**T.C.**
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TIBBİ BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

# ANTİSOSYAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU OLAN VE AGRESİF DAVRANIŞ SERGİLEYEN ERKEK BİREYLERDE Y KROMOZOMU DÜZENSİZLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Zeynep KARAKAN KARAKAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Davut ALPTEKİN**

**ADANA-2009**

**T.C.**
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TIBBİ BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

# ANTİSOSYAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU OLAN VE AGRESİF DAVRANIŞ SERGİLEYEN ERKEK BİREYLERDE Y KROMOZOMU DÜZENSİZLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Zeynep KARAKAN KARAKAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Davut ALPTEKİN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TF2008YL7 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**
**Tez No:**

**ADANA-2009**

**KABUL VE ONAY**

**Tıbbi Biyoloji** Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

"Antisosyal Kişilik Bozukluğu Olan ve Agresif Davranış Gösteren Erkek Bireylerde Y Kromozomu Düzensizliklerinin Araştırılması"

adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi:** 22/10/2009

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Prof. Dr. Davut ALPTEKİN
Ç.Ü. Üniversitesi
**Başkan**

Prof. Dr. Osman DEMİRHAN
Ç.Ü. Üniversitesi
**Üye**

Prof. Dr. Akif ÇÜRÜK
Ç.Ü Üniversitesi
**Üye**

Dr.
Üniversitesi
**Üye**

Dr.
Üniversitesi
**Raportör**

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Halil Kasap
**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na başladığımdan beri çalışmam süresince beni doğru bir şekilde yönlendiren, yol gösteren, sorunların çözülmesinde her türlü yardımlarını desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Davut ALPTEKİN'e sonsuz teşekkürlerimi bütün içtenliğimle arz ediyorum. Ayrıca bana Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans yapmamda her türlü imkanları sunan değerli hocam ve anabilim dalımız başkanı sayın Prof.Dr. Osman DEMİRHAN'na teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Ekrem Tok, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Başhekimi Uz.Dr. Bülent DEMİRBEK ve hastane çalışanlarına göstermiş oldukları yardımdan dolayı teşekkürlerimi iletiyorum. Ayrıca, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Lut TAMAM'ma teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmalarında ve tez yazımında en önemlisi her türlü manevi desteklerinden dolayı Dr. Deniz TAŞTEMİR'e ve master öğrencisi Perçin PAZARCI'ya özellikle teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca, Adana İl Sağlık Müdürlüğünden çalışmamızın yapılabilmesi için gerekli izinlerin alınmasını sağlayan Sayın Özcan Özütok'a teşekkür ederim.

İstatistik uygulamalarımda bana yardımcı olan Tıp Fakültesi, Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard.Doç.Dr. Sedat KULECİ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

Manevi yönden bana her zaman destek olan sevgili anneme, ablama, kardeşime ve her konuda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Ersan KARAKAŞ'a sevgilerimi iletiyorum.

# İÇİNDEKİLER


**KABUL VE ONAY** i
**TEŞEKKÜR** ii
**İÇİNDEKİLER** iii
**ŞEKİLLER DİZİNİ** v
**TABLOLAR DİZİNİ** vi
**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ** vii
**ÖZET** viii
**ABSTRACT** iv
**1. GİRİŞ** 1
**2. GENEL BİLGİ** 3
2.1. Kişilik Bozuklukları 3
2.2. Antisosyal Kişilik Bozukluğu 3
2.3. Epidemiyoloji 6
2.4. Genetik Faktörler 8
2.4.1. Cinsiyet Kromozomlarındaki Sitogenetik Anormallikler 11
2.4.1.1. Klinifelter Sendromu (47,XXY) 14
2.4.1.2. 47,XYY Sendromu 16
2.4.1.3. Trizomi X Sendromu (47,XXX) 18
2.4.1.4. Turner Sendromu 18
2.5. Y Kromozomu 20
2.5.1. Evrimsel Süreçte Y kromozomu 21
2.5.2. Y Kromozomu ve Coğrafik Dağılımı 22
2.5.3. Y Kromozomunun Tarihçesi 23
2.5.4. Y Kromozomunun Özellikleri 24
2.5.5. Y Kromozomunun Genel Yapısı 24
2.5.6. Y Kromozomu ve SRY Geni 26
2.5.7. Y Kromozomunun Uzunluğu 28
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** 29
3.1. GEREÇ 29

3.2. YÖNTEM 30
3.2.1. Örneklerin Sağlanması 30
3.2.2.Kromozomların Elde Edilmesi 31
3.2.3. Preparatların GTG (G-bands by Trypsin using Giemsa) Bantlama Yöntemiyle Boyanması 32
3.2.4. İstatistiksel Analiz 33
**4. BULGULAR** 34
4.1. Sitogenetik Bulgular 36
**5. TARTIŞMA** 53
**6. SONUÇ ve ÖNERİLER** 60
**7. KAYNAKLAR** 61
EKLER 68
ÖZGEÇMİŞ 71

## ŞEKİLLER DİZİNİ


| | | |
|---|---|---|
| **Şekil 1.1.** | Klinefelter sendromuna sahip bireyin fenotipi | 14 |
| **Şekil 1.2.** | Turner sendromlu dişi bireylerin fenotipik özellikleri | 19 |
| **Şekil 1.3.** | Y kromozomunun tarihsel ve coğrafik dağılımı | 23 |
| **Şekil 1.4.** | Y kromozomunun genel yapısı | 25 |
| **Şekil 1.5.** | Y kromozomunu oluşturan bölgeler | 26 |
| **Şekil 1.6.** | Y kromozomunda SRY bölgesi | 27 |
| **Şekil 4.1.** | Hasta grubunda gözlenen bazı heteromorfizmler | 43 |
| **Şekil 4.2.** | Hasta grubunda gözlenen 46,XY,Yqh+ karyotipi | 44 |
| **Şekil 4.3.** | H56'da saptanan 46,XY,inv(12)(p11;q13.3) | 45 |
| **Şekil 4.4.** | Hasta grubunda saptanan bazı yapısal kromozom düzensizlikleri | 46 |
| **Şekil 4.5.** | Hasta gruplarında gözlenen bazı frajil bölgeler ve kromatid kırıkları | 47 |
| **Şekil 4.6.** | H82'de gözlenen 47,XXY kromozom kuruluşu | 49 |
| **Şekil 4.7.** | H58'de gözlenen 47,XYY,chtb(16)(q22) kromozom kuruluşu | 50 |
| **Şekil 4.8.** | Hasta grubunda gözlenen farklı Y kromozom uzunlukları | 51 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ


| | | |
|---|---|---|
| **Çizelge 1.1.** | Cinsiyet kromozomu anormaliklerin insidansı | 12 |
| **Çizelge 1.2.** | Cinsiyet kromozomu anöplodisi olan hastaların takipleri | 13 |
| **Çizelge 1.3.** | Turner sendromunda gözlenen karyotipler ve oranları | 19 |
| **Çizelge 4.1.** | Araştırma ve kontrol grubunun yaş, boy ve kilolarına göre dağılımı | 34 |
| **Çizelge 4.2.** | Hasta ve kontrol gruplarına ait sigara, alkol ve madde kullanım oranları | 35 |
| **Çizelge 4.3.** | Hasta ve kontrol gruplarının medeni halleri | 35 |
| **Çizelge 4.4.** | Hasta ve kontrol gruplarının eğitim durumları | 36 |
| **Çizelge 4.5.** | Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-ekonomik durumları | 36 |
| **Çizelge 4.6.** | Hasta ve Kontrol gruplarında saptanan sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri | 37 |
| **Çizelge 4.7.** | Hasta ve kontrol gruplarında saptanan yapısal ve sayısal kromozom düzensizliklerinin yüzde dağılımı | 40 |
| **Çizelge 4.8.** | Hasta grubunda gözlenen yapısal düzensizliklerinin kromozomlara göre dağılımı | 41 |
| **Çizelge 4.9.** | Hasta grubunda saptanan sayısal kromozom düzensizlikleri | 42 |
| **Çizelge 4.10.** | Hasta ve kontrol gruplarının Y kromozom büyüklükleri | 51 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| **ABD** | Amerika Birleşik Devletleri |
| **AKB** | Antisosyal Kişilik Bozukluğu |
| **EEG** | Elektroensefalografi |
| **EAÇ** | Epidemiyolojik Alan Çalışması |
| **Del** | Delesyon |
| **DSM-IV** | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, $4^{th}$ed. |
| **DNA** | Deoksiribo Nükleik Asit |
| **Fra** | Frajil bölgeler |
| **GTG** | G-Bands by Tripsin Using Giemsa |
| **HG** | Hasta Grubu |
| **ICD-10** | International Classification of Disease, $10^{th}$ edition |
| **ISCN** | An International System for Human Cytogenetic Nomenclature |
| **Inv** | İnversiyon |
| **KCl** | Potasyum Klorid |
| **KG** | Kontrol Grubu |
| **MIS** | Müllerian Inhibitory Substance |
| **Ml** | Mililitre |
| **MtDNA** | Mitokondriyal DNA |
| **NaCl** | Sadyum Klorid |
| **NRY** | Nonrecombining Region on Y |
| **p** | Kromozomun kısa kolu |
| **PAR** | Pseudootozomal bölgeler |
| **q** | Kromozomun uzun kolu |
| **Rpm** | Dakikadaki rotor sayısı |
| **RSPO1** | R-sponding homolog |
| **SOX9** | SRY-box containing gene 9 |
| **T** | Translokasyon |
| **XIST** | X Inaktif Spesifik Transkript |

# ÖZET


**Antisosyal Kişilik Bozukluğu Olan ve Agresif Davranış Sergileyen Erkek Bireylerde Y Kromozomu Düzensizliklerinin Araştırılması**

**Cinsiyet kromozom anormalliklerinin psikozlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. XYY kromozomları olan erkek bireyler fenotipik olarak uzun boylu, güçlü kas yapılı ve normal bir zekaya sahiptirler. Bu erkeklerin çoğunluğu fenotipik olarak normal olmasına rağmen değişken derecede klinik özellikler gösterebilir. Fakat bu kimselerin, anormal kromozom bileşimleriyle davranış biçimleri arasındaki bağlantı tam olarak da çözümlenebilmiş değildir.**

**Bu çalışmada; antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen erkek bireylerde Y kromozomu düzensizliklerinin araştırılmasının yanında bu olgular üzerindeki sitogenetik faktörlerin rölü belirlenmeye çalışıldı. Bunun için Dr. Ekrem Tok, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde ve Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Servisinde tedavi altında olan toplam 132 erkek bireyin ve kontrol amaçlı sağlıklı 60 bireyin kan örnekleri alınarak sitogenetik incelemeleri yapıldı.**

**Bunlara ek olarak; Y kromozomundaki sayısal ve yapısal düzensizlik bulunan olguların genetik danışmanlık sürecini de kapsayan, uygun sosyo-psikolojik bir yol izleyerek klinik takip ve tanı süreci ile topluma kazandırılmasında sağlık personeline yardımcı olunması amaçlamaktayız.**



**Anahtar sözcükler: Agresyon, Antisosyal kişilik bozukluğu, Kromozomal anomaliler, Sitogenetik analiz, XYY sendromu**

## ABSTRACT

**Determination of Y Chromosome Disorders in Male Individuals Who Have Antisocial Personality Disorder and Showing Aggressive Behavior**

**It is known that sex chromosome abnormalities are related with psychosis. Individuals having XYY chromosome constitution are phenotypically tall, strong muscled and have normal intelligence. Although most of these men are phenotypically normal, they may show variable clinical characteristics. However, relation between the abnormal chromosome constitution and the behavior patterns of these individuals is not fully known.**

**In this study; Y chromosome disorders in male individuals who have antisocial personality disorder and shoving aggressive behavior are researched together with the role of cytogenetic factors on these cases. For this purpose, blood samples of 132 male patients who are under observation in Dr. Ekrem Tok Adana Mental Hospital and Çukurova University, Medical School, Psychiatry Department, and 60 healthy males are taken and cytogenetic analyses are done.**

**In addition to, we aim to help the medical stuff by clinical follow up and diagnosis of the cases that have quantitative and constitutional Y chromosome disorders for bringing them back to society by following an appropriate socio-psychologic approach including their genetic counseling.**



**Key words: Aggression, Antisocial Personality Disorder, Chromosomal Abnormalities, Cytogenetic Analysis, XYY Syndrome**

# 1. GİRİŞ

Cinsiyet kromozomlarının fazlalılığı (XXY ve XYY karyotipleri) merkezi sinir sisteminde gelişim kusurlarına yol açarak (suç şeklinde) davranış bozukluklarına yol açabilir[1]. Erkelerde ilave Y kromozom varlığı, nispeten yaygın olarak meydana gelmekte ve psikozlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir[2]. XYY karyotipinin üzerinde son yıllarda durulmuş ve antisosyal gelişim bozukluğuna neden olup olmadığı araştırılmıştır[2,3]. 47,XYY erkeklerde fazla sayıda olan Y kromozom genleri, normal erkeklere göre daha büyük kraniofasiyel boyutlara neden olabilir. XYY kromozomları olan bireyler fenotipik olarak uzun boylu, güçlü kas yapılı ve normal bir zekaya sahiptirler. Bu erkeklerin çoğunluğu fenotipik olarak normal olmasına rağmen farklı klinik özellikler de gösterebilir. Uzun boy, büyük dişler, akneye yatkınlık ve bunların yanında öğrenme güçlükleri görülebilir[2-5]. Fakat bu kişilerin anormal kromozom bileşimleriyle davranış biçimleri arasındaki bağlantı tam olarak daha çözümlenebilmiş değildir[2,3].

Antisosyal Kişilik Bozukluğu (AKB) kişinin kavramaya veya idrak etmeye dayalı yetilerinde, temel duyuların ve düşünce yapısında belirgin bozulmaya yol açmayan, kendini özellikle davranış biçiminde göstererek kişiler arası ilişkilerde, aile ve iş yaşamında parçalanmaya neden olabilen, hastadan çok topluma huzursuzluk veren, kronik ve tedaviye dirençli bir ruhsal bozukluktur. AKB, doğrudan toplumsal değerlere zarar verdiği için, çok eski çağlardan beri tıp dışında diğer disiplinlerin de ilgisini çekmiştir. Çevreyi kendine uymayı zorlayarak yaşantısını düzenleyen, amaçları doğrultusunda insanları kullanmaya çalışan, engellenince zarar vermekten çekinmeyen ve davranışları benlikleriyle barışık bu kişilerin incelenmesi genellikle güç olmuştur[6,7].

