

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SUİSİD AMAÇLI VE SUİSİD DIŞI KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI
OLAN ERGENLERDE PERİFERİK DOLAŐIMDA PPN, NOTUM VE SK
DÜZEYLERİ

DR. ELİF NUR YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2026

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SUİSİD AMAÇLI VE SUİSİD DIŞI KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI
OLAN ERGENLERDE PERİFERİK DOLAŐIMDA PPN, NOTUM VE SK
DÜZEYLERİ

DR. ELİF NUR YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŐMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ HURŞİT FERAHKAJA

KONYA, 2026

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde katkı sağlayan, danışmanım olarak uzmanlık eğitimim süresince yardımını, tecrübelerini ve zamanını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hurşit Ferahkaya'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Ömer Faruk Akça'ya, Prof.Dr.Ayhan Bilgiç'e, Doç.Dr.Necati Uzun'a, Dr.Öğr.Üyesi Fatma Coşkun'a;

Erişkin Psikiyatri rotasyonum sürecinde birlikte çalıştığım, aktardıkları bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra, bizlere karşı anlayışlı tavırları ve verdikleri değerle kalbimde ayrı yer edinen değerli hocalarım Prof. Dr.Adem Aydın ve Prof.Dr.Mehmet Ak'a;

Çocuk Nöroloji rotasyonum sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan, değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Sami Güven'e ve Prof.Dr.Hüseyin Çaksen'e;

Tezimin araştırma sürecinde ve biyokimya aşamalarında yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen kıymetli hocam Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Kılıç'a;

Asistanlık sürecimin en başından beri desteklerini her zaman hissettiğim, birlikte geçirdiğimiz her vaktin anısı bende çok değerli olan kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Zeynep Nur Dedeoğlu, Uzm. Dr. Seçil Kultaş, Uzm. Dr. Melek Bozdoğan Kılıç'a; özellikle son zamanlarımı güzel geçirmemde büyük katkısı olan, zorlandığımda desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Büşra Büyükkateş Çelebi ve bana tez yoldaşlığı yapan arkadaşım Dr. Adem Türk'e ;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personelimize;

Tez çalışmama katılan bütün gençlere ve ailelerine;

Küçüklüğümde beri en yakın arkadaşım, her anımda en büyük destekçim ve benim için her zaman en özeli ve en kıymetlisi olan canım kuzenim Esmaya;

Lise yıllarımdan beri hem en mutlu hem en kötü günlerimde hep yanımda olan, bakış açısına ve kişiliğine hayran kaldığım ve örnek aldığım kıymetli arkadaşım Elif'e;

Beni bugünlere getiren, büyüten, emek veren, her şeyden önce iyi bir insan sonrasında iyi bir hekim olmam için çabalayan, bu zamana kadar hayatımın her anında yanımda olan, benden yardım ve desteklerini hiçbir konuda esirgemeyen, hala kendilerini geliştirme azim ve motivasyonlarını ama her şeyden önemlisi insanlıklarını örnek aldığım sevgili annem Dr.Şenay Demir ve sevgili babam Uzm.Dr.Fethi Demir'e; Onların ablası olmaktan mutluluk duyduğum, birbirimize güç kattığımız, dertleştiğimiz, güldüğümüz canım kardeşlerim Mehmet Fatih ve Mehlika'ya;

Desteğini ve sevgisini her zaman en yakınımda hissettiğim, çalışma hayatım ve tez süreci boyunca da tüm sabrı ve anlayışı ile hep yanımda olan sevgili hayat arkadaşım, canım eşim Ali'ye;

Hayatımıza anlam ve neşe katan, bana yeni bir kimlik kazandıran, bu yolculukta onunla beraber büyüyip olgunlaştığım, içten sevgisini hiçbir şeye değişmeyeceğim, kalbimin orta yerini kaplayan ve yoğun günlerimin geçmesini dört gözle ve büyük bir sabırla bekleyen biricik kızım Neva'ma;

Tüm kalbimle ve içtenliğimle teşekkür ederim.

Şubat 2026

Dr. Elif Nur Yaşar

ÖZET

SUISİD AMAÇLI VE SUISİD DIŞI KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI OLAN ERGENLERDE PERİFERİK DOLAŐIMDA PPN, NOTUM VE SK DÜZEYLERİ

DR. ELİF NUR YAŞAR, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2026

Amaç: İntihar girişimi ve kendine zarar verme davranışının ergenlik döneminde sıklığının arttığı ve bu davranışların önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. İntihar ve kendine zarar verme davranışlarının nörobiyolojisini inceleyen çalışmalar son yıllarda artış göstermiş olmakla birlikte, bu alandaki veriler halen sınırlıdır. Birbirine sıklıkla eşlik eden bu davranışların altında yatan ortak biyolojik mekanizmaların anlaşılabilmesi için tanıya değil davranışa odaklanan transdiagnostik yaklaşımların önemi artmaktadır. Bu çalışmada intihar girişimi ve intihar dışı kendine zarar verme davranışı olan ergenler ile sağlıklı kontrollerin periferik dolaşımında Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde görev alan PPN (Porcupine), Notum ve SK (Dkk-1) düzeyleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu moleküllerin düzeyleri ile söz konusu davranışların sıklığı, algılanan stres seviyesi ve çocukluk çağı travma maruziyetinin boyutu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine ayaktan başvuran, DSM-5-TR tanı kriterlerine göre kendine zarar verme davranış bozukluğu tanısı alan 12-18 yaş arası 40 olgu, DSM-5-TR tanı kriterlerine göre intihar davranışı bozukluğu tanısı alan, 12-18 yaş arası 41 olgu ile genel pediatri polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, herhangi bir fiziksel veya psikiyatrik hastalığı bulunmayan 40 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara sertifikalı araştırmacı tarafından Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması uygulanmıştır. Hasta gruplarındaki psikiyatrik tanılar bu görüşme aracılığıyla belirlenirken, kontrol grubunda psikopatoloji varlığı dışlanmıştır. Ardından araştırmacı tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubundaki katılımcılar, Çocuk Anksiyete Depresyon Ölçeği Çocuk Formu Yenilenmiş Versiyonu, Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri, Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği, Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği, İntihar Olasılığı Ölçeği; ebeveynleri ise Turgay DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde

Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeğini doldurmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan serum Porcupine, Notum ve Dkk-1 düzeylerinin çalışılması amacı ile antekubital venden 5 ml venöz kan örnekleri alınmış ve serum örnekleri -80 derecede saklanmıştır. Moleküllerin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda intihar girişimi olan ve kendine zarar verme davranışı olan ergenlerden oluşan her iki grupta da serum Porcupine ve Notum seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olup serum Dkk-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Porcupine, Notum ve Dkk-1 düzeyleri kendine zarar verme davranışı olan ergenler ile intihar girişimi olan ergenler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca moleküllerin düzeyi ile söz konusu davranışların sıklığı ve ölçek toplam ve alt grup skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada intihar girişimi ve kendine zarar verme davranışı olan ergenlerde Porcupine ve Notum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunması, bu davranışların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalardan birinin Wnt sinyal yolağıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Moleküler düzeyde saptanan bu değişikliklerin eşlik eden psikiyatrik belirtilerin şiddeti ile ilişkili olmaması, söz konusu parametrelerin anlamlı semptom şiddetinden ziyade kendine zarar verme ve intihar davranışlarıyla ilişkili daha stabil ve transdiagnostik biyolojik özellikleri yansıtıyor olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ergen, intihar davranışı, intihar dışı kendine zarar verme davranışı, kendine zarar verme, notum, porcupine, wnt sinyal yolağı, transdiagnostik

ABSTRACT

PPN, NOTUM, AND SK LEVELS IN THE PERIPHERAL CIRCULATION OF ADOLESCENTS WITH SUICIDAL AND NON-SUICIDAL SELF-INJURY BEHAVIOR

ELIF NUR YAŞAR, DISSERTATION, KONYA 2026

Objective: Suicide attempts and non-suicidal self harm behaviors are recognized as significant public health issues, and their prevalence increases during adolescence. Research investigating the neurobiology of suicide and self-harm behaviors has recently begun to increase, however our knowledge in this area is still limited. Transdiagnostic approaches that focus on behavior rather than diagnosis are becoming increasingly important for understanding the common biological mechanisms underlying these behaviors. This study aimed to compare the levels of PPN (Porcupine), Notum, and SK (Dkk-1), which are involved in the regulation of the Wnt signaling pathway in the peripheral circulation of adolescents who attempted suicide, adolescents who engaged in non-suicidal self-harm behaviors, and a healthy control group. Furthermore, the aim was to evaluate the relationship between the levels of these molecules and the frequency of the mentioned behaviors, perceived stress levels, and the extent of childhood trauma exposure.

Method: The study sample consisted of forty adolescents aged 12-18 years with non-suicidal self-injury and forty-one adolescents aged 12-18 years with suicidal behavior disorder, all of whom presented to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic and were diagnosed according to DSM-5-TR criteria, as well as forty healthy controls aged 12-18 years recruited from a general pediatrics outpatient clinic with no history of physical or psychiatric disorders. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5-TR was administered by the certified researcher to all cases included in the study. Psychiatric diagnoses in the patient groups were determined through this interview, while the presence of psychopathology was excluded in the control group. Subsequently, the researcher completed the sociodemographic data form. Participants in the patient group completed the Revised Children's Anxiety and Depression Scale, Inventory of Statements About Self injury, Childhood Trauma Questionnaire, Perceived Stress Scale, and the Suicide Probability Scale. Parents completed the Turgay DSM-IV-Based Screening and Rating Scale for Behavioral Disorders in Children and Adolescents, a scale designed to determine the severity of ADHD and accompanying disruptive behavior disorders.

Five milliliters of venous blood samples were collected from the antecubital vein of participants in the patient and control groups to study serum levels of Porcupine, Notum, and Dkk-1. Serum samples were stored at -80 degrees Celsius. Molecular levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Results: In our study, serum Porcupine and Notum levels were found to be significantly higher in both groups of adolescents with suicide attempts and non-suicidal self injury behavior compared to the control group, while no significant difference was found between the groups in terms of serum Dkk-1 levels. Porcupine, Notum, and Dkk-1 levels did not show significant differences between adolescents with self-harming behavior and adolescents who had attempted suicide. Furthermore, no significant relationship was found between the molecular level and the frequency of the behaviors in question, the total scale scores, and the subgroup scores.

Conclusion: In this study, the higher levels of Porcupine and Notum found in adolescents with suicide attempts and self-harming behavior compared to the healthy control group suggest that one of the underlying neurobiological mechanisms of these behaviors may be related to the Wnt signaling pathway. The fact that these molecular-level alterations were not associated with the severity of accompanying psychiatric symptoms suggests that these parameters may reflect more stable and transdiagnostic biological features related to self-harm and suicidal behavior rather than the severity of current symptoms.

Key Words: Adolescents, Non-suicidal self injury, Self harming behavior, Suicidal behavior, Notum, Porcupine, Transdiagnostic approach, Wnt signaling pathway

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| TABLolar..... | x |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 6 |
| 2.1. KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI (KZVD)..... | 6 |
| 2.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri | 6 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri..... | 8 |
| 2.1.3.1. Psikodinamik Faktörler | 8 |
| 2.1.3.2. Psikososyal Faktörler | 10 |
| 2.1.3.2.1.Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları..... | 10 |
| 2.1.3.2.2.Ailesel ve arkadaşlık ile ilişkili faktörler..... | 11 |
| 2.1.3.2.3.Bireysel psikolojik faktörler..... | 12 |
| 2.1.3.2.4.Psikiyatrik bozukluklar | 12 |
| 2.1.3.3. Genetik Faktörler | 13 |
| 2.1.3.4. Nöroanatomik Faktörler..... | 14 |
| 2.1.3.5. Nörobiyolojik Faktörler | 15 |
| 2.2. İNTİHAR DAVRANIŞI..... | 17 |
| 2.2.1. Tanımlamalar-Tanı Kriterleri | 17 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji..... | 18 |
| 2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri..... | 19 |
| 2.2.3.1. Psikodinamik Faktörler | 19 |
| 2.2.3.2. Psikososyal Faktörler | 19 |
| 2.2.3.2.1.Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları..... | 19 |
| 2.2.3.2.2.Ailesel ve arkadaşlık ile ilişkili faktörler..... | 20 |
| 2.2.3.2.3.Okul-çevre-toplumla ilişkili faktörler..... | 21 |
| 2.2.3.2.4.Bireysel psikolojik faktörler..... | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.3.2.5. Psikiyatrik bozukluklar | 21 |
| 2.2.3.3. Genetik Faktörler | 22 |
| 2.2.3.4. Nöroanatomik Faktörler | 23 |
| 2.2.3.5. Nörobiyolojik Faktörler | 24 |
| 2.3. WNT SİNYAL YOLAĞI..... | 26 |
| 2.3.1. SK (DKK-1)..... | 27 |
| 2.3.2. NOTUM..... | 28 |
| 2.3.3. PPN (PORCUPINE)..... | 29 |
| 3. YÖNTEM VE ARAÇLAR..... | 31 |
| 3.1. ÖRNEKLEM..... | 31 |
| 3.2. YÖNTEM..... | 33 |
| 3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI..... | 33 |
| 3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu..... | 33 |
| 3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)..... | 34 |
| 3.3.3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)..... | 34 |
| 3.3.4. Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri (ISAS)..... | 34 |
| 3.3.5. Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ)..... | 35 |
| 3.3.6. Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)..... | 35 |
| 3.3.7. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)..... | 35 |
| 3.3.8. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-4'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği | 36 |
| 3.4. UYGULAMA | 36 |
| 3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER..... | 37 |
| 3.6. ETİK..... | 38 |
| 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 38 |
| 4. BULGULAR..... | 39 |
| 5. TARTIŞMA..... | 52 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 62 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 63 |

TABLolar VE ŐEKİLLER

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2. Ebeveynlerin Sosyodemografik Verileri

Tablo 3. Katılımcıların psikiyatrik tanıları ve ilaç kullanımı

Tablo 4. Ergenlerin İntihar Girişim Özellikleri

Tablo 5. Ergenlerin KZVD Özellikleri

Tablo 6. Katılımcıların Ölçek Puanları ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin 3 Grup Arasında Karşılaştırılması

Tablo 8. Parametrelerin ANCOVA ve Post Hoc analiz sonuçları

Tablo 9. Yeniden gruplama sonrası parametrelerin serum düzeyleri ve analiz sonuçları

Tablo 10. Yeniden gruplama sonucu parametrelerin ANCOVA ve Post-Hoc Analizi

Tablo 11. Birleşik Hasta Grubu ve sağlıklı kontrollerin serum parametre düzeyleri ve analiz sonuçları

Tablo 12. İntihar Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

Tablo 13. KZVD Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

Tablo 14. Birleşik Hasta Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

Şekil 1. Dkk-1, Notum ve Porcupine serum düzeylerinin Grup 1 (intihar girişimi), Grup 2 (KZVD) ve Grup 3 (sağlıklı kontrol)'de gösterimi

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-----------------|---|
| ELISA | Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay |
| KZVD | Kendine Zarar Verme Davranışı |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| 5HIAA | 5 Hidroksi İndol Asetik Asit |
| BDNF | Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör |
| PSD | Post Stroke Depresyon |
| ER | Endoplazmik Retikulum |
| 5-HTTLPR | Serotonin taşıyıcısını kodlayan gen |
| MAO | Monoaminooksidaz |
| COMT | Katekol-O-Metiltransferaz |
| GNB3 | G Protein Beta 3 |
| GWAS | Genom Çapında Asosiyasyon Çalışmaları |
| TNF-a | Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| DSM | Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı |
| ICD | Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması |
| ACC | Anterior Singulat Korteks |
| OFC | Orbitofrontal Korteks |
| HPA | Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |
| TPH | Triptofan Hidroksilaz |
| TH | Tirozin Hidroksilaz |
| TRK | Tirozin Kinaz |
| SERT | Serotonin Taşıyıcı |
| VMPFC | Ventromedial Prefrontal Korteks |
| DLPFC | Dorsolateral Prefrontal Korteks |
| GABA | Gama Amino-Bütirik Asit |
| AC | Adenil Siklaz |
| PI | Fosfoinositid |
| MAP | Mitojenle Aktive olan Protein |
| FZD | Frizzled |
| SVZ | Subventriküler Zon |
| SGZ | Subgranüler Zon |

| | |
|------------------|---|
| GSK3b | Glikojen Sentetaz Kinaz 3-B |
| FZD | Frizzled |
| SFRP-3 | Frizzled İle İlişkili Protein3 |
| DKK-1 | Dickkopf Related Protein-1 |
| EKT | Elektrokonvulsif Tedavi |
| V-SVZ | Ventriküler-Subventriküler Bölge |
| mRNA | Haberci RNA |
| CDŞG-ŞY-T | Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu |
| KZVD | Kendine Zarar Verme Davranışı |
| DEHB | Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu |
| ÇADÖ-Y | Çocuklarda Anksiyete Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş |
| ISAS | Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri |
| ÇÖYÖ | Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği |
| ASÖ | Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği |
| İÖÖ | İntihar Olasılığı Ölçeği |
| MBOAT | Membrana Bağlı O-Açıl Transferaz |
| PPN | Porcupine |
| PORCN | Protein-Serine O-Palmitoleoyltransferase Porcupine |
| BH-FDR | Benjamini-Hochberg |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kendine zarar verme davranışı (KZVD), kişinin kendini öldürme niyeti olmaksızın bedenine kasten zarar vermesi olarak tanımlanmaktadır (Brown & Plener, 2017). İntihar davranışı ise; intihar düşüncesi, planı, girişimi ve tamamlanmış intiharı kapsayan bir terimdir (Pandey, 2013). Bedene zarar vermenin ortak eylem olduğu bu iki durumu birbirinden ayıran temel faktör ölüm niyeti olsa da bazen bu niyet belirsiz olabilmektedir. KZVD ve intihar girişimi olan bireylerden bazıları ölüm isteği karşısında ambivalan durumlar tariflemişlerdir (Wagner vd., 2002). Bu iki eylem arasında başka farklılıklar da tanımlanmaktadır; intihar girişimi genelde ölümle ilgili düşünceler ve ölme isteğiyle ilişkiliyken KZVD'nin farklı işlevleri bulunmaktadır. Bunlar; duygu regülasyonunu sağlama, disosiyatif durumdan kurtulma, intihar etme dürtüsünü baskılama, kendini cezalandırma, heyecan arama, başkasından yardım talep etme veya başkasını manipüle etme olabilmektedir (Klonsky, 2007). Yapılan araştırmalarda KZVD'nin altında en sık yatan motivasyonun duygu regülasyonunu sağlama olduğu ortaya çıkmıştır (Nock & Prinstein, 2004). Ayrıca intihar girişimleri daha az sıklıkta yapılan, tek yöntemin denendiği ve daha ölümcül olan yaralanmaların olduğu eylemler iken; KZVD sık aralıklarla yapılan, kronikleşmiş, birden fazla yöntemin denendiği ölümcül olmayan yaralanmaların olduğu durumlardır (Wagner vd., 2002). KZVD ve intihar girişimi arasındaki bu farklılıklara rağmen hem yetişkin hem de ergen grubun önemli bir kısmında her iki davranışın da olduğu bilinmektedir. Ayrıca KZVD intihar davranışı açısından önemli bir öngörücü faktördür. Yapılan araştırmalara göre her iki davranışı da sergileyen ergenlerde yalnızca birini sergileyenlere göre symptom ciddiyetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Andover vd., 2012).

Ergenlik döneminin intihar ve intihar niyeti taşımayan kendine zarar verme davranışı açısından riskli bir dönem olduğu ve bu davranışların ergenlik döneminde arttığı bilinmektedir (Prinstein vd., 2008). Ergenlik döneminde intihar düşüncesi, intihar planı ve intihar girişiminin yaşam boyu prevalansının sırasıyla %18, %9,9 ve %6 olduğu görülmüştür (Lim vd., 2019). Ayrıca Amerika'da 15 ile 24 yaşındaki gençler arasında ikinci sırada gelen ölüm nedeninin tamamlanmış intihar olduğu bulunmuştur (Centers for Disease Control and Prevention Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS), 2022). Ergenlerde yaşam boyu KZVD prevalansının %22 olduğu bildirilmiştir (Q. Xiao vd., 2022a). Klinik örneklem grubunda yapılan araştırmalarda ise intihar ve KZVD'nin birlikte bulunma oranı %14 ile %70 arasında değişmekte iken (M. Nock, vd., 2006; Asarnow vd., 2011);

toplum örneklemleri çalışmalarda her iki davranışın da birlikte ortaya çıkma oranı %3,8 ile %7 arasında bulunmuştur (Brausch & Gutierrez, 2010a).

KZVD ve intihar davranışı arasındaki ilişki kompleks olup etyolojilerinde hem ortak hem ayrı risk faktörleri bulunmaktadır (Andover vd., 2012). Duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozukluğu ve kişilik bozuklukları gibi bazı psikiyatrik bozukluklar; umutsuzluk, dürtüsellik, daha önce intihar girişimi veya kendine zarar verme öyküsünün olması, çocukluk çağı travmaları, olumsuz yaşam olayları, algılanan stres seviyesinin yüksek olması, zayıf sosyal desteğe sahip olma ve azınlık grupta olma gibi psikososyal faktörler tanımlanan ortak risk faktörlerinden bazılarıdır (McEvoy vd., 2023a; Zhou vd., 2024a).

Çocukluk çağındaki travma maruziyetinin intihar ve kendine zarar verme davranışı için ortak risk faktörü olduğu yapılan çok sayıda araştırmada gösterilse de bu iki durum arasındaki neden sonuç ilişkisi hala net olarak aydınlatılamamıştır (Brodsky, 2016). Son zamanlarda yapılan biyolojik ve genetik araştırmalardan elde edilen güncel bulgularla, çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları ve intihar riski arasında ilişki kurulmaya çalışılmaktadır (Brodsky & Stanley, 2008). Belirli olumsuz yaşam olaylarının genetik ve/veya nörobiyolojik değişikliklere yol açarak intihar ve kendine zarar verme davranışına yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Fakat hangi tür erken dönem olumsuz yaşam olaylarının hangi genetik ifadeleri ve nörobiyolojik yolları etkilediği henüz açıklığa kavuşmamıştır (Brodsky, 2016). Bugüne kadar çocukluk çağı olumsuz yaşam olaylarının etkilediği düşünüldüğü biyolojik faktörlerden; hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksı ve kortizol yanıtı, serotonerjik sistem, opioid işleyişi ve oksitosin üzerine araştırmalar yapılmıştır (Brodsky & Stanley, 2001).

Öte yandan yapılan araştırmalarda olumsuz yaşam olaylarına ikincil olarak gelişen algılanan stres düzeyinin yüksek olması, kişide intihar düşüncesi bakımından risk oluşturan bir belirleyici olarak ele alınmıştır (Bickford vd., 2020). Ayrıca yüksek algılanan stres seviyesi; kişide psikiyatrik bozukluk varlığıyla, geçmişteki intihar girişim öyküsüyle, kendini öldürme niyetindeki ciddiyetle ve özellikle ergenlerde ve genç erişkinlerde KZVD'de artmış sıklık ve süreğenlikle ilişkili bulunmuştur (Carranza vd., 2022a; Vimalanathane vd., 2024)

Ruhsal hastalığa sahip olmak intihar ve KZVD için büyük risk faktörü olsa da genetik, nörobiyolojik ve psikososyal etkenler de dahil olmak üzere çoklu risk faktörleri

bulunmaktadır (Pandey, 2013). Psikiyatrik bozukluğa sahip olan her bireyin intihar eyleminde bulunmadığı ya da KZVD'sinin olmadığı bilinmektedir (Suokas & Lönnqvist, 1991). Yapılan araştırmalar intihar davranışının genetiği ve nörobiyolojisinin intihar davranışına eşlik eden psikiyatrik bozukluklardan ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Roy, 1983). Ayrıca KZVD nin altında yatan nörobiyolojik süreçleri araştırırken, mevcut bulguların eşlik eden psikiyatrik bozukluğa atfedilmemesi için komorbid psikiyatrik bozuklukların kontrol edildiği araştırmaların yapılması tavsiye edilmektedir (Kaess vd., 2021). KZVD ve intihar davranışına farklı psikiyatrik tanımlar sıklıkla eşlik etse de bu davranışların herhangi bir komorbid tanıya özgü olmadığı bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında söz konusu davranışlar klinik açıdan tanımlar üstü yaklaşımla ele alınmaya başlanmıştır (Chaplin, 2023). Bu davranışların altında yatan ortak biyolojik mekanizmaların anlaşılabilmesi için tanıya değil davranışa odaklanan transdiagnostik modellerin önemi artmaktadır (Kaess vd., 2021).

İntihar davranışıyla ilgili yapılan nörobiyolojik araştırmalarda, intihar davranışının erken teşhis edilebilmesi için biyolojik belirteçlerin; önlenmesi ve etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için uygun terapötik ajanların bulunması amaçlanmaktadır. İntihar davranışının nörobiyolojik temelini araştıran çalışmalarda, ergen intiharları ve yetişkin intiharları arasında benzer ve farklı biyolojik mekanizmalar olduğu bulunmuştur. İntihar eyleminde bulunanların plazma, serum veya beyin-omurilik sıvısı (BOS) analizlerinde ve ayrıca intihar sonucu ölenlerin post mortem beyin dokusunda yapılan çalışmalarda; BOS'ta azalmış 5-hidroksi indol asetik asit (5HIAA) seviyesi, plateletlerde artmış serotonin 2a (5HT2a) reseptör sayısı, anormal HPA aks işlevi ve azalmış serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyesinin intihar davranışı açısından önemli markerlar olabileceği, ayrıca intihar eylemini tamamlayanların prefrontal korteks, temporal korteks ve hipokampusünde BDNF, tirozin kinaz B (TrkB) veya her ikisinin haberci RNA (mRNA) ve/veya protein seviyelerinde azalma olduğu belirtilmiştir. Aynı amaçla sinyal sistemlerinin rolü de intihar beyninde, fosfoinositid (PI), adenilsiklaz (AC), Wnt ve Mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz sinyal yollarının önemli elemanlarıyla çalışılmıştır. Bu biyolojik anormalliklerin birçoğu intihar davranışında gözlemlenmiş olsa da, bunlardan hangilerinin intihar davranışıyla ilişkili olduğu ve ayrıca intihar davranışının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz anlaşılamamıştır (Pandey, 2013).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KZVD'nin altında yatan sosyal ve psikolojik faktörler görece iyi anlaşılmiş olsa da halen altta yatan biyolojik faktörlerin ne olduğu net

değildir. Ayrıca KZVD tedavisine yönelik bilinen herhangi bir psikofarmakolojik veya nöromodülasyon tedavisi de bulunmamaktadır. Bu alandaki ihtiyaca yönelik olarak öncelikle KZVD eğilimi oluşturabilecek biyolojik mekanizmalarla ilgili araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Plener vd., 2018; Kothgassner vd., 2020). KZVD nin %40-60 oranında kalıtılabilir olduğu bulunmuştur. Ödül sistemindeki anormallikler, ağrıya azalmış duyarlılık, sempatik sistem yanıtının baskın olması ve bazal endojen opiyat eksikliği bugüne kadar KZVD'nin biyolojik temelini açıklamada etkili olduğu düşünülen faktörlerdir. Ayrıca KZVD'nin oluşumunda da çocukluk çağı travmalarının HPA aksı, beynin yapısı ve işlevi ve inflamatuvar süreçleri etkileyerek risk oluşturduğu düşünülmektedir (Kaess vd., 2021).

KZVD'yi açıklayan biyolojik faktörler arasında henüz araştırılmamış olmasına rağmen, intihar davranışının nörobiyolojisini aydınlatma amacıyla yapılan çalışmalarda Wnt sinyal yolağına yer verilmiştir. Bu yolak nöral kök hücrelerin çoğalmasında, farklılaşmasında, göçünde, nöroplastisite ve nörogenezde önemli rol oynamaktadır (Meffre vd., 2014). İnsanda Wnt sinyal molekül ailesine ait 19 adet ligand vardır ve bunlar küçük glikoprotein yapıda salgılanan moleküllerdir. Bu ligandların çeşitli reseptör veya onların kompleksleriyle birleşmesi sonucu farklı sinyal yollarının aktivasyonu başlamaktadır (Komiya & Habas, 2008). Glikojen sentetaz kinaz 3-beta (Gsk-3 β) ve β -catenin, Wnt sinyal yolağının önemli bileşenlerinden olup duygudurum bozuklukları ve şizofreninin patofizyolojisiyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca lityumun nörotrofik etkilerinin ve intihar davranışını önlemedeki rolünün, Gsk-3 β ile ilişkisi üzerinden olduğu ileri sürülmektedir (Klein & Melton, 1996; Pedrosa vd., 2010). Buna ek olarak intihar girişim sonucu ölen gençlerin post mortem beyin dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada Gsk-3 β proteini ve gen ifadesinin prefrontal korteks ve hipokampüste, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığının bulunması genç intiharlarında Wnt sinyal yolunda bir değişiklik olduğunu göstermektedir (Ren vd., 2013).

Wnt sinyal yolunu düzenleyen çeşitli aktivatör ve inhibitörler tanımlanmıştır (Hussaini vd., 2014). İnhibitör moleküllerden biri, DKK ailesinin bir üyesi olan Dickkopf-1'dir (Kawano & Kypta, 2003a). Dkk-1 in indüksiyonu ile Wnt yolunun inhibisyonu hayvan modellerinde, küresel veya bölgesel beyin iskemisi ve temporal lob epilepsisinde nöronal ölüm süreçleriyle ilişkilendirilmiştir (Matrisciano vd., 2011). Zhang ve ark. nın 2022 yılında yayımladıkları bir araştırmada ise, yüksek serum Dkk-1 düzeyleri ile stroke sonrası depresyon (PSD) riski arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bulgular serum Dkk-1 düzeyinin stroke sonrası depresyonun öngörülmesinde potansiyel bir

biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Dkk-1 ve PSD arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da, Dkk-1 ve depresyon arasında dolaylı bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir (K. Zhang vd., 2022).

Wnt sinyal yolağını inhibe eden bir diğer molekül Notum, ilk olarak *Drosophila*'da tanımlanmıştır. Notum, açıl grubunu ortadan kaldırarak Wnt ligandlarını inaktive eden salgılanmış bir karboksilesterazdır (Kakugawa vd., 2015). Notum ekspresyonu memeli beyninin hipokampal nöronlarında tespit edilmiş olup, yetişkin ventrikülersubventriküler bölge (V-SVZ) nörogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Pérez-Palma vd., 2016; Mizrak vd., 2020). Biyolojik yaşlanmanın Notum ekspresyonunun artmasından kaynaklanabileceğine, Notum'un inhibisyonunun ise kök hücreleri gençleştirebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Pentimikko vd., 2019).

