



**T.C.**  
**ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ**  
**BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Danışman**  
**Dr.Öğr. Üyesi Kaan Yılancıoğlu**

**MAOA BÖLGESİ POLİMORFİZMLERİNİN YAYGIN ANKSİYETE  
BOZUKLUĞU VE SİĞARA KULLANMA DAVRANIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI**  
**ADLİ GENETİK BİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOLOG KÜBRA KAZANCI**  
**İSTANBUL-2020**

**T.C.**  
**ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ**  
**BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Danışman**  
**Dr.Öğr. Üyesi Kaan Yılcıoğlu**

**MAOA BÖLGESİ POLİMORFİZMLERİNİN YAYGIN ANKSİYETE  
BOZUKLUĞU VE SİĞARA KULLANMA DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİ**

**ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI**  
**ADLİ GENETİK BİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOLOG KÜBRA KAZANCI**  
**İSTANBUL-2020**



T.C.  
ÜSKÜDAR  
ÜNİVERSİTESİ

## YÜKSEK LİSANS TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

*Bağımlılık ve Adli Bilimler* ENSTİTÜSÜ

### GENEL BİLGİLER

Öğrenci No	: 174501007
Öğrenci Adı Soyadı	: Kübra Karancı
Anabilim Dalı	: Adli Bilimler
Tez Danışmanı	: Dr. Öğr. Üy. Kaan Yılmazoğlu
Tezin Başlığı	: "MAOA Bölgesi Polimorfizminin Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sigara Kullanma Davranışı ile İlişkisi"

Toplantı Tarihi	: 11.02.2020	Saati	: 14:00
-----------------	--------------	-------	---------

Öğrenci Savunmaya :  Geldi

Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca tez bilimsel olarak incelenmiş, adayın tez çalışmasını sunmasının ardından, adaya tez çalışması ile ilgili sorular yöneltilmiştir.

- Yapılan savunma sınavında adayın tez çalışması başarılı bulunarak **KABUL** edilmesine,  
 Yapılan savunma sınavı sonunda tez çalışmasının **DÜZELTİLMESİNE**, düzeltme için adaya ..... ay **EK SÜRE** verilmesine (en fazla 3 ay)  
 Yapılan savunma sınavının sonunda tezin **REDDEDİLMESİNE**

**OY BİRLİĞİ**  **OY ÇOKLUĞU**

İle karar verilmiştir.

Savunmada Tezin Başlığı :  Değişmedi  Değişti

Tezin Yeni Başlığı :  Değişmedi

Öğrenci Savunmaya :  Gelmedi

Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca yukarıda belirtilen tarih ve saatte Tez Savunma Jürisi toplanmış ancak ilgili öğrenci savunma sınavına gelmemiştir. Adayın tez çalışmasını Jüri önünde sunmadığı için yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,

**OY BİRLİĞİ İLE REDDEDİLMİŞTİR.**

Tez Sınavı Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan	Doc. Dr. Aylin Talan Sorıbey	
Danışman Üye	Dr. Kaan Yılmazoğlu	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Can Temuçin	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Ünsal	
Üye	Doc. Dr. Emel Timuçin	

(Tüm durumlarda jüri üyelerinin tez değerlendirme raporları gerekir.)

Sayı No :

Tarih : 11 / 02 / 20 20

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilen ve Anabilim Dalımız Yüksek Lisans Programı öğrencisinin Tez Savunma Sınav Tutanağı ve eklerinin Enstitü Yönetim Kurulunda görüşülmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Not: Bu forma orijinal raporlar (bir nüsha) eklenecektir.

*Prof. Dr. Sevil Atasoy*  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
(Unvanı, Adı Soyadı, İmza)

## Önsöz

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca ilgi ve merak duyduğum Adli Bilimler ile bizzat tanışmamı sağlayan, bilgi, deneyim ve tecrübeleri ile her zaman ilham kaynağımız olan sayın hocam Prof. Dr. Sevil Atasoy'a,

Tez çalışmam süresince her zaman yanımda olup bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, grup çalışması konusunda da teşvik eden, yardımlarını asla esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Kaan Yılcıoğlu'na,

Çalışmamın gerçekleştirilmesindeki büyük destek ve katkılarından dolayı sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Ünsal'a,

Laboratuvar çalışmalarımızı ortak olarak yürüttüğümüz, her zaman yanımda olan, bilgi ve becerilerini benimle paylaşan sevgili arkadaşlarım Cansu Keleş ve Ayşenur Karaman'a,

Bilgi ve deneyimleriyle usanmadan her daim yardımımıza koşan ve sorularımızı yanıtlayıp çözümler üretmeye çalışan Furkan Düzyol, Kubilay Göçücü, Ege Balta ve Yunus Çomar'a,

Tez çalışmam süresince gösterdikleri sabır ve anlayıştan dolayı iş arkadaşlarım sevgili Gülnaz Kaçer ve Gamze Bozdak'a,

Hayatımın her anında yanımda olup, ileride de olacaklarından hiç şüphe duymadığım, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Ve son olarak, tezimin birçok aşamasında yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen, zorlu süreçlerimde her zaman bana anlayış, sevgi ve sabırla yaklaşan, maneviyatını asla eksik etmemiş sevgili Burak Dindar'a teşekkürlerimi sunarım.

## İçindekiler

Önsöz .....	I
İçindekiler .....	II
Şekiller Dizini .....	IV
Tablolar Dizini .....	V
Resimler Dizini .....	VI
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	VII
Özet .....	1
Abstract .....	3
1. Giriş ve Amaç .....	5
2. Genel Bilgiler.....	8
2.1. Psikiyatrik Genetik .....	8
2.2. Monoamin Oksidaz A Geni Özellikleri.....	10
2.3. Serotonerjik Sistem ve MAOA Çalışma Mekanizması.....	13
2.4. MAOA Polimorfizmleri – uVNTR Polimorfizmi .....	16
2.5. Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve MAOA .....	19
2.6. Sigara Kullanma Davranışı ve MAOA .....	23
2.7. MAOA ve Suç .....	25
3. Materyal ve Metod.....	30
3.1. Veri ve Materyal Toplama.....	30
3.1.1. Ölçeklerin uygulanması .....	30
3.1.1.1. <i>Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu</i> .....	30
3.1.1.2. <i>Tanı ve tedavi amaçlı materyal alımı onam formu</i> .....	31
3.1.1.3. <i>Demografik bilgiler</i> .....	31
3.1.1.4. <i>Ölçekler</i> .....	31
3.1.1.4.1. <i>Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ)</i> .....	31
3.1.1.4.2. <i>Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)</i> .....	32
3.1.1.4.3. <i>Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ)</i> .....	32
3.1.1.4.4. <i>Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği</i> .....	33
3.1.2. Örneklerin toplanması.....	34
3.2. DNA İzolasyonu.....	35
3.3. Nanodrop .....	37
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	39

3.4.1. PCR Kurulumu.....	39
3.5. Agaroz Jel Elektroforezi.....	41
3.6. UV Jel Görüntüleme.....	42
3.7. Genotipleme .....	44
3.8. İstatistiksel Analiz .....	46
4. Bulgular .....	47
4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri.....	47
4.2. Çalışma Grubu Genotiplerinin Cinsiyet Ve Sigara Kullanımı İle İlişkisinin Analizi .....	48
4.3. Çalışma Grubu Ve Ölçek Sonuçları İlişkisinin Analizi .....	50
4.3.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği puanları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi .....	50
4.3.2. Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi.....	51
4.3.3. Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi .....	53
4.3.4. Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi.....	54
5. Tartışma .....	58
6. Sonuç .....	68
7. Kaynaklar.....	70
Ekler .....	82
EK-1 .....	82
EK-2 .....	87
EK-3 .....	88
EK-4 .....	89
EK-5 .....	90
EK-6 .....	91
Özgeçmiş.....	92

## Şekiller Dizini

<b>Şekil 1:</b> MAOA geninin yer aldığı kromozomal bölge.....	11
<b>Şekil 2:</b> İnsan MAOA genel yapısı. (A) Monomerin kısımlarının renklendirilmiş görseli. FAD bağlayıcı bölge mavi, substrat bağlanma bölgesi kırmızı, C-terminal membran bölgesi yeşil renktedir. Sarı renkli top-çubuk şekli FAD'ı temsil etmektedir. (B) İnsanlara ait MAOA (Siyah) ve MAOB (Kırmızı).....	13
<b>Şekil 3:</b> Sinir hücresinde nörotransmitterlerin iletiminin genel görünümü. ....	15
<b>Şekil 4:</b> Nörotransmitter sinyallerin iletimi. ....	16
<b>Şekil 5.</b> MAOA u-VNTR genotipi ile erken yaşam deneyimi arasındaki etkileşimin yetişkin antisosyal davranışını öngörmeye tasviri. ....	27

## Tablolar Dizini

<b>Tablo I:</b> PCR döngü şartları .....	41
<b>Tablo II:</b> Kullanılan Cihazlar ve Markaları.....	43
<b>Tablo III:</b> Kullanılan Kitler, Maddeler ve Kimyasallar ve Markaları.....	44
<b>Tablo IV:</b> MAOA uVNTR polimorfizmi fragment analizi.....	45
<b>Tablo V:</b> Demografik bilgilere dair tanımlayıcı bulgular.....	48
<b>Tablo VI:</b> Cinsiyet ve Sigara Kullanımına Göre Düşük (MAOA-L) Ve Yüksek (MAOA-H) Genotip Grubunun Ki- Kare Testi Karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo VII:</b> Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (Maoa-L) ve Yüksek (Maoa-H) Genotip gruplarına göre YAB grubunda YAB-7 testi puanlarının Ki- Kare Testi ile Karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo VIII:</b> Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (MAOA-L) ve Yüksek (MAOA-H) Genotip gruplarına göre Endişe ve Anksiyete Ölçeği puanlarının Ki- Kare Testi ile Karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo IX:</b> Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (MAOA-L) Ve Yüksek (MAOA-H) Genotip Gruplarına Göre Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) Puanlarının T- Testi İle Karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo X:</b> Cinsiyet, Sigara Kullanımı Ve Düşük (Maoa-L) Ve Yüksek (Maoa-H) Genotip Gruplarına Göre Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) Alt Boyutu Puanlarının T- Testi İle Karşılaştırılması .....	56



## Resimler Dizini

<b>Resim 1:</b> Copan 4N6FLOQSwabs®.....	34
<b>Resim 2:</b> RTA Laboratuvarları kandan genomik DNA izolasyon kiti. ....	35
<b>Resim 3:</b> Allsheng marka Nano-400 model mikro spektrofotometre.....	38
<b>Resim 4:</b> Bio-Helix GeneDireX MB200-P100 2X PCR SuperMix (A), Thermal cycler Bio-rad T100 PCR cihazı (B).....	40
<b>Resim 5:</b> Invitrogen™ 10787018 ve Thermo Scientific™ R0611 (A), Thermo Scientific EasyCast™ elektroforez tankı (B).....	42
<b>Resim 6:</b> Vilber Fusion FX7-02 Spectra cihazı ve UV ile jel görüntüleme.....	43
<b>Resim 7:</b> 30 bç MAOA-uVNTR polimorfizmine ait genotip örnekleri. Analiz 200-300 bç aralığında floresan ışımaya yapan fragmentlere bakarak yapılmıştır: 4 tekrara sahip 3 Genotipi (1, 4, 5 ve 7 numaralı örnekler), 3 ve 4 tekrara sahip 1-3 Genotipi (2 ve 3 numaralı örnekler), 3 ve 5 tekrara sahip 1-4 Genotipi (6 numaralı örnek) ve 3 tekrara sahip 1 Genotipi (8 numaralı örnek). ....	46

## Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

bç: Baz çifti

BKÖ: Bilişsel Kaçınma Ölçeği

COMT: Katekol-O-metiltransferaz

dH<sub>2</sub>O: Distile su

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

dNTP: Nükleozit trifosfat

dsDNA: Çift zincirli DNA (Double-stranded DNA)

DSM-IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

EAÖ: Endişe ve Anksiyete Ölçeği

FAD: Flavin-adenin dinükleotid

kb: Kilobaz

MAO: Monoamin Oksidaz

MAOA: Monoamin Oksidaz A izoformu

MAOA-H: Yüksek MAOA enzim aktivitesine neden olan genotip

MAOA-L: Düşük MAOA enzim aktivitesine neden olan genotip

MAOB: Monoamin Oksidaz B izoformu

ml: Mililitre

nm: Nanometre

PBS: Fosfat tamponlu tuzlu su (Phosphate Buffered Saline)

POTÖ: Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction, PCR)

RNA: Ribo Nükleik Asit

SLC6A4: Serotonin Transporter geni

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

ssDNA: Tek zincirli DNA (Single-stranded DNA)

STR: Kısa sıralı tekrarlar (Short Tandem Repeat)

TBE: Tris Borik Asit Edta

UV: Ultraviyole ışın

VNTR: Değişken sayıda sıralı tekrarlar (Variable Nucleotide Tandem Repeat)

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YAB-7: Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 Testi

xg: Santrifüj cihazındaki bağıl merkezkaç kuvveti

Xp: X kromozomunun kısa kolu

µl: Mikrolitre

5-HT: 5-hidroksi triptofan (Serotonin)

5-HTT: SLC6A4 proteini

5-HTTLPR: SLC6A4 geninin promotor bölgesi

## Özet

Anksiyete bozuklukları, depresyon ve panik bozukluklar gibi psikolojik rahatsızlıklar sıklıkla Monoamin Oksidaz geninin uVNTR polimorfizminin yüksek MAOA enzim aktivitesine sebep olan varyasyonu ile (MAOA-H) ilişkilendirilir. Bu çalışmada MAOA-uVNTR polimorfizmlerinin Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve sigara kullanımına olan, ayrıca bir çevresel etken olarak ele alındığında ise sigara kullanımının yaygın anksiyete bozukluğu üzerinde olan etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya 18-30 yaş aralığında 58'i kadın, 42'si erkek olmak üzere toplamda 100 kişi dahil edildi. 100 kişiden svap aracılığıyla ağız içi epitel doku sürüntü örneklerinin alınması ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7), Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ), Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) ve Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) olmak üzere YAB ile ilgili 4 adet ölçeğin uygulanması eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. Alınan biyolojik örneklerin DNA izolasyonunun ardından her birine PCR uygulaması yapıldı ve elektroforezin ardından ultraviyole ışık altında fragment analizi gerçekleştirildi. Her bir kişiye konulan tanıların ardından MAO geninin X kromozomu üzerinde lokalize olması sebebiyle ortaya çıkan heterozigot bantlaşma gösteren bireyler (29 kadın) çalışmadan dışlandı ve istatistiksel veriler ki-kare testi ve T-testi analizleriyle 71 kişi ile tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen 71 kişinin %40,8'i kadın, %59,2'si ise erkek idi. Örneklem grubunun %46,5'i sigara kullanmıyorken %53,5'i sigara kullanıyordu. Alellerin dağılımına bakıldığında ise, kadınlarda en çok gözlenen alel grubunun %93,1 oranında 3

aleli yani MAOA-H genotipi iken, %6,9 oranında 1 aleli yani MAOA-L genotipi idi. Erkeklerde ise bu oran %81,0 oranında MAOA-H genotipi iken, %19,0 oranında MAOA-L genotipi olarak gözlemlendi. Ölçek puanları ile polimorfizmler arasındaki bağlantı için yapılan istatistiksel analizler sonucunda, Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ) ve MAOA-H genotipi arasında anlamlı bir sonuç elde edildi ( $X^2=3,953$ ;  $p<0,05$ ), ancak diğer ölçeklerde anlamlılığa ulaşılamadı. Ölçek puanları ve genotip karşılaştırılması dışında, toplamda 5 adet alt parametreye sahip BKÖ ölçeğinin istatistiksel veri sonuçlarına göre, oyalanma ve düşüncelerin bastırılması alt parametrelerinin cinsiyet değişkeni ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu ( $t=2,521$ ;  $p<0.05$ ), ( $t=2,497$ ;  $p<0.05$ ); ayrıca imgelerin düşünceye dönüştürülmesi alt parametresinin de sigara kullanımı değişkeni ile anlamlılık sağladığı görülmüştür ( $t=-2,252$ ;  $p<0.05$ ). Cinsiyet ve sigara kullanımının da genotip üzerinde etkisi konusunda da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu rahatsızlığını çeşitli yönleriyle ele alan çalışmamızda, EAÖ ölçeğine göre yaygın anksiyete bozukluğu ve MAOA-H varyasyonları arasında anlamlı bir etkileşim tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak, genetik faktörlerin psikolojik rahatsızlıklar üzerinde etkisi olabileceği sonucuna varılabilmektedir. Genetik olarak kalıtılan veya polimorfizmlerin/mutasyonların etki ettiği psikolojik rahatsızlıklar üzerindeki ilaç tedavilerinin saptanması ve uygulanması, zanlı açısından suç davranışının, mağdur açısından da intihar vakaları ve kendine zarar verme davranışlarının önlenmesini sağlama potansiyeline sahip olabilir. Bu nedenle daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, sigara, monoamin oksidaz, psikiyatrik genetik, polimorfizm

### **Abstract**

Anxiety disorder, depression and panic disorder and such psychological disorders are mostly associated to Monoamine Oxidase gene's variation which uVNTR polymorphism causes to high MAOA enzyme activity. This research focuses on the association between Generalized Anxiety Disorder (GAD), smoking behaviour and MAOA polymorphisms. On the other hand, another aim of the research is the relation between smoking considered as an environmental impact and anxiety disorder as well as examines.

For this research total of 100 people, 58 females and 42 males, aged between 18-35 are included. From these people, buccal swab samples are collected and conducted 4 different scales simultaneously related to generalized anxiety disorder which are Generalized Anxiety Disorder-7 test (GAD-7), Worry and Anxiety Scale (WAS), Negative Attitude Scale for Problems (NASP) and Cognitive Avoidance Questionnaire (CAQ). After isolation of biological samples, PCR application was used and after being electrophoresed, fragment analyse was made under ultraviolet light. When all subjects were diagnosed, 29 females were removed because of MAO gene's localization on X chromosome and statistical data gathered from the remained subjects by the use of chi-square and t-test analyses.

Of the 71 individuals included in the study, 40.8% were female and 59.2% were male. 46.5% of the sample group did not smoke while 53.5% of them were smoking. Considering alleles it was observed that 93,1% of females have 3 alleles meaning they have MAOA-H and only 6,9% of them have 1 allele meaning MAOA-L genotype.

Similarly to females, it was seen 81% of males have MAOA-H genotype and 19% of males have MAOA-L genotype. As a result of statistical analysis for the significance between the scale scores and polymorphisms, a significant result was obtained between the Worry and Anxiety Scale (WAS) and the MAOA-H genotype ( $\chi^2 = 3,953$ ;  $p < 0.05$ ), but no significant results were found in the other scales. In addition to the scale scores and genotype comparisons, according to the statistical data results of CAQ, which had a total of 5 sub-parameters, there was a significant association between the variables of distraction and suppression of thoughts ( $t = 2,521$ ;  $p < 0.05$ ), ( $t = 2,497$ ;  $p < 0.05$ ). And also, it was found that transforming images into thought which is also a sub parameter of CAQ provided no significant result with smoking ( $t = -2.252$ ;  $p < 0.05$ ). There was no significant result regarding the effect of gender and smoking on genotype, too.

Examining Generalized Anxiety Disorder in various ways, it has been confirmed that there is a positive outcome from WAS that point outs the association between Generalized Anxiety Disorder and MAOA-H variation. Based on the result, it can be proposed genetic factors have an effect upon psychlogical disorders. The detection and implementation of drug treatments on genetically inherited or psychological disorders affecting polymorphisms or mutations may have the potential to prevent criminal behavior for the suspect, suicide cases and self-harm behavior for the victim. For this reason, more research needs to be investigated.

Keywords: General anxiety disorder, smoke, monoamine oxidase, psychological genetic, polymorphism

## 1. Giriş ve Amaç

Bilim dünyasında, üzerine birçok çalışmanın yürütüldüğü moleküler genetik yaklaşımlar, belli bir psikiyatrik hastalığın kalıtımını etkileyen genleri tespit etmek ve bu genlerin neden anormal işlediğini saptamak amacıyla sahip olması nedeniyle oldukça fazla önem teşkil ederler. Psikolojik rahatsızlıkların ortaya çıkışı oldukça karmaşık süreçlerden geçmekte ve gen-çevre ile gen-gen etkileşimleri gibi birçok faktörün etkisi altına girmektedir. Bu nedenle genlerin psikolojik rahatsızlıklar üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve araştırılması oldukça zor ve karmaşık bir süreçtir (1).

Monoamin oksidaz (MAO), nörotransmitterlerden serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi çeşitli aminlerin bozulmasını katalizleyen bir dış zar mitokondriyal enzimidir (2, 3). X kromozomunun kısa kolunun Xp11.23 ve Xp11.43 bantları arasında bulunan 30 bç'lik bu enzimin, MAOA ve MAOB olmak üzere farklı substratlara etki eden 2 adet izoenzimi bulunmaktadır (2-4). MAOA kodlama bölgesinin yaklaşık 1.2 kb yukarısında, MAOA-uVNTR polimorfizmi olarak adlandırılan 30 bç'lik bir dizi yer alır. Bu dizi, 30 bç'lik sekansın 3, 3.5, 4 ve 5 tekrarlarını içeren, etkileri birbirinden farklı olduğu düşünülen 4 adet alel varyantı olarak tanımlanmaktadır (5, 6). MAOA-uVNTR polimorfizmlerinin sağladığı düşük ya da yüksek enzim aktivitesinin limbik sistem üzerindeki önemli rolü, MAOA'yı psikolojik rahatsızlıkların tedavisinde ve nedenlerinin araştırılmasında önemli bir aday gen haline getirerek, sık sık depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), panik bozukluklar, antisosyal kişilik bozukluğu, öfke ve saldırganlık gibi psikolojik rahatsızlıklar ile ilişkilendirilmiştir (2). MAOA'nın insan davranışı üzerinde önemli bir rol oynayabileceğine dair ilk kanıt, X kromozomuna bağlı belirgin davranış anormallikleriyle yeni bir zihinsel gerilik şekli sunan büyük bir Hollandalı



ailenin tanımlanmasıdır (7). Bu çalışmanın ardından dikkatleri üzerine toplayan MAOA-uVNTR polimorfizmi, daha sonraki birçok çalışmanın ana hedefi haline gelmiş ve bu konu hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) dünya üzerinde en sık görülen ruhsal bozukluklar arasındadır ve aşırı, kontrol dışı endişe terimleri bu rahatsızlık için betimleyicidir. Anksiyete bozukluklarına sahip kişilerin yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenir ve günlük yaşamın önemli faaliyetlerinin normal seyrini değiştirir (8). MAOA-uVNTR polimorfizmi, MAOA genini transkripsiyonel seviyede etkiler ve bireylerde ana depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivitesi, otizm spektrum bozuklukları ve agresif davranışlar gibi psikolojik bozukluklar ile yakından ilişkilidir (9). MAOA polimorfizmlerinin etkisi MAOA enzim aktivitesinin düşük veya yüksek olması durumlarını oluşturur ve düşük MAOA enzim aktivitesi erkeklerde antisosyal kişilik bozukluğu ve saldırganlık ile bağdaştırılırken, yüksek MAOA enzim aktivitesi kadınlarda anksiyete, depresyon ve panik bozukluklar ile ilişkilendirilir (5).

