisinde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HHA), serotonerjik sistem ve beyin kaynaklı nötrofilik faktör (BDNF) faktörlerin beyin kaynaklı biyobelirteçlerden olduğu, bunun yanında inflamatuvar sitokinlerin, lipit profilinin, endokannabinoidlerin ve biyometallerin de intihar için öncü olabileceği sonuçlarına varılmıştır (Johnston ve ark., 2022).

Bu doktora tezinde yüksek doz ilaç ile intihar eden hastalarda ve sağlıklı bireylerde MMP-9 enziminin düzeylerinin ölçölerek intiharla ilişkisinin olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntihar Tanımı ve Tarihçesi

İntihar, tanımlanması tam olarak yapılamayan evrensel bir sağlık problemidir. İntiharı hakkında belirsiz tanımlamalar bulunmaktadır. Tanımlamalardaki bu belirsizlik intihar üzerine yapılan çalışmaları sınırlandırmıştır. Bu nedenle karmaşık terminolojilerden kaçınmak amacıyla standart tanımlamalar oluşturulmuştur (Turecki and Brent, 2016). Buna göre;

- “İntihar; ölme niyetiyle yapılan davranışların sonucu olarak kendini yaralamaya sebebiyle ölümün gerçekleşmesi,
- İntihar girişimi; kendini yaralama eylemi olsa bile ölümcül olmayan fakat ölmeyi amaçlayan her türlü girişim,
- İntihar düşüncesi; intihar eylemini düşünmek ve planlamak” olarak tanımlanmıştır.

2.2. Dünya ve Türkiye’deki İntihar Yaygınlığı

İntihar, intihar girişimi ve intihara eğilim olguları son yıllarda karşımıza sıklıkla çıkan sağlık problemleridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 verilerine göre dünya genelinde trafik kazalarının da dahil edildiği önde gelen yirmi ölüm nedenleri içerisinde 15-29 yaş aralığında dördüncü en sık görülen ölüm nedenidir. Bu verilere göre 700 binden fazla bireyin intihar nedeniyle öldüğü belirtilmiştir. Bununla birlikte her 100 kişiden en az birinin intihar ettiğini belirten DSÖ, , intihar yaygınlığı en az % 1.3 olarak raporlamıştır (World Health Organization, 2021).

İntihar, genel halk sağlığı problemi olarak görüldüğü için ülkelerle sınırlandırılmamaktadır. Fakat ülkelerin gelişmişlik düzeyinin intihar vakalarının

sıklığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde gerçekleşen intihar vakalarının gelişmekte veya az gelişmiş ülkelerde daha fazla görüldüğü ve intihara bağlı ölümlerin % 77'sini kapsadığı belirtilmektedir. Cinsiyete göre ise intihar vakalarının farklılık gösterdiği bilinmektedir. İntihar, tüm yaş gruplarında özellikle erkeklerde daha sık görülmektedir (World Health Organization, 2021).

Türkiye’de ise 2001 yılından bu zamana kadar intihar sıklığının yükseldiği belirtilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)’nun 2021 verilerine göre her 100 bin kişiden 4.94’ünün intihar nedeniyle öldüğü rapor edilmiştir. Bu oran 2001 yılının verilerine göre yaklaşık 2 kat artmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023). Bu verilerinin Dünya genelindeki intihar vakalarının cinsiyete göre dağılımıyla benzer şekilde Türkiye’de de erkeklerde sıklıklar görülmektedir. Türkiyede ise özellikle 15-25 yaş aralığında intihar sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir (Kartal ve ark., 2022).

2.3. İntiharla İlişkili Kuramlar

İntihara neden olan sebeplere yönelik çeşitli hipotezler bulunmaktadır. İntiharın oluşum nedeni bazı bilim insanlarına göre psikolojik nedenlere bağlanırken, diğerleri sosyolojik ya da biyolojik nedenlerden dolayı geliştiğini düşünmektedir. İntihar düşüncesi ve/veya eyleminin psikolojik, biyolojik veya sosyolojik nedenlere bağlı gerçekleştiği düşünülmüş olsa da son zamanlarda biyopsikososyolojik nedenlerin birlikte değerlendirilmesi ile intihar düşüncesi ve/veya eyleminin önlenileceği düşünülmektedir (Bulut, Küçüker and Bulut, 2012).

2.3.1. Psikolojik kuramlar

Freud, intihara yönelten psikodinamik etkenleri başlarda yok saymış olsa da ego, süpereo ve id tanımlamalarını yaptıktan sonra intiharın bu üç psikodinamik terim

üzerinden geliştiğini savunmuştur. Freud'a göre id kişiye özel olarak gelişen temel sistem ve psikodinamiğin diğer iki temel yapıtaşının id sayesinde ayrıştığını belirtmektedir. Bu yapıtaşlarından egonun, dış dünya ile benlik arasında köprü görevini üstlendiğini ve süperegonun ise doğumundan itibaren yaşadığı aile, çevre ve toplumsal kurallara göre gelişen kişinin içsel dürtülerini oluşturan sistem olarak tarif etmektedir. İd, ego ve süperego arasındaki görünmeyen psikodinamik dengenin bozulması sonucu saldırgan davranışlarının kişinin kendisi üzerinde uyguladığı ve bunun sonucunda intihar eylemi için psikopatolojik bir neden olduğu savunulmuştur. Freud'a göre intihar eylemini gerçekleştiren bireylerde süperego da benliği kurban etmektedir (Farberow ve ark., 1961).

Karl Menninger, Freud'un intihar üzerine tanımlamalarından sonra intihar eylemi için pozitif motivasyon oluşturan nedenler üzerinde durmuştur ve kronik intihar ile odak intihar üzerinde tanımlamalarda bulunmuştur. Yaşam tarzındaki sigara, alkol, uyuşturucu gibi zararlı alışkanlıkların yaşamı kısıtladığı ve bu nedenle gelişen intihar eylemlerinin kronik intihar eylemi olarak adlandırılabilceğini düşünmüştür. Sanayileşmenin olumlu yönlerinin yanında olumsuz yanlarından gelişebilecek intihar eylemlerine ise odak intihar tanımlaması yapmıştır. Odak intiharda endüstriyel makine kullanımı sırasında iş kazası nedeniyle ekstremitte kaybı veya gerekli koruyucu ekipman olmadan kimyasal madde maruziyeti sonucu yanık veya körlük gibi durumların gelişmesi sonucu kişinin ilerleyen zamanlarda intihar eylemine yönelmesi şeklinde tarif etmektedir (Valach ve ark., 2016).

Maurice Farber intihar eyleminin bireyin yaşadığı ortamın koşullarına göre şekillendiği ve bireyin yeterlilik ile umut duygusuyla bağlantılı olarak gelişen psikopatolojik bir durum olarak tanımlamaktadır (Farber, 1979).

Edwin Shneidman intihar eyleminin öldürücülük ve tedirginlik terimleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Edwin'e göre intihar eylemini azaltma yolunun tedirginliği azaltmadan geçtiği savunulmaktadır (Van Orden ve ark., 2010).

2.3.2. Sosyolojik kuramlar

Toplumsal etkinin intihara neden olabileceği üzerine sosyologlar tarafından kuramlar sunulmuştur. Emile Durkheim'e göre toplumsal parçalanmanın intiharla ilişkili olabileceğini savunması sosyal kuramlar içerisinde yer alan önemli kuramlardan biridir. Toplumsal yapının değişime uğramasıyla intihar eylemlerinin artabileceği savunulmaktadır. İntihara neden olan sosyolojik nedenler Durkheim tarafından egoist, anomik, altruistik ve fatalistik olarak tanımlanmış ve intihar eylemine sosyolojik bakış açısı kazandırılmıştır. Egoist intihar eyleminin toplumsal çöküşle birlikte sosyal ve ailevi ilişkilerin bozulmasının bir sonucundan kaynaklandığı ve anomik intihar eylemini ise umutsuzluk ve hayal kırıklığının bir sonucu olarak gerçekleştiği savunulmaktadır. Bireyin toplumsal düzene bağlanış şekli egoist intiharlarda, toplumun bireyleri belirlenen düzene bağlayış şekli ise anomik intiharlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Altruistik intihar ise toplumsal bütünleşmeden dolayı ortaya çıkan ve sosyokültürel seviyesi gelişmemiş toplumlarda farklı karakteristik özelliklere bağlı olarak yapılan görev maksatlı intihar eylemleridir. Toplumsal düzene göre yaşlılıktan, hastalıktan veya sakatlıktan doğan bireyin işlevsellik kaybı nedeniyle görev olarak yapılan intiharlar düşük ilkel toplumlarda düzenin karakteristik özelliklerine verilebilecek örnekler içerisinde yer almaktadır (Kołodziej-Sarzyńska ve ark., 2019).

2.3.3. Biyolojik veya genetik kuramlar

Biyolojik veya genetik nedenlere bağlı geliştiği düşünülen intihar eylemlerinin serotonerjik sistem ile ilişkili olduğu bilinen prefrontal korteksin etkisi ile intihara

yatkınlığının artması ve stress faktörlerinin intihar eyleminde uyarıcı etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir (Mann, 2003). Bunun yanında beyin omurilik sıvısında (BOS) azalmış 5-hidroksiindol asetik asit (5-HİAA), 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör değişiklikleri, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksındaki değişiklikler, hipokampus veya prefrontal kortekste aktivitesi artan BDNF, nötrofilin-3, azalmış imipramin afinitesi gibi nedenlerin de intihar eyleminde etkili olabileceği belirtilmektedir (van Heeringen ve ark., 2014).

2.4.İntihar Düşüncesi ve İntihar İçin Risk Faktörleri

İntihar düşüncesi ve intihar eylemi için belirlenen risk faktörleri beş ana kategoride incelenmektedir (Tablo 2.1). Psikopatolojiler ve sosyodemografik farklılıklar içerisinde bulunan nedenlerin intihar düşüncesi ve intihar eylemi için bir risk oluşturduğu belirtilmektedir (Franklin ve ark., 2017).

Tablo 2.1 İntihar düşüncesi ve eylemi için belirlenen risk kategorileri

Psikopatolojik nedenler	
• İçsel nedenler	Anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, kaygı, umutsuzluk, uyku bozuklukları
• Dışsal nedenler	Saldırgan davranışlar, dürtüsellik, antisosyal davranışlar, madde kullanım öyküsü
Demografik farklılıklar	Yaş, eğitim düzeyi, etnik kimlik, cinsiyet, medeni hal, din, sosyoekonomik seviye
Sosyal faktörler	Ailevi problemler, istismar geçmişi, stresli yaşam
İntihar düşünceleri ve davranışları	Bilinçli kendine zarar verme veya intiharla sonuçlanmayan kendine zarar verme eylemi, intihar düşüncesi, başarısız intihar eylemleri

2.5.İntihar Yöntemleri

İntihar yöntemleri aktif ve pasif intihar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Aktif intihar, kişinin kendisine doğrudan zarar vermesi sonucu hayatını sona erdirmesi iken, pasif intihar ise kişinin kendi ölümüne neden olabilecek herhangi bir olayın dolaylı yollardan gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Kesi, ası, ateşli silahla hayati öneme sahip organları kendince yaralaması, kimyasal madde kullanımı, elektrik çarpması gibi nedenler aktif intihar yöntemleri arasında sayılmaktadır. Ölüm orucu olarak tarif edilen aç ve susuz uzun süre fizyolojik ihtiyaçların karşılanmaması, ciddi hastalıkları için kullanması gereken ilaçları veya tedaviyi reddetmesi ve ötenazi ise pasif intihar içerisinde sayılabilen intihar yöntemlerindendir (van Heeringen and Mann, 2014).

İntihar yöntemleri ayrıca şiddet içeren ve şiddet içermeyen yöntemler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ası, yüksekten atlama, ateşli silah yaralanması şiddet içeren intihar yöntemleri içerisinde yer alırken, kimyasal madde kullanımı veya suda boğulma sonrası gelişen intiharlar şiddet içermeyen grup içerisinde değerlendirilmektedir (Van Heeringen ve ark., 1991).