Endoplazmik Retikulum (ER) membranında bulunan Porcupine molekülü ise, Wnt sinyal yolağında aktivatör olarak görev yapmakta ve Wnt ligandlarını belirli bölgelerden asilleyerek işlevsel aktivite kazandırmaktadır (Hofmann, 2000). Çeşitli beyin hücre tiplerinde yapılan transkriptom analizi, Porcupine'in nöronlarda, astrositlerde ve oligodentrositlerde bulunduğunu ortaya koymuştur (Y. Zhang vd., 2014). Bu molekülün insanda 4 adet izoformu (A-D) vardır. Bu izoformlar farklı dokulara farklı şekilde dağılmış olup beyinde en çok bulunan D izoformudur (Caricasole vd., 2002). Porcupine inhibitörleri erken klinik çalışmalarda tümör tedavileri için kullanılmıştır. Ayrıca, merkezi sinir sisteminde Wnt sinyal yolunda anormal artış gösteren patolojik durumların, beyin Porcupine izoformuna özgü bir inhibitör ile tedavi edilebileceği düşünülmektedir. Tersine, Alzheimer hastalığında, hipokampüste Porcupine'in uyarılmasının Wnt sinyalini artıracığı ve kişinin bilişsel özelliklerini iyileştireceği tahmin edilmektedir. Şimdiye kadar Porcupine'in farmakolojik aktivatörü tanımlanmamıştır (Torres vd., 2019).

Yapılan literatür taramasında intihar girişimi ya da kendine zarar verme davranışı olan ergenlerde Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde görevli olan; Porcupine, Notum ve Dkk-1 in serum seviyelerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ergen popülasyonunda KZVD ve intihar girişimini birlikte ele alan, biyolojik ve bazı çevresel faktörlerin bir arada değerlendirildiği bir araştırma planı oluşturulmuştur. Bu çalışmada KZVD tanısı alan ve intihar girişimi olan 12-18 yaş grubu ergenlerde Wnt sinyal yolağının aktivasyonu ve inhibisyonunda görevli olan parametreleri, bu parametrelerin söz

konusu davranışların sıklığıyla, algılanan stres düzeyi ve çocukluk çağı travmaları gibi psikolojik faktörlerle olan ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın hipotezi;

1)KZVD ve/veya intihar girişimi olan ergenlerde Wnt sinyal yolağının inhibe olacağı ve dolayısıyla serumda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Porcupine, Dkk-1 ve Notum düzeylerinin değişiklik göstereceği

2) Biyokimyasal moleküllerin düzeyiyle KZVD ve intihar davranışının sıklığının arasında ilişkili olacağı

3) Bu biyokimyasal moleküllerin düzeyiyle algılanan stres seviyesi ölçeği ve çocukluk çağındaki travmatik yaşantılar ölçeği skorları ile ilişkili olacağı şeklinde oluşturulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI

2.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri

KZVD, kişinin herhangi bir intihar niyeti taşımadan, bir veya birden fazla kez kendi bedenine kasıtlı olarak zarar vermesi olarak tanımlanmaktadır (Swannell vd., 2014). KZVD özellikle erken ergenlik döneminde başlamakta ve son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır (Jacobson & Gould, 2007). Ergenlik dönemindeki gençlerin, henüz psikolojik olgunluğa erişmemeleri, dürtüsellik seviyelerinin yüksek olması, negatif duygularla baş etmekte zorlanmalarından ötürü KZVD'ye eğilimli olabilecekleri düşünülmektedir (Pfeifer & Allen, 2021). Ayrıca ergenlik dönemindeki KZVD, anksiyetenin, depresyonun ve ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek intihar davranışının bir göstergesi olabilmektedir (Gulbas vd., 2015). Bu durumlar nedeniyle KZVD önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Jacobson & Gould, 2007).

KZVD'ye ilk defa Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistik El Kitabı 5.baskısı-Metin Revizyonu (DSM-5-TR)'de ayrı bir başlık olarak yer verilmiştir. 3.bölümde yer alan 'Klinik ilgi odağı olabilecek diğer durumlar' başlığı altında yer alan KZVD'nin tanı ölçütleri şu şekildedir (American Psychiatric Association, 2022):

A) Son 1 yıl içinde kişi, en az 5 veya daha fazla günde kendi bedenine isteyerek kanamaya, yaralamaya veya acı hissetmeye (keserek, yakarak, vurarak, deriyi

sürterek) neden olacak şekilde ve hafif fiziksel acı beklentisiyle zarar vermiştir. (İntihar etme niyeti yoktur.)

NOT: İntihar etme amacı olmadığı ya kişi tarafından belirtilir ya da kişinin ölümle sonuçlanmayacağını bildiği veya öğrendiği bir davranışla tekrarlayan uğraşlarının olmasıyla anlaşılabilir.

B) Kişi kendine zarar verme davranışıyla aşağıda bahsedilen bir veya daha fazla beklenti nedeniyle uğraşmaktadır:

1)Negatif bilişsel bir durum ya da duygu karşısında rahatlama amacıyla

2)Kişilerarası bir sorunu çözme amacıyla

3)Pozitif duygu hissetme amacıyla

NOT: İstenen rahatlama hissi kendine zarar verme davranışıyla uğraşma sırasında ya da hemen sonrasında elde edilir ve kişi tekrarlayan şekilde bu davranışı yapmaya bağımlı olduğunu gösteren davranışlar sergileyebilir.

C) Kasıtlı kendine zarar verme davranışı aşağıdaki durumlardan en az biriyle ilişkilidir:

1)Kişilerarası sorun ya da depresyon, anksiyete, gerginlik, öfke, yaygın stres ya da kendini eleştirme gibi negatif duygu veya düşünceler kendine zarar verme davranışından hemen önce ortaya çıkmaktadır

2)Bu davranışı yapmadan önce niyetlenen davranışla ilgili kontrol edilmesi zor zihinsel uğraş vardır

3)Hemen akabinde yapılmasa bile kendine zarar verme düşüncesi sıklıkla ortaya çıkar

D) Bu davranış, vücut peersingi, dövme ya da kültürel ve dini bir ritüelin parçası olarak yapılan sosyal olarak kabul görmüş davranışlardan değildir ve sadece yaranın kabuğunu koparma ya da tırnak yeme gibi davranışlarla sınırlı değildir.

E) Bu davranış ya da sonuçları klinik olarak önemli sıkıntıya neden olmaktadır ya da kişilerarası, akademik veya diğer önemli alanlarda işlevsellikte bozulmalara yol açmaktadır.

F) Bu davranış, psikotik süreç, deliryum, madde intoksikasyonu veya çekilmesi sırasında ortaya çıkmamaktadır. Nörogelişimsel bozukluğa sahip bireylerde bu davranış tekrarlayan stereotipik hareketlerin bir parçası değildir. Bu davranış diğer ruhsal bozukluk ya da medikal durumlarla (Psikotik bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon), Lesch-

Nyhan sendromuyla, kendine zarar verme ile seyreden stereotipik hareket bozukluğuyla, trikotillomani ve deri yolma bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

2.1.2. Epidemiyoloji

21. yüzyılın başından itibaren ergenlerde intihar dışı kendine zarar verme davranışının artış gösterdiği ve halen de oranın artmaya devam ettiği bilinmektedir (Muehlenkamp vd., 2012). KZVD her yaşta görülebilse de ergenlik öncesi dönemde nadiren görülmektedir (Briere & Gil, 1998; Skegg, 2005). KZVD'yi kesitsel olarak değerlendiren araştırmalara göre, KZVD yaşı ilk olarak 13-15 yaşları arasında ortaya çıkmakta olup orta ergenlik döneminde sıklığı artmaktadır (Barrocas vd., 2012). ABD'de yapılan bir araştırmada, lise öğrencileri arasında son 1 yıl içinde gerçekleşen KZVD oranlarının %6,4 ile %30,8 arasında olduğu bulunurken; Avrupa ülkelerinde yapılan başka bir araştırmada ergenlerde KZVD'nin yaşam boyu prevalansının %27.6 olduğu tespit edilmiştir (Brunner vd., 2014; Monto vd., 2018). Ülkemizde İstanbul İli'nde lise öğrencileri arasında yürütülmüş bir araştırmada, KZVD sıklığı %21,4 olarak bulunmuş olup cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır (Zoroglu SS, 2003). Dünya genelinde ergenler arasındaki KZVD'nin yaşam boyu prevalansı ise %17.2 olarak bulunmuştur (Swannell vd., 2014). Ergenler arasında görülen KZVD'nin dünya çapındaki yaygınlığı ve karakteristik özelliklerinin araştırıldığı yakın zamanlı bir meta analizde, tekrarlayan KZVD yaygınlığının %20.3, tek seferlik davranışın %8,3 olduğu ve kızlardaki yaygınlığın erkeklere kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (%25,4-%22). Birden fazla yöntem kullananların oranı, tek çeşit yöntem kullananlardan kısmen daha fazla iken (%16-%11), en sık başvurulan yöntemlerin sırayla vurma/çarpma, çimdikleme ve saç çekme olduğu görülmüştür (Q. Xiao vd., 2022b).

2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

KZVD, çeşitli psikolojik, sosyal, toplumsal, davranışsal, biyolojik ve genetik faktörlerin bir araya gelerek oluşmasına katkıda bulunduğu karmaşık bir davranıştır (Kothgassner vd., 2020). Bugüne kadar yapılan bilimsel araştırma ve uzman görüşlerine göre KZVD yatkinlığında, başlamasında ve sürmesinde etkili olabilecek nedenler araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir.

2.1.3.1. Psikodinamik Faktörler

KZVD'yi anlamaya yönelik yapılan psikodinamik ve psikoanalitik açıklamalar daha çok bu davranışın bilinçdışı anlamına ve bireyin diğerleriyle olan ilişkileri çerçevesinde

yorumlanmasına dayanmaktadır (Yakeley & Burbridge-James, 2018). KZVD ile ilgili ilk psikodinamik açıklama 1913 yılında Emerson tarafından yapılmıştır. Emerson'a göre KZVD doğrudan sadistik ve mazoşistik bir haz vermekte ve aynı zamanda gerçek kastrasyonu önlemeye yönelik yapılan sembolik kastrasyonu göstermektedir (Emerson LE., 2013). İntihar ve kendine zarar verme davranışları; bilinçli düzeye çıkmasına izin verilmeyen bastırılmış fantezi, düşünce ve duyguların eylem haline getirildiği bir iletişim biçimi gibi görülebilmektedir. Adshead, kendine zarar verme davranışı sergileyenlerde bedenin bir çeşit iletişim aracı haline geldiğini, bireyin bedeninin kendisiyle ve diğerleriyle olan ilişkilerinin içsel dinamiklerinin kaydedildiği bir tür harita olduğunu söylemiştir (Adshead G, 2016).

Freud ise tekrarlayan kendine zarar verici eylemlerin temelini şu şekilde açıklamıştır; Eyleme dökme, hatırlanmış olan çocukluk çağındaki olumsuz yaşam olaylarının yerine geçmekte ve bilinçdışı olarak bu travmayı tersine çevirmeyi amaçlamaktadır. Kişi travmanın acı veren deneyiminden ayrışıp üstesinden gelmiş olur. Bununla birlikte erken dönem olumsuz yaşantılar zihinde temsil veya sembolize edilmediğinde, işlenmemiş olarak kalmaya devam ederek eylem aracılığıyla ifade edilmesi sürer. Erken dönem olumsuz yaşam olayları, aynı zamanda kişide kendisinin ve diğerlerinin içsel temsillerinde tam bir ayrışma olmamasına neden olabilmektedir. Freud'a göre intihar ve kendine zarar verme eylemi, bireye yakınlığı olan birine duyulan öfkenin içselleştirilmesi sonucu gerçekleşmektedir. Kaybedilen nesneye karşı kişide düşmanca ya da ambivalan duygular baskın ise yas süreci bozulmakta ve melankoli durumu meydana gelmektedir. Nefret edilen nesne kendiliğe dahil edilir ve sanki nesneymiş gibi ona saldırılır. Yani, intihar ve kendine zarar verme eylemlerinin altında, kişinin nefret edip de kaybettiği biriyle bilinçdışı özdeşleştirdiği benliğine yönelik saldırılar yatmaktadır (Freud S, 1917).

İstismara uğrayan çocuklarda, istismarcı tehlikeli biri olarak içselleştirilebilir, ancak bu kişi derin bağlılık duyulan ve kurtulmanın zor olduğu bir kişi olabilir. İstismarcı ebeveyn gibi daha önce güvenilen ve sevilen biriye bu durum daha da karmaşıklaşır. İstismarcıya yönelik öfkeli ve saldırgan duygular kabul edilemez olarak algılanır, çünkü bu yıkıcı duyguların nesnesi çocuğun destek ve bakım için bağımlı olduğu kişidir. Bu durum, çocuğun iyi nesne ile kötü davranışı aynı anda algılayıp karıştırdığı psişik bir ikileme neden olur. Ardından gelen dayanılmaz kafa karışıklığı ve öfke kötü benliğin parçaları olarak içselleştirilir ve çocuğun sevilen ve ihtiyaç duyulan nesnenin iyi olduğuna dair bir fanteziye inanmasını sağlar. Bu durum, çocuğun yaşananlardan kendisinin sorumlu olduğunu düşünmesiyle sonuçlanabilir; böylece kendi bedenine zarar vermek, yaşanmış olabilecek

herhangi bir hazzın cezalandırılması ve bilinçdışı suçluluk duygusunun hafifletilmesi olarak işlev görebilir (Yakeley & Burbridge-James, 2018). Öte yandan KZVD, istismar esnasında hissedilen çaresizlik ve güçsüzlüğün tersine çevrilmesine de hizmet edebilir. Çocuk, istismar esnasında bu bahsedilen duygularla baş edebilmek için savunma mekanizması olarak pasif direnç ve disosiyasyonu kullanmakta ve bu yöntemler de çocuğa kontrol ve güç hissi sağlamaktadır. Bununla beraber bu savunma mekanizmaları benliğe dahil edilir ve çocuğun şimdi ve gelecekteki ilişkilerinde diğerlerinden farklı, izole hissetmesine ve temkinli davranmasına yol açar. KZVD, istismarcıya karşı kontrolü yeniden ele alma isteğinin de bir göstergesi olabilir. Fakat istismarcı artık benliğin bir parçası haline gelmiştir ve bu nedenle KZVD hem mağdur kişiye hem de faile bilinçdışı yapılan saldırının bir temsili olabilmektedir (Yakeley & Burbridge-James, 2018).

KZVD’de bilinçli bir ölüm niyeti olmadığı bilirse de kimilerine göre KZVD ve intihar arasındaki sınır pek net değildir. Joseph ‘Addiction to Near Death’ adlı yazısında kendine zarar verme dürtüsünü psikoanalitik olarak; “bireyin ölüm içgüdüğü aracılığıyla, ne ölüm ne de yaşam tarafına ait olan bir çeşit şiddet alanına doğru çekilmesi” olarak yorumlamıştır. Bu alanda kişi yaşam tarafındakilerce ulaşılmaz durumdadır (Joseph B, 1982).

2.1.3.2. Psikososyal Faktörler

Bugüne kadar KZVD nedenlerini açıklamaya çalışan çeşitli psikososyal faktörlerden bazılarının aşağıda yer verilmiştir.

2.1.3.2.1. Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları

Çocukluk çağı travmalarının, ergenlik ve erişkinlik döneminde tamamlanmış intihar, intihar girişimi ve intihar dışı kendine zarar verme davranışlarının artmasıyla ilişkili olduğu yapılan çok sayıda toplumsal ve klinik örneklemlerle çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmalarda intihar ve KZVD’de artmış riskle en fazla tutarlı bir şekilde ilişkili bulunan faktör çocukluk çağı cinsel istismarı olsa da ebeveynle güvensiz bağlanma ve duygusal ihmal başta olmak üzere çok çeşitli olumsuz yaşam olaylarının da kümülatif risk oluşturarak söz konusu davranışlara yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (Fergusson vd., 2000; Bruffaerts vd., 2010;; Lopez-Castroman vd., 2013). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda travma başta olmak üzere çocukluk çağındaki olumsuz yaşam olaylarının ilerdeki intihar ve KZVD gelişimiyle ilişkili olduğu bulunsa da aralarındaki neden sonuç ilişkisi halen belirsizliğini korumaktadır. Fiziksel, duygusal ve cinsel istismar, fiziksel ve duygusal ihmal,

ebeveyninden ayrılma gibi çevresel faktörlerin sağlıklı ruhsal gelişimi bozup, intihar ve kendine zarar verme davranışlarına karşı koruyucu olduğu bilinen psikolojik dayanıklılığı azaltarak bahsedilen riskli davranışlara zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir. Buna ek olarak bu tür yaşam olaylarının, intihar ve kzvd gibi riskli davranışlara yatkınlık oluşturduğu bilinen; dürtüsellik, agresyon, umutsuzluk, güvensiz bağlanma, duygu düzenleme güçlüğü ve ayrıca karar vermede güçlük gibi özelliklerin gelişmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Braquehais vd., 2010a; Guillaume vd., 2013a; van Heeringen & Mann, 2014). Öte yandan, bu durumun yalnızca psikolojik faktörler aracılığıyla değil, nörotransmitterler üzerindeki biyolojik etkileri aracılığıyla da intihar ve KZVD'ye yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmektedir. Son olarak erken dönem olumsuz yaşam olaylarının genlerin ifadesini değiştirerek bireyin hem psikolojik hem de biyolojik özelliklerini etkilediği ve böylece kişinin intihar ve kzvd gibi riskli davranışlara yatkınlığı olduğu düşünülmektedir (Brodsky, 2016). Çocukluk çağı olumsuz yaşam olaylarıyla ilişkilendirilen nörobiyolojik değişiklikleri açığa kavuşturmak, KZVD gelişimine yatkınlık oluşturabilen faktörleri ve çevresel faktörlerin biyolojik sistemleri nasıl etkilediğini anlamaya yardımcı olabilir (Kaess vd., 2021).

2.1.3.2.2. Ailesel ve arkadaşlık ile ilişkili faktörler

Aile desteğinin az olmasının ergenlerde hem KZVD hem de intihar davranışı için risk faktörü olduğu bulunmuştur (Brausch & Gutierrez, 2010b). Tek ebeveyne sahip çocuklarda kendine zarar verme riskinin, her iki ebeveyne sahip çocuklara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Q. Xiao vd., 2022a). Yapılan yakın zamanlı bir sistematik derleme çalışmasında, ailede intihar eden birinin varlığı ve ailede psikiyatrik hastalığa sahip birinin varlığının kendine zarar verme davranışıyla ilişkili olduğuna dair güçlü bulgular elde edilmiştir. Ayrıca bu araştırmada, zayıf aile içi ilişkilere sahip olmak, sert veya kontrolcü ebeveyne sahip olmak da risk faktörü olarak bulunmuştur (Richardson vd., 2024).

Arkadaşlardan algılanan sosyal desteğin, ergenlik döneminde kendine zarar verme davranışı riskini azalttığı bilinmekle beraber (Liu vd., 2024), kendine zarar veren ergenlerin bir kısmının bu davranışı arkadaşlarından görerek yapmaya başladığı ve devam ettirdiği tespit edilmiştir. Bu sosyal bulaşmanın nedenlerinden biri de bir akran grubuna dahil olma arzusu olabilmektedir (Deliberto & Nock, 2008). Öte yandan, yapılan araştırmalarda akran zorbalığına uğramak ve yeterli arkadaşına sahip olmamak kendine zarar verme davranışları için riskli bulunmuştur (Richardson vd., 2024).

2.1.3.2.3. Bireysel psikolojik faktörler

Yapılan sistematik derleme ve metaanalizlere göre KZVD ile en çok ilişkili gösterilen kişisel psikolojik faktörlerden bazılarının mükemmeliyetçilik, nörotiklik ve kişilerarası bağımlılık gibi belirli kişilik özellikleri, dürtüsellik, umutsuzluk, düşük benlik saygısı, algılanan stres seviyesinin fazla olması ve daha önceki KZVD öyküsü olduğu bulunmuştur (McEvoy vd., 2023b; Zhou vd., 2024b). Dürtüsellüğün, KZVD'nin başlamasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir öngörücü olduğu yapılan uzunlamasına çalışmalarda gösterilmiştir (Cassels vd., 2022).

KZVD'nin başlamasında ve devam etmesinde üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biri de kişinin hayatındaki stres düzeyi ve bununla baş etme kapasitesidir. Son zamanlarda maruz kalınan stresli yaşam olayları ve bireyin algıladığı stres düzeyinin ergenler ve genç erişkinlerde KZVD'nin yoğunluğunda ve devam etmesinde önemli bir faktör olduğu ve kişilerin bu davranışa algıladıkları stres düzeyini hafifletme amacıyla başvurdukları ileri sürülmüştür (Carranza vd., 2022b). Günün erken saatlerinde algılanan stres seviyesinin, günün ilerleyen saatlerinde yoğun şekilde kendine zarar verme dürtüsüyle ve geçmeyen zarar verme düşünceleriyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (Turner vd., 2019). Ayrıca 18-23 yaş arası genç yetişkinlerle yapılan başka bir çalışmada her iki cinsiyette de algılanan stres seviyesi yüksek olanların KZVD düşüncelerinde yoğunluk olduğu ve ayrıca KZVDsi olanların da algıladıkları stres seviyesinin fazla olduğu bulunmuştur (Zhou vd., 2024a).

2.1.3.2.4. Psikiyatrik bozukluklar

KZVD ile en çok ilişkilendirilen psikiyatrik bozuklukların, depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, davranım bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve kişilik bozuklukları olduğu yapılan meta analiz çalışmalarında gösterilmiştir (McEvoy vd., 2023b).

Ergenlerden oluşan klinik örneklem grubuyla yapılan çok sayıda araştırma sonucuna göre KZVD'si olanların en sık sahip olduğu psikiyatrik bozukluğun %41,6 ve %58 arasında değişen oranlarla majör depresyon olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda distimik bozukluk oranının %29,6 ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk oranının da %7,4 olduğu bulunmuştur (Jacobson vd., 2008). Bir diğer klinik örneklemlerinde çalışmada KZVDsi olan ergenlerin %23,6'sında travma sonrası stres bozukluğu tanısı, %15,7'sinde yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda davranım bozukluğu ve karşı olma

karşı gelme gibi dışsallaştırıcı bozuklukların oranının %62,9 olduğu gösterilmiştir (NOCK vd., 2006b). 13-18 yaş arası ergenlerin dahil edildiği toplum örneklemleri bir başka çalışmada ise KZVDsi olan kızlara eşlik eden majör depresyon oranı %63 iken, KZVDsi olmayanlarda bu oran %5; KZVDsi olan kızlarda görülen anksiyete bozukluğu oranı %37, yeme bozukluğu oranı %15 iken; KZVDsi olmayanlarda ise sırasıyla %12 ve %0 olarak bulunmuştur. (Hintikka vd., 2009).

2.1.3.3. Genetik Faktörler

Genlerin KZVD'ye katkısıyla ilgili çok az şey bilinmekle beraber yapılan genetik araştırmalarda çıkan sonuçlar karmaşıktır (Kaess vd., 2021). 2014'te geniş örneklemleri erişkin ikizlerle yapılan bir araştırmada KZVD davranışını açıklamada genetik faktörlerin rolü erkeklerde %37 kadınlarda ise %59 olarak bulunmuştur (Maciejewski vd., 2014). Spesifik genlerin rolünü araştıran çalışmalarda serotonin taşıyıcı bağlantılı promotör bölgedeki (5-HTTLPR) polimorfizmlere bakılmıştır. KZVD veya intihar girişim nedeniyle yatan erişkin hastalarda ve ayrıca KZVD olan erkek cezaevi mahkumlarında bu gen bölgesiyle ilgili herhangi bir etki bulunamamıştır (Dell'Osso vd., 2013; Gorodetsky vd., 2016). Steiger ve arkadaşları (Steiger vd., 2011), intihar ve/veya KZVD'si olan erişkin yeme bozukluğu hastalarında yüksek fonksiyonlu Monoaminoksidaz A (MAO A) geni varyantının KZVD'de artmış riskle ilişkili olduğunu bulmuştur. Başka bir araştırmada duygudurum bozukluğu ile beraber KZVD'si de olan erişkin hastalarda ise Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geninde polimorfizm haplotipi tespit edilmiştir (Bernegger vd., 2018). Ek olarak, depresif bozukluğu olan farklı yaş grubundan oluşan hasta örneklemleri yapılan başka bir genetik araştırmada, G protein beta3 (GN β 3) kodlayan gendeki polimorfizmin KZVD üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Joyce vd., 2006). KZVD'yi öngörmeye gen ve çevre etkisinin araştırıldığı çalışmalardan; Hankin, 2015 yılında çocuk ve ergenlerden oluşan toplumsal örneklemleri çalışmasında 5-HTTLPR geninin en az bir adet kısa varyantını taşıyanlarda, akranlarıyla yaşadığı kişilerarası stresin de etkisiyle KZVD'de artmış risk olduğunu bulmuştur. Ayrıca çocukluk dönemi boyunca destekleyici olmayan bir çevrede büyüyüp ayrıca BDNF geninde valin taşıyanlarda (BDNF; Val66Met polymorphism) KZVD gelişmesiyle bir ilişki bulunurken metiyonin taşıyıcılarında böyle bir ilişki bulunmamıştır (Hankin vd., 2015). Erkek ergenlerden oluşan toplum örneklemleri başka bir çalışmada KZVD'yi öngörmeye bakımından çocukluk çağı istismarı yaşayanlarda MAO ve COMT geni varyantlarına (Yalnızca MAO-A geninde T alleli taşıyanlar ve COMT geninde Met alleli taşıyanlar) bakılmış fakat çocukluk çağı istismarı ile KZVD arasında bir ilişki

bulunmamıştır (Gao vd., 2021). Bugüne kadar yapılan genetik araştırmalar küçük örneklem gruplarıyla yapılmış olup yalnızca bir tane geniş örneklemlili toplum çalışması bulunmaktadır. Bu araştırmada 100.000e yakın erişkin bireyde genom çapında yapılan asosiyasyon çalışmasında (GWAS), KZVD ile ilişkili olabilecek herhangi bir polimorfizm bulunmamıştır (Strawbridge vd., 2019).

KZVD'nin aydınlatılmasında epigenetik değişikliklerin rolünü açıklayan literatürde yalnızca bir adet araştırma bulunmaktadır. Borderline kişilik bozukluğu ve KZVDsi olan erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada, glukokortikoid reseptör geninin promoter bölgesindeki metilasyonun (NR3C1, exon 1 F) ocukluk ağı travma öyküsü ve KZVD ciddiyetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Martín-Blanco vd., 2014).

2.1.3.4. Nöroanatomik Faktörler

KZVD ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında; duygu işleme sürecinde merkezi rolü olan frontolimbik sistemde bazı değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Phillips vd., 2003). Bunlardan biri, KZVD'si olan ergenlerde yapısal görüntüleme çalışmalarında gösterilen insula ve anterior singulat kortekste (ACC) azalmış gri madde hacminin olmasıdır (Ando vd., 2018). Ergenler ve genç yetişkinlerin dahil edildiği başka bir yapısal görüntüleme çalışmasında ise yaygın devreler boyunca azalmış beyaz cevher yoğunluğu tespit edilmiş olup, frontolimbik devredeki azalmış madde yoğunluğu KZVD süresi ile ilişkili çıkmıştır (Westlund Schreiner vd., 2020). Sağlıklı gençler ve KZVDsi olanların karşılaştırıldığı çeşitli fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında; ACC'in arka bölümleriyle amigdala arasındaki 'resting-state' bağlantısında artma olduğu (Westlund Schreiner vd., 2017a); bir başka çalışmada yürütücü işlevlerde önemli role sahip olduğu bilinen medial prefrontal korteks bağlantısında azalma olduğu gösterilmiştir (Santamarina-Perez vd., 2019). Bir diğerinde, her iki gruba da KZVD ile alakalı çeşitli görüntüler gösterilmiş olup, söz konusu davranışı olanlarda orbitofrontal korteks (OFC), inferior parietal korteks ve inferior/orta frontal korteks bölgelerinde daha fazla aktivasyon olduğu (Plener vd., 2012); bir başka araştırmada negatif duygu-yüz eşleştirme görevi esnasında duyguya spesifik olarak herhangi bir farklılık gelişmediği gözlenmekle beraber KZVD grubunda hem dinlenme hem görev esnasında amigdala ile frontal bölgeler arasında anormal bağlantı olduğu görülmüştür (Westlund Schreiner vd., 2017b). Ayrıca KZVD'si olanların duygusal farkındalığı ile supramarjinal ve sağ inferofrontal giruslarda maskelenmiş korkulu yüzlere olan yanıtları arasında ilişki bulunmuştur (Demers vd., 2019). Öte yandan, sağlıklı grup ve KZVD'si olan gruba

elektriksel uyarın verilerek ağrı hissini araştırıldığı bir çalışmada ise, sağlıklı grupta uyarının şiddetiyle değişen derecelerde anterior insulada aktivasyon gözlenirken, KZVD grubunda baskılanmış yanıt gözlenmiştir (Bonenberger vd., 2015). Depresif bozukluğu olan ergenler ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir araştırmada ise KZVDSi olan depresif grupta dinlenme esnasında salience ve default mode ağları arasında, depresif olup KZVDSi olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun altta yatan psikopatolojiden bağımsız olarak KZVD ile ilişki göstermesi bakımından daha spesifik olduğu düşünölmüştür (T. C. Ho vd., 2021).

2.1.3.5. Nörobiyolojik Faktörler

KZVD'nin nörobiyolojisini aydınlatma amacıyla bugüne kadar yapılan araştırmaların çoğu kesitsel desende dizayn edilmiştir ve bu araştırmalardan elde edilen bulgular bu davranışın ortaya çıkmasıyla korelasyon gösteren bir takım biyolojik özelliklerle ilgilidir. KZVD ile ilişkilendirilip araştırmalar yapılan alanlardan biri HPA aksıdır. Hipotalamus, ön hipofiz bezi ve adrenal bezler arasındaki karşılıklı hormonal düzenleme yapan bu aks en temel stres yanıt sistemini oluştırmaktadır. KZVD öyküsü olan ergen kızların sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığı bir araştırmada, uygulanan standardize psikososyal stres prosedürü sonucu KZVD grubunda tükürükte kortizol miktarının daha az olduğu bulunmuş olup, KZVDSi olanlarda strese karşı azalmış kortizol yanıtı olabileceği ileri sürölmüştür (Kaess vd., 2012). Çocukluk döneminde güvenli olmayan ortamlarda büyüyüp KZVD öyküsü olan ergen kız grubuyla yapılan bir başka araştırmada psikososyal stres prosedürü sonucu plazma kortizol seviyesi KZVD öyküsü olmayan gruba göre daha az bulunmuştur (Plener vd., 2017).Yakın zamanlı yapılan daha geniş örneklemlili başka bir çalışmada tükürük kortizol seviyeleriyle ilgili benzer sonuç bulunmuş olup, tekrarlayan KZVDSi olanların kortizol seviyesi, bir veya iki defa KZVDSi olanlara göre daha düşük bulunmuştur (Klimes-Dougan vd., 2019). KZVD'si olan bir grup hastanın ve sağlıklı kardeşlerinin dahil edildiği bir araştırmada, tanısıl görüşme öncesi ve sonrasında sa ve tükürük örneklerinden kortizol seviyesi bakılmıştır. KZVD grubunda daha yüksek oranda çocukluk ağı olumsuz yaşam olayı bildirilmiş olup başlangıçta saçtan bakılan kortizol seviyeleri daha yüksek çıkmıştır. Tanısıl görüşme esnasında çocukluk ağı olumsuz yaşam olaylarına değinilmiştir ve sonrasında bakılan tükürük kortizol seviyeleri azalmış olarak bulunmuştur. KZVDSi olmayan kardeşlerde ise böyle bir değişiklik olmamıştır. Bu durum çocukluk dönemindeki ihmal ve istismar nedeniyle HPA aksının fonksiyonunda değişimler olabileceğini göstermektedir (Reichl vd., 2019).