Birçok sağlık sorununa öncülük eden sigara kullanımı ve bağımlılığı günümüzde halk sağlığını tehdit eden en önemli meselelerden birisidir (10, 11). Psikolojik rahatsızlıklarda olduğu gibi tütün kullanımı, alkol ve madde bağımlılığı gibi konular üzerine de birçok moleküler genetik çalışma yapılmıştır. Dopaminerjik sistem üzerinde etkisi olan nikotin kullanımı ve bağımlılığı, dopaminin bozulmasında görev alan MAOA genini bu konuda da bir aday gen haline getirmeye yetmiştir (11).

MAOA-uVNTR alel varyantlarının etkisi olduğu düşünülen bir diğer konu da kriminal şiddet konusudur. Suç işlemek ile ilgili en büyük davranışsal özelliklerden olan

öfke ve saldırganlık, birçok çalışmada düşük enzim aktivitesine neden olan MAOA aleli ile ilişkilendirilmiştir (12). Bu alelin suç davranışı üzerinde direkt bir etkisi olmasa da travmatik bir geçmişe sahip olan bireylerde, sonraki günlük yaşamdaki stres faktörlerine karşı duyarlılığın antisosyal kişilik ve saldırganlık ile birlikte artmasına sebep olduğu, bunun da kişileri suç işlemeye yöneltebileceği çeşitli çalışmalarca raporlanmıştır (13).

Hapishanelerde mahkumlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, anksiyete bozuklukları ve tamamlanmış intihar vakaları ve intihar girişim vakaları arasında bir ilişkinin varlığını savunmuşlardır (14-16). Yine adli hastalar üzerinde yapılan başka çalışmalarda da anksiyete bozuklukları olan mahkumlarda artan sigara kullanma davranışı bildirilmiştir (17-19). Anksiyete bozuklukları ve sigara kullanma davranışı, insan ömrünü kısaltan olumsuz olgulardır ve bu davranışlar üzerinde etkili olan genetik ve çevresel faktörler araştırmaların konusu haline gelmiştir. Hem suç önleme, hem de mağdur açısından bakıldığında intihar gibi vakaların önüne geçilebilmesi ve tedavisi için bu tip çalışmalar gereklidir.

MAOA-uVNTR polimorfizmlerinin araştırıldığı bu çalışmada, bu polimorfizmlerin yarattığı alelik varyantların Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve sigara içme davranışı üzerindeki etkisini ve ayrıca ikincil olarak, çevresel bir faktör olarak seçilen sigara kullanma davranışının YAB ile ilişkisini incelemek amaçlar dahilindedir. Bu amaçlar doğrultusunda beklenen sonuç, literatürdeki birçok çalışma ile ortak olarak yüksek enzim aktivitesine neden olan MAOA genotipinin YAB üzerindeki etkisini tespit etmektir.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Psikiyatrik Genetik

Hastalıklar ile ilgili genlerin, polimorfizmlerin ve mutasyonların bulunması, kalıtsal hastalıkların bir sonraki nesillere geçiş yollarının saptanması ve genetik ve çevresel faktörlerin hastalıkların kökenine etkilerini belirlemek genetik çalışmaların temel hedeflerindedir. Genetik araştırmalar 3 ana metod üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlar; popülasyon genetiği çalışmaları, sitogenetik çalışmalar ve moleküler genetik çalışmalarıdır.

Populasyon genetiği çalışmalarının amacı genetik faktörlerin hastalıkların kökenine katkısını değerlendirmek ve gen haritalamasının yapılmasını sağlamaktır. Populasyon genetiği çalışmalarından birisi olan aile çalışmalarının temel prensibi, hasta olan bireylerin akrabalarındaki hastalık riskinin genel popülasyon ile karşılaştırılmasıdır. Bir diğer popülasyon genetiği çalışma tipi de ikiz çalışmalarındır. İkiz çalışmalarında monozigotik ve dizigotik ikizlerin karşılaştırılması ile çevresel ve genetik etkiler ayrıştırılmaya çalışılır. Genelde aynı ortamda yetişen ve farklı ortamlarda yetişen monozigotik ikizlerin kullanılması daha doğru sonuçlar verdiği için tercih edilmektedir. Populasyon genetiği çalışmalarından sonuncusu ise evlat edinme çalışmalarındır. Evlat edinme çalışmalarında, biyolojik ailelerdeki hastalık riski ve evlat edinen ailelerdeki hastalık riski karşılaştırılmaktadır. Hastalık genetik ise risk biyolojik aile grubunda daha yüksek olacaktır.

Sitogenetik çalışmalarda hedef; In situ hibridizasyon gibi teknikler kullanılarak genlerin hangi kromozom bandında yer aldığını saptamak ve buralardaki kırıklardan yola

çıkarak gen haritalaması yapmaktır. Tipik örnekleri; Down Sendromu, Turner Sendromu gibi hastalıklardır.

Moleküler genetik çalışmalarda ise amaçlar; belli bir psikiyatrik hastalığın kalıtımını etkileyen genleri tespit etmek ve bu genlerin neden anormal işlediğini bulmaktır. Moleküler genetik çalışmalar klasik Mendeliyen kalıtımı söz konusu olduğu zaman oldukça başarılı sonuçlar veriyor olsa da söz konusu Mendeliyen kalıtımı ile kalıtılmayan psikiyatrik rahatsızlıklar olunca çalışmaların sonuçları belirsiz bir hal almıştır. Çünkü psikiyatrik bozuklukların oluşumunda tek bir genin etkisi yoktur. Bu tip hastalıklarda orta etkili birçok genin ortak etkisi olduğu ve hiçbir genin bir psikolojik rahatsızlığın ortaya çıkışında tek başına etkisi olmadığı için çalışmalar arasında tutarsızlıklar vardır. Ayrıca çevresel faktörlerin genlere etkisini de unutmamak gerekmektedir. Genel olarak bazı psikiyatrik rahatsızlıkların kalıtım ile oranları; şizofrenide %80, majör depresyonda %40, genel anksiyete bozukluğunda %30, panik bozuklukta %40, özgül fobide %35 ve alkolizmde %60'tır.

Moleküler genetik çalışmalarda genlerin yerlerinin saptanabilmesi için markerlar (belirleyiciler) kullanılır. Belirleyiciler polimorfik özelliklere sahiptir. İnsanlarda DNA üzerindeki genlerin bölgeleri eksonik bölge ve intronik bölge olarak ikiye ayrılır. Eksonik bölgeler, proteine dönüşen ve ifade edilebilen bölgelerdir. Eksondaki değişiklikler (İnsersiyon, delesyon gibi) proteine yansır ve protein yapısında değişikliğe neden olur. Bu değişiklik de fenotipik değişikliğe yani mutasyona sebep olur. Mutasyonlar hastalığa yol açabilmektedir ve nesilden nesle aktarılırlar. İtronik bölgeler ise ifade edilemeyen ve genetik bilgi aktarılırken kesilip atılan bölgelerdir. Üzerlerinde oluşan bir değişiklik (İnsersiyon, delesyon gibi) proteinlerin yapısında bir farklılığa sebep olmadığı için

hastalık yaratmazlar. Ancak bazen intronik bölgelerdeki değişiklikler de fenotipik değişikliğe neden olabilir. Bu tip DNA değişikliklerine polimorfizm ya da allelik varyant denmektedir. Polimorfik bölgelerdeki değişiklikler her insanın DNA'sının birbirinden farklı kılma özelliğine sahiptir.

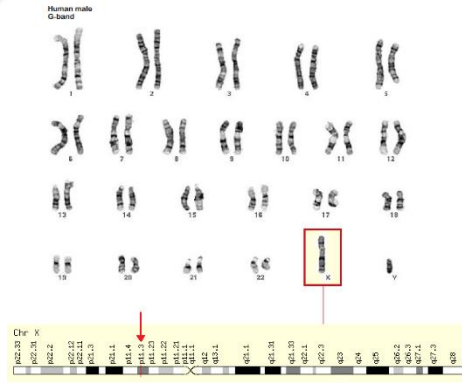
Polimorfik değişiklikler Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nükleotid Polymorphisms-SNP) ve tekrarlayan ikili DNA dizileri olmak üzere iki tiptir. İkili tekrardan oluşan DNA parçaları; satellit, minisatellit ve mikrosatellit şeklinde üçe ayrılır. Bu DNA parçaları, ultraviyole ışık altında DNA'nın diğer kısımlarına göre daha farklı absorbe edildiğinden daha farklı bir ışımaya yaparlar. Satellit DNA'lar 171 bç'den oluşurlar ve kromozomların sentromerlerinde bulunmaktadır. Minisatellitler ise VNTR'ler (Tandem Tekrarlarının Değişken Sayısı) olarak bilinirler ve 9-80 bç'den oluşurlar. Mikrosatellitler STR'lerdir (Kısa Tandem Tekrarları) ve 1-6 bç'den oluşurlar. SNP'ler ve ikili tekrarlardan oluşan DNA parçaları marker genler (Genetik belirleyiciler) olarak kullanılırlar. Genetik belirleyiciler, genom üzerindeki yerleri bilinmesinden ötürü hastalıkların genom üzerindeki yerlerinin saptanmasına yardımcı olan çok önemli elemanlardır (1). Bu çalışmada bahsi geçen mutasyon ve polimorfizmlerden Monoamin Oksidaz A genine ait uVNTR polimorfizmleri, genel anksiyete bozukluğu rahatsızlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi adına hedef alınmıştır.

## 2.2. Monoamin Oksidaz A Geni Özellikleri

Monoamin Oksidaz; serotonin, norepinefrin, dopamin gibi birçok nörotransmitterin bozulmasını sağlayan flavin-adenin dinükleotid (FAD) içeren mitokondriyal bir enzimdir (6, 20). Bu nörotransmitterler beyin fonksiyonları ile

yakından ilişkisi olan hareket, duygu, ödül, biliş, hafıza ve öğrenme gibi davranışları düzenlemek ile görevlidirler. MAO enzimi ilk olarak Hare tarafından tiramin oksidaz olarak keşfedildi. Bunun ardından bu enzimin dopamin, serotonin, noradrenalin ve adrenalin gibi çeşitli katekolaminleri oksitlediği keşfedilmiştir (3). MAO'nun vücutta bulunduğu bölge ise 1967'de yapılan bir çalışmada, sıçan karaciğerindeki mitokondrinin dış zarı üzerinde lokalize olduğu bilgisi edinilerek keşfedilmiştir (21).

İnsanlar ve diğer memeliler, farklı substratlara etki eden iki tip monoamin oksidaz izoenzimi üretirler. Bu izoenzimlerin üretilmesini sağlayan MAO geni, X kromozomunun kısa kolunda, Xp11.23 ve Xp11.4 bantları arasında yer almaktadır ve iki MAO izoenzimi de 15 ekzondan oluşmak üzere, aynı intron-ekzon organizasyonuna sahiptir (3, 4). (Şekil 1.)

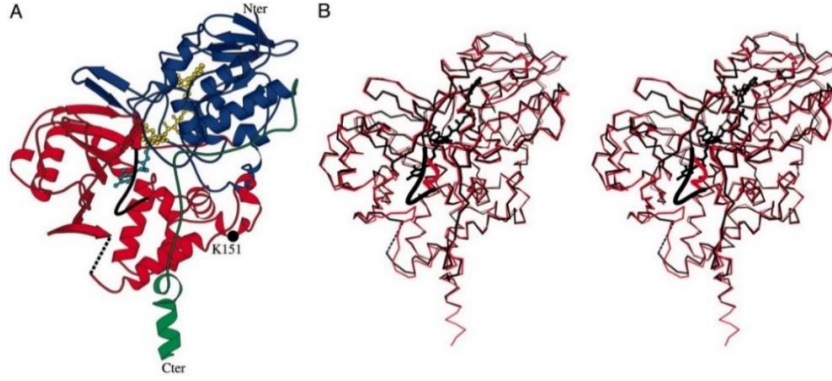


**Şekil 1:** MAOA geninin yer aldığı kromozomal bölge.

MAO'nun izoenzimleri olan ve mitokondrinin dış zarının proteinlerinden olan MAOA ve MAOB ilk kez 1968 yılında Johnston tarafından bilim dünyasına tanıtılmıştır (3, 22). Bu izoenzimlerden MAOA'nın substratları serotonin, noradrenalin, adrenalin ve norepinefrin iken, MAOB'nin substratları feniletilaminler ve benzilaminlerdir (3, 6).

Dopamin, tiramin ve triptonin üzerinde her iki form da etki göstermektedir (3, 10, 23) İki izoenzimin inhibitörleri de birbirinden farklıdır; örneğin klorgilin MAOA'ya özgü bir inhibitör iken, MAOB inhibitörü deprenildir (3). Serotonin tarafından iletilen sinyaller ruh hali, uyku, duygu ve iştahı düzenlerken, epinefrin ve norepinefrin vücudun strese verdiği yanıt ile alakalıdır. Nörotransmitterler, artık sinyale ihtiyaç duyulmadığında parçalanır (5).

MAOA ve MAOB'nin amino asit sıralamasının %70 birbiriyle benzerlik gösterdiği yapılan çalışmalarca kanıtlanmıştır. MAOA 527, MAOB ise 520 amino asitten meydana gelmektedir ve bu iki izoenzimin amino asit sıralarındaki 3 adet polipeptid bölgesi oldukça benzerlik göstermektedir. Bunlardan birincisi FAD enziminin bağlanmasını sağlayan N-terminaline yakın adenosin dinükleotid bağlanma bölgesi, ikincisi flavin kofaktörüne kovalent bağlanan sisteini içeren C terminaline yakın yerleşmiş olan FAD kısmıdır. (Şekil 2.) 3. Benzerliğin fonksiyonu ise henüz bilinmemektedir. İki izoenzim için de prostetik grup, FAD'ın bağlı olduğu pentapeptiddir. Yapılan son çalışmalarda, sisteinin enzimin katalitik mekanizmasında önemli bir rol oynadığı görülmüştür (20).



**Şekil 2:** İnsan MAOA genel yapısı. (A) Monomerin kısımlarının renklendirilmiş görseli. FAD bağlayıcı bölge mavi, substrat bağlanma bölgesi kırmızı, C-terminal membran bölgesi yeşil renktedir. Sarı renkli top-çubuk şekli FAD'ı temsil etmektedir. (B) İnsanlara ait MAOA (Siyah) ve MAOB (Kırmızı).

**Kaynak:** Colibis, L. (2005)

MAOA ve MAOB vücutta farklı doku-hücre dağılımı gösterirler (3, 6, 23). Örneğin; MAOA katekolaminerjik nöronlarda, plasentada, trofoblastlarda bulunurken, MAOB serotonerjik ve histaminerjik nöronlarda, glial hücrelerde, trombositlerde, lenfositlerde, plateletlerde ve kromofin hücrelerinde bulunur (6, 20, 24, 25).

### 2.3. Serotonerjik Sistem ve MAOA Çalışma Mekanizması

Beyin monoaminlerinin ve özellikle de serotoninin depresyon, anksiyete, antisosyal davranış ve bağımlılık gibi psikolojik rahatsızlıklar ile bağlantılı olduğu yıllardır süregelen çalışmalarca kanıtlanmış bir olgudur (26). Serotonin duygu, biliş, uyku, gıda alımı ve cinsel aktivite gibi birçok psikolojik durumun düzenlenmesinde rol alan önemli bir monoamin nörotransmitterdir (27). Bu nörotransmitter, insan embriyolojik gelişimi sırasında 5 haftalık gebelik haftasında saptanabilmektedir.

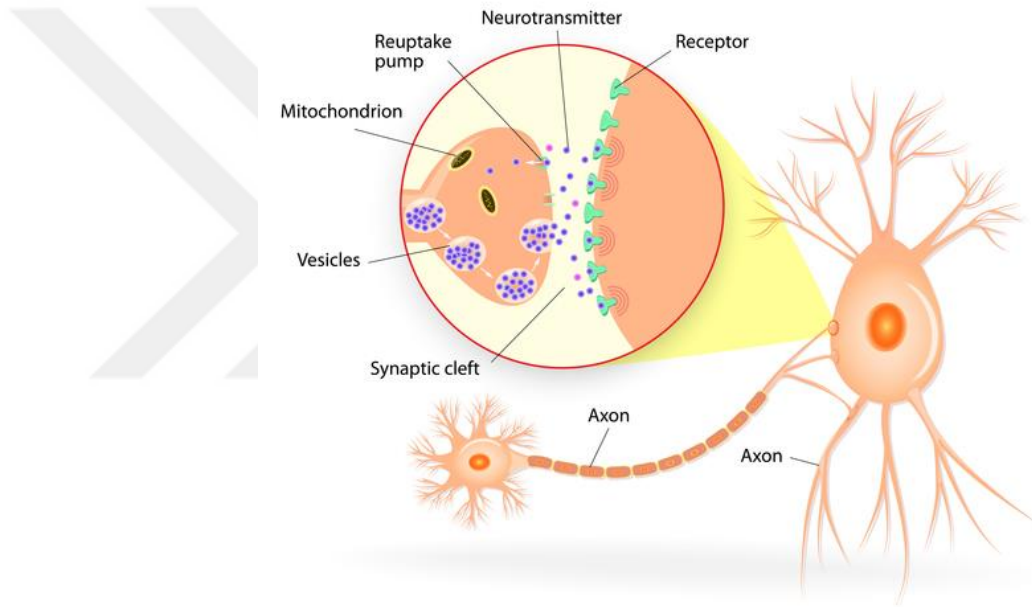


Serotonin; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikolojik rahatsızlıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (28). Serotonin seviyelerinin düzenlenmesi ile alakalı iki adet gen vardır. Bunlardan birincisi SLC6A4 diye bilinen 5-HTT, ikincisi ise Monoamin Oksidaz A (MAOA) genidir.

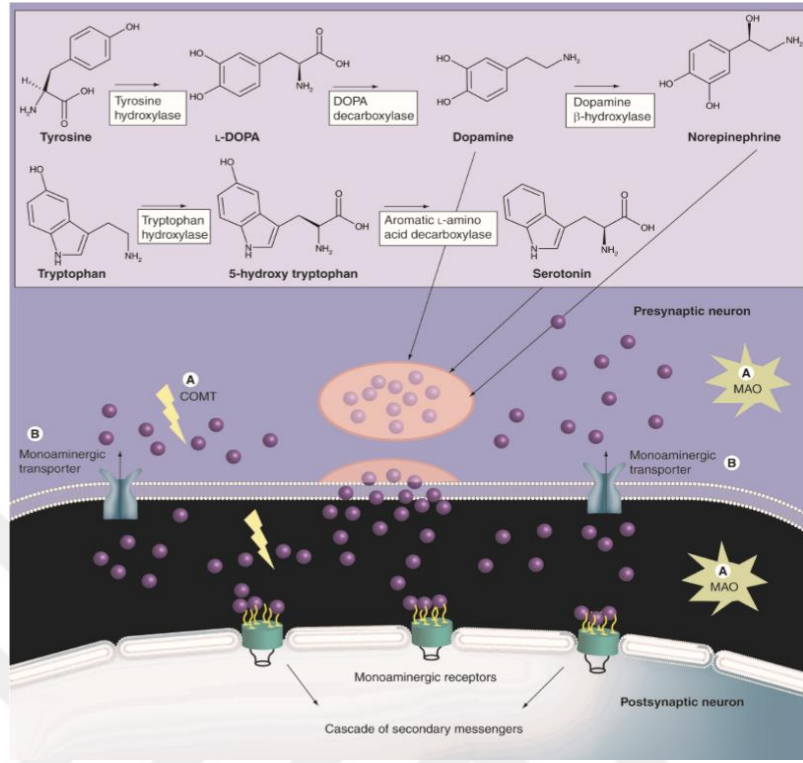
SLC6A4'ün (Serotonin Transporter geni) görevi, serotoninin ekstrasellüler bölgeden taşınmasını sağlamaktır (26). SLC6A4 geninin promotor bölgesi 5-HTTLPR'dir ve bu bölge, transkripsiyonel aktiviteyi arttırarak bir Serotonin Transporter proteini olan 5-HTT'nin ifadesini regüle eder. Bu protein de serotonin (5-hidroksitriptofan, 5-HT) sinaptik boşluktan temizler (29).

