ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
• 2025 Makale No: 64

Türk Psikiyatri Dergisi (2025) **36**:553-563
https://doi.org/10.5080/u27771

Sirtuin 1 (SIRT1) Gen Polimorfizmlerinin Şizofreni Hastalarında İntihar Girişimleri ile İlişkisi: Keşifsel Bir Çalışma

Ekrem Furkan UÇAK[1], Memduha AYDIN[2], Nadir KOÇAK[3]

ÖZET

Amaç: Şizofreni, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, intihar riski yüksek bir nöropsikiyatrik bozukluktur. NAD^+ bağımlı bir deasetilaz olan Sirtuin 1 (SIRT1) geni, hücresel stres yanıtı, apoptoz, mitokondriyal fonksiyonlar, nöroproteksiyon ve sirkadiyen ritim düzenlemesinde rol oynar. SIRT1'in bilişsel ve duygusal düzenleme ile ilgili nörobiyolojik mekanizmaları etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışma, şizofreni hastalarında spesifik SIRT1 gen polimorfizmleri ile intihar girişimleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır.

Yöntem: Bu kesitsel ve gözlemsel genetik ilişki çalışması, yalnızca vaka grubundan oluşan ve şizofreni tanısı konmuş 100 hastayı içermektedir. SIRT1 geninin tüm kodlayıcı ekzonlarını ve ekzon–intron bağlantı bölgelerini kapsayan hedefli dizileme gerçekleştirilmiştir. Minör alel sıklığı (MAF ≥0,02) ve teknik kalite kontrol kriterleri dikkate alınarak 10 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ileri analizlere dâhil edilmiştir. Bağlantı dengesizliği (LD) analizi, haplotip yapısının değerlendirilmesi ve genetik modelleme, SHEsis yazılım platformu kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: rs10997870 GG genotipi (p<0,017) ve rs7896005 AA genotipi (p=0,033) intihar girişimiyle ilişkili, rs2236318 A aleli (p=0,015) ve rs41299232 GG genotipi (p=0,027) ise koruyucu bulunmuştur. C-T-A-G haplotipi (p=0,005) artmış riski, G-A-G-T haplotipi (p=0,032) koruyucu etkiyi göstermiştir.

Sonuç: SIRT1 genindeki belirli polimorfizmler ve haplotipler, şizofreni hastalarında intihar riski ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında genetik taramanın potansiyel rolüne işaret etmektedir. Ayrıca, bulguların genellenebilirliğini artırmak ve altta yatan mekanizmaları daha ayrıntılı biçimde aydınlatmak amacıyla, daha geniş örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Haplotipler, intihar girişimi, sirtuinler, şizofreni, tek nükleotid polimorfizmi

ABSTRACT

Association Between Sirtuin 1 (SIRT1) Gene Polymorphisms and Suicide Attempts in Schizophrenia: An Exploratory Study

Objective: Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder with a high risk of suicide, arising from the interplay between genetic predisposition and environmental factors. The Sirtuin 1 (SIRT1) gene, an NAD^+-dependent deacetylase, is involved in cellular stress response, apoptosis, and mitochondrial functions, as well as neuroprotection and circadian rhythm regulation. SIRT1 is thought to influence neurobiological mechanisms related to cognitive and affective regulation. This study aimed to investigate the association between specific SIRT1 gene polymorphisms and suicide attempts in patients with schizophrenia.

Methods: This cross-sectional, observational genetic association study included only a case group comprising 100 patients diagnosed with schizophrenia. Targeted sequencing of the SIRT1 gene, encompassing all coding exons and their exon-intron junctions, was performed. Based on minor allele frequency and technical quality criteria, 10 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected for further analysis. Linkage disequilibrium (LD) assessment, haplotype structure, and genetic modeling were conducted using the SHEsis software platform.

Results: The rs10997870 GG genotype (p=0.017) and the rs7896005 AA genotype (p=0.033) were associated with suicide attempts, whereas the rs2236318 A allele (p=0.015) and the rs41299232 GG genotype (p=0.027) were found to be protective. The C-T-A-G haplotype (p=0.005) was associated with an increased risk, while the G-A-G-T haplotype (p=0.032) showed a protective effect.

Conclusion: Certain polymorphisms and haplotypes within the SIRT1 gene may be associated with suicide risk among patients with schizophrenia. These findings point to the potential role of genetic profiling in identifying high-risk individuals. Further large-scale studies are warranted to increase the generalizability of the findings and to elucidate the underlying mechanisms in greater detail.

Keywords: Haplotypes, schizophrenia, single nucleotide polymorphism, sirtuins, suicide attempt

Atıf için: Uçak EF, Aydın M, Koçak N (2025) Association Between Sirtuin 1 (SIRT1) Gene Polymorphisms and Suicide Attempts in Schizophrenia: An Exploratory Study. *Turk Psikiyatri Derg* **36**:553-563. https://doi.org/10.5080/u27771

Geliş Tarihi: 16.06.2025, **Kabul Tarihi:** 06.08.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 29.09.2025

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniv., Tıp Fak., Psikiyatri AD., Afyonkarahisar; [2]Doç. Dr., Selçuk Üniv., Tıp Fak., Psikiyatri AD., Konya; [3]Doç. Dr., Selçuk Üniv., Tıp Fak., Tıbbi Genetik AD., Konya, Türkiye

Memduha Aydın, e-posta: memduhaaydin@gmail.com

www.turkpsikiyatri.com

GİRİŞ

Şizofreni, ilerleyici bilişsel bozulma ve duygu düzenlemenin bozulduğu bir tabloyla karakterize, ciddi yeti yitimine yol açan, kronik bir psikiyatrik bozukluktur (Jauhar ve ark.2022). Tedavideki ilerlemelere rağmen, şizofreni hastalarının yaşam süresi 10–25 yıl kadar kısalmış olup, erken ölümlerin başlıca nedenlerinden biri intihardır (Correll ve ark., 2022). Genetik yatkınlık, çevresel stres etkenleriyle birlikte hem şizofreni hem de intihar davranışının etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Sudol ve Mann, 2017; Wahbeh ve Avramopoulos, 2021).

Son dönem çalışmalar, şizofreninin gelişiminde gen-çevre etkileşimleri ve karmaşık poligenik kalıtımın rolünü vurgulamaktadır (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021; Rantala ve ark. 2022). Özellikle nöroenflamasyon, nörogelişim ve sinaptik plastisiteyle ilişkili genler —BDNF, SLC39A8 ve sirkadiyen ritmi düzenleyen genler gibi— artan bir ilgiyle araştırılmaktadır (Milhiet ve ark. 2011; Fang ve ark. 2019; Rantala ve ark. 2022; Ahmad ve ark. 2023). Bu genler arasında yer alan Sirtuin 1 (SIRT1), hem nöroproteksiyon hem de sirkadiyen ritim düzenlemesindeki ikili rolü nedeniyle dikkat çekmektedir (Asher ve ark. 2008; Chang ve Guarente, 2013).

SIRT1, NAD^+ bağımlı bir deasetilazı kodlayarak oksidatif stres yanıtı, apoptoz ve mitokondriyal fonksiyonlar gibi birçok hücresel süreci modüle eder (Wu ve ark. 2022). Aynı zamanda BMAL1, PER2 ve CRY1 gibi temel sirkadiyen genleri düzenleyerek bilişsel ve duygusal süreçlerle doğrudan ilişki kurar (Asher ve ark. 2008; Belden ve ark. 2008a; Nakahata ve ark. 2009). Sirkadiyen sistemin düzensizliği, özellikle uyku bozuklukları ve duygudurum dalgalanmaları bağlamında, şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Fang ve ark. 2019; Kishi ve ark. 2010, 2011; Aftanas ve ark. 2019).