Yapılan sistematik derleme ve metaanaliz çalışmalarına göre, kendine zarar verenlerde daha yüksek ağrı eşiği, ağrıya artmış tolerans ve hissedilen ağrı yoğunluğunda azalma olduğu belirtilmiştir (Koenig vd., 2016). Ağrı duyarlılığının hem psikolojik hem biyolojik yönleri bulunmakta olup biyolojik yönlerinden birinin endojen opioid miktarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Stanley (Stanley vd., 2010) depresif bozukluk, B kümesi kişilik bozukluğu, intihar girişimi ve KZVD öyküsü olan erişkin hasta grubunda BOS'ta endojen opiatların bazılarında önemli derecede azalma olduğunu bulmuştur. Başka bir çalışmada kanda azalmış β -endorfin düzeyleri ergen hasta grubunda da gösterilmiş olup endojen opioid eksikliğinin KZVD nin bir öncülü mü yoksa sonucu mu olduğu hala belirsizliğini korumaktadır (van der Venne vd., 2021).

KZVD'nin nörotransmitterlerle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, serotonin metaboliti olan 5-HIAA seviyesinin BOS'ta düşük olmasının KZVD ve intihar davranışında artmış riskle ilişkili olduğu; kompulsif şekilde kendine zarar verme davranışlarıyla giden Lesch-Nyan sendromunda dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılık olduğu ve dopaminerjik sistemin KZVD ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (Asberg m, 1976; Wong DF, 1996). KZVD'nin biyolojisinin aydınlatma amacıyla inflamasyon süreci ve bu süreçte rol alan moleküllerdeki değişiklikler de araştırma konusu olmuştur. Çeşitli araştırmalarda kendine zarar veren bireylerin serum IL-1 β ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) düzeylerinde artış olduğu ve bu sitokinlerin KZVD ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Westling S, 2011; Kim jS, 2020). Ayrıca bir başka araştırmada KZVD'si olan ergenlerin periferik kanında düşük oksitosin seviyesi ve yüksek lökosit seviyesi bulunmuştur (Kindler j, 2022).

KZVD'nin biyolojik temeli araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda; HPA aksı, stres yanıtı, bazal endojen seviyeleri, nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler, inflamatuvar süreç elemanları, ağrı duyarlılığı üzerinde durulmuştur. KZVD biyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. İNTİHAR DAVRANIŞI

2.2.1. Tanımlamalar- Tanı Kriterleri

İntihar davranışı, yaşama son verme amacıyla yapılan ölümcül kendine zarar verme yöntemlerinin kullanıldığı her türlü eyleme verilen isimdir ve genelde intihar düşüncesi,

girişimi ve tamamlanmış intiharı da kapsayan bir terim olarak literatürde kullanılmaktadır (Pandey, 2013; Turecki & Brent, 2016). Tanım olarak pasif intihar düşüncesi, herhangi bir plan yapmaksızın kişinin ölümle ilgili düşüncelerinin veya ölme isteğinin olmasıdır. Aktif intihar düşüncesi ise, kişinin kendini öldürme amacıyla harekete geçmeyi planlaması, kendini öldürecek bir yöntem belirlemiş olmasıdır. İntihar girişimi ise sonucunda ölüm olsun ya da olmasın kişinin kendini öldürme niyetiyle eyleme geçmesidir. Ölümle sonuçlanan intihar davranışına intihar denilmektedir (Turecki & Brent, 2016).

DSM-5-TR’de “Klinik ilgi odağı olabilecek diğer durumlar” başlığı altında “İntihar Davranışı Bozukluğu” şeklinde ayrı bir bölüme yer verilmiştir (American Psychiatric Association, 2022).

DSM-5-TR Tanı Kriterleri:

A) Son 24 ay içerisinde, kişi intihar girişiminde bulunmuştur.

Not: intihar girişimi, kişinin kendi ölümüne yol açacağını umduğu eylemleri bireyin kendi kendine başlattığı bir davranışlar dizisidir.

B) Kendine zarar verme davranışına ilişkin kriterleri karşılamıyor olmalıdır-yani, olumsuz bir his/bilişsel durumdan rahatlama sağlamak veya olumlu bir ruh hali durumuna ulaşmak için yapılan vücudun yüzeyine yönelik kendine zarar vermeyi içermiyor olmalıdır.

C) Tanı intihar düşüncesi veya hazırlık eylemlerine uygulanmaz.

D) Davranışlar, deliryum veya konfüzyon hali sırasında başlatılmamış olmalıdır.

E) Davranış yalnızca siyasi veya dini bir amaç için gerçekleştirilmemiş olmalıdır.

Güncel: Son girişimden bu yana en fazla 12 ay geçmiştir.

Erken remisyonunda: son girişimden bu yana 12-24 ay geçmiştir.

2.2.2. Epidemiyoloji

İntihar davranışı dünya genelinde ve her yaş için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün verilerine göre her yıl 720.000’den fazla insan intihar girişimi sonucu yaşamını yitirmektedir. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde sıklığı artan intihar davranışı 15-29 yaş arasındaki kişilerde küresel çapta önde gelen üçüncü ölüm nedenidir (WHO, 2025). Çocuk ve ergenlerin dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında intihar düşüncesi, intihar planı ve intihar girişiminin yaşam boyu ve 12 aylık

prevalansı küresel çapta değerlendirilmiştir. İntihar girişimi, planı ve düşüncesinin yaşam boyu prevalansı sırasıyla %6, %9.9 ve %18 olarak bulunurken; 12 aylık prevalansları sırasıyla %4.5, %7.5 ve %14.2 bulunmuştur (Lim vd., 2019). Ayrıca intihar düşüncesi olan ergenlerin yaklaşık üçte birinin bir yıl içinde intihar girişiminde bulunduğu bilinmektedir (Nock vd., 2013). Yapılan bir başka metaanalizde ergenler ve genç erişkinler arasında intihar girişim oranları kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat fazla iken; erkeklerde intihar nedeniyle ölüm oranları kadınlara göre 3 kat fazla olarak bulunmuştur (Miranda-Mendizabal vd., 2019). Kadınlarda intihar girişim oranları orta ergenlik döneminde artış gösterirken erkeklerde ise genç erişkinlik dönemine doğru artış göstermektedir (Thompson & Light, 2011; WHO, 2014). Kızlarda intihar girişim riski bakımından yaşam boyu prevalansın ve 12 aylık insidansın 12-24 yaş aralığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (Evans vd., 2005).

Gelişmiş ülkelerde intihar sonucu ölenlerde en sık kullanılan yöntemin ateşli silahlar; ikinci sıklıkta ise erkeklerde ası kadınlarda intoksikasyon olduğu bulunmuştur (Control CfD, Prevention. Suicide: facts at a glance. Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Gelişmekte olan ülkelerde intihar kaynaklı ölümlerde en sık başvurulan yöntem ise tarım ilaçlarıdır (Gunnell vd., 2007). İntihar girişimlerinin tekrarlanma olasılıklarının yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda her tamamlanmış intihar için 10-40 kez intihar girişimi olduğu; intihar girişiminin tekrarlanma riskinin %30 olduğu gösterilmiştir (Haukka vd., 2008). 1490 intihar olgusunun incelendiği bir başka araştırmada, bireylerin %5,4'ünün intihar sonucu öldüğü, ölen kişilerin %59,3'ünün ilk intihar girişimi olduğu, %33,3'ünün ise ilk intihar girişiminden sonraki bir yıl içerisinde tekrarlayan intihar girişimi sonucu öldüğü görülmüştür (Bostwick vd., 2016).

2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

İntihar eylemi de KZVD gibi çoklu risk faktörlerinin bir araya gelmesi sonucu gerçekleşmektedir. Bu faktörler biyolojik, psikolojik, çevresel ve psikodinamik açılarından literatürde ele alınmıştır.

2.2.3.1. Psikodinamik Faktörler

Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi Freud'a göre intihar eylemi, bireye yakınlığı olan birine hissedilen öfkenin içselleştirilmesi sonucu gerçekleşmektedir. Kaybedilen nesneye karşı kişide düşmanca ya da ambivalan duygular baskın ise yas süreci bozulur ve melankoli durumu meydana gelir. Nefret edilen nesne kendiliğe dahil edilip ona saldırılır.

Yani, intihar davranışının altında, kişinin nefret edip de yitirdiği biriyle bilinçdışı özdeşleştirdiği benliğine yönelik saldırılar yatmaktadır (Freud S, 1917).

Hale, intihar eden kişilerde bilinçlilik düzeyi çeşitlilik gösteren birtakım fanteziler tanımlamıştır. Bu fanteziler kişinin kendisi, bedeni ve hayatındaki diğer önemli kişilerle olan ilişkileri üzerinde durmaktadır. ‘İntikam fantazisi’ olarak adlandırdığı durumda amaç kişinin kendisine kötü davranılması ile ilgili olarak diğerlerinde suçluluk duygusu oluşturmaktır. Genelde psikotik hastalarda görülen ve ‘suikast fantazisi’ olarak adlandırılan durumda beden, benliğin yaşaması için öldürülmesi gereken bir delilik kaynağı olarak deneyimlenmektedir ve kişi bu eylemle kendini savunmaktadır. Hale’in, intihar eylemiyle ilgili diğer fantazilerin temelini oluşturduğunu düşündüğü ‘birleşme fantazisi’ ise, sonsuz mutluluğu elde etmek ve yaşamın dayanılmaz acısından kaçmak için tümgüçlü anne ile birleşme arzusunu ifade etmektedir (Hale R, 2008).

2.2.3.2. Psikososyal Faktörler

2.2.3.2.1. Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları

Daha önce belirtildiği gibi cinsel istismar başta olmak üzere yaşanan çocukluk çağı travmalarının, ergenlik ve erişkinlik dönemindeki tamamlanmış intihar eylemleri ve intihar girişimleriyle yüksek oranda ilişkili olduğu yapılan çok sayıda klinik ve toplum örneklemli araştırmada gösterilmiştir (Bruffaerts vd., 2010b; Lopez-Castroman vd., 2013b). Cinsel ve fiziksel istismarın yanında duygusal ihmal, ebeveynle güvensiz bağlanma ve ebeveynden ayrı kalma gibi diğer olumsuz çocukluk çağı faktörlerinin de ilerde gelişebilecek intihar ve riskli davranış ihtimalini artırabileceği yapılan araştırmalarda gösterilmeye başlanmıştır (Brodsky, 2016). Öne sürülen modellerde, söz konusu travmatik faktörlerin intihar davranışına karşı koruyucu olduğu bilinen psikolojik dayanıklılığı azaltarak risk oluşturduğunun (Brodsky, 2016) belirtilmesinin yanı sıra, intihar davranışı için riskli olduğu bilinen, dürtüsellik, umutsuzluk ve agresiflik gibi belli kişilik özelliklerine; duygu düzenleme güçlüğü ve karar vermede güçlük gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yatkınlık oluşturarak da intihar düşünce ve girişiminin gelişimine katkıda bulunabileceği söylenmektedir (Guillaume vd., 2013b ; Braquehais vd., 2010b). Öte yandan çocukluk çağı olumsuz yaşam olaylarının sadece psikolojik faktörler üzerinden değil aynı zamanda nörotransmitterler ve HPA aksı gibi stres yanıt sistemleriyle ilgili genlerde epigenetik değişiklikler yaparak etki ettiği ileri sürülmektedir (Turecki vd., 2014a ; Brodsky, 2016).

2.2.3.2.2. Ailesel ve arkadaşlık ile ilişkili faktörler

Yaş, cinsiyet ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar kontrol edildiğinde bile aile içi çatışma varlığının intihar davranışı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (King vd., 2001; Brent vd., 2009). İntihar girişimi olan ergenlerde; ebeveynleri tarafından fiziksel şiddete uğrama, her iki ebeveyninden de uzakta yaşama, evden kaçma, ebeveynlerin boşanması, ebeveynlerden birinin kaybı gibi durumların daha fazla olduğu bildirilmiştir (Wild vd., 2004; Kerr vd., 2006). Yapılan bir takip çalışmasında aile işlevselliğinin düşük olması intihar girişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunurken, bir başka çalışmada ebeveyn ilgisinin intihar girişimine karşı koruyucu olduğu da bu bulguyu desteklemiştir (Wichstrom, 2009; Wilkinson vd., 2011). Yapılan sistematik derleme ve metaanaliz çalışmalarından birinde gençlerdeki intihar davranışının, aile bireylerinde mental bir hastalığın olması, madde kullanım bozukluğu olması ve aile bireylerinden birinin intihar girişiminin olmasıyla yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (Miranda-Mendizabal vd., 2019). Ebeveynlerden birinin intihar nedeniyle ölümü ise ergenlerde intihar davranışı riskini 3 kat artırmaktadır (Cuesta vd., 2021). Ayrıca işsizlik, düşük ekonomik gelir gibi faktörler de ergenlerdeki intihar davranışının artmasıyla ilişkili bulunmuştur (Agerbo, 2002).

Ergenlik döneminde sağlıklı psikososyal gelişim için bir akran grubuna dahil olmak ve sosyal ilişkileri geliştirmek önem taşımaktadır. Akran grubundan dışlanmanın ergenin kimlik gelişimin sürecine zarar verici etkisi olduğu gösterilmiştir (González Sancho & Picado Cortés, 2020). Sosyal açıdan izole olmak, akranlarla etkileşimin az olması, güvенеbileceği sosyal ilişkilerin olmaması, algılanan yalnızlık seviyesi ergenlerde intihar davranışı açısından riskli bulunmuştur (González Sancho & Picado Cortés, 2020; Ati vd., 2021). Ayrıca yapılan derleme ve metaanaliz çalışmalarında zorbalığın hem mağduru hem de faili olmanın intihar düşünce ve girişiminde artmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (Holt vd., 2015). Arkadaşların intihar davranışına olan etkilerinden biri de sosyal bulaşmadır. Akran grubundan birinin intihar girişiminde bulunması gruptaki diğerlerinin intihar düşünce ve girişiminde artmış riskle ilişkili bulunmuştur (Lindsey vd., 2019).

2.2.3.2.3. Okul-çevre-toplumla ilişkili faktörler

Yapılan bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasına göre intihar eylemi için gerekli araçlara ulaşımın kolay olması özellikle erkeklerde olmak üzere intihar davranış riskini artırmaktadır (Miranda-Mendizabal vd., 2019). Medya organları aracılığıyla intihar ile ilgili haberlerin abartılı ve detaylı bir şekilde verilmesinin bireyler üzerinde olumsuz

etkisi olabileceği, intihar davranışının sosyal olarak bulaşmasına veya intihar salgınlarına neden olabileceği ileri sürülmüştür (González Sancho & Picado Cortés, 2020).

Okul başarısızlığı nedeniyle okulu bırakmış olmanın, muhtemelen yetersizlik hissi nedeniyle gençlerde intihar davranış riskini 6 kat artırdığı bulunmuştur (Cuesta vd., 2021). Ayrıca akademik stres altında olmanın da intihar davranış riskini artırdığını ve tatil zamanlarında intihar oranlarının azaldığını ileri süren çalışmalar da vardır (Stearé vd., 2023).

2.2.3.2.4. Bireysel psikolojik faktörler

Nörotizm, mükemmeliyetçilik, yenilik arayışı, kişiler arası bağımlılık, umutsuzluk-kötümserlik, düşük benlik saygısı, baş etme mekanizmalarının yetersiz olması, algılanan stres seviyesinin fazla olması, dürtüsellik, agresiflik gibi bazı kişilik özelliklerinin ergenlerde görülen intihar davranışı için kolaylaştırıcı faktörler olduğu yapılan çok sayıda araştırmada gösterilmiştir (Enns vd., 2003; Mirkovic vd., 2015). Ayrıca kişide olan bilişsel katılık, düşünce baskılama, ruminasyon ve ağrıya duyarsızlık gibi özellikler de intihar davranışıyla ilişkili bulunmuştur (Vargas-Medrano vd., 2020).

Yakın zamanda 18 yaş üstü bireylerle yapılan kesitsel bir klinik örneklemlerle araştırmada, algılanan stres seviyesinin fazlalığının, ek psikiyatrik bozukluk varlığı, geçmişte intihar girişiminin varlığı ve aktif intihar düşüncesindeki ciddiyet düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vargas-Medrano vd., 2020).

2.2.3.2.5. Psikiyatrik bozukluklar

Herhangi bir psikiyatrik bozukluk varlığının intihar girişim riskini artırdığı bulunmakla birlikte (Gili vd., 2019), yapılan çok sayıda araştırmada ergenlerde içselleştirici bozukluk varlığının olası bir intihar girişimi ve tamamlanmış intihar ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve özellikle intihar davranışıyla ilişkili olan bozuklukların depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve sosyal anksiyete bozukluğu olduğu gösterilmiştir (González Sancho & Picado Cortés, 2020; Cuesta vd., 2021;; Jha vd., 2023). Ayrıca dikkatsizlik, agresiflik, karşı gelme ve davranım sorunları gibi dışsallaştırıcı bozukluk varlığının gençlerde intihar girişiminde artmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (Soto-Sanz vd., 2019). Ergenlerdeki intihar davranışında cinsiyetler arası farklılığın değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında, her iki cinsiyette de intihar riskiyle ilişkili bulunan psikiyatrik bozuklukların majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu olduğu görülürken; erkeklerde aralarındaki ilişkinin daha güçlü olduğu bulunmuştur. Ayrıca majör

depresif bozukluğun her iki cinsiyette de intihar girişimiyle en yüksek oranda ilişkili bulunan ruhsal hastalık olduğu gösterilmiştir (Miranda-Mendizabal vd., 2019). Bipolar bozukluk varlığının da adölesan grupta intihar davranış riskini artırdığı ortaya konulmuş olup, ergen popülasyonunda yapılan araştırmaların dahil edildiği bir sistematik derlemede söz konusu grupta intihar girişimi prevalansı %25,5 iken intihar düşüncesi prevalansı ise %50.4 olarak bulunmuştur (Hauser vd., 2013; das Neves Peixoto vd., 2017). Bir derleme çalışmasında esrar kullanımının gençlerde intihar girişim riskini madde kullanmayanlara oranla 6-16 kat artırdığı bulunmuş olup başka bir araştırmada özellikle 13 yaşından önce esrar kullanımının riski 4 kat, esrar dışı madde kullanımının ise riski 2 kat artırdığı bulunmuştur (Karanikola vd., 2019; Londoño Muriel Valeria & Sandra Constanza Cañón Buitrago, 2020).

Kendine zarar veren ergenlerde intihar girişim riskinin daha fazla olduğu bulunmakla beraber, yapılan bir metaanalizde geçmişte olan intihar düşüncesi, intihar girişimi ve KZVD öyküsünün intihar davranışı açısından 3 kattan fazla artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Castellví vd., 2017; Gillies vd., 2018). İntihar girişimi için daha riskli bulunan kendine zarar verme eylemleri genelde bir yıldan uzun süredir var olan, birden fazla metodun kullanıldığı, sık aralıklarla başvuru alan, fiziksel acının hissedilmediği ve eylemin diğerlerinden gizlendiği davranışlardır (Nock vd., 2006).

2.2.3.3. Genetik Faktörler

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi intihar davranışı da genetik ve çeşitli çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (Voracek & Loibl, 2007). Bu davranışın ortaya çıkmasında genetik olarak aktarılan birden fazla genin olduğu, genetik aktarımının eşlik eden psikopatolojilerin genetik aktarımından bağımsız olduğu ve yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmalarında genetik aktarım riskinin yaklaşık %30-50 olduğu ileri sürülmektedir (Roy, 1983; Brent & Mann, 2005). Fakat eşlik edebilen psikiyatrik bozukluklar göz önüne alındığında intihar düşüncesi için genetik aktarım riskinin %36; intihar davranışı için %17,4 civarında olduğu bulunmuştur (Bostwick vd., 2016). İntihar davranışıyla ilgili yapılan genetik araştırmalarda aday genlerden bazıları; Triptofan Hidroksilaz (TPH) geni, serotonin taşıyıcı (SERT) geni, serotonin reseptör genlerinden bazıları (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A), katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni, monoamin oksidaz-A (MAO-A) geni ve tirozin hidroksilaz (TH) genidir (Özalp, 2009). Bunlardan, TPH2 geni ve intihar davranışı, SERT geninin S allelleriyle intihar davranışının şiddeti arasında ilişki olduğunu gösteren tutarlı veriler bulunmakla birlikte serotonin reseptör

genleriyle intihar ilişkisi net olarak bulunamamıştır. COMT geniyle ilgili yapılan araştırmalarda intihar, öfke ve dürtüsellik arasında ilişki olduğu bulunurken; MAO-A geninin erkeklerde dürtüsellik, agresyon ve antisosyal kişilik özellikleri gibi faktörlere aracılık ederek intihar riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Özalp, 2009).

2.2.3.4. Nöroanatomik Faktörler

İntihar düşünce ve davranışları olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, duygu regülasyonu, karar verme ve otokontrolde önemli rolleri olan Ventromedial prefrontal korteks (VMPFC) ve orbitofrontal korteks (OFC)'te yapısal değişiklikler olduğu bulunmuştur (Ochsner & Gross, 2005; Mitchell, 2011). Majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluğu olan ergenlerde intihar girişimi olanların, olmayanlara kıyasla VMPFC ve OFC'de gri madde hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (Johnston vd., 2017; Fan vd., 2019). Prospektif dizayn edilen bir araştırmada ise duygudurum bozukluğu tanılı ergenler ve genç yetişkinlerde başlangıçta gözlenen azalmış ventral ve rostral gri madde hacimleri, sonraki intihar eylemlerinin ayırımını yapmıştır (Lippard vd., 2019). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarından birinde; sosyal kabul ve reddedilmeye karşı oluşan nöral yanıtı araştırma amacıyla chatroom interaktif görevi kullanılmıştır. Akran zorbalığına maruziyet intihar düşüncesi ile sağ anterior insula aktivasyonu arasındaki ilişkiye aracılık etmiştir (Silk vd., 2014). Aynı amaçla Cyberball görevinin kullanıldığı bir diğer araştırmada, intihar girişimi olanlar da dahil olmak üzere intihar niyeti ciddi olanlarda, daha az ciddi olanlar ve sağlıklı gruba kıyasla insula ve putamende azalmış aktivasyon gözlenmekle beraber, sonraki analizlerde girişimi olan grupta yalnızca intihar düşüncesi olan gruba kıyasla ACC, superior frontal girus ve orta frontal girusta aktivasyon artışı gözlenmiştir (Williams vd., 2000; Harms vd., 2019). Farklı duygusal yoğunluk seviyelerindeki yüzlere verilen tepkilerin test edildiği bir araştırmada, en tutarlı bulgular, %50 öfkeli yüz durumunda ortaya çıkmış olup intihar girişimi olmayanlara kıyasla, girişimi olanların, sağ ACC, sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), birincil duyuşal korteks ve sağ orta temporal girusda daha fazla aktivasyon gösterdiği saptanmıştır (Pan vd., 2013). Ergen hasta örneklemeyle yapılan, duygu regülasyonu ile ilişkili nöral yanıtların araştırıldığı bir çalışmada ise, intihar düşüncesi olan ergenlerin kendilerine gösterilen olumsuz resimlere karşı duygusal tepkilerini düzenlemeye çalıştıkları denemelerde intihar düşüncesi olmayan gençlere göre DLPFC'nin daha fazla aktive olduğu gözlenmiştir. Bunun tersine, olumsuz uyarınları pasif olarak izlediklerinde ise intihar düşüncesi olan gençlerde

olmayanlara kıyasla DLPFC, temporoparietal bileşke ve serebellumun daha az aktive olduğu bulunmuştur (Miller vd., 2018).

İntiharın patofizyolojisinde rolü olduğu öne sürülen bir diğer beyin bölgesi ise hipokampüstür. Hipokampus limbik sisteme ait bir yapı olup glukokortikoid reseptörlerce zengindir dolayısıyla strese karşı hayli duyarlıdır (Wang vd., 2013; Lutz vd., 2017) Majör depresif bozukluğu olup intihar sonucu ölen kişilerin beyin dokusunda yapılan çalışmalarda, hipokampüsün çeşitli bölgelerinde histopatolojik farklılıklar olduğu gözlenmiştir (Boldrini vd., 2019; Chen vd., 2020). Ayrıca manyetoensefalografik çalışmalarda majör depresyonu olan hastalarda sol hipokampüste intihar düşüncesiyle ilişkili olan spesifik bir elektrofizyolojik bağlantı olduğu görülmüştür (Nugent vd., 2020). Öte yandan, majör depresif bozukluğu olup intihar düşüncesi olan hastalarda intihar düşüncesi olmayanlara kıyasla hipokampüslerinde azalmış dinamik aktivite olduğu tespit edilmiştir (Li vd., 2019).

2.2.3.5. Nörobiyolojik Faktörler

İntihar ile ilişkili olarak beyinde çeşitli nörotransmitter ve beyin bölgelerini de içine alan kompleks bir takım nörokimyasal değişiklikler olduğu ileri sürülmektedir (Gross-Isseroff, 1998). İntihar ile ilişkili durumların periferik kan, tükürük ve beyinde tespit edilebilen çeşitli moleküler değişikliklerle karakterize olduğu düşünülmektedir (Turecki, 2014a). İntihar davranışı olan bireylerde serotoninin ifade edilmesinde farklılıklar olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte, düşük serotonin seviyelerinin dürtüsel agresyon gibi intihar davranışına eğilim oluşturabilen kişilik özellikleriyle ilişkili olduğu da bulunmuştur (Brezo vd., 2010; Yanowitch & Coccaro, 2011). Depresyon ve intihar davranışıyla ilişkili bulunan diğer nörotransmitterler ise glutamat ve gama amino-bütirik asit (GABA)'dır (Sequeira vd., 2009). BDNF ve endokanabinoid sistemle ilgili yapılan çalışmalarda ise intihar sonucu ölen kişilerin beyinde hücrelerdeki mesajcı sistemlerde birtakım değişiklikler olduğu görülmüştür (Özalp, 2009).

İnflamatuar süreçlerin de intihar davranışıyla ilişkisi olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. İntihar ile ilişkili inflamasyonun hem santral sinir sistemi hem de periferik dokularda ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan metaanaliz çalışmasında intihar sonucu ölen kişilerin postmortem beyin dokusunda ve intihar davranışı olan bireylerin BOS ve periferik kanlarında anormal sitokin seviyeleri bulunmuştur (Black & Miller, 2015).

HPA aksı; zorlayıcı koşullarla baş edebilmeyi kolaylaştırmak için kortizol yanıtını düzenleyerek çalışan, strese karşı verilen bir yanıt düzeneğidir. HPA aksındaki fonksiyon bozukluğu ile intihar davranışı arasında da güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bir araştırmada dexametazon supresyon testine yanıt vermeyen bireylerin yanıt veren bireylere göre intihar girişimi ve tamamlanmış intihar risklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Yerevanian vd., 2004). Ayrıca intihar sonucu ölen kişilerin beyin dokusunda yapılan çok sayıda araştırmada HPA aksı fonksiyonunda değişimler olduğu görülmüştür (Turecki, 2014b). Öte yandan çocukluk çağı travması olan bireylerde sıklıkla bu düzenekte hiperaktivite, dolayısıyla strese karşı artmış kortizol yanıtı olduğu görülmektedir (Heim vd., 2010). Çocukluk çağı travmasının HPA aksında görevli genlerde çeşitli epigenetik değişiklikler yaptığı ortaya konulmuştur (Turecki vd., 2014b).

HPA aksı dışında çocukluk çağı travmalarının nöronal gelişme, plastisite ve nöron korunmasıyla ilişkili genlerde de epigenetik değişikliklere yol açtığı ileri sürülmektedir. Bununla ilişkili olarak, intihar sonucu ölen bireylerin beyin dokusunda yapılan araştırmalarda, BDNF kodlayan mRNAlar ve onun reseptörü olan TRKb'lerin prefrontal korteks ve hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde downregüle olduğu, ayrıca BDNF ve TRKb nin farklı metilasyonu olduğu bulunmuştur (Ernst vd., 2009; Keller vd., 2010). Genetik çalışmalarda intihar nedeniyle ölen ve çocukluk çağı travması olan bireylerde, nöronal plastisite ve stresle ilişkili genlerde metilasyon farklılıkları olduğu gösterilmiştir. Sonuçta çocukluk çağı travmalarının epigenetik değişiklikler yoluyla intihar riskine aracılık ettiği düşünülmektedir (Labonté vd., 2012).

Suisidal beyinle ilgili yapılan çalışmalarda; PI sinyal sistemi, AC sinyal sistemi, Wnt sinyal yolağı ve MAP kinaz yolağı gibi çeşitli sinyal sistemlerinin rolü de araştırılmıştır. İntihar sonucu ölen ergenlerin beyin dokusuyla yapılan bir araştırmada, prefrontal korteks ve hipokampus nöronlarının hücre membranı ve sitoplazmalarında, PI yolağının önemli bir elemanı olan Protein kinaz C nin bazı alt türlerinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (Pandey vd., 1997). Benzer şekilde post mortem incelemenin yapıldığı başka bir çalışmada, prefrontal kortekste AC sinyal sisteminin önemli bir elemanı olan Protein kinaz A aktivitesinde kontrol grubuna göre önemli derecede azalma olduğu bulunmuştur (Pandey vd., 2005).

Bu biyolojik anormalliklerin birçoğu intihar davranışında gözlemlenmiş olsa da, bu anormalliklerden hangilerinin intihar davranışıyla ilişkili olduğu ve neden mi yoksa sonuç mu olduğu konusu halen belirsizliğini korumaktadır (Pandey, 2013).

2.3. WNT SİNYAL YOLAĞI

Wnt sinyal yolağı, embriyonik dönem, postnatal dönem ve gelişim dönemi boyunca kök hücrelerin devamlılığı, farklılaşması, çoğalması ve göçünde önemli role sahiptir. Wnt ligandları küçük, salgılanan glikoproteinlerdir ve insanda 11 adet wnt ligandı bulunmaktadır. Bu ligandlar farklı reseptörlere bağlanarak çeşitli sinyal yollarını aktifleştirebilir. Bu reseptörler; Frizzled (Fzd) reseptör ailesi, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein 5 ve 6 (LRP5/6) ve Ryk ve Ror reseptör tirozin kinazlardır (Komiya & Habas, 2008). Wnt sinyal yolu aynı zamanda nörogelişimsel süreç boyunca ve yetişkin beyinde; beyin bölgeselleşmesi, hipokampus gelişimi, nöroplastisite, nöronal proliferasyon, nöronal göç, aksonların gelişimi, sinaps oluşumu ve devamlılığında da görev almaktadır (Bovolenta vd., 2006; Okerlund & Cheyette, 2011). Kanonik ve kanonik olmayan olmak üzere iki farklı wnt sinyal yolu tanımlanmıştır. Kanonik Wnt yolu, hücre içi protein olan b-katenin'in stabilitesini kontrol etmekte, bu protein ise çekirdeğe taşınıp Wnt'ye bağlı genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Kawano & Kypta, 2003b). Kanonik olmayan Wnt yolağı ise β -kateninden bağımsız yolak olarak da tanımlanmaktadır (Okerlund & Cheyette, 2011).