Ruh hali ve davranışı kontrol eden limbik sistemi oluşturan nörosirkulatlar, serotonin seviyesinin düzenlenmesini sağlayan inhibitörlerce zengindir. Bu inhibitörlerden biri olan MAOA ise serotoninin parçalanmasından sorumludur (26). Eğer MAOA seviyesi yükselirse, daha fazla serotonin parçalanır. Bu da serotonin seviyesinin düşmesine sebep olur (23). Dopamin ve norepinefrinin oluşumu için tirozine, serotoninin oluşumu için ise triptofana ihtiyaç vardır. Bu nörotransmitterler, presinaptik nöronda bulunan depolama veziküllerinden sinaptik yarık içine salınır ve postsinaptik nöron üzerindeki ilgili reseptörlere bağlanır. Böylece sinyal aktarılmış olur. Nörotransmitterlerin etkileri de 2 farklı mekanizma ile sonlandırılır. Bunlardan birincisi biyodegradasyon enzimleri yani MAOA ve COMT'un bu nörotransmitterleri parçalaması yolu ile, ikincisi ise spesifik taşıyıcı proteinler yolu ile geri alımdır (30, 31). (Şekil 3. ve Şekil 4.) Serotoninin normal düzeye göre düşmesi veya yükselmesi çeşitli psikolojik ve davranışsal problemlere yol açmaktadır (23). Örneğin; Farelerle yapılan bazı çalışmalar, artan stres altında MAOA eksikliği olan deneklerde saldırganlık düzeylerinde bir artış

olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, serotonin homeostazisinin bozulmasının evrim sırasında temel olan davranışsal özellikler üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermektedir (26). MAOA, monoaminlerin parçalanması, peynir ve diğer yiyeceklerdeki fazla tiraminin parçalanması, doğumdan önce normal beyin gelişimine katılması ve birçok doku ve organın gelişiminde büyük önem arz eden apoptoziste görev alması bakımından önem teşkil etmektedir (5).



**Şekil 3:** Sinir hücresinde nörotransmitterlerin iletiminin genel görünümü.



**Şekil 4:** Nörotransmitter sinyallerin iletimi.

**Kaynak:** Shiroma, 2010

#### 2.4. MAOA Polimorfizmleri – uVNTR Polimorfizmi

MAOA genindeki mutasyonlar, Monoamin Oksidaz A eksikliğine neden olur. MAOA gen mutasyonları, MAOA seviyesini azaltır ve dolayısıyla beyinde serotoninin ve diğer nörotransmitterlerin birikmesi ile sonuçlanır. Bu durum özellikle de erkek bireylerde zihinsel engelli olma durumu ve öfke ve saldırganlık gibi davranışsal problemler ile ilgilidir (5). Bruner Sendromu, MAOA eksikliği ile ilgili en popüler hastalıktır ve fazla miktarda monoamin nörotransmitteri birikmesine yol açan bir MAOA

mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu hastalık, nadir görülmekte ve zihinsel gerilik ile şiddete eğilim ile tanımlanmaktadır (23).

MAOA'nın mutasyonlarının yanında polimorfizmlerinin de oldukça önemli etkilerinin olduğu gerçeği de mevcuttur. İnsanlarda çeşitli MAOA polimorfizmleri vardır. Bunlar; birinci intronda yer alan uVNTR polimorfizmi, ikinci intronda yer alan dinükleotid tekrar, 941. Pozisyondaki G → T yer değiştirmesi, 1077. Pozisyondaki T → A yer değiştirmesi ve 1460. Pozisyondaki T → C yer değiştirmesidir. Bu polimorfizmlerden hiçbirinin MAOA seviyelerini etkilemediği ancak psikolojik ve davranışsal bozukluklar üzerinde etkili olduğu bazı çalışmalar tarafından ortaya konulmuştur (6).

En çok çalışılan MAOA polimorfizmi, MAOA promotorunun 1.2 kb yukarısında yer alan, 30 bç şeklinde tekrarlanan ve bu promotor bölgesinin transkripsiyonel potansiyeline etkileyen MAOA-uVNTR polimorfizmidir (5, 6). MAOA promotoru üzerinde yer alan ve oldukça önem arz eden bu polimorfizm, 30 bçlik tandem tekrarının 2, 3, 3.5, 4 ve 5 kopyasını içeren 5 alel içerir (9-11). Bazı çalışmalarda ise bu aleller 3, 3.5, 4 ve 5 tekrarlı aleller olmak üzere 4 adet olarak sınıflandırılmıştır (4, 6, 32). Araştırmalar, 2 ve 3 tekrarlı alellerin düşük MAOA aktiviteli, 3.5, ve 4 tekrarlı alellerin ise yüksek MAOA aktiviteli olduğunu göstermiştir. 5 tekrarlı alellerin durumu ise kesin değildir. Birçok çalışmanın sonucuna göre, nükleotid dizilerinin 3.5 ve 4 kez tekrarlanması durumlarının 2 ve 3 kez tekrarlanması durumlarına göre daha fazla Monoamin Oksidaz A proteini üretilmesine yol açtığını ortaya konulmuştur. Bu bulgular da 3.5 ve 4 tekrarlı alellerin yüksek aktiviteli (Yüksek MAOA enzim aktivitesi sağlayan, MAOA-H), 2 ve 3 tekrarlı alellerin düşük aktiviteli (Düşük MAOA enzim aktivitesi

sağlayan, MAOA-L) olarak isimlendirilmesine yol açmıştır (5). MAOA-uVNTR polimorfizmleri üzerinde yapılan çoğu çalışma, diğer alellerin daha nadir olması nedeniyle 3 ve 4 tekrarlı aleller üzerinde yoğunlaşmıştır (26). Birçok araştırmada, MAOA-L varyantları özellikle erkek bireylerde öfke ve saldırganlık ile ilişkilendirilirken, MAOA-H varyantları özellikle kadın bireylerde anksiyete ve panik bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (5, 33).

Beynin amigdala bölgesindeki MAOA aktivitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada da MAOA-L alellere sahip bireylerin korku hissine sebep olan uyaranlara karşı artan amigdala aktivasyonu ve amigdalanın azalmış hacmi gözlemlenmiştir. Amigdala, duygusal olarak öğrenme ve işlemede, örneğin uyaranlara karşı yeterli tepki gösterme gibi görevlere sahip bir bölümdür. Yine bu tip çalışmalarda, MAOA-L taşıyıcılarında amigdalanın, yüksek ifadeye sahip bireylere göre daha düşük hacim gösterdiği gözlemlenmiştir (26).

Tarihsel olarak, gonadal hormonların etkisi cinsel olarak dimorfik özellikler için geçerli bir model olmuştur. Hormonların yanında cinsiyet kromozomuna bağlı gen ifadesi ve çevresel faktörlerin etkilerinin karmaşık etkileşimleri de genotiplere yansımaktadır. MAOA geni X kromozomunda bulunur ve erkeklerde heterozigot bir genotip yoktur, bu nedenle cinsiyet kromozomuna bağlı gen ifadesi burada söz konusudur. MAOA-uVNTR polimorfizmi konusunda kadınlar ve erkekler arasında bir dengesizlik vardır, çünkü erkekler yalnızca bir X kromozomuna sahiptir ve MAOA buna bağlıdır (9). MAOA-uVNTR polimorfizmi, yapılan çalışmalarda genel olarak cinsiyete özgü bir polimorfizm olarak değerlendirildiği için, “Endişe genine karşı savaşçı” ifadesi kullanılmakta ve bu nedenle MAOA-L ifadesi erkeklerde agresif davranış ve dürtüsellik, MAOA-H ifadesi

kadınlarda anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (9, 33). Bazı çalışmalarda, MAOA-uVNTR polimorfizminin X kromozomuna bağlı olması kaynaklı olarak heterozigot kadınların tanısının belirsiz olması nedeni ile bu tip denekler direkt çalışma dışı edilmiştir (33). Erkeklerde yüksek veya düşük MAOA aktivitesi olup olmadığını anlamak heterozigotluk durumu mevcut olmadığı için daha kolaydır (23).

## 2.5. Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve MAOA

Genetik ve çevresel faktörlerin zihinsel bozuklukların etiolojisinde önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmiştir. Bağlantı ve birliktelik çalışmaları sayesinde, anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkların olası risk lokusları tespit edilebilmektedir (34). Anksiyete, çeşitli konulara karşı aşırı ve kontrol edilemez bir kaygı olarak deneyim edilir (35). Hastalığın başlangıç seviyesinde anksiyete spektrum bozukluklarının panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), fobiler ve bireysel çevresel deneyimler üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarca kanıtlanmıştır (34). Anksiyete bozukluklarının altı ana kategorisi vardır. Bunlar; fobiler, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, akut stres bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğudur (36). Bu kaygı bozukluklarının her biri bazı yönlerden farklıdır, ancak hepsi aynı ayırt edici özellik özelliklerini paylaşır. Bunlar;

- İrrasyonel ve aşırı korku
- Endişeli ve gergin duygular
- Günlük görevleri ve / veya bu görevlerle ilgili sıkıntıları yönetmede zorluklardır

(37).

Endişe, olumsuz sonuçlanması muhtemel bir olay karşısında önüne geçilmesi güç kaygı olarak tanımlanmaktadır. Yaygın anksiyete bozukluğu hastaları günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan aile, iş, maddi konular ve sağlık gibi olaylara karşı endişe duyarlar. DSM-IV'a göre YAB'ın belirtileri;

- Herhangi bir gün ortaya çıkabilecek bir olay ya da etkinlik hakkında aşırı kaygı ve gerginlik duyma,
  - Kaygıyı kontrolde zorluk yaşanması,
  - Huzursuzluk hissi,
  - Kolay yorulma,
  - Zihinsel yoğunlaşmada güçlük,
  - Kas gerginliği,
  - İrritabilite,
- Uyku bozuklukları gibi belirtilerdir.

Dugas, M.J. vd. tarafından 1998 yılında anksiyete bozukluğunun gelişimi ve belirtilerini açıklamak amacıyla YAB'ın bilişsel modeli geliştirilmiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu rahatsızlığının temelinde yatan 4 temel bilişsel süreç vardır. Bunlar; belirsizliğe karşı tahammülsüzlük, endişe ile ilgili olumlu inançlar, problemlere karşı olumsuz tutum ve bilişsel kaçınmadır.

Belirsizliğe tahammülsüzlük, belirsiz ve olumsuz, başkaları tarafından önemsenmeyecek en küçük bir durum karşısında kişinin bu duruma karşı hoşgörü eşiğinin düşük olması halidir. YAB hastalarında belirsizlik bir tehdit olarak algılanmakta ve belirsiz durumlara karşı önüne geçilemeyen bir endişe yaşanmaktadır.

Endişeye karşı olumlu inançlar oluşturmak YAB hastalarında görülen davranışlardan birisidir. Bu hastalara göre endişe duymak; sorun çözmeye yardımcı olur, motivasyonu artırır, gelecekte oluşabilecek olumsuz sonuçlara karşı daha az üzülme sağlar, olayların seyrini değiştirir ve olumlu bir kişilik özelliğidir. Endişeye karşı olumlu inançlar oluşturarak endişe ile başa çıkabileceklerini düşünürler. Örneğin; “Endişelenmek hayal kırıklığına karşı beni korur.” tipik bir YAB hastasının endişe ile başa çıkma düşünce yapısıdır.

Problemlere karşı olumsuz tutum sergileyen kişiler problemleri kolaylıkla tehdit olarak algırlar, kötümserdirler, bir problem ile karşılaştıklarında çözüm sürecinde başarısız olacaklarına inanırlar ve bu problem onları sinirli ve üzgün olmaya iter.

Bilişsel kaçınma, tehdit edici duygusal ve bilişsel uyaranlardan kaçınmak için kişinin kendinin oluşturduğu istemli veya istemsiz stratejilerdir. Bilişsel kaçınma ile ilgili 5 tip strateji vardır. Bunlar; düşünceleri değiştirme (Rahatsızlık veren bir düşüncenin rahatsızlık vermeyen bir düşünce ile değiştirilmesi), imgelerin düşünceye dönüştürülmesi (Tehdit edici imge ve düşüncelerin bir iç konuşma ile değiştirilmesi), oyalanma (Rahatsızlık veren düşüncelerden kaçınmak için bazı eylemlerin gerçekleştirilmesi), tehdit edici uyaranlardan kaçınma (Kişi, eylem, yer, nesne, durum gibi rahatsızlık veren uyaranlardan kaçınılması) ve düşünce baskılama (Rahatsız edici bir düşünceden kaçınmak için bilişsel bir çaba sarf edilmesi) şeklindedir (38).

Çeşitli kanıtlar, MAOA'nın insan davranışı ve fizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu kanıtlardan biri de Hollanda'da tek bir büyük ailede yapılan çalışmalar sonucunda, bu ailedeki erkeklerde görülen hafif zihinsel gerilik ve



dürtüsel agresif davranış sendromunun gözlemlenmesidir. Bu bireylerin ortak noktası MAOA genindeki nonsense bir mutasyon mevcut olması idi. Ayrıca MAOA geni yok edilen farelerde yapılan çalışmalarda gözlemlenen sinir ve titreme davranışları da MAOA'nın psikolojik ve fizyolojik davranışlar ile bir ilişkisi olabileceği hipotezini doğrular niteliktedir (6). Bunların yanında, MAOA inhibitörlerinin beyindeki serotonin ve noradrenalin konsantrasyonlarını etkilemesi nedeniyle depresyon tedavisi için ilaç olarak kullanılması yine bu enzimin psikiyatrik rahatsızlıklara bir etkisi olduğu gerçeğini tekrar savunmaktadır (3). 1993 yılında yapılan bir çalışmada; stres kaynaklı depresyon modeli olarak farelere zorla yüzme testi uygulanmış ve antidepresan olarak MAOA inhibitörleri kullanıldığında beyindeki hem biyokimyasal hem de hareketsiz duruş gibi davranışsal değişiklikler gözlemlenmiştir (39).

Cinsiyetler arasında açık bir şekilde nöropsikolojik hastalıklar konusunda farklılıklar mevcuttur. Örneğin; kadınlar majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu ve post travmatik stres hastalığına daha yatkınken, erkekler antisosyal kişilik bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığına daha yatkınlardır (23, 26). Bu farklılıklar yaş ilerledikçe azalmaktadır. Fakat yine de az da olsa bir fark mevcuttur (23).

MAOA-uVNTR polimorfizmi, MAOA genini transkripsiyonel seviyede etkiler ve bireylerde ana depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivitesi, otizm spektrum bozuklukları ve agresif davranışlar gibi psikolojik bozukluklar ile yakından ilişkilidir (9). MAOA'nın düşük düzeyde enzim aktivitesinin olması erkeklerde öfke, antisosyal kişilik bozukluğu ve agresif davranışlar ile alakalı iken, yüksek düzeyde enzim aktivitesi kadınlarda anksiyete, depresyon ve panik bozukluğu gibi psikopatolojik bozukluklar ile bağdaştırılmaktadır (5). Yüksek

MAOA enzim aktivitesi serotonin salınımını durdurur ve beyin sinapslarında serotonini etkisiz hale getirir. Serotonerjik sistemin bu işlevsizliği de anksiyete gibi duyuşsal bozuklukların gelişimini tetikler (9). Öte yandan, ampirik araştırmalardaki son derece sınırlı kayıtlar MAOA gen polimorfizminin yaygın anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (32).

Çevre ile aday gen araştırmaları, son yıllarda oldukça üzerinde dikkatleri toplayan popüler bir konudur. Çevre-aday gen araştırmalarının amacı, belirli genetik varyantların gözlemlenebilir bir sonuca yani fenotipe potansiyel katkısını değişen çevresel faktörler açısından incelemektir (40). Çevre-aday gen çalışmaları ile ilgili en bilinenlerden birisi Caspi ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu, çocukluğunda kötü muamele gören kişiler hakkında yaptığı çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre; ciddi şekilde kötü muamele gören erkeklerde, kötü muamele görmeyen erkeklere oranla daha fazla antisosyal davranış sergilendiği görülmüştür. Ancak, kötü muamele gören ve aynı zamanda düşük MAOA enzim aktivitesine sebep olan genotipe sahip erkeklerde, antisosyal davranışın daha baskın olduğu da gözlemlenmiştir. Burada nörotransmitter metabolize edici bir enzim olan MAOA'yı kodlayan gendeki fonksiyonel bir polimorfizmin kötü muamelenin etkisini modüle ettiği bulunmuştur (13). Bu sonuçlar, sosyal faktörlerin davranış ifadesinde büyük rol oynayabileceği ve genlerin muhtemel psikiyatrik davranışları etkilediği bilgilerine ışık tutmaktadır (3).

## **2.6. Sigara Kullanma Davranışı ve MAOA**

Tütün kullanımı halk sağlığını tehdit eden önemli bir meseledir (10). Sigara kullanımı, sigara dumanının içerdigi 5300'den fazla bileşik ve 70'ten fazla kanserojen

madde nedeniyle çeşitli kanser türlerinin açığa çıkması ve ilerlemesinde de öncü faktörlerdendir (11). Sigara bağımlılığı ile ilgili dünya çapında birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlardan en önemlilerinden birisi 1958 yılında Almanya'da gerçekleştirilen tek yumurta ve çift yumurta ikizleri arasında yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonucuna göre tek yumurta ikizlerindeki sigara bağımlılığının çift yumurta ikizlerine göre daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca aile çalışmalarında da ailesinde sigara kullanan bireylerin sigara kullanmaya daha yatkın oldukları görülmüştür. Araştırmacılar burada ailesel genetik geçişin yanında, rol model alma ve sosyal kabulün etkisinin mevcut olduğunu düşünmektedirler.

İkiz ve aile çalışmaları, moleküler genetik çalışmalara ışık tutmuştur. Sigara bağımlılığı ve kullanımı ile ilgili birçok çalışma fonksiyonel aday genler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu aday genler; nikotinic asetilkolin reseptörlerini kodlayan genler, nikotinin metabolizmasını etkileyen genler, dopamin ile ilişkili genler ve serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genlerdir (41). 3997 ikiz çifti ile yapılan bir çalışmaya göre; sigara içmeye başlamanın ve alışkanlıkla devam etmenin, hem sigara içmeye başlama riskindeki varyansın %50'sini, hem de kalıcı sigara içme riskinin %70'ini oluşturan önemli bir genetik bileşene sahip olduğunu göstermektedir. Sigara içmek ve alışkanlığı devam ettirmek ayrı genetik süreçlerden geçmektedir (42).

Toplanan kanıtlar, nikotinin tütünün birincil psikoaktif bileşeni olduğunu göstermektedir (10). Nikotin tütün bağımlılığından sorumludur ve beyindeki dopamini arttırarak zevk ve ödül duygularını harekete geçirir. MAOA enzimi de dopamini parçalar ve MAOA üzerindeki uVNTR polimorfizminin sigara içme davranışına katıldığı bilinmektedir (11). Fakat nikotinin bağımlılık yapıcı yapısı, genetik ve çevresel

faktörlerle ilgili yapılan çalışmaları karmaşık bir hale getirmektedir (10). Sigara dumanına maruz kalmanın beyinde MAOA ve MAOB seviyelerini azalttığı bazı çalışmalarca rapor edilmiştir. MAOB geni polimorfizmi ile sigara bağımlılığı arasındaki bir ilişki kaydedilirken, ağır düzeyde sigara içen kişilerde MAOA gen polimorfizmlerinin rol oynadığı gözlemlenmiştir (42).

Tütün kullanımını etkileyen çevresel faktörler; doğum on yılı, düşük sosyo-ekonomik durum, yenilik arayışı, meslek faktörleri, düşük eğitim seviyesi, alkol tüketimi ve ergenlik döneminde sigaraya başlama gibi birçok grup altında incelenebilir (43-47). Yapılan çalışmalara göre, sigara içme davranışına etkisi olan genetik faktörlerin sigara içmeye başlamanın %44-56'sını, kalıcı sigara içiminin %46-59'unu, nikotin bağımlılığının %67-75'ini oluşturduğu tahin edilmektedir (11).


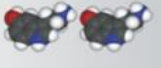




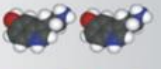




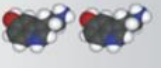




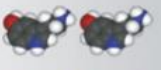



## 2.7. MAOA ve Suç

Kriminal şiddet, yanında sosyo-ekonomik sıkıntıları da getiren en külfetli toplum sağlığı konularından birisidir. Dünya çapında yapılan çalışmalar, şiddete eğilimin genetik ve sosyo-çevresel faktörlerin de etkisi altında olduğunu ortaya çıkarmıştır. Şiddete yatkınlık ile ilgili genler arasında MAOA da çalışılan bir gen dir (48). Bununla ilgili yapılan en önemli çalışmalardan birisi, küçük stres faktörlerine yanıt olarak şiddetli eylemlerde bulunma eğilimini içeren Brunner sendromu ile ilgili yapılan çalışmalardır. (7). Ayrıca fareler üzerinde yapılan birçok çalışma da, stres karşısında gösterilen agresif davranışlar sebebi ile MAOA geni ile suç ve şiddet arasında bir etkileşimin göstergesidir (49-51).

Kriminal vakaları yalnızca suçlu bakımından ele almak doğru değildir. Mağdur tarafından bakıldığında ise çocukluk travmalarının ve çocukluk çağlarında yaşanan olumsuzlukların (Distal stres), birey olgunluğa eriştiğinde dahi proksimal bir stres karşısında, çocukluğunda olumsuz koşullar altında büyümeyen bireylere kıyasla çok daha farklı yanıtlar verdikleri birçok çalışma tarafından gözlemlenmiştir (40). Sadece genetik çalışmalar kişilik bozuklukların gelişim sürecini incelemek için yeterli değildir. Bu gelişimsel olayları yakalamak için, aday gen-çevre etkileşimleri üzerinde çalışılmaktadır. Aday gen-çevre etkileşimlerini test eden çalışmalar arasında MAOA geni üzerindeki uVNTR polimorfizminin, çevresel sıkıntı ve suç ile ilişkisi test edilmektedir (52).