2.5.1. Ası

İp veya halat yardımıyla vücudun ağırlığı sayesinde oluşturulan boğulma türüdür. Vücudun yer ile konumuna göre iki farklı tanımlaması mevcuttur. Eğer vücut tamamen havada ve yere temas etmiyorsa tam ası, kısmen temas ediyorsa kısmi ası denilmektedir. Bazen cinayet ya da kaza nedeniyle ölümlere de neden olmaktadır. Coğrafi konuma göre değişkenlik gösterse de intihar yöntemleri içerisinde kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle en sık kullanılan intihar yöntemi olduğu bilinmektedir (Bachmann, 2018).

2.5.2. Ateşli silah yaralanması

Ateşli silah yaralanması, kullanılan silah türüne göre mortalitesi ve morbiditesi değişmekle birlikte çoğunlukla ölümcül olan bir intihar yöntemidir. Kullanılan silah türüne, mermi ağırlığına, ateşleme gücü ve hızına göre başarısız intihar girişimlerinde farklı sakatlıklara neden olabilmektedir. Türkiye’de olduğu gibi tüm dünyada ikinci sıklıkla seçilen bir intihar yöntemidir (van Heeringen and Mann, 2014).

2.5.3.Yüksekten atlama

Yüksekten düşme, yüzeyi sert olan bir bölgeye çarpma sonucu tüm bedeninde travma ve ölüm gelişmesidir. Kaza veya intihar nedeniyle oluşabilmektedir. Literatürde intiharla sonuçlanan çalışmaların neticesinde ası, ateşli silah yaralanması ve kimyasal madde kullanımı sonrasında sıklıkla tercih edilen yöntemidir (van Heeringen and Mann, 2014).

2.5.4. Suda boğulma

Suda boğulma, su içerisinde kalan kişinin yeteri kadar nefes alamaması ve hipoksi gelişmesi sonucu oluşan intihar yöntemidir. Bu boğulma kaza, cinayet veya intihar amacıyla gerçekleşebilmektedir. Bazı durumlarda su içerisinde gelişen kardiyak problemlere bağlı doğal ölüm sonucu da suda boğulmalar oluşabilmektedir. İki tür suda boğulma çeşidi bulunmaktadır. Bunlar üst hava yolunda gelişen ani laringospazm nedeniyle hipoksinin geliştiği fakat su moleküllerinin alt solunum yollarına ulaşmadığı kuru boğulma tipi ve alt solunum yollarına kadar su moleküllerinin ulaşması ile hipoksinin geliştiği sulu boğulmadır (van Heeringen and Mann, 2014).

2.5.5.Kimyasal madde kullanımı

Kimyasal madde kullanımına bağlı gelişen intiharlar çoğunlukla kadınlar tarafından

kullanılan yöntemdir. Bu tür intiharlar korozif maddelerle, farmakolojik ajanlarla veya karbonmonoksit zehirlenmeleriyle oluşmaktadır (van Heeringen and Mann, 2014).

2.6. İntiharla İlişkili Belirteçler

2.6.1. Beyin kaynaklı belirteçler

2.6.1.1. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks

HHAA nöroendokrin düzenleyici olarak görev yapan ve stres yanıtına karşılık glukokortikoid sentezini negatif geri besleme ile düzenleyen bir sistemdir. Nöropsikiyatrik hastalığı bulunan kişilerde bu aksın negatif geri besleme mekanizmalarının bozulması sonucu hiperaktivitede bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte nöropsikiyatrik hastalıkların dışında HHAA hiperaktivitesi sonucu artan glukokortikoidlerin intihar nedeniyle mortaliteye neden olduğu da belirtilmektedir (Coryell ve ark., 2001). Strese bağlı olarak artan kortizol seviyelerin intihara neden olmasa da saldırgan davranışlara neden olan dürtüsellikte önemli olduğu gösterilmektedir (Stanley ve ark., 2019).

İnsan genomunun 17. kromozomundan kodlanan iğ ve kinetokorla ilişkili protein 2 (SKA-2) salınımının azalması akciğer kanserleri, posttravmatik stres bozukluğu ve intihara eğilim için biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Guintivano ve ark., 2014). Bununla birlikte glukokortikoid düzenlenmesinde görevli ve stresle ilişkili gen olan FKBP5'in çocukluk çağı travması sonucu intihara yatkınlığı artırdığı belirtilmektedir (Roy ve ark., 2010).

2.6.1.2. Serotojenik sistem

Serotojenik sistem merkezi sinir sistemi (MSS) ve gastrointestinal sistem (GİS) boyunca uzanan ve kaygı, öğrenme, hafıza, uyku ve iştah düzeninin sağlanması, ruh halini kontrol edici görevleri bulunmaktadır. Depresyon, şizofreni otizm gibi nöropsikiyatrik

hastalıklarda serotonerjik sistemi oluşturan hormon, reseptör veya taşıyıcı protein eksikliği görülmektedir (Pourhamzeh ve ark., 2022).

Serotonerjik sistemdeki düzensizlikler nöropsikiyatrik hastalık oluşumunun yanında intihar için biyobelirteç görevi de üstlenmektedir. Prefrontal kortikal bölgede serotonin taşıyıcılarındaki (SERT) farklılıklar sonucu majör depresyon veya intihara eğilimin geliştiği bildirilmiştir. Majör depresyon tanılı hastaların otopsilerinde prefrontal korteksin (PFK) dorsovental bölgesinde SERT bağlanmasının diffüz azaldığı fakat intihar nedeniyle yapılan otopsilerde PFK'in aynı bağlanma bölgelerinde lokalize bağlanma azalmasının tespiti ile intihar eylemi veya intihar düşüncesi için serotonerjik sistemin bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Arango ve ark., 2002). Bununla birlikte 5-HT1A bağlanmasının intihar eden hastalarda yüksek bulunması da serotonerjik sistem için intiharla ilişkili olduğunun başka bir kanıtıdır (Underwood ve ark., 2018).

SERT'in beyindeki bağlanma bölgesinin dışında trombositlerdeki bağlanma bölgelerine belirgin düşük bağlanması da intihar için öncü olabilecek düzeyde bilgi vermektedir. Şiddet içeren intihar vakalarında trombositlerdeki serotonin taşıyıcılarının daha düşük olması bu durumu desteklemektedir (Giurgiuca ve ark., 2016).

Serotonin metaboliti olan 5-HIAA'nın BOS'da intihar eden kişilerde daha düşük bulunduğunun tespiti serotonerjik sistemin intihar ile korelasyonunu doğrulamaktadır (Hoertel ve ark., 2021). Ayrıca serotonin sentezinde görevli triptofan amino asidinin intihar eğilimi fazla olan hastalarda daha düşük bulunması ve kinurenin triptofana göre daha fazla bulunması serotonerjik sistemin dengesini bozarak intihara eğilimi artıracığı bilinmektedir (Messaoud ve ark., 2019).

2.6.1.3. Beyin kaynaklı nötrofilik faktör

BDNF, hücre farklılaşmasında, apoptozda ve nöral hücrelerin hayatta kalmasında görevli faktörlerdir. Bu faktörlerin HHAA gibi stress durumunda BDNF yapımında ve işlevselliğinde bozulmalar gerçekleşmektedir. HHAA hiperaktivitesine bağlı glukokortikoid artmasının beyin veya periferik BDNF işlevselliğinde ve üretiminde azalmalara neden olduğu bilinmektedir (Ambrus ve ark., 2016). Nöropsikiyatrik hastalıklarda BDNF seviyeleri düşük olsa da intihar eyleminde bulunmuş hastaların otopsilerinde nöropsikiyatrik hastalıklarda görülen seviyeden daha yukarılarda olduğu tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2021). İntihar düşüncesi ile serum BDNF seviyeleri arasındaki korelasyon ise intihar eylemini yapmadan önce iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (Khan ve ark., 2019). Ketamin gibi farmakolojik ilaçların etkisiyle serum BDNF seviyelerinin daha fazla düşürülebilir olması, intihar düşüncesi veya eylemi yapacak bireylerde farmakolojik yanıt verdiğini göstermektedir (Grunebaum ve ark., 2017). Klinik ölçüm tekniklerindeki zorlukların olması, BDNF'nin periferik ve santral bölgelerde farklı seviyelerde bulunması intihar düşüncesi taşıyan hastalarda biyobelirteç olarak kullanılması konusunda tartışmalara neden olmaktadır (Johnston ve ark., 2022).

2.6.2. İnflamatuvar belirteçler

İnflamatuvar belirteçlerin biyokimyasal ölçüm kolaylığı nedeniyle prekürsör olarak kullanılabilirliği sıklıkla test edilmiştir. Bunlardan biri C-reaktif proteinin (CRP) inflamasyonla artmasının yanında, yüksek serum seviyelerinde intihar düşüncesi ve intihar eylemi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında eritrosit sedimentasyon hızının yüksek bulunuşu da intihar düşüncesi bulunan hastalarda prekürsör olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (Chang ve ark., 2017). CRP seviyesindeki farklılıklar intihar eylemini gerçekleştiren ve intihar düşüncesi taşıyan hastalarda da farklı

olduğu belirtilmektedir. İntihar eylemini gerçekleştiren bireylerde CRP daha yüksek bulunduğu ifade edilmektedir(Gibbs ve ark., 2016; Melhem ve ark., 2017). İntihar düşüncesine sahip kadınlarda ise CRP düzeylerinin anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirtilmektedir (Köhler-Forsberg ve ark., 2017).

Periferik sitokinlerinde intihar için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Bunlar içerisinde interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-8 ve IL-12 değerlendirilmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklardan majör depresif bozukluk tanısı almış fakat intihar düşüncesi bulunmayan kadın hastalara göre intihar düşüncesi bulunan bireylerde bu periferik sitokinlerin yüksek bulunduğu belirtilmektedir (Keaton ve ark., 2019; Knowles ve ark., 2019). Başarısız intihar eylemi gerçekleştiren bireylerde, intihar düşüncesi taşıyan bireylere göre proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β ve antienflamatuvar sitokin olan plazma dokosaheksaenoik asit seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Ganança ve ark., 2021).

Kemokinler intiharla korelasyon içerisinde bulunan başka bir biyobelirteçlerdir. İntihara meyilli kişilerde kemokin seviyelerinin düştüğü belirtilmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklarda ise kemokin düzeyleri değişmemektedir. Bu durum kemokinlerin prediktif önemini artırmaktadır (Leighton ve ark., 2018; Shinko ve ark., 2020).

2.6.3. Lipit profili ile ilgili belirteçler

Lipit metabolizması yüksek enerji kaynağı olmasından dolayı beyin için önemli sayılmaktadır. Kolesterol seviyesinin serotonerjik sistemin temel yapı taşı olmasından dolayı yapılan son çalışmalara göre lipitlerin intihar için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kolesterol seviyesindeki düşüşler serotonerjik sistemi etkileyerek ruh halinde düzensizlikler oluşturmaktadır ve bu nedenle intihara eğilimi artırmaktadır (Gorwood, 2001; Messaoud ve ark., 2017). Ası, yüksekten atlama, ateşli

silah yaralanması gibi şiddet içeren intihar yöntemlerini kullanan bireylerde kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin düşük olduğu gözlenmesi lipit profillerinin intihar için belirteç olabileceğini desteklemektedir (Capuzzi ve ark., 2020; Eidan ve ark., 2019). Bunun yanında lipit profilinde yer alan apoprotein A1, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), α -1 antitripsin ve transferrin panellerinin de intihar riskini belirlemede kullanılabilecek diğer biyobelirteçler arasında sayılmaktadır (Bai ve ark., 2021). Lipit metabolizmasında anabolik hormon olarak görev yapan leptin hormonu intihar riski için tanımlanan başka bir biyobelirteçtir (Tomson ve ark., 2011). Lipitlerin nöroaktif steroidlerin yapısında da bulunması intihar riskinin cinsiyete göre değişebileceğini sorgulamamıza neden olmaktadır. Bu nedenle östrodiol ve progesteron düşük seviyeleri kadınlardaki intihar girişimlerinin nedeni olarak açıklanırken, androjen fazlalığının erkeklerde intihar ile ilişkisinin olup olmadığı tam olarak açıklanamamaktadır (Baca-Garcia ve ark., 2010; de Wit ve ark., 2020).