Yetişkin beyinde özelleşmiş nörojenik bölgeler bulunmakta olup bu bölgelerde nöral kök hücrelerden yeni nöronların oluşumunun devam ettiği gösterilmiştir. Bu bölgelerden biri lateral SVZ bir diğeri ise hipokampüste bulunan dentat gyrusun subgranüler zonu (SGZ)'dur (Ming & Song, 2011). Wnt/ β -katenin yolağının yetişkin beyinde nöroproteksiyon ve nörodejenerasyon süreçlerinde rol aldığı gösterildiğinden, bu yolağın psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (Caraci vd., 2008).

GSK3 β ve β -catenin, Wnt sinyal yolağının önemli bileşenleri olup (Behrens vd., 1998), bu iki molekülün duygudurum bozuklukları ve şizofreninin patofizyolojisiyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (Pedrosa vd., 2010). Son zamanlarda yapılan postmortem ve farmakolojik çalışmalarda Wnt yolundaki işlev bozukluğunun depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, otizm ve alzheimer hastalığı gibi bozukluklarla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (Clevers & Nusse, 2012). Hayvan modellerinde yapılan deneysel araştırmalarda, β -katenin, GSK-3 β , wnt-3 ligandı, salgılanan frizzled ile ilişkili protein3 (Sfrp-3) ve Dkk-1 gibi kanonik Wnt yolağının bazı elemanlarının aktivitelerinin değiştirilmesiyle

hipokampüsün dentat gyrusundaki henüz farklılaşmamış nöronların gelişim süreçlerinin değiştiği (Lie vd., 2005; Jang, Bonaguidi, vd., 2013; Llorens-Martín vd., 2013); ve kobaylarda anksiyete, hiperaktivite, depresyon şeklinde bazı davranış değişiklikleri olduğu görülmüştür (Kaidanovich-Beilin vd., 2004; Jang, Kitabatake, vd., 2013; Seib vd., 2013). Deneysel hayvanlarıyla yapılan bir takım araştırmalarda, tekrarlayan elektrokonvülsif terapi uygulamasının hipokampüste Wnt sinyalini artırdığı bulunmuştur (Madsen vd., 2003). Majör depresif bozukluğun hipokampüsteki kusurlu nörogenezisten kaynaklandığı ve bunun da Wnt/ β -katenin sinyal yoluna bağlı olduğu öne sürülmektedir (Z. Xiao vd., 2021). Ayrıca Lityumun *in vitro* şartlarda terapötik dozlarında nöral progenitör hücreleri nöronlara dönüştürerek yetişkin beyninde nörogenezise katkıda bulunduğu, bunu da Gsk-3 β 'yi inhibe edip dolaylı yoldan Wnt sinyal yolunu indükleyerek yaptığı bulunmuştur (Wexler vd., 2008). Buradan hareketle Lityumun nörotrofik etkilerinin (Klein & Melton, 1996) ve intihar davranışını önlemedeki rolünün GSK-3 β üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ren vd., 2013).

Ren ve ark.'ın 2013 yılında intihar sonucu ölen gençlerin postmortem beyin dokusunda yaptıkları çalışmada seviyeleri GSK-3 β aktivitesi tarafından düzenlenen β -katenin protein ve gen ekspresyonunun PFC ve hipokampüste kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Bu durum genç intiharlarında Wnt sinyalizasyonunda bir değişiklik olduğunu göstermektedir (Ren vd., 2013).

2.3.1. SK (DKK-1)

Wnt sinyal yolağını düzenleyen çeşitli aktivatör ve inhibitörler tanımlanmıştır (Hussaini vd., 2014). Birden fazla salgılanan antagonist veya modülatör ailesi Wnt sinyalini düzenleyebilir. Bunlardan biri Dickkopf ailesinin bir üyesi olan Dkk-1 olup kanonik Wnt yolunu inhibe etmektedir (Kawano & Kypta, 2003a). Dkk-1, LRP5/6 reseptörüne bağlanarak herhangi bir Fz/LRP6 kompleksi oluşumunu engelleyerek etkisini göstermektedir (Semenov vd., 2008). Dkk ailesi omurgalıların gelişiminde önemli rollere sahiptir. Organların oluşum sürecinde gerekli yerlerde sinyal yolağını antagonize ederek etkisini göstermektedir. Ayrıca yetişkinlerde kemik oluşum süreci, kemik hastalıkları, çeşitli kanserler ve Alzheimer hastalığıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Niehrs, 2006). Beyinde en fazla tespit edildiği yerler; talamus, hipotalamus ve ortabeyin olmakla beraber çeşitli beyin bölgelerinde ifade edildiği gösterilmiştir (Human Protein Atlas, 2025). Öte yandan Dkk-1 sağlıklı beyinde çok

düşük seviyede bulunmaktadır ve nörodejenerasyona cevap olarak seviyesi artmaktadır (Caraci vd., 2008).

Dkk-1 in indüklenmesiyle kanonik Wnt yolunun inhibe olması hayvan modellerinde nöronal ölüm süreçleriyle ilişkilendirilmiştir (Matrisciano vd., 2011). Deney hayvanlarıyla yapılan bir diğer çalışmada, kronik stresin hipokampüsteki Dkk-1 seviyelerinde değişikliğe neden olduğu, santral sinir sisteminde glukokortikoidlerin Dkk-1 seviyelerini indüklediği, dolayısıyla Dkk-1 in uyarılarak Wnt sinyal yolunun inhibe olmasının strese yanıt olarak hipokampüste hasara neden olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak araştırmanın sonucunda, Dkk-1 antagonistleri gibi kanonik Wnt yolağını koruyacak farmakolojik ajanların, majör depresif bozukluk dahil olmak üzere stresle ilişkili bozuklukların neden olduğu hipokampal hasara karşı koruyucu olabileceği öne sürülmektedir (Matrisciano vd., 2011). Hoseth ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı çalışmada salgılanan bir wnt antagonisti olan Dkk-1 in serum seviyelerine ilk defa bakılmıştır. Bu çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluğa sahip hastalarda, Dkk-1'in dolaşımdaki seviyelerinin azaldığı gösterilmiş olup, bu durumun kanonik Wnt sinyalini artırma girişiminde Dkk-1'in aşağı regülasyonunu yansıttığı düşünülmektedir (Hoseth vd., 2018). Serum Dkk-1 seviyesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yüksek serum Dkk-1 düzeyleri ile PSD riski arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bulgular serum Dkk-1 düzeyinin PSD'nin öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Dkk-1 ve PSD arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmasa da Dkk-1 ve depresyon arasında olası bir dolaylı mekanik bağlantı olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2022).

2.3.2. NOTUM

Wnt sinyal yolağını etkilediği bilinen bir diğer salgılanan molekül Notum, Wnt ligandlarını enzimatik olarak inaktive etmektedir. Wnt ligandlarının reseptörlere bağlanmasına doğrudan katkıda bulunan palmitoleat parçasını ligandan ayırarak etkisini gösteren bir karboksilesterazdır. Omurgalıların embriyonegezi sürecinde görev aldığı bilinen Notum molekülü (X. Zhang vd., 2015), ekstraselüler olarak bulunabildiği gibi hücre yüzeyinde glikozaminoglikanlara bağlı olarak da bulunabilmektedir (Kakugawa vd., 2015; X. Zhang vd., 2015). Notum molekülünün bulunduğu yerlerle ilgili bilinenler hala yeterli olmamakla birlikte karaciğer, mesane, böbrek, akciğer, deri, iskelet kasları ve beyin dokusunda ifade edildiği bilinmektedir (Bayle vd., 2021). Beyinde en fazla; ortabeyin, bazal

gangliyonlar, serebral korteks, amigdala ve talamusta bulunmakla birlikte beynin diğer birçok bölgesinde de tespit edilmiştir (Human Protein Atlas, 2025).

Notum, sekrete edilen bir molekül olduğundan Wnt yolağıyla ilişkisi olan kanserlerde biyobelirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bununla ilgili yürütülen hayvan deneylerinde, Wnt inhibitörlerinin potansiyel tedavi aracı olarak kullanıldığı kanser araştırmalarında Notum'un periferik kandaki seviyesinin tedavi yanıtını izleme amacıyla kullanılabilir bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (Madan vd., 2016). Öte yandan yapılan genetik çalışmalarda Notum'un yetişkin beyninde V-SVZ nörogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüş olup (Mizrak vd., 2020), biyolojik yaşlanmanın Notum ekspresyonunun artmasından kaynaklanabileceğine, Notum'un inhibisyonunun ise kök hücreleri gençleştirebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Pentimikko vd., 2019).

2.3.3. PPN (PORCUPINE)

Notum'un gerçekleştirdiği işlemin biyokimyasal olarak tersini yapan Porcupine molekülü ise Wnt sinyal yolağının aktivatörü olarak bilinmektedir (Bayle vd., 2021). Wnt moleküllerinin asilasyonunu sağlayarak onlara fonksiyonel aktivite kazandıran membrana bağlı bir O-açıltransferazdır (Hofmann, 2000; Clements, 2009; Cho & Park, 2016) Porcupine, 16 genden oluşan membrana bağlı O-açıl transferaz (MBOAT) ailesine ait olup (Hofmann, 2000) ER membranında bulunmaktadır (Hofmann, 2000; Rios-Esteves vd., 2014). Çeşitli beyin hücre tiplerinin RNA dizilimi ile yapılan transkriptom analizi, Porcupine'in nöronlarda, astrositlerde ve oligodendrositlerde ifade edildiğini ortaya koymuştur (Y. Zhang vd., 2014). Porcupine'in insanlarda dört izoformu (A-D) olup (Tanaka vd., 2000; Caricasole vd., 2002), mRNA ekspresyon analizi, incelenen tüm dokularda varlığını göstermiştir, fakat izoformlar farklı şekilde dağılmıştır. Örneğin, A tipi böbrekte yüksek oranda ifade edilirken, D izoformu beyinde bol miktarda ifade edilmektedir (Caricasole vd., 2002). Beyinde en fazla bulunduğu yerler ise; hipokampus, serebral korteks, bazal gangliyonlar ve hipotalamustur (Human Protein Atlas, 2025)

Wnt sinyal yolağı onkojenik süreçlere de dahil olduğundan, bu yolağın inhibisyonunu hedefleyen antikanser ilaçlarla ilgili yapılan araştırmalardan bazıları, Porcupine molekülüne yönelmiştir (S. Y. Ho & Keller, 2015). Öte yandan, deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalarda Porcupine inhibitörü olan moleküllerin hem normal hem de alzheimerlı beyinde yıkıcı etkiye sahip olduğu, nörodejenerasyonu artırdığı görülmüştür (Tapia-Rojas & Inestrosa, 2018). Günümüzde Porcupine inhibitörleri erken

linik çalışmalarda tümör tedavileri için kullanıldığından, tedavi altındaki tümörde ifade edilen Porcupine izoformunu spesifik olarak hedefleyen fakat beyinde bulunan temel Porcupine izoformu olan izoform D üzerinde etkisi olmayan ilaçların tasarlanması uygun olacağı belirtilmektedir. Buna ek olarak, Wnt sinyal yolunda anormal artış gösterilen santral sinir sistemi patolojilerinde, beyin Porcupine izoformuna özgü bir inhibitörün tedavi edici olabileceği öne sürülmektedir. Tersine, alzheimer hastalığında, hipokampüste Porcupine'in uyarılmasının Wnt sinyalini artıracakđı ve hastanın bilişsel özelliklerini iyileştireceği tahmin edilmektedir. şimdiye kadar Porcupine'in farmakolojik aktivatörü tanımlanmamıştır (Torres vd., 2019).

İntihar ve KZVD'nin nörobiyolojisini araştıran çalışmalar artış gösterse de bu alandaki bilgilerimiz halen kısıtlıdır. Yapılan nörobiyolojik araştırmaların amacı söz konusu riskli davranışların ortaya çıkış mekanizmasını daha iyi anlamak olduğu kadar, ortaya çıkmadan önce tespit edilip erken müdahalenin sağlanması için biyolojik öngörücüler bulmaktır (Pandey, 2013). Bu nörobiyolojik araştırma alanlarından biri olan, birçok psikiyatrik bozukluğun nörobiyolojisini aydınlatmada araştırma konusu olan Wnt sinyal yolağı KZVD alanında hiç çalışılmamıştır. İntihar davranışı alanında ise yalnızca postmortem çalışmalarda yer almış olup intihar davranışının ortaya çıkmasında azalmış nöroenezin rolü olduğu dşnlmştr (Ren vd., 2013). Öte yandan intihar ve KZVD'nin tedavi modellerinde yer alabilen elektrokonvülsif tedavi (EKT) ve Lityum tedavisinin etki mekanizmaları arasında Wnt sinyal yolağının indüklenmesi olduğu ileri sürülmektedir (Madsen vd., 2003; Wexler vd., 2008; Meffre vd., 2014) Buradan yola çıkarak ve KZVD'nin birçok olguda intihar davranışının öncüsü olduğu (Andover vd., 2012) bilgisini de göz önüne alarak söz konusu bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalardan birinin Wnt sinyal yolağıyla ilişkili olabileceği dşnlmştr. Bu yolağın aktivitesini değiştiren çeşitli moleküller olduğu, bu moleküllerin genelde kanser ve bazı kronik hastalıkların araştırmalarında kullanıldığı, psikiyatrik araştırmalarda kullanımının ise çok sınırlı olduğu görülmüştür.

Bu moleküllerden Dkk-1 ile ilgili daha önce belirtildiği gibi deney hayvanlarının kullanıldığı araştırmalarda, stres sonucunda Dkk-1 seviyesinin arttığı bunun da hipokampal hasara neden olduğu bulunmuştur. İnsan çalışmalarında ise stroke sonrası depresif bozukluğu olan hastalarda serum Dkk-1 seviyesinin artmış olduğu, bunun da depresif belirtileri olan hastalarda Wnt sinyal yolağının bozulmuş olabileceğinin göstergesi olduğu dşnlmştr (K. Zhang vd., 2022). Dkk-1 ayrıca şizofreni ve bipolar bozukluğa sahip

hastalarda çalışılmıştır. Bu hastalarda Wnt sinyal yolağının inhibe olmuş olabileceği, serumdaki azalmış Dkk-1 seviyelerinin ise bozulmuş wnt yolağına yanıt olarak Dkk-1'in aşağı regülasyonunu gösterdiği ileri sürülmüştür (Hoseth vd., 2018). Notum ve Porcupine molekülleri ile ilgili yapılan araştırmalar ise genelde onkoloji alanında olup bu iki moleküle ilgili psikiyatri alanında herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla, çalışmamızda üç grup karşılaştırılmıştır: (i) KZVD olan ergenler, (ii) intihar girişimi olan ergenler ve (iii) sağlıklı kontrol grubu. Bu çerçevede, KZVD ve/veya intihar girişimi olan ergenlerde Wnt sinyal yolağının inhibe olacağı; buna paralel olarak serum Porcupine, Dkk-1 ve Notum düzeylerinin hasta gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık göstereceği ve bu biyokimyasal moleküllerin düzeylerinin söz konusu davranışların sıklığı ile algılanan stres düzeyi ve çocukluk çağı örselenme yaşantılarının şiddeti/boyutu ile ilişkili olacağı hipotezleri oluşturulmuştur.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışma grubu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bölümü'ne başvuran, DSM-5-TR bölüm 3 tanı kriterlerine göre son 1 yıl içinde en az 5 kez intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme girişimi olan 12-18 yaş arası 40 ergen ve DSM-5-TR bölüm 3 tanı kriterlerine göre son 2 yıl içinde intihar girişimi olan 12-18 yaş arası 41 ergen ile oluşturulmuştur.

Kontrol grubu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine rutin takip ve kontroller için başvuran 12-18 yaş arası, KZVD ve intihar davranışı öyküsü olmayan, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu ve fiziksel hastalığı bulunmayan 40 ergen ile oluşturulmuştur.

Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Katılımcının 12-18 yaş arasında olması
- DSM-5-TR bölüm 3 tanı kriterlerine göre son 1 yıl içinde en az 5 kez intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme davranışı olması ve/veya
- DSM-5-TR bölüm 3 tanı kriterlerine göre son 2 yıl içinde intihar girişimi olmuş olması

- Katılımcının anne ya da baba ile görüşmeye gelmiş olması
- Katılımcılardan ve ebeveynlerinden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
- Katılımcının ve ebeveynlerinden birisinin okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması

Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri

- Katılımcının otizm spektrum bozukluğu, entelektüel yeti yitimi, şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluğa sahip olması
- Kronik bir endokrinolojik, gastrointestinal sistem, respiratuar sistem, genetik, metabolik, nörolojik hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Tiroid, Sürrenal hastalıklar, Epilepsi, Serebral Palsi,Çölyak,Kistik Fibrozis vb.)
- Akut enfeksiyon döneminde olması
- Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Katılımcının 12-18 yaş aralığında olması
- Daha önce hiç intihar ve ya kendine zarar verme girişimi olmamış olması
- Katılımcının anne ya da baba ile görüşmeye gelmiş olması
- Katılımcılardan ve ebeveynlerinden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
- Katılımcının ve ebeveynlerinden birisinin okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

- Katılımcının kronik bir endokrinolojik, gastrointestinal sistem, respiratuar sistem, genetik, metabolik,nörolojik hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Tiroid, Sürrenal hastalıklar, Epilepsi, Serebral Palsi,Çölyak,Kistik Fibrozis vb.)
- Akut enfeksiyon döneminde olması
- Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması
- Katılımcının herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olması

3.2. YÖNTEM

NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği ve NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bölümü'ne başvuran, DSM-5-TR tanı kriterlerine göre KZVD tanısı alan 12-18 yaş arası 40 ergen ve DSM-5-TR tanı kriterlerine göre İntihar Davranışı Bozukluğu tanısı alan, 12-18 yaş arası 41 ergen ile hasta grupları oluşturulmuştur. NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran, herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, 12-18 yaş arası ergenler sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Hem hasta hem kontrol grubundaki katılımcılara ve ebeveynlerine çalışmanın amacı, süreci, doldurulacak ölçekler ve yapılacak testler ile ilgili bilgi verilmiştir. Ardından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözel ve yazılı onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Katılımcıların muayeneleri sırasında sertifikalı klinisyen tarafından Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (CDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Muayenenin ardından klinisyen tarafından tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubunda yer alan katılımcılar, Çocuk Anksiyete Depresyon Ölçeği Çocuk Formu Yenilenmiş Versiyonu (ÇADÖ-Y), Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri (ISAS), Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ), Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği (ASÖ), İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ); katılımcıların ebeveynleri ise Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ni doldurmuşlardır.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm ergenlerden serum Porcupine, Notum ve Dkk-1 düzeylerinin çalışılması amacı ile 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile ergenin yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, aile yapısı, ebeveyn eğitim düzeyi, ekonomik durum gibi sosyodemografik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık varlığı, hastanın kullandığı psikotropik ilaçlar, intihar girişim zamanı, yöntemi, sayısı gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)

İlk olarak Endicott ve Spitzer (Endicott J, 1978) tarafından 1978 yılında erişkinler için “Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi” geliştirilmesinin ardından 1985 yılında Chambers ve arkadaşları (Chambers WJ, 1985) bu çizelgeyi çocuklara uyarlamıştır. Kaufmann ve arkadaşları ise 1997 yılında DSM-III ve DSM-IV’e göre düzenleyip “Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli” ni geliştirmiştir (Kaufman J, 1997). Çocuk ve ergenlerdeki psikopatolojileri tespit etmek amacıyla geliştirilmiş olan bu form yarı yapılandırılmış özellikte olup klinisyen tarafından hem çocuk ve ergenler hem de ebeveynleriyle görüşme yapılarak uygulanmaktadır. 2019 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ünal vd., 2019).

3.3.3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları ve depresyonu DSM-IV tanı kriterlerine göre tarama amacıyla geliştirilen ve 47 sorudan oluşan bir ölçektir. Yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı bozukluğu, sosyal kaygı bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve majör depresif bozukluk alt ölçekleri bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2017 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Görmez vd., 2017).

3.3.4. Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri (ISAS)

Ölçek iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümünde 12 çeşit intihar amacı olmaksızın kendine zarar verme davranışının sıklığı ve tanımlayıcı özellikleri sorgulanmaktadır. Buna ek olarak, ilk kez kendine zarar verme yaşı, zarar verme sırasında acı hissinin olup olmaması, kendine zarar verme davranışının yalnız ya da başkalarıyla beraberken gerçekleştirilmesi durumu, kendine zarar verme dürtüsü ve eylem arasında geçen süre ve kişinin kendine zarar verme davranışını sonlandırma isteği gibi davranışların tanımlayıcı ve yapısal özellikleri çoktan seçmeli yanıtlanan sorularla araştırılmaktadır. Bu bölümün geçerlik ve güvenilirlik çalışması Klonsky ve Olino tarafından yapılmıştır (Klonsky & Olino, 2008). 12 adet KZVD türünün iç tutarlılığı çok iyi düzeyde olarak raporlanmıştır. ($\alpha=.84$) İlk bölümde en az 1 defa KZVD’si olan katılımcılar ölçeğin ikinci bölümüne geçmektedir. Bu bölümde ise KZVD’nin otonom ve sosyal işlevleri değerlendirilmektedir. Çalışmamızda ölçeğin yalnızca ilk bölümü kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe çevirisi ile geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Bildik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Bildik vd., 2012).

3.3.5. Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ)

1994 yılında Bernstein ve arkadaşları tarafından çocukluk dönemindeki örselenme yaşantılarını değerlendirme amacıyla geliştirilen ölçek (Bernstein, 1994) toplam 40 maddeden oluşan, 16'sı ters puanlanan, 5'li Likert yapıdadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Aslan ve Alparslan tarafından yapılmıştır (Aslan, 1999). Ölçeğin üç alt ölçeği bulunmaktadır; Duygusal istismar ve duygusal ihmal alt ölçeği 19 maddeden oluşmakta olup puanı 19-95 arasında değişmektedir. Fiziksel istismar ve fiziksel ihmal alt ölçeği 16 madde olup puanı 16-80 arasında değişmektedir. Cinsel istismar alt ölçeği ise 5 maddedir ve puanı 5-25 arasında değişmektedir. ÇÖYÖ'nün Türkçe uyarlamasının Cronbach alfa katsayısı 0.96, alt ölçeklerinki 0.94-0,96 arasında bulunmuştur. Ölçekten alınan yüksek puan istismar veya ihmalin çocukluk çağında sık yaşandığını göstermekte olup, herhangi bir kesme puanı bulunmamaktadır.

3.3.6. Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)

14 maddeden oluşan Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ) Cohen, Kamarck ve Mermelstein tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (Cohen S, 1983). Kişinin hayatında olan bazı durumları ne kadar stresli algıladığını ölçmek için tasarlanmıştır. On dört maddelik uzun formu dışında ASÖ'nün 10 ve 4 maddelik olmak üzere iki formu daha bulunmaktadır. ASÖ-14'ün puanları 0 ile 56 arasında değişirken ASÖ-10'nun puanları 0 ile 40, ASÖ-4'ün puanları ise 0 ile 16 arasında değişmektedir. Yüksek puan kişinin algıladığı stres düzeyinin fazla olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda ölçeğin 10 maddelik formu kullanılmış olup ölçekteki 4 adet madde ters puanlanmaktadır. Ayrıca ölçekte stres-rahatsızlık algısı ve özyeterlik algısı olmak üzere 2 adet alt ölçek bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Eskin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Eskin, 1993).

3.3.7. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)

Ölçek Cull ve Gill tarafından ergen ve yetişkinlerde intihar riskini belirleme amacıyla geliştirilmiştir (Cull, 1988). 36 maddeden oluşan, her bir sorunun 1-4 arasında puanlandığı 4'lü Likert tipi bu ölçek ilk kez 1993'te Eskin tarafından Türkçeye çevrilmiş olup ölçeğin klinik örneklemede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Atlı ve ark. tarafından yapılmıştır (Atlı vd., 2009). Ölçekte, umutsuzluk, düşmanlık, intihar düşüncesi ve olumsuz kendilik değerlendirmesi olmak üzere dört adet alt ölçek bulunmaktadır. Ölçekteki 10 madde ise ters puanlanmaktadır. Ölçeğin puan aralığı 36-144'tür. Ölçekten alınan yüksek puan kişide intihar olasılığının yüksek olmasına işaret etmektedir.

3.3.8. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

DSM-IV tanı ölçütlerinin soru şekline dönüştürülmesiyle geliştirilen ölçek, dikkat sorunlarıyla ilgili 9 madde, aşırı hareketlilikle ilgili 6 madde, dürtüsellikle ilgili 3 madde, karşı olma bozukluğu ile ilgili 8 madde ve davranım bozukluğu ile ilgili 15 maddeden oluşmaktadır. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ercan ES, 2001).

3.4. UYGULAMA

NEÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Bölümü ve Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran ve araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre dahil edilen katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularla araştırmacı tarafından ÇDŞG-ŞY-T DSM-5'e uygun klinik görüşme yapılmış ve psikopatoloji varlığı ve tanılar belirlenmiştir. Ardından klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubundaki katılımcılar, Çocuk Anksiyete Depresyon Ölçeği Çocuk Formu Yenilenmiş Versiyonu (ÇADÖ-Y), Kendine Zarar Verme Davranışı Değerlendirme Envanteri (ISAS), Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ), Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği (ASÖ), İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ); ebeveynleri ise Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ni doldurmuştur. Bu çalışmada kontrol grubundaki katılımcılara psikometrik ölçekler uygulanmamıştır. Kontrol grubunda psikopatoloji varlığı ÇDŞG-ŞY-T ile değerlendirilip dışlanmıştır. Ölçekler komorbid psikiyatrik belirtiler ile biyokimyasal parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yalnızca hasta gruplarına uygulanmıştır. Araştırmaya katılan tüm bireylerden 5 ml venöz kan örnekleri sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınıp santrifüj edildikten sonra serum örnekleri elde edilmiştir.

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Kan Örneklerinin Toplanması

Alınan kan örnekleri Nüve NF400 R marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C'de, dakikada 4000 devir hızda, 5 dakika süre ile santrifüj edilerek serum örneği elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere pipet kullanılarak transfer edildikten sonra

Porcupine, Notum ve Dkk-1 düzeylerinin çalışılacağı güne kadar -80 °C’de Nüve NF290 marka buzdolabında saklanmıştır.

Laboratuvar analizleri

Katılımcıların serum örneklerinde Porcupine, Notum ve Dkk-1 düzeyleri NEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Serum PPN Düzeyinin Ölçümü

Serum PPN (Porcupine) düzeyinin ölçümü için EsdBiotech Human PORCN (Protein-serine O-palmitoleoyltransferase porcupine) ELISA (ESD0114H-96T) kiti kullanıldı. İnsan porcupine düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbankonsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre porcupine sonuçları “pg/ml” olarak hesaplandı.

Serum Notum Düzeyinin Ölçümü

Serum Notum düzeyinin ölçümü için EsdBiotech Human NOTUM (Palmitoleoyl-protein carboxylesterase NOTUM) ELISA (ESD0116H-96T) kiti kullanıldı. İnsan Notum düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbankonsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Notum sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

Serum SK Düzeyinin Ölçümü

Serum SK (Dkk-1) düzeyinin ölçümü için Elabscience Human DKK1 (Dickkopf Related Protein 1) ELISA (Elabscience Biotechnology Co., E-EL-H0057-96T, Houston, Texas) kiti kullanıldı. İnsan Dkk-1 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik

ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Dkk-1 sonuçları “pg/ml” olarak hesaplandı.