Erken yaşamda tecrübe edilen stresin (Distal stres) nörogelişimsel sonuçları, sonraki stres faktörlerine (Proksimal stres) karşı duyarlılığın artmasına neden olmaktadır (12). Bununla ilgili en ünlü çalışma Caspi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çocukluk travmasına sahip olan MAOA-L genotipi taşıyıcılarındaki artan davranış bozuklukları ile ilgili çalışmadır (13). Düşük MAOA enzim aktivitesine sebep olan alel (MAOA-L), yüksek serotonin seviyelerine neden olur. Gelişim sırasındaki bu aşırı serotonin, amigdala-singulat-vmPFC devresini olumsuz yönde etkiler. Bu devrenin aşırı serotonin ile etkilenmesi, çocukluk çağında tecrübe edilen olumsuzlukların sonraki yetişkinlik döneminde kişinin agresif davranış sergilemesine neden olur (31). Eğer bir birey hem MAOA-L genotipine sahip, hem de distal strese maruz kalmış ise bu kişilerde anti-sosyal kişilik bozukluğu görülmekte ve bu kişilerin suç işlemeye olan yatkınlıkları göz önüne çıkmaktadır (31, 53). Öte yandan, yüksek MAOA enzim aktivitesine sebep olan alele (MAOA-H) sahip olan bireylerde, düşük serotonin seviyeleri mevcuttur. Bu kişilerde

agresif davranış yerine özellikle de kadınlarda daha sık ortaya çıkan anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklara yatkınlık gözlemlenir (31, 54). (Şekil 5)

MAOA Genotipi	Gelişimsel Serotonin (5-HT)	Beyin Seviyesindeki Etkiler	Erken Dönem Deneyimleri	Davranışsal Sonuç
 MAOA-H				
 MAOA-L				
 MAOA-H				
 MAOA-L				

**Şekil 5.** MAOA u-VNTR genotipi ile erken yaşam deneyimi arasındaki etkileşimin yetişkin antisosyal davranışını öngörmeye tasviri.

**Kaynak:** Buckholtz, 2008.

Adli vakalar arasında tamamlanmış intihar ve intihar girişimleri de bulunmaktadır. İntihar, topluma derin maliyetleri olan trajik bir olaydır ve dünya çapında 13. Önde gelen ölüm sebeplerindedir. 2002 yılında yaklaşık 877.000 kişi intihar nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Önceki bir intihar girişimi gelecekteki bir intihar girişimi için önemli bir risk faktörü olup, girişim yapmayanlara göre intihar nedeniyle ölüm riskinin 30-40 kat artmasına neden olmaktadır (14, 78). İntiharı tamamlayan bireylerin büyük çoğunluğu (% 88-98) zihinsel bir bozukluğa sahiptir ve anksiyete bozuklukları en

sık görülen zihinsel bozukluklardır (78). Duyuşsal bozukluklar, madde kötüye kullanımı, kaygı bozuklukları, bazı kişilik bozuklukları ve psikotik bozuklukların tümü intihar girişimi için belirlenmiş risk faktörleridir. Bunların yanında çocukluk çağı travmaları, genetik faktörler, umutsuzluk, melankoli, sinirlilik, kötümserlik, nevrozizm, dürtüsellik, kendini suçlama, öz eleştiri, dini ilişkinin olmaması ve zayıf sosyal destek gibi birçok faktör de intihar riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır (14). Anksiyete bozuklukları, diğer anksiyete bozuklukları ile yüksek derecede komorbidedir ve birlikte kümelenme eğilimindedir (15). Anksiyete bozukluklarında görülen bu komorbidite, artan intihar davranışı üzerinde etkili olan sadece bir anksiyete bozukluğunun değil birden fazla anksiyete bozukluğunun varlığı nedeniyle bilim dünyasında birçok tartışmanın konusu olmuştur (14, 15).

Genel popülasyonun aksine, adli hastaların şiddet içeren bir yöntem kullanarak intihar etme olasılığı daha yüksektir ve adli tıp tarafından kaydedilen bir intihar kararı olması büyük olasılıklar dahilindedir. İntihar girişim risklerini azaltmak için tedavi ve önleyici müdahalelerin etkileri araştırma konusudur. Hapishanelerde yapılan birçok çalışma, mahkumlar arasındaki genel nüfusa kıyasla intihar riskini dört kat artırdığını göstermiştir (16). Bu çalışmalardan birinin sonuçlarına göre, intihar girişiminde bulunan mahkumların %70'ten fazlasında yaygın anksiyete bozukluğunun da içlerinde bulunduğu en az bir anksiyete bozukluğu gözlemlenmiş ve tüm anksiyete bozuklukları, intihar ile anlamlı ilişki göstermiştir (14).

Ruh sağlığı sorunları ve sigara kullanımı arasındaki bağlantı da önemli bir araştırma alanı olmuştur. Sigara kullanmak, zihinsel sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, duuşsal bozukluğu olan bireylerde, sigara içme oranlarının

%50 ila %90 arasında değiştiği bazı çalışmalarca tespit edilmiştir, bu oran genel popülasyonda ise %24'tür. Büyük Britanya'da gerçekleştirilmiş olan genel popülasyon ve adli psikiyatri hastaları üzerinde yapılan buna benzer bir çalışmanın sonucu da, benzer oranları göstermiştir. Aynı şekilde, hapishane popülasyonlarında yüksek sigara içme oranı Kanada, Avustralya ve Nijerya'dan bildirilmiştir (17). Geçmişte majör depresyon öyküsü, sigara içme prevalansının artması ve bırakma olasılığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Olumsuz etkinin tüm sigara içme alışkanlıklarının %50'sinden fazlasını karakterize ettiği bulunmuş ve bırakma girişiminden sonra artan olumsuz etkiler gözlemlenmiştir (79). Psikiyatrik yatan hastalar tarafından yüksek sigara içme prevalansının nedenleri çok faktörlü gibi görünmektedir ve yoksulluk, nikotinin ilaç gibi etkileri, sigaranın sakinleştirici etkileri ve hastane kültürünün etkileri ile ilişkilendirilmektedir (80).

Depresyonun ve anksiyete bozukluklarının sigara içmeye başlama riski ve düzenli ve ağır sigara kullanma riskini arttırdığı ne sürülmüştür, çünkü sigara kullananlar, depresif ruh hallerini kendi kendine tedavi etmek için nikotini kullanmaktadır. Ayrıca, altta yatan vresel veya genetik faktörler bireyleri hem sigara içmeye hem de depresyona yatkın hale getirebilir (17). Suç oranı yüksek mahallelerde yaşayan kişilerin sigara kullanma davranışının incelendiği çalışmalar, bu kişilerde düşük suç bölgelerinde yaşayan bireylerle karşılaştırıldığında, mevcut sigara kullanma riskinin oluşma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Suç ve güvenlik önlemleri, mahallelerin sosyokültürel özelliklerini temsil eder ve bu da kronik stres unsuru olarak hareket edebilir ve dolayısıyla kişilerde oluşan stres, psikolojik olarak iyi hissedilebilmesi için sigaranın sakinleştirici etkisinden dolayı kişileri sigara içme davranışına itebilir (81).



### 3. Materyal ve Metod

#### 3.1. Veri ve Materyal Toplama

Etik kuruldan alınan izin doğrultusunda Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Öğrenci Laboratuvarında yapılan çalışma için hedef kitlenin dahil olma kriterleri; 18-30 yaş aralığında olunması ve araştırma için gönüllü olunması olarak belirlendi. Çalışma gereği, öncelikle 107 adet gönüllünün her birine çalışmaya katıldıklarına dair Gönüllü Onam Formları imzalatıldı. Ardından biyolojik örneğin toplanması ve 4 farklı ölçeğin uygulanması eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. Her bir katılımcının biyolojik örneği ve ölçeklerine karışıklık olmaması adına bir kod verildi. 107 katılımcı olmasına rağmen 7 adet denek laboratuvar koşullarının bir sonucu olan kontaminasyon, ölçeklerin eksik yanıtlanması gibi sebeplerden dolayı çalışma dışı edildi ve istatistiksel analize dahil edilmedi.

##### 3.1.1. Ölçeklerin uygulanması

MAOA uVNTR polimorfizminin anksiyete ve sigara kullanımı üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla her bir gönüllüye endişe ve anksiyete ile ilişkili 4 adet ölçek uygulandı ve sigara kullanımına dair bir soru da ölçeklerin sonuna eklendi. Burada verilen seçenekler a) Evet ve b) Hayır şeklinde idi.

##### 3.1.1.1. *Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu*

Etik açıdan uygun olması adına öncelikle gönüllülere çalışmada yer almalarını onayladıklarına dair bir belge olan Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldı. Çalışmanın konusu, amacı, uygulanacak işlemler ve ölçeklerin tanımlanması, çalışmaya katılmanın olası yararları, kişisel verilerin kullanımı ve soru ve problemler için

başvurulacak kişiler gibi bilgilendirilmelerin yapıldığı bu belge, biyolojik materyal toplanma zorunluluğu olan ve kişisel veriler içeren bu tarz çalışmalar için gereklidir. (Ek-1)

### **3.1.1.2. Tanı ve tedavi amaçlı materyal alımı onam formu**

Kişinin biyolojik materyalinin alınmasına dair şahsi iznini içeren bir başka belgedir. Böylece, gönüllülerin bilgilerinin gizli tutulacağına ve istenildiği durumda bu izinden vaz geçme hakkına sahip olmalarına garanti verilmektedir.

### **3.1.1.3. Demografik bilgiler**

Çalışmaya katılan gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları, eğitim durumları, daha önce ruhsal sorunlar için yardım alıp almadıkları ve sigara kullanımı olup olmadığı bilgilerinin yer aldığı belgedir. (Ek-2)

### **3.1.1.4. Ölçekler**

Her bir gönüllüye 4 farklı ölçek uygulandı. Bunlar:

#### **3.1.1.4.1. Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ)**

Bu ölçek, Dugas, M. J., Freeston, M. H., Provencher, M. D., vd. tarafından 2001 yılında geliştirilmiş olup kendini değerlendirme türünde bir ölçektir ve YAB tanı kriterlerine uyan ve uymayan kişileri %89.5 oranında ayırt etme duyarlılığına sahiptir. EAÖ, endişe konularını, bozukluğun süresi ve sıklığını, somatik belirtileri, endişenin aşırı ve kontrol edilemez yönünü, anksiyete ve endişeye bağlı çaresizliği ve tüm bunların insan hayatına etkisini ölçmektedir. 0 ve 8 arasında toplamda 9 adet puan yer alan bu ölçekte en düşük 0, en yüksek 80 puan alınabilmektedir.

Ölçeğin puanlandırılmasında 1. maddedeki yanıtlar hariç tüm maddelerdeki yanıtların toplamı esas alınmıştır. Bir kişinin YAB tanısı alabilmesi için aile, sağlık, iş, maddi konular gibi YAB'a has konulardan en az birini endişe konusu olarak belirtmesi, 2, 3, 4 ve 6 numaralı maddelerin her birine "En az 4" yanıtını vermesi, 5 numaralı maddedeki somatik belirtilerin en az 3 tanesine "4 veya 4'ün üzerinde" bir puanı işaretlemesi hususları dikkate alınmıştır. (Ek-4)

#### 3.1.1.4.2. *Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)*

Bu ölçek, Gosselin, P., Ladouceur, R., ve Pelletier, O. tarafından 2005 yılında geliştirilmiş olup amacı bireylerin gündelik hayatındaki sorunları çözmelerindeki yetersizlikleri, insanların problemleri kendi rahatlıkları için bir tehdit olarak görüşünü, problemlere karşı kötümser olma eylemini ve bu problemlere karşı olası çözümlerden şüphe duyma eğilimini ve son olarak problem çözümü esnasında kullanılan yeteneklerden de şüphe duyma yönelimini ölçmektir. Ölçek 12 maddeden oluşmakta ve 5 puanlı (1= Kesinlikle katılmıyorum, 5= Kesinlikle katılıyorum) likert tiptedir. Sonuçta alınabilecek toplam puan 12 ve 60 arasındadır.

Puan hesaplamak için tüm maddelerdeki puanlar toplanır. Yüksek bir puan, kişinin problemlere karşı olumsuz tutum sergilediğini göstermektedir. (Ek-5)

#### 3.1.1.4.3. *Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ)*

Bu ölçek, Gosselin, P., Langlois, F., Freeston, M. H. tarafından 2002 yılında geliştirilmiş olup bilişsel kaçınma yöntemlerini ölçmektedir. Bilişsel kaçınma yöntemleri; düşünceleri değiştirme, imgelerin düşünceye dönüştürülmesi, oyalanma, tehdit edici uyaranlardan kaçınma ve düşünce baskılama gibi başlıklar altında toplanabilir. 5 puanlı likert tipli bir ölçektir ve toplamda 25 madde mevcuttur. Ölçekten alınabilecek en az puan

12, en fazla puan ise 125'dir. Toplam puanın hesaplanması için tüm maddelere verilen yanıtların toplamı esas alınmıştır. Yüksek puan alan kişilerin bir probleme karşı bilişsel kaçınma stratejisi uyguladığı sonucuna varılmaktadır.

BKÖ'ye ait imgelerin düşünceye dönüştürülmesi, oyalanma, tehdit edici uyaranlardan kaçınma, düşünceleri baskılama ve düşüncelerin değiştirilmesi olmak üzere toplamda 5 adet alt ölçeği bulunmaktadır. BKÖ ölçeğine göre puanlandırmalar;

- İmgelerin düşünceye dönüştürülmesi için; 3, 15, 19, 23 ve 24. Maddelere verilen cevapların toplamı,
- Oyalanma için; 8, 10, 12, 13 ve 21. Maddelere verilen cevapların toplamı,
- Tehdit edici uyaranlardan kaçınma için; 7, 9, 16, 18 ve 22. Maddelere verilen cevapların toplamı,
- Düşüncelerin baskılanması için; 1, 2, 5, 6 ve 14. Maddelere verilen cevapların toplamı,
- Düşüncelerin değiştirilmesi için; 4, 11, 17, 20 ve 25. Maddelere verilen cevapların toplamı şeklinde hesaplanmıştır. (Ek-6)

#### 3.1.1.4.4. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği

Bu ölçek, Konkan, R. tarafından 2011 yılında geliştirilmiş olup yaygın anksiyete bozukluğunu DSM IVTR kriterlerine göre ölçmektedir. 4 puanlı likert tipli bir ölçek olan YAB-7, 7 maddelidir. Ölçekten elde edilebilecek en az puan 0, en yüksek puan 21'dir.

Puanlama sonucu 0-4 arası hafif, 5-9 arası orta dereceli, 10-14 arası yüksek, 15-21 arası ise ciddi anksiyete olarak değerlendirilmiştir (Ek-3) (38).

### 3.1.2. Örneklerin toplanması

Her bir gönüllüye gerekli belgelerin imzalatılması ve ölçeklerin uygulanmasının ardından Copan 4N6FLOQSwabs® marka svap vasıtasıyla biyolojik materyal olarak epitel hücreler, yanak içinden alınan sürüntü ile elde edildi. (Resim 1.) Bu svaplar insan kimliklendirmesi için bukkal ve epitel hücreler, tükürük, semen, deri ve kandan DNA eldesini sağlayan özel üretim kaliteli svaplardır. Bukkal svap örnekleri, 2 dakika boyunca sürtme suretiyle gönüllülerin iki yanak içinden de alındı.



**Resim 1:** Copan 4N6FLOQSwabs®

PBS (Phosphate Buffered Saline), biyolojik araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir tampon solüsyondur. Mevcut pH'ın korunmasını sağlar ki bu genellikle 7.4'tür. PBS solüsyonunun ozmolarite ve iyon konsantrasyonu genellikle insan vücudundakilerle eşleşmektedir ve birçok kullanım alanı vardır. Çünkü bu solüsyon, hücrelere karşı toksik olmayan izotonik bir çözeltilidir. Maddelerin seyreltilmesi, hücre içeren kapların yıkanması ve biyomoleküllerin kurutulması yöntemlerinde bir seyreltici olarak kullanılmaktadır (55). Svap aracılığı ile alınan epitel hücre DNA'larının korunması için svaplar 300 µl PBS içeren ve gönüllülerin kodlarına göre numaralandırılmış 1.5 mililitrelik mikro santrifüj tüplerine yerleştirildi. Ardından tüplerin kapaklarını kapatabilecek şekilde svapların çubuk kısımları kesilip atıldı. 2 dakikalık bir vorteks ile PBS solüsyonunun svap ile daha çok etkileşime girmesi sağlanarak çok bekletilmeden

içinde svap ve PBS solüsyonu olan numaralandırılmış mikrosantrifüj tüpleri DNA izolasyonu aşaması için hazır hale getirildi.

### 3.2. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için spin kolon tekniği doğrultusunda geliştirilmiş RTA kandan genomik DNA izolasyon kiti kullanıldı. (Resim 2.) Spin kolon teknolojisi, nükleik asitleri küçük biyolojik numunelerden çıkarmak için basit ve hızlı bir yaklaşımdır. Bu tekniğin en önemli avantajlarından biri de geleneksel yöntemler ile karşılaştırıldığında kullanılan tehlikeli madde miktarında olan düşüklüktür (56).



**Resim 2:** RTA Laboratuvarları kandan genomik DNA izolasyon kiti.

İzolasyon işlemine başlamadan önce 50 reaksiyon için üretilmiş liyofilize Proteinaz K, 1.1 ml dH<sub>2</sub>O ile sulandırıldı ve vorteks yapılarak iyice çözdürüldü. Kullanılmayan sulandırılmış Proteinaz K 2-8 C'de saklandı. Kit içerisinde yer alan Solüsyon W1 ve Solüsyon W2 prosedüre uygun olarak W1 için 38 ml, W2 için ise 19 ml %99'luk etanol eklenerek alt-üst etme yolu ile karıştırıldı. Öte yandan Solüsyon E, 70 °C'de ısıtılmaya başlandı. Ardından izolasyon aşamaları esnasında kullanılacak etüv 65 °C için hazır hale getirildi.

Gerekli hazırlıkların ardından, ağız içi epitel dokudan genomik DNA izolasyonu için protokol uygulanmaya başlandı.

- Gönüllülere verilen kodlara göre numaralandırıldıktan sonra, 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 20 µl Proteinaz K ve 200 µl örnek konuldu.
- Aynı mikrosantrifüj tüplerine 200 µl Solüsyon B'nin eklenmesinin ardından 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak örnekler 65 °C 'de 15 dk inkübe edildi.
- Her bir tüpe 260 µl %99'luk etanol eklenerek 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
- Toplama tüplerinin içlerine yerleştirilmiş spin kolonlar 5000 xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Sıvı içeren toplama tüpü atıldı ve spin kolonlar yeni ve temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
- Her bir kolona 700 µl Solüsyon W1 eklenerek 5000 xg'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren toplama tüpleri tekrar atıldı ve spin kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi.
- Her bir kolona 700 µl Solüsyon W2 eklenerek 16000 xg'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren toplama tüpleri atıldı ve spin kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi.
- Spin kolonlar bu sefer herhangi bir sıvı ilavesi yapmadan boş bir şekilde 16000 xg'de 3 dakika oyunca santrifüj edildi.

- Spin kolonlar steril ve numaralandırılmış 1.5 mililitrelik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi.
- Her bir spin kolona 70 °C 'de ısıtılmış 100 µl Solüsyon E eklendi. Kolonun kapağı kapatıldı ve oda sıcaklığında 3 dakika beklendi.
- Mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş spin kolonlar 5000 xg'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 16000 xg'de 30 saniye daha santrifüj yapıldı.
- Spin kolonlar atıldı ve mikrosantrifüj tüpünde kalan sıvı, yani genomik DNA amplifikasyon çalışmasında kullanılmak üzere hazır hale getirildi.  
Amplifikasyon çalışmasının daha sonra yapılacağı durumlarda izole edilmiş DNA'ları içeren mikrosantrifüj tüpleri -20 °C 'de saklandı.

### 3.3. Nanodrop

Nanodrop, Nükleik Asitlerin (DNA / RNA) konsantrasyonunu ve saflığını analiz etmek için tasarlanmış UV-VIS mikro hacimli Spektrofotometrenin temel bir modelidir. Bu çalışmada, Allsheng marka Nano-400 model mikro spektrofotometre kullanıldı. Bu cihaz, ölçümleri 230 nm, 260 nm ve 280 nm'de 0.5-2 µl kadar örnek ile 5 saniye içinde gerçekleştirir (57).





**Resim 3:** Allsheng marka Nano-400 model mikro spektrofotometre.

ssDNA, dsDNA ve RNA 260 nm’de, proteinler ise 280 nm’de absorbe edilir. DNA ve RNA’nın saflığını elde etmek için DNA ve proteinin absorbans değerlerinin oranına (260 nm / 280 nm) bakıldı. DNA’nın saf olması için bu oran ortalama 1.8 ve 2.0 aralığında olmalıdır. RNA için ise bu oran 2.0’dır (58). Bu tarz çalışmalarda izole edilen örneklerin saflığı ve konsantrasyonu bir sonraki aşama olan amplifikasyon aşaması için önem arz etmektedir. Saf ve yeterli miktarda olmayan izolatların çalışma dışında bırakılması gerekmektedir.

Her bir izolatın nanodropta çalışılması için öncelikle nanodropun numune damlatılan tespit edici bölgesi distile su ve steril havlu kağıt ile temizlendi ve ardından izolasyon esnasında en son kullanılan E solüsyonu (Elüsyon tamponu) ile blank alındı. Blank alınmasının (Körleştirilmesinin) amacı, iletilen ışığın dalga boylarının bir fonksiyonu olarak referans ölçümlerinin bellekte saklanması ve bir numunenin ölçümü yapıldığında, numuneden geçen ışığın yoğunluğunun kaydedilmesidir (59). Blank işleminden sonra her seferinde bir numune okutmasının ardından distile su ve havlu kağıt

ile tespit edici bölge temizlendi. 107 izolat için bu işlemler sürekli tekrar edilip her biri için çıkan saflık ve miktar ölçümleri not edildi.