SIRT1'in davranışsal düzeydeki etkilerine yönelik bulgular da artmaktadır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, SIRT1 aktivasyonunun prefrontal korteks ve hipokampusta enflamatuvar yanıtları azalttığı ve depresif benzeri semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (Hurley ve ark. 2014; Abe-Higuchi ve ark. 2016; Niu ve ark. 2020). Genetik düzeyde ise, SIRT1 polimorfizmleri majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve intihar davranışı gibi farklı psikiyatrik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (Kishi ve ark. 2010, 2011). Ayrıca rs2236318 TT, rs36107781 TC ve rs7896005 AA genotipleri depresif belirtilerle; rs10997870 GG genotipi ise bipolar bozuklukta intihar davranışıyla ilişkili bulunmuştur (Kishi ve ark. 2010; Nivoli ve ark. 2016).

SIRT1 varyantlarının, yalnızca duygudurum düzenlemesiyle değil, aynı zamanda saldırganlık ve antisosyal davranış gibi kişilik özellikleriyle de ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. rs4746720 CC genotipi, ergenlik döneminde gözlenen dürtüsel davranışlarla ters yönde ilişkili bulunmuştur (Chang ve ark. 2017). Ayrıca, şizofreni hastalarında SIRT1 genotipleri ile depresif belirtiler arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiş; plazma düzeylerinde azalma saptanmıştır (Fang ve ark. 2019; Wang ve ark. 2020)

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda Türkiye'den bir örneklemde şizofreni hastalarında SIRT1 genine ait belirli polimorfizmler ile intihar girişimleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. İntihar davranışıyla ilişkili genetik varyantların belirlenmesi yoluyla kişiselleştirilmiş psikiyatri alanına katkı sağlamayı ve bu hassas hasta grubunda etkili intihar önleme stratejileri geliştirilmesine yönelik yeni perspektifler sunmayı hedefledik.

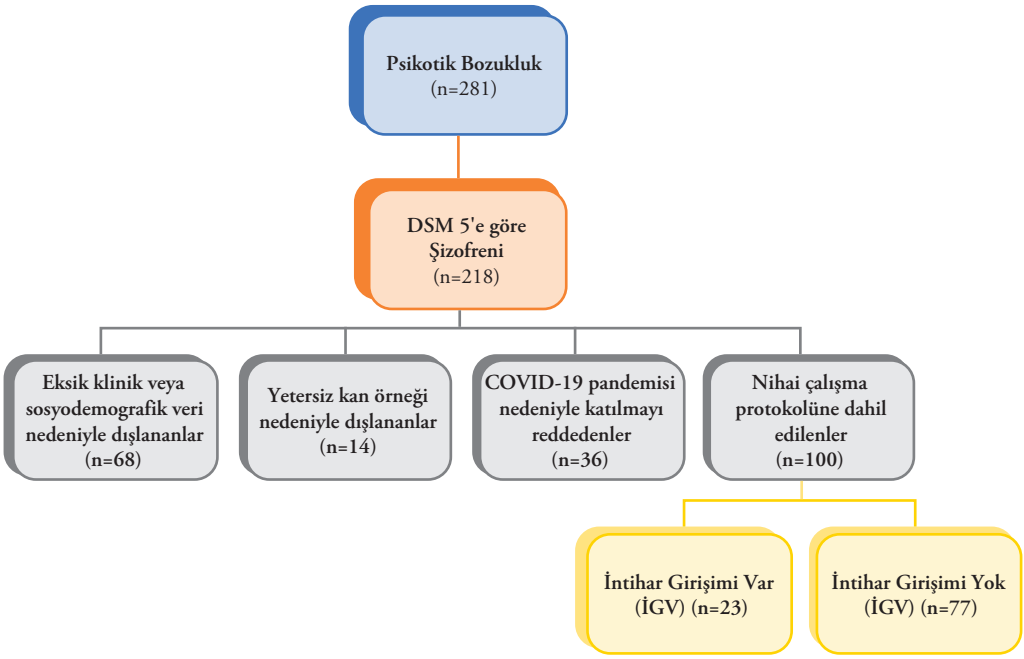
YÖNTEM

Katılımcılar

Bu çalışma, yalnızca vaka grubunu içeren, kesitsel ve gözlemsel tasarıma sahip bir genetik ilişki araştırmasıdır. Katılımcıların klinik kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş ve aynı zamanda bilgilendirilmiş onamları alınarak genetik analiz için kan örnekleri toplanmıştır. Çalışmanın örneklemi, Türkiye'de bir üniversite hastanesine bağlı Psikoz Polikliniği'nde takip edilen şizofreni hastaları arasından oluşturulmuştur. Çalışma kapsamında, DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış, 18–65 yaş aralığında, ayaktan tedavi görmekte olan, okuryazarlığı olan ve ilaç tedavisiyle remisyon durumuna ulaşmış toplam 281 hastanın dosyası değerlendirilmiştir. Örnekleme yalnızca, klinik kayıtlarında en az bir intihar girişimi öyküsü bulunan ya da hiç girişimi olmadığı açıkça belgelenmiş hastalar dâhil edilmiştir. Zihinsel yetersizlik, psikotik belirtiler içeren bipolar bozukluk (mani veya depresyon), şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, gebelik veya emzirme durumu ile bilinen genetik hastalık öyküsü olan bireyler dışlanmıştır. Ayrıca, klinik veya sosyodemografik verileri eksik olan (n=68), yetersiz kan örneği sağlayan (n=14) ve COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılmayı reddeden (n=36) bireyler de analiz dışında tutulmuştur.

Bu çalışma için örneklem büyüklüğü, G Power 3.1 programı kullanılarak yapılan öncül güç analizine göre değerlendirilmiştir. Literatürde yaygın olarak kullanılan standart orta düzey etki büyüklüğü (Cohen's d=0,5) temel alınarak, %80 istatistiksel güç ve %5 anlamlılık düzeyi ile her bir grupta en az 64 katılımcıya ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Ancak, çalışmanın yürütüldüğü dönemin COVID-19 pandemisiyle çakışması nedeniyle katılım oranı düşmüş ve bazı hastalar çalışmaya dâhil edilememiştir. Bu nedenle örneklem büyüklüğü hedeflenen sayının altında kalmıştır.

Tüm kriterleri karşılayan toplam 100 şizofreni hastası nihai örnekleme dâhil edilmiştir (Şekil 1). Bu katılımcılar, intihar girişimi öyküsüne göre iki gruba ayrılmıştır: İntihar Girişimi Var (İGV) grubu (n=23) ve İntihar Girişimi Yok (İGY) grubu (n=77).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilme sürecini gösteren akış diyagramı

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Karar No: 2020/309, Tarih: 10/07/2020). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Klinik Değerlendirme

Psikoz Polikliniğinde rutin olarak kullanılan psikiyatrik değerlendirme formları aracılığıyla katılımcıların sosyodemografik özellikleri, klinik geçmişleri, tedavi öyküleri ve intihar girişimlerine ilişkin veriler toplanmıştır.