AKB'in etiyolojisi ve klinik özellikleri ile ilgili çalışmalar da, bu tanıyı alanların bazılarında ön planda ağır psikososyal gelişim patolojileri bulunduğu, bazılarında bir takım biyolojik faktörlerin belirgin olduğu ve davranış alanındaki antisosyal özelliklerin şiddetine göre bazı psikolojik faktörlerde farklılıklar bulunduğu ileri sürülmektedir[6-10]. Gacono ve ark.[11] DSM II ve III serilerinde AKB, yalnızca davranış tanımlamasına dayanılarak sınıflandırılmasının yetersiz olduğu, antisosyal gruplar arasındaki farklılıkları ortaya çıkarabilecek, davranışsal, bilişsel ve psikodinamik bileşime göre bir sınıflandırmanın önemli olduğu ifade edilmiştir[12].

Bu çalışmada, antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen erkek bireylerde sayısal ve yapısal kromozom bozukluklarının belirlenmesinin yanında Y kromozomu düzensizliklerinin saptanması ve bulguların bugüne kadar yapılan çalışmalar ile karşılaştırılması, toplumdaki sıklığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Aynı zamanda, erkeklerde sorun olan Y kromozomu artışı ile düzensizlik bulunan olguların genetik danışmanlık sürecini de kapsayan, uygun sosyo-psikolojik bir yol izleyerek klinik takip ve tanı süreci ile topluma kazandırılması konusunda yardımcı olunması amaçlanmaktadır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kişilik Bozuklukları

Kişilik yapısı; esnekliğini kaybettiği, uyumsuz olduğu, sosyal veya mesleki fonksiyonlarda belirgin stres ve yetersizlik yarattığı durumlarda artık bir kişilik bozukluğu halini almıştır. Erişkinlerde kişilik bozukluğunun pek çok sebebi olduğunun bilinmesine karşın, gerçekte kişilik bozukluğu bebeklik ve çocukluk süresince gelişim dönemlerindeki bozukluklardan kaynaklanır[13,14].

Kişilik bozukluklarının genel özelliği, çevresel streslere cevapta karakteristik bir uyum bozukluğu, bazen diğerlerine karşı hoş olmayan davranışlardır. Kişilik bozuklukları; davranışlara da yansıyan katı, dar, uyumsuz savunmalar, çocukluk çağında örselenme, aşırı koruyucu ve müdahale edici tarzda çocuk yetiştirmeyi de kapsayan olumsuz aile özelliklerini içeren çevresel ve genetik faktörlerin kötü bir sonucudur. Ayrıca çocukluk ve ergenlik dönemlerinin beklenen ve doğal sonucu olan umutsuzluk, çaresizlik ve sıkıntı da kişilik bozukluklarına eşlik eder[14].

Kişilik bozukluklarının sıklık ve yaygınlık oranları toplumlara ve alt toplumsal sınıflara göre değişiklikler gösterir. Kentsel topluluklarda, sosyo-kültürel ve ekonomik düzeyi düşük toplumsal sınıflarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Yaygınlık oranı gelişmiş toplumlarda % 10-20 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 4-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir[15]. Yapılan çalışmalardaki metodoloji göz ardı edilirse, kaba bir değerlendirme ile bütün kişilik bozukluklarının yaşam boyu prevalansı % 6-9.8 olarak bildirilmektedir[16].

## 2.2. Antisosyal Kişilik Bozukluğu

AKB iki yüzyıldan beri ruhsal hastalık kategorisi olarak kabul edilmektedir. Suç işleme ve vicdansızlıkla kendini gösteren bir akıl hastalığı biçimi olduğu düşüncesi, neredeyse tüm kültürlerde evrenseldir[15,17]. Moral delilik, psikopati, sosyopati gibi pek çok tabir, bu durumun fenomenolojisini tarif etmekte kullanılmaktadır. Bu kişiler sorumluluk duygusu taşımazlar, tekrarlayan cezalara rağmen davranışlarını değiştirme yoluna gitmemek gibi belirgin yapısal özelliklere sahiptir[15,16]. Kişilik yapısındaki temel sorun, benlik idealleri ve toplumsal bir üstbenlik gelişimindeki yetersizliğe dayanmaktadır. Bu durum, onları kendini

yüceltmeye, menfaat teminine ve hemen doyrulmak isteyen zevk gereksinimleri için diğer insanları kontrol etme çabasına yöneltmiştir[17,18]. Zayıf engellenme toleransı, benmerkezcilik, dürtüsellik, saldırganlık, antisosyal eyleme vurma, deneyimlerinden ders alamama, kişiler arası ilişkilerde gelişmemiş kapasite, zayıf entgre olmuş seksüel cevaplar, hazzı geciktirme yeteneksizliği ile birlikte acil bir haz gereksinimi belirgin yapısal özelliklerdir[15,16,18].

Antisosyal bireyler sadakatsiz, suç ve suçluluk bilincine sahip olmayan bireylerdir, sadece kendilerini düşünen ve istediklerini yapan bireylerdir. Pek çoğu entelektüel olarak yetersiz olmasalar bile duygusal olarak böylelerdir. Kendi davranışlarına karşı içgörüleri yoktur, başkasının gözüyle kendilerini yargılayamazlar. Mesleki uygulama ve etkinliklerde genellikle başarısızlardır. İsteklerinin hemen sonuca ulaşmasını beklerler. Bu bireylerin uyum sağladıkları tek yer üstünlüklerini kurabildikleri ortamlardır. Alkole olan toleransları zayıftır. Alkolün etkisiyle yıkıcı ve kavgacı olurlar. Alkol kullanım bozukluğu en sık antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerde görülür[16,18].

Antisosyaller çoğunlukla örnek aldıkları kişilere kısa zamanda sempati kaybı göstererek yıkıcı davranış içine girerler. Yaşları büyüdükçe kabul edilmezlikleri, güvenilmezlikleri ve sorumsuzlukları artar. Nadiren ve çok hafif bir vicdan azabı duyarlar. Otorite ve topluma karşı isyankar bir tavır sergilerler ve mizaç değişimleri çok nadirdir. Hayal kırıklığına uğradıklarında çok yıkıcı olabilirler. Suç işlemek ve işledikleri suçun büyüklüğü onlar için övünç kaynağıdır. Bütün bu özellikleri nedeniyle genç yaşta hapise girmeye başlarlar, özgeçmişlerinde hiperaktivite, kavgacılık, asabi davranışlar ve sosyal yaşantıya uyum zorluğu tanımlanır[18,19].