### 3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

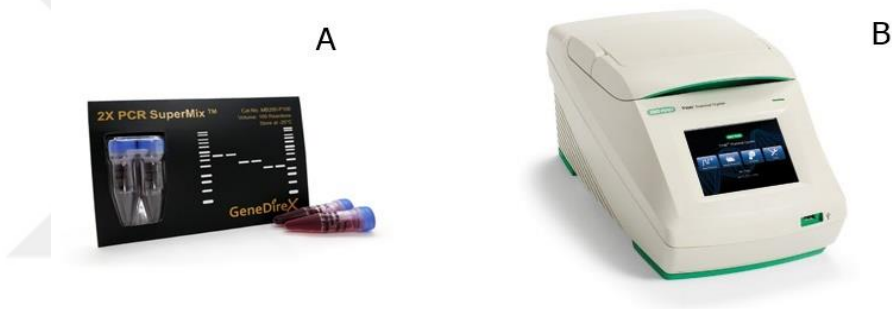
Polimeraz Zincir Reaksiyonu, bir DNA zincirindeki belirlenen bir DNA bölgesinin uygun ısı koşulları sağlanarak çoğaltılması temeline dayanan in vitro bir tekniktir (60). Çoğaltılmak istenen bölgenin primerlerinin optimizasyonu, deneyin başarılı ve sorunsuz bir şekilde sonuçlanabilmesi için önem arz etmektedir. Bu çalışmada kullanılan MAOA primerlerinin çalıştığı en uygun bağlanma sıcaklığının bulunabilmesi için birkaç kez farklı sıcaklıklarda denemeler yapıldı ve MAOA bölgesi için bağlanma sıcaklığı 65 °C belirlenerek PCR optimize edildi.

#### 3.4.1. PCR Kurulumu

MAOA uVNTR polimorfizmini saptamak için F 5'-  
CAGCGCCCAGGCTGCTCCAGAAAC-3' ve R 5'-  
GGTTCGGGACCTGGGCAGTTGTGC-3' primelerleri seçildi (76). PCR kurulurken bu primerler analiz için tüplere eklendi.

PCR aşaması için master mix olarak Bio-Helix GeneDireX MB200-P100 2X PCR SuperMix kullanıldı. (Resim 4.) Her bir master mix tüpü 100 reaksiyon için özeldir ve içerisinde PCR'ın verimli bir şekilde sonuç vermesini sağlayacak Mg<sup>++</sup>, dNTP'ler ve rekombinant Taq DNA Polimeraz'ın bir karışımı bulunmaktadır (61). Protokole göre öncelikle 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 10 µl master mix, 1 µl reverse primer, 1 µl forward primer ve 6 µl dH<sub>2</sub>O eklenerek kısa bir vortexin ardından bir karışım elde edildi. Bu karışım deneye sokulacak örnek sayısının bir fazlası şeklinde hesaplanarak hazırlandı.

Karışımın hazırlanmasının ardından bir tanesi negatif kontrol (dH<sub>2</sub>O) olmak üzere örnek sayısı kadar PCR tüpü numaralandırıldı. Bir kontaminasyonu önlemek adına bu tüplere ilk olarak negatif kontrolden 2 µl, ardından da diğer örnekler 2'şer µl konulmuş ve hazırlanılan karışımdan 18 µl her bir tüpe bölüştürülerek dikkatli bir şekilde pipetaj yapıldı. Hazırlanan PCR tüplerine 1-2 saniye süren kısa bir santrifüj yapılmış ve tüpler Thermal cycler Bio-rad T100 PCR cihazına yerleştirildi. (Resim 4.) Bu cihazın kullanım alanları; nükleik asit amplifikasyonu (PCR), gen klonlaması ve analizi, gen ifadesi analizleri, mutasyon analizleri ve döngü dizilemesidir (62).



**Resim 4:** Bio-Helix GeneDireX MB200-P100 2X PCR SuperMix (A), Thermal cycler Bio-rad T100 PCR cihazı (B).

Uygulanan döngü şartları ise; 1) 95 °C'de 5 dakika ilk denatürasyon, 2) 35 döngüde amplifikasyon (95 °C 1 dakika denatürasyon, 65 °C'de 45 saniye bağlanma ve 72 °C'de 1 dakika sentezleme, 3) 72 °C'de 5 dakika boyunca uzama şeklinde dizayn edildi (76). (Tablo I) Deneyin süresi cihaz çalıştırıldığı andan itibaren toplamda 2 saat 30 dakika idi ve her bir PCR tüpünde toplamda 20 µl karışım bulunmaktaydı.

**Tablo I:** PCR döngü şartları

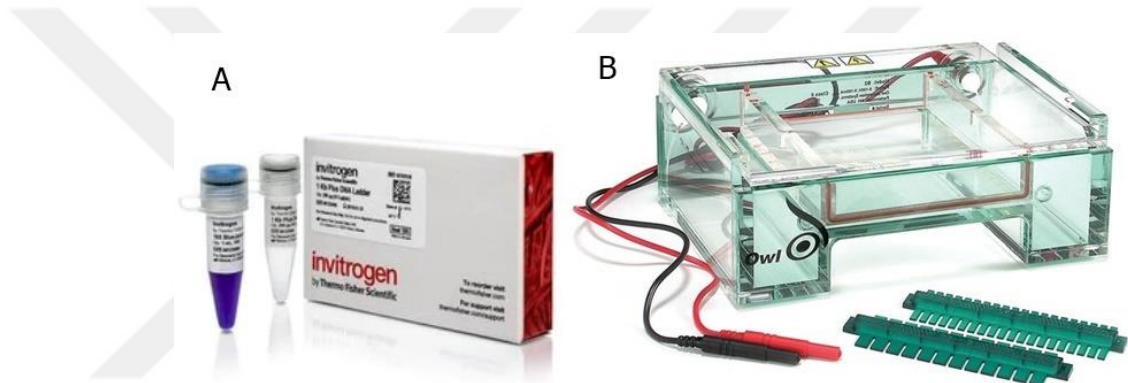
Basamak	Sıcaklık	Süre
İlk denatürasyon	95 °C	5:00 dk
Denatürasyon	95 °C	1:00 dk
Bağlanma	65 °C	00:45 sn
Sentezleme	72 °C	1:00 dk
Uzama	72 °C	5:00 dk
Soğuma	4 °C	∞

### 3.5. Agaroz Jel Elektroforezi

Jel elektroforezi için %3'lük jel hazırlandı. Bunun için 4500 g A9539 SIGMA marka agaroz, Radweg marka hassas terazide tartıldı ve 150 ml Tris Borik Asit Edta (TBE) ile bir erlen içinde karıştırıldı, karışım Arçelik mikrodalga fırında jel kıvamına gelene kadar çok katılaşmadan pişirildi. Pişirilen karışımın içine 1 µl E1510 SIGMA Ethidium Bromide biyo güvenlik kabininde eklendi ve hazırlanıp tarakları yerleştirilen tanka karışım yavaşça döküldü. 20 dakikalık bir bekleme süresinin ardından jel artık PCR ürünlerinin ekilmesi için hazır hale getirildi.

Jel elektroforezi, makromolekülleri büyüklük, elektrik yükü ve diğer fiziksel özellikler temelinde ayrılmasını sağlayan bir yöntemdir (63). Bu yöntem için Thermo Scientific EasyCast™ elektforez tankı ve yine Thermo Scientific'e ait güç kaynağı kullanıldı. (Resim 5.)

Yükleme işlemine başlamadan önce içinde jelin bulunduğu elektroforez tankına TBE solüsyonu eklendi. Baz çiftlerinin alel boyutlarının belirlenebilmesi için 1000 bp'lik alellik Ladder (Invitrogen™ 10787018) kullanıldı. 5'er µl alellik ladder ve PCR ürünleri olan negatif kontrol ile diğer örnekler, 1 µl yüklem boyası (Thermo Scientific™ R0611) ile pipetaj yapılarak dikkatli bir şekilde kuyucuklara yüklendi ve 100 voltta 90 dakika boyunca sürecek olan DNA'ların elektriksel alanda yürütülme işlemi başlatıldı. (Resim 5.)



**Resim 5:** Invitrogen™ 10787018 ve Thermo Scientific™ R0611 (A), Thermo Scientific EasyCast™ elektroforez tankı (B).

### 3.6. UV Jel Görüntüleme

Fluoresans, moleküllerin belli dalga boyundaki ışığı absorblaması ve bunu tekrar daha büyük bir dalga boyunda yayması olayıdır. Ultraviyole ışınları ile 90 dk'nın ardından yürütülen jeldeki bantların görüntülenmesini yapmak için Vilber Fusion FX7-02 cihazı kullanıldı. (Resim 6.) Bu cihaz, moleküler biyoloji laboratuvarları için tasarlanmış olup, kemilüminesans, biyolüminesans, mütipleks floresan ve kemifloresans uygulamalarını kapsamaktadır (64). Tüm laboratuvar aşamaları boyunca kullanılan

cihazlar tablo II’de, kitler, maddeler ve kimyasallar ise tablo 3’te gösterilmiştir. (Tablo II ve Tablo III)



**Resim 6:** Vilber Fusion FX7-02 Spectra cihazı ve UV ile jel görüntüleme.

**Tablo II:** Kullanılan Cihazlar ve Markaları.

Cihazlar	Marka
Nanodrop	Allsheng marka Nano-400 model mikro spektrofotometre
PCR Cihazı	Thermal cycler Bio-rad T100 PCR
Agaroz Jel Elektroforezi Cihazı	Thermo Scientific EasyCast™
UV Jel Görüntüleme Cihazı	Vilber Fusion FX7-02
Vortex Cihazı	
Mikrosantrifüj Cihazı	
Etüv	
Hassas Terazi	Radwag
Mikrodalga Fırın	Arçelik
Biyo-güvenlik Kabini	

**Tablo III:** Kullanılan Kitler, Maddeler ve Kimyasallar ve Markaları.

Kullanılan Kitler, Maddeler ve Kimyasallar	Marka
DNA izolasyon kiti	RTA kandan genomik DNA izolasyon kiti
Proteinaz K	
Etanol	
MAOA F ve R primerleri	
Master Mix	Bio-Helix GeneDireX MB200-P100 2X PCR SuperMix
dH <sub>2</sub> O	
Agaroz	A9539 SIGMA
Tris Borik Asit EDTA	UltraPure™ TBE Buffer, 10X
Etidyum Bromür	E1510 SIGMA
1000 bç DNA Ladder	Invitrogen™ 10787018
Yükleme Boyası	Thermo Scientific™ R0611

### 3.7. Genotipleme

UV Jel görüntülemesinin ardından polimorfizm tanısı için Sabol'un kullanmış olduğu 3, 3,5, 4 ve 5 tekrarı içeren tanı yöntemi kullanıldı. Fragment analizi; 3 tekrarlı (221 bç), 3.5 tekrarlı (233 bç), 4 tekrarlı (251 bç) ve 5 tekrarlı alleller (281 bç) şeklinde gruplandırılarak yapıldı (Tablo IV) (6). 3 ve 5 tekrarlı allellere sahip bireyler düşük

MAOA enzimi aktivitesine neden olan MAOA genotipi (MAOA-L) olarak, 3.5 ve 4 tekrarlı allellere sahip bireyler ise yüksek MAOA enzimi aktivitesine neden olan MAOA genotipi (MAOA-H) olarak 2 gruba ayrıldı.

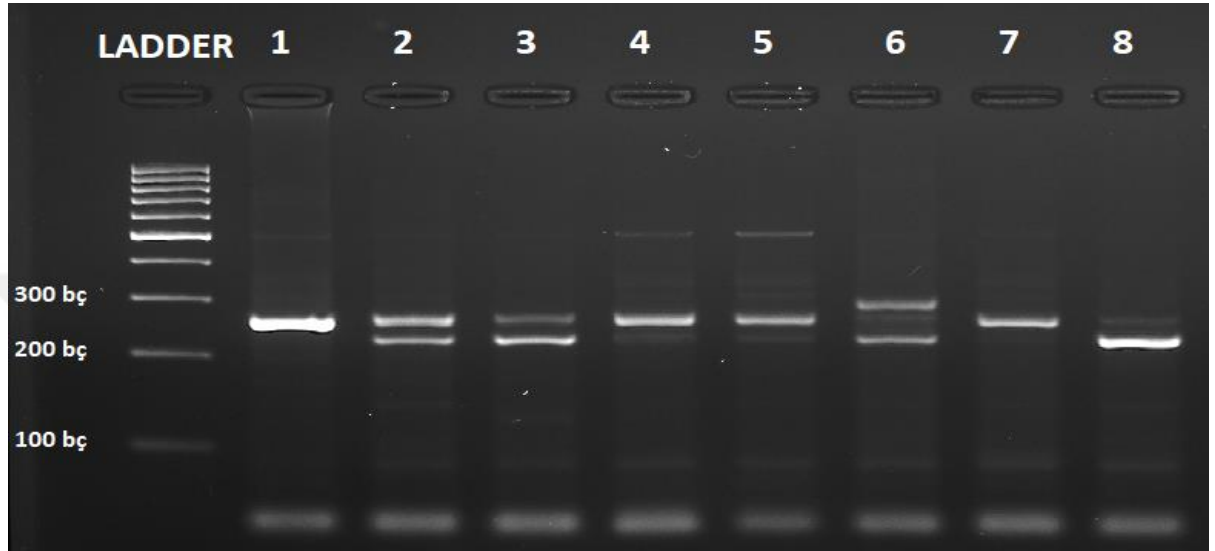
MAOA geninin X kromozomu üzerinde lokalize olmasından dolayı bazı kadınlarda heterozigotluk durumu mevcuttur. Bunun nedeni kadınlarda 2 adet X kromozomu bulunmasıdır ve heterozigot MAOA alleleline sahip kadınlarda jel üzerinde çift bantlaşma görülmektedir. Bu da yüksek MAOA enzim aktivitesine neden olan veya düşük MAOA enzim aktivitesine neden olan genotip olarak nitelendirilmesi gereken MAOA uVNTR polimorfizminin belirlenmesinde güçlük oluşturur ve sağlıklı bir sonuca varılamaz. Bu nedenle bu çalışmada heterozigot bantlaşma gösteren 29 adet kadın denek çalışma dışı bırakılmıştır.

**Tablo IV:** MAOA uVNTR polimorfizmi fragment analizi.

Alel	Tekrar Sayısı	Baz çifti (Bç)	Genotip
Alel 1	3 T	221 bç	Düşük (MAOA-L)
Alel 2	3.5 T	233 bç	Yüksek (MAOA-H)
Alel 3	4 T	251 bç	Yüksek (MAOA-H)
Alel 4	5 T	281 bç	Düşük (MAOA-L)
Alel 1-3	3 ve 4 T	221 bç – 251 bç	Heterozigot
Alel 3-4	4 ve 5 T	251 bç – 281 bç	Heterozigot



Çalışmada, alel 1 (3 tekrarlı), alel 3 (4 tekrarlı), alel 1-3 (3 ve 4 tekrarlı) ve alel 1-4'e (3 ve 5 tekrarlı) rastlandı. Görüntüleme sonucunda görülen fragment analizi 1000 bç'lik DNA ladder referans alınarak yapıldı. (Resim 7.)



**Resim 7:** 30 bç MAOA-uVNTR polimorfizmine ait genotip örnekleri. Analiz 200-300 bç aralığında floresan ışığa yapan fragmentlere bakarak yapılmıştır: 4 tekrara sahip 3 Genotipi (1, 4, 5 ve 7 numaralı örnekler), 3 ve 4 tekrara sahip 1-3 Genotipi (2 ve 3 numaralı örnekler), 3 ve 5 tekrara sahip 1-4 Genotipi (6 numaralı örnek) ve 3 tekrara sahip 1 Genotipi (8 numaralı örnek).

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal olduğu görüldü. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra parametrik veriler için T-Testi, One Way Anova testi ve Ki kare testi kullanıldı. Anlamlılık bütün değerler için  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## 4. Bulgular

### 4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

107 adet gönüllü ile yapılan bu çalışmada; veri girilmesi ve fragment analizi aşamalarında, 7 adet denek ölçeklerin eksik yanıtlanması ve kontaminasyon gibi nedenlerden dolayı, 29 adet kadın denek ise heterozigot olmaları sebebi ile çalışma dışı bırakıldı ve istatistiksel analizleri yapılamadı.

Heterozigot kadınlar çıkarılmadığı takdirde, 100 kişilik örneklem grubunda görülen alel varyantları 3 tekrarlı olan 1 aleli (%10), 4 tekrarlı olan 3 aleli (%61), 3 ve 4 tekrarlı olan 1-3 aleli (%27), 4 ve 5 tekrarlı olan 3-4 aleli (%1) ve 3 ve 5 tekrarlı olan 1-4 aleli (%1) şeklinde idi. 3,5 tekrara sahip 2 aleline hiç rastlanmadı.

Heterozigot kadınların çalışma dışı edilmesi ile, çalışmaya 29 (%40,8) kadın, 42 (%59,2) erkek olmak üzere 71 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen örneklem grubunun %80,3'ünün (n=57) 18-22 yaş aralığında, %15,5'inin (n=11) 23-25 yaş aralığında, %4,2'sinin (n=3) 26 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Çalışma grubundaki 33 (%46,5) kişinin sigara kullanmadığı, 38 (%53,5) kişinin ise sigara kullandığı tespit edildi (Tablo V).

**Tablo V:** Demografik bilgilere dair tanımlayıcı bulgular.

Bireysel Özellikler		
<u>Yaş</u>	N	%
18-22 YAŞ	57	80,3
23-25 YAŞ	11	15,5
26 YAŞ VE ÜZERİ	3	4,2
Total	71	100,0
<u>Cinsiyet</u>	N	%
KADIN	29	40,8
ERKEK	42	59,2
Total	71	100,0
<u>Sigara Kullanımı</u>	N	%
Hayır	33	46,5
Evet	38	53,5
Total	71	100,0

#### 4.2. Çalışma Grubu Genotiplerinin Cinsiyet Ve Sigara Kullanımı İle İlişkisinin Analizi

MAOA-L ve MAOA-H Genotip grubunun kadın ve erkek grupta dağılımına bakıldığında kadınlarda en çok izlenen MAOA-H genotipi %93,1 (n=27), MAOA-L genotip ise %6,9 (n=2) gruplarıdır. Erkek grupta en çok izlenen MAOA-H genotipi %81,0 (n=42) iken MAOA-L genotipi ise %19,0 (n=8) gruplarıdır.

MAOA-L ve MAOA-H Genotip grubunun sigara kullanan ve kullanmayan grupta dağılımına bakıldığında sigara kullanmayan grupta en çok izlenen MAOA-H genotipi %78,8 (n=26) iken, MAOA-L genotipi %21,2 (n=7) oranı göstermiştir. Sigara kullanan grupta en çok izlenen genotip ise yine %92,1 (n=35) oranında MAOA-H genotipidir ve aynı zamanda MAOA-L genotipi %7,9 (n=3) oranında mevcuttur.

Tablo VI'da görüleceği gibi, MAOA-L ve MAOA-H genotip grubunun cinsiyet değişkeni üzerinde etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki kare testi sonucunda değişkenler arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $X^2=2,093$ ;  $p>0,05$ ). Ayrıca, genotip gruplarının sigara kullanım durumu değişkeni üzerinde etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki kare testi sonucunda da değişkenler arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ( $X^2=2,589$ ;  $p>0,05$ ) (Tablo VI.)

**Tablo VI:** Cinsiyet ve Sigara Kullanımına Göre Düşük (MAOA-L) Ve Yüksek (MAOA-H) Genotip Grubunun Ki- Kare Testi Karşılaştırılması

		CİNSİYET					
		KADIN	ERKEK	TOPLAM	$X^2$	p	
GENOTİP	MAOA-L	N	2	8	10	2,093	0,18
		%	6,9%	19,0%	14,1%		
	MAOA-H	N	27	34	61		
		%	93,1%	81,0%	85,9%		
	Toplam	N	29	42	71		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
		SİGARA KULLANIMI			$X^2$	p	
		HAYIR	EVET	TOPLAM			
GENOTİP	MAOA-L	N	7	3	10	2,589	0,17
		%	21,2%	7,9%	14,1%		
	MAOA-H	N	26	35	61		
		%	78,8%	92,1%	85,9%		
	Toplam	N	33	38	71		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		

### 4.3. Çalışma Grubu Ve Ölçek Sonuçları İlişkisinin Analizi

#### 4.3.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği puanları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi

YAB grubunda YAB-7 testi puanlarının cinsiyet, sigara kullanımı ve genotip değişkenlerine ile bağlantılı olup olmadığını belirlemek amacıyla ki kare testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda; cinsiyet değişkeni ve YAB-7 puanı yüksek bireyler arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $X^2=6,934$ ;  $p>0,05$ ). YAB-7 puanlarının sigara kullanımı değişkenine bağlı olup olmadığına bakıldığında da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ( $X^2=6,663$ ;  $p>0,05$ ).

YAB grubunda YAB-7 testi puanlarının MAOA-L veya MAOA-H genotipe sahip olma durumu değişkenine göre bağlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki kare testi sonucunda da değişkenler arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $X^2=3,398$ ;  $p>0,05$ ). (Tablo VII)

**Tablo VII:** Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (Maoa-L) ve Yüksek (Maoa-H)

Genotip gruplarına göre YAB grubunda YAB-7 testi puanlarının Ki- Kare Testi ile Karşılaştırılması

		YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU-7 (YAB-7) ÖLÇEĞİ							$X^2$	p
			Hafif Anksiyete	Orta Dereceli Anksiyete	Yüksek Dereceli Anksiyete	Ciddi Anksiyete	Toplam			
CİNSİYET	Kadın	N	5	11	9	4	29	6,934	0,07	
		%	23,8%	39,3%	69,2%	44,4%	40,8%			
	Erkek	N	16	17	4	5	42			
		%	76,2%	60,7%	30,8%	55,6%	59,2%			
	Toplam	N	21	28	13	9	71			
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

		YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU-7 (YAB-7) ÖLÇEĞİ								
			Hafif Anksiyete	Orta Dereceli Anksiyete	Yüksek Dereceli Anksiyete	Ciddi Anksiyete	Toplam	X <sup>2</sup>	p	
SİGARA KULLANIMI	Hayır	N	14	9	7	3	33	6,663	0,08	
		%	66,7%	32,1%	53,8%	33,3%	46,5%			
	Evet	N	7	19	6	6	38			
		%	33,3%	67,9%	46,2%	66,7%	53,5%			
	Toplam	N	21	28	13	9	71			
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			
		YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU-7 (YAB-7) ÖLÇEĞİ								
			Hafif Anksiyete	Orta Dereceli Anksiyete	Yüksek Dereceli Anksiyete	Ciddi Anksiyete	Toplam	X <sup>2</sup>	p	
GENOTİP	MAOA-L	N	5	3	2	0	10	3,398	0,33	
		%	23,8%	10,7%	15,4%	0,0%	14,1%			
	MAOA-H	N	16	25	11	9	61			
		%	76,2%	89,3%	84,6%	100,0%	85,9%			
	Toplam	N	21	28	13	9	71			
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

#### 4.3.2. Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi

Endişe ve Anksiyete Ölçeği puanlarının cinsiyet, sigara kullanımı ve genotip değişkenlerine göre bağlı olup olmadığını belirlemek amacıyla ki kare (chi-square) testi uygulanmıştır. Cinsiyet değişkeni ve EAÖ puanları arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $X^2=0,836$ ;  $p>0,05$ ). Ayrıca sigara kullanımı değişkeni ve EAÖ puanları arasındaki bağlantı incelendiğinde de anlamlı bir sonuca varılamamıştır. ( $X^2=0,040$ ;  $p>0,05$ ).