2.6.4. Endokannabinoidler

Endokannabinoidler HHAA'na negatif geri besleme ile düzenleyici etkileri nedeniyle nöropsikiyatrik hastalıklar ve bu hastalıkların tedaviye verdikleri yanıt açısından araştırılan yeni biyobelirteçlerden biridir. İntihar eyleminde bulunan bireylerde serum anandamid (AEA) ve N-palmitoiletanoamid (PEA) seviyelerin yüksek bulunduğu belirtilmektedir (Herranz-Herrer ve ark., 2020). Savaş gazilerinden intihar girişiminde bulunan bireylerde ise 2-araşidonoilgliserol seviyelerinin yüksek bulunduğu farkedilmiştir (Sher ve ark., 2020). Bununla birlikte kannabinoid reseptör (CB-1 ve CB-2) yoğunluğundaki artışın da intihar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Colino ve ark., 2018).

2.6.5. Biyometaller

İntihar eden hastaların yapılan beyin otopsilerinde serebral korteksin farklı bölgelerinde olması gerekenden farklı seviyelerde metallerin bulunması intihar eylemi için biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulatmıştır. Bu metallere örnek olarak düşük serum seviyelerinde stronsiyum, molibden, rutenyum, bakır ve bakır içeren seruloplazmin, β -amiloid protein, demir, tau protein ve transferrin gösterilmektedir (Dean ve ark., 2019; Dean ve ark., 2020).

2.7. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriksteki protein yapılarının parçalanması ve hücrenin yeniden yapılanmasında görev alan çinko bağımlı endoproteaz ailesindendir. MMP ailesi üyeleri hücresel düzeyde yıkıcı ve onarıcı etkilerinin yanında hücresel iletim üzerinde de etkileri mevcuttur. Bu aile içerisinde kolajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP13 ve MMP-18), jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), stromelisinler (MMP-3, MMP-10 ve MMP-11), matrilisinler (MMP-7 ve MMP-26), membran tipi MMP'ler (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 ve MMP-25) ve diğer MMP'ler (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23, MMP-27 ve MMP-28) olmak üzere altı alt gruptan oluşmaktadır (Cui, Hu and Khalil, 2017).

MMP ailesinden jelatinaz alt grubunun üyesi olan jelatinaz B (MMP-9) beyin ile alakalı birçok fizyolojik ve patolojik gelişimlerin merkezinde olduğu bilinmektedir. MMP-9, beyindeki büyüme faktörleri, büyüme faktörlerin üretimini etkileyen öncülleri, ekstraselüler reseptörleri ve hücre adezyon molekülleri etkilemektedir (Albelwi ve ark., 2021). Beyinde sinaptik ve kortikal plastisite (Reinhard ve ark., 2015; Stawarski ve ark., 2014), öğrenme (Ganguly ve ark., 2013), hafıza (Nagy ve ark., 2006) ve yetişkin beyinde nöroenez (Barkho ve ark., 2008) gibi fizyolojik gelişimde önemli görevler

üstlenmektedir.

MMP-9'un beyinde fizyolojik etkilerinin yanında patolojik durumlarda da etkisinin görüldüğü bilinmektedir. Özellikle MMP-9 için spesifik olmasa da MMP ailesinin nöroinflamasyonda etkili rollerinin bulunduğu ve MMP-9'un proinflamatuvar sitokin üretimini artırarak serebral iskemide etkili olduğu belirtilmektedir (Candelario-Jalil ve ark., 2009; Vandooren ve ark., 2014). Bakteriyel veya viral menenjit nedeniyle alınan BOS örneklerinde MMP-9 ekspresyonunun varlığı da bildirilmiştir (Gramegna ve ark., 2011; Sulik ve ark., 2008). MMP-9'un, otoimmün hastalıklardan sistemik lupus eritematözde ve myelinli aksonların otoimmün hastalığı olan multiple sklerozda fazla seviyelerde tespit edilmesi inflamatuvar hastalıkların yanında otoimmün hastalıkların patogenezinde de etkisinin olduğunu düşündürmektedir (Leppert ve ark., 2001). Serebral inme vakalarında MMP-9 aşırı ekspresyonu hastalık patogenezinde bir neden olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında nöroenezdeki görevi nedeniyle MMP-9'un hastalık patogenezinde mi yoksa hastalık sonrası iyileşme döneminde mi etkili olduğu tartışma konusu olmaktadır (Yang ve ark., 2015).

MMP ailesinin nörodejeneratif etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Parkinson hastalığı (Lorenzl ve ark., 2004), Huntington hastalığı (Miller ve ark., 2010), Alzheimer hastalığı (Helbecque ve ark., 2003), Down sendromu (Iulita ve ark., 2014) ve Amyotrofik lateral skleroz (Riboldi ve ark., 2011) hastalığındaki nöral dejenerasyonlarda MMP-9 seviyesinin yükseldiği bildirilmektedir.

Nörogelişimdeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan otizm spektrum bozuklukları (Glessner ve ark., 2009) ve kırılğan X sendromunda (Janusz ve ark., 2013) MMP-9'un yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Algı, biliş ve avolasyon bozukluklarıyla oluşan şizofreni hastalığının etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalara

göre MMP-9 gen polimorfizmindeki değişiklikler şizofreni hastalığının etiyolojisinde açıklanabilen nedenler arasında sayılmaktadır (Han ve ark., 2011). Psikopatolojik durumlardan bipolar hastalıkların ve majör depresif bozuklukların patogeneğinde MMP-9'un etkisi olabileceği fikri yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (Domenici ve ark., 2010; Rybakowski ve ark., 2009).

2.7.1.Madde kullanımı ve MMP-9

Madde bağımlılığında kullanılan kimyasal ajanlar prefrontal korteks, amigdala ve nukleus akumbens gibi beynin önemli işlevlerin yürütüldüğü bölgelerde sinaptik plastisiteye neden olmaktadır Özellikle beynin önemli nörotransmitterlerinden biri olan glutamat homeostazında dengesizlikler oluşturmaktadır (Lüthi ve ark., 2014). MMP-9 ise kokain, opioid, etanol gibi kimyasal ajanlara karşı bağımlılıkta önemli etkisinin olduğu gösterilmektedir (Cui ve ark., 2014). Kokain bağımlılığında ventromedial PFK'de MMP-9 seviyesinin arttığı ve MMP-2'nin değişmediği (Brown ve ark., 2008), etanol zehirlenmesinde hipokampusta MMP-9 seviyesinin azaldığı ve hafızayı bozduğu (Wright ve ark., 2003), kronik alkol bağımlılığında MMP-9'un yükseldiği (Sillanaukee ve ark., 2002), eroin kullanıcılarında MMP-9 seviyelerinin yüksek bulunduğu (Kovatsi ve ark., 2013) ve tedavi amacıyla metamfetamin kullanan kişilerde ilaca karşı bağımlılık gelişmesi durumunda MMP-9 aktivitesinde artışların görüldüğü (Mizoguchi ve ark., 2007) bildirilmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyaller

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

Cihaz Adı	Firma Adı, Modeli
ELISA kitleri	Sunred (Cat No: 201-12-0937, Sunredbio, Shanghai, China)
ELISA okuyucu cihazı	Dynex (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA)
Santrifüj cihazı.	Nuve (NF 1200R)
Jelli serum seperatör tüpü	Becton-Dickinson Diagnostics (Oxford, England)
Derin dondurucu	Nuve (DF 590)
Otomatik pipetler	Eppendorf
Microelisa Stripplate	Sunred

3.1.2. Kullanılan çözeltiler

Kullanılan çözeltiler ELISA kiti içerisinde bulunmaktadır.

Standart çözelti

Standart diluent çözeltisi

Str-Hrp-Conjugate reaktif çözeltisi

Yıkama çözeltisi

MMP-9 Antikor çözeltisi

Chromogen a çözeltisi

Chromogen b çözeltisi

Durdurma çözeltisi

3.2. Çalışma grupları

Bu doktora tez çalışması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2022 tarihinde 39 No'lu karar ile onay alınmıştır.

Çalışmamız metodolojik anketsel bir çalışmadır. Bu çalışma 2022-2023 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı servisi ve Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Bu doktora tez çalışmasında katılımcılar 2 ana gruba ayrıldı.

I.Grup (Hasta Grubu): Acil servise yüksek doz ilaç alımı ile gelmiş 45 hasta oluşturur.

II.Grup (Kontrol Grubu): Herhangi bir psikolojik ve nörolojik rahatsızlığı olmayan sağlıklı 45 gönüllü katılımcı oluşturur.

Her iki gruba da dahil edilmeyenler; 18 yaşından küçük çocuklar, gebeler, şuuru kapalı olan hastalar, herhangi bir malignitesi bulunanlar ve geriatrik hastalar.

Tüm hastalardan gönüllü olur formu alınarak MMP-9 düzeylerinin ölçülmesi için kan örnekleri alındı. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalara anket yapıldı (Bkz Ek-3). Hastalardan alınan bilgiler doğrultusunda bir kayıt formu oluşturuldu. Kayıt formunda hastanın intihar geçmişi, intihar nedeni, intihar amacıyla kullanılan ilaçları, son altı ay içerisinde psikiyatri polikliniğine başvurusu, ailede psikiyatrik veya nörolojik herhangi bir tanısı olanlar, soy geçmişinde intihar öyküsü bulunanlar, medeni durumu, iş durumu ve eğitim durumu sorgulandı ve kayıt altına alındı.

3.3. Örneklerin toplanması ve saklanması

Kan örnekleri, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan jelli serum seperatör tüpüne alındı. Numune alımını takip eden 20-30 dk sonra 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Alikotlanan bir miktar numune -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı. Analiz günü tüm numuneler uygun şartlar ve süreler sağlanarak +4 °C'de bekletilerek çözülmeleri sağlandı.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Serumda MMP-9 düzeylerinin belirlenmesi

Boş kuyucuk (chromogen a çözeltisi, chromogen b çözeltisi ve durdurma çözeltisi kuyucuğa eklenir), standart kuyucuk (50µL standart çözelti ve 50µL Str-Hrp-Conjugate reaktif çözeltisi eklenir) ve test kuyucuğu (40µL serum örnekleri, 10µL MMP-9 Antikor çözeltisi ve 50µL Str-Hrp-Conjugate reaktif çözeltisi eklenir) hazırlandı ve yavaşça çalkalandı. ELISA okuyucu cihazına 50µL kromojen a çözeltisi, 50µL kromojen b çözeltisi, 50µL durdurma çözeltisi, yıkama çözeltisi ve hazırladığımız kuyucuklar sırası ile yerleştirildi. ELISA okuyucu cihazında, hazırladığımız kuyucuklar 60 dakika 37 °C sıcaklıkta inkübe edildi. Kuyucuklardaki çözeltiler uzaklaştırıldı ve plak yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkandı. Daha sonra 50µL kromojen a çözeltisi, 50µL kromojen b çözeltisi eklendi yavaşça karıştırıldı, 10 dakika 37 °C sıcaklıkta inkübe edildi. Kuyucuklara 50µL durdurma çözeltisi eklendi, boş kuyucuk ve standart kuyucuğa göre 450 nm dalga boyunda MMP-9 düzeyleri ng/ml değerinde ölçüldü.