SIRT1 Gen Analizi

DNA izolasyonu, DETAGEN GeneStructure Genomik İzolasyon Kiti (Katalog No: E003,50, Lot No: 271220, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA'nın konsantrasyonu ve saflığı, Nanodrop Lite spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD) ile ölçülmüş; yalnızca A260/280 oranı 1,80–2,00 aralığında olan örnekler çalışmaya dâhil edilmiştir. SIRT1 geninin dokuz kodlayıcı ekzonu (E1–E9) ve intron–ekzon sınır bölgelerini hedefleyen özgün primerler, insan referans genomuna (GRCh38) özgü olacak şekilde NCBI Primer-BLAST kullanılarak tasarlanmıştır (Ek 1, Tablo 1). Primerler, Detagen tarafından sentezlenmiş ve GC içeriği, erime sıcaklığı (Tm), ikincil yapı (dimer, saç tokası) gibi biyoinformatik kriterlere göre optimize edilmiştir. PCR amplifikasyonları, DTG SIRT1 RT Kiti (Katalog No: R052,100, Lot No: 17022021RT ve 04082021RT, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DNA miktarları, Qubit 4 Fluorometre (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, ABD) ile Qubit dsDNA BR Assay Kit protokolüne göre ölçülmüştür. Kütüphane hazırlığı, Nextera XT DNA Library Prep Kit (Illumina, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Dizileme işlemi, Illumina iSeq 100 sekanslama platformu ile yürütülmüş ve çift yönlü (paired-end, 2×150 bp) dizileme gerçekleştirilmiştir. Dizileme sonrası kalite kontrol, FASTQC v0.11.9 yazılımı ile yapılmış; veriler FASTQ formatında elde edilmiş, hizalama ve varyant analizi için uygun biyoinformatik adımlar izlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 25 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımını karşılamayan değişkenler için Mann-Whitney U testi gibi parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise Ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher'in kesin testi ile karşılaştırılmış; her bir değişken için olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. Hardy-Weinberg Dengesi Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) düzeyindeki çoklu karşılaştırmalarda yanlış keşif oranını kontrol altına almak amacıyla, Benjamini-Hochberg yöntemine dayalı false discovery rate (FDR_BH) düzeltmesi uygulanmıştır. Haplotip yapılandırması ve bağlantı dengesizliği (LD) analizi, SHEsis yazılımı kullanılarak (Shi ve He, 2005; Li ve ark. 2009; Shen ve ark. 2016). Genetik ilişkilendirme analizleri, kodominant, dominant, resesif ve overdominant modeller altında

www.turkpsikiyatri.com

değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizlerde p<0,05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam 100 hasta analize dâhil edilmiştir; bunların 77'si (%77) intihar girişimi öyküsü olmayan (İGY) grupta, 23'ü (%23) ise en az bir kez belgelenmiş intihar girişimi bulunan (İGV) grupta yer almıştır. Tüm katılımcıların %60'ı erkek, %40'ı kadındı; %64'ü bekâr veya boşanmış ve %71'i işsizdi. Katılımcıların yaş ortalaması 38,4±9,2 yıl olarak bulunmuştur. Katılımcıların yaklaşık %70'inin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmazken, %40'ı sigara içmekteydi; %3'ü ise alkol veya madde kullanımı bildirmişti.

Klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların yaklaşık %70'inin antidepresan tedavi öyküsü bulunmamaktaydı ve hastalığın başlangıcı çoğunlukla sanrı veya varsanı gibi pozitif semptomlarla karakterizeydi. İntihar girişimi olan gruptaki hastalar, İGY grubuna kıyasla daha genç yaşta semptom başlangıcı göstermiş ve tedavisiz geçen psikoz süresi daha kısa bulunmuştur; ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Dikkat çekici bir diğer bulgu ise, İGV grubundaki hastaların hastanede yatış süresinin daha uzun olmasıdır; bu fark istatistiksel olarak marjinal anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır (p=0,07).

Genetik Analiz

Şizofreni hastalarında intihar girişimi ile ilişkili olabilecek genetik faktörleri incelemek amacıyla, SIRT1 geninin kodlayıcı ekzonları ve intron-ekzon sınırlarını kapsayan hedefe yönelik dizileme gerçekleştirilmiştir. Sekanslama verileri üzerinden 21 SNP varyantı tanımlanmış; ancak varyant alel frekansı %2'nin altında olan SNP'ler (f<0,02) analiz dışı bırakılmış ve toplam 10 SNP çalışmaya dâhil edilmiştir: rs201230502, rs41299232, rs2236318, rs7896005, rs10997870, rs737477, rs2273773, rs79269275, rs36107781 ve rs182199697. Dahil edilen bu SNP'lerin hiçbiri Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermemiştir (Bkz. Ek 2, Tablo 1).

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu yer almadığından, iki grubun alel frekansları, dbSNP veri tabanındaki ALFA Projesi'ne ait Avrupa popülasyonu referans değerleri (REF) ile karşılaştırılmıştır (NCBI dbSNP, 2023). Referans değerleri ve İGY gruplarının alel frekansları birbirine benzerlik gösterirken, İGV grubundaki alel frekansları hem REF hem de İGY grubuna kıyasla anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p <0,05), bu durum intihar davranışı ile ilişkili olabilecek genetik farklılıklara işaret etmektedir (Bkz. Ek 2, Tablo 2). Ancak, ALFA referans grubundaki bireylerin hem psikiyatrik fenotiplerine

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Özellik	İGY (n, %)/ Ortalama ± SS (Min-Maks)	İGV (n, %)/ Ortalama ± SS (Min-Maks)	p değeri
Cinsiyet			0,561[a]
Erkek	45 (75%)	15 (25%)	
Kadın	32 (80%)	8 (20%)	
Medeni Durum			0,509[a]
Bekar	51 (79,7%)	13 (20,3%)	
Evli	12 (66,7%)	6 (33,3%)	
Boşanmış	14 (77,8%)	4 (22,2%)	
Eğitim Düzeyi			0,451[a]
İlkokul ve Altı	37 (80,4%)	9 (19,6%)	
Lise ve Üstü	40 (74,1%)	14 (25,9%)	
İstihdam Durumu			0,770[a]
Çalışmıyor	54 (79,4%)	14 (20,6%)	
Çalışıyor	13 (76,5%)	4 (23,5%)	
Emekli	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Öğrenci	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü			0,175[a]
Yok	58 (80,6%)	14 (19,4%)	
Var	19 (67,9%)	9 (32,1%)	
Sigara Kullanımı			0,783[a]
Hayır	46 (78%)	13 (22%)	
Evet	31 (75,6%)	10 (24,4%)	
Alkol Kullanımı			–
Hayır	74 (77,1%)	22 (22,9%)	
Evet	3 (75%)	1 (25%)	
Madde Kullanımı			–
Hayır	75 (77,3%)	22 (22,7%)	
Evet	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Hastalığın Başlangıç Semptomları			0,616[a]
Negatif	24 (80%)	6 (20%)	
Pozitif	50 (76,9%)	15 (23,1%)	
Diğer	3 (60%)	2 (40%)	
Antidepresan Kullanımı			0,100[a]
Hayır	60 (81,1%)	14 (18,9%)	
Evet	17 (65,4%)	9 (34,6%)	
Eğitim Süresi (yıl)	9,41 ± 4,63 (0–21)	10,4 ± 4,75 (5–21)	0,464[b]
Çocuk Sayısı	0,71 ± 1,25 (0–5)	0,86 ± 1,10 (0–3)	0,232[b]
İlk Negatif Semptom Yaşı (yıl)	22,67 ± 8,30 (13–63)	21,8 ± 6,95 (1–40)	0,485[b]
İlk Pozitif Semptom Yaşı (yıl)	23,84 ± 8,28 (13–63)	22,3 ± 7,11 (12–42)	0,276[b]
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	24,22 ± 8,34 (15–63)	22,8 ± 6,75 (16–42)	0,342[b]
Tedavisiz Geçen Psikoz Süresi (yıl)	1,635 ± 2,52 (0,04–15,4)	1,24 ± 1,57 (0,02–7,7)	0,586[b]
Yatış Sayısı	3,42 ± 3,29 (0–15)	4,4 ± 2,80 (0–10)	0,070[b]

n: Sayı, İGV: İntihar Girişimi Var, İGY: İntihar Girişimi Yok, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, [a]: Ki-kare testi, [b]: Mann-Whitney U testi