MAOA-L veya MAOA-H genotipinin Endişe ve Anksiyete Ölçeği puanlarının sahip olma durumu değişkeni üzerinde etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan

ki kare (chi-square) testi sonucunda ise değişkenler arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $X^2=3,953$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VIII:** Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (MAOA-L) ve Yüksek (MAOA-H) Genotip gruplarına göre Endişe ve Anksiyete Ölçeği puanlarının Ki- Kare Testi ile Karşılaştırılması

		ENDİŞE VE ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (EAÖ)					$X^2$	p
			YAB YOK	YAB VAR	TOPLAM			
CİNSİYET	Kadın	N	20	9	29	0,836	0,413	
		%	37,7	50,0%	40,8%			
	Erkek	N	33	9	42			
		%	62,3	50,0%	59,2%			
	Toplam	N	53	18	71			
		%	100,0	100,0	100,0%			
		ENDİŞE VE ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (EAÖ)					$X^2$	p
			YAB YOK	YAB VAR	TOPLAM			
SİGARA KULLANIMI	Hayır	N	25	8	33	0,040	1,000	
		%	47,2	44,4%	46,5%			
	Evet	N	28	10	38			
		%	52,8	55,6%	53,5%			
	Toplam	N	53	18	71			
		%	100,0	100,0	100,0%			

		ENDİŞE VE ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (EAÖ)						
			YAB YOK	YAB VAR	TOPLAM	X <sup>2</sup>	p	
GENOTİP	MAOA-L	N	10	0	10	3,953	0,04	
		%	18,9 %	0,0%	14,1%			
	MAOA-H	N	43	18	61			
		%	81,1 %	100,0 %	85,9%			
	Toplam	N	53	18	71			
		%	100,0 %	100,0 %	100,0%			

#### 4.3.3. Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi

Tablo IX'dan de anlaşılacağı üzere, Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) puanlarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı farklılık yaratıp yaratmadığını belirlemek amacıyla yapılan parametrik test olan T-Testi sonucunda Problemlere karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ) puanlarının cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. ( $t=0,074$ ;  $p>0.05$ ). POTÖ puanlarının sigara kullanımı değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı da yapılan T-Testi sonuçlarına göre görülmüştür. ( $t=-1,555$ ;  $p>0.05$ ). Son olarak, POTÖ puanları ve genotip arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir ( $t=-1,868$ ;  $p>0.05$ ). (Tablo IX.)



**Tablo IX:** Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Düşük (MAOA-L) Ve Yüksek (MAOA-H)

Genotip Gruplarına Göre Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)

Puanlarının T- Testi İle Karşılaştırılması

		Cinsiyet	N	Ort.	S.s.	t	p
CİNSİYET	Problemlere karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)	Kadın	29	25,3	9,70	0,074	0,94
		Erkek	42	25,1	11,2		
		Sigara Kullanımı	N	Ort.	S.s.	t	p
SİGARA KULLANIMI	Problemlere karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)	Hayır	33	23,1	8,22	-1,555	0,12
		Evet	38	27,0	12,1		
		Genotip	N	Ort.	S.s.	t	p
GENOTİP	Problemlere karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)	MAOA-L	10	19,0	5,54	-1,868	0,06
		MAOA-H	61	26,1	10,9		

#### 4.3.4. Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) sonuçları ve değişkenler arasındaki ilişkinin analizi

Tablo X'dan da anlaşılacağı üzere, Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) alt boyutu puanlarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı farklılık yaratıp yaratmadığını belirlemek amacıyla yapılan parametrik test olan T- Testi sonucunda Bilişsel Kaçınma Ölçeğinin (BKÖ) Düşünceleri Değiştirme, İmgelerin Düşünceye Dönüştürülmesi, Tehdit Edici

Uyaranlardan Kaçınma alt ölçeği puanlarının cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmektedir ( $t=0,546$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=1,537$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=1,588$ ;  $p>0.05$ ). Fakat bunun yanında, Oyalanma ve Düşüncelerin Bastırılması alt ölçeği puanlarının cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı tespit edilmiştir. ( $t=2,521$ ;  $p<0.05$ ) ( $t=2,497$ ;  $p<0.05$ )

BKÖ alt parametrelerinden olan Düşünceleri Değiştirme, Oyalanma, Tehdit Edici Uyaranlardan Kaçınma, Düşüncelerin Bastırılması alt ölçeği puanlarının sigara kullanımı değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı T-testi sonuçlarına göre yapılan analizde bulunmuştur ( $t=-1,175$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=-0,723$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=-1,710$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=-0,919$ ;  $p>0.05$ ). İmgelerin Düşünceye Dönüştürülmesi alt ölçeği puanlarının ise sigara kullanımı değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı görülmektedir ( $t=-2,252$ ;  $p<0.05$ )

Son olarak BKÖ alt parametrelerinden olan Düşünceleri Değiştirme, İmgelerin Düşünceye Dönüştürülmesi, Oyalanma, Tehdit Edici Uyaranlardan Kaçınma, Düşüncelerin Bastırılması alt ölçeği puanlarının MAOA-L ve Yüksek MAOA-H genotip grupları değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı da görülmüştür ( $t=0,352$ ;  $p<0.05$ ) ( $t=-0,914$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=0,790$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=0,418$ ;  $p>0.05$ ) ( $t=0,654$ ;  $p>0.05$ ). (Tablo X.)

**Tablo X:** Cinsiyet, Sigara Kullanımı Ve Düşük (Maoa-L) Ve Yüksek (Maoa-H)

Genotip Gruplarına Göre Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ) Alt Boyutu Puanlarının T-Testi İle Karşılaştırılması

	BİLİŞSEL KAÇINMA ÖLÇEĞİ (BKÖ)	Cinsiyet	N	Ort.	S.s.	t	p
CİNSİYET	DÜŞÜNCELERİ DEĞİŞTİRME	Kadın	29	10,8	4,59	0,546	0,58
		Erkek	42	10,3	3,71		
	İMGELERİN DÜŞÜNCEYE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ	Kadın	29	13,4	4,70	1,537	0,12
		Erkek	42	11,7	4,37		
	OYALANMA	Kadın	29	15,8	5,27	2,521	0,01
		Erkek	42	12,6	5,26		
	TEHDİT EDİCİ UYARANLARDAN KAÇINMA	Kadın	29	14,6	5,77	1,588	0,11
		Erkek	42	12,5	5,18		
	DÜŞÜNCELERİN BASTIRILMASI	Kadın	29	16,5	4,67	2,497	0,01
		Erkek	42	13,3	5,53		
	BİLİŞSEL KAÇINMA ÖLÇEĞİ (BKÖ)	Sigara Kullanımı	N	Ort.	S.s.	t	p
SİĞARA KULLANIMI	DÜŞÜNCELERİ DEĞİŞTİRME	Hayır	33	9,96	3,87	-	0,24
		Evet	38	11,1	4,21		
	İMGELERİN DÜŞÜNCEYE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ	Hayır	33	11,1	4,24	-	0,02
		Evet	38	13,5	4,58		
	OYALANMA	Hayır	33	13,4	5,57	-	0,47
		Evet	38	14,3	5,40		
	TEHDİT EDİCİ UYARANLARDAN KAÇINMA	Hayır	33	12,2	4,91	-	0,09
		Evet	38	14,4	5,82		
	DÜŞÜNCELERİN BASTIRILMASI	Hayır	33	14,0	5,63	-	0,36
		Evet	38	15,2	5,18		

	BİLİŞSEL KAÇINMA ÖLÇEĞİ (BKÖ)	Genotip	N	Ort.	S.s.	t	p
GENOTİP	DÜŞÜNCELERİ DEĞİŞTİRME	MAOA-L	10	11,0	3,01	0,352	0,72
		MAOA-H	61	10,5	4,23		
	İMGELERİN DÜŞÜNCEYE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ	MAOA-L	10	11,2	4,51	-	0,36
		MAOA-H	61	12,6	4,57		
	OYALANMA	MAOA-L	10	15,2	7,05	0,790	0,43
		MAOA-H	61	13,7	5,20		
	TEHDİT EDİCİ UYARANLARDAN KAÇINMA	MAOA-L	10	14,1	6,15	0,418	0,67
		MAOA-H	61	13,3	5,42		
	DÜŞÜNCELERİN BASTIRILMASI	MAOA-L	10	15,7	6,16	0,654	0,51
		MAOA-H	61	14,4	5,29		

## 5. Tartışma

Literatürde sıklıkla psikolojik rahatsızlıklar ile ilişkilendirilen MAOA-uVNTR polimorfizmi hedef alınarak yapılan bu çalışmanın amaçları, bu polimorfizmlerin günümüzde birçok kişinin ciddi sorunlar yaşadığı bir psikolojik rahatsızlık olan yaygın anksiyete bozukluğu ve bir çevresel faktör olan sigara kullanımı üzerinde bir etkisi olup olmadığı ve ayrıca yaygın anksiyete bozukluğunun sigara kullanımı dış etkeninden etkilenip etkilenmediği konularını açıklığa kavuşturmadır. Moleküler genetik çalışmalar ve yaygın anksiyete bozukluğu ile ilgili ölçek puanlarının (Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 Ölçeği, Endişe ve Anksiyete Ölçeği, Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği, Bilişsel Kaçınma Ölçeği) sonuçları göz önünde bulundurularak gerçekleştirilen bu çalışma, bilindiği kadarıyla MAOA uVNTR polimorfizmi ile problemlere karşı olumsuz tutum ve bilişsel kaçınma gibi yaygın anksiyete bozukluğuna has alt bilişsel süreçlerine kadar inceleme yapılan Türkiye'deki ilk genetik çalışmadır ve bu konu ile ilgili yapılacak ilerideki çalışmalara da ışık tutacak potansiyelindedir.

Günlük hayatta birçok insan yaşadığı problemler üzerine endişe duyguları içerisinde bulunabilir. Bu duygu, geçicidir ve o probleme özeldir. Fakat anksiyete bozukluklarına sahip kişilerde endişe sık görülür, daha yoğundur ve saatlere, hatta günlere kadar yayılacak şekilde daha uzun sürer. Ne yazık ki, anksiyete bozuklukları oldukça yaygındır. Araştırmalar, dört yetişkinden birinin hayatında bir anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu ve 10 yaşından büyük bir kişinin son bir yıl içinde bir anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu göstermektedir. Anksiyete bozuklukları, insanların çalışmasını, günlük görevleri yönetmesini ve başkalarıyla iyi ilişki kurmasını zorlaştırabilir ve çoğu zaman mali sıkıntıya ve derin kişisel acılara neden olabilir (37).

Anksiyete bozuklukları serotonerjik sistem ile de alakalıdır ve bu nedenle tedavisinde serotonerjik sistemde görev alan MAO inhibitörleri sıklıkla kullanılmaktadır. Monoamin Oksidaz inhibitörlerinin anksiyete bozuklukları üzerindeki bu kayda değer etkisi, MAO'yu anksiyete bozuklukları ile ilgili yapılan genetik çalışmalar için bir aday gen kılımlıdır.

Çoğu çalışmanın verilerine göre anksiyete bozuklukları, yüksek MAOA enzim aktivitesine neden olan genotip (MAOA-H) ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bir tanesi 2013 yılında 569 adet Çinli lise öğrencisi örnekleme ile Liu ve çalışma arkadaşları tarafından, matematik test kaygısı üzerine yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonunda, öğrencilere verilen test kaygısı ile ilgili bir ölçeğin puanları da göz önünde bulundurulduğunda 4 tekrarlı alelin (Yani MAOA-H) test anksiyetesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (32). Voltas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da toplamda 228 adet ergen ile çalışılmış ve MAOA-H genotipli kızlarda daha yüksek anksiyete puanı, MAOA-L genotipine sahip erkeklerde ise daha yüksek sosyal fobi puanı gözlemlenmiştir. Yine Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da MAOA-L genotipine sahip kadınlarda daha yüksek mutluluk oranı saptanmıştır (9). MAOA-H genotipinin yarattığı yüksek MAOA enzim aktivitesinin, daha fazla serotoninin parçalanmasına ve ortamdaki serotonin seviyesinin düşmesine neden olması nedeniyle bu genotipin; anksiyete, depresyon gibi düşük duygu durumuna sebebiyet veren davranışlar ile ilişkili olması bir açıdan anlam teşkil eder. Çünkü serotonin tarafından modüle edilen davranışsal ve nöropsikolojik süreçler arasında ruh hali, algı, ödül, öfke, saldırganlık, iştah, bellek, cinsellik ve dikkat vardır ve serotonerjik sistemin düzensizliği birçok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğun patogenezine etki eder (65). Monoamin hipotezine göre, 3

biyojenik aminin (Serotonin, norepinefrin ve dopamin) eksikliğinin veya fonksiyonlarının azalmasının depresyon ve anksiyete gibi düşük ruh hali ile ilgili rahatsızlıkları tetiklediği ileri sürülmektedir (28). Dünya üzerinde anksiyete ve MAOA-H arasındaki etkileşimi anlamlı kılan her ne kadar daha fazla çalışma olsa da, anksiyete ve depresyon gibi düşük duyu durumlarına sebebiyet veren psikolojik rahatsızlıklar ile MAOA-L genotipi arasında bağlantı kurulan (66) veya hiç bir ilişki tespit edilemeyen (67) araştırmalar da mevcuttur. 29 adet kadın, 42 adet erkek olmak üzere toplamda 71 kişiye uygulanan dört adet yaygın anksiyete bozukluğuna özel ölçek ve yanak içi sürüntü örnekleri ile gerçekleştirilen bu çalışmada ise, ölçeklerden biri olan Endişe ve Anksiyete Ölçeği'ndeki "Yaygın Anksiyete Bozukluğu" puanlaması MAOA-H genotipi ile istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Ulaşılan bu sonuç, MAOA ve anksiyete rahatsızlığı ile ilgili dünya üzerinde yapılan birçok çalışma ile doğru orantılıdır.

MAOA-H genotipinin tersi olarak, düşük MAOA enzim aktivitesine sebep olan MAOA-L genotipi de özellikle erkeklerde genel olarak öfke, saldırganlık ve antisosyal kişilik bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Brunner ve arkadaşlarının bir Hollandalı aile üzerindeki yaptığı çalışma sonucunda, saldırganlık ve öfke etkileri ile tanımlanan Brunner sendromu fikri ortaya atılmış ve bunun ardından MAOA ile öfke ve saldırganlık arasındaki ilişki ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır (7, 68). Caspi'nin çalışması öfke ve saldırganlık ile MAOA-L genotipinin ilişkilendirilmesinde önemli bir yol göstericidir. Bu çalışmada, Çocukluk travması deneyimine ve MAOA-L genotipine sahip bireylerde artan anti-sosyal kişilik bozukluğu ve davranışsal bozukluklar rapor edilmiştir (13). Caspi'nin bu çalışması peşinden birçok yeni araştırmayı doğurmuştur. Çalışmaların geneli MAOA-L genotipinin öfke, saldırganlık ve erken yaşam travmaları ile ilişkisine işaret etse de

Weder gibi bilim insanlarının araştırmaları, farklı bir bakış açısı oluşturmaya yetmiştir. Weder'in çalışmasına göre genotip ne olursa olsun çocukluk travmasına sahip bireylerde yüksek öfke puanlarının olduğu, çok yüksek travmatik geçmişi olan bireylerde öfke puanları ve MAOA-L genotipi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (69).

Öfke ve saldırganlığın suça neden olabileceği düşüncesi, bireylerin sahip olduğu bu davranış şeklinin MAOA-L genotipi ile ilişkili olarak, kişileri suça teşvik edip etmeyeceği sorusunu doğurmuştur. 2010 yılında yapılan bir çalışma, MAOA-L varyantlarının çete yeliği ve silah kullanımı gibi şiddet içeren suç faaliyetlerinin çeşitli yönleriyle ilişkisini belgelemiştir (70). MAOA uVNTR polimorfizmlerinin çevresel faktörlerle birlikte suç davranışı ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada da, erkeklerde MAOA-L genotipine sahip olma ve distal strese maruz kalmanın proksimal stres ve suç davranışı arasındaki ilişkiyi güçlendirdiği bulunmuştur (52). Aynı şekilde Christ ve çalışma arkadaşlarının bir araştırmasında da özellikle erkeklerde MAOA-L genotipi ve distal stres mevcut ise bu kişilerin suç davranışı ile ilişkisinin daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (40). 49 adet şiddet içerikli suç işleyen kişi ve 40 adet şiddet içermeyen suç işleyen kişilerde yapılan bir çalışmada, şiddet içerikli suç işleyenlerde şiddet içerikli suç işlemeyenlere göre MAOA-L genotipinin daha baskın olduğu, fakat öfke ve saldırganlık ile ilgili yapılan ölçeklerle anlamlı bir sonuç elde edilemediği ve travmatik deneyimlere maruz kalanlarda bu özelliğin daha baskın olduğu bildirilmiştir (48).

Nörogelişimsel bozukluklar erken bebeklik döneminde başlayan durumlardır. Nörogelişimsel bozukluklar arasında zihinsel yetersizlik, iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu (ASD), dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu (DEHB), spesifik öğrenme bozuklukları ve tik bozukluğu gibi motor bozukluklar bulunmaktadır. Yapılan



bir çalışmaya göre nörogelişimsel bozukluklara sahip çocuklarda daha fazla suç işleme davranışı tespit edilmiştir, fakat yetişkinler ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır (71). Gözaltında tutulan suçlular ile yapılan başka bir çalışmada da suçluların yaklaşık %25'inin hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliğine sahip olduğu tahmin edilmekte, ayrıca yine farklı çalışmalarda da mahkumların %1-4'ünde otizm spektrum bozuklukları olduğu rapor edilmektedir (72, 73).

Adli araştırmaların konularından birisi de intihar vakalarıdır. Anksiyete bozuklukları ve depresyon intihara teşebbüs ve intihar davranışları üzerinde etkileri olan psikolojik rahatsızlıklardır. İngiltere'de bir hapisanede nörogelişimsel bozuklukları olan yetişkin suçlular ile yapılan bir araştırmada, nörogelişimsel bozuklukları olan mahkumların, nörogelişimsel bozuklukları olmayan mahkumlara göre intihar ve kendine zarar vermeye daha meyilli oldukları, aynı zamanda eş zamanlı olarak psikoz, anksiyete ve depresyon gibi zihinsel bozukluklar ile daha yüksek anlamlılık dereceleri gösterdikleri ortaya konulmuştur (74). Hapishanedeki psikolojik rahatsızlıkları olan mahkumlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, komorbidite gösteren anksiyete bozukluklarının bu mahkumlar üzerindeki intihar ve intihara teşebbüs davranışı ile bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, intihar girişiminde bulunan mahkumların %70'inde en az bir anksiyete bozukluğu mevcut olduğu ve özellikle panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğunun ikisinin de bu kişiler üzerinde bulunması ve yaşam boyu intihar girişimleri arasında çok güçlü ilişkiler kurulmuştur (14). Benzer bir çalışmada daha, komorbid duygu durum bozuklukları olan kişilerin tek bir anksiyete bozukluğu olan kişilere kıyasla daha çok intihar düşüncesi riski taşıdıklarının

saptanması, kişilerdeki anksiyete bozuklukları ve duygu durum bozuklukları erken tanısı ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır (15).

Tamamlanmış intiharlar ve intihar teşebbüsleri vakalarının incelenme amacı, yüksek risk gruplarında tedavi ve önleme için etkileri tanımlamayı içerir. Yapılan araştırmalarda, psikolojik rahatsızlıkları olan ve hapisanede yatan mahkumların antisosyal kişilik bozukluklarına, madde bağımlılığına ve sosyal olarak izole edilmiş aile ve arkadaş grubu geçmişlerine sahip oldukları gözlemlenmiştir (16). Çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerin de psikolojik rahatsızlıklar ve davranışlar üzerindeki etkisi önemlidir. Çünkü, genetik olarak kalıtılan veya polimorfizmlerin/mutasyonların etki ettiği psikolojik rahatsızlıklar üzerindeki ilaç tedavilerinin saptanması ve uygulanması, zanlı açısından suç davranışının, mağdur açısından da intihar vakaları ve kendine zarar verme davranışlarının önlenmesini sağlama potansiyeline sahip olabilir.