3.4.2. Yöntemin kesinliği

Kitin ve analizlerimizin intra assay CV'si < % 9 ve inter assay CV'si ise < % 11 idi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada ölçümsel olmayan veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama (standart sapma) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testlerinden veriye uygun olanı kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım göstermesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Verilerden normal dağılım gösterdiğinde Independent Samples T testi, normal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testinden veriye uygun olanı kullanılmıştır. P değerinin $p < 0.05$ olması istatistiksel

anlamlılık için kabul edilmiştir. Çok gözlü tablolarda p değerinde Bonferonni düzeltmesi uygulanmıştır. Belirli bir yöntemin öngörü gücünün bir ifadesi olan ROC eğrisi, serum endokanının duyarlılığını, özgüllüğünü, eğri altındaki alanı (AUC) ve kesme değerini hesaplamak için kullanıldı. Serum MMP-9 düzeyinin tanı koydurucu değer istatistikleri için ROC analizi kullanılarak duyarlılık, özgüllük, eğri altındaki alan (AUC) ve kesme değeri hesaplandı. Tüm analizler SPSS 20 programı ile gerçekleştirilmiştir



3. BULGULAR

Çalışma 45 hasta ve 45 kontrol olmak üzere toplamda 90 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma grupları arasında cinsiyet ve eğitim düzeylerinin dağılımı benzer bulunurken çalışma durumu ve medeni durum açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$). Post hoc analiz sonuçlarına göre hasta grubunda çalışma durumu öğrenci olan bireylerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre evli olan bireylerin oranı daha düşük, bekar olanların oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$) (Tablo 4.1)

Tablo 3.1 Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		P
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	19	(42.2)	23	(51.1)	0.398 ^a
	Kadın	26	(57.8)	22	(48.9)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	4	(9.1)	7	(15.6)	0.098 ^b
	İlköğretim	15	(34.1)	19	(42.2)	
	Lise	12	(27.3)	11	(24.4)	
	Üniversite	13	(29.5)	5	(11.1)	
	Lisansüstü	0	(0)	3	(6.7)	
Çalışma durumu	Çalışan	10	(22.2)	16	(35.6)	0.001 ^b
	Çalışmıyor	10	(22.2)	12	(26.7)	
	Emekli	1	(2.2)	5	(11.1)	
	Ev hanımı	12	(26.7)	12	(26.7)	
	Öğrenci	12	(26.7)	0	(0.0)	
Medeni durum	Evli	21	(46.7)	32	(71.1)	0.002 ^b
	Bekar	23	(51.1)	8	(17.8)	
	Boşanmış	1	(2.2)	5	(11.1)	

(Veriler ^a Ki-kare testi ve ^b Fisher testi ile elde edilmiştir. n=sayı, %=yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.005$ kabul edilmiştir.)

Çalışma grupları arasında kronik hastalık varlığı ve sürekli kullanılan ilaç varlığı oranları benzer bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 3.2 Çalışma gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

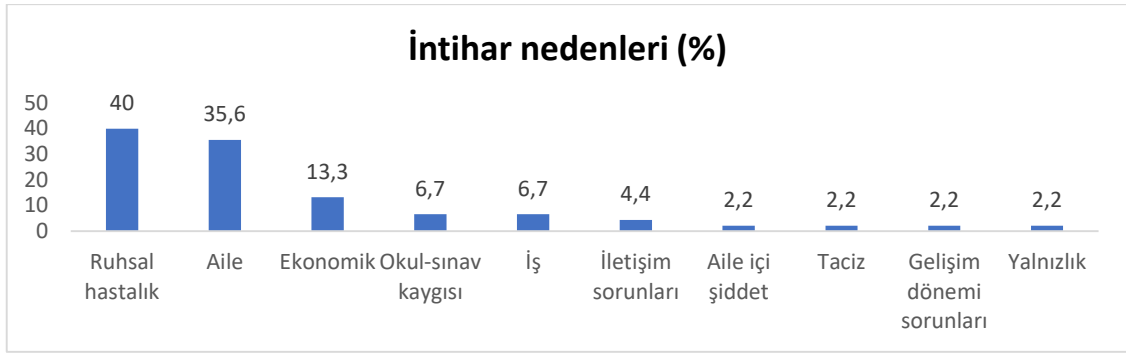
		Hasta	Kontrol	p^a
		n (%)	n (%)	
Kronik hastalık varlığı	Var	25 (55.6)	22 (48.9)	0.527
	Yok	20 (44.4)	23 (51.1)	
Sürekli kul ilaç varlığı	Var	25 (55.6)	20 (44.4)	0.292
	Yok	20 (44.4)	25 (55.6)	

(Veriler ^a Ki-kare testi ile elde edilmiştir. n=sayı, %=yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0.005 kabul edilmiştir.)

Hasta grubundaki klinik veriler incelendiğinde nöropsikiyatrik hastalık oranı %48.9, son 6 ayda psikiyatriye başvuru oranı %62.2, ailede intihar oranı %13.3, kendinde intihar oranı %36.4 bulunmuştur. İntihar nedenleri sıklık sırasına göre incelendiğinde %40.0'nın ruhsal hastalık, %35.6'sının ailesel sorunlar, %13.3'ünün ekonomik nedenler, %6.7'sinin okul-sınav kaygısı nedeni, %6.7'si iş nedeni, %2.2'si aile içi şiddet nedeni, %2.2'si taciz nedeni, %4.4'ü iletişim sorunları, %2.2'si gelişim dönemi sorunları ve %2.2'si yalnızlık nedeni olduğu belirlenmiştir. İntihar etmek için en sık kullanılan ilk üç ilaç grubu antidepresanlar (%55.6), analjezikler (%20.0) ve antidiyabetiklerdir (%8.9) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

Tablo 3.3 Hasta grubunun klinik verilerinin dağılımı

		n (%)
Nöropsikiyatrik hastalık	Var	22 (48.9)
	Yok	23 (51.1)
Son 6 ay	Var	28 (62.2)
	Yok	17 (37.8)
Ailesinde psikiyatrik tanı	Var	22 (48.9)
	Yok	23 (51.1)
Ailede intihar	Var	6 (13.3)
	Yok	39 (86.7)
Kendinde intihar	Var	16 (36.4)
	Yok	28 (63.6)
İntihar nedeni	Ruhsal hastalık	18 (40.0)
	Aile	16 (35.6)
	Ekonomik	6 (13.3)
	Okul-sınav kaygısı	3 (6.7)
	İş	3 (6.7)
	Aile içi şiddet	1 (2.2)
	Taciz	1 (2.2)
	İletişim sorunları	2 (4.4)
	Gelişim dönemi sorunları	1 (2.2)
	Yalnızlık	1 (2.2)
	Antidepresan	25 (55.6)
Kullanılan ilaç	Analjezik	9 (20.0)
	Antiinflamatuvar	1 (2.2)
	Antihistaminik	2 (4.4)
	Antigut	2 (4.4)
	Antibiyotik	1 (2.2)
	Antiepileptik	1 (2.2)
	Kardiyovasküler	3 (6.7)
	Antidiyabetik	4 (8.9)
	Endokrin sistem	1 (2.2)
	Proton pompası inhibitörü	1 (2.2)
	Vitamin	2 (4.4)



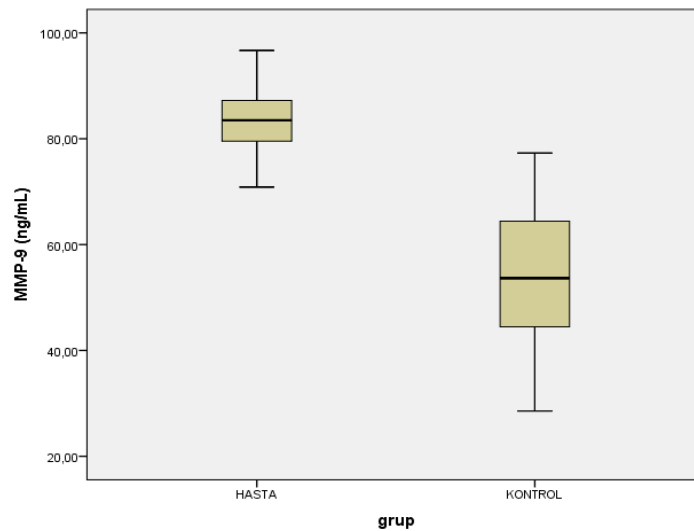
Şekil 3.1 Hasta grubunda intihar nedenlerinin oransal gösterimi

Çalışma grupları arasında MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalanca MMP-9 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 4.4 ve Şekil 4.2).

Tablo 3.4 Çalışma gruplarına göre MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması

		MMP-9 (ng/mL)		p^a
		n	Mean $\pm$ SS	
Gruplar	Hasta	45	83.74($\pm$ 7.14)	0.001
	Kontrol	45	54.97($\pm$ 12.27)	

(Verilerde n=sayı, Mean=Ortalama, SS=Standart Sapma şeklinde verilmiştir. Veriler ^aIndependent Sample T testi ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.005$ kabul edilmiştir)



Şekil 3.2 Gruplar arası MMP-9 düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu içerisinde sosyodemografik özelliklere göre MMP-9 düzeyleri incelendiğinde medeni durum ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Post hoc analiz sonuçlarına göre bekarlarda MMP-9 düzeyleri evlilere ve boşanmış kişilere göre anlamlı

düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0.008). Cinsiyet, eğitim durumu ve çalışma durumuna göre MMP-9 düzeyleri benzerdir (Tablo 4.5).

Tablo 3.5 Hasta grubunda sosyodemografik özelliklere göre MMP-9 düzeylerinin incelenmesi

		MMP-9 (ng/mL)	p
		Median (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	67.9 (37.2-226.7)	0.789 ^a
	Kadın	70.5 (23.5-214.5)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	60.2 (23.5-72.3)	0.112 ^b
	İlköğretim	71.5 (32.4-226.7)	
	Lise	68.9 (50.9-151.9)	
	Üniversite	76.4 (56.0-194.1)	
Çalışma durumu	Çalışan	83.5 (59.9-226.7)	0.200 ^b
	Çalışmıyor	73.4 (37.2-214.5)	
	Emekli	50.9 (50.9-50.9)	
	Ev hanımı	67.0 (23.5-151.9)	
	Öğrenci	69.2 (59.5-194.1)	
Medeni durum	Evli	64.1 (23.5-226.7)	0.008 ^b
	Bekâr	76.4 (37.2-214.5)	
	Boşanmış	62.6 (62.6-62.6)	

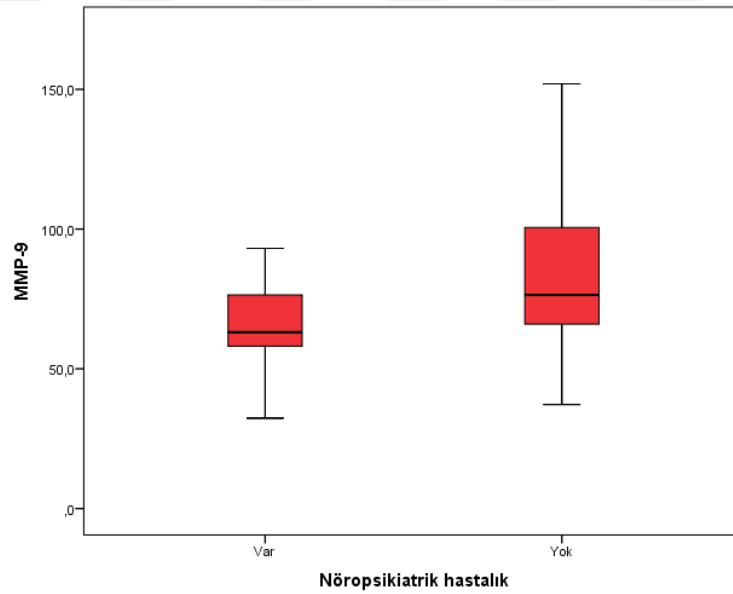
(Veriler ^a Mann Whitney U testi ve ^b Kruskal Wallis testi ile elde edilmiştir. Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0.005 kabul edilmiştir.)