www.turkpsikiyatri.com

Tablo 2. SNP'lerin Genotip ve Alel Dağılımı

Genetik Model	Genotip / Alel	İGY (n=77) (n (%))	İGV (n=23) (n (%))	OR (%95 GA)	χ^2	Pp	Fp	FDR_BH
[b]**rs201230502**					4,068	0,043*	0,078	0,07
---	T/T	75 (%97,4)	20 (%87)	1,00				
	T/C	2 (%2,6)	3 (%13)	5,62 (0,88–35,99)				
[a]Alel	T	152 (%99)	43 (%93)	5,302 (0,85–32,75)	3,964	0,046*	0,08	
	C	2 (%1)	3 (%7)					
[b]**rs41299232**					7,187	0,027*	0,023*	0,03*
Kodominant	C/C	16 (%20,8)	10 (%43,5)	1,00		0,018*		
	C/G	42 (%54,5)	12 (%52,2)	0,46 (0,17–1,26)				
	G/G	19 (%24,7)	1 (%4,3)	0,08 (0,01–0,73)				
Dominant	C/C	16 (%20,8)	10 (%43,5)	1,00		0,036*		
	C/G-G/G	61 (%79,2)	13 (%56,5)	0,34 (0,13–0,92)				
Resesif	C/C-C/G	58 (%75,3)	22 (%95,7)	1,00		0,016*		
	G/G	19 (%24,7)	1 (%4,3)	0,14 (0,02–1,10)				
Overdominant	C/C-G/G	35 (%45,5)	11 (%47,8)	1,00		0,84		
	C/G	42 (%54,5)	12 (%52,2)	0,91 (0,36–2,31)				
[a]Alel	C	74 (%48)	32 (%70)	2,471 (1,22–4,99)	6,58	0,01*	0,011*	
	G	80 (%52)	14 (%30)					
[b]**rs2236318**					6,765	0,033*	0,033*	0,03*
Kodominant	T/T	26 (%33,8)	14 (%60,9)	1,00		0,014*		
	T/A	42 (%54,5)	9 (%39,1)	0,40 (0,15–1,05)				
	A/A	9 (%11,7)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Dominant	T/T	26 (%33,8)	14 (%60,9)	1,00		0,021*		
	T/A-A/A	51 (%66,2)	9 (%39,1)	0,33 (0,13–0,86)				
Resesif	T/T-T/A	68 (%88,3)	23 (%100)	1,00		0,026*		
	A/A	9 (%11,7)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Overdominant	T/T-A/A	35 (%45,5)	14 (%60,9)	1,00		0,19		
	T/A	42 (%54,5)	9 (%39,1)	0,54 (0,21–1,39)				
[a]Allele	T	94 (%61)	37 (%80)	0,381 (0,17–0,84)	5,896	0,015*	0,02*	
	A	60 (%39)	9 (%20)					
[b]**rs7896005**					6,814	0,033*	0,024*	0,03*
Kodominant	A/A	18 (%23,4)	10 (%43,5)	1,00		0,017*		
	A/G	38 (%49,4)	12 (%52,2)	0,57 (0,21–1,56)				
	G/G	21 (%27,3)	1 (%4,3)	0,09 (0,01–0,74)				
Dominant	A/A	18 (%23,4)	10 (%43,5)	1,00		0,067		
	A/G-G/G	59 (%76,6)	13 (%56,5)	0,40 (0,15–1,06)				
Resesif	A/A-A/G	56 (%72,7)	22 (%95,7)	1,00		0,0085*		
	G/G	21 (%27,3)	1 (%4,3)	0,12 (0,02–0,96)				
Overdominant	A/A-G/G	39 (%50,6)	11 (%47,8)	1,00		0,81		
	A/G	38 (%49,4)	12 (%52,2)	1,12 (0,44–2,84)				
[a]Alel	A	74 (%48)	32 (%70)	2,471 (1,22–4,99)	6,58	0,01*	0,011*	
	G	80 (%52)	14 (%30)					
[b]**rs10997870**					8,042	0,017*	0,014	0,03*
Kodominant	G/G	15 (%19,5)	10 (%43,5)	1,00		0,011*		
	G/T	42 (%54,5)	12 (%52,2)	0,43 (0,15–1,20)				
	T/T	20 (%26)	1 (%4,3)	0,08 (0,01–0,65)				
Dominant	G/G	15 (%19,5)	10 (%43,5)	1,00		0,025*		
	G/T-T/T	62 (%80,5)	13 (%56,5)	0,31 (0,12–0,85)				
Resesif	G/G-G/T	57 (%74)	22 (%95,7)	1,00		0,012*		
	T/T	20 (%26)	1 (%4,3)	0,13 (0,02–1,02)				
Overdominant	G/G-T/T	35 (%45,5)	11 (%47,8)	1,00		0,84		
	G/T	42 (%54,5)	12 (%52,2)	0,91 (0,36–2,31)				
[b]Alel	G	72 (%47)	32 (%70)	2,603 (1,28–5,25)	7,384	0,006*	0,007*	
	T	82 (%53)	14 (%30)					

www.turkpsikiyatri.com

Tablo 2 devamı. SNP'lerin Genotip ve Alel Dağılımı

Genetik Model	Genotip / Alel	İGY (n=77) (n (%))	İGV (%n=23) (%n (%))	OR (%95 GA)	χ^2	Pp	Fp	FDR_BH
[a]rs737477					0,364	0,833	1	1
Kodominant	A/A	61 (%79,2)	19 (%82,6)	1,00		0,74		
	A/C	15 (%19,5)	4 (%17,4)	0,86 (0,25–2,89)				
	C/C	1 (%1,3)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Dominant	A/A	61 (%79,2)	19 (%82,6)	1,00		0,72		
	A/C-C/C	16 (%20,8)	4 (%17,4)	0,80 (0,24–2,69)				
Resesif	A/A-A/C	76 (%98,7)	23 (%100)	1,00		0,47		
	C/C	1 (%1,3)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Overdominant	A/A-C/C	62 (%80,5)	19 (%82,6)	1,00		0,82		
	A/C	15 (%19,5)	4 (%17,4)	0,87 (0,26–2,94)				
[b]Alel	A	137 (%89)	42 (%91)	0,767 (0,24–2,40)	0,206	0,649	0,788	
	C	17 (%11)	4 (%9)					
[a]rs2273773					0,302	0,859	1	1
Kodominant	T/T	63 (%81,8)	19 (%82,6)	1,00		0,77		
	T/C	13 (%16,9)	4 (%17,4)	1,02 (0,30–3,50)				
	C/C	1 (%1,3)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Dominant	T/T	63 (%81,8)	19 (%82,6)	1,00		0,93		
	T/C-C/C	14 (%18,2)	4 (%17,4)	0,95 (0,28–3,22)				
Resesif	T/T-T/C	76 (%98,7)	23 (%100)	1,00		0,47		
	C/C	1 (%1,3)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
Overdominant	T/T-C/C	64 (%83,1)	19 (%82,6)	1,00		0,95		
	T/C	13 (%16,9)	4 (%17,4)	1,04 (0,30–3,55)				
Alel	T	139 (%90)	42 (%91)	0,882 (0,27–2,80)	0,044	0,832	0,999	
	C	15 (%10)	4 (%9)					
[a]rs79269275					1,813	0,178	0,232	0,27
---	C/C	71 (%92,2)	19 (%82,6)	1,00				
	C/T	6 (%7,8)	4 (%17,4)	2,49 (0,64–9,73)				
[b]Alel	C	148 (%96)	42 (%91)	2,349 (0,63–8,71)	1,717	0,189	0,242	
	T	6 (%4)	4 (%9)					
[a]rs36107781					4,954	0,026*	0,047*	0,05*
---	T/T	74 (%96,1)	19 (%82,6)	1,00		0,042*		
	T/C	3 (%3,9)	4 (%17,4)	5,19 (1,07–25,20)				
[b]Alel	T	151 (%98)	42 (%91)	4,793 (1,032–22,26)	4,774	0,028*	0,05*	
	C	3 (%2)	4 (%9)					
[a]rs182199697					0,923	0,336	1	0,42
---	C/C	74 (%96,1)	23 (%100)	1,00				
	C/A	3 (%3,9)	0 (%0)	0,00 (0,00–NA)				
[b]Alel	C	151 (%98)	46 (%100)	NA (NA–NA)	0,909	0,34	1	
	A	3 (%2)	0 (%0)					