MAO inhibitörleri ile ilgili araştırılan konulardan birisi de sigara kullanımı veya bağımlılığı ile ilgili olan çalışmalardır. İkizler ile yapılmış 14 farklı çalışmanın ortak olarak değerlendirildiği bir araştırmada, nikotin bağımlılığının %56'sının genetik, %24'ünün ailesel, %29'unun çevresel faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (75). Nikotin, dopaminerjik nöronları aktive eder ve zevk-ödül hissine yol açar. Bu nedenle dopamin, noradrenalin, serotonin ve histamin gibi biyolojik aminlerin depresyonundan sorumlu olan MAOA geni önemli bir aday gendir ve sigara kullanımı veya bağımlılığı ile ilişkili çalışmalara konu edilmektedir (11). Sadece erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, 3 tekrarlı alel gösteren bireylerin 4 tekrarlı alel gösteren bireylere göre daha fazla sigara kullanma riskine sahip oldukları bildirilmiştir (10). Yine bir çalışmada daha benzer şekilde, MAOA-L polimorfizmlerinin Japon kadınları arasında sigara içme alışkanlığı ve

nikotin bağımlılığı ve erkekler arasında sigara içme başlama yaşı ile anlamlı ilişkilerini gösterilmiştir (76). Her ne kadar sigara kullanımı ve düşük MAOA enzim aktivitesine neden olan genotip yani MAOA-L arasındaki ilişki üzerine raporlar var olsa da MAOA-H ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu işaret eden çalışmalar da mevcuttur (77). Öte yandan Caroline ve çalışma arkadaşları tarafından genotip ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki kurulamayacağını belirten bir çalışma da yapılmıştır. Bu çalışma, sigara içme unsurlarını (Sigara kullanımı, tüketimi, sigara kullanmaya başlama ve nikotin bağımlılığı) MAOA polimorfizmleri açısından incelemesi bakımından önem arz eder (11). MAOA polimorfizmleri ve yaygın anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçlayan bu çalışmada ise, sigara kullanımı bir çevresel faktör olarak anksiyete rahatsızlığına veya MAOA polimorfizminin varlığına etkisi olabileceği hipotezine dayanarak anksiyete ile ilgili ölçeklerin yanında çalışmaya dahil edilmiştir. Fakat Caroline ve çalışma arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde sigara kullanımı ve MAOA polimorfizmleri arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Suç işlemiş insanların oluşturduğu örneklem gruplarının madde kötüye kullanımı, bulaşıcı hastalıklar ile tıbbi ve psikiyatrik sorunlardan orantısız olarak etkilendiği bilinmektedir. Bu gruplara odaklanan araştırmalar önemlidir, çünkü mahkumun sigara içmeyi azaltması veya sigara bırakma programları sunmak cezaevi sağlığı politikalarında değişikliklere yol açabilir. Psikolojik rahatsızlıkların kişileri sigara kullanımına itmesi durumunun kabulü yıllarca süregelen araştırmaların bir sonucudur. Bir hapishanede yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, hafif ve orta anksiyete düzeyine sahip mahkumların bir günde içilen sigara sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Jorm ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da tütün kullanıcılarının sigara kullanmayanlara göre daha

yüksek anksiyete belirtileri yaşama olasılıklarının bulunduğu üzerinde hemfikirdir (18). Fakat yapılan her çalışma, tüm anksiyete bozuklukları ile sigara kullanımı arasında bir ilişki kurmamıştır. Degenhardt ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da sigara kullanmanın spesifik olarak panik bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve daha genel olarak diğer anksiyete bozuklukları ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (19).

Sigara, içerdiği nikotin nedeniyle kullanıldığında sakinleştirici ve iyileştirici bir etki yaratır. Stres koşulları altında yaşayan kişilerdeki yüksek tütün kullanma oranı da bu nedenle çalışma konusu olmuştur (80). Suç seviyesi yüksek olarak bildirilen mahallelerde yaşayan kişiler üzerinde yapılan birçok çalışma, bu mahallelerde yaşayan insanların suç oranı düşük mahallelerde yaşayan insanlara göre daha yüksek sigara kullanma prevalansı gösterdiklerini belirtmiştir (81).

Depresyon, anksiyete bozuklukları ve sigara kullanımı erken ölüm riskini taşıyan durumlardır. Stres faktörlerinin etki ettiği psikolojik rahatsızlıklar ve sigara kullanma davranışının önlenmesi adına yapılan çalışmalar, hem suçlular hem mağdurlar açısından önem taşımaktadır. Anksiyete bozuklukları ve depresyona sahip mahkumlara yardımcı olmak amacıyla yapılan ilaç tedavileri, hapisanelerdeki sigarayı bırakma oranını artırabilir. Ayrıca sigara içme nedeniyle hastalık ve erken ölümlerin önlenmesini kolaylaştırabilir (17). Çevresel faktörlerin yanında yapılan genetik faktörler ile ilgili çalışmalar, bu tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir, suçlu ve mağdur açısından olayların seyrini değiştirebilir.

Tarafımızca gerçekleştirilen bu çalışmada, toplamda 100 kişiden oluşan (56 kadın, 42 erkek) örneklem grubunda görülen alel varyantları 3 tekrarlı olan 1 aleli (%10), 4 tekrarlı olan 3 aleli (%61), 3 ve 4 tekrarlı olan 1-3 aleli (%27), 4 ve 5 tekrarlı olan 3-4

aleli (%1) ve 3 ve 5 tekrarlı olan 1-4 alelidir (%1). 3,5 tekrara sahip 2 aleline diğer çalışmalarla da benzer şekilde hiç rastlanmamıştır. X kromozomu inaktivasyonunun bir sonucu olan heterozigot bireylerde düşük veya yüksek MAOA enzim aktivitesi durumu ile ilgili bir yorum yapılamayacağı için, 29 adet heterozigot birey çalışma dışı edilmiş ve istatistiksel analizler 71 kişi üzerinden değerlendirilmiştir. 71 kişilik örneklemin 61 adedi 3 alel varyantını gösterirken, 10'u 1 aleline sahip idi. Bu çalışmada, sigara kullanımı bir çevresel etken olarak seçilmiş ve sigara kullanımının genotip ile ilişkisinin yanında ölçek puanları ile ilişkisi de incelenmiştir. İstatistiksel verilerin sonuçlarına göre, birbirinden farklı 4 adet yaygın anksiyete bozukluğu ile ilgili ölçeklerden biri olan Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ) ve MAOA-H genotipi ile anlamlı düzeyde bir ilişki kurulmuş ( $X^2=3,953$ ;  $p<0,05$ ), ancak YAB-7, POTÖ ve BKÖ ölçeklerinde anlamlılığa ulaşamamıştır. Düşünceleri değiştirme, imgelerin düşünceye dönüştürülmesi, oyalanma, tehdit edici uyaranlardan kaçınma ve düşüncelerin bastırılması olmak üzere toplamda 5 adet alt parametreye sahip BKÖ ölçeğinin istatistiksel veri sonuçlarına göre, oyalanma ve düşüncelerin bastırılması alt parametrelerinin cinsiyet değişkeni ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu ( $t=2,521$ ;  $p<0,05$ ), ( $t=2,497$ ;  $p<0,05$ ); ayrıca imgelerin düşünceye dönüştürülmesi alt parametresinin de sigara kullanımı değişkeni ile anlamlılık sağladığı görülmüştür ( $t=-2,252$ ;  $p<0,05$ ). Ölçeklerden bağımsız olarak cinsiyet ve sigara kullanımının genotipler ile ilişkisine bakıldığında da yine anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır.

Bu çalışma, Endişe ve Anksiyete Ölçeği puanları ve MAOA-H genotipleri ile anlamlı bir ilişki kurulması bakımından literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur ve bilgileri destekleyici niteliktedir. Yaygın anksiyete bozukluğu ile ilgili kullanılmış olan 4

ölçeğin her birinde benzer sonuçlar elde edilememesi birkaç sebebe bağlı olabilir. Bunlardan birincisi ve en önemlisi az katılımcıya sahip bir örneklem grubu olmasıdır. 71 kişilik örneklem grubunda yalnızca 10 katılımcının düşük MAOA enzim aktivitesine sebep olan varyantlara (MAOA-L) sahip olması istatistiksel analizlerde tüm ölçeklerde anlamlılığı yakalamak konusunda tutarsızlıklara sebep olmuş olabilir. Ayrıca MAOA X kromozomu inaktivasyonun sebep olduğu heterozigot bireyler üzerine herhangi bir tanı konulamaması meselesi de örneklem grubunun daraltılmasına neden olmuştur. Bunun yanında, çalışmada hedef alınan değişkenin yaygın anksiyete bozukluğu gibi bir psikolojik rahatsızlık olması sebebi ile, bir psikiyatrist ile birlikte çalışılması örneklem grubunda dengeyi kurmada kolaylık sağlayabilirdi. Örneklem grubunun yetersizliğinin yanında, bir kişilik özelliğine veya psikolojik rahatsızlığa yalnızca bir genin etki etmemesi ve gen-çevre etkileşimleri konuları da göz ardı edilmemelidir. Bu tip hastalıklarda orta etkili birçok genin ortak etkisi olması ve hiçbir genin bir psikolojik rahatsızlığın ortaya çıkışında tek başına etkisi olmaması sebebi ile çalışmalar arasında tutarsızlıklar olması olağandır.

## 6. Sonuç

Yaygın anksiyete bozukluğu ve sigara kullanımının MAOA-uVNTR polimorfizmleri ile, ayrıca bir çevresel etken olarak ele alındığında ise sigara kullanımının yaygın anksiyete bozukluğu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefleyen bu çalışmanın sonucunda, Endişe ve Anksiyete Ölçeği'ne göre yaygın anksiyete bozukluğu ve MAOA-H genotipi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu çalışma, yaygın anksiyete bozuklukları ve MAOA-uVNTR polimorfizmleri ile ilgili Türkiye'de yapılan ilk çalışma olup, genetik faktörlerin de psikolojik rahatsızlıklar üzerinde etkisi olabileceğini göstermektedir.

Anksiyete bozuklukları, depresyon ve sigara kullanımı erken ölüm sonuçlarına sebep olan durumlardır. Çevresel faktörlerin dışında, psikolojik rahatsızlıklar üzerinde etkisi olan kalıtım veya mutasyon ve polimorfizmlerin araştırılması, oluşturulacak tedavi süreçlerini takiben mağdur açısından bakıldığında intihar girişimlerinin önlenmesine, suçlu açısından incelendiğinde ise suç davranışının önlenmesine katkı sağlayabilir. Suç ile ilişkilendirilen MAOA-uVNTR gibi gen polimorfizmlerinin yalnızca suçlular açısından değil mağdurlar açısından da araştırılması, genetik açıdan çözüme kavuşamayan birçok adli psikoloji ile ilgili sorunun cevabına ulaşılmasını sağlayabilir. Cezaevlerinin ve kliniklerin adli hastalar üzerinde uyguladığı tedavi süreçleri ve sigara bırakmaya dair yönlendirmeler, yine suç önleme ve mağdur psikolojisi ve sağlığı açısından etki sağlayabilir. Daha geniş örneklerle, gen-çevre ve gen-gen etkileşimlerinin de göz önünde bulundurulması suretiyle kapsamlı çalışmaların yapılması sonucu daha net verilerin elde edilebileceği olasılığı mevcut olan bu konu, psikolojik rahatsızlıkların kökeni ve bunların günlük hayat ile yaşam kalitesi üzerindeki etkisi

sebebiyle önemlidir ve aydınlatılması gerekmektedir. Birbiri ardından gelen birçok moleküler genetik çalışma, bir sonraki çalışmalar ve araştırmalar için yol gösterici olacaktır.





## 7. Kaynaklar

1. Arısoy, Ö. (2004). Psikiyatrik Genetik. *Düşünen Adam*, 17(2):109-125.
2. Nishioka, S. A., Perin, E. A., Sampaio, A. S., Cordeiro, Q., Cappi, C., Mastroso, R. S., Morais, I. A., de Souza Reis, V. N., do Rosario, M. C. & Hounie, A. G. (2011). The Role of the VNTR Functional Polymorphism of the Promoter Region of the MAOA Gene on Psychiatric Disorders. *Archives of Clinical Psychiatry*, 38(1):34-42. doi: 10.1590/S0101-60832011000100008
3. Nagatsu, T. (2004). Progress in Monoamine Oxidase (MAO) Research in Relation to Genetic Engineering. *NeuroToxicology*, 25(1-2), 11-20. doi: 10.1016/S0161-813X(03)00085-8
4. Huang, Y. Cate, S. Battistuzzi, C., Oquendo, M., Brent, D., Mann, J. (2004). An Association Between a Functional Polymorphism in The Monoamine Oxidase A Gene Promoter, Impulsive Traits and Early Abuse Experiences. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1498-1505. doi: 10.1038/sj.npp.130045
5. Genetics Home Reference. (2017). MAOA Gene. Alman url: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MAOA>
6. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. (1998). A Functional Polymorphism in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter. *Hum Genet.*, 103(3):273-9. doi: 10.1007/s004390050816
7. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort, P., Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, Kuiper MA, Ropers HH & van Oost BA. (1993). X-linked Borderline Mental Retardation with Prominent Behavioral Disturbance: Phenotype, Genetic Localization, And Evidence for Disturbed Monoamine Metabolism. *Am J Hum Genet.*, 52(6), 1032–1039.

8. Locke, A. B., Kirst, N. & Shultz, C. G. (2015). Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *American Family Physician*, 91(9):617-24.
9. Voltas, N., Aparicio, E., Arija, V. & Canals, J. (2015). Association Study of Monoamine Oxidase-A Gene Promoter Polymorphism (MAOA-uVNTR) with Self-Reported Anxiety and Other Psychopathological Symptoms in a Community Sample of Early Adolescents. *J Anxiety Disord.*, 31:65-72. doi: 10.1016/j.janxdis.2015.02.004
10. Jin, Y., Chen, D. Hu, Y., Guo, S., Sun, H., Lu, A., Zhang, X. & Li, L. (2006). Association Between Monoamine Oxidase Gene Polymorphisms and Smoking Behaviour in Chinese Males. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 557-564. doi: 10.1017/S1461145705006218
11. Mota, C. L., Nogueira, S. M., Barata-Silva, C., Pavesi, T. & Moreira, J. C. (2017). The MAOA VNTR Polymorphism and Smoking Behavior in Brazilian Males. *Biomedical Genetics and Genomics*, 2(2): 1-5. doi: 10.15761/BGG.1000135
12. Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1(1), 293–319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
13. Caspi, A. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, 297(5582), 851–854. doi:10.1126/science.1072290
14. Nepon, J., Belik, S.-L., Bolton, J., & Sareen, J. (2010). The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depression and Anxiety*, 27(9), 791–798. doi:10.1002/da.20674

15. Sareen, J., Cox, B. J., Afifi, T. O., de Graaf, R., Asmundson, G. J. G., ten Have, M., & Stein, M. B. (2005). Anxiety Disorders and Risk for Suicidal Ideation and Suicide Attempts. *Archives of General Psychiatry*, 62(11), 1249. doi:10.1001/archpsyc.62.11.1249
16. Johnson, C., Smith, J., Crowe, C., & Donovan, M. (1993). Suicide among Forensic Psychiatric Patients. *Medicine, Science and the Law*, 33(2), 137–143. doi:10.1177/002580249303300209
17. Lekka, N. P., Lee, K.-H., Argyriou, A. A., Beratis, S., & Parks, R. W. (2007). Association of cigarette smoking and depressive symptoms in a forensic population. *Depression and Anxiety*, 24(5), 325–330. doi:10.1002/da.20235
18. Jorm AF, Rodgers B, Jacomb PA, Christensen H, Henderson S, Korten AE. 1999. Smoking and mental health: Results from a community survey. *Med J Aust* 170:74–77.
19. Degenhardt L, Hall W. 2001. The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: Results from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Nicotine Tob Res* 3:225–234.
20. Yeşilada, A., Gökhan, N. (1995). Monoamin Oksidaz İnhibitörlerinde Yeni Gelişmeler. *Bilimsel Taramalar*, 157-172.
21. Schnaitman, C. (1968). Enzymatic Properties of the Inner and Outer Membranes of Rat Liver Mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, 38(1), 158–175. doi:10.1083/jcb.38.1.158
22. Johnston, J. P. (1968). Some Observations Upon a New İnhibitor of Monoamine Oxidase in Brain Tissue. *Biochemical Pharmacology*, 17(7), 1285–1297. doi: 10.1016/0006-2952(68)90066-x

23. Ramos, A., Morina, J., Torres, F. & Rubio, M. (2019). Emotional Stability is Associated with the MAOA Promoter uVNTR Polymorphism in Women. *Brain And Behaviour*, doi: 10.1002/brb3.1376
24. Jahung JW, Houpt TA, Wessel TC, Chen K, Shih JC. (1997). Localization of Monoamine Oxidase A and B mRNA in the Rat Brain by in situ Hybridization. *25: 30-36*
25. Bond, P. A., & Cundall, R. L. (1977). Properties of Monoamine Oxidase (MAO) in Human Blood Platelets, Plasma, Lymphocytes and Granulocytes. *Clinica Chimica Acta*, 80(2), 317–326. doi:10.1016/0009-8981(77)90039-0
26. Nordquist, N. & Oreland, L. (2010). Serotonin, Genetic Variability, Behaviour, and Psychiatric Disorders-A Review. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 115:1, 2-10. DOI: 10.3109/03009730903573246
27. Ming, Q., Zhang, Y., Yi, J., Wang, X., Zhu, X., & Yao, S. (2015). Serotonin Transporter Gene Polymorphism (5-HTTLPR) L Allele Interacts with Stress to Increase Anxiety Symptoms in Chinese Adolescents: A Multiwave Longitudinal Study. *BMC Psychiatry*, 15(1). doi: 10.1186/s12888-015-0639-y
28. Tamam, L. & Zeren, T. (2002). Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri*. 4:11-18.
29. Kobiella, A., Reimold, M., Ulshofer, D., Ikonomidou, V., Vollmert, C., Vollstadt-Klein, S., Rietschen, M., Reischl, G., Heinz, A. & Smolka, M. (2011). How The Serotonin Transporter 5-HTTLPR Polymorphism Influences Amygdala Function: The Roles Of In Vivo Serotonin Transporter Expression and Amygdala Structure. *Transl Psychiatry*. doi: 10.1038/tp.2011.29

30. Shiroma, P., Geda, Y. & Mrazek, D. (2010). Pharmacogenomic Implications of Variants of Monoaminergic-Related Genes in Geriatric Psychiatry. *Future Science Group*, 11(9), 1305–1330. doi: 10.2217/pgs.10.118
31. Buckholtz, J. & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the Neurogenetic Architecture of Human Aggression. *Trends Neurosci.*, 31(3):120-9. doi: 10.1016/j.tins.2007.12.006.
32. Liu, Y. & Lu, Z. (2013). The Relationship Between MAOA Gene Polymorphism and Test Anxiety. *Twin Research And Human Genetics*, 1103–1106. doi: 10.1017/thg.2013.71
33. Reif, A., Weber, H., Domschke, K., Klauke, B., Baumann, C., ...Deckert, J. (2012). Meta-Analysis Argues for a Female-Specific Role Of MAOA-uVNTR in Panic Disorder in Four European Populations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(7), 786–793. doi:10.1002/ajmg.b.32085
34. Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2016). Novel Developments in Genetic and Epigenetic Mechanisms of Anxiety. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(1), 32–38. doi:10.1097/ycp.0000000000000219
35. Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2017). Genetics of Generalized Anxiety Disorder and Related Traits. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, 19(2), 159–168.
36. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision), Washington, DC: Author.
37. Rector, N. A., Bourdeau, D., Kitchen, K. & Massiah, L. J. (2005). Anxiety Disorders: an Information Guide: A Guide for People With Anxiety and Their Families. *Centre for Addiction and Mental Health*.