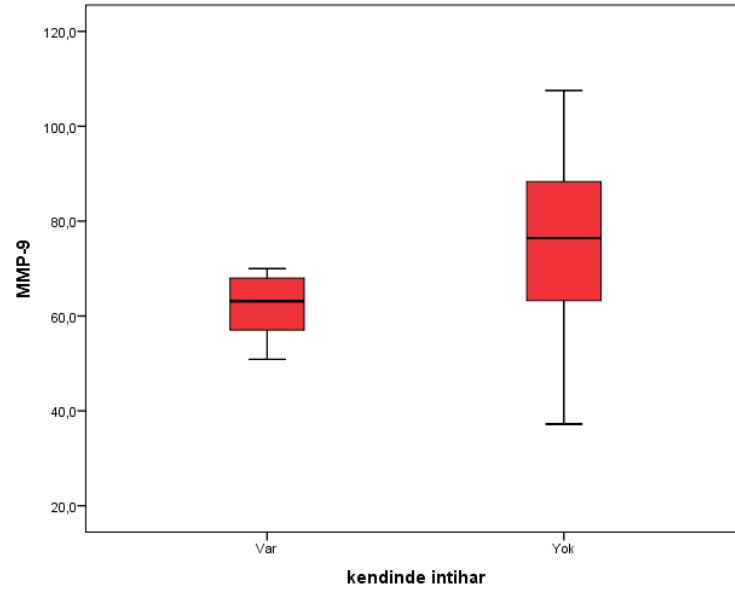
Hastaların klinik özelliklerine göre MMP-9 düzeyleri incelendiğinde nöropsikiyatrik hastalığı bulunanlarda (p=0.014), son 6 ayda psikiyatriye başvuranlarda (p=0.046), ailesinde psikiyatrik tanı bulunanlarda (p=0.035) ve kendinde daha önce intihar girişimi bulunanlarda (p=0.034) MMP-9 düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Diğer klinik parametrelere göre MMP-9 düzeyleri benzerdir (Tablo 4.6 ve Şekil 4.3-4).

Tablo 3.6 Hastaların klinik özelliklerine göre MMP-9 düzeylerinin incelenmesi

		MMP-9 (ng/mL)	p ^a
		Median (Min-Max)	
Kronik hastalık varlığı	Var	64.2 (23.5-226.7)	0.079
	Yok	74.3 (37.2-214.5)	
Nöropsikiyatrik hastalık	Var	63.1 (23.5-194.1)	0.014
	Yok	76.4 (37.2-226.7)	
Sürekli kullandığı ilaç varlığı	Var	64.2 (23.5-226.7)	0.067
	Yok	76.4 (37.2-214.5)	
Son 6 ayda psikiyatriye başvuru	Var	65.1 (23.5-226.7)	0.046
	Yok	71.5 (37.2-151.9)	
Ailesinde psikiyatrik tanı	Var	65.1 (53.8-214.5)	0.035
	Yok	70.6 (23.5-226.7)	
Ailede intihar	Var	70.1 (23.5-126.2)	0.661
	Yok	70.4 (32.4-226.7)	
Kendinde intihar	Var	63.1 (32.4-214.5)	0.034
	Yok	76.4 (23.5-226.7)	

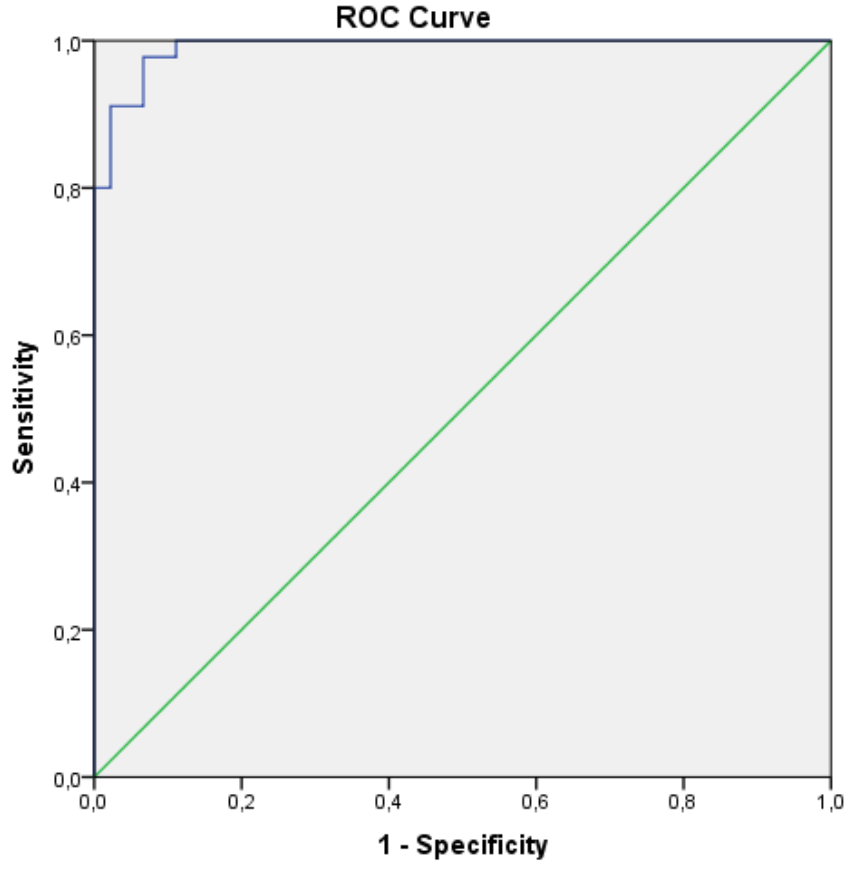
(Veriler ^a Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir. Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0.005 kabul edilmiştir.)

**Şekil 3.3** Nöropsikiyatrik hastalık durumuna göre MMP-9 düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 3.4 İntihar durumuna göre MMP-9 düzeyinin karşılaştırılması

Serum MMP cut-off değeri 71.58 ng/ml için % 97 sensitivite ve %93 spesifite ile belirlenmiştir. Hastaların sağlıklı kişilerden ayırabilmektedir (Şekil 4.5). Bu değer için pozitif prediktif değer %93 ve negatif prediktif değer %96 (AUC=0.991, $p<0.001$, %95 güven aralığı 0.9-1.000, pozitif olasılık oranı 13.85 ve negatif olasılık oranı 31).



Şekil 3.5 Serum MMP-9 Düzeyi ROC Eğrisi

4. TARTIŞMA

Doksan gönüllü kişinin dahil edildiği metodolojik çalışmamızda yüksek doz ilaç ile intihar eden hasta grubu (n=45 kişi) ve sağlıklı gönüllü grubu (n=45 kişi) sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre bekar veya öğrenci olmak intihar eğilimini anlamlı olarak artırmıştır (Sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$).

Çalışmamızda intihar eden hasta grubunda intihar nedenleri sıklık sırasına göre sıralandığında ilk başta ruhsal hastalıkların (%40.0) olduğu tespit edilmiştir. Bunun ardından ailesel sorunlar (%35.6), ekonomik nedenler (%13.3), okul-sınav kaygısı ve iş problemleri (Her biri %6.7), iletişim sorunları (%4.4), aile içi şiddet, gelişim dönemi, yalnızlık ve tacizin (Her biri %2.2) olduğu görülmüştür. Antidepresanlar (%55.6), analjezikler (%20.0) ve antidiyabetik ilaçlar (%8.9) ise intihar için sık kullanılan farmakolojik ajanlar olduğu bulunmuştur.

MMP-9 düzeylerinin çalışmamızdaki gruplar arasında yapılan karşılaştırmasında intihar eden hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Sırasıyla $83.74(\pm 7.14)$ ng/mL, $54.97(\pm 12.27)$ ng/mL, $p=0.001$).

Sosyodemografik özelliklerle birlikte MMP-9 düzeyleri değerlendirildiğinde bekar hastalara ($76.4 (37.2-214.5)$ ng/mL) göre evli ($64.1 (23.5-226.7)$ ng/mL) veya boşanmış ($62.6 (62.6-62.6)$ ng/mL) hastalardan alınan kan örneklerinde MMP-9 düzeylerinin daha düşük olması anlamlı farklılık oluşturmuştur ($p=0.008$). Bununla birlikte nöropsikiyatrik hastalığı bulunanlarda ($63.1 (23.5-194.1)$ ng/mL, $p=0.014$), son 6 ayda psikiyatriye başvuranlarda ($65.1 (23.5-226.7)$ ng/mL, $p=0.046$), ailesinde psikiyatrik tanı bulunanlarda ($65.1 (53.8-214.5)$ ng/mL, $p=0.035$) ve kendinde daha önce intihar girişimi bulunanlarda ($63.1 (32.4-214.5)$ ng/mL, $p=0.034$) MMP-9 düzeylerindeki düşüklük anlamlı farklılıkları ortaya çıkarmıştır.

Kişilerin sosyodemografik özellikleri intihar düşüncesine sahip olmasında ya da intihar eylemini gerçekleştirmede etkili olabilmektedir. On yedi ülkede gerçekleştirilen çok merkezli retrospektif bir çalışmada ülkeler arası intiharın yaygınlığı ve risk faktörleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre intihar düşüncesinin yaygınlığı %9.2 intihar eyleminin yaygınlığı ise %2.7 olduğu tespit edilmiştir. Uluslararası yapılan bu çalışmada intihar düşüncesi ve eylemini etkileyen sosyodemografik özellikler de araştırılmıştır. Kadın olmak, genç yaş, düşük eğitim seviyesi ve bekarlığın intihar düşüncesi ve eylemi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Ruhsal hastalıkların varlığı da intihar edenler içerisinde en sık görülen neden olarak belirtilmiştir. Özellikle bu hastalıklar içerisinde duygu-durum bozuklukları ve anksiyetenin büyük risk oluşturduğu tespit edilmiştir (Nock ve ark., 2008).

Türkiye’de 2002-2015 yılları arasında gerçekleşen intihar vakaları incelenmiştir. Bu çalışmada eğitim durumu ve intihar arasındaki ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Buna göre intihar sayısının en fazla ilkokul eğitimini tamamlamış kişilerde olduğu görülmüştür. Bunun yanında yükseköğretim eğitimini tamamlayan kişilerde intihar sayısının en az olduğu belirtilmiştir. Türkiye’de bu çalışmanın sonucunda eğitim düzeylerine göre intihar açısından anlamlı farklılıkların ortaya çıktığı görülmüştür (Özcan ve ark., 2018).

Şanlıurfa’nın acil servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran 227 hastanın sosyodemografik verileri ile intihar girişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Sosyodemografik verileri içerisinde yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim düzeyi ve iş durumu incelenmiştir. Buna göre intihar girişiminde bulunan hastaların büyük çoğunluğunun (%78) kadın olduğu, hastaların %57.3’ünün intihar girişiminde bulunduğu yaş aralığının 15-24 yıl arasında olduğu, hastaların %51.1’inin evli olduğu, intihar girişiminin evli

bayanlarda (%43.8) ve bekar erkeklerde (%30.4) daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Eğitim durumları açısından ise %47.1'inin ilkokul mezunu olduğu ve cinsiyet-eğitim düzeyi ilişki içerisinde ilkokul eğitimini tamamlayan evli bayanların (%19.4) okuryazar olmayan evli bayanlara (%11.9) göre daha fazla intihar girişiminde bulundukları görülmüştür (Abdullah ve ark., 2014).

Kars ilinde yapılan başka bir çalışmada 2016-2018 yılları arasında intihar ve intihar girişiminde bulunan bireyler incelenmiştir. Üç yıllık retrospektif inceleme sonucunda kadın bireylerin daha fazla olduğu (%62.5), özellikle 14-25 yaş aralığında intihar ve intihar girişiminin daha fazla olduğu (%55.4), bekarların (%64.9) ve ilkokul ile ortaokul eğitimi almış bireylerin (%40.5) intihar ve intihar girişiminin daha fazla olduğu görülmüştür. Bunların içerisinde eğitim durumunun intihar nedenleri içerisinde anlamlı farka yol açtığı görülmüştür ($p<0.05$) (Çiftçi ve ark., 2020).

Türkiye'de intiharın boyutunun incelendiği yakın tarihli bir çalışmada 2011 ile 2021 yılları arasında gerçekleşen intihar olguları incelenmiştir. Bu çalışmada intiharın her yaş grubunda gerçekleştiği fakat özellikle genç yetişkin ve yetişkinlik dönemlerinde daha sık karşılaşılan bir durum olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki verilerden farklı olarak intihar eden erkeklerin kadınlara göre daha büyük bir orana sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda eğitim-intihar ilişkisinde elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde intiharın tüm eğitim düzeyi gruplarında görülebileceği bildirilmiştir. Fakat ilkokul, ortaokul ve lise eğitimlerini tamamlamış bireylerin okuma yazma bilmeyen veya herhangi bir eğitim almamış bireylere göre daha fazla oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Özellikle 2021 yılında elde edilen verilere göre intihar oranları okuma yazma bilmeyenlerde %2, herhangi bir okula gitmeyenlerde %3.4 iken ilkokul eğitimini tamamlamış bireylerde %17, ortaokul eğitimini tamamlayan bireylerde %25.7 ve lise

eğitimi tamamlayan bireylerde %26.1 olduğu belirtilmiştir. Yüksek ğretim düzeyinde eğitim alan bireylerde ise intihar oranlarının %14.9 olduğu grlmştir (Diktaş Yerli, 2023).