Antisosyal kişilerde zeka seviyesinin yüksek olduğuna dair bir izlenim vardır. Ancak yakından bakıldığında zekaları çok yüzeyseldir. Psikomerik testler normal veya yüksek bir entelektüel seviyeyi göstermesine rağmen bunu davranış alanına yansıtamazlar. Hatalarının ve yetersizliklerinin farkında olmakla birlikte kendi davranışlarının önemini kavramaktan uzaktırlar, gerçeğin sınırlarını kabul etme yetenekleri yoktur. Antisosyal kişilik bozukluğu, Amerikan Psikiyatri Birliği Tarafından 2000 yılında yayınlanan DSM-IV-TR tanı ölçüleri kitabında eksen-II B kümesi kişilik bozuklukları altında kodlamıştır[20].

**A.** Aşağıdakilerden üçünün ya da daha fazlasının olması ile belirli, 15 yaşından beri süregelen, başkasının hakkını saymama ve başkalarının hakkına saldırma örüntüsü:

- Tutuklanması için zemin hazırlayan eylemlerde tekrar tekrar bulunmakla belirli yasalara uygun toplumsal davranış biçimine ayak uyduramama,
- Sürekli yalan söyleme, takma isimler kullanma ya da kişisel çıkarı, zevk için başkalarını atlatma ile belirli dürüst olmayan tutum,
- Dürtüsellik ya da gelecek için tasarılar yapmama,
- Yineleyen kavga, döğüşler ya da saldırılarla belirli olmak üzere sinirlilik ve saldırganlık,
- Kendisinin ya da başkasının güvenliği konusunda umursamazlık,
- Bir işi sürekli götürememe ya da mali yükümlülüklerini tekrar tekrar yerine getirememe ile belirli olmak üzere sürekli bir sorumsuzluk,
- Başkasına zarar vermiş ya da kötü davranmış ya da başkasından bir şey çalmış olmasına karşı ilgisiz olma ya da yaptıklarına kendince mantıklı açıklamalar getirme ile belirli olmak üzere vicdan azabı çekmeme,
- 15 yaşından önce başlayan davranım bozukluğu kanıtları vardır.

Yukarıdaki kriterler dışında kalan kadın antisosyallerde çok çeşitli maddeyi kötüye kullanımının, tatmin olmadan gelişigüzel cinsel ilişki kurmanın ve çok sayıda istenmeyen gebeliğin de tanı koymada önemli olduğu belirtilmektedir[21].

Antisosyal kişilik bozukluğu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1992 yılında yayınlanan ICD-10 (International Classification of Disease, 10th edition) ruhsal ve davranışsal bozukluklar bölümünde topluma aykırı (disosyal) kişilik bozukluğu adı altında sınıflandırmıştır[22]. Bunlar:

- Başkalarının hissettiklerine karşı katı bir aldırmazlık,
- Toplumsal değerler, kurallar ve zorluklara karşı inatçı bir aldırmazlık ve sorumsuzluk,
- İlişki kurmakta bir güçlük olmamasına karşın ilişkileri uzun sürdürememe,
- Engellenme eşiğinin ve şiddeti de içeren saldırganlığın dışa vurulmasında eşiğin çok düşük olması,

- Suçluluk duymama ve deneyimlerinden özellikle cezadan yararlı ders alamama,
- Başkalarını suçlamaya ve toplumla çatışan davranışları için akla uygun kullanmaya yatkınlık olup ICD-10 antisosyal, asosyal, psikopatik, sosyopatik kişilerin bu tanı kriterleriyle bu başlık altında incelenebileceğini belirtmektedir.

### 2.3. Epidemiyoloji

AKB'nin prevelansı farklı tanı metaodları kullanan çalışmalarda % 0,05 ile % 15 arasında bildirilmektedir. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de yakın bir zamanda yapılan tahminlerde erkeklerde % 3, kadınlarda % 1'den az prevalens bildirilmiştir[21,23]. Bu farklılığa antisosyal kişilik bozukluğunun oluşumunda katkı sağladığı düşünülen Minimal Beyin Disfonksiyonunun, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun, erkek çocuklarda daha sık olmasından kaynaklandığı tahmin edilebilir[23,24]. Antisosyal çocuklarda yapılan çalışmalar, onların çoğunlukla geniş ailelerden geldiğini göstermektedir. Muhtemelen ailelerdeki diğer erkek çocukların fazlalığı antisosyal davranışın gelişmesine katkıda bulunmaktadır, ailedeki kızların fazlalığı ise bunun tersine etki yapmaktadır[21,24]. Antisosyal kişilik bozukluğu tanısı 26-40 yaşları arasında yaygın olarak konmaktadır. Genç erişkinlerde 45 yaş üzerindekilere göre daha sık rastlanmaktadır. Etiyolojisinde çok önemli olduğu belirtilen sosyokültürel faktörler prevalansı etkiler. Şehirleşme antisosyal kişilik bozukluğunda önemli bir risk faktördür. Şehirlerin kenar mahallelerinde daha yaygındır. Hapisanerlerde prevalans % 75'lere kadar yükselebilir[23].

Ayrıca, ABD'de ve İngiltere'de davranış bozukluğu olgularının yalnızca 1/3'ünün antisosyal kişilik bozukluğu olarak devam ettiği gösterilmiştir[30,31]. Bu yüzden AKB tanısı, kişi 18 yaşını tamamlamadan konamaz. AKB'yi erişkinlerde teşhis etmek için ısrarlı suça yönelik davranış, zorunlu bir ölçüt olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden erkek cezaevlerindeki mahkumların 2/3 ile 3/4'ü mevcut tanımlamaya uymaktadır[32,33]. En yaygın antisosyal kişilik özellikleri şiddet, trafik suçları, iş ve evlilikte istikrarsızlık olarak görülmektedir. Eski ve daha geniş olan psikopati kavramı suçluluğa eşlik eden kişilik özelliklerine, bilhassa İnsanları kendi

bilgileri dışında veya istemedikleri hâlde etkileme ile kişiler arası ilişkilerde istismarlığa daha fazla vurgu yapmaktadır[34]. Kanada'dan bir grup araştırmacı psikopatide iki etken bulunduğunu; birincinin suçluluğu, diğerinin ise patolojik kişiler arası ilişkiyi tarif ettiğini öne sürmüşlerdir[35]. AKB'nin mevcut tanımını bu iki boyuttan yalnız birini tarif ettiği için yetersiz bulmaktadırlar. İki etkende göz önüne alındığında suçluların yalnızca çok az bir bölümünü bu bozuklukla teşhis edilebileceği görülmektedir. AKB'nin mevcut tanımını davranışsal bazı belirteçler üzerine temellendiği için avantajlıdır, ancak suçluluğun açık kanıtlarına çok fazla yansımamaktadır[35].

AKB'nin yaygınlığı yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik gibi değişkenlerle yakından ilgilidir. Kuzey Amerika çalışmaları antisosyal davranışın erkeklerde ve düşük sosyoekonomik sınıflarda daha yaygın olduğunu göstermiştir[30,36]. Erkek cinsiyetle olan ilişki çok tutarlıdır, bozukluk erkeklerde kadınlara nispeten 5-7 kat daha fazla görülmektedir[37]. AKB, düşük sosyoekonomik durumla da ilişkilidir, bunun yanında eğitilmede güçlü bir negatif ilişkisi bulunmaktadır. AKB, aynı şehirde yaşayan ırk ve etnik gruplar arasında değişik yaygınlıkta görülmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda kırsal bölgelerde daha az görüldüğü ifade edilse de başka bazı çalışmalarda bu doğrulanmamıştır[36,37].