Tekil Lokus İlişki Testi: [a]Genotipler, [b]Aleller, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi, İGV: İntihar Girişimi Var, İGY: İntihar Girişimi Yok, Pp: Pearson p-değeri, Fp: Fisher p-değeri, χ^2: Ki-kare, OR: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı, *p<0,05, NA: Uygulanamaz değer.
Not: Çoklu karşılaştırmalar için Benjamini–Hochberg yöntemine dayalı false discovery rate düzeltmesi (FDR_BH) uygulanmıştır.

hem de etnik köken bilgilerine dair veriler bulunmadığından, bu karşılaştırmaların sınırlı yorum gücüne sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tek nükleotid polimorfizmi düzeyindeki çoklu karşılaştırmalarda, yanlış pozitif sonuçların önüne geçmek amacıyla Benjamini–Hochberg yöntemine dayalı FDR_BH (false discovery rate) düzeltmesi uygulanmış; istatistiksel anlamlılık bu düzeltmeye göre değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Bazı SNP'ler, şizofrenide intihar girişimi riskiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur:

- rs41299232'de CC genotipi, artmış intihar riski ile ilişkili bulunurken, GG genotipi koruyucu etki göstermiştir (p <0,05; OR: 0,08, %95 GA: 0,01–0,73). Dominant ve resesif genetik modellerde CG ve GG birleşik genotipleri, intihar girişimi (İG) riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- rs7896005'te AA genotipi, İGV grubunda daha yaygın olarak görülmüştür. Resesif modelde GG genotipi, daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir (p=0,0085; OR: 0,12, %95 GA: 0,02–0,96).
- rs10997870'de TT varyantı, intihar girişimi riskini anlamlı düzeyde azaltırken, GG genotipi artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (p <0,05; OR: 2,603, %95 GA: 1,288–5,259).

Öte yandan,

- rs201230502 için TC genotipi, İGV grubunda daha sık gözlenmiş olsa da, varyantın düşük frekansı nedeniyle örneklem sayısı sınırlı kalmış; bu nedenle anlamlılık, FDR_BH düzeltmesi sonrasında korunamamıştır.
- rs2236318'de A aleli, İGV grubunda daha düşük sıklıkta görülmüş ve anlamlı düzeyde koruyucu bir etki göstermiştir (p = 0.015; FDR_BH = 0.037; OR = 0.381, %95 GA: 0.17–0.84).
- rs737477, rs2273773, rs79269275 ve rs182199697 SNP'leri ile intihar girişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bağlantı dengesizliği analizi, bazı SNP çiftleri arasında güçlü bağlantılar olduğunu ortaya koymuştur (D'>0,8 ve R^2 >0,8). Özellikle rs41299232-rs7896005, rs41299232-rs10997870 ve rs7896005-rs10997870 SNP çiftleri arasında yüksek bağlantı gözlenmiştir. Şekil 2a ve Şekil 2b'de sunulan LD analiz sonuçları, rs41299232, rs2236318, rs7896005 ve rs10997870 SNP'lerini içeren bir blok oluşumu olduğunu göstermiştir; bu blok haplotip analizine dâhil edilmiştir.

Haplotip analizinde, C-T-A-G haplotipi intihar girişimiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (p <0,005; OR: 2,672, %95 GA: 1,322–5,399). Buna karşılık, G-A-G-T haplotipi, intihara karşı koruyucu etki göstermiştir (p <0,05; OR: 0,425, %95 GA: 0,191–0,946) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bilgimiz dâhilinde, bu çalışma, Türkiye'den bir örneklemde şizofreni hastalarında SIRT1 gen polimorfizmleri ile intihar girişimleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımız, dört SIRT1 varyantı — rs41299232, rs2236318, rs7896005 ve rs10997870— ile intihar girişimi arasında anlamlı ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle rs41299232'de CC, rs7896005'te AA ve rs10997870'da GG genotiplerinin intihar girişimi öyküsü olan bireylerde daha yüksek oranda görülmesi, bu varyantların artmış risk ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, rs41299232 GG, rs7896005 GG genotipleri ve rs2236318 T/A-A/A genotiplerinin daha düşük sıklıkla saptanması, bu varyantların koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca rs201230502 için TC genotipi İGV grubunda anlamlı olarak daha sık gözlenmişse de, çoklu karşılaştırma düzeltmesi (FDR_BH) sonrasında anlamlılığını yitirmiştir. rs737477, rs2273773, rs79269275 ve rs182199697 SNP'leri ise intihar girişimi ile ilişkilendirilmemiştir; bu durum, söz konusu varyantların etkisiz olabileceği gibi, sınırlı örneklem nedeniyle daha zayıf etkilerin gözden kaçmış olabileceğine de işaret etmektedir.

Literatürde SIRT1 varyantlarının çeşitli psikiyatrik fenotiplerle ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Örneğin rs2236318 TT, rs36107781 TC ve rs7896005 AA genotipleri majör depresif bozuklukla; rs10997870 GG genotipi ise bipolar bozuklukta intihar davranışıyla bağlantılı bulunmuştur (Kishi ve ark. 2010; Nivoli ve ark. 2016). SIRT1'in yalnızca duygudurum bozuklukları değil, aynı zamanda antisosyal kişilik özellikleri ve dürtüsel davranışlarla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir. rs4746720 ve T-A-A-C haplotipi gibi varyantlar, ergenlik döneminde gözlenen saldırganlık ve dürtüsellik düzeyleri ile ters orantılı bulunmuştur (Chang ve ark. 2017; Wang ve ark. 2022) Bu bulgular, SIRT1'in intihar riskine yalnızca duygudurum düzenlemesi yoluyla değil, davranışsal fenotipler üzerinden de katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Bağlantı dengesizliği analizimizde rs41299232, rs2236318, rs7896005 ve rs10997870 SNP'lerini içeren bir haplotip bloğu tanımlanmış ve bu blok içinde C-T-A-G dizilimi artmış intihar riskiyle, G-A-G-T dizilimi ise koruyucu etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu durum, sadece tekil genotiplerin değil, aynı zamanda belirli haplotip kombinasyonlarının da intihar davranışının genetik temelinde belirleyici olabileceğine işaret etmektedir.