3.6. ETİK

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.11.2024 tarih ve 2024-5321 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ve ebeveynlerine araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve yazılı onam formları alınmıştır. Çalışmada kullanılan Porcupine, Notum ve Dkk-1 ELISA kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 24TU18023 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 25. Versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değişkenlerin normal dağılımı, örneklem büyüklükleri dikkate alınarak Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Gruplardaki (İntihar girişimi, KZVD, kontrol) kategorik değişkenler ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Hasta grupları ve kontrol grubundaki sosyodemografik verilerden kategorik olmayan değişkenler ve biyokimyasal parametreler dağılım özelliklerine göre ANOVA veya Kruskal-Wallis testleriyle karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarının öz bildirim ölçekleri ise normal dağılım özelliklerine göre Student-t veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grupları (intihar girişimi ve KZVD) tek bir grup olarak kabul edilerek biyokimyasal parametrelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Buna ek olarak hasta grupları ilaç kullanma durumuna göre yeniden gruplandırılıp biyokimyasal parametrelerin düzeyleri kontrol grubuyla Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Holm düzeltmesi uygulanmıştır. Buna ek olarak çoklu test etkisiyle ilgili tip II hata riskinden kaçınmak ve olası karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA) yapılmıştır. Araştırılan biyokimyasal parametrelerin düzeylerini etkileyebileceği düşünülen ve gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren potansiyel karıştırıcı faktörlerin (örneğin yaş ve cinsiyet) etkisi kontrol edilerek Dkk-1, Notum ve Porcupine’in ana etkisi test edilmiştir. MANCOVA testinin hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark oluşturduğu belirlendikten sonra, sonuç değişkenleri

üzerinde ayrı ayrı tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. MANCOVA ve ANCOVA testlerinden önce normal olmayan dağılım gösteren değişkenler logaritmik olarak dönüştürülmüştür. Çalışmada yer alan intihar girişimi ve KZVD gruplarının serum Dkk-1, Notum ve Porcupine değerleri ile klinik değişkenler (İÖÖ, ÇÖYÖ, ASÖ, ÇADÖ-Y ölçeklerinin alt ölçek ve toplam puanları ve T-DSM-IV ebeveyn alt ölçek puanları) arasındaki korelasyon Spearman korelasyonu ile hesaplanıp, çoklu karşılaştırmalar her ölçek ailesi içinde BH-FDR (Benjamini–Hochberg) ile düzeltilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41 intihar girişimi (Grup 1: 33 kız ,8 erkek), 40 KZVD (Grup 2: 27 kız, 13 erkek) ve 40 kontrol grubu (Grup 3: 26 kız, 14 erkek) olmak üzere toplam 121 ergen olgu dahil edilmiştir. Tablo 1’de katılımcıların demografik özellikleri verilmiş olup gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Sırası ile $F=2.1455$, $p=0.1216$; $\chi^2=2.7337$, $p=0.2549$; $x^2=8,478$ $p=0,076$)

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

| Değişkenler | İntihar (Grup 1) | | KZVD (Grup 2) | | Kontrol (Grup 3) | | İstatistiksel Analiz | | |
|----------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % | x^2 | df | p |
| Cinsiyet | | | | | | | | | |
| Kız | 33 | 80,5 | 27 | 67,5 | 26 | 65 | 2,7337 | 2 | 0,2549 |
| Erkek | 8 | 19,5 | 13 | 32,5 | 14 | 35 | | | |
| Eğitim Durumu | | | | | | | | | |
| Okula gitmiyor | 14 | 34,14 | 11 | 27,5 | 4 | 10 | 8,478 | 4 | 0,076 |
| Ortaokul | 4 | 9,75 | 6 | 15 | 10 | 25 | | | |
| Lise | 23 | 56,09 | 23 | 57,5 | 26 | 65 | | | |
| Yaş (yıl) | Ort | SS | Ort | SS | Ort | SS | F | N² | p |
| | 15,537 | 1.38 | 15,35 | 1.388 | 14,925 | 1.309 | 2.1455 | 0.035 | 0.1216 |

KZVD= Kendine Zarar Verme Davramışı $X^2 = ki kare testi$

Ebeveynlere ait sosyodemografik veriler incelendiğinde, ebeveynlerin yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri ve aylık gelir dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. (Kruskal-Wallis, p değerleri sırasıyla $p=0.3958$, $p=0.9631$; $p=0.6190$, $p=0.3646$; $\chi^2=5.7128$, $p=0.6794$) Buna karşın aile yapısının gruplar arasındaki

dağılımında anlamlı farklılık saptanmıştır. Parçalanmış aile yapısına sahip ergenler intihar grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir. ($\chi^2=12.9698$, $p=0.0114$ Cramer's $V = 0.232$). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı da üç grup arasında karşılaştırıldığında belirgin farklılık olduğu görülmüştür ($\chi^2=19.4028$, $p<0.0001$; Cramer's $V=0.400$). Gruplar arasındaki post-hoc analizlerde, intihar ve KZVD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken; intihar grubuyla kontrol grubu arasında ($p(\text{Holm})=<0.0001$) ve KZVD grubuyla kontrol grubu arasında ($p(\text{Holm})=0.0001$) anlamlı farklılık saptanmıştır. Ebeveynlere ait sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ebeveynlerin Sosyodemografik Verileri

| | İntihar (Grup 1) | | KZVD (Grup 2) | | Kontrol (Grup 3) | | İstatistiksel analiz | | | Post- hoc | |
|------------------------------------|---------------------|----------|------------------|----------|---------------------|----------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| | Ort | SD | Ort | SD | Ort | SD | H | P | | | |
| Anne Yaş (yıl) | 41.195 | 5.095 | 42.400 | 7.705 | 41.475 | 5.929 | 1.854 | 0.3958 ^a | | | |
| Baba Yaş (yıl) | 44.150 | 4.806 | 44.359 | 5.788 | 43.737 | 5.598 | 0.075 | 0.9631 ^a | | | |
| Anne Eğitim Seviyesi (yıl) | 8.293 | 3.743 | 9.075 | 4.015 | 8.500 | 4.051 | 0.959 | 0.6190 ^a | | | |
| Baba Eğitim Seviyesi (yıl) | 9.293 | 3.736 | 10.075 | 3.605 | 9.175 | 3.730 | 2.018 | 0.3646 ^a | | | |
| Aylık Gelir | n | % | n | % | n | % | X² | df | p | Cramer's V | |
| Çok düşük | 4 | 9.8 | 3 | 7.5 | 1 | 2.5 | | | | | |
| Düşük | 14 | 34.1 | 16 | 40 | 15 | 37.5 | | | | | |
| Orta | 16 | 39 | 10 | 25 | 15 | 37.5 | 5.7129 | 8 | 0.6794 ^b | 0.154 | |
| İyi | 7 | 17.1 | 9 | 22.5 | 7 | 17.5 | | | | | |
| Çok iyi | 0 | 0 | 2 | 5 | 2 | 5 | | | | | |
| Aile Yapısı | | | | | | | | | | | |
| Çekirdek aile | 23 | 56.1 | 29 | 72.5 | 35 | 87.5 | | | | | |
| Geniş aile | 3 | 7.3 | 0 | 0 | 2 | 5 | 12.9698 | 4 | 0.0114 ^b | 0.232 | 1>3 |
| Parçalanmış aile | 15 | 36.6 | 11 | 27.5 | 3 | 7.5 | | | | | |
| Ailede Psikiyatrik Hastalık | | | | | | | | | | | |
| Var | 17 | 41.5 | 16 | 40 | 1 | 2.5 | 19.4028 | 2 | <0.0001 ^b | 0.400 | 1>3, 2>3 |
| Yok | 24 | 58.5 | 24 | 60 | 39 | 97.5 | | | | | |

KZVD= Kendine Zarar Verme Davranışı a = Kruskal-Wallis Testi, b = ki-kare testi

Hasta gruplarındaki katılımcıların psikiyatrik tanıları ağırlıklı olarak majör depresif bozukluk olup bunu DEHB ve anksiyete bozuklukları izlemektedir. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin %51,9'unun tekli veya çoklu psikotrop kullanımı mevcuttur. Bununla ilgili ayrıntılı veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların psikiyatrik tanıları ve ilaç kullanımı

| Psikiyatrik Tanı | İntihar (Grup 1) n=41 | KZVD (Grup 2) n=40 |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Reaktif Girişim (n, %) | 5 (12.2) | 2 (5) |
| Majör Depresif Bozukluk (n, %) | 23 (56.1) | 20 (50) |
| Distimik Bozukluk (n, %) | 3 (7.3) | 2 (5) |
| DEHB (n, %) | 4 (9.8) | 7 (17.5) |
| Anksiyete Bozukluğu (n, %) | 3 (7.3) | 4 (10) |
| OKB (n, %) | 0 | 2 (5) |
| KOKGB/DB (n, %) | 1 (2.4) | 2 (5) |
| Yeme Bozukluğu (n, %) | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| TSSB (n, %) | 1 (2.4) | 0 |
| Psikotrop İlaç Kullanımı | | |
| Var (n, %) | 22 (53.7) | 20 (50) |
| Yok (n, %) | 19 (46.3) | 20 (50) |

KZVD= Kendine Zarar Verme Davranışı DEHB= Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, OKB = Obsesif Kompulsif Bozukluk, KOKGB/DB= Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu / Davranım Bozukluğu, TSSB= Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Grup 1'deki katılımcıların intihar girişim özellikleri incelendiğinde, %46,34'ünün çoklu intihar girişimi vardı. En çok başvurulan yöntem ise ilaç içerek olan girişimlerdi. İntihar grubundaki katılımcılarla ilgili detaylı veriler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Ergenlerin İntihar Girişim Özellikleri

| | İntihar (Grup 1) n=41 | |
|---------------------------|--------------------------|-------|
| | n | % |
| Girişim Sayısı | | |
| Bir defa girişim | 22 | 53.65 |
| Çoklu girişim | 19 | 46.35 |
| Girişim Zamanı | | |
| Son 1 yıl içinde | 35 | 85.36 |
| Son 2 yıl içinde | 6 | 14.64 |
| Girişim Yöntemleri | | |
| İlaç içerek | 30 | 73.17 |
| Kesi | 4 | 9.75 |
| Ası | 6 | 14.63 |
| Ateşli silah | 1 | 2.43 |

Grup 2'deki katılımcıların KZVD'leri incelendiğinde, %56,4'ü kendine zarar vermek için 5'ten fazla yöntem kullandığını, %35,9'u kendine zarar verme eylemi esnasında acı hissini olmadığını belirtti. İlk kendine zarar verme yaşı ortalaması 13.3 ± 1.7 idi. Detaylı bilgiler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Ergenlerin KZVD Özellikleri

| | KZVD (Grup 2) | |
|----------------------------------|----------------------|----------|
| | n | % |
| Yöntem Sayısı | | |
| Tekli yöntem | 1 | 2.56 |
| Bir-Beş arası yöntem | 16 | 41.02 |
| Beşten fazla yöntem | 22 | 56.41 |
| Acı Hissinin Varlığı | | |
| Evet | 8 | 20.51 |
| Hayır | 14 | 35.89 |
| Bazen | 17 | 43.58 |
| Dürtü-eylem zamanı | | |
| <1 saat | 32 | 82.05 |
| >1 saat | 7 | 17.95 |
| | Ort± SS | |
| İlk Zarar Verme Yaşı | 13.325 ± 1.730 | |
| Toplam Zarar Verme Sayısı | 186.55 ± 194.92 | |

Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ)'nin duygusal ihmal-istismar, fiziksel ihmal-istismar, cinsel istismar alt ölçek puanları ve toplam ölçek puanında iki hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. (Sırası ile $t = 1.065$, $p = 0.2901$; $z = 1.318$, $p = 0.1889$; $z = -0.562$, $p = 0.5710$; $t = 1.232$, $p = 0.2216$). İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)'nin umutsuzluk, düşmanlık, intihar düşüncesi ve olumsuz kendilik alt ölçek puanları ve toplam ölçek puanlarında iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Sırası ile $t = 1.539$, $p=0.2718$; $t = 1.663$, $p=0.2718$; $z = 2.428$, $p=0.0759$; $t = 1.713$, $p=0.2718$; $z = 2.385$, $p=0.0759$). Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)'nin algılanan stres-rahatsızlık ve algılanan özyeterlilik alt ölçek puanları ve toplam ölçek puanında iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Sırası ile $z=-0.619$, $p=0.5377$; $z=0.562$, $p=0.5746$; $z=-0.076$, $p=0.9434$). Benzer şekilde Çocukluk Çağı Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)'nin depresyon ($z=0.411$, $p=0.6842$), sosyal anksiyete ($t=1.413$, $p=0.1616$), panik bozukluk ($t=0.693$, $p=0.4905$), ayrılık anksiyetesi bozukluğu ($z=1.204$, $p=0.2279$), obsesif kompulsif bozukluk ($t=-0.511$, $p=0.6111$) alt ölçek puanlarında ve toplam ölçek puanında ($t=0.744$, $p=0.4593$) iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Turgay (T-DSM-IV) ölçeğinin dikkat eksikliği ($t = 1.369$, $p=0.1748$), hiperaktivite ($z = 0.930$, $p=0.3530$), karşı olma karşı gelme ($t = 1.335$, $p=0.1859$) ve davranım bozukluğu ($z = 1.913$, $p=0.0524$)

alt ölçek puanlarında da hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta gruplarının alt ölçek ve ölçek puanlarının ortalama ve medyan değerleri ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların Ölçek Puanları ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

| | İntihar (Grup 1) | KZVD (Grup 2) | İstatistiksel Analiz | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Ort±SS | Ort±SS | t/z | p |
| İÖÖ | | | | |
| Umutsuzluk | 35.05 ± 5.65 | 32.83 ± 7.24 | 1.539 | 0.2718 ^a |
| Düşmanlık | 19.85 ± 4.32 | 18.32 ± 3.94 | 1.663 | 0.2718 ^a |
| İntihar düşüncesi | 22.93 ± 6.29 | 19.70 ± 5.60 | 2.428 | 0.0759 ^b |
| Olumsuz kendilik | 28.59 ± 5.02 | 26.75 ± 4.61 | 1.713 | 0.2718 ^a |
| Toplam | 106.41 ± 16.69 | 97.62 ± 17.13 | ≈2.385 | 0.0759 ^b |
| ÇÖYÖ | | | | |
| Duygusal ihmal- istismar | 48.15 ± 13.38 | 44.88 ± 14.24 | 1.065 ^a | 0.2901 ^a |
| Fiziksel ihmal-istismar | 36.24 ± 11.62 | 32.67 ± 10.23 | 1.318 ^b | 0.1889 ^b |
| Cinsel istismar | 7.51 ± 1.94 | 7.70 ± 1.80 | -0.562 ^b | 0.5710 ^b |
| Toplam | 91.90 ± 25.04 | 85.28 ± 23.36 | 1.232 ^a | 0.2216 ^b |
| ASÖ | | | | |
| Rahatsızlık | 16.68 ± 4.94 | 17.52 ± 4.43 | -0.619 ^b | 0.5377 ^b |
| Özyeterlik | 10.83 ± 2.85 | 10.47 ± 3.24 | 0.562 ^b | 0.5746 ^b |
| Toplam | 27.51 ± 6.90 | 27.98 ± 6.87 | ≈-0.076 ^b | 0.9434 ^b |
| ÇADÖ-Y | | | | |
| Depresyon | 20.90 ± 6.84 | 20.50 ± 6.21 | 0.411 ^b | 0.6842 ^b |
| Sab | 15.27 ± 5.99 | 13.25 ± 6.83 | 1.413 ^a | 0.1616 ^a |
| Pb | 15.07 ± 6.87 | 13.97 ± 7.38 | 0.693 ^a | 0.4905 ^a |
| Aab | 4.83 ± 3.35 | 4.30 ± 4.26 | 1.204 ^b | 0.2279 ^b |
| Okb | 8.54 ± 3.67 | 9.03 ± 4.84 | -0.511 ^a | 0.6111 ^a |
| Toplam | 64.61 ± 20.76 | 61.00 ± 22.85 | 0.744 ^a | 0.4593 ^a |
| TURGAY | | | | |
| Dikkat eksikliği | 11.90 ± 7.15 | 9.85 ± 6.32 | 1.369 ^a | 0.1748 ^a |
| Hiperaktivite | 7.90 ± 6.23 | 6.60 ± 5.70 | 0.930 ^b | 0.3530 ^b |
| Kokgb | 10.98 ± 6.29 | 9.25 ± 5.31 | 1.335 ^a | 0.1859 ^a |
| Db | 4.44 ± 4.63 | 2.48 ± 2.87 | 1.913 ^b | 0.0524 ^b |

KZVD= Kendine Zarar Verme Davranışı ÇÖYÖ = Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği, ASÖ = Algılanan Stres Ölçeği, ÇADÖ-Y= Çocukluk Çağı Anksiyete ve Depresyon Ölçeği , Sab= Sosyal anksiyete bozukluğu alt ölçek puanı, Pb= Panik bozukluk alt ölçek puanı, Aab= Ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçek puanı, Okb= Obsesif kompulsif bozukluk

alt ölçek puanı, Kokgb= Karşı olma karşı gelme bozukluğu alt ölçek puanı, Db= Davranım bozukluğu alt ölçek puanı , a= Student t-testi, b= Mann-Whitney U testi

Hasta grupları kendi arasında iki ayrı grup (İntihar- KZVD) olarak değerlendirilip serum Dkk-1, Notum ve Porcupine seviyeleri üç grup arasında Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldığında, serum Dkk-1 düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken ($H=2.539$, $p=0.2810$); Notum ve Porcupine düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuş olup etki büyüklükleri sırasıyla orta ve yüksektir. (Sırası ile $H=17.452$, $p=0.0002$, $\epsilon^2=0.131$; $H=43.909$, $p<0.0001$, $\epsilon^2=0.355$) Tip 2 hata riskinden kaçınmak için Dkk-1, Notum ve Porcupine serum düzeyleri, yaş ve cinsiyet kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi uygulanmıştır ve analiz öncesinde normal dağılım göstermeyen biyokimyasal parametre düzeyleri logaritmik olarak dönüştürülmüştür. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonucu (Pillai's Trace = 0.3109, $F(6,230) = 7.055$, $p < 0.0001$) farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını belirlemek için ANCOVA analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda serum log-Dkk1 ($F(2,116)=0.736$, $p=0.4813$, partial $\eta^2=0.013$) düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmazken; serum log-Notum ($F(2,116)=9.276$, $p=0.0002$, partial $\eta^2=0.138$) ve log-Porcupine ($F(2,116)=23.689$, $p<0.0001$, partial $\eta^2=0.290$) düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş Post-hoc ikili karşılaştırmalarda ise Dkk-1 düzeyleri yine herhangi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Notum ve Porcupine düzeyleri ise hasta grupları arasında farklılık göstermezken, kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Parametrelerin üç grupta ortalama değerleri analizlerin sonuçları ayrıntılı olarak Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin 3 Grup Arasında Karşılaştırılması

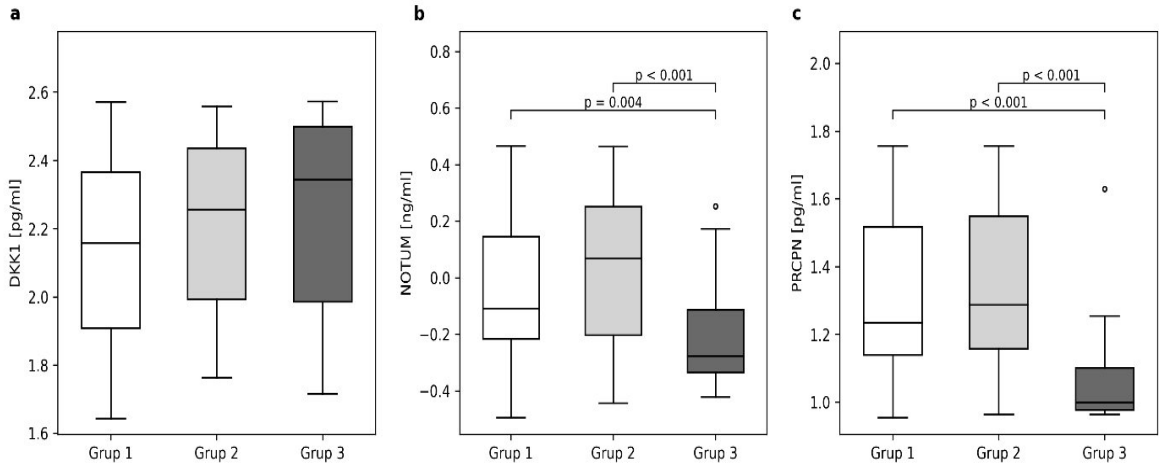
| | İntihar (Grup 1) n=41 | | KZVD (Grup 2) n=40 | | Kontrol (Grup 3) n=40 | | İstatistiksel Analiz | | |
|------------------------------|-----------------------------|--------|--------------------------|--------|-----------------------------|---------|----------------------|--------------|---------------------|
| | Ort | SS | Ort | SS | Ort | SS | H | ϵ^2 | p |
| DKK-1 * (pg/MI) | 167.049 | 99.677 | 186.300 | 99.123 | 208.225 | 115.127 | 2.539 | 0.005 | 0.2810 |
| Notum * (ng/MI) | 1.079 | 0.710 | 1.219 | 0.670 | 0.692 | 0.368 | 17.452 | 0.131 | 0.0002 ^a |
| PRCPN * (pg/MI) | 24.029 | 13.535 | 24.838 | 13.838 | 11.918 | 5.506 | 43.909 | 0.355 | $p<0.0001^a$ |

KZVD = Kendine Zarar Verme Davranışı a = Kruskal-Wallis Testi *Serum Dkk-1, Notum ve Porcupine düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir.

Tablo 8. Parametrelerin ANCOVA ve Post Hoc analiz sonuçları

| | ANCOVA ^b | | | Post-Hoc Karşılaştırmalar ^c |
|----------------------|---------------------|----------|------------|--|
| | F | p | η_p^2 | |
| DKK-1 (pg/ML) | 1.277 | 0.2828 | 0.022 | - |
| Notum (ng/ML) | 6.758 | 0.0017 | 0.107 | 1>3, 2>3 |
| PRCPN (pg/ML) | 23.109 | p<0.0001 | 0.290 | 1>3, 2>3 |

b=ANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş ve cinsiyet kullanılmıştır. c=ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U + Holm testi kullanılmıştır.



Şekil 1. Dkk-1, Notum ve Porcupine serum düzeylerinin Grup 1 (intihar girişimi), Grup 2 (KZVD) ve Grup 3 (sağlıklı kontrol)'de gösterimi

İntihar girişim grubunda 22 katılımcı psikotrop ilaç kullanırken KZVD grubunda 20 katılımcının ilaç kullanmakta olduğu belirlenmiştir. Hastalar ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre kendi arasında yeniden gruplandırılmıştır. Hasta grubundan ilaç kullanımı

olan 42 katılımcı, ilaç kullanımı olmayan 39 katılımcı ve sağlıklı kontrol grubunda üç adet biyokimyasal parametrenin serum düzeyleri yeniden değerlendirilip analiz edilmiştir. Kruskal-Wallis analizi sonucunda Dkk-1 in seviyesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken ($p=0.3971$); Notum ve Porcupine düzeyleri anlamlı farklılık göstermiştir. (Sırası ile $p=0.0002$, $\epsilon^2=0.127$; $p<0.0001$, $\epsilon^2=0.356$). Tip 2 hata riskinden kaçınmak için Dkk-1, Notum ve Porcupine serum düzeyleri, yaş ve cinsiyet kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi uygulanmıştır ve analiz öncesinde normal dağılım göstermeyen biyokimyasal parametre düzeylerine logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonucu (Pillai's Trace = 0.3044, $F(6,224) = 6.701$, $p < 0.0001$) farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını belirlemek için ANCOVA analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda serum log-Dkk1 düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.3340$); serum log-Notum ($F(2,113)=6.522$, $p=0.0021$, partial $\eta^2=0.103$) ve log-Porcupine ($F(2,113)=23.311$, $p<0.0001$, partial $\eta^2=0.292$) düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş Post-hoc ikili karşılaştırmalarda ise Dkk-1 düzeyi yine herhangi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, Notum ve Porcupine düzeyleri kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (Sırası ile $p(\text{Holm})=0.0014$, $p(\text{Holm})=0.0007$; $p(\text{Holm})<0.0001$, $p(\text{Holm})<0.0001$). İlaç kullanan ve ilaç kullanmayan hasta grupları arasında ise parametrelerin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yeniden gruplama sonucunda parametrelerin gruplar arasındaki ortalama serum seviyeleri ve analiz sonuçları Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Yeniden gruplama sonrası parametrelerin serum düzeyleri ve analiz sonuçları

| | İlaç Kullanan Hasta (Grup A) n=42 | | İlaç Kullanmayan Hasta (Grup B) n=39 | | Kontrol (Grup C) n=40 | | İstatistiksel Analiz | | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------|---|--------|--------------------------|---------|----------------------|--------------|---------------------|
| | Ort | SS | Ort | SS | Ort | SS | H | ϵ^2 | p |
| DKK-1 * (pg/ml) | 178.50 | 99.13 | 174.46 | 100.65 | 208.225 | 115.127 | 1.847 | - | 0.3971 ^a |
| Notum * (ng/ml) | 1.087 | 0.663 | 1.214 | 0.721 | 0.692 | 0.368 | 16.952 | 0.127 | 0.0002 ^a |
| PRCPN * (pg/ml) | 23.379 | 13.302 | 25.564 | 14.034 | 11.918 | 5.506 | 44.004 | 0.356 | $p<0.0001^a$ |

a = Kruskal-Wallis testi A= Tüm hasta gruplarının içinden psikotrop ilaç kullananlar B= Tüm hasta gruplarının içinden ilaç kullanımı olmayanlar C= Sağlıklı kontrol grubu *Serum Dkk-1, Notum ve Porcupine düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir.

Tablo 10. Yeniden gruplama sonucu parametrelerin ANCOVA ve Post-Hoc Analizi

| | ANCOVA ^b | | | Post-Hoc Karşılaştırmalar |
|----------------------|---------------------|----------|------------|---------------------------|
| | F | p | η_p^2 | |
| DKK-1 (pg/ML) | | 0.3340 | - | - |
| Notum (ng/ML) | 6.522 | 0.0021 | 0.103 | A>C, B>C |
| PRCPN (pg/ML) | 23.311 | p<0.0001 | 0.292 | A>C, B>C |

b=ANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş ve cinsiyet kullanılmıştır. c= ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U + Holm testi kullanılmıştır.

Hasta grupları (intihar ve KZVD) tek bir grup olarak ele alınıp biyokimyasal parametrelerin (Dkk-1, Notum ve Porcupine) düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında serumdaki Dkk-1 düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ($z = -1.317$, $p > 0,05$); Notum ve Porcupine düzeyleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olup etki büyüklüğünün orta ve yüksek olduğu görülmüştür. (Sırası ile $z = 4.069$, $p < 0.0001$, $r = 0.37$; $z = 6.626$, $p < 0.0001$, $r = 0.602$). Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı ortaya çıkabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için Dkk-1, Notum ve Porcupine serum seviyeleri, yaş ve cinsiyet kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi uygulanmıştır. Analizlerin öncesinde normal dağılım göstermeyen biyokimyasal parametre düzeyleri logaritmik olarak dönüştürülmüştür. MANCOVA testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çoklu etki saptanmıştır. (Pillai's Trace $V = 0.295$; $F(3,112) = 15.61$; $p < 0.0001$; kısmi $\eta^2 \approx 0.295$). Gruplar arasındaki farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ANCOVA analizi sonucunda serum log-Dkk1 ($F(1,114) = 1.57$; $p = 0.213$; kısmi $\eta^2 = 0.014$) seviyesi açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmazken; serum log-Notum ($F(1,114) = 14.12$; $p = 0.00027$; kısmi $\eta^2 = 0.110$,

Hasta/Kontrol oranı = 1.525) ve log-Porcupine (F(1,114)=59.06; p <0.0001; kısmi η^2 =0.341, Hasta/Kontrol oranı = 2.003) değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Birleşik hasta ve kontrol gruplarındaki parametrelerin serum düzeylerinin ortalama ve medyan değerleri ile istatistiksel analiz sonucu Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Birleşik Hasta Grubu ve sağlıklı kontrollerin serum parametre düzeyleri ve analiz sonuçları

| | HASTA (Grup 1+2) n=81 | KONTROL (Grup 3) n=40 | İSTATİSTİKSEL ANALİZ | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-------|-------|-----------|------------|
| | | | ANCOVA ^b | | | | | |
| | Ort ± SS | Ort ± SS | z | p | r | F | p | η_p^2 |
| DKK-1 *(pg/ml) | 176.56±99.25 | 208.22±115.13 | - 1.317 | p=0.1888 ^a | -0.12 | 1.57 | p=0.213 | 0.014 |
| Notum *(ng/ml) | 1.15±0.69 | 0.69±0.37 | 4.069 | p<0.0001 ^a | 0.37 | 14.12 | p=0.00027 | 0.110 |
| PRCPN *(pg/ml) | 24.43±13.61 | 11.92±5.51 | 6.626 | p<0.0001 ^a | 0.602 | 59.06 | p<0.0001 | 0.341 |

a= Mann Whitney U Testi, b=ANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş ve cinsiyet kullanılmıştır *Serum Dkk-1, Notum ve Porcupine düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir

Çalışmamızda yer alan intihar ve KZVD gruplarının ayrı ayrı ve tümünün ortalama serum Dkk-1, Notum ve Porcupine düzeyleri ile toplam intihar girişim sayısı, toplam kendine zarar verme sayısı, İÖÖ, ÇÖYÖ, ASÖ, ÇADÖ-Y alt ölçek puanları ve toplam puanları ve T-DSM-IV ebeveyn alt ölçek puanları arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman Korelasyon analizi yapılmış olup her ölçek ailesi için

Benjamini–Hochberg FDR düzeltmesi uygulanmıştır. Her iki hasta grubunda da FDR-düzeltilmiş anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 12. İntihar Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

| Değişkenler | DKK-1 | | Notum | | Prçpn | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | r | p | r | p | r | p |
| İntihar girişim sayısı | 0,185 | 0,738 | 0,166 | 0,447 | 0,059 | 0,712 |
| İÖÖ_Umutsuzluk | 0,031 | 0,9808 | 0,243 | 0,5928 | 0,311 | 0,5928 |
| İÖÖ_Düşmanlık | 0,111 | 0,9808 | 0,091 | 0,9808 | 0,012 | 0,9808 |
| İÖÖ_İntihar_Düşüncesi | -0,063 | 0,9808 | 0,205 | 0,5928 | 0,212 | 0,5928 |
| İÖÖ_Olumsuz_Kendilik | -0,004 | 0,9808 | -0,03 | 0,9808 | 0,041 | 0,9808 |
| İÖÖ_Toplam Puan | 0,008 | 0,9808 | 0,154 | 0,8377 | 0,233 | 0,5928 |
| ÇÖYÖ_Duygusal İ-İ | -0,09 | 0,8773 | -0,155 | 0,8773 | -0,076 | 0,8773 |
| ÇÖYÖ_Fiziksel İ-İ | -0,071 | 0,8773 | -0,155 | 0,8773 | -0,016 | 0,9207 |
| ÇÖYÖ_Cinsel İ | -0,127 | 0,8773 | -0,145 | 0,8773 | -0,035 | 0,9016 |
| ÇÖYÖ_Toplam | -0,095 | 0,8773 | -0,16 | 0,8773 | -0,054 | 0,8843 |
| ASÖ_Stres_Rahatsızlık | 0,076 | 0,9103 | 0,181 | 0,7695 | 0,039 | 0,9103 |
| ASÖ_Özyeterlilik | 0,018 | 0,9103 | 0,193 | 0,7695 | 0,092 | 0,9103 |
| ASÖ_Toplam | 0,026 | 0,9103 | 0,21 | 0,7695 | 0,061 | 0,9103 |
| ÇADÖ-Depresyon | 0,053 | 0,9800 | 0,136 | 0,9800 | 0,052 | 0,9800 |
| ÇADÖ-SAB | -0,061 | 0,9800 | 0,128 | 0,9800 | -0,095 | 0,9800 |
| ÇADÖ-PB | 0,013 | 0,9800 | 0,016 | 0,9800 | 0,055 | 0,9800 |
| ÇADÖ-AAB | 0,004 | 0,9800 | 0,321 | 0,7305 | 0,106 | 0,9800 |
| ÇADÖ-OKB | 0,013 | 0,9800 | -0,063 | 0,9800 | 0,072 | 0,9800 |
| ÇADÖ-TOPLAM | 0,027 | 0,9800 | 0,126 | 0,9800 | 0,028 | 0,9800 |
| TURGAY-Dikkat eksikliği | -0,074 | 0,7168 | -0,154 | 0,7168 | -0,34 | 0,3536 |
| TURGAY-Hiperaktivite | -0,071 | 0,7168 | -0,116 | 0,7168 | -0,081 | 0,7168 |
| TURGAY-KOKGB | 0,083 | 0,7168 | -0,166 | 0,7168 | -0,152 | 0,7168 |
| TURGAY-DB | 0,041 | 0,8008 | -0,115 | 0,7168 | -0,166 | 0,7168 |

İÖÖ: İntihar Olasılığı Ölçeği, ÇÖYÖ: Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, ÇADÖ: Çocukluk Çağı Anksiyete Depresyon Ölçeği, Duygusal İ-İ: Duygusal ihmal ve istismar, Fiziksel İ-İ : Fiziksel ihmal ve istismar, SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu, PB: Panik bozukluk, AAB: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, KOKGB: Karşı olma karşı gelme bozukluğu, DB: Davranım bozukluğu

Tablo 13. KZVD Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

| Değişkenler | DKK-1 | | Notum | | Porcpn | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | r | p | r | p | r | p |
| Toplam KZV sayısı | 0,188 | 0,759 | 0,087 | 0,899 | -0,038 | 0,817 |
| İÖÖ_Umutsuzluk | 0,189 | 0,6287 | 0,169 | 0,6287 | 0,119 | 0,6342 |
| İÖÖ_Düşmanlık | 0,184 | 0,6287 | 0,098 | 0,6856 | -0,08 | 0,7208 |
| İÖÖ_İntihar_Düşüncesi | 0,201 | 0,6287 | 0,137 | 0,6287 | -0,017 | 0,9244 |
| İÖÖ_Olumsuz_Kendilik | 0,255 | 0,6287 | 0,139 | 0,6287 | -0,131 | 0,6287 |
| İÖÖ_Toplam Puan | 0,202 | 0,6287 | 0,166 | 0,6287 | 0,015 | 0,9244 |
| ÇÖYÖ_Duygusal İ-İ | 0,065 | 0,9819 | 0,007 | 0,9819 | -0,327 | 0,1584 |
| ÇÖYÖ_Fiziksel İ-İ | -0,004 | 0,9819 | -0,202 | 0,6332 | -0,329 | 0,1584 |
| ÇÖYÖ_Cinsel İ | 0,127 | 0,8953 | 0,035 | 0,9819 | -0,124 | 0,8953 |
| ÇÖYÖ_Toplam | 0,078 | 0,9819 | -0,041 | 0,9819 | -0,343 | 0,1584 |
| ASÖ_Stres_Rahatsızlık | -0,055 | 0,8804 | 0,26 | 0,6271 | 0,093 | 0,8804 |
| ASÖ_Özyeterlilik | 0,045 | 0,8804 | 0,145 | 0,8804 | 0,072 | 0,8804 |
| ASÖ_Toplam | -0,024 | 0,8823 | 0,238 | 0,6271 | 0,102 | 0,8804 |
| ÇADÖ-Depresyon | -0,151 | 0,5652 | 0,221 | 0,4763 | 0,112 | 0,5914 |
| ÇADÖ-SAB | -0,08 | 0,6605 | 0,202 | 0,4763 | 0,328 | 0,3469 |
| ÇADÖ-PB | -0,181 | 0,5256 | 0,255 | 0,4763 | 0,116 | 0,5914 |
| ÇADÖ-AAB | -0,101 | 0,6022 | 0,121 | 0,5914 | 0,2 | 0,4763 |
| ÇADÖ-OKB | 0,029 | 0,8566 | 0,398 | 0,1988 | 0,145 | 0,5652 |
| ÇADÖ-TOPLAM | -0,144 | 0,5652 | 0,294 | 0,3918 | 0,213 | 0,4763 |
| TURGAY-Dikkat eksikliği | 0,114 | 0,6806 | -0,09 | 0,6806 | -0,223 | 0,4108 |
| TURGAY-Hiperaktivite | -0,096 | 0,6806 | 0,125 | 0,6806 | 0,216 | 0,4108 |
| TURGAY-KOKGB | 0,048 | 0,7702 | -0,248 | 0,4108 | -0,205 | 0,4108 |
| TURGAY-DB | 0,08 | 0,6806 | -0,353 | 0,3041 | -0,251 | 0,4108 |

KZVD= Kendine Zarar Verme Davranışı İÖÖ: İntihar Olasılığı Ölçeği, ÇÖYÖ: Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, ÇADÖ: Çocukluk Çağı Anksiyete Depresyon Ölçeği, Duygusal İ-İ: Duygusal ihmal ve istismar, Fiziksel İ-İ : Fiziksel ihmal ve istismar, SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu, PB: Panik bozukluk, AAB: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, KOKGB: Karşı olma karşı gelme bozukluğu, DB: Davranım bozukluğu

Tablo 14. Birleşik Hasta Grubunun Ölçek Puanlarının Parametrelerle İlişkisi

| Değişkenler | DKK-1 | | Notum | | Prçpn | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | r | p | r | p | r | p |
| İÖÖ_Umutsuzluk | 0,092 | 0.7700 | 0,184 | 0.7536 | 0,202 | 0.7536 |
| İÖÖ_Düşmanlık | 0,112 | 0.7700 | 0,074 | 0.7700 | -0,035 | 0.8531 |
| İÖÖ_İntihar_Düşüncesi | 0,024 | 0.8531 | 0,098 | 0.7700 | 0,096 | 0.7700 |
| İÖÖ_Olumsuz_Kendilik | 0,064 | 0.7769 | 0,021 | 0.8531 | -0,041 | 0.8531 |
| İÖÖ_Toplam Puan | 0,075 | 0.7700 | 0,115 | 0.7700 | 0,115 | 0.7700 |
| ÇÖYÖ_Duygusal İ-İ | -0,031 | 0.8589 | -0,04 | 0.8589 | -0,198 | 0.4482 |
| ÇÖYÖ_Fiziksel İ-İ | -0,067 | 0.8589 | -0,162 | 0.4482 | -0,165 | 0.4482 |
| ÇÖYÖ_Cinsel İ | -0,012 | 0.9163 | -0,059 | 0.8589 | -0,089 | 0.8589 |
| ÇÖYÖ_Toplam | -0,03 | 0.8589 | -0,087 | 0.8589 | -0,206 | 0.4482 |
| ASÖ_Stres_Rahatsızlık | -0,001 | 0.9934 | 0,207 | 0.3419 | 0,058 | 0.9135 |
| ASÖ_Özyeterlilik | 0,015 | 0.9934 | 0,134 | 0.6982 | 0,086 | 0.8450 |
| ASÖ_Toplam | -0,016 | 0.9934 | 0,198 | 0.3419 | 0,082 | 0.8450 |
| ÇADÖ-Depresyon | -0,038 | 0.7631 | 0,171 | 0.4511 | 0,089 | 0.6625 |
| ÇADÖ-SAB | -0,069 | 0.6923 | 0,149 | 0.4719 | 0,125 | 0.5380 |
| ÇADÖ-PB | -0,079 | 0.6657 | 0,161 | 0.4511 | 0,087 | 0.6625 |
| ÇADÖ-AAB | -0,034 | 0.7631 | 0,176 | 0.4511 | 0,175 | 0.4511 |
| ÇADÖ-OKB | 0,04 | 0.7631 | 0,198 | 0.4511 | 0,108 | 0.6064 |
| ÇADÖ-TOPLAM | -0,057 | 0.7393 | 0,21 | 0.4511 | 0,124 | 0.5380 |
| TURGAY-Dikkat eksikliği | -0,022 | 0.9241 | -0,151 | 0.3597 | -0,28 | 0.1255 |
| TURGAY-Hiperaktivite | -0,069 | 0.8260 | 0,008 | 0.9428 | 0,045 | 0.8260 |
| TURGAY-KOKGB | 0,051 | 0.8260 | -0,217 | 0.1542 | -0,205 | 0.1590 |
| TURGAY-DB | 0,052 | 0.8260 | -0,256 | 0.1255 | -0,233 | 0.1461 |

İÖÖ: İntihar Olasılığı Ölçeği, ÇÖYÖ: Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları Ölçeği, ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği, ÇADÖ: Çocukluk Çağı Anksiyete Depresyon Ölçeği, Duygusal İ-İ: Duygusal ihmal ve istismar, Fiziksel İ-İ : Fiziksel ihmal ve istismar, SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu, PB: Panik bozukluk, AAB: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, KOKGB: Karşı olma karşı gelme bozukluğu, DB: Davranım bozukluğu

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ve DSM-5-TR'ye göre KZVD ve/veya intihar davranış bozukluğu tanı kriterlerini karşılayan 12-18 yaş arasındaki olguların serumlarında Dkk-1, Notum ve Porcupine moleküllerinin

düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum düzeyleriyle karşılaştırılmıştır ve bu parametrelerin ergenlerin klinik özellikleriyle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya intihar girişimi olan 41 olgu, KZVD olan 40 olgu ile sağlıklı kontrol grubundan 40 olgu dahil edilmiştir.

Katılımcıların sosyodemografik verileri incelendiğinde, üç grubun da yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından benzer olduğu görülmüştür. Hasta grupları kendi içinde değerlendirildiğinde intihar girişimi olan olguların %80,5'ini kızlar oluşturmakta iken KZVD olan olguların %67,5'ini kızlar oluşturmaktadır. Literatürdeki KZVD ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, ülkemizde lise öğrencileri arasında yapılan bir epidemiyolojik araştırmada cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmazken (Zoroglu SS, 2003); yakın zamanda dünya genelinde yapılan bir meta analizde KZVD'nin kızlarda daha yaygın olduğu bulunmuştur (Q. Xiao vd., 2022b). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veri de bu meta analizle uyumludur. Ayrıca intihar davranışıyla ilgili literatürdeki araştırmalara bakıldığında, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgu intihar girişimlerinin kadın cinsiyette erkek cinsiyete kıyasla daha fazla görüldüğü bilgisiyle tutarlı görünmektedir (Miranda-Mendizabal vd., 2019).

Katılımcıların ebeveynlerinin sosyodemografik verilerinde, ebeveynlerin eğitim seviyesi, yaşları ve aylık gelir düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Aile yapısı ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Parçalanmış aile oranı intihar girişimi olan ergenlerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen bu bulguyla ilgili literatürdeki araştırmalara bakıldığında, tek ebeveyne sahip çocuklarda kendine zarar verme riskinin, her iki ebeveyne sahip çocuklara göre daha fazla olduğu (Q. Xiao vd., 2022a); boşanma ya da ebeveynlerden birinin kaybı nedeniyle parçalanmış aileye sahip olmanın intihar davranış riskini artırdığı bulunmuştur (Kerr vd., 2006). Ayrıca ailede psikiyatrik hastalık öyküsü de üç grup arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Ailede psikiyatrik hastalık oranı hem intihar grubundaki hem de KZVD grubundaki ergenlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürdeki, ebeveynlerinden birinde psikiyatrik hastalık varlığının gençlerde intihar davranışı ve KZVD açısından risk oluşturduğu bilgisini desteklemektedir (King vd., 2010; Miranda-Mendizabal vd., 2019).

Çalışma gruplarındaki katılımcıların klinik özellikleri incelendiğinde, intihar amacıyla ya da bu amaç olmaksızın kendine zarar verme davranışı sergileyenlerin sahip

olduğu tanılarla ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında, herhangi bir psikiyatrik bozukluk varlığının intihar girişim riskini artırdığı bulunmakla birlikte (Gili vd., 2019), yapılan çok sayıda araştırmada ergenlerde içselleştirici bozukluk varlığının olası bir intihar davranışıyla yüksek oranda ilişkili olduğu ve özellikle bunların arasından en fazla ilişkili olanların depresif bozukluk ve anksiyete bozuklukları olduğu gösterilmiştir (González Sancho & Picado Cortés, 2020; Cuesta vd., 2021; Jha vd., 2023). Ayrıca dikkatsizlik, agresiflik, karşı gelme ve davranım sorunları gibi dışsallaştırıcı bozuklukların da gençlerde intihar girişiminde artmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (Soto-Sanz vd., 2019). Öte yandan ergenlerden oluşan klinik örneklem grubuyla yapılan araştırmalara göre KZVD'si olanların en sık sahip olduğu psikiyatrik bozukluğun %41,6 ve %58 arasında değişen oranlarla majör depresyon olduğu, distimik bozukluk oranının %29,6 ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk oranının da %7,4 olduğu bulunmuştur (Jacobson vd., 2008). Bir diğer klinik örneklemlerle çalışmada KZVD'si olan ergenlerin %23,6'sında travma sonrası stres bozukluğu tanısı, %15,7'sinde yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda davranım bozukluğu ve karşı olma karşı gelme gibi dışsallaştırıcı bozuklukların oranının %62,9 olduğu gösterilmiştir (M. Nock vd., 2006). Bizim çalışmamızda da intihar girişimi ve KZVD'si olan olguların psikiyatrik tanılarının çoğunluğunu literatürle uyumlu olarak depresif bozukluklar oluşturmakta olup bunu DEHB ve anksiyete bozuklukları izlemektedir. İntihar girişimlerinin tekrarlanma olasılıklarının yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda her tamamlanmış intihar için 10-40 kez intihar girişimi olduğu; intihar girişiminin tekrarlama riskinin %30 olduğu gösterilmiştir (Haukka vd., 2008). Bununla uyumlu olarak çalışmada intihar grubunda bulunan ergenlerin intihar girişim özellikleri incelendiğinde, katılımcıların %46,35'inin birden fazla intihar girişiminde bulunduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda intihar girişiminde bulunan olguların %73'ü intihar girişim yöntemi olarak yüksek doz ilaç aldığını belirtmiştir. Literatüre bakıldığında, gelişmiş ülkelerde intihar sonucu ölenlerde en sık kullanılan yöntemin ateşli silahlar; ikinci sıklıkta ise erkeklerde asi kadınlarda intoksikasyon olduğu bulunmuştur (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013). Gelişmekte olan ülkelerde intihar kaynaklı ölümlerde en sık başvurulan yöntem ise tarım ilaçlarıdır (Gunnell vd., 2007). Ülkemizde çocuk ve ergenler ile yapılan bir araştırmada ise en sık kullanılan intihar yönteminin yüksek doz ilaç alımı olduğu bulunmuştur (Öztop DB, 2009). Öte yandan çalışmamızda KZVD'si olan katılımcıların özellikleri incelendiğinde, zarar verme yöntemi olarak birden fazla metod kullananların grubun büyük çoğunluğunu oluşturduğu gözlenmiştir. Alanda yapılan araştırmalarda da benzer şekilde birden fazla yöntem kullananların tek çeşit yöntem

kullananlardan daha fazla olduğu bulunmuştur (Q. Xiao vd., 2022b). Buna ek olarak çalışmamızdaki KZVD grubunda yer alan katılımcıların %82'si kendilerine zarar verme dürtüsü geldikten sonraki ilk 1 saat içinde kendilerine zarar verme eylemini gerçekleştirdiğini, %35,9'u eylemi gerçekleştirdiği sırada acı hissetmediğini, %43,6'sı ise acıyı bazen hissettiğini beyan etmiştir. Bununla ilgili olarak, KZVD'nin bağlamsal özellikleriyle ilgili yapılan bir çalışmada da ergenlerin yaklaşık %90 ı dürtü geldikten sonraki ilk 1 saat içinde kendilerine zarar verdiğini belirtmiştir. Yazarlar özellikle ilk zarar verme eyleminden sonra gerçekleşen eylemlerin neredeyse hepsinde ergenlerin herhangi bir şekilde bunu önceden tasarlamadan, impulsif tarzda yaptıklarını belirtmiştir (Nock & Prinstein, 2005). Ayrıca yine aynı çalışmada, katılımcıların %80'e yakını kendilerine zarar verme epizodu süresince hiç acı hissini olmadığını veya çok az acı hissini olduğunu beyan etmekle beraber, katılımcıların acı hissetme derecelerinde çeşitlilikler olduğu görülmüştür. Bu durumu çeşitli nedenlerin etkilediği ileri sürülmekte olup söz konusu araştırmada eylemin daha dürtüsel tarzda yapılmasının daha az acı hissiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. KZVD epizodu sırasında acı hissi olmamasının nedenlerinden biri olarak da eylem sırasında endojen endorfinlerin salınımının acı hissini engellediği ve davranışın pekişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Haines vd., 1995). Öte yandan İÖÖ'nün toplam puanında ve alt ölçek puanlarının hiçbirinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun kaynaklanabileceği olası nedenlere bakıldığında; intihar girişim grubuna akut olarak intihar riski olan katılımcılar değil, DSM-5-TR'de bulunan intihar davranışı bozukluğu tanı kriterleri göz önüne alınarak son 2 yıl içinde girişimde bulunmuş tüm olgular dahil edilmiştir. Dolayısıyla değerlendirme anıyla girişim zamanı arasındaki süreler değişkenlik göstermektedir. Hastaların bir kısmının bu süre zarfında psikofarmakolojik tedavi ya da psikoterapi aldığı bilinmektedir. Bu ölçek, değerlendirme anındaki intihar riskinin boyutunu ölçtüğünden, geçmişte bu davranışta bulunanların şu anki belirti şiddetini yansıtmayabilir. Bununla beraber, KZVD ve intihar girişim grubu arasında intihar olasılığı bakımından fark olmaması, literatürle uyumlu olarak KZVD'si olan ergenlerin intihar girişiminde bulunan ergenler kadar riskli olduğunu ve intihar olasılığı göz önüne alınarak yakından takip edilmesi gerektiğini desteklemektedir (Gulbas vd., 2015; Castellví vd., 2017; Gillies vd., 2018).

Bu bulgulara ek olarak hasta grupları arasında ÇÖYÖ, ASÖ, ÇADÖ-Y ve Turgay ölçeklerinin hiçbirinin toplam ve alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum her iki grubun, çocukluk çağındaki travma maruziyetinin boyutu,

algılanan stres seviyesi, eşlik edebilen klinik belirtilerinin şiddeti açısından benzer klinik profilde olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada hasta grupları kontrol grubuyla karşılaştırılmamış, her iki grup da yüksek riskli örneklemeler olarak kendi aralarında değerlendirilmiştir. Bu nedenle söz konusu ölçeklerin genel popülasyona göre ayırım yapma gücünden ziyade bu iki hasta grubunun klinik özelliklerini ayırt etme gücüne bakılmıştır. Elde ettiğimiz bulgu, bu davranışların klinik ayırımının her zaman mümkün olmayabileceği ve bazı çalışmalarda bu iki davranışın birbiriyle örtüşen ve kendi aralarında süreklilik gösteren fenomenler olarak görüldüğü (Grandclerc vd., 2016) literatür bilgisiyle uyumludur.

Klinik değerlendirmede iki hasta grubunun benzer özellikler göstermesi, bu gruplar arasında biyolojik düzeyde farklılık olup olmadığının araştırılmasını önemli hale getirmiştir. Biyokimyasal parametrelerin serumdaki değerleri incelenirken, intihar girişimde bulunan grup ve KZVD olan grup ayrı hasta grupları olarak ele alınıp kontrol grubuyla ve kendi arasında karşılaştırılmıştır. Notum seviyeleri hem intihar girişim grubunda hem KZVD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek çıkmış olup, hasta grupları arasında ise anlamlı farklılık göstermemiştir. Porcupine ise en belirgin ayrışmayı göstermiştir. İntihar girişim grubunda ve KZVD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak belirgin derecede yüksek çıkmış olup, hasta grupları arasında ise anlamlı farklılık göstermemiştir. Daha sonra olası karıştırıcı faktör olarak düşünülen yaş ve cinsiyet kontrol edilerek değerlendirildiğinde anlamlı farklılıklar devam etmiştir.

Antidepresan, antipsikotik ve lityum gibi psikotrop ilaçların Wnt sinyal yolağını etkileyebildiği bilinmektedir (Gould vd., 2004; Alimohamad vd., 2005; Okamoto vd., 2010; Jang, Kitabatake, vd., 2013). Anlamlı çıkan molekül sonuçlarının psikotropik ilaç kullanımından kaynaklı olup olmadığını değerlendirmek için, her iki hasta grubundan da alınan ve en az 1 aydır herhangi bir psikotrop kullanımı olmayan toplam 39 hastanın serumlarındaki molekül seviyeleri yeniden gruplama yapılarak tekrar analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre ilaç kullanımı olan ve ilaç kullanımı olmayan hasta grupları arasında biyokimyasal parametrelerin düzeyleri anlamlı farklılık göstermezken; her iki grupta da Porcupine ve Notum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Anlamlı farklılık karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra da devam etmiştir.

Sonrasında intihar girişimi olan 41 katılımcı ve KZVD'si olan 40 katılımcı tek bir hasta grubu olarak ele alınmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serumdaki Porcupine ve Notum değerleri farklılık göstermiş olup, hasta grubunun serumunda kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra da Porcupine ve Notum düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olmaya devam etmiştir. Bu durum Porcupine ve Notum değerlerinin hasta grubunu kontrol grubundan ayırt edebileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında, intihar ve KZVD grubunun eşlik eden psikiyatrik belirtiler ve bunların şiddeti bakımından ayırt edilememesi gibi iki grup arasında biyolojik düzeyde de ayırımı güç olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan hasta gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna kıyasla Porcupine ve Notum moleküllerinin anlamlı yüksek çıkması bu hasta gruplarında Wnt sinyal yolağında inhibisyon olabileceği şeklindeki hipotezimizi desteklemektedir. Bilindiği üzere Porcupine ve Notum molekülleri Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde görev alan ve birbirine zıt etkiyle çalışan moleküllerdir (Bayle vd., 2021). Bu moleküllerle ilgili yapılan araştırmalar ve bildiklerimiz henüz sınırlı durumdadır.

Porcupine, Wnt moleküllerinin asilasyonunu gerçekleştiren hücre içi bir enzimdir ve bu yolla moleküllerin işlev kazanmasını sağlayıp Wnt yolağını aktive etmektedir (Hofmann, 2000; Clements, 2009; Cho & Park, 2016). Notum ise Wnt moleküllerini enzimatik olarak inaktive etmektedir. Bu moleküllerin reseptörlere bağlanmasına doğrudan katkıda bulunan palmitoleat parçasını molekülden ayırarak etkisini gösteren, hücre dışı salgılanan bir karboksilesterazdır ve bu şekilde Wnt yolağını inhibe etmektedir (X. Zhang vd., 2015). Çalışmamızda Porcupine molekülünün hasta gruplarının serumunda yüksek çıkması, bir şekilde inhibe olmuş veya aktivitesi azalmış olan Wnt yolağını yeniden düzenlemek için devreye giren artmış enzimatik aktiviteyi yansıtıyor olabilir. Ya da Notum enziminin bir şekilde söz konusu hasta gruplarında artmış inhibitör etkisi sonucu azalan Wnt sinyal yolağı aktivitesini yeniden düzenlemek için devreye giren kompensatuvar bir mekanizmanın da göstergesi olabilir. Bilindiği kadarıyla Porcupine molekülünün araştırıldığı psikiyatri alanında yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu molekül, Wnt yolağının patogeneizde etkili olduğu düşünülen kanserler ve bazı kronik hastalıklarda araştırılmış ve özellikle tedavi alanında araştırılmaya devam edilmektedir (Torres vd., 2019; Flanagan vd., 2022). Wnt sinyal yolağının değiştiği çeşitli onkogenik süreçlerde etkisini gösterebilecek, Porcupine enzimini inhibe etmeyi hedefleyen çeşitli anti kanser ilaçlarının bulunması hedeflenmektedir ve bu amaçla yapılan prelinik ve faz 1 aşamasında olan araştırmalar bulunmaktadır (S. Y. Ho & Keller, 2015; Bayle vd., 2021). Buna ek olarak, deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalarda Porcupine inhibitörü olan moleküllerin hem normal

hem de alzheimerlı beyinde yıkıcı etkiye sahip olduğu, nörodejenerasyonu artırdığı görülmüştür (Tapia-Rojas & Inestrosa, 2018). Buna bağlı olarak alzheimer hastalığında, hipokampüste Porcupine'in uyarılmasının Wnt sinyalini indükleyerek hastanın bilişsel özelliklerini iyileştireceği tahmin edilmektedir. Bilindiği kadarıyla Porcupine'in farmakolojik aktivatörü tanımlanmamıştır (Torres vd., 2019).

Öte yandan tedavide Porcupine inhibisyonunun hedeflendiği Wnt yolağı ile ilişkili kanserlerde terapötik yanıtın izlenmesi amacıyla potansiyel biyobelirteçlerin bulunması hedeflenmiştir. Bu amaçla deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada salgılanan bir molekül olduğu ve periferik kanda tespit edilebildiği için Notum molekülü ile çalışılmıştır. Sonucunda, Porcupine inhibitörlerinin verildiği kanserli deney hayvanında Notum ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiş olup bu durum Notum molekülünün, Porcupine inhibitörlerine yanıtın değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür (Madan vd., 2016). Buradan yola çıkılarak bizim çalışmamızda, Notum molekülünün seviyesinin her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkması, Porcupine enziminin artmış aktivitesi sonucu indüklenen Wnt sinyal yolağına karşı gelişen koruyucu bir biyolojik adaptasyon yanıtını yansıtır olabilir. Veya söz konusu hasta gruplarında henüz bilmediğimiz bir mekanizmayla Notum'un Wnt yolağı üzerindeki inhibitör etkisi artmış olup, serumdaki yüksek Notum seviyeleri doğrudan bu artışın göstergesi olabilir. Ayrıca bahsi geçen çalışmada Notum'un periferik kanda ölçülebilir olması ve Porcupine inhibitörlerine verilen yanıtta potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmesi çalışmamızda elde edilen bulguların klinik açıdan anlamlı bir biyolojik zemine oturduğunu desteklemektedir. Bilindiği kadarıyla Notum molekülünün çalışıldığı psikiyatri alanında yapılmış herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Literatürde Notum molekülüyle ilgili diğer alanlarda yapılan araştırmalar da sınırlı sayıdadır. Torisu ve ark.'ı primer hepatoselüler kanser hücresinde Notum ekspresyonunun arttığını bulmuşlar ve bunun da artmış Wnt sinyal aktivitesiyle tutarlı olduğunu belirtmişlerdir (Torisu vd., 2008). Mızrak ve ark.'nın deney hayvanlarıyla yaptıkları araştırmasında, yetişkin beyinde SVZ'de Wnt sinyal yolağı aktivitesinin dolayısıyla nörogenezin düzenlenmesinde Notum'un rolü olduğunu bulmuşlardır (Mızrak vd., 2020). Notum'un farmakolojik olarak inhibe edilmesinin SVZ'deki Wnt sinyal yolunun indüklenmesi yoluyla nöral kök hücrelerin çoğalmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir başka klinik çalışmada ise alzheimerlı hastaların beyinde kontrol grubuna kıyasla Notum gen ifadesinin arttığı gösterilmiştir (Jolly S, 2019). Alzheimer hastalığında olduğu gibi, Wnt

sinyal kusuruyla giden diğer hastalıkların tedavisinde de Notum molekülünün inhibe edilerek bu yolağı yeniden aktifleştirmenin iyi bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (Zhao vd., 2021). Bu amaçla santral sinir sistemine geçebilen ve oral olarak dozlanabilen potent Notum inhibitörü bir ajanın prelinik araştırmaları yapılmıştır (Willis vd., 2022). Yapılan genetik ve farmakolojik alandaki bir başka çalışmada, Notum enziminin inhibe edilmesiyle kortikal kemik kalınlığının arttığı görülmüş olup bu sonuç osteoporoz tedavisinde Notum inhibitörlerinin yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür (Brommage vd., 2019). Romatoloji alanında yapılan başka bir araştırmada ise, osteoartriti olan hastaların periferik kan örneklerinde kontrol grubuna kıyasla Notum düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç araştırmacılar tarafından, düşük Notum seviyesinin osteoartrit gelişimine katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Mucientes A, 2020).

Notum'un Wnt sinyal yolağı üzerindeki etkisiyle aynı yönde fakat farklı mekanizmayla çalışan bir diğer molekül Dkk-1, alışmamızda araştırdığımız bir diğer molekül idi. Dkk-1'in serum seviyeleri, hasta gruplarının hem tek bir grup olarak hem de iki ayrı grup olarak ele alınıp, karıştırıcı faktörler de kontrol edildikten sonra kontrol grubuyla kıyaslandığı analizlerin hiçbirinde anlamlı farklılık göstermemiştir. Bilindiği zere Dkk-1, Dkk ailesinin bir yesi olup Wnt yolunu, LRP5/6 reseptörüne bağlanıp Fz/LRP6 kompleksi oluşumunu engelleyerek inhibe etmektedir (Kawano & Kypta, 2003a). Beyinde en fazla tespit edildiği yerler; Talamus, hipotalamus ve ortabeyin olmakla beraber çeşitli beyin bölgelerinde ifade edildiği gösterilmiştir (Human Protein Atlas, 2025). Ayrıca Dkk-1'in sağlıklı beyinde çok düşük seviyede bulunduğu ve nörodejenerasyona cevap olarak seviyesinin arttığı bilinmektedir (Caraci vd., 2008). Buna ek olarak Dkk-1'in yetişkinlerde kemik hastalıkları, çeşitli kanserler ve alzheimer hastalığıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Niehrs, 2006). Bu molekülle ilgili literatürde yapılan araştırmalara bakıldığında psikiyatri alanındaki çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan bir araştırmada, hem kronik stres maruziyetinin hem de glukokortikoidlerin hipokampüste dkk-1'in indüklenmesine, dolayısıyla wnt sinyal yolağının inhibe olmasıyla hipokampal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak araştırmanın sonucunda, Dkk-1 antagonistleri gibi Wnt yolağının inhibisyonunu engelleyecek farmakolojik ajanların, majör depresif bozukluk dahil olmak üzere stresle ilişkili bozuklukların neden olduğu hipokampal hasara karşı koruyucu olabileceği ileri srlmştr (Matrisciano vd., 2011). Serum Dkk-1 seviyesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yüksek serum Dkk-1 düzeyleri ile PSD riski arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur. Bulgular serum Dkk-1 düzeyinin PSD'nin

öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (K. Zhang vd., 2022). Etyopatogenezinde Wnt sinyal yolağıyla ilgili anormallik olduğu düşünülen şizofreni ve bipolar bozukluğa sahip hastalarla yapılan bir araştırmada Dkk-1 in serum seviyesi öne sürülen hipotezi destekler nitelikte kontrol grubuna göre farklılık göstermiştir. Bu çalışmada Dkk-1'in dolaşımdaki seviyelerinin azaldığı gösterilmiş olup bu durumun, inhibe olmuş Wnt sinyal yolağını aktive etme amacıyla Dkk-1'in aşağı yöndeki regülasyonunu yansıttığı düşünülmüştür (Hoseth vd., 2018). Benzer hipotezi öne sürdüğümüz kendi araştırmamızda ise Dkk-1 seviyeleri hasta grubunun serumunda kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir.

Son olarak çalışmamızda moleküllerin hasta gruplarındaki toplam intihar sayısı, toplam kendine zarar verme sayısı, algılanan stres seviyesi, çocukluk çağı travma maruziyetinin derecesi, depresyon, anksiyete, DEHB ve davranım sorunlarının belirti şiddeti ile ilişkili olup olmadığı da incelenmiştir. Hasta gruplarında yapılan korelasyon analizinde İÖÖ, ÇÖYÖ, ASÖ, ÇADÖ-Y, Turgay ölçeklerinin alt ölçek ve toplam puanları, intihar girişim sayısı ve kendine zarar verme sayısı ile serumdaki Dkk-1, Notum ve Porcupine ortalama değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada KZVD'si ve intihar girişimi olan ergenler arasında çocukluk çağı travmaları, algılanan stres düzeyi, intihar olasılığı ve eşlik eden psikiyatrik belirtilerin şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olması iki grubun klinik açıdan benzer görünüme sahip olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın Wnt sinyal yolağının önemli düzenleyicilerinden olan Porcupine ve Notum düzeylerinin her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkması ve bu farklılığın karıştırıcı faktörler ve ilaç kullanımı kontrol edildikten sonra da devam etmesi bu gruplarda biyolojik düzeyde bir farklılaşmaya işaret etmektedir. Ayrıca moleküler düzeyler ile kendine zarar verme ya da intihar davranışlarının sıklığı ve eşlik eden belirtilerin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması bu biyokimyasal değişikliklerin, anlık ölçülen semptom şiddetinden ziyade bu bozukluklara özgü daha stabil biyolojik özellikleri yansıttığı olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, intihar ve KZVD'nin biyolojisinde Wnt sinyal yolağıyla ilgili mekanizmaların rol oynayabileceği ve bu davranışların yalnızca tanı kategorileri veya semptom şiddeti açısından değil transdiagnostik bir perspektifle ele alınmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın kesitsel dizaynda olması, örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması, araştırdığımız biyokimyasal parametrelerin yalnızca katılımcıların serum örneklerinde bakılmış olması çalışmanın sınırlılıklarından bazılarıdır. Bunlara ek olarak, intihar girişimi olan grup akut girişim dönemindeki ergenlerden değil, DSM-5-TR'ye göre son iki yıl içinde intihar girişim öyküsü olan ergenlerden oluşturulmuştur. Bu durum intihar olasılığı ölçeği ve diğer klinik ölçümlerin akut risk düzeyini yansıtmaya gücünü sınırlamış olabilir.

Bu çalışmanın bazı güçlü yönleri de vardır. Öncelikle ergenlik dönemindeki intihar ve KZVD gibi klinik açıdan karmaşık ve riskli davranışların biyolojik temellerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu açıdan çalışmamız, intihar girişimi ve KZVD'si olan ergenlerde Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde görevli Porcupine, Notum ve Dkk-1 moleküllerini inceleyen bilindiği kadarıyla ilk çalışmadır. Literatürde intihar davranışı ve Wnt sinyal yolağı arasındaki ilişkiyi postmortem beyin dokusunda inceleyen çalışma olmakla birlikte, bizim çalışmamızda bu yolakla ilişkili moleküllerin dolaşımında bakılması ve iki yüksek riskli klinik grup karşılaştırılarak değerlendirilmiş olması çalışmanın özgün yanısıdır. Özellikle KZVD'si olan ergenlerde Wnt sinyal yolağıyla ilişkili biyokimyasal parametrelerin incelenmiş olması mevcut literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Ayrıca, çalışmada ilaç kullanımı olan ve olmayan hastaların ayrıca analiz edilmesi, elde edilen biyokimyasal farklılıkların ilaçların tedavi edici etkilerinden bağımsız olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Son olarak moleküler düzeyde saptanan değişikliklerin eşlik eden psikiyatrik belirtilerin şiddetiyle ilişkili bulunmaması, çalışmanın transdiagnostik bir bakış açısı sunmasına katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, KZVD ve intihar davranışında Wnt sinyal yolağıyla ilişkili biyolojik süreçlerin rolü olabileceğine işaret etmektedir. Elde edilen bulgular, bu davranışların nörobiyolojisinin eşlik eden semptomlardan bağımsız olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha geniş örneklerle ve uzunlamasına tasarımlarla Wnt sinyal yolağıyla ilişkili biyolojik mekanizmaların incelenmesi, KZVD ve intihar davranışlarının altında yatan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Adshead G. (2016). Written on the body: deliberate selfharm and violence. İçinde V. V. C. Weldon E (Ed.), *Practical Guide to Forensic Psychotherapy* (ss. 110-114). Jessica Kingsley.
- Agerbo, E. (2002). Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: nested case-control study. *BMJ*, 325(7355), 74-74. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7355.74>
- Alimohamad, H., Sutton, L., Mouyal, J., Rajakumar, N., & Rushlow, W. J. (2005). The effects of antipsychotics on beta-catenin, glycogen synthase kinase-3 and dishevelled in the ventral midbrain of rats. *Journal of neurochemistry*, 95(2), 513-525. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03388.x>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Ando, A., Reichl, C., Scheu, F., Bykova, A., Parzer, P., Resch, F., Brunner, R., & Kaess, M. (2018). Regional grey matter volume reduction in adolescents engaging in non-suicidal self-injury. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 280, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.08.005>
- Andover, M. S., Morris, B. W., Wren, A., & Bruzzese, M. E. (2012). The co-occurrence of non-suicidal self-injury and attempted suicide among adolescents: distinguishing risk factors and psychosocial correlates. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1753-2000-6-11>
- Asarnow, J. R., Porta, G., Spirito, A., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K. D., Vitiello, B., Keller, M., Birmaher, B., McCracken, J., Mayes, T., Berk, M., & Brent, D. A. (2011). Suicide Attempts and Nonsuicidal Self-Injury in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents: Findings from the TORDIA Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(8), 772-781. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.003>
- Asberg m, T. L. T. P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal Fluid . *Arch Gen Psychiatry*, 33(10).
- Aslan, S. H. , ve A. Z. N. (1999). Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeğinin bir üniversite öğrencisi örnekleminde geçerlik, güvenirlik ve faktör yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 10(4), 275-285.
- Ati, N. A. L., Paraswati, M. D., & Windarwati, H. D. (2021). What are the risk factors and protective factors of suicidal behavior in adolescents? A systematic review. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 34(1), 7-18. <https://doi.org/10.1111/jcap.12295>
- Atlı, Z., Eskin, M., & Dereboy, Ç. (2009). *İntihar Olasılığı Ölçeğinin (İÖÖ) Klinik Örneklemede Geçerlik ve Güvenirliği*. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Barrocas, A. L., Hankin, B. L., Young, J. F., & Abela, J. R. Z. (2012). Rates of Nonsuicidal Self-Injury in Youth: Age, Sex, and Behavioral Methods in a Community Sample. *Pediatrics*, 130(1), 39-45. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2094>
- Bayle, E. D., Svensson, F., Atkinson, B. N., Steadman, D., Willis, N. J., Woodward, H. L., Whiting, P., Vincent, J. P., & Fish, P. V. (2021). Carboxylesterase Notum Is a Druggable Target to Modulate Wnt Signaling. İçinde *Journal of Medicinal Chemistry* (C. 64, Sayı 8, ss. 4289-4311). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01974>
- Behrens, J., Jerchow, B.-A., Würtele, M., Grimm, J., Asbrand, C., Wirtz, R., Kühl, M., Wedlich, D., &

- Birchmeier, W. (1998). Functional Interaction of an Axin Homolog, Conductin, with β -Catenin, APC, and GSK3 β . *Science*, 280(5363), 596-599. <https://doi.org/10.1126/science.280.5363.596>
- Bernegger, A., Kienesberger, K., Carlberg, L., Swoboda, P., Ludwig, B., Koller, R., Inaner, M., Zotter, M., Kapusta, N., Aigner, M., Haslacher, H., Kasper, S., & Schosser, A. (2018). The Impact of COMT and Childhood Maltreatment on Suicidal Behaviour in Affective Disorders. *Scientific Reports*, 8(1), 692. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19040-z>
- Bernstein. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*, 151(8), 1132-1136. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bickford, D., Morin, R. T., Nelson, J. C., & Mackin, R. S. (2020). Determinants of Suicide-related Ideation in Late Life Depression: Associations with Perceived Stress. *Clinical Gerontologist*, 43(1), 37-45. <https://doi.org/10.1080/07317115.2019.1666442>
- Bildik, T., Somer, O., Kabukcu Basay, B., Basay, O., & Ozbaran, B. (2012). The Validity and Reliability of the Turkish Version of the Inventory of Statements About Self-injury. *Turkish Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.5080/u6901>
- Black, C., & Miller, B. J. (2015). Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biological Psychiatry*, 78(1), 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.014>
- Boldrini, M., Galfalvy, H., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Trencevska-Ivanovska, I., Pavlovski, G., Hen, R., Arango, V., & Mann, J. J. (2019). Resilience Is Associated With Larger Dentate Gyrus, While Suicide Decedents With Major Depressive Disorder Have Fewer Granule Neurons. *Biological Psychiatry*, 85(10), 850-862. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.022>
- Bonenberger, M., Plener, P. L., Groschwitz, R. C., Grön, G., & Abler, B. (2015). Differential neural processing of unpleasant haptic sensations in somatic and affective partitions of the insula in non-suicidal self-injury (NSSI). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(3), 298-304. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.013>
- Bostwick, J. M., Pabbati, C., Geske, J. R., & McKean, A. J. (2016). Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1094-1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070854>
- Bovolenta, P., Rodriguez, J., & Esteve, P. (2006). Frizzled/Ryk mediated signalling in axon guidance. *Development*, 133(22), 4399-4408. <https://doi.org/10.1242/dev.02592>
- Braquehais, M. D., Oquendo, M. A., Baca-García, E., & Sher, L. (2010a). Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Comprehensive Psychiatry*, 51(2), 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.05.003>
- Braquehais, M. D., Oquendo, M. A., Baca-García, E., & Sher, L. (2010b). Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Comprehensive Psychiatry*, 51(2), 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.05.003>
- Brausch, A. M., & Gutierrez, P. M. (2010a). Differences in Non-Suicidal Self-Injury and Suicide Attempts in Adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, 39(3), 233-242. <https://doi.org/10.1007/s10964-009-9482-0>

- Brausch, A. M., & Gutierrez, P. M. (2010b). Differences in Non-Suicidal Self-Injury and Suicide Attempts in Adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, 39(3), 233-242. <https://doi.org/10.1007/s10964-009-9482-0>
- Brent, D. A., Emslie, G. J., Clarke, G. N., Asarnow, J., Spirito, A., Ritz, L., Vitiello, B., Iyengar, S., Birmaher, B., Ryan, N. D., Zelazny, J., Onorato, M., Kennard, B., Mayes, T. L., DeBar, L. L., McCracken, J. T., Strober, M., Suddath, R., Leonard, H., ... Keller, M. B. (2009). Predictors of Spontaneous and Systematically Assessed Suicidal Adverse Events in the Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study. *American Journal of Psychiatry*, 166(4), 418-426. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08070976>
- Brent, D. A., & Mann, J. J. (2005). Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 133C(1), 13-24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30042>
- Brezo, J., Bureau, A., Mérette, C., Jomphe, V., Barker, E. D., Vitaro, F., Hébert, M., Carbonneau, R., Tremblay, R. E., & Turecki, G. (2010). Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 831-843. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.19>
- Briere, J., & Gil, E. (1998). Self-mutilation in clinical and general population samples: Prevalence, correlates, and functions. *American Journal of Orthopsychiatry*, 68(4), 609-620. <https://doi.org/10.1037/h0080369>
- Brodsky, B. S. (2016). Early Childhood Environment and Genetic Interactions: the Diathesis for Suicidal Behavior. *İçinde Current Psychiatry Reports* (C. 18, Sayı 9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0716-z>
- Brodsky, B. S., & Stanley, B. (2001). Developmental effects on suicidal behavior: the role of abuse in childhood. *Clinical Neuroscience Research*, 1(5), 331-336. [https://doi.org/10.1016/S1566-2772\(01\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S1566-2772(01)00034-2)
- Brodsky, B. S., & Stanley, B. (2008). Adverse Childhood Experiences and Suicidal Behavior. *Psychiatric Clinics of North America*, 31(2), 223-235. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.02.002>
- Brommage, R., Liu, J., Vogel, P., Mseeh, F., Thompson, A. Y., Potter, D. G., Shadoan, M. K., Hansen, G. M., Jeter-Jones, S., Cui, J., Bright, D., Bardenhagen, J. P., Doree, D. D., Movérare-Skrtic, S., Nilsson, K. H., Henning, P., Lerner, U. H., Ohlsson, C., Sands, A. T., ... Liu, Q. (2019). NOTUM inhibition increases endocortical bone formation and bone strength. *Bone Research*, 7(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0038-3>
- Brown, R. C., & Plener, P. L. (2017). Non-suicidal Self-Injury in Adolescence. *Current Psychiatry Reports*, 19(3), 20. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0767-9>
- Bruffaerts, R., Demyttenaere, K., Borges, G., Haro, J. M., Chiu, W. T., Hwang, I., Karam, E. G., Kessler, R. C., Sampson, N., Alonso, J., Andrade, L. H., Angermeyer, M., Benjet, C., Bromet, E., de Girolamo, G., de Graaf, R., Florescu, S., Gureje, O., Horiguchi, I., ... Nock, M. K. (2010). Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 197(1), 20-27. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.074716>

- Brunner, R., Kaess, M., Parzer, P., Fischer, G., Carli, V., Hoven, C. W., Wasserman, C., Sarchiapone, M., Resch, F., Apter, A., Balazs, J., Barzilay, S., Bobes, J., Corcoran, P., Cosmanm, D., Haring, C., Iosuec, M., Kahn, J., Keeley, H., ... Wasserman, D. (2014). Life-time prevalence and psychosocial correlates of adolescent direct self-injurious behavior: A comparative study of findings in 11 European countries. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(4), 337-348. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12166>
- Caraci, F., Busceti, C., Biagioni, F., Aronica, E., Mastroiacovo, F., Cappuccio, I., Battaglia, G., Bruno, V., Caricasole, A., Copani, A., & Nicoletti, F. (2008). The Wnt Antagonist, Dickkopf-1, as a Target for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Neurochemical Research*, 33(12), 2401-2406. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9710-0>
- Caricasole, A., Ferraro, T., Rimland, J. M., & Terstappen, G. C. (2002). Molecular cloning and initial characterization of the MG61/PORC gene, the human homologue of the Drosophila segment polarity gene Porcupine. *Gene*, 288(1-2), 147-157. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(02\)00467-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(02)00467-5)
- Carranza, A. B., Wallis, C. R. D., Jonnson, M. R., Klonsky, E. D., & Walsh, Z. (2022a). Nonsuicidal Self-Injury and Intimate Partner Violence: Directionality of Violence and Motives for Self-Injury. *Journal of Interpersonal Violence*, 37(3-4), 1688-1707. <https://doi.org/10.1177/0886260520922372>
- Carranza, A. B., Wallis, C. R. D., Jonnson, M. R., Klonsky, E. D., & Walsh, Z. (2022b). Nonsuicidal Self-Injury and Intimate Partner Violence: Directionality of Violence and Motives for Self-Injury. *Journal of Interpersonal Violence*, 37(3-4), 1688-1707. <https://doi.org/10.1177/0886260520922372>
- Cassels, M., Neufeld, S., van Harmelen, A.-L., Goodyer, I., & Wilkinson, P. (2022). Prospective Pathways From Impulsivity to Non-Suicidal Self-Injury Among Youth. *Archives of Suicide Research*, 26(2), 534-547. <https://doi.org/10.1080/13811118.2020.1811180>
- Castellví, P., Lucas-Romero, E., Miranda-Mendizábal, A., Parés-Badell, O., Almenara, J., Alonso, I., Blasco, M. J., Cebrià, A., Gabilondo, A., Gili, M., Lagares, C., Piqueras, J. A., Roca, M., Rodríguez-Marín, J., Rodríguez-Jimenez, T., Soto-Sanz, V., & Alonso, J. (2017). Longitudinal association between self-injurious thoughts and behaviors and suicidal behavior in adolescents and young adults: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 215, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.035>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013). <https://www.cdc.gov/suicide/facts/data.html>
- Centers for Disease Control and Prevention Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). (2022, Nisan 27). <https://wisqars.cdc.gov/explore/?o=MORT&y1=2021&y2=2021&g=00&t=0&i=0&m=20810&s=0&r=0&me=0&ry=2&yp=65&e=0&a=ALL&a1=0&a2=199&g1=0&g2=199>
- Chambers WJ, P.-A. J. H. M. (1985). The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 696-702.
- Chaplin, S. (2023). <scp>NICE</scp> on the assessment and management of self-harm. *Prescriber*, 34(1), 21-22. <https://doi.org/10.1002/psb.2033>

- Chen, F., Bertelsen, A. B., Holm, I. E., Nyengaard, J. R., Rosenberg, R., & Dorph-Petersen, K.-A. (2020). Hippocampal volume and cell number in depression, schizophrenia, and suicide subjects. *Brain Research*, 1727, 146546. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146546>
- Cho, E., & Park, M. (2016). Palmitoylation in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 111, 133-151. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2016.06.008>
- Clements, S. E. (2009). Importance of *PORCN* and Wnt signaling pathways in embryogenesis. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A(9), 2050-2051. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32887>
- Clevers, H., & Nusse, R. (2012). Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell*, 149(6), 1192-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
- Cohen S, K. T. M. R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.
- Cuesta, I., Montesó-Curto, P., Metzler Sawin, E., Jiménez-Herrera, M., Puig-Llobet, M., Seabra, P., & Toussaint, L. (2021). Risk factors for teen suicide and bullying: An international integrative review. *International Journal of Nursing Practice*, 27(3). <https://doi.org/10.1111/ijn.12930>
- Cull, J. G. , & G. W. S. (1988). Suicide probability scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*.
- das Neves Peixoto, F. S., de Sousa, D. F., Luz, D. C. R. P., Vieira, N. B., Gonçalves Júnior, J., dos Santos, G. C. A., da Silva, F. C. T., & Rolim Neto, M. L. (2017). Bipolarity and suicidal ideation in children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0143-5>
- Deliberto, T. L., & Nock, M. K. (2008). An Exploratory Study of Correlates, Onset, and Offset of Non-Suicidal Self-Injury. *Archives of Suicide Research*, 12(3), 219-231. <https://doi.org/10.1080/13811110802101096>
- Dell'Osso, L., Mandelli, L., Carlini, M., Bouanani, S., Rotondo, A., Conversano, C., Serretti, A., & Marazziti, D. (2013). Temperamental and Genetic Predictors of Suicide Attempt and Self-Mutilation. *Neuropsychobiology*, 68(4), 250-257. <https://doi.org/10.1159/000356228>
- Demers, L. A., Schreiner, M. W., Hunt, R. H., Mueller, B. A., Klimes-Dougan, B., Thomas, K. M., & Cullen, K. R. (2019). Alexithymia is associated with neural reactivity to masked emotional faces in adolescents who self-harm. *Journal of Affective Disorders*, 249, 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.038>
- Emerson LE. (2013). The case of miss a: A preliminary report of a psychoanalytic study and treatment of a case of self-mutilation. *Psychoanal Rev*, 41-54.
- Endicott J, S. R. (1978). A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35(837).
- Enns, M. W., Cox, B. J., & Inayatulla, M. (2003). Personality Predictors of Outcome for Adolescents Hospitalized for Suicidal Ideation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(6), 720-727. <https://doi.org/10.1097/01.CHI.0000046847.56865.B0>
- Ercan ES, A. S. S. O. Ç. S. (2001). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*, 8, 132-144.

- Ernst, C., Deleva, V., Deng, X., Sequeira, A., Pomarenski, A., Klempan, T., Ernst, N., Quirion, R., Gratton, A., Szyf, M., & Turecki, G. (2009). Alternative Splicing, Methylation State, and Expression Profile of Tropomyosin-Related Kinase B in the Frontal Cortex of Suicide Completers. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 22. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.66.1.22>
- Eskin, M. (1993). Reliability of the turkish version of the perceived social support from friends and family scales, scale for interpersonal behavior, and suicide probability scale. *Journal of Clinical Psychology*, 49(4), 515-522. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199307\)49:4<515::AID-JCLP2270490408>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199307)49:4<515::AID-JCLP2270490408>3.0.CO;2-K)
- Evans, E., Hawton, K., Rodham, K., Psychol, C., & Deeks, J. (2005). The Prevalence of Suicidal Phenomena in Adolescents: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 35(3), 239-250. <https://doi.org/10.1521/suli.2005.35.3.239>
- Fan, S., Lippard, E. T. C., Sankar, A., Wallace, A., Johnston, J. A. Y., Wang, F., Pittman, B., Spencer, L., Oquendo, M. A., & Blumberg, H. P. (2019). Gray and white matter differences in adolescents and young adults with prior suicide attempts across bipolar and major depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 245, 1089-1097. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.095>
- Fergusson, D. M., Woodward, L. J., & Horwood, L. J. (2000). Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. *Psychological Medicine*, 30(1), 23-39. <https://doi.org/10.1017/S003329179900135X>
- Flanagan, D. J., Woodcock, S. A., Phillips, C., Eagle, C., & Sansom, O. J. (2022). Targeting ligand-dependent wnt pathway dysregulation in gastrointestinal cancers through porcupine inhibition. *İçinde Pharmacology and Therapeutics* (C. 238). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108179>
- Freud S. (1917). Mourning and melancholia. İçinde Strachey J (Ed.), *Complete Psychological Works of Sigmund Freud* (C. 12, ss. 243-258). Hogarth Press.
- Gao, Y., Xiong, Y., Liu, X., & Wang, H. (2021). The Effects of Childhood Maltreatment on Non-Suicidal Self-Injury in Male Adolescents: The Moderating Roles of the Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene and the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2598. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052598>
- Gili, M., Castellví, P., Vives, M., de la Torre-Luque, A., Almenara, J., Blasco, M. J., Cebrià, A. I., Gabilondo, A., Pérez-Ara, M. A., A, M.-M., Lagares, C., Parés-Badell, O., Piqueras, J. A., Rodríguez-Jiménez, T., Rodríguez-Marín, J., Soto-Sanz, V., Alonso, J., & Roca, M. (2019). Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 245, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.115>
- Gillies, D., Christou, M. A., Dixon, A. C., Featherston, O. J., Rapti, I., Garcia-Angueta, A., Villasis-Keever, M., Reebye, P., Christou, E., Al Kabir, N., & Christou, P. A. (2018). Prevalence and Characteristics of Self-Harm in Adolescents: Meta-Analyses of Community-Based Studies 1990–2015. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(10), 733-741. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.018>
- González Sancho, R. D., & Picado Cortés, M. (2020). Revisión sistemática de literatura sobre suicidio: factores de riesgo y protectores en jóvenes latinoamericanos 1995-2017. *Actualidades en*

Psicología, 34(129), 47-69. <https://doi.org/10.15517/ap.v34i129.34298>

- Gomez, V., Kiliñçaslan, A., Oregul, A. C., Ebesutani, C., Kaya, I., Ceri, V., Nasiroglu, S., Filiz, M., & Chorpita, B. (2017). Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version in a clinical sample. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 27(1), 84-92. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1297494>
- Gorodetsky, E., Carli, V., Sarchiapone, M., Roy, A., Goldman, D., & Enoch, M. -A. (2016). Predictors for self-directed aggression in Italian prisoners include externalizing behaviors, childhood trauma and the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR. *Genes, Brain and Behavior*, 15(5), 465-473. <https://doi.org/10.1111/gbb.12293>
- Gould, T. D., Chen, G., & Manji, H. K. (2004). In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(1), 32-38. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300283>
- Grandclerc, S., De Labrouhe, D., Spodenkiewicz, M., Lachal, J., & Moro, M. R. (2016). Relations between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior in adolescence: A systematic review. *PLoS ONE*, 11(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153760>
- Gross-Isseroff, R. (1998). The suicide brain: a review of postmortem receptor/transporter binding studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 22(5), 653-661. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(97\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(97)00061-4)
- Guillaume, S., Perroud, N., Jollant, F., Jausent, I., Olié, E., Malafosse, A., & Courtet, P. (2013a). HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.014>
- Guillaume, S., Perroud, N., Jollant, F., Jausent, I., Olié, E., Malafosse, A., & Courtet, P. (2013b). HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.014>
- Gulbas, L. E., Hausmann-Stabile, C., De Luca, S. M., Tyler, T. R., & Zayas, L. H. (2015). An exploratory study of nonsuicidal self-injury and suicidal behaviors in adolescent Latinas. *American Journal of Orthopsychiatry*, 85(4), 302-314. <https://doi.org/10.1037/ort0000073>
- Gunnell, D., Eddleston, M., Phillips, M. R., & Konradsen, F. (2007). The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health*, 7(1), 357. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-357>
- Haines, J., Williams, C. L., Brain, K. L., & Wilson, G. V. (1995). The psychophysiology of self-mutilation. *Journal of Abnormal Psychology*, 104(3), 471-489. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.104.3.471>
- Hale R. (2008). Psychoanalysis and suicide: process and typology. *Çinde Relating to Self-Harm and Suicide* (1st bs). Routledge.
- Hankin, B. L., Barrocas, A. L., Young, J. F., Haberstick, B., & Smolen, A. (2015). 5-HTTLPR×interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth. *Psychiatry Research*, 225(3), 609-612. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.037>
- Harms, M. B., Casement, M. D., Teoh, J. Y., Ruiz, S., Scott, H., Wedan, R., & Quevedo, K. (2019). Adolescent

- suicide attempts and ideation are linked to brain function during peer interactions. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 289, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.05.001>
- Haukka, J., Suominen, K., Partonen, T., & Lonnqvist, J. (2008). Determinants and Outcomes of Serious Attempted Suicide: A Nationwide Study in Finland, 1996-2003. *American Journal of Epidemiology*, 167(10), 1155-1163. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn017>
- Hauser, M., Galling, B., & Correll, C. U. (2013). Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: a systematic review of prevalence and incidence rates, correlates, and targeted interventions. *Bipolar Disorders*, 15(5), 507-523. <https://doi.org/10.1111/bdi.12094>
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52(7), 671-690. <https://doi.org/10.1002/dev.20494>
- Hintikka, J., Tolmunen, T., Rissanen, M.-L., Honkalampi, K., Kylmä, J., & Laukkanen, E. (2009). Mental Disorders in Self-Cutting Adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 44(5), 464-467. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.10.003>
- Ho, S. Y., & Keller, T. H. (2015). The use of porcupine inhibitors to target Wnt-driven cancers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(23), 5472-5476. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2015.10.032>
- Ho, T. C., Walker, J. C., Teresi, G. I., Kulla, A., Kirshenbaum, J. S., Gifuni, A. J., Singh, M. K., & Gotlib, I. H. (2021). Default mode and salience network alterations in suicidal and non-suicidal self-injurious thoughts and behaviors in adolescents with depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01103-x>
- Hofmann, K. (2000). A superfamily of membrane-bound O-acyltransferases with implications for Wnt signaling. *Trends in Biochemical Sciences*, 25(3), 111-112. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(99\)01539-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01539-X)
- Holt, M. K., Vivolo-Kantor, A. M., Polanin, J. R., Holland, K. M., DeGue, S., Matjasko, J. L., Wolfe, M., & Reid, G. (2015). Bullying and suicidal ideation and behaviors: a meta-analysis. *Pediatrics*, 135(2), e496-509. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1864>
- Hoseth, E. Z., Krull, F., Dieset, I., Mørch, R. H., Hope, S., Gardsjord, E. S., Steen, N. E., Melle, I., Brattbakk, H.-R., Steen, V. M., Aukrust, P., Djurovic, S., Andreassen, O. A., & Ueland, T. (2018). Exploring the Wnt signaling pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1), 55. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0102-1>
- Human Protein Atlas*. (2025a). <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107984-DKK1/brain>. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107984-DKK1/brain>
- Human Protein Atlas*. (2025b). <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102312-PORCN/brain>
- Hussaini, S. M. Q., Choi, C.-I., Cho, C. H., Kim, H. J., Jun, H., & Jang, M.-H. (2014). Wnt signaling in neuropsychiatric disorders: Ties with adult hippocampal neurogenesis and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 369-383. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.005>
- Jacobson, C. M., & Gould, M. (2007). The Epidemiology and Phenomenology of Non-Suicidal Self-

- Injurious Behavior Among Adolescents: A Critical Review of the Literature. *Archives of Suicide Research*, 11(2), 129-147. <https://doi.org/10.1080/13811110701247602>
- Jacobson, C. M., Muehlenkamp, J. J., Miller, A. L., & Turner, J. B. (2008). Psychiatric Impairment Among Adolescents Engaging in Different Types of Deliberate Self-Harm. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37(2), 363-375. <https://doi.org/10.1080/15374410801955771>
- Jang, Mi-Hyeon, Bonaguidi, M. A., Kitabatake, Y., Sun, J., Song, J., Kang, E., Jun, H., Zhong, C., Su, Y., Guo, J. U., Wang, M. X., Sailor, K. A., Kim, J.-Y., Gao, Y., Christian, K. M., Ming, G., & Song, H. (2013). Secreted Frizzled-Related Protein 3 Regulates Activity-Dependent Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 12(2), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.11.021>
- Jang, M-H, Kitabatake, Y., Kang, E., Jun, H., Pletnikov, M. V, Christian, K. M., Hen, R., Lucae, S., Binder, E. B., Song, H., & Ming, G.-I. (2013). Secreted frizzled-related protein 3 (sFRP3) regulates antidepressant responses in mice and humans. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 957-958. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.158>
- Jha, S., Chan, G., & Orji, R. (2023). Identification of Risk Factors for Suicide and Insights for Developing Suicide Prevention Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Behavior and Emerging Technologies*, 2023, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2023/3923097>
- Johnston, J. A. Y., Wang, F., Liu, Jie, Blond, B. N., Wallace, A., Liu, Jiacheng, Spencer, L., Cox Lippard, E. T., Purves, K. L., Landeros-Weisenberger, A., Hermes, E., Pittman, B., Zhang, S., King, R., Martin, A., Oquendo, M. A., & Blumberg, H. P. (2017). Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated With Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *The American journal of psychiatry*, 174(7), 667-675. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15050652>
- Jolly S. (2019). www.ucl.ac.uk/research/domains/sites/research_domains/files/abstract_booklet_ucl_neuroscience_symposium_2019.pdf. . www.ucl.ac.uk/research/domains/sites/research_domains/files/abstract_booklet_ucl_neuroscience_symposium_2019.pdf
- Joseph B. (1982). Addiction to near death. *International Journal of Psychoanalysis*, 63, 449-456.
- Joyce, P. R., McKenzie, J. M., Mulder, R. T., Luty, S. E., Sullivan, P. F., Miller, A. L., & Kennedy, M. A. (2006). Genetic, Developmental and Personality Correlates of Self-Mutilation in Depressed Patients. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(3), 225-229. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01778.x>
- Kaess, M., Hille, M., Parzer, P., Maser-Gluth, C., Resch, F., & Brunner, R. (2012). Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in nonsuicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.009>
- Kaess, M., Hooley, J. M., Klimes-Dougan, B., Koenig, J., Plener, P. L., Reichl, C., Robinson, K., Schmahl, C., Sicorello, M., Westlund Schreiner, M., & Cullen, K. R. (2021). Advancing a temporal framework for understanding the biology of nonsuicidal self- injury: An expert review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 130, 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.022>
- Kaidanovich-Beilin, O., Milman, A., Weizman, A., Pick, C. G., & Eldar-Finkelman, H. (2004). Rapid

antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on β -catenin in mouse hippocampus. *Biological Psychiatry*, 55(8), 781-784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.008>

- Kakugawa, S., Langton, P. F., Zebisch, M., Howell, S. A., Chang, T.-H., Liu, Y., Feizi, T., Bineva, G., O'Reilly, N., Snijders, A. P., Jones, E. Y., & Vincent, J.-P. (2015). Notum deacylates Wnt proteins to suppress signalling activity. *Nature*, 519(7542), 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature14259>
- Karanikola, M., Zisimou, P., Nystazaki, M., Koutrouba, A., & Severinsson, E. (2019). Association between illegal use of substances and suicidal behavior in school students: An integrative review of empirical data. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 32(2), 80-101. <https://doi.org/10.1111/jcap.12228>
- Kaufman J, B. B. B. D. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(980).
- Kawano, Y., & Kypta, R. (2003a). Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *Journal of Cell Science*, 116(13), 2627-2634. <https://doi.org/10.1242/jcs.00623>
- Kawano, Y., & Kypta, R. (2003b). Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *Journal of Cell Science*, 116(13), 2627-2634. <https://doi.org/10.1242/jcs.00623>
- Keller, S., Sarchiapone, M., Zarrilli, F., Videtič, A., Ferraro, A., Carli, V., Sacchetti, S., Lembo, F., Angiolillo, A., Jovanovic, N., Pisanti, F., Tomaiuolo, R., Monticelli, A., Balazic, J., Roy, A., Marusic, A., Cocozza, S., Fusco, A., Bruni, C. B., ... Chiariotti, L. (2010). Increased BDNF Promoter Methylation in the Wernicke Area of Suicide Subjects. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 258. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.9>
- Kerr, D. C. R., Preuss, L. J., & King, C. A. (2006). Suicidal Adolescents' Social Support from Family and Peers: Gender-Specific Associations with Psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34(1), 99-110. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-9005-8>
- Kim jS, K. E. B. Y. jang S. H. K. B. jH. (2020). Exploratory Analysis of Behavioral Impulsivity, Pro-inflammatory cytokines, and Resting-State Frontal EEG Activity Associated With Non-suicidal Self-Injury in Patients With mood Disorder. *Front Psychiatry*.
- Kindler j, K. j, L. S. van der V. P. R. F. K. m. (2022). Increased immunological markers in female adolescents with non-suicidal self-injury . *j Affect Disord*.
- King, C. A., Kerr, D. C. R., Passarelli, M. N., Foster, C. E., & Merchant, C. R. (2010). One-Year Follow-Up of Suicidal Adolescents: Parental History of Mental Health Problems and Time to Post-Hospitalization Attempt. *Journal of Youth and Adolescence*, 39(3), 219-232. <https://doi.org/10.1007/s10964-009-9480-2>
- King, R. A., Schwab-Stone, M., Flisher, A. J., Greenwald, S., Kramer, R. A., Goodman, S. H., Lahey, B. B., Shaffer, D., & Gould, M. S. (2001). Psychosocial and Risk Behavior Correlates of Youth Suicide Attempts and Suicidal Ideation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(7), 837-846. <https://doi.org/10.1097/00004583-200107000-00019>
- Klein, P. S., & Melton, D. A. (1996). A molecular mechanism for the effect of lithium on development.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(16), 8455-8459.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8455>

- Klimes-Dougan, B., Begnel, E., Almy, B., Thai, M., Schreiner, M. W., & Cullen, K. R. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed adolescents with non-suicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 216-224. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.004>
- Klonsky, E. D. (2007). The functions of deliberate self-injury: A review of the evidence. İçinde *Clinical Psychology Review* (C. 27, Sayı 2, ss. 226-239). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.08.002>
- Klonsky, E. D., & Olino, T. M. (2008). Identifying clinically distinct subgroups of self-injurers among young adults: A latent class analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(1), 22-27. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.1.22>
- Koenig, J., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2016). A meta-analysis on pain sensitivity in self-injury. *Psychological Medicine*, 46(8), 1597-1612. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000301>
- Komiya, Y., & Habas, R. (2008). Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*, 4(2), 68-75. <https://doi.org/10.4161/org.4.2.5851>
- Kothgassner, O. D., Robinson, K., Goreis, A., Ougrin, D., & Plener, P. L. (2020). Does treatment method matter? A meta-analysis of the past 20 years of research on therapeutic interventions for self-harm and suicidal ideation in adolescents. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 7(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s40479-020-00123-9>
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., Bureau, A., Mechawar, N., Szyf, M., Meaney, M. J., & Turecki, G. (2012). Genome-wide Epigenetic Regulation by Early-Life Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 69(7). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287>
- Li, J., Duan, X., Cui, Q., Chen, H., & Liao, W. (2019). More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients. *Psychological Medicine*, 49(5), 852-860. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001502>
- Lie, D.-C., Colamarino, S. A., Song, H.-J., Désiré, L., Mira, H., Consiglio, A., Lein, E. S., Jessberger, S., Lansford, H., Dearie, A. R., & Gage, F. H. (2005). Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 437(7063), 1370-1375. <https://doi.org/10.1038/nature04108>
- Lim, K.-S., Wong, C. H., McIntyre, R. S., Wang, J., Zhang, Z., Tran, B. X., Tan, W., Ho, C. S., & Ho, R. C. (2019). Global Lifetime and 12-Month Prevalence of Suicidal Behavior, Deliberate Self-Harm and Non-Suicidal Self-Injury in Children and Adolescents between 1989 and 2018: A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(22), 4581. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224581>
- Lindsey, M. A., Sheftall, A. H., Xiao, Y., & Joe, S. (2019). Trends of Suicidal Behaviors Among High School Students in the United States: 1991–2017. *Pediatrics*, 144(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1187>
- Lippard, E. T. C., Johnston, J. A. Y., Spencer, L., Quatrano, S., Fan, S., Sankar, A., Weathers, J., Pittman, B., Oquendo, M. A., & Blumberg, H. P. (2019). Preliminary examination of gray and white matter structure and longitudinal structural changes in frontal systems associated with future suicide attempts in adolescents and young adults with mood disorders. *Journal of affective disorders*, 245,

1139-1148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.097>

- Liu, J., Gao, Y., Liu, X., & Wang, H. (2024). Developmental trajectories of non-suicidal self-injury in adolescence: The effect of social support and socioeconomic status. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 54(6), 1063-1071. <https://doi.org/10.1111/sltb.13110>
- Llorens-Martín, M., Fuster-Matanzo, A., Teixeira, C. M., Jurado-Arjona, J., Ulloa, F., deFelipe, J., Rábano, A., Hernández, F., Soriano, E., & Ávila, J. (2013). GSK-3 β overexpression causes reversible alterations on postsynaptic densities and dendritic morphology of hippocampal granule neurons in vivo. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 451-460. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.4>
- Londoño Muriel Valeria, & Sandra Constanza Cañón Buitrago. (2020). Risk factors for suicidal behavior in school adolescents: a review of the topic. *Archivos De Medicina*, 20.
- Lopez-Castroman, J., Melhem, N., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., Zelazny, J., Brodsky, B., Garcia-Nieto, R., Burke, A. K., Mann, J. J., Brent, D. A., & Oquendo, M. A. (2013). Early childhood sexual abuse increases suicidal intent. *World Psychiatry*, 12(2), 149-154. <https://doi.org/10.1002/wps.20039>
- Lutz, P.-E., Mechawar, N., & Turecki, G. (2017). Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Molecular Psychiatry*, 22(10), 1395-1412. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.141>
- Maciejewski, D. F., Creemers, H. E., Lynskey, M. T., Madden, P. A. F., Heath, A. C., Statham, D. J., Martin, N. G., & Verweij, K. J. H. (2014). Overlapping Genetic and Environmental Influences on Nonsuicidal Self-injury and Suicidal Ideation. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 699. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.89>
- Madan, B., Ke, Z., Lei, Z. D., Oliver, F. A., Oshima, M., Lee, M. A., Rozen, S., & Virshup, D. M. (2016). NOTUM is a potential pharmacodynamic biomarker of Wnt pathway inhibition. *Oncotarget*, 7(11), 12386-12392. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7157>
- Madsen, T. M., Newton, S. S., Eaton, M. E., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2003). Chronic electroconvulsive seizure up-regulates β -catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1006-1014. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00700-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00700-5)
- Martín-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Salazar, J., Vega, D., Andión, O., Sanchez-Mora, C., Arranz, M. J., Ribases, M., Feliu-Soler, A., Pérez, V., & Pascual, J. C. (2014). Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 57, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.011>
- Matrisciano, F., Busceti, C. L., Bucci, D., Orlando, R., Caruso, A., Molinaro, G., Cappuccio, I., Rizzo, B., Gradini, R., Motolese, M., Caraci, F., Copani, A., Scaccianoce, S., Melchiorri, D., Bruno, V., Battaglia, G., & Nicoletti, F. (2011). Induction of the Wnt Antagonist Dickkopf-1 Is Involved in Stress-Induced Hippocampal Damage. *PLoS ONE*, 6(1), e16447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016447>
- McEvoy, D., Brannigan, R., Cooke, L., Butler, E., Walsh, C., Arensman, E., & Clarke, M. (2023a). Risk and protective factors for self-harm in adolescents and young adults: An umbrella review of systematic reviews. *Journal of Psychiatric Research*, 168, 353-380. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.10.017>

- McEvoy, D., Brannigan, R., Cooke, L., Butler, E., Walsh, C., Arensman, E., & Clarke, M. (2023b). Risk and protective factors for self-harm in adolescents and young adults: An umbrella review of systematic reviews. İçinde *Journal of Psychiatric Research* (C. 168, ss. 353-380). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.10.017>
- Meffre, D., Grenier, J., Bernard, S., Courtin, F., Dudev, T., Shackelford, G., Jafarian-Tehrani, M., & Massaad, C. (2014). Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(7), 1123-1148. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1378-1>
- Miller, A. B., McLaughlin, K. A., Busso, D. S., Brueck, S., Peverill, M., & Sheridan, M. A. (2018). Neural Correlates of Emotion Regulation and Adolescent Suicidal Ideation. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(2), 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.08.008>
- Ming, G., & Song, H. (2011). Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*, 70(4), 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- Miranda-Mendizabal, A., Castellví, P., Parés-Badell, O., Alayo, I., Almenara, J., Alonso, I., Blasco, M. J., Cebrià, A., Gabilondo, A., Gili, M., Lagares, C., Piqueras, J. A., Rodríguez-Jiménez, T., Rodríguez-Marín, J., Roca, M., Soto-Sanz, V., Vilagut, G., & Alonso, J. (2019). Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. İçinde *International Journal of Public Health* (C. 64, Sayı 2, ss. 265-283). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1196-1>
- Mirkovic, B., Labelle, R., Guilé, J.-M., Belloncle, V., Bodeau, N., Knafo, A., Condat, A., Bapt-Cazalets, N., Marguet, C., Breton, J.-J., Cohen, D., & Gérardin, P. (2015). Coping skills among adolescent suicide attempters: results of a multisite study. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 60(2 Suppl 1), S37-45.
- Mitchell, D. G. V. (2011). The nexus between decision making and emotion regulation: A review of convergent neurocognitive substrates. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.030>
- Mizrak, D., Bayin, N. S., Yuan, J., Liu, Z., Suci, R. M., Niphakis, M. J., Ngo, N., Lum, K. M., Cravatt, B. F., Joyner, A. L., & Sims, P. A. (2020). Single-Cell Profiling and SCOPE-Seq Reveal Lineage Dynamics of Adult Ventricular-Subventricular Zone Neurogenesis and NOTUM as a Key Regulator. *Cell Reports*, 31(12), 107805. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107805>
- Monto, M. A., McRee, N., & Deryck, F. S. (2018). Nonsuicidal Self-Injury Among a Representative Sample of US Adolescents, 2015. *American Journal of Public Health*, 108(8), 1042-1048. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304470>
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 25(4), 554-560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Mucientes A, H. E. L. P. (2020). Contribution of Notum to the development of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* , 138-139.

- Muehlenkamp, J. J., Claes, L., Havertape, L., & Plener, P. L. (2012). International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-6-10>
- Niehrs, C. (2006). Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene*, 25(57), 7469-7481. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210054>
- Nock, M., Joinerjr, T., Gordon, K., Lyoydrichardson, E., & Prinstein, M. (2006). Non-suicidal self-injury among adolescents: Diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Research*, 144(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.010>
- Nock, M. K., Green, J. G., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2013). Prevalence, Correlates, and Treatment of Lifetime Suicidal Behavior Among Adolescents. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 300. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.55>
- Nock, M. K., Joiner, T. E., Gordon, K. H., Lloyd-Richardson, E., & Prinstein, M. J. (2006). Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry research*, 144(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.010>
- Nock, M. K., & Prinstein, M. J. (2004). A Functional Approach to the Assessment of Self-Mutilative Behavior. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 885-890. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.5.885>
- Nock, M. K., & Prinstein, M. J. (2005). Contextual Features and Behavioral Functions of Self-Mutilation Among Adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 140-146. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.1.140>
- Nugent, A. C., Ballard, E. D., Gilbert, J. R., Tewarie, P. K., Brookes, M. J., & Zarate, C. A. (2020). Multilayer MEG functional connectivity as a potential marker for suicidal thoughts in major depressive disorder. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102378. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102378>
- Ochsner, K., & Gross, J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Okamoto, H., Voleti, B., Banasr, M., Sarhan, M., Duric, V., Girgenti, M. J., Dileone, R. J., Newton, S. S., & Duman, R. S. (2010). Wnt2 expression and signaling is increased by different classes of antidepressant treatments. *Biological psychiatry*, 68(6), 521-527. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.023>
- Okerlund, N. D., & Cheyette, B. N. R. (2011). Synaptic Wnt signaling—a contributor to major psychiatric disorders? *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(2), 162-174. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9083-6>
- Özalp, E. (2009). The Genetics of Suicidal Behavior. *Turkish Journal of Psychiatry*.
- Öztop DB, Ö. Ç. Ü. D. A. H. Ş. N. (2009). İntihar girişiminde bulunan 6-16 yaş grubuna ait 2002-2006 yılları başvuru kayıtlarının değerlendirilmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4(11).
- Pan, L. A., Hassel, S., Segreti, A. M., Nau, S. A., Brent, D. A., & Phillips, M. L. (2013). Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychological medicine*, 43(10), 2129-2142.

<https://doi.org/10.1017/S0033291712002966>

- Pandey, G. N. (2013). Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disorders*, 15(5), 524-541. <https://doi.org/10.1111/bdi.12089>
- Pandey, G. N., Dwivedi, Y., Pandey, S. C., Conley, R. R., Roberts, R. C., & Tamminga, C. A. (1997). Protein kinase C in the postmortem brain of teenage suicide victims. *Neuroscience Letters*, 228(2), 111-114. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00378-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00378-9)
- Pandey, G. N., Dwivedi, Y., Ren, X., Rizavi, H. S., Mondal, A. C., Shukla, P. K., & Conley, R. R. (2005). Brain Region Specific Alterations in the Protein and mRNA Levels of Protein Kinase A Subunits in the Post-Mortem Brain of Teenage Suicide Victims. *Neuropsychopharmacology*, 30(8), 1548-1556. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300765>
- Pedrosa, E., Shah, A., Tenore, C., Capogna, M., Villa, C., Guo, X., Zheng, D., & Lachman, H. M. (2010). β -Catenin Promoter ChIP-Chip Reveals Potential Schizophrenia and Bipolar Disorder Gene Network. *Journal of Neurogenetics*, 24(4), 182-193. <https://doi.org/10.3109/01677063.2010.495182>
- Pentimikko, N., Iqbal, S., Mana, M., Andersson, S., Cognetta, A. B., Suci, R. M., Roper, J., Luopajarvi, K., Markelin, E., Gopalakrishnan, S., Smolander, O.-P., Naranjo, S., Saarinen, T., Juuti, A., Pietiläinen, K., Auvinen, P., Ristimäki, A., Gupta, N., Tammela, T., ... Katajisto, P. (2019). Notum produced by Paneth cells attenuates regeneration of aged intestinal epithelium. *Nature*, 571(7765), 398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1383-0>
- Pérez-Palma, E., Andrade, V., Caracci, M. O., Bustos, B. I., Villaman, C., Medina, M. A., Ávila, M. E., Ugarte, G. D., & De Ferrari, G. V. (2016). Early Transcriptional Changes Induced by Wnt/ β -Catenin Signaling in Hippocampal Neurons. *Neural Plasticity*, 2016, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/4672841>
- Pfeifer, J. H., & Allen, N. B. (2021). Puberty Initiates Cascading Relationships Between Neurodevelopmental, Social, and Internalizing Processes Across Adolescence. *Biological Psychiatry*, 89(2), 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.09.002>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5), 515-528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00171-9)
- Plener, P. L., Bubalo, N., Fladung, A. K., Ludolph, A. G., & Lulé, D. (2012). Prone to excitement: Adolescent females with non-suicidal self-injury (NSSI) show altered cortical pattern to emotional and NSSI-related material. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2-3), 146-152. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.012>
- Plener, P. L., Kaess, M., Schmahl, C., Pollak, S., Fegert, J. M., & Brown, R. C. (2018). Nonsuicidal Self-Injury in Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0023>
- Plener, P. L., Zohsel, K., Hohm, E., Buchmann, A. F., Banaschewski, T., Zimmermann, U. S., & Laucht, M. (2017). Lower cortisol level in response to a psychosocial stressor in young females with self-harm. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.009>
- Prinstein, M. J., Nock, M. K., Simon, V., Aikins, J. W., Cheah, C. S. L., & Spirito, A. (2008). Longitudinal trajectories and predictors of adolescent suicidal ideation and attempts following inpatient hospitalization. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(1), 92-103.

<https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.1.92>

- Reichl, C., Brunner, R., Bender, N., Parzer, P., Koenig, J., Resch, F., & Kaess, M. (2019). Adolescent nonsuicidal self-injury and cortisol response to the retrieval of adversity: A sibling study. *Psychoneuroendocrinology*, *110*, 104460. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104460>
- Ren, X., Rizavi, H. S., Khan, M. A., Dwivedi, Y., & Pandey, G. N. (2013). Altered Wnt signalling in the teenage suicide brain: focus on glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(5), 945-955. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001010>
- Richardson, R., Connell, T., Foster, M., Blamires, J., Keshoor, S., Moir, C., & Zeng, I. S. (2024). Risk and Protective Factors of Self-harm and Suicidality in Adolescents: An Umbrella Review with Meta-Analysis. *Journal of Youth and Adolescence*, *53*(6), 1301-1322. <https://doi.org/10.1007/s10964-024-01969-w>
- Rios-Esteves, J., Haugen, B., & Resh, M. D. (2014). Identification of Key Residues and Regions Important for Porcupine-mediated Wnt Acylation. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(24), 17009-17019. <https://doi.org/10.1074/JBC.M114.561209>
- Roy, A. (1983). Family history of suicide. *Archives of general psychiatry*, *40*(9), 971-974. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790080053007>
- Santamarina-Perez, P., Romero, S., Mendez, I., Leslie, S. M., Packer, M. M., Sugranyes, G., Picado, M., Font, E., Moreno, E., Martinez, E., Morer, A., Romero, M., & Singh, M. K. (2019). Fronto-Limbic Connectivity as a Predictor of Improvement in Nonsuicidal Self-Injury in Adolescents Following Psychotherapy. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *29*(6), 456-465. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0152>
- Seib, D. R. M., Corsini, N. S., Ellwanger, K., Plaas, C., Mateos, A., Pitzer, C., Niehrs, C., Celikel, T., & Martin-Villalba, A. (2013). Loss of Dickkopf-1 Restores Neurogenesis in Old Age and Counteracts Cognitive Decline. *Cell Stem Cell*, *12*(2), 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.11.010>
- Seměnov, M. V., Zhang, X., & He, X. (2008). DKK1 Antagonizes Wnt Signaling without Promotion of LRP6 Internalization and Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(31), 21427-21432. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800014200>
- Sequeira, A., Mamdani, F., Ernst, C., Vawter, M. P., Bunney, W. E., Lebel, V., Rehal, S., Klempan, T., Gratton, A., Benkelfat, C., Rouleau, G. A., Mechawar, N., & Turecki, G. (2009). Global Brain Gene Expression Analysis Links Glutamatergic and GABAergic Alterations to Suicide and Major Depression. *PLoS ONE*, *4*(8), e6585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006585>
- Silk, J. S., Siegle, G. J., Lee, K. H., Nelson, E. E., Stroud, L. R., & Dahl, R. E. (2014). Increased neural response to peer rejection associated with adolescent depression and pubertal development. *Social cognitive and affective neuroscience*, *9*(11), 1798-1807. <https://doi.org/10.1093/scan/nst175>
- Skegg, K. (2005). Self-harm. *The Lancet*, *366*(9495), 1471-1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67600-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67600-3)
- Soto-Sanz, V., Castellví, P., Piqueras, J. A., Rodríguez-Marín, J., Rodríguez-Jiménez, T., Miranda-Mendizábal, A., Parés-Badell, O., Almenara, J., Alonso, I., Blasco, M. J., Cebrià, A., Gabilondo, A., Gili, M., Lagares, C., Roca, M., & Alonso, J. (2019). Internalizing and externalizing

symptoms and suicidal behaviour in young people: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 140(1), 5-19. <https://doi.org/10.1111/acps.13036>

Stanley, B., Sher, L., Wilson, S., Ekman, R., Huang, Y., & Mann, J. J. (2010). Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *Journal of Affective Disorders*, 124(1-2), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.028>

Stearse, T., Gutiérrez Muñoz, C., Sullivan, A., & Lewis, G. (2023). The association between academic pressure and adolescent mental health problems: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 339, 302-317. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.028>

Steiger, H., Fichter, M., Bruce, K. R., Joober, R., Badawi, G., Richardson, J., Groleau, P., Ramos, C., Israel, M., Bondy, B., Quadflieg, N., & Bachetzky, N. (2011). Molecular-genetic correlates of self-harming behaviors in eating-disordered women: Findings from a combined Canadian-German sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.09.012>

Strawbridge, R. J., Ward, J., Ferguson, A., Graham, N., Shaw, R. J., Cullen, B., Pearsall, R., Lyall, L. M., Johnston, K. J. A., Niedzwiedz, C. L., Pell, J. P., Mackay, D., Martin, J. L., Lyall, D. M., Bailey, M. E. S., & Smith, D. J. (2019). Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*, 41, 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.005>

Suokas, J., & Lönnqvist, J. (1991). Outcome of attempted suicide and psychiatric consultation: risk factors and suicide mortality during a five-year follow-up. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 84(6), 545-549. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb03191.x>

Swannell, S. V., Martin, G. E., Page, A., Hasking, P., & St John, N. J. (2014). Prevalence of Nonsuicidal Self-Injury in Nonclinical Samples: Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 44(3), 273-303. <https://doi.org/10.1111/sltb.12070>

Tanaka, K., Okabayashi, K., Asashima, M., Perrimon, N., & Kadowaki, T. (2000). The evolutionarily conserved *porcupine* gene family is involved in the processing of the Wnt family. *European Journal of Biochemistry*, 267(13), 4300-4311. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01478.x>

Tapia-Rojas, C., & Inestrosa, N. C. (2018). Wnt signaling loss accelerates the appearance of neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in J20-APP transgenic and wild-type mice. *Journal of Neurochemistry*, 144(4), 443-465. <https://doi.org/10.1111/jnc.14278>

Thompson, M. P., & Light, L. S. (2011). Examining Gender Differences in Risk Factors for Suicide Attempts Made 1 and 7 Years Later in a Nationally Representative Sample. *Journal of Adolescent Health*, 48(4), 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.07.018>

Torisu, Y., Watanabe, A., Nonaka, A., Midorikawa, Y., Makuuchi, M., Shimamura, T., Sugimura, H., Niida, A., Akiyama, T., Iwanari, H., Kodama, T., Zeniya, M., & Aburatani, H. (2008). Human homolog of NOTUM, overexpressed in hepatocellular carcinoma, is regulated transcriptionally by β -catenin/TCF. *Cancer Science*, 99(6), 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00814.x>

- Torres, V. I., Godoy, J. A., & Inestrosa, N. C. (2019). Modulating Wnt signaling at the root: Porcupine and Wnt acylation. *Pharmacology & Therapeutics*, 198, 34-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.009>
- Turecki, G. (2014a). The molecular bases of the suicidal brain. İçinde *Nature Reviews Neuroscience* (C. 15, Sayı 12, ss. 802-816). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn3839>
- Turecki, G. (2014b). The molecular bases of the suicidal brain. İçinde *Nature Reviews Neuroscience* (C. 15, Sayı 12, ss. 802-816). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn3839>
- Turecki, G., & Brent, D. A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. İçinde *The Lancet* (C. 387, Sayı 10024, ss. 1227-1239). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
- Turecki, G., Ota, V. K., Belangero, S. I., Jackowski, A., & Kaufman, J. (2014a). Early life adversity, genomic plasticity, and psychopathology. *The Lancet Psychiatry*, 1(6), 461-466. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00022-4)
- Turecki, G., Ota, V. K., Belangero, S. I., Jackowski, A., & Kaufman, J. (2014b). Early life adversity, genomic plasticity, and psychopathology. *The Lancet Psychiatry*, 1(6), 461-466. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00022-4)
- Turner, B. J., Baglole, J. S., Chapman, A. L., & Gratz, K. L. (2019). Experiencing and Resisting Nonsuicidal Self-injury Thoughts and Urges in Everyday Life. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 49(5), 1332-1346. <https://doi.org/10.1111/sltb.12510>
- Ünal, F., Öktem, F., Çetin Çuhadaroğlu, F., Çengel Kültür, S. E., Akdemir, D., Foto Özdemir, D., Çak, H. T., Ünal, D., Tıraş, K., Aslan, C., Kalaycı, B. M., Aydos, B. S., Kütük, F., Taşyürek, E., Karaokur, R., Karabucak, B., Karakök, B., Karaer, Y., & Artık, A. (2019). Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Turk Psikiyatri Dergisi*, 30(1). <https://doi.org/10.5080/u23408>
- van der Venne, P., Balint, A., Drews, E., Parzer, P., Resch, F., Koenig, J., & Kaess, M. (2021). Pain sensitivity and plasma beta-endorphin in adolescent non-suicidal self-injury. *Journal of Affective Disorders*, 278, 199-208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.036>
- van Heeringen, K., & Mann, J. J. (2014). The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*, 1(1), 63-72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70220-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70220-2)
- Vargas-Medrano, J., Diaz-Pacheco, V., Castaneda, C., Miranda-Arango, M., Longhurst, M. O., Martin, S. L., Ghumman, U., Mangadu, T., Chheda, S., Thompson, P. M., & Gadad, B. S. (2020). Psychological and neurobiological aspects of suicide in adolescents: Current outlooks. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 7, 100124. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100124>
- Vimalanathane, M., Abhilasha, P., Prasad, A., Ramachandran, A. S., & Subramanian, K. (2024). Suicidal Behavior and Its Association With Psychological Distress, Coping Mechanisms, and Resilience: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.60322>
- Voracek, M., & Loibl, L. M. (2007). Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wiener klinische Wochenschrift*, 119(15-16), 463-475. <https://doi.org/10.1007/s00508-007-0823-2>

- Wagner, B. M., Wong, S. A., & Jobes, D. A. (2002). Mental Health Professionals' Determinations of Adolescent Suicide Attempts. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 32(3), 284-300. <https://doi.org/10.1521/suli.32.3.284.22178>
- Wang, Q., Van Heerikhuize, J., Aronica, E., Kawata, M., Seress, L., Joels, M., Swaab, D. F., & Lucassen, P. J. (2013). Glucocorticoid receptor protein expression in human hippocampus; stability with age. *Neurobiology of Aging*, 34(6), 1662-1673. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.019>
- Westling S, A. B. T.-B. L. B. L. (2011). Increased IL-1 β reactivity upon a glucose challenge in patients with deliberate self-harm. *Acta Psychiatr Scand.*
- Westlund Schreiner, M., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Eberly, L. E., Reigstad, K. M., Carstedt, P. A., Thomas, K. M., Hunt, R. H., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2017a). Multi-modal neuroimaging of adolescents with non-suicidal self-injury: Amygdala functional connectivity. *Journal of Affective Disorders*, 221, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.004>
- Westlund Schreiner, M., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Eberly, L. E., Reigstad, K. M., Carstedt, P. A., Thomas, K. M., Hunt, R. H., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2017b). Multi-modal neuroimaging of adolescents with non-suicidal self-injury: Amygdala functional connectivity. *Journal of Affective Disorders*, 221, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.004>
- Westlund Schreiner, M., Mueller, B. A., Klimes-Dougan, B., Begnel, E. D., Fiecas, M., Hill, D., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2020). White Matter Microstructure in Adolescents and Young Adults With Non-Suicidal Self-Injury. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01019>
- Wexler, E. M., Geschwind, D. H., & Palmer, T. D. (2008). Lithium regulates adult hippocampal progenitor development through canonical Wnt pathway activation. *Molecular Psychiatry*, 13(3), 285-292. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002093>
- WHO. (2014). *World Health Organization (2014) Preventing suicide, a global imperative*. Geneva.
- WHO. (2025, Mart). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
- Wichstrøm, L. (2009). Predictors of Non-Suicidal Self-Injury Versus Attempted Suicide: Similar or Different? *Archives of Suicide Research*, 13(2), 105-122. <https://doi.org/10.1080/13811110902834992>
- Wild, L. G., Flisher, A. J., & Lombard, C. (2004). Suicidal ideation and attempts in adolescents: associations with depression and six domains of self-esteem. *Journal of Adolescence*, 27(6), 611-624. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2004.03.001>
- Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Dubicka, B., & Goodyer, I. (2011). Clinical and Psychosocial Predictors of Suicide Attempts and Nonsuicidal Self-Injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 495-501. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050718>
- Williams, K. D., Cheung, C. K., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *Journal of personality and social psychology*, 79(5), 748-762. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.79.5.748>

- Willis, N. J., Mahy, W., Siphthorp, J., Zhao, Y., Woodward, H. L., Atkinson, B. N., Bayle, E. D., Svensson, F., Frew, S., Jeganathan, F., Monaghan, A., Benvegnù, S., Jolly, S., Vecchia, L., Ruza, R. R., Kjær, S., Howell, S., Snijders, A. P., Bictash, M., ... Fish, P. V. (2022). Design of a Potent, Selective, and Brain-Penetrant Inhibitor of Wnt-Deactivating Enzyme Notum by Optimization of a Crystallographic Fragment Hit. *Journal of Medicinal Chemistry*, *65*(10), 7212-7230. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00162>
- Wong DF, H. jc, N. S. et al. (1996). Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci*, *93*(11), 39-43.
- Xiao, Q., Song, X., Huang, L., Hou, D., & Huang, X. (2022a). Global prevalence and characteristics of non-suicidal self-injury between 2010 and 2021 among a non-clinical sample of adolescents: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry* (C. 13). *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.912441>
- Xiao, Q., Song, X., Huang, L., Hou, D., & Huang, X. (2022b). Global prevalence and characteristics of non-suicidal self-injury between 2010 and 2021 among a non-clinical sample of adolescents: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.912441>
- Xiao, Z., Cao, Z., Yang, J., Jia, Z., Du, Y., Sun, G., Lu, Y., & Pei, L. (2021). Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via the Wnt/ β -catenin pathway in a chronic unpredictable mild stress-induced mouse model of depression. *Biochemical Pharmacology*, *190*, 114594. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2021.114594>
- Yakeley, J., & Burbridge-James, W. (2018). Psychodynamic approaches to suicide and self-harm. *BJPsych Advances*, *24*(1), 37-45. <https://doi.org/10.1192/bja.2017.6>
- Yanowitch, R., & Coccaro, E. F. (2011). *The Neurochemistry of Human Aggression* (ss. 151-169). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380858-5.00005-8>
- Yerevanian, B. I., Feusner, J. D., Koek, R. J., & Mintz, J. (2004). The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *83*(2-3), 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.009>
- Zhang, K., Zhu, Z., Shi, M., Guo, D., Liu, Y., Bu, X., Che, B., Xu, Tian, Yang, P., Chen, J., Xu, Tan, He, J., & Zhang, Y. (2022). Serum Dickkopf-1 levels and poststroke depression in ischemic stroke patients. *Journal of Affective Disorders*, *310*, 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.040>
- Zhang, X., Cheong, S.-M., Amado, N. G., Reis, A. H., MacDonald, B. T., Zebisch, M., Jones, E. Y., Abreu, J. G., & He, X. (2015). Notum Is Required for Neural and Head Induction via Wnt Deacylation, Oxidation, and Inactivation. *Developmental Cell*, *32*(6), 719-730. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.02.014>
- Zhang, Y., Chen, K., Sloan, S. A., Bennett, M. L., Scholze, A. R., O'Keeffe, S., Phatnani, H. P., Guarnieri, P., Caneda, C., Ruderisch, N., Deng, S., Liddelow, S. A., Zhang, C., Daneman, R., Maniatis, T., Barres, B. A., & Wu, J. Q. (2014). An RNA-Sequencing Transcriptome and Splicing Database of Glia, Neurons, and Vascular Cells of the Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *34*(36), 11929-11947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014>
- Zhao, Y., Jolly, S., Benvegnu, S., Yvonne Jones, E., & Fish, P. V. (2021). Small-molecule inhibitors of

carboxylesterase Notum. *Future Medicinal Chemistry*, 13(11), 1001-1015.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0036>

Zhou, L., Zhang, K., Guo, J., Liu, J., Wang, S., & Gong, J. (2024a). The Relationship Between Perceived Stress, Impulsivity, Executive Dysfunction and Non-Suicidal Self-Injury Thoughts Among Chinese College Students: A Gender Difference Study. *Psychology Research and Behavior Management*, 17, 1819-1830. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S452447>

Zhou, L., Zhang, K., Guo, J., Liu, J., Wang, S., & Gong, J. (2024b). The Relationship Between Perceived Stress, Impulsivity, Executive Dysfunction and Non-Suicidal Self-Injury Thoughts Among Chinese College Students: A Gender Difference Study. *Psychology Research and Behavior Management*, 17, 1819-1830. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S452447>

Zoroglu SS, T. U. S. V. T. H. S. H. O. M. et al. (2003). Suicide attempt and self-mutilation among Turkish high school students in relation with abuse, neglect and dissociation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(1), 119-126.