AKB, bütün toplumlarda bulunup tanınabilse de, yaygınlığı açısından önemli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar o kadar belirgindir ki, bulunan farklılığın sadece tanı araçlarının çevresine ve kullanılışına yönelik sorunlara bağlanamaz. Bu farklar AKB'de sosyal etkenlerin rolüne ilişkin güçlü bir kanıt sunmaktadır. En önemli kanıt Doğu Asya'dan gelmektedir. Tayvan'ın şehir ve kırsal bölgelerindeki örneklemlerde beklenmedik ölçüde düşük AKB oranları bulunmuştur ve oranlar % 0.03 ile % 0.14 arasında bulunmaktadır[38]. Japonya'da da AKB yaygınlığının düşük olduğu görülmüştür[31,35]. Bununla beraber, AKB'nin düşük yaygınlığı Doğu Asya toplumlarının hepsinde görülen bir durum değildir. Alkolizmin sık olduğu Güney Kore'de AKB'nin görülme sıklığı yüksektir[39]. Sosyal olarak daha az bütünleşmiş Asya ortamlarında AKB yaygınlığı düşük değildir. AKB, birbirine benzer kültürlerde toplumdan topluma değişen yaygınlıklar gösterebilir. Sözgelimi İskoçya'da suç işlemiş topluluklarda düşük psikopati oranları bildirilmiştir[40]. Epidemiyolojik kanıtların AKB de sosyal etkenlerin rolüne ilişkin gösterdiği bir başka önemli durum,

bozukluğun Kuzey Amerika'da giderek artan oranlarda görülmesidir. Epidemiyolojik Alan Çalışması (EAC) AKB'nin yaşam boyu yaygınlık oranın geçen 15 yıl içinde genç kişilerde ABD'de neredeyse iki katına çıktığını göstermektedir. Ruhsal bozuklukların yaygınlığında kısa zamanda hızlı artışlar olması, ancak sosyal çevreyle ilişkili değişikliklerle açıklanabilir[31]. Tayvan'da görülen düşük yaygınlığa rağmen bozukluğun belirtileri arasında batı toplumları ile doğu toplumları arasında büyük benzerlikler vardır[30,35].

Kültürel farklar ve AKB yaygınlığının Kuzey Amerika'daki hızlı artışı bu bozuklukta sosyal patolojinin çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Sosyal yapılar bazı risk etkenlerinin ruhsal bozuklukların ortaya çıkması üzerindeki etki eşiğini yükseltebilir veya azaltabilir. Tayvan'daki düşük oranlar geleneksel Çin ailelerindeki yüksek bütünleşmeye bağlı olabilir. Bu tür aileler AKB risk etkenlerinin hemen hemen tam tersi değerleri temsil ederler. Baba güçlü ve otoriterdir, çocukların beklentileri yüksektir ve aileye sadakat ödüllendirilir. Çocukların açık sınırlandırmalarla yetiştirildiği aileler, AKB açısından daha az risk oluştururlar. Popüler görüşün tersine yoksulluk AKB'nin yaygınlığını açıklamaz. Robins düşük sosyoekonomik durum ile sosyopati arasında babanın suçluluğundan bağımsız bir ilişki bulmamıştır[30]. Yoksulluk ile suç arasında eğer aileler iyi işlev gösteriyor ise bir ilişki yoktur[30,31,35]. Vaillant ve ark.[41] yoksul bir ortamda yetişen pek çok insanın hayatlarını kazanmak için çok çalıştıklarını ve suça yönelmediklerini, uzun vadeli izlem sonunda göstermişlerdir. Bu sonuç Robins'in çalışmasından bir başka bulgu ile desteklenmektedir. Bu çalışmada çete üyeliğinin, işlev bozukluğu gösteren ailelerden gelen çocuklar için bir risk olduğu bulunmuştur[30]. Batı'da suç ve AKB oranlarında görülen artış, refah düzeyindeki yükselmeyle beraber ortaya çıkmaktadır. Muhtemelen AKB yaygınlığının artışındaki temel neden, sosyal etkiler için bir aracı işlevi gösteren ailevi işlev bozukluğudur. AKB'ye eğilim, antisosyal davranışın kendisinden çok daha yaygındır. Altta yatan dürtüsel özellikler, eğer güçlü bir aile ve sosyal yapılar içinde muhafaza edilirse işlev bozukluğu gösterecek boyutlara ulaşmayacaktır. Açık antisosyal davranış yalnızca aile işlev bozukluğunda ve sosyal çözülme ortamlarında ortaya çıkacaktır[35].

## 2.4. Genetik Faktörler

Antisosyal kişilik bozukluğunda genetik ve yapısal faktörlerin rolüne dair kanıtlar geçmişte zayıftı. Yakın zamanda yapılmış birçok çalışma antisosyal kişilik bozukluğunda genetiğin önemli bir faktör olduğunu destekler nitelikte sonuçlar vermiştir[22,41]. Ayrıca kişilik bozukluklarında genetik faktörlerin rölü ile tartışmalı bulgular vardır. Schulsinger, antisosyal kişilik bozukluğunda genetik faktörleri öne sürmüştür. Schulsinger, evlatlık verilmiş 57 antisosyalin aile ve akrabalarında yaptığı kontrollü bir çalışmada antisosyallerin öz babalarında, evlatlık verdikleri babalar ve kontrol gruplarının öz babalarına göre beş kat daha fazla antisosyal davranış bulunduğunu bildirmiştir[24].

Genetik ve biyolojik faktörler, aktivite seviyesinin, çevreyle ilişki biçiminin, zekasının, seksüel ve agresif davranışlarının belirlenmesi yoluyla yenidoğanın gelecek yaşamının yönünü gösterir. 1963 yılında monozigot ve dizigot ikizlerle yapılan bir kişilik profili çalışmasında, aynı cinsten ikizlere Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri ve Lise Kişilik Anketi verilmiş ve ilk testin 10 kişilik skalasından beşinde, 2. testin 16 skalasından altısında monozigotlarda dizigotlardan nazaran büyük benzerlik bulunmuştur[44]. Danimarka'da evlat edinilenler üzerinde yapılan bir çalışmada, AKB tanısı alanların biyolojik akrabalarının % 14'ünde belirgin derecede psikopatik kişilik örüntüsü saptandığı bildirilmiştir[45]. Benzer çalışmalarda da biyolojik akrabaları arasında antisosyal bireyler bulunmayan, evlat edinilmiş kişilerin kriminal aileler tarafından yetiştirilmesinin antisosyal davranış riskini arttırmadığı gösterilmiştir[29,44].

Birçok çalışmada antisosyallerin birinci dereceden akrabalarında alkolizm ve sosyopati arasındaki ilişki gösterilmiştir, antisosyal erişkinlerde kontrol grubuna göre daha fazla antisosyal akraba saptanmıştır[25-27]. Alkolik antisosyallerin hem biyolojik hem de edinilmiş akrabalarında artmış bir alkolizm prevalansı gösterilmiştir. Alkolizm ve antisosyal kişilik sıklıkla birlikte görülürken, genetik yatkınlığın birbirinden bağımsız olduğu da bildirilmektedir[21,46].