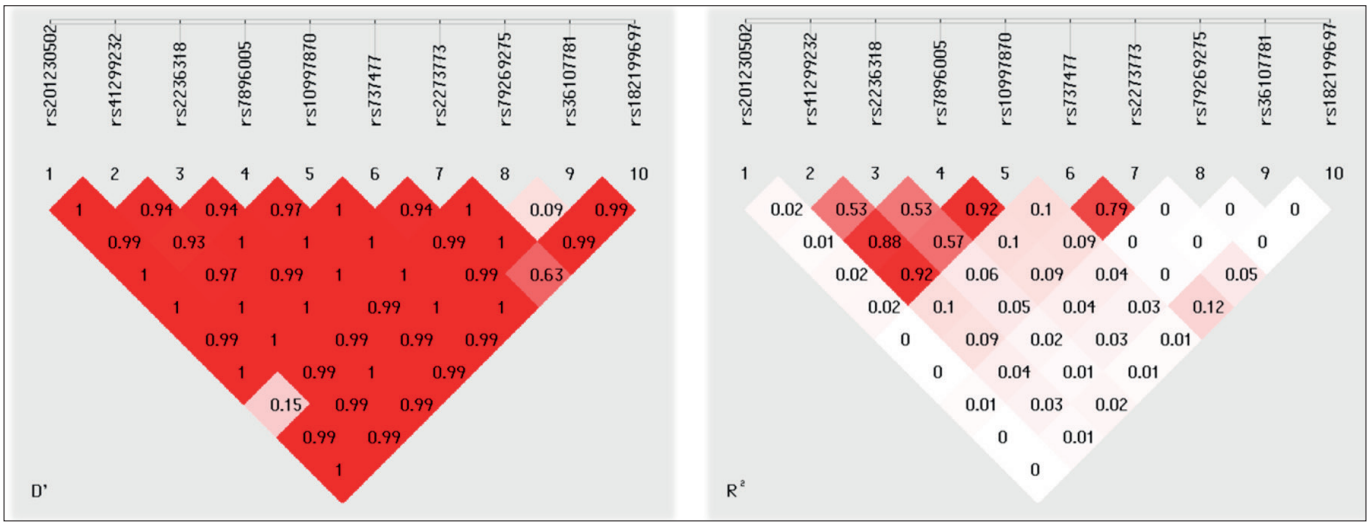
İntihar davranışının genetik yatkınlık dışında birçok çevresel ve klinik faktörden etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada, İGV ve İGY grupları arasında bazı sosyodemografik ve klinik farklılıklar gözlenmiştir. Her ne kadar bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, İGV grubunda bekâr veya boşanmış olma ve işsizlik oranlarının daha yüksek olması, literatürde tanımlanan risk faktörleriyle tutarlıdır. Sosyal

www.turkpsikiyatri.com

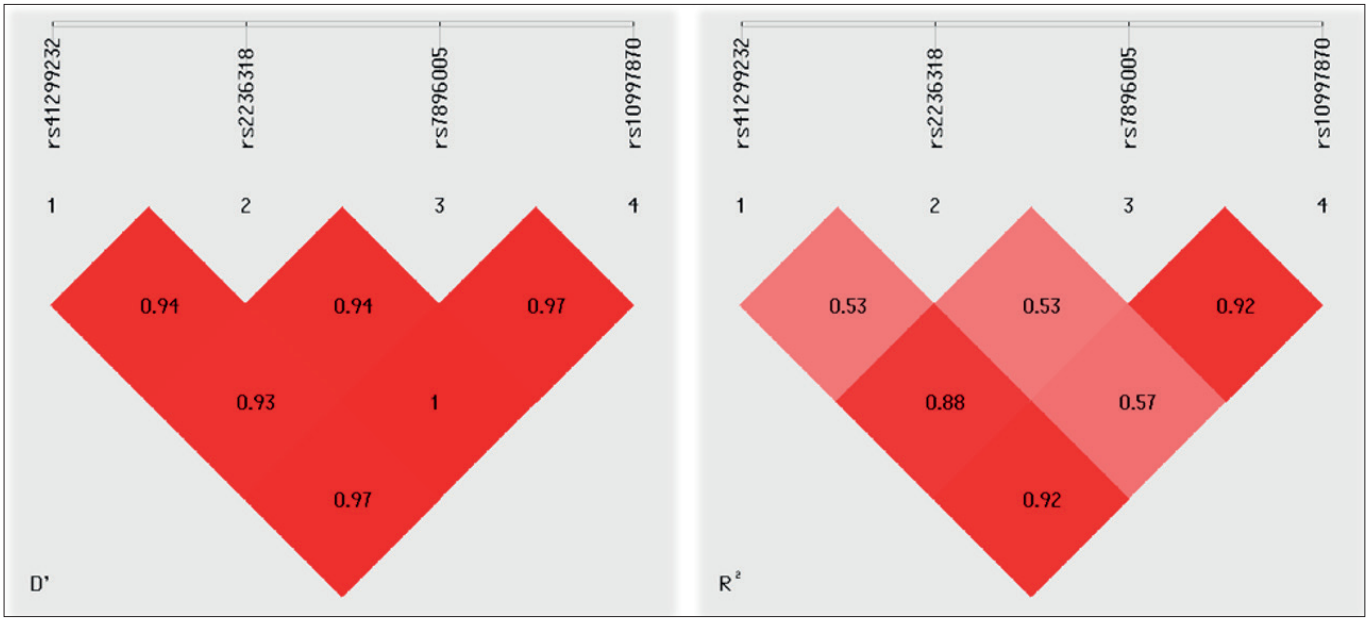
Tablo 3. Haplotip Analizi İçin Seçilen Blok 1 SNP'leri: rs41299232, rs2236318, rs7896005, rs10997870

Haplotip	İGV (Frekans)	İGY (Frekans)	χ^2	Fp	Pp	OR (GA %95)
CTAG	32 (0.695)	71 (0.461)	7.805	0.006	0.005	2.672 [1.322-5.399]
GAGT	9 (0.195)	56 (0.363)	4.556	0.033	0.032	0.425 [0.191-0.946]
GTGT	5 (0.108)	20 (0.129)	0.145	0.804	0.703	0.817 [0.288-2.312]

İGV: İntihar Girişimi Var, İGY: İntihar Girişimi Yok, OR: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı, Pp: Pearson p-değeri, Fp: Fisher p-değeri, χ^2: Ki-kare. Genel Sonuçlar: Toplam İGY = 77, toplam İGV = 23, Genel χ^2 = 6.743, Fisher p = 0.035, Pearson p = 0.034. Frekansı <%2 olan haplotipler analize dâhil edilmemiştir.



Şekil 2a. *SIRT1* Genine Ait Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) Arasındaki Bağlantı Dengesizliği (LD) Analizi
Bağlantı dengesizliği analizinin sonuçları görselleştirilmiştir. Sol panelde Lewontin'in standartlaştırılmış katsayısı (D') değerleri, sağ panelde ise Pearson korelasyon katsayısının karesi (R^2) değerleri gösterilmektedir. Bağlantı dengesizliği grafiğinde SNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği düzeyleri geleneksel renk şemalarıyla ifade edilmiştir.
Renkler şu kriterlere göre sınıflandırılmıştır: D'=0, R^2=0:Bağlantı yok, D'=1, R^2=1:Tam bağlantı dengesizliği (tam LD), 0,5 ≤ D'<0,8:Orta düzeyde LD, D'>0,8:Güçlü LD



Şekil 2b. Blok 1 Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin (SNP) Bağlantı Dengesizliği (LD) Analizi: rs41299232, rs2236318, rs7896005, rs10997870
Bu LD haritası, dört SNP'nin birbiriyle gösterdiği genetik birlikteliği ortaya koymaktadır. Sol panelde Lewontin'in D'katsayısı, sağ panelde ise Pearson korelasyon katsayısının karesi (R^2) değerleri görselleştirilmiştir. Bağlantı dengesizliği düzeyleri renk yoğunluklarıyla ifade edilmiştir: D'=1, R^2=1:Tam bağlantı dengesizliği, 0,5 ≤ D'<0,8:Orta düzey LD, D'>0,8:Güçlü LD

izolasyon ve ekonomik stresin intihar riskini artırabileceği bildirilmiştir (Motillon-Toudic ve ark. 2022). Benzer şekilde, şizofreni hastalarında intihar girişimi öyküsü ile işsizlik, evlilik durumu ve sosyal destek eksikliği arasında ilişki bildirilmektedir (Sağlam Aykut ve ark. 2016). Sigara ve madde kullanımı da literatürde intihar davranışıyla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada bu değişkenler açısından çalışmadaki iki grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark gözlenmemiştir (Sankaranarayanan ve ark. 2015; Esang ve ark. 2018).