Bizim alışmamızda ise intihar eden hastalar içerisinde kadınların (%57.8) erkeklerden (%42.2) daha fazla olduğu fakat anlamlı fark oluşturmadığı grlmştir ($p=0.398$). Bununla birlikte eğitim durumu ilköğretim (%34.1), lise (%27.3) ve niversite (%29.5) düzeyinde olan hastaların intihar eden hastalar içerisindeki dağılımları birbirlerine yakın fakat okur yazar olmayan (%9.1) kişilere göre yüksek bulunmuştur. Fakat eğitim durumu anlamlı farklılık oluşturmamıştır ($p=0.098$). Bununla birlikte intihar eden hastalar içerisinde bekar (%51.1) olmanın evli (%46.7) veya boşanmış kişilere (%2.2) göre daha fazla risk oluşturduğu grlmştir.

2016’de yapılan bir çalışmada intihar nedeniyle acil servise başvuran kişilerin demografik ve klinik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada 553 parasuisid vaka retrospektif olarak araştırılmıştır. Kadınların daha fazla olduğu (%66.8) tespit edilmiştir. Kadınlarda intihar girişiminde antidepresan kullanımı daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı farka yol açtığı grlmştir ($p=0.007$). Son 6 ayda psikiyatriye başvuru oranı ise (%22,7) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kadınların da çok agresif olmayan intihar yöntemlerini ve erkeklerin ise daha çok agresif intihar yöntemlerini tercih ettikleri grlmştir (Aköz ve ark., 2016).

Bizim alışmamızda ise son 6 ay içinde psikiyatriye başvuran hastalar (%62.2) daha fazladır ve antidepresanlarla intihar eden hastalar (%55.6) daha fazladır ancak son 6 ay içinde psikiyatriye başvuranların (65.1 (23.5-226.7) ng/ml MMP-9 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük ıktı. Bu durum psikiyatri tedavisi alan hastaların ilaçlarının MMP-9 düzeylerine etkisini dşndrebilir.

İntiharla ilgili sosyal stresörler ülkenin gelişmişlik düzeyine göre sıklık sıralamasında değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmaların birinde intihar düşüncesi ve intihar eylemi için gelişmiş ülkelerde yalnızlık, evlilik çatışmaları ve partneri tarafından reddedilme intihara neden olan en sık stresörler olarak gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkeler içerisinde ise kuşak çatışmaları, karşı cinse olan duygusal başarısızlık ve sınav başarısızlığı intihar için en sık nedenler olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde aile içi şiddet ile kadın intiharları arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bu açıdan şiddete bağlı kadın intihar oranları Hindistan (%64) ve Mısır (%61) için yüksek olduğu tespit edilmiştir (Vijayakumar, 2004).

Sosyal stresörler içerisinde sayılan ailesel problemler intihar için tetikleyici bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalardan birinde 209 hasta incelenmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %78.95'i kadın ve yaş ortalamasının 23.9 yıl olduğu belirtilmiştir. İntihar girişiminde bulunan bireylerin %53.58'inde ailevi problemlerin tespit edildiği belirtilmiştir. Ailevi problemlerin detayları araştırılması sonucunda bireylerin %64.3'ünde ebeveyn ile ilişkilerinde kızma, şiddet v.b. gibi nednlerin olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Bununla birlikte özellikle kız çocuklarında daha fazla olmak üzere ebeveyn ile aralarında ortaya çıkan kuşak çatışmaları ailevi problemler içerisinde sık görüldüğü de dikkat çekmiştir (Dilsiz ve ark., 1993).

Abdullah ve ark., 2014'de yapılan çalışmada acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran 227 hastanın intihar nedenlerinin incelenmiştir. Bu nedenler içerisinde kadınlarda ailevi nedenlerin diğer etkenlerden daha fazla ve birinci sırada yer alan etken olduğu (%37.9) ve ikinci sıklıkta ise ruhsal hastalıkların görüldüğü belirtilmiştir. Ölüm veya kayıp (%0.9), ekonomik nedenler (%0.9), sınav (%0.9) ve okul ile ilgili problemlerin (%0.4) intihar girişimine daha az sıklıkla neden olduğu

görülmüştür. Erkeklerde ise kadınlarda olduğu gibi ailevi nedenler (%5.3) en sık etken iken iletişim sorunları (%2.6) ve ruhsal problemler (%2.2) kadınlarda görülenlerden farklı olarak sıralamayı değiştiren etkenler olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda intihar nedenleri açısından ruhsal bozuklukların dışındaki diğer sosyal stresörler içerisinde en sık ailesel problemler (%35.6) ve ekonomik nedenler (%13.3) görülürken; aile içi şiddet, yalnızlık ve taciz (Her biri için %2.2) en az intihara neden olan stresörler olarak tespit edilmiştir.

MMP'ler intihar da dahil olmak üzere birçok patofizyolojik durumda yükselmektedir. Bununla ilgili yapılan in vitro hayvan deneylerinden birinde kortikal kontüzyon ile akut beyin hasarı oluşturulmuştur. Bu hasarla birlikte yaralanmadan üç saat sonra MMP-9 düzeylerinin arttığı, kan beyin bariyerinin bozulduğu ve beyin ödeminin daha fazla arttığı görülmüştür. Kortikal kontüzyon ile beyin yaralanması gerçekleştirilen fakat yaralanmadan önce MMP-9 inhibitörü ile tedavi edilen kontrol grubunda ise kan beyin bariyerinin korunduğu, serebral inflamasyonun ve beyin ödeminin diğer gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu deneysel hayvan çalışmasında serebral patofizyolojik durumlarda MMP-9'un arttığı ve mevcut kliniği daha fazla kötüleştirdiği sonucuna varılmıştır (Rosenberg, 2002).

Majör depresyon, şizofreni tanısı bulunan ve sağlıklı gönüllülerle birlikte yapılan başka bir çalışmada elektrokonvulsif tedavi (EKT) öncesi ve sonrası MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 74 hasta dahil edilmiştir. Hastaların EKT öncesi MMP-9 düzeylerinin sağlıklı gönüllülerle kıyaslanmasında anlamlı bir fark bulunamamışken, EKT sonrası hem majör depresyon tanısı bulunan hastalarda hem de şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (Shibasaki ve ark., 2016).

Onkolojik hastalıkların takibi ve tedavisinde de MMP-9 biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Shao ve ark., 2011’de yaptığı bir çalışmaya küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış 146 hasta dahil edilmiştir. Ameliyat sonrası serum MMP-9 düzeylerinin takibi ile hastalığın seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Sağkalım açısından yapılan değerlendirmede düşük serum MMP-9 düzeylerine sahip hastaların ameliyat sonrası sağkalımlarının (%91) yüksek MMP-9 düzeylerine sahip olan hastaların sağkalımlarına (%73) göre daha iyi olduğu görülmüştür. Sawaya ve ark., 1996’da yaptığı başka bir çalışmada ise malign beyin tümörü bulunan hastalarda serum MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Böylelikle MMP ailesindeki üyelerin biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Lahdendausta ve ark., 2018’deki akut koroner sendromu (AKS) tanısı nedeniyle takip ettiği hastalarda yaptığı çalışmada MMP-9 düzeylerinin AKS tanısında veya nüksünde prognostik değeri araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre hastalar AKS tanılı ve AKS öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. AKS tanısı bulunan gruptaki hastaların serum MMP-9 düzeyleri diğer gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. AKS tanılı hasta grubu da kendi aralarında akut miyokard enfarktüsü (AMI) tanısı bulunan ve unstabil anjina pektoralis (UAP) tanılı iki altgruplara ayrılmıştır. Alt grupların karşılaştırılmasında ise MMP-9 düzeylerinin AMI tanılı kişilerde daha fazla yüksek olduğu görülmüştür. AKS tanılı grubun tedavi sonrası takipleri sırasında iyileşme süreciyle paralel olarak MMP-9 düzeylerinin azaldığı görülmüştür. AKS sendrom tanılı ve takipli hastalarda MMP-9 düzeylerinin hastalık açısından prognostik öneminin olduğu belirtilmiştir.

Literatürde nörotrofik belirteçler ile intihar eylemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Ventrop ve ark., BOS’da bulunan

CD44 ligandı olan Hyaluronik asitin kan beyin bariyer geçirgenliğini artırması ve intihar girişiminde bulunan hastalarla ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışma intihar girişiminde bulunan 94 hasta ve herhangi fiziksel ve psikiyatrik hastalığı olmayan 45 sağlıklı gönüllü katılımcı ile oluşturulmuştur. Hyaluronik asit, MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre intihar girişiminde bulunan hastaların kontrol grubuna göre BOS içerisinde CD44, Hyaluronik asit ve MMP-9 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. MMP-9 düzeylerinin yüksek olmasının intihar etme eğilimi ile korelasyon gösterdiği fakat MMP-1 ve MMP-3 ile herhangi bir ilişkinin saptanmadığı vurgulanmıştır (Ventorp ve ark., 2016).

Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde kontrol grubuna göre MMP-9 düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (Sırasıyla 63.0 (1.8-233.1) ng/mL, 70.4 (23.5-226.7) ng/mL, $p=0.001$).

Matriks metalloproteinazların etkisinin incelendiği başka bir çalışma 20-64 yaş aralığında olan 48 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların tedaviye dirençli depresyonu ve güçlü intihar düşüncesinin olduğu ve yüksek MMP-9 düzeylerinin bulunduğu görülmüştür. Ketamin ve midazolam infüzyonları ile MMP-9 düzeylerinin düşürülmesi ve intihar düşüncesinin gerilemesi amaçlanılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre infüzyondan sonra yapılan intihar derecelendirme ölçekleri ile numerik puanlama yapılmıştır. Aynı zamanda hastalardan ketamin ve midazolam infüzyonundan önceki birinci gün ve infüzyondan sonraki dokuzuncu gün MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç MMP-9 düzeylerine kıyasla infüzyondan sonraki dokuzuncu günde MMP-9 düzeylerinin anlamlı fark oluşturmaya da azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada ketamin ve midazolam infüzyonlarının MMP-9 düzeyini azaltmış fakat intihar düşüncesiyle ilişkisi belirtilememiş olmasına rağmen, intihar düşüncesi bulunan

hastalarda MMP-9 düzeylerinin başlangıca göre yüksek olduğunu göstermiştir (Chen ve ark., 2023).

Literatürde bulunan başka bir çalışmada 18-65 yaş aralığında bipolar hastalık tanısı bulunan fakat tedavi ile iyileşmiş 25 hastadan oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %20'sinde daha önceden intihar girişimin olduğu rapor edilmiştir. Çalışma dahil edilen hastaların MMP-9 düzeyleri ortalama 9.09 ± 11.58 ng/ml olduğu görülmüştür. Bununla birlikte intihar girişimi bulunan hastaların (20.25 ± 169.49 ng/ml), bulunmayan hastalara (6.29 ± 8.24 ng/ml) göre daha yüksek düzeylerde MMP-9 düzeylerine sahip olduğu görülmüştür (Chandrasekaran ve ark., 2020).