Zocolillo sosyal etkenlerin AKB için gerçek bir risk etkeni oluşturduğu konusunda kuşkuları dile getirmektedir[31]. AKB için en büyük risk etkeni bu bozukluğa sahip olan bir biyolojik ebeveyndir ve AKB gelişimi konusunda genetik

etki gösterilmiştir. Ancak AKB bulunan bir biyolojik ebeveyn; boşanma, yoksulluk, sosyal olarak çözülmüş mahallelerde yaşama, tutarsız ve sert disiplin, istismar ve ihmal gibi bir dizi travmatik yaşam olayını da muhtemelen sık yaşayacaktır. İstatistiksel bağlamda kontrol edilmediği sürece, AKB olan biyolojik anne babanın varlığının, bu tür çalışmalarda nedensel rol oynayıp oynamadığını söylemek güçtür.

Süregelen çalışmalar suçlu ve antisoyal kişilerde ve bunların ailelerinde, beyin hasarına işaret eden belirgin elektroensefalografi (EEG) anormallikleri göstermektedir. Antisosyal kişilikle, temel nedeni açık olmamakla birlikte hiperaktivite, dikkat eksikliği, çocukluk döneminin yumuşak nörolojik bulguları ve erişkin antisosyal davranışı arasında istatistiki bir ilişki vardır[21,24,28].

AKB olan bireylerde yapılan yakın zamanlı beyin görüntüleme çalışmaları psikopatik kişilik özellikleri ve antisosyal davranış ile prefrontal işlev bozukluğunu ilişkilendirmektedir. Ancak frontal yürütme işlevlerine dair çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu konuda yaygın olan görüş orbitofrontal hipoaktivitenin, büyük lezyonlar olmaması durumundadır[42]. Nöropsikolojik çalışmalar AKB hastalarının, korku uyandıran uyaranlara karşı normal şartlı tepkiler geliştirmediklerini ortaya koymuştur[43]. Azalmış şartlanmanın, antisosyal davranışa yatkınlığın temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Korkusuzluğun uyum sağlamayı kolaylaştırdığı durumlar olabilir, örneğin antisosyal bireyler bir savaş ortamında yararlılık gösterebilirler[41]. AKB olan hastalar sıklıkla çocukluk çağı minimal beyin hasarını destekleyen anormal EEG bulguları ve silik nörolojik belirtiler gösterir[47]. Saldırganlık davranışı gösteren ergenlerde yapılan çalışmalarda frontal loblarda kan akımı azalması ve prefrontal lobda glukoz tüketiminde azalma bulunmuştur. Antisosyal çocuklarda minimal beyin hasarı olduğuna işaret eden bir biçimde özellikle dinleme, okuma, yazma, problem çözme ve konuşmada bozuklukla kendisini gösteren öğrenme güçlükleri görülür. Antisosyallerin yarısında EEG'de daha çok çocuklarda ve ergenlerde görülen bir biçimde yavaş dalga aktivitesi saptanmıştır[48].

AKB'de genetik geçişe ilişkin pek çok çalışma, bozuklukta genetik yatkınlığın önemli bir rol oynayabildiğini göstermektedir[49]. AKB olan ebeveynlerin çocuklarında, yetiştikleri ortamdan bağımsız olarak AKB görülme oranı sağlıklı

bireylerin çocuklarına göre anlamlı derecede fazladır. Birinci dereceden biyolojik akrabalarında AKB olan erkeklerde alkol kötüye kullanımından bağımsız olarak, antisosyal davranış sorunları daha fazla görülmektedir. Yine de, antisosyal davranışın tümüyle genetik olduğunu ve kalıtımla geçtiğini söylemek güçtür. Aktarılan genotipe özgül fenotipik özellikler ve eğilimlerin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bir dizi genotip, yine de bir dizi çevresel etkenle etkileşerek AKB gelişimine zemin hazırlayabilir ve bu da kendisini impulsivite, suça yönelim saldırganlık, suçluluk ve pişmanlık duygusu yokluğu biçiminde dışa vurabilir. Biyogenetik araştırmalar, genetik eğilim varsa AKB'nin mutlaka ortaya çıkması için antisosyal davranış örüntülerini geliştiren ve besleyen bir çevreyle etkileşim halinde olması gerektiğini belirtir. Yüksek zekanın kişiye alternatif yollar sunarak antisosyal edime karşı koruyucu bir işlev gösterdiği, öte yandan alkol ve madde kötüye kullanımının antisosyal eğilimleri tetiklediği ve kuvvetlendirdiği bilinmektedir[49].

Sonuçta biyogenetik etkenlerde çevresel etkenler birbirleriyle etkileşerek antisosyal davranışa zemin hazırlanmaktadır. Bu yüzden AKB hastaları değerlendirilirken her hastanın aile hikayesi ve hayat tecrübesi ayrı ayrı ele alınmalı ve koruyucu tedaviler açısından biyogenetik ve psikososyal risk etkenleri dikkatlice değerlendirilmelidir[49].

### 2.4.1. Cinsiyet Kromozomlarındaki Sitogenetik Anormallikler

Cinsiyet kromozom anormallikleri, otozomal kromozomlarda olduğu gibi sayısal ya da yapısal olabilir ve de tüm hücrelerde bulunabileceği gibi mozaik olarak da gözlenebilir (Çizelge 1.1). Cinsiyet kromozom anormalliği olasılığını arttıran, sitogenetik ve/veya moleküler çalışmalara gereksinim gösteren bazı klinik işaretler vardır. Bunlar özellikle pubertenin gecikmesi, amenore, infertilite ya da ambigius genitalyayı içerir. X ve Y kromozom anöploidileri göreceli olarak sık olup, 400 ile 500 canlı doğumda bir görülen cinsiyet kromozomu anormallikleri insanlardaki tüm genetik hastalıkların en sık rastlanılanları arasındadır[50].

**Çizelge 1.1** Cinsiyet kromozomu anormaliklerin insidansı[50]

| Cinsiyet | Hastalık | Karyotip | Yaklaşık insidansı |
|---|---|---|---|
| **Erkek** | Klinefelter sendromu | 47,XXY | 1/1000 erkek |
| | | 48,XXXY<br>Diğer (48,XXYY; 49,XXXYY; mozaikler) | 1/25,000<br>1/10,000 erkek |
| | 47,XYY sendromu<br>Diğer X ya da Y kromozom anomalileri | 47,XYY | 1/1000 erkek<br>1/1500 |
| | XX, erkek | 46,XX | 1/20.000 erkek |
| **Dişi** | Turner sendromu | 45,X<br>46,X,i(Xq)<br>Diğer (delesyonlar, mozaik) | 1/5000 dişi<br>1/50,000 dişi<br>1/15,000 dişi |
| | Trizomi X | 47,XXX | 1/1000 dişi |
| | Diğer X anormallikleri | | 1/3000 dişi |
| | XY dişileri | 46,XY | 1/20,000 dişi |
| | Androjen duyarsızlığı | 46,XY | 1/20,000 dişi |

Bu kromozomal bozukluklarda fenotipik özellikler; X inaktivasyonu ve Y kromozomunun gen içeriğinin az oluşunun cinsiyet kromozomu dengesizliklerinin klinikteki sonuçlarını azaltması nedeniyle, benzer otozomal defektlere kıyasla daha hafiftir. Canlı doğan bebekler ve fetuslarda en sık görülen cinsiyet kromozomu bozuklukları trizomik (XXY, XXX, XYY) tiplerdir, ancak her üçüde spontan düşüklerde nadirdir. Buna karşın, X'in monozomisi (Turner sendromu) sponton düşüklerde en sık rastlanan kromozomal anomali iken, canlı doğanlarda daha az sıklıkla görülür.

Cinsiyet kromozomlarının yapısal anormalliklerine daha az rastlanır; Turner sendromlu vakaların en az % 15'inde tam ya da mozaik formda gözlenilebilen X kromozomunun uzun kolunun izokromozomu [i(Xq)] en sık gözlenen bozukluktur. Mozaisizm, cinsiyet kromozomu anormalliklerinde otozomal kromozomlara kıyasla

daha sıktır ve hastaların bazılarında fenotipik özelliklerin nispeten daha hafif ortaya çıkması ile ilişkilidir. Grup olarak cinsiyet kromozomu bozuklukları; maternal mayoz I'deki hatalardan kaynaklanan vakalardaki ileri anne yaşı dışında, yatkınlık yaratan faktörler olmaksızın ortaya çıkan izole olaylardır. Cinsiyet kromozom anormalliği olan hastaların hemen hepsinde sadece hafif gelişimsel bozukluklar olması, bu tip bir defekti olan fetusun saptandığı gebeliklerde ebeveynlerin terminasyon kararını vermelerini güçleştirir.

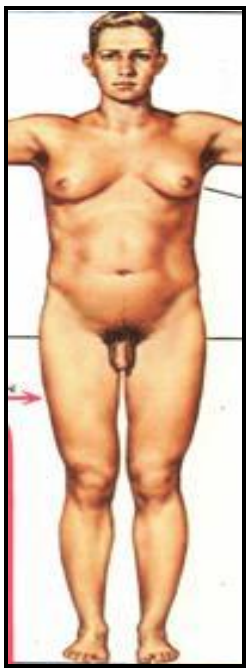
Cinsiyet kromozom anöploidileri arasında iyi tanımlanmış olan dört sendrom ya infertilite ya da gelişim anomalisi veya her ikisine birden neden olabildikleri için daha detaylı bahsedilmeyi gerektirir. Bu kromozomal anormalliklerinin gelişim üzerindeki etkileri, bazıları 30 yıldan daha uzun süredir takipte olan 300'den fazla etkilenmiş hastada çok merkezli uzun süreli bir çalışma da araştırılmıştır. Değerlendirilmek üzere sağlık merkezlerine gönderilecek kadar olağanın dışında özellikleri olan vakaları dahil etmenin yaratacağı yanlış yönlendirme düşünülerek, sadece yenidoğan taramalarında ya da prenatal dönemde tanı almış olan hastalara yer verilmiştir[50]. Bu çok önemli klinik çalışmanın ana sonuçları çizelge 1.2'de özetlenmiştir.

**Çizelge1.2** Cinsiyet kromozomu anöplodisi olan hastaların takipleri[50]

| **Hastalık** | **Karyotip** | **Fenotip** | **Seksüel gelişim** | **Zeka** | **Davranış Problemi** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Klinefelter sendromu** | 47,XXY | Uzun erkek | İnfertil; hipogonadizm | Öğrenme güçlüğü | Psikososyal uyumu zayıf olabilir |
| **XYY sendromu** | 47,XYY | Uzun erkek | Normal | Normal | Sık |
| **Trizomi X** | 47,XXX | Dişi, genelde uzun | Genelde normal | Öğrenme güçlüğü | Bazen |
| **Turner sendromu** | 45,X | Kısa dişi belirleyici | İnfertil;çizgi gonadlar | Normal | Nadir |

### 2.4.1.1. Klinefelter Sendromu (47,XXY)

İnsanda ilk tanımlanan cinsiyet kromozomu anormalliği olan Klinefelter sendromu fenotipi şekil 1.1'de görülmektedir. Bu sendrom ilk olarak 1942'de tanımlanmış; jinekomasti, spermatogenez yokluğu ve küçük testisler, normalden orta seviyeye kadar leydig hücre fonksiyonu karakterizedir[50,51].



**Şekil 1.1.** Klinefelter sendromuna sahip bireyin fenotipi

Yapılan testis biyopsilerinde skleroz ve seminifer tübüllerinin hiyalinizasyonu ve kümeler şeklinde bulunan artmış leydig hücreleri bulunmuştur. Hastalar uzun boylu, ince nispeten uzun bacaklıdırlar. Hipogonadizme ait belirtilerin ortaya çıktığı puberteye kadar, fiziksel olarak normal görünürler. Puberta normal zamanda olur, ancak testisler küçüktür ve ikincil seks karakteri az gelişir. Klinefelter hastaları germ hücre gelişimindeki başarısızlık nedeniyle infertildir ve klinikten ilk tanımlanmaları sıklıkla infertilite nedeniyle olur. İnsidansı her 1000 canlı erkek doğumda 1'dir (toplam doğumda 1/2000)[52-58] Kanada'da yenidoğan erkekler arasında yapılan seks kromatin araştırmaları 1941 doğumda 5 vakada, İskoçya'da 10725 doğumda 21 vakada kromatin pozitif erkek olduğunu göstermiştir[57,59].

Bu araştırmalar göstermektedir ki; doğan her 500 erkek çocuktan 1 tanesinde seks kromatin pozitif görülmekte ve Klinefelter sendromu bulunmaktadır. Ruh

sağlığı hastanelerinde seks kromatin pozitif olan erkeklere normalden daha sık rastlanmaktadır. Kaliforniya'daki ruh sağlığı hastanelerinde yapılan çalışmada 1252 hastanın 10'nunda, Kanada'da 1506 hastanın 14'nünde, İskoçya'da 916 hastanın 9'unda Klinefelter sendromu saptanmıştır[59]. Barr cisimciğinin varlığı ile de tahmin edilebileceği gibi, Klinefelter 47,XXY hastalarında iki X kromozomundan biri inaktiftir. Nispeten hafif ve değişken fenotip nedeniyle pek çok vakanın fark edilmediği düşünülmektedir[59]. Klinefelter vakalarının yaklaşık yarısında neden, paternal mayoz I'deki hasar ile sonuçlanan psödootozomal bölgedeki normal Xp/Yp rekombinasyonundaki başarısızlıktır. Maternal orijinli vakaların çoğunluğu maternal mayoz I, geri kalanı ise mayoz II ya da mozaisizme neden olacak post-zigotik mitotik hatalar sonucu oluşur. Maternal mayoz I'deki hatalarla oluşan vakalarda anne yaşı ileridir[48,59].

Klinefelterli hastaların yaklaşık % 15'inde karyotip mozaiktir. Bu mozaik hasta grubunda fenotip değişkendir; bazılarında normal testiküler gelişim olabilir. En sık görülen mozaik karyotip, XYY genotipinin bir X kromozomunu erken postzigotik bölünmeler sırasında kaybetmesi sonucu oluşan 46,XY/47,XXY'dir. Klinefelter sendromunun 47,XXY dışında; 48;XXYY ve 49,XXXXY'yi içine alan birkaç karyotip varyantı vardır. Kural olarak, fazla X kromozomları (inaktif oldukları halde) sayıları arttıkça daha dismorfik, seksüel gelişim açısından daha eksik ve daha ağır mental gerilikle seyreden anormal fenotipe neden olur. Bu ve diğer cinsiyet kromozomu anöplodilerinde fenotipik varyasyonlar varsa da Klinefelter sendromlu hastalarla kromozomal olarak normal erkekler arasında bazı fenotipik farklılıklar tespit edilmiştir. Sözel anlama ve uygulama düzeyleri normal erkeklerden daha düşüktür ve belirli zeka performansı testlerinde (IQ testleri) biraz daha az puan alırlar. Klinefelter sendromlu hastalarda özellikle okuma alanında, özel eğitim gerektirebilecek öğrenme güçlüğü riski birkaç kat daha fazladır. Etkilenmiş erkek çocukların çoğunda, kısmen vücut imajının bozukluğu nedeniyle psikosoyal uyumsuzluk vardır. Dilde güçlükler, utangaçlığa, çekingenliğe ve olgunlaşmada gecikmeye neden olabilirler[48]. Klinefelter sendromu olan vakaların bir kısmı zeka özürlülüğü ile ilişkilendirilmiştir[60-62]. Bu sendroma sahip kromatin pozitif erkeklerin zihinsel özürlü olduğu öngörülmektedir[65]. Ayrıca yüksek zeka seviyesi XXY kromozom yapısı ile uyumsuzluk göstermemektedir[64-66]. Mental ve karakter

bozuklukları, zayıf sosyal adaptasyon ve psikososyal bozuklukların kromatin pozitif XXY erkekleri arasında genel popülasyondan daha yaygın olduğunu gösteren bir çok kanıt bulunmaktadır[60,63,67-71,73].

### 2.4.1.2. 47,XYY Sendromu

Tüm erkek canlı doğumlar arasında 1000'de bir oranında 47,XYY karyotipi görülür. Kromozom yapısının 47,XYY olması belirgin bir fenotipik fark yaratmaz ve bu sendromu herhangi bir fiziksel ya da davranışsal özellik ile ayırt etmek mümkün değildir. XYY karyotipine neden olan hatanın kaynağı, YY sperm oluşturan paternal mayoz II'deki ayrılamama olabilir. Daha az sıklıkla görülen XXYY ve XXXYY tiplerinde de muhtemel temel kaynak babanın mayoz I ve mayoz II'sinde meydana gelen ard arda ayrılamamadır.

Vaka belirleme konusunda yanlış yönlendirmeden uzak olabilmek için yenidoğan taramalardan faydalanılarak elde edilmiş XYY erkeklerin eğitim ve davranışla ilgili problemler açısından normal kromozoma sahip erkek çocuklardan daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır. Dilde gecikme ve hecelemede güçlükler nedeniyle 47,XYY'li erkek çocukların yaklaşık yarısının eğitim desteğine ihtiyacı vardır. Zekaları normaldir ve dismorfik özellikleri yoktur. XYY erkekler ile yapılan güncel çalışmalara göre bu bireyler anormal davranışlar göstermekte olup seksüel olarak normal gelişmektedir[73-75]. Kriminal ve antisosyal davranış gösteren XYY erkeklerinden hiçbirinin anormal testis gelişimi olmadığı rapor edilmemiştir[73,75]. XYY erkekleri genelde bekar olduklarından ve toplumdan izole olduklarından fertiliteleri hakkında az şey bilinmektedir. Ruh sağlığı hastanelerinde yüksek güvenlik altında tutulan tehlikeli, saldırgan, antisosyal veya kriminal davranışa sahip, zeka olarak normalin altında 197 hastada yapılan kromozom analizinde 47,XYY kromozom kuruluşuna sahip 9 vaka tespit edilmiştir[76]. Toplamda 9 vaka 315 kişi içinde tanımlanmıştır. Tespit edilen % 2,9'luk oran XYY frekansının normal popülasyon frekansı ile karşılaştırıldığında yüksek çıkmıştır. Rastgele seçilen 209 yetişkin erkeğin kromozom analizinde hiçbir XYY karyotipine rastlanmamıştır[76]. Bulunan 9 hastayla yapılan çalışmalar sonucunda bunlardan 6'sının boyunun 180 cm

üstünde ve iri yapılı fiziksel görünüme sahip ve hepsinin normal dış genital organlara sahip olduğu tespit edilmiştir[76].

Bu tip hastanelerde başka hastalarla yapılan çalışmalar ekstra Y kromozomuna sahip bireylerin uzun boya, iri fiziksel bir yapıya, antisosyal ve kriminal bozukluklara sahip olmaya meyilli olduklarına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde 180 cm'den daha uzun boya sahip kromatin negatif erkeklerin;

1. Antisosyal hareketler nedeniyle gözetim altına alınmış bir popülasyonu,
2. Antisosyal davranış ve mental gerilik bulunan bir ruh hastası popülasyonu,
3. Normal zeka seviyesine sahip, orta düzeyde ceza almış mahkum popülasyonu (kriminal suçlular),
4. Sadece ruh hastası olan bir popülasyonu,
5. Bir grup normal erkek popülasyonu tespit edilmiştir.

Tespit edilen bu gruplardan 1. de incelenen 50 denekten 12'sinde, 2.de 50 denekten 4'ünde, 3. de 24 denekten 2'sinde XYY kromozom bozukluğu bulunmuş olup diğer iki denek grubunun hiçbirinde XYY kromozom kuruluşuna rastlanmamıştır. Bu ve diğer çalışmalar göstermiştir ki; ekstra Y kromozomu antisosyal ve kriminal davranışta normalin altında zeka seviyesine sahip olmadığı durumlarda bile ilişkilendirilebilir[74,77].

Avusturya'da cezaevinde yapılan 175-210 cm boyları arasında 34 mahkumun karyotip analizinin 3 tanesinde XYY bulunmuş ve bir tanesinde 47,XYY/48,XYYY mozaisizmi saptanmıştır[78]. Pensilvanya'da kriminal erkeklerin tutulduğu 4 farklı enstitüde 129 uzun erkek arasında yapılan bir çalışmada (175 cm den uzun) 5 tane 47,XYY ve 7 tane 47,XXY tespit edilmiştir[79].

Prenatal ya da postnatal olarak çocuklarının XYY olduğu belirlenen ebeveynler genelde davranış bozukluğu konusunda çok kaygılıdırlar. Dikkat eksikliği, hiperaktivite ve tepkisellik XYY erkeklerde iyi çalışılmış olsa da, belirgin agresyon ya da psikopatoloji bu sendromun sık rastlanan özellikleri değildir. Bunu belirtmek özellikle 1960-1970'li yıllarda hapishanelerde ve psikiyatri hastanelerinde,

özellikle uzun boylular arasında XYY erkeklerinin oranının fazla olduğu yönündeki raporlar nedeniyle önemlidir[78,79].

Özet olarak; yukarıdaki çalışmalar XYY olan erkekler uzun boylu bir yapıya sahip, zeka seviyeleri normalin altında