Klinik değişkenler açısından, İGV grubunda hastalığın başlangıç yaşının daha düşük ve tedavisiz geçen sürenin daha kısa olması gibi eğilimler saptanmış, ancak bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dikkat çekici bir diğer bulgu, İGV grubundaki bireylerde hastanede yatış süresinin daha uzun olmasıdır; bu fark marjinal anlamlılık düzeyine yaklaşmış (p=0,07) ve daha ağır klinik tablo veya artmış tedavi ihtiyacına işaret edebilecek bir eğilim olarak değerlendirilebilir.

Şizofreni sıklıkla nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlansa da, hastalığın nörodejeneratif süreçleri de içerdiğine yönelik artan bulgular, duygusal düzenleme, dürtü kontrolü ve karar verme gibi intihar davranışını etkileyen işlevlerde biyolojik kırılganlığı açıklamada önemli olabilir (Pino ve ark. 2014; Martin ve ark. 2015). Bu bağlamda, SIRT1 gibi nöroprotektif işlevleri olan genlerin intihar riski ile ilişkisi, gelişimsel ve dejeneratif bakış açılarını entegre eden yeni modellerle değerlendirilebilir (Birnbaum ve Weinberger, 2024; Sullivan ve ark. 2024; Sandroni ve Chaumette, 2025)

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, belirli SIRT1 varyantları ile intihar davranışı arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması, genetik temelli kişiselleştirilmiş psikiyatrik yaklaşımlar açısından önemli bir başlangıç noktası sunmaktadır. Yüksek riskli genetik profillere sahip bireylerin daha yakından izlenmesi ve önleyici müdahalelerin bireye özgü şekilde planlanması mümkün olabilir. Ayrıca, SIRT1'in nöroprotektif etkileriyle ilişkili resveratrol gibi aktivatörlerin duygudurum üzerindeki iyileştirici etkilerinden (Albani ve ark. 2010; Sun ve ark. 2010; Hurley ve ark. 2014), ya da sirkadiyen ritmi düzenlemeyi amaçlayan ışık terapisi gibi müdahalelerden (Alageel ve ark. 2018; Leite ve ark. 2022)) faydalanılabileceği ileri sürülmektedir. Epigenetik düzeyde, özellikle beslenme temelli müdahalelerin ruh sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri de (Stover ve ark. 2018; Yan ve ark. 2024) dikkat çekici olmakla birlikte, bu tür uygulamalar için ileri düzey işlevsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Öte yandan, çalışmamızda etnik köken sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Örneklem Türkiye'de yaşayan bireylerden oluşmakla birlikte, Türkiye toplumunun yüksek genetik çeşitliliğe sahip yapısı göz önüne alındığında (Kars ve ark. 2021), elde edilen bulguların etnik açıdan genellenebilirliği sınırlı olabilir. Genetik varyantların dağılımı, etnik yapı ile ilişkili olabileceğinden, bu tür çalışmalar gelecekte etnik heterojeniteyi dikkate alan örneklem tasarımlarıyla yürütülmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma SIRT1 polimorfizmlerinin şizofrenideki intihar davranışıyla ilişkisini gösteren ilk araştırmalardan biri olarak literatüre katkı sunmaktadır. Elde edilen bulgular, daha geniş örneklemlerle, etnik köken kontrolü sağlanarak, gen–çevre etkileşimini de hesaba katan çok boyutlu modellerle desteklenmeli ve işlevsel düzeydeki biyolojik karşılıkları ileri yöntemlerle araştırılmalıdır.

SONUÇ

Türkiye'den bir örneklemde yürütülen bu keşifsel nitelikteki çalışmada, SIRT1 genine ait bazı polimorfizmler ile şizofreni hastalarında İG öyküsü arasındaki olası ilişkiler incelenmiştir. Bulgular, SIRT1 gen varyantlarının intihar davranışına katkıda bulunabilecek genetik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tür genetik ilişkilerin daha iyi anlaşılması, şizofreni hastalarında intihar riskinin değerlendirilmesine yönelik araştırmalar için ön bilgi sunabilir. Ancak çalışma kapsamı ve örneklem özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen bulguların dikkatli yorumlanması ve ileri düzey, kontrollü araştırmalarla desteklenmesi gereklidir.

Sınırlılıklar

Bu çalışma, yalnızca vaka grubuna odaklanan keşifsel bir araştırma olup, bazı metodolojik sınırlılıklar içermektedir. Çalışmada yalnızca şizofreni tanılı bireyler yer almakta olup, karşılaştırmalı analiz yapılabilecek bir sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması, genetik varyantların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca referans alınan ALFA grubunun etnik kökeninin farklı olması ve bu gruptaki bireylerin intihar davranışı gibi psikiyatrik fenotiplere dair bilgilerinin bilinmemesi, karşılaştırmalı genetik analizlerin yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Katılımcıların etnik köken bilgisi sistematik olarak toplanmadığından, örneklem içindeki olası etnik heterojenitenin genetik varyant frekansları üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Bu durum, elde edilen bulguların etnik açıdan genellenebilirliğini sınırlayabilir.

Verilerin geriye dönük toplanmış olması ise dürtüsellik, çocukluk çağı travmaları ve dissosiyatif belirtiler gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlere dair bilgi edinilmesini kısıtlamıştır. Bununla birlikte, intihar araştırmalarında temel bir karıştırıcı değişken olan depresif semptomatoloji bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Bu durum, genetik varyantların intihar davranışı üzerindeki etkilerini izole olarak değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Gelecek çalışmalarda, özellikle SIRT1'in serotonerjik sistem ve sirkadiyen ritim üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak, duygudurum belirtileri

www.turkpsikiyatri.com

ve antidepresan yanıtı ile genetik varyantlar arasındaki etkileşimlerin çok değişkenli modellerle analiz edilmesi önem taşımaktadır.

İntihar girişimi olan birey sayısının düşük olması, gruplar arasındaki güç dengesini sınırlamış olabilir. Bu durum, bazı genetik ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit edilememesine neden olmuş olabilir. Ayrıca COVID-19 pandemisi sırasında yürütülen çalışma koşulları, planlanan örneklem büyüklüğüne ulaşılmasını engellemiştir. Varyantların mRNA ya da protein düzeylerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Katılımcıların tamamı uzun süreli antipsikotik tedavi altındaydı ve çoğu ek olarak antidepresan kullanmaktaydı; bu durum, ilaç etkilerinin davranışsal çıktılar üzerindeki potansiyel katkısını kontrol etmeyi zorlaştırmaktadır.

Sonuçlar bu sınırlılıklar çerçevesinde yorumlanmalı; daha güvenilir ve genellenebilir bulgulara ulaşmak için etnik yapı, farmakolojik etkiler, duygudurum belirtileri ve epigenetik düzeydeki mekanizmaları kontrol eden daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Karar No: 2020/309, Tarih: 10/07/2020). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edilecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman Kaynağı: SIRT1 geninin tüm ekzom dizilemesinin analizine yönelik finansal destek, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 20122026 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır. Fon sağlayıcı, çalışmanın tasarımı, veri toplama, veri analizi ve raporlanması süreçlerinde herhangi bir rol oynamamıştır.

Yazar Katkıları: E.F.U.: Kavramsallaştırma, Veri düzenleme, İstatistiksel analiz, Araştırma, Metodoloji, Denetim, Doğrulama, Görselleştirme, Taslak yazımı, Yazının gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi; M.A.: Finansman temini, Veri düzenleme, Metodoloji, Doğrulama, Görselleştirme, Taslak yazımı, Yazının gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi; N.K.: Araştırma, İstatistiksel analiz, Genetik analiz, Taslak yazımı, Yazının gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi.