38. Akyay, A. (2016). EndiŖe ve Anksiyete Ölçeği, Problemlere KarŖı Olumsuz Tutum Ölçeği ve BiliŖsel Kaçınma Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması, Geçerliliği ve Güvenilirliği. Üsküdar Üniversitesi/Sosyal Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
39. Miura, H., Naoi, M., Nakahara, D., Ohta, T., & Nagatsu, T. (1996). Effects of Moclobemide on Forced-swimming Stress and Brain Monoamine Levels in Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(2), 469–475. doi:10.1016/0091-3057(95)02019-5
40. Christ, C. C., Schwartz, J. A., Stoltenberg, S. F., Brauer, J. R., & Savolainen, J. (2018). The Effect of MAOA and Stress Sensitivity on Crime and Delinquency: A Replication Study. *Journal of Contemporary Criminal Justice*, 34(3), 336–353. doi:10.1177/1043986218770001
41. Karakölah, K., Ŗengöl, C. & Ŗengöl, C. B. (2014). Sigara Bağımlılığının Genetiği. *Psikiyatride Güncel YaklaŖımlar*, 6(3):284-293. doi: 10.5455/cap.20140116011913
42. McKinney, E., Walton, R., Yudkin, P., Fuller, A., Haldar, N., Mant, D., ... Marshall, S. (2000). Association Between Polymorphisms in Dopamine Metabolic Enzymes and Tobacco Consumption in Smokers. *Pharmacogenetics*, 10(6), 483–491. doi:10.1097/00008571-200008000-00001
43. Heath AC, Madden PA, Slutske WS, Martin NG (1995). Personality and the Inheritance of Smoking Behavior: A Genetic Perspective. *Behavior Genetics*, 25, 103–117. doi: 10.1007/bf02196921
44. Gilbert, D. G., & Gilbert, B. O. (1995). Personality, Psychopathology, and Nicotine Response as Mediators of the Genetics of Smoking. *Behavior Genetics*, 25(2), 133–147. doi:10.1007/bf02196923

45. Paavola, M., Vartiainen, E., & Haukkala, A. (2004). Smoking, Alcohol Use, and Physical Activity: A 13-year Longitudinal Study Ranging from Adolescence into Adulthood. *Journal of Adolescent Health, 35*(3), 238–244. doi: 10.1016/j.jadohealth.2003.12.004
46. Kawakami, N., Takatsuka, N., Shimizu, H., & Takai, A. (1998). Life-time Prevalence and Risk Factors of Tobacco/Nicotine Dependence in Male Ever-smokers in Japan. *Addiction, 93*(7), 1023–1032. doi:10.1046/j.1360-0443.1998.93710237.x
47. Breslau, N., Fenn, N., & Peterson, E. L. (1993). Early Smoking Initiation and Nicotine Dependence in a Cohort of Young Adults. *Drug and Alcohol Dependence, 33*(2), 129–137. doi:10.1016/0376-8716(93)90054-t
48. Stetler, D. A., Davis, C., Leavitt, K., Schriger, I., Benson, K., Bhakta, S., ... Bortolato, M. (2014). Association of Low-activity MAOA Allelic Variants with Violent Crime in Incarcerated Offenders. *Journal of Psychiatric Research, 58*, 69–75. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.006
49. Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., ... et, al. (1995). Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin And Norepinephrine in Mice Lacking MAOA. *Science, 268*(5218), 1763–1766. doi: 10.1126/science.7792602
50. Bortolato, M., Chen, K., Godar, S. C., Chen, G., Wu, W., Rebrin, I., ... Shih, J. C. (2011). Social Deficits and Perseverative Behaviors, But Not Overt Aggression, in MAO-A Hypomorphic Mice. *Neuropsychopharmacology, 36*(13), 2674–2688. doi: 10.1038/npp.2011.157

51. Bortolato, M., Godar, S. C., Melis, M., Soggiu, A., Roncada, P., Casu, A., ... Shih, J. C. (2012). NMDARs Mediate the Role of Monoamine Oxidase A in Pathological Aggression. *Journal of Neuroscience*, 32(25), 8574–8582. doi:10.1523/jneurosci.0225-12.2012
52. Wells, J., Armstrong, T., Boisvert, D., Lewis, R., Gangitano, D., & Hughes-Stamm, S. (2017). Stress, Genes, and Generalizability Across Gender: Effects of MAOA and Stress Sensitivity on Crime and Delinquency. *Criminology*, 55(3), 548–574. doi:10.1111/1745-9125.12147
53. Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, Childhood Maltreatment, and Antisocial Behavior: Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, 75(1), 9–17. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.004
54. Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., Carola, V., Proietti, L., Sokolowska, E., Siracusano, A., ... Troisi, A. (2007). Early Trauma and Increased Risk for Physical Aggression During Adulthood: The Moderating Role of MAOA Genotype. *PLoS ONE*, 2(5), e486. doi: 10.1371/journal.pone.0000486
55. BD Diagnostic Systems. (2003). BD Phosphate Buffered Saline (pH 7.2) BD Saline Solution (0.9%). Alinan url: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=9351>
56. Tolosa, J. M., Schjenken, J. E., Civiti, T. D., Clifton, V. L., & Smith, R. (2007). Column-based Method to Simultaneously Extract DNA, RNA, and Proteins From The Same Sample. *BioTechniques*, 43(6), 799–804. doi:10.2144/000112594
57. <http://www.allsheng.com/Products/Nano400.html>
58. Thermo Fisher Scientific. 260/280 and 260/230 Ratios. Alinan url: <https://www.nhm.ac.uk/content/dam/nhmwww/our-science/dpts-facilities-staff/Coreresearchlabs/nanodrop.pdf>



59. Thermo Fisher Scientific. (2012). Blank Measurements. Alınan url: [http://www.mgp.cz/files/nanodrop/manualy/mereni\\_blanku.pdf](http://www.mgp.cz/files/nanodrop/manualy/mereni_blanku.pdf)
60. Kahya, S., Büyükcangaz, E. & Carlı, K. T. (2013). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Optimizasyonu. Uludağ Üniversitesi/Veterinerlik Fakültesi, Bursa.
61. <http://www.bio-helix.com/products/52>
62. <https://www.bio-rad.com/en-cn/product/t100-thermal-cycler?ID=LGTWGIE8Z>
63. Somma, M. & Querci, M. (2006). Agarose Gel Electrophoresis (Session 5). *The Analysis of Food Samples for The Presence of Genetically Modified Organisms*. (M. Querci, M. Jermini & G. Van den Eede, Ed.). European Commission Dg-JRC.
64. <http://www.vilber.de/en/products/fluorescence/fusion-fx7-spectra/>
65. Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355–366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802
66. Brummett, B. H., Krystal, A. D., Siegler, I. C., Kuhn, C., Surwit, R. S., Züchner, S., ... Williams, R. B. (2007). Associations of a Regulatory Polymorphism of Monoamine Oxidase-A Gene Promoter (MAOA-uVNTR) With Symptoms of Depression and Sleep Quality. *Psychosomatic Medicine*, 69(5), 396–401. doi:10.1097/psy.0b013e31806d040b
67. Jurczak, A., Szkup, M., Grzywacz, A., Safranow, K., & Grochans, E. (2016). The Analysis of Anxiety And Mood in Healthy Late-reproductive-stage Women with Regard to Hormonal and Genetic Factors. *Archives of Women's Mental Health*, 19(6), 1141–1148. doi: 10.1007/s00737-016-0667-8
68. Brunner, H., Nelen, M., Breakefield, X., Ropers, H., & van Oost, B. (1993). Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for

Monoamine Oxidase A. *Science*, 262(5133), 578–580.  
doi:10.1126/science.8211186

69. Weder, N., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Massey, J., Krystal, J. H., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2009). MAOA Genotype, Maltreatment, and Aggressive Behavior: The Changing Impact of Genotype at Varying Levels of Trauma. *Biological Psychiatry*, 65(5), 417–424. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.09.013
70. Beaver, K. M., DeLisi, M., Vaughn, M. G., & Barnes, J. C. (2010). Monoamine Oxidase a Genotype is Associated with Gang Membership and Weapon Use. *Comprehensive Psychiatry*, 51(2), 130–134. doi: 10.1016/j.comppsy.2009.03.010
71. Chaplin, E., McCarthy, J., Underwood, L., Forrester, A., Hayward, H., Sabet, J., ... Murphy, D. (2017). Characteristics of Prisoners with Intellectual Disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61(12), 1185–1195. doi: 10.1111/jir.12441
72. Fazio, R. L., Pietz, C. A., & Denney, R. L. (2012). An Estimate of The Prevalence of Autism-Spectrum Disorders in An Incarcerated Population. *Journal of Forensic Psychology*, 4, 69–80.
73. Robinson, L., Spencer, M. D., Thomson, L. D. G., Stanfield, A. C., Owens, D. G. C., Hall, J., & Johnstone, E. C. (2012). Evaluation of a Screening Instrument for Autism Spectrum Disorders in Prisoners. *PLoS ONE*, 7(5), e36078. doi: 10.1371/journal.pone.0036078
74. McCarthy, J., Chaplin, E., Forrester, A., Underwood, L., Hayward, H., Sabet, J., ... Murphy, D. (2019). Prisoners With Neurodevelopmental Difficulties:

- Vulnerabilities For Mental Illness And Self-Harm. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 29(5-6), 308–320. doi:10.1002/cbm.2132
75. Sullivan, P., & Kendler, K. (1999). The Genetic Epidemiology of Smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 1(1), 51–57. doi:10.1080/14622299050011811
76. Ito, H., Hamajima, N., Matsuo, K., Okuma, K., Sato, S., Ueda, R., & Tajima, K. (2003). Monoamine Oxidase Polymorphisms and Smoking Behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics*, 13(2), 73–79. doi:10.1097/00008571-200302000-00003
77. Wiesbeck, G. A., Wodarz, N., Weijers, H.-G., Dürsteler-MacFarland, K. M., Wurst, F.-M., Walter, M., & Boening, J. (2006). A Functional Polymorphism in the Promoter Region of the Monoamine Oxidase A Gene is Associated with the Cigarette Smoking Quantity in Alcohol-Dependent Heavy Smokers. *Neuropsychobiology*, 53(4), 181–185. doi:10.1159/000093782
78. Thibodeau, M. A., Welch, P. G., Sareen, J., & Asmundson, G. J. G. (2013). Anxiety Disorders Are Independently Associated With Suicide Ideation And Attempts: Propensity Score Matching In Two Epidemiological Samples. *Depression and Anxiety*, 30(10), 947–954. doi:10.1002/da.22203
79. Cinciripini PM, Wetter DW, Fouladi JA et al (2003) The effects of depressed mood on smoking cessation: mediation by postcessation self-efficacy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71 (2) 292–301.
80. Dickens, G., Stubbs, J., Popham, R., & Haw, C. (2005). Smoking in a forensic psychiatric service: a survey of inpatients' views. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 12(6), 672–678. doi:10.1111/j.1365-2850.2005.00892.x
81. Andrews, J. O., Mueller, M., Newman, S. D., Magwood, G., Ahluwalia, J. S., White, K., & Tinggen, M. S. (2014). The Association of Individual and

Neighborhood Social Cohesion, Stressors, and Crime on Smoking Status Among African-American Women in Southeastern US Subsidized Housing Neighborhoods. *Journal of Urban Health*, 91(6), 1158–1174. doi:10.1007/s11524-014-9911-6



## Ekler

### EK-1

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI: MAOA Bölgesi Polimorfizmlerinin Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Sigara Kullanma Davranışı ile İlişkisi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı istenmeyecektir. Araştırmada yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI: Anksiyete, çeşitli konulara karşı aşırı ve kontrol edilemez bir kaygı olarak deneyim edilen bir rahatsızlık olarak tanımlanır. Kişisel özelliklerdeki bireysel farklılıklar, keşfedilen nörotransmitter yolları üzerinde fonksiyonel etkileri ile birlikte aday genlerdeki, yani spesifik nörotransmitterlerdeki bireysel farklılıklar ile ilişkilidir. Monoamin oksidaz (MAO), nörotransmitterlerden serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi çeşitli aminlerin bozulmasını katalizleyen bir dış

zar mitokondriyal enzimidir. MAO izoenzimlerinden birisi olan MAOA'nın kodlama bölgesinin yaklaşık 1.2 kb yukarısında, MAOA-uVNTR polimorfizmi olarak adlandırılan 30 bç'lik bir dizi yer alır. Bu polimorfizmin yaygın anksiyete bozukluğu, depresyon ve anti sosyal kişilik bozukluğu gibi psikolojik rahatsızlıklar üzerindeki etkisi yapılan birçok çalışma tarafından onaylanmıştır.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ile ilgili ölçek değerlendirmelerinin ardından, yüksek YAB puanının genotip ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini, aynı zamanda literatürde belirtilen sigara kullanma davranışına da olası genotip etkisini ve yüksek anksiyete puanına sahip kişilerin sigara kullanımı ile bağlantısının olup olmadığını gözlemlemek amacıyla bu çalışma gerçekleştirilecektir. Bu çalışma, Türkiye popülasyonunda gerçekleştirileceği için bir ilktir ve davranış genetiği konularını da kapsamı nedeniyle adli bilimler ile de yakından ilişkilidir.

#### ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına bağlıdır. 6698 sayılı kanununun 11. Maddesi uyarınca öğrenme, bilgi talep etme, düzeltilmesini talep etme ve verileri yok etme hakkınız bulunmaktadır. Araştırmaya katıldığınızda, araştırmanın herhangi bir aşamasında bir gerekçe göstermeksizin ayrılabilirsiniz. Bunun için herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmanız söz konusu değildir. Ayrıca, araştırmacı tarafından da gerek görüldüğünde katılımcının araştırma dışı bırakılacağı bildirilebilir.

Araştırmacı; kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda,

kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Araştırmanın sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yararı bulunmamaktadır.

Araştırma konusu ile ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz ya da yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verilmektedir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde size doldurmanız gereken bir kişisel bilgi formu verilecektir. Geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış 4 adet Yaygın Anksiyete Bozukluğu ile alakalı ölçekler, cevaplamanız üzere size verilecektir. Çalışma sürecinde kullanılacak olan size ait örneğin temin edilmesi, pamuklu svap yardımıyla ağız içinizden sürüntü alınması şeklinde gerçekleştirilecektir. Bu örnekler, prosedürlere uygun işlemlerden geçirildikten sonra belirlenen gen bölgesinin uzun ya da kısa olması durumuna bakılarak; bölgenin Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve sigara kullanımı ile ilişkili olup olmadığına bakılacaktır.

## ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Türkiye’de ilk kez yapılacak olan bu çalışma ile bilimin gelişmesine katkıda bulunabilirsiniz.

## KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

İsim, soy isim veya şahsınızı deşifre edebilecek hiçbir bilgi kullanılmayacak ve açıklanmayacaktır. Örnekleriniz yalnızca bu çalışma için kullanılacak ve başka çalışmalar için kullanıma sunulmadan verileriniz ile birlikte tarafımızca usulüne uygun bir şekilde imha edilecektir.

## SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Kübra KAZANCI (Yüksek Lisans Öğrencisi)

Mail adresi: [kubrakazanci@outlook.com](mailto:kubrakazanci@outlook.com)

## Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.



<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		
<i>Vasi (var ise ) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		
<i>Araştırmacı<sup>2</sup> Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

**EK-2**

<b>DEMOGRAFİK BİLGİLER</b>
<b>Yaşınız:</b>
<b>Cinsiyetiniz: Kadın() Erkek()</b>
<b>Medeni durumunuz: Hiç evlenmemiş() Evli() Boşanmış/Dul()</b>
<b>Eğitim durumunuz: Okur-yazar() İlköğretim() Lise () Üniversite()</b>
<b>Daha önce ruhsal sorunlarımız için yardım aldınız mı? Evet() Hayır()</b>
<b>Sigara kullanıyor musunuz? Evet() Hayır()</b>

### EK-3

#### Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7) testi

Lütfen geçirmiş olduğunuz son 15 gününüzü dikkatlice düşününüz. Aşağıdaki testte sıralanan sorunlar bu 15 gün içerisinde ne kadar rahatsız etti, belirlemeye çalışınız. Seçeneklerden hangisi size daha uygun geliyorsa işaretleyiniz.

Son 2 hafta içerisinde aşağıdaki problemler ne sıklıkta sizi rahatsız etti?	Hiç	Sadece birkaç gün	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen hergün
1. Sinirli, kaygılı, uçurumun kenarındaymış gibi hissetme				
2. Endişelenmeyi kontrol edememe ya da durduramama				
3. Farklı farklı konularda çok fazla endişelenme				
4. Gevşeyip rahatlayamama				
5. Yerinizde duramayacak kadar kıpır kıpır ve huzursuz olma				
6. Kolayca kızma ya da rahatsız olma				
7. Her an çok kötü bir şey olabileceği korkusu yaşama				

## Endişe ve Anksiyete Ölçeği (EAÖ)

1. Sizi sıklıkla endiselendiren konular nelerdir? Yazınız
- a) \_\_\_\_\_ d) \_\_\_\_\_  
 b) \_\_\_\_\_ e) \_\_\_\_\_  
 c) \_\_\_\_\_ f) \_\_\_\_\_
2. Endişeleriniz size aşırı veya abartılı geliyor mu? (Tercihinize uygun rakamı daire içine alınız)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiç aşırı değil Orta derecede Tamamen aşırı  
 asırı
3. Son altı ay süresince, aşırı endişeler sizi kaç gün rahatsız etmiştir? (Tercihinize uygun rakamı daire içine alınız)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir zaman İki günde bir Her gün
4. Endişelerinizi kontrol etmekte zorluk yaşıyor musunuz? Mesela, bir şey hakkında endişelenmeye başladığınızda kendinizi durdurmakta zorluk yaşıyor musunuz? (Tercihinize uygun rakamı daire içine alınız)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir zorluk Orta derecede zorluk Aşırı zorluk
5. Son altı ay süresince, endişeli veya kaygılı olduğunuzda aşağıdaki hislerden biri sizi rahatsız etmiş midir? (Tercihinize uygun rakamı daire içine alınız)
- a) Dinginleşememe (huzursuzluk), gergin ya da sürekli diken üzerinde olma
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
- b) Kolay vorulma
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
- c) Odaklanmada güçlük ya da zihin boşalması
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
- d) Kolay kızma
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
- e) Kas gerginliği
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
- f) Uyku sorunları (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen doyurucu olmayan bir uyku uyuma)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde
6. Kaygınız veya endişeniz hayatınıza yani işinize, sosyal aktivitelere, ailenize, vb. ne ölçüde müdahale ediyor? (Tercihinize uygun rakamı daire içine alınız)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8  
 Hiçbir şekilde Aşırıya kaçmadan Ciddi bir şekilde

## EK-5

### Problemlere Karşı Olumsuz Tutum Ölçeği (POTÖ)

İnsanlar günlük hayat sorunları (sağlık sorunları, tartışmalar, zaman darlığı, vb.) ile karşı karşıya kaldıklarında farklı şekillerde tepki verebilirler. Bir sorunla karşı karşıya kaldığınızda verdiğiniz tepki ya da düşünce şeklinizin, okuyacağınız her cümlede size ne ölçüde uyduğunu ifade etmek için aşağıdaki ölçeği kullanınız. Her cümlenin sağında sizi en iyi ifade eden rakamı daire içine alınız.

1	2	3	4	5
Hiç uymuyor	Biraz uyuyor	Oldukça uyuyor	Çok uyuyor	Son derece uyuyor

1. Sorunları rahatlığım için tehdit olarak algılıyorum.	1	2	3	4	5
2. Sorunları çözmekte yeteneklerimden sıklıkla şüphe duyuyorum.	1	2	3	4	5
3. Sıklıkla, bir çözüm bulmaya çalışmadan dahi, bir sorunu çözenin benim için zor olduğunu düşünüyorum.	1	2	3	4	5
4. Başıma gelen sorunlar bana genellikle aşılmaz gibi görünüyor.	1	2	3	4	5
5. Bir sorunu çözmeye çalışırken sıklıkla kendi yeteneklerimi sorguluyorum.	1	2	3	4	5
6. Sıklıkla, başıma gelen sorunların çözülemez olduğu izlenimindeyim.	1	2	3	4	5
7. Sorunlarıma bazı çözümler bulsam dahi, onların kolaylıkla çözüleceğinden şüphe duyuyorum.	1	2	3	4	5
8. Sorunları birer tehdit olarak görme eğilimindeyim.	1	2	3	4	5
9. Bir sorun karşısında ilk tepkim kendi yeteneklerimi sorgulamaktır.	1	2	3	4	5
10. Sorunlarımı sıklıkla gerçekte olduklarından daha büyük olarak algılıyorum.	1	2	3	4	5
11. Bir soruna olası bütün açılardan baksam dahi seçtiğim çözümün yine de etkili olup olmayacağını sorguluyorum.	1	2	3	4	5
12. Sorunları işleyişimi bozan engeller olarak algılıyorum.	1	2	3	4	5

## EK-6

### Bilişsel Kaçınma Ölçeği (BKÖ)

İnsanlar bazı düşünce türlerine farklı şekillerde tepki verirler. Lütfen aşağıdaki her bir ifadenin, sizin bazı düşüncelere nasıl tepki verdiğinizi genel olarak ne ölçüde uyduğunu, tercihinize uygun rakamı her bir cümlenin önüne yazınız.

1	2	3	4	5
Hiç uymuyor	Biraz uyuyor	Oldukça uyuyor	Çok uyuyor	Son derece uyuyor

- (...) Düşünmemeyi tercih ettiğim şeyler var.
- (...) Düşünmeyi istemediğim şeylerin dikkatimi çekmemesi için bazı durumlardan kaçınıyorum.
- (...) Bir iç konuşma ile aklımdaki tehdit edici görüntüleri değiştiriyorum.
- (...) Beni ilgilendiren şeylerin benim dışımda birinin başına geliyormuş gibi düşünüyorum.
- (...) Kaçınmayı denediğim düşüncelerim var.
- (...) Çok fazla korkmamak için bazı olayların en rahatsız edici yanlarını düşünmemeye çalışıyorum.
- (...) Rahatsız edici fikirleri tetikleyebilecek nesnelere bazen kaçınıyorum.
- (...) Bazı rahatsız edici konuları düşünmeyi önlemek için kendimi oyalıyorum.
- (...) Düşünmeyi istemediğim bazı şeyleri aklıma getirdikleri için bazı kişilerden kaçınıyorum.
- (...) Düşüncelerimden dikkatimi dağıtmak için sıklıkla kendimi oyalayacak şeyler yapıyorum.
- (...) Beni endişelendiren önemli konuları düşünmemek için gereksiz ayrıntıları düşünüyorum.
- (...) Bazı şeyleri düşünmemek için, kendimi bazen bir etkinliğe veriyorum.
- (...) Beni rahatsız eden düşüncelerden kaçınmak için, kendimi başka bir şey düşünmeye zorluyorum.
- (...) Düşünmemeyi denediğim bazı şeyler var.
- (...) Beni korkutan senaryoları (bir dizi görüntü) görmekten kaçınmak için bir iç konuşma devam ettiriyorum.
- (...) Bazen düşünmeyi tercih etmeyeceğim şeyleri düşünmemek için bazı yerlerden kaçınıyorum.
- (...) Gelecek güvensiz olayları düşünmemek için geçmiş olayları düşünüyorum.
- (...) Düşünmeyi istemediğim bazı şeyleri hatırlatan eylemlerden kaçınıyorum.
- (...) Kafamda beni çok rahatsız edici görüntüler gördüğüm zaman, onları sözlü düşüncelerle (iç monolog) değiştiriyorum.
- (...) Daha önemli şeyleri düşünmemek için birçok küçük iş hakkında endişeleniyorum.
- (...) Bazen, sadece düşüncelerin zihnimde ortaya çıkmasını önlemek için, kendimi meşgul ediyorum.
- (...) Bana hoş olmayan şeyleri düşündüren insanlarla bir araya gelebileceğim durumlardan kaçınıyorum.
- (...) Rahatsız edici olayları kafamda canlandırmak yerine, içimde ifade etmeye çalışıyorum.
- (...) Tehdit edici bir durumla bağlantılı görüntüleri daha ziyade içimden ifade etmeye çalışarak bir
- (...) Kendi endişelerimi düşünmek yerine başkalarının endişelerini düşünüyorum.

## Özgeçmiş

Adı Soyadı : Kübra Kazancı  
Yabancı Dil : İngilizce  
Doğum Yeri ve Yılı : İSTANBUL/1993  
E-posta : kubrakazanci@outlook.com

### Eğitim

- Lisans, 2011-2017, Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
- Yüksek lisans, 2017-2020, Üsküdar Üniversitesi, Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Genetik Programı,

### Mesleki Geçmiş

- 2018-Halen İstanbul Referans Klinik Laboratuvarı, Genetik ve Biyokimya Bölümleri, Biyolog