Chen ve ark., 2023'teki ve Chandrasekaran ve ark., 2020'deki çalışmalara benzer biçimde çalışmamızdaki hasta grubunun kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde serum MMP-9 düzeylerine sahip olmasını desteklemektedir (Sırasıyla $70.4 (23.5-226.7)$ ng/mL, $63.0 (1.8-233.1)$ ng/mL, $p=0.001$).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki ve en önemlisi küçük hasta örneklemi ile yapılmış olmasıdır. Diğer önemli olabilecek sınırlılığı ise coğrafik açıdan tek bir bölgede ve sadece Türk ırkında yapılmış olması sayılabilir. Bir diğer sınırlılığı ise tek merkezli yapılmış olmasıdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre;

1. Öğrenci olan ve medeni hali bekar olan kişilerde intihara eğilimi artırmaktadır.
2. Yüksek doz ilaç ile intihar eden hastalarda en sık karşılaşılan neden ruhsal bozukluklardır ve intihar için en sık kullanılan ilaç antidepresanlardır.
3. MMP-9 enzim düzeyleri yüksek doz ilaç ile intihar eden kişilerde daha yüksek seviyelerde olmaktadır.
4. Medeni hali bekar olan kişilerde MMP-9 enzim düzeyleri daha yüksek olmaktadır.
5. Nöropsikiyatrik hastalığı bulunanlarda, son 6 ayda psikiyatriye başvuranlarda, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda ve daha önce intihar girişimi olanlarda MMP-9 enzim düzeyleri daha düşük bulunmaktadır.

Çalışmamızda MMP-9 enziminin psikiyatrik bozukluğu olmayan hastalara göre yüksek doz ilaç alımına bağlı intihar eden hastalarda yüksek olduğu ve bu konuda MMP-9 enzim düzeyinin intihar vakalarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar hipotezimizi desteklemiş olsa da intihar ve MMP-9 enzim düzeyleri arasındaki ilişkinin daha detaylı araştırılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abdullah A, Uysal C, Kaya MC, Bulut M, Güneş M, Karababa İF, Bez Y, Beşaltı S, Sır A., (2014). Acil ünitesine intihar girişimi nedeniyle başvuran olguların değerlendirilmesi: Şanlıurfa örneklemi. *Journal of Mood Disorders*, 4(3), 110-114.
- Akoz, A., Gur, S. T., Oral, E., Avsar, U. Z., & Emet, M., (2016). Can we predict agitation in patients with suicide attempts in the emergency department?. *African health sciences*, 16(3), 831–837.
- Albelwi FF, Teleb M, Abu-Serie MM, Moaty M, Alsubaie MS, Zakaria MA, El Kilany Y, Aouad MR, Hagar M, Rezki N., (2021). Halting tumor progression via novel non-hydroxamate triazole-based mannich bases MMP-2/9 inhibitors; design, microwave-assisted synthesis, and biological evaluation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10324.
- Ambrus L, Lindqvist D, Träskman-Bendz L, Westrin Å., (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity is associated with decreased brain-derived neurotrophic factor in female suicide attempters. *Nordic Journal of Psychiatry*, 70(8), 575-581.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ., (2002). Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Progress in Brain Research*, 136, 443-453.
- Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Ceverino A, Perez-Rodriguez MM, Navarro-Jimenez R, Lopez-Castroman J, Saiz-Ruiz J, de Leon J, Oquendo MA. (2010). Suicide attempts among women during low estradiol/low progesterone states. *Journal of Psychiatric Research*, 44(4), 209-214.

- Bachmann S. (2018). Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1425.
- Bai S, Fang L, Xie J, Bai H, Wang W, Chen JJ. (2021). Potential biomarkers for diagnosing major depressive disorder patients with suicidal ideation. *Journal of Inflammation Research*, 14, 495-503.
- Barkho BZ, Munoz AE, Li X, Li L, Cunningham LA, Zhao X. (2008). Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells*, 26(12), 3139-3149.
- Brown TE, Forquer MR, Harding JW, Wright JW, Sorg BA. (2008). Increase in matrix metalloproteinase-9 levels in the rat medial prefrontal cortex after cocaine reinstatement of conditioned place preference. *Synapse*, 62(12), 886-889.
- Bulut E, Küçüker H, Bulut N. (2012). İntiharın kısa tarihçesinden sebep ve yöntemlerine genel bir bakış. *Cumhuriyet Medical Journal*, 34(1), 128-137.
- Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. (2009). Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*, 158(3), 983-994.
- Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Buoli M, Clerici M. (2020). Biomarkers of suicidal behaviors: A comprehensive critical review. *Advances in Clinical Chemistry*, 96, 179-216.
- Chandrasekaran V, Subramanian K, Kattimani S, Nandheesha H, Sarkar S, Panchilaiya V. (2020). Relationship between Matrix Metalloproteinase-9 and lifetime history of suicidal behavior in remitted patients with bipolar i disorder: a cross-

- sectional pilot study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 42(2), 200-202.
- Chang CC, Tzeng NS, Kao YC, Yeh CB, Chang HA. (2017). The relationships of current suicidal ideation with inflammatory markers and heart rate variability in unmedicated patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 258, 449-456.
- Chen MH, Lin WC, Li CT, Wu HJ, Bai YM, Tsai SJ, Su TP, Tu PC. (2023). Effects of low-dose ketamine infusion on vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *Journal of Psychiatric Research*, 165, 91-95.
- Colino L, Herranz-Herrer J, Gil-Benito E, Ponte-Lopez T, Del Sol-Calderon P, Rodrigo-Yanguas M, Gil-Ligero M, Sánchez-López AJ, de Leon J, Blasco-Fontecilla H. (2018). Cannabinoid Receptors, Mental Pain and Suicidal Behavior: a Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, 20(3), 19.
- Coryell W, Schlessner M. (2001). The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *The American Journal of Psychiatry*, 158(5), 748-753.
- Cui C, Shurtleff D, Harris RA. (2014). Neuroimmune mechanisms of alcohol and drug addiction. *International Review of Neurobiology*, 118, 1-12.
- Cui N, Hu M, Khalil RA. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 147, 1-73.
- Çiftçi H, Kaya F, Bostancı N. (2020). Kars ilinde intihar ve intihar girişimlerinin üç yıllık değerlendirilmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 12, 255-267.
- De Wit AE, De Boer MK, Bosker FJ, van der Does AJW, Gooren LJG, Nolen WA, Penninx B, Schoevers RA, Giltay EJ. (2020). Associations of plasma

- androgens with suicidality among men and women: A 9-year longitudinal cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 269, 78-84.
- Dean B, Lam LQ, Scarr E, Duce JA. (2019). Cortical biometals: Changed levels in suicide and with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 243, 539-544.
- Dean B, Tsatsanis A, Lam LQ, Scarr E, Duce JA. (2020). Changes in cortical protein markers of iron transport with gender, major depressive disorder and suicide. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 21(2), 119-126.
- Diktaş Yerli G. (2023). Sosyolojik bir olgu olarak intihar ve Türkiye'deki boyutu. *International Journal of Eurasia Social Sciences*, 14(52), 664-686 .
- Dilsiz A, Dilsiz F. (1993). İntihar girişimlerinde belirtilen nedenler. *Kriz Dergisi*, 1(3), 124-128.
- Domenici E, Willé DR, Tozzi F, Prokopenko I, Miller S, McKeown A, Brittain C, Rujescu D, Giegling I, Turck CW, Holsboer F, Bullmore ET, Middleton L, Merlo-Pich E, Alexander RC, Muglia P.(2010). Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *Plos One*, 5(2), e9166.
- Eidan AJ, Al-Harmoosh RA, Al-Amarei HM. (2019). Estimation of IL-6, INF γ , and lipid profile in suicidal and nonsuicidal adults with major depressive disorder. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 39(3), 181-189.
- Farber ML. (1979). Suicide in France: some hypotheses. *Suicide and Life Threatening Behavior*, 9(3), 154-162.
- Farberow NL, Shneidman ES. (1961). The cry for help. McGraw-Hill, 167-181, New York.
- Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, Musacchio KM, Jaroszewski AC, Chang BP, Nock MK. (2017). Risk factors for suicidal

thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychological Bulletin*, 143(2), 187-232.

Ganança L, Galfalvy HC, Cisneros-Trujillo S, Basseda Z, Cooper TB, Ren X, Figueira ML, Oquendo MA, Mann JJ, Sublette ME. (2021). Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 134, 192-199.

Ganguly K, Rejmak E, Mikosz M, Nikolaev E, Knapska E, Kaczmarek L. (2013). Matrix metalloproteinase (MMP) 9 transcription in mouse brain induced by fear learning. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(29), 20978-20991.

Gibbs HM, Davis L, Han X, Clothier J, Eads LA, Cáceda R. (2016). Association between C-reactive protein and suicidal behavior in an adult inpatient population. *Journal of Psychiatric Research*, 79, 28-33.

Giurgiuca A, Schipor S, Caragheorgheopol A, Crasan A, Postolache E, Tudose C, Prelipceanu D, Cozman D. (2016). Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar i disorder. *Acta Endocrinologica*, 12(3), 275-281.

Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, Zhang H, Estes A, Brune CW, Bradfield JP, Imielinski M, Frackelton EC, Reichert J, Crawford EL, Munson J, Sleiman PM, Chiavacci R, Annaiah K, Thomas K, Hou C, Glaberson W, Flory J, Otieno F, Garris M, Soorya L, Klei L, Piven J, Meyer KJ, Anagnostou E, Sakurai T, Game RM, Rudd DS, Zurawiecki D, McDougale CJ, Davis LK, Miller J, Posey DJ, Michaels S, Klevzon A, Silverman JM, Bernier R, Levy SE, Schultz RT, Dawson G, Owley T, McMahon WM, Wassink TH, Sweeney JA, Nurnberger JI, Coon H, Sutcliffe JS, Minshew NJ, Grant SF, Bucan M, Cook EH, Buxbaum JD, Devlin B, Schellenberg GD,

- Hakonarson H. (2009). Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*, 459(7246), 569-573.
- Gorwood P. (2001). Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence. *European Psychiatry*, 16(7), 410-417.
- Gramegna P, Latronico T, Branà MT, Di Bari G, Mengoni F, Belvisi V, Mascellino MT, Lichtner M, Vullo V, Mastroianni CM, Liuzzi GM. (2011). In vitro downregulation of matrix metalloproteinase-9 in rat glial cells by CCR5 antagonist maraviroc: therapeutic implication for HIV brain infection. *Plos One*, 6(12), e28499.
- Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. (2017). Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disorders*, 19(3), 176-183.
- Guintivano J, Brown T, Newcomer A, Jones M, Cox O, Maher BS, Eaton WW, Payne JL, Wilcox HC, Kaminsky ZA. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *The American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1287-1296.
- Han H, He X, Tang J, Liu W, Liu K, Zhang J, Wang X, Xu Y, Chen X.(2011). The C(-1562)T polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene is associated with schizophrenia in China. *Psychiatry Research*, 190(1), 163-164.
- Helbecque N, Hermant X, Cottel D, Amouyel P. (2003). The role of matrix metalloproteinase-9 in dementia. *Neuroscience Letters*, 350(3), 181-183.
- Herranz-Herrer J, Gil-Benito E, Ponte-López T, Ortega-Gutiérrez S, Macicior J, Rosado-García S, Sánchez-López AJ, (2020). Blasco-Fontecilla H. Serum

- endocannabinoid levels in suicide attempters: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 40, 52-60.
- Hoertel N, Cipel H, Blanco C, Oquendo MA, Ellul P, Leaune E, Limosin F, Peyre H, Costemale-Lacoste JF. (2021). Cerebrospinal fluid levels of monoamines among suicide attempters: A systematic review and random-effects meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 224-235.
- Iulita MF, Do Carmo S, Ower AK, Fortress AM, Flores Aguilar L, Hanna M, Wisniewski T, Granholm AC, Buhusi M, Busciglio J, Cuello AC. (2014). Nerve growth factor metabolic dysfunction in Down's syndrome brains. *Brain*, 137(3), 860-872.
- Janusz A, Milek J, Perycz M, Pacini L, Bagni C, Kaczmarek L, Dziembowska M. (2013). The Fragile X mental retardation protein regulates matrix metalloproteinase 9 mRNA at synapses. *The Journal of Neuroscience*, 33(46), 18234-18241.
- Johnston JN, Campbell D, Caruncho HJ, Henter ID, Ballard ED, Zarate CA. (2022). Suicide biomarkers to predict risk, classify diagnostic subtypes, and identify novel therapeutic targets: 5 years of promising research. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 197-214.
- Kartal E, Demir U, Hekimoglu Y, Keskin S, Asirdizer M. (2022). Suicides in Turkey: 25-year trend (1995-2019). *Journal of Forensic Sciences*, 67(5), 1858-1866.
- Keaton SA, Madaj ZB, Heilman P, Smart L, Grit J, Gibbons R, Postolache TT, Roaten K, Achtyes ED, Brundin L. (2019). An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *Journal of Affective Disorders*, 247, 57-65.
- Khan MS, Wu GWY, Reus VI, Hough CM, Lindqvist D, Westrin Å, Nier BM, Wolkowitz OM, Mellon SH. (2019). Low serum brain-derived neurotrophic factor is

- associated with suicidal ideation in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 273, 108-113.
- Knowles EEM, Curran JE, Göring HHH, Mathias SR, Mollon J, Rodrigue A, Olvera RL, Leandro A, Duggirala R, Almasy L, Blangero J, Glahn DC. (2019). Family-based analyses reveal novel genetic overlap between cytokine interleukin-8 and risk for suicide attempt. *Brain Behavior and Immunity*, 80, 292-299.
- Kołodziej-Sarzyńska M, Majewska M, Juchnowicz D, Karakuła-Juchnowicz H. (2019). Risk factors of suicide with reference to the theory of social integration by Émile Durkheim. *Psychiatria Polska*, 53(4), 865-881.
- Kovatsi L, Batzios S, Nikolaou K, Fragou D, Njau S, Tsatsakis A, Karakiulakis G, (2013). Papakonstantinou E. Alterations in serum MMP and TIMP concentrations following chronic heroin abuse. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23(5), 377-381.
- Köhler-Forsberg O, Buttenschøn HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Souery D, Farmer A, Rietschel M, McGuffin P, Aitchison KJ, Uher R, Mors O. (2017). Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behavior and Immunity*, 62, 344-350.
- Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, Tervahartiala T, Sorsa T, Pesonen E, Pussinen PJ. (2018). Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 11(3), 210-220.
- Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. (2018). Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 48-58.

- Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, Leib SL. (2001). Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Research*, 36(2-3), 249-257.
- Lin L, Fu XY, Zhou XF, Liu D, Bobrovskaya L, Zhou L. (2021). Analysis of blood mature BDNF and proBDNF in mood disorders with specific ELISA assays. *Journal of Psychiatric Research*, 133, 166-173.
- Lorenzl S, Calingasan N, Yang L, Albers DS, Shugama S, Gregorio J, Krell HW, Chirichigno J, Joh T, Beal MF. (2004). Matrix metalloproteinase-9 is elevated in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuromolecular Medicine*, 5(2), 119-132.
- Lüthi A, Lüscher C. (2014). Pathological circuit function underlying addiction and anxiety disorders. *Nature Neuroscience*, 17(12), 1635-1643.
- Mann JJ. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Neuroscience*, 4(10), 819-828.
- Melhem NM, Munroe S, Marsland A, Gray K, Brent D, Porta G, Douaihy A, Laudenslager ML, DePietro F, Diler R, Driscoll H, Gopalan P. (2017). Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 284-294.
- Messaoud A, Mensi R, Douki W, Neffati F, Najjar MF, Gobbi G, Valtorta F, Gaha L, Comai S. (2019). Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(9), 703-711.
- Messaoud A, Mensi R, Mrad A, Mhalla A, Azizi I, Amemou B, Trabelsi I, Grissa MH, Salem NH, Chadly A, Douki W, Najjar MF, Gaha L. (2017). Is low total

cholesterol levels associated with suicide attempt in depressive patients?

Annals of General Psychiatry, 16, 20,

Miller JP, Holcomb J, Al-Ramahi I, de Haro M, Gafni J, Zhang N, Kim E, Sanhueza M, Torcassi C, Kwak S, Botas J, Hughes RE, Ellerby LM. (2010). Matrix metalloproteinases are modifiers of huntingtin proteolysis and toxicity in Huntington's disease. *Neuron*, 67(2), 199-212.

Mizoguchi H, Yamada K, Niwa M, Mouri A, Mizuno T, Noda Y, Nitta A, Itohara S, Banno Y, Nabeshima T. (2007). Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9-deficient mice. *Journal of Neurochemistry*, 100(6), 1579-1588.

Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, Balcerzyk M, Okulski P, Dzwonek J, Costa RM, Silva AJ, Kaczmarek L, Huntley GW. (2006). Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *The Journal of Neuroscience*, 26(7), 1923-1934.

Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, Bruffaerts R, Chiu WT, de Girolamo G, Gluzman S, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Karam E, Kessler RC, Lepine JP, Levinson D, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Williams D. (2008). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British Journal of Psychiatry*, 192(2), 98-105.

Özcan B, Şenkaya S, Özdin Y, Ayşegül D. (2018). Türkiye'deki intihar vakalarının çeşitli kriterlere göre istatistiksel olarak incelenmesi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 18(40), 11-34.

- Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R, Ahadi R, Joghataei MT. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(6), 1671-1692.
- Reinhard SM, Razak K, Ethell IM. (2015). A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 280.
- Riboldi G, Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Bresolin N, Comi GP, Corti S. (2011) ALS genetic modifiers that increase survival of SOD1 mice and are suitable for therapeutic development. *Progress in Neurobiology*, 95(2), 133-148.
- Rosenberg GA. (2002). Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*, 39(3), 279-291.
- Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA. (2010). Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1674-1683.
- Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. (2009). Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. *Neuromolecular Medicine*, 11(2), 128-132.
- Sawaya RE, Yamamoto M, Gokaslan ZL, Wang SW, Mohanam S, Fuller GN, McCutcheon IE, Stetler-Stevenson WG, Nicolson GL, Rao JS. (1996). Expression and localization of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) in human malignant gliomas in vivo. *Clinical and Experimental Metastasis*, 14(1), 35-42.
- Shao W, Wang W, Xiong XG, Cao C, Yan TD, Chen G, Chen H, Yin W, Liu J, Gu Y, Mo M, He J. (2011). Prognostic impact of MMP-2 and MMP-9 expression in

- pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 104(7), 841-846.
- Sher L, Bierer LM, Flory J, Hill MN, Makotkine I, Yehuda R. (2020). Endogenous cannabinoid levels and suicidality in combat veterans. *Psychiatry Research*, 287, 112495.
- Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Yamawaki S. (2016). Altered Serum Levels of Matrix Metalloproteinase-2, -9 in Response to Electroconvulsive Therapy for Mood Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9), 19.
- Shinko Y, Otsuka I, Okazaki S, Horai T, Boku S, Takahashi M, Ueno Y, Sora I, Hishimoto A. (2020). Chemokine alterations in the postmortem brains of suicide completers. *Journal of Psychiatric Research*, 120, 29-33.
- Sillanauke P, Kalela A, Seppä K, Höyhty M, Nikkari ST. (2002). Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of alcohol abusers. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(4), 225-229.
- Stanley B, Michel CA, Galfalvy HC, Keilp JG, Rizk MM, Richardson-Vejlgaard R, Oquendo MA, Mann JJ. (2019). Suicidal subtypes, stress responsivity and impulsive aggression. *Psychiatry Research*, 280, 112486.
- Stawarski M, Stefaniuk M, Włodarczyk J. (2014). Matrix metalloproteinase-9 involvement in the structural plasticity of dendritic spines. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8, 68.
- Sulik A, Chyczewski L. (2008). Immunohistochemical analysis of MMP-9, MMP-2 and TIMP-1, TIMP-2 expression in the central nervous system following infection with viral and bacterial meningitis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 46(4), 437-442.

- Tomson K, Meren  kk L, Loit HM, M  estu J, Harro J. (2011). The relationship between serotonin transporter gene promoter polymorphism and serum lipid levels at young age in a longitudinal population-representative study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(8), 1857-1862.
- Turecki G, Brent DA. (2016). Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*, 387(10024), 1227-1239.
- T  rkiye İstatistik Kurumu. T  rkiyede intihar sayısı ve kaba intihar hızı. <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=intihar&dil=1>. (17.11.2023)
- Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Galfalvy H, Dwork AJ, Mann JJ, Arango V. (2018). Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Translational Psychiatry*, 8(1), 279.
- Valach L, Michel K, Young RA. (2016). Suicide as a distorted goal-directed process: wanting to die, killing, and being killed. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(11), 812-819.
- Van Heeringen C, Jannes C, Van Remoortel J. (1991). Characteristics of violent attempted suicides and implications for after-care. *The European Journal of Psychiatry*, 5, 152-160.
- Van Heeringen K, Mann JJ. (2014). The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*, 1(1), 63-72.
- Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA, Joiner TE, Jr. (2010). The interpersonal theory of suicide. *Psychological Review*, 117(2), 575-600.
- Vandooren J, Van Damme J, Opdenakker G. (2014). On the structure and functions of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 in neuroinflammation. *Progress in Brain Research*, 214, 193-206.

- Ventorp F, Barzilay R, Erhardt S, Samuelsson M, Träskman-Bendz L, Janelidze S, Weizman A, Offen D, Brundin L. (2016). The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood-brain barrier permeability. *Journal of Affective Disorders*, 193, 349-354.
- Vijayakumar L. (2004). Suicide prevention: the urgent need in developing countries. *World Psychiatry*, 3(3), 158-159.
- World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643> (17.11.2023).
- Wright JW, Masino AJ, Reichert JR, Turner GD, Meighan SE, Meighan PC, Harding JW. (2003). Ethanol-induced impairment of spatial memory and brain matrix metalloproteinases. *Brain Research*, 963(1-2), 252-261.
- Yang Y, Rosenberg GA. (2015). Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke. *Brain Research*, 1623, 30-38.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU ¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Firdevs ELVEREN	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Analitik Kimya	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%3	% 15
II. Genel Bilgiler	%9	% 35
III. Materyal ve Metod	%19	% 35
IV. Bulgular	%5	% 15
V. Tartışma	%2	% 20
Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.		

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÖL GÜR
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Acil Servise Başvuran Yüksek Doz İlaç Alımına Bağlı İntihar Vakalarında MMP-9 Enziminin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 2 Karar No: 39	Tarih:24.02.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKET FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA HASTANESİ ACİL SERVİSE GELEN İLAÇLA İNTİHAR GİRİŞİMLERİ KAYIT FORMU						
Ad-Soyad:		Dosya No:		Tarih:		
Cinsiyet:	Erkek ☐ Kadın ☐	İntihara Girişim Saati:		Acile Geliş Saati:		
Adres:	İL Köy ☐ İlçe ☐ Merkez ☐					
Telefon:		Yaş:		Medeni Hal:	Evli ☐ Bekar ☐ Dul ☐ Nişanlı ☐ Ayrı yaşıyor ☐	
Eğitim Durumu	Okur yazar ☐ İlkokul-ortaokul ☐ Lisansüstü ☐ Okur yazar değil ☐ Lise ☐ Bilinmiyor ☐ Üniversite ☐					
İş Durumu	Çalışıyor ☐ Öğrenci ☐ Çalışmıyor ☐ Bilinmiyor ☐ Ev hanımı ☐					
Meslek						
Aldığı ilaç						
Kronik Hastalık	Var ☐ Yok ☐					
Psikiyatrik Tanı	Kendisinde Var ☐ Yok ☐		Ailesinde Var ☐ Yok ☐			
Son 6 ay içerisinde psikiyatri polikliniğine başvuru	Var ☐ Yok ☐					
Önceden İntihar girişimi	Kendisinde Var ☐ Yok ☐		Ailesinde Var ☐ Yok ☐			
Görülen İntihar Nedeni	Ekonomik ☐ Aile ☐ Ebeveyn çatışması ☐ Taciz ☐ Karşı cinsle sorunlar ☐ İş ☐ Evlilik ☐ Gelişim dönemi sorunları ☐ Aile içi şiddet ☐ Ölüm/kayıp ☐ İletişim sorunları ☐ Cinsel sorunlar ☐ Evsiz kalma ☐ Hastalık ☐ Sınav kaygısı ☐ Çocuklar ☐ Yalnızlık ☐ Tecavüz ☐ Okul ☐ Alkol/madde bağımlılığı ☐ Ruhsal hastalık ☐					
Acilde Psikiyatri Konsültasyonu	Evet ☐ Hayır ☐					
Prognoz	Taburcu ☐ Exitus ☐ Yatışı kabul etmedi ☐ Sevk ☐					