Veri Erişilebilirlik Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, araştırma katılımcılarının mahremiyetini tehlikeye atabilecek bilgiler içermesi nedeniyle kamuya açık değildir. Ancak, makul talepler üzerine, sorumlu yazar Memduha Aydın ile memduhaaydin@gmail.com adresi üzerinden iletişime geçilerek erişim sağlanabilir.

Teşekkür: Yazarlar, çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalara içtenlikle teşekkür eder. Ayrıca genetik analiz sürecinde teknik destek sağlayan Detagen Genetik Tanı Merkezi personeline katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak katkı sunan başka kişi bulunmamaktadır.

EK
https://www.turkpsikiyatri.com/upload/64_27771_TR_EK.pdf

KAYNAKLAR

Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H ve ark. (2016) Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. Biol Psychiatry 80:815–26. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.009

Aftanas LI, Anisimenko MS, Berdyugina DA ve ark. (2019) SIRT1 allele frequencies in depressed patients of European descent in Russia. Front Genet 9:686. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00686

Ahmad R, Azman KF, Yahaya R ve ark. (2023) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in schizophrenia research: a quantitative review and future directions. AIMS Neurosci 10:5–32. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023002

Alageel A, Tomasi J, Tersigni C ve ark. (2018) Evidence supporting a mechanistic role of sirtuins in mood and metabolic disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 86:95–101. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.017

Albani D, Polito L, Signorini A ve ark. (2010) Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders. Biofactors 36:370–6. https://doi.org/10.1002/biof.118

Asher G, Gatfield D, Stratmann M ve ark. (2008) SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell 134:317–28. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.050

Belden WJ ve Dunlap JC. (2008) SIRT1 is a circadian deacetylase for core clock components. Cell 134:212–4. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.010

Birnbaum R ve Weinberger DR. (2024) The genesis of schizophrenia: an origin story. Am J Psychiatry 181:482–92. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240305

Chang H, Yan Q, Tang J ve ark. (2017) Possible association between SIRT1 single nucleotide polymorphisms and predisposition to antisocial personality traits in Chinese adolescents. Sci Rep 7:1099. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01208-2

Chang HC ve Guarente L. (2013) SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. Cell 153:1448–60. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.027

Correll CU, Bitter I, Hoti F ve ark. (2022) Factors and their weight in reducing life expectancy in schizophrenia. Schizophr Res 250:67–75. https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.10.019

Esang M ve Ahmed S. (2018) A closer look at substance use and suicide. American Psychiatric Association 13:6–8. https://doi.org/10.1176/appi.ajp-rj.2018.130603

Fang X, Chen Y, Wang Y ve ark. (2019) Depressive symptoms in schizophrenia patients: a possible relationship between SIRT1 and BDNF. Prog Neuropsychopharmacol Biol 95:109673. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109673

Hurley LL, Akinfiresoye L, Kalejaiye O ve ark. (2014) Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. Behav Brain Res 268:1–7. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.052

Jauhar S, Johnstone M ve McKenna PJ. (2022) Schizophrenia. Lancet 399:473–86. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X

Kars ME, Başak AN, Onat OE ve ark. (2021) The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. Proc Natl Acad Sci U S A 118:e2026076118. https://doi.org/10.1073/pnas.2026076118

Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T ve ark. (2010) SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. J Affect Disord 126(1-2): 167–73. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.003

Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T ve ark. (2011) SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. Genes Brain Behav 10:257–63. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00661.x

Leite JA, Ghirotto B, Targhetta VP ve ark. (2022) Sirtuins as pharmacological targets in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. Br J Pharmacol 179:1496–511. https://doi.org/10.1111/bph.15570

Li Z, Zhang Z, He Z ve ark. (2009) A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (http://analysis.bio-x.cn). Cell Res 19:519–23. https://doi.org/10.1038/cr.2009.33

Martin A, Tegla CA, Cudrici CD ve ark. (2015) Role of SIRT1 in autoimmune demyelination and neurodegeneration. Immunol Res 61:187–97. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8557-5

Milhiet V, Etain B, Boudebesse C ve ark. (2011) Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. J Physiol Paris 105:183–9. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.002

Motillon-Toudic C, Walter M, Séguin M ve ark. (2022) Social isolation and suicide risk: literature review and perspectives. Eur Psychiatry 65:e65. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2320

Nakahata Y, Sahar S, Astarita G ve ark. (2009) Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. Science 324:654–7. https://doi.org/10.1126/science.1170803

NCBI dbSNP. (2023). Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/ (accessed 12 July 2023).

Niu J, Cao Y ve Ji Y. (2020) Resveratrol, a SIRT1 activator, ameliorates MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia. Front Psychiatry 11:716.

Nivoli A, Porcelli S, Albani D ve ark. (2016) Association between sirtuin 1 gene rs10997870 polymorphism and suicide behaviors in bipolar disorder. Neuropsychobiology 74:1–7. https://doi.org/10.1159/000446921

Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J ve ark. (2014) Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. Actas Esp Psiquiatr 42:185–95.

Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI ve ark. (2022) Schizophrenia: the new etiological synthesis. Neurosci Biobehav Rev 142:104894. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104894

Sağlam Aykut D, Civil Arslan F, Özkorumak Karagüzel E ve ark. (2016) Girişimi öyküsü olan şizofreni olgularında şimdiki klinik değişkenler. Turk Psikiyatri Derg 28:163–71. https://doi.org/10.5080/u16063

Sandroni V ve Chaumette B. (2025) Understanding the emergence of schizophrenia in the light of human evolution: new perspectives in genetics. Genes Brain Behav 24:e70013. https://doi.org/10.1111/gbb.70013

Sankaranarayanan A, Mancuso S, Wilding H ve ark. (2015) Smoking, suicidality and psychosis: a systematic meta-analysis. PLoS One 10:e0138147. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138147

Shen J, Li Z, Chen J ve ark. (2016) SHEsisPlus, a toolset for genetic studies on polyploid species. Sci Rep 6:24095. https://doi.org/10.1038/srep24095

Shi YY ve He L. (2005) SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. Cell Res 15:97–8. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290272

Stover PJ, James WPT, Krook A ve ark. (2018) Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. J Intern Med 284:37–49. https://doi.org/10.1111/joim.12768

Sudol K ve Mann JJ. (2017) Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. Curr Psychiatry Rep 19:31. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0781-y

Sullivan PF, Yao S ve Hjerling-Leffler J. (2024) Schizophrenia genomics: genetic complexity and functional insights. Nat Rev Neurosci 25:611–24. https://doi.org/10.1038/s41583-024-00837-7

Sun AY, Wang Q, Simonyi A ve ark. (2010) Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. Mol Neurobiol 41:375–83. https://doi.org/10.1007/s12035-010-8111-y

Wahbeh MH ve Avramopoulos D. (2021) Gene-environment interactions in schizophrenia: a literature review. Genes (Basel) 12:1850. https://doi.org/10.3390/genes12121850

Wang D, Tang W, Zhao J ve ark. (2020) A comprehensive analysis of the effect of SIRT1 variation on the risk of schizophrenia and depressive symptoms. Front Genet 11:832. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00832

Wang M, Peng C, Chang H ve ark. (2022) Interaction between sirtuin 1 (SIRT1) polymorphisms and childhood maltreatment on aggression risk in Chinese male adolescents. J Affect Disord 309:37–44. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.063

Wu QJ, Zhang TN, Chen HH ve ark. (2022) The sirtuin family in health and disease. Signal Transduct Target Ther 7:402. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8

Yan Y, Zhou D, Chen J ve ark. (2024) Navigating nutritional inequality in schizophrenia: a comprehensive exploration of diet, genetics, and holistic management across the life cycle. Nutrients 16:3738. https://doi.org/10.3390/nu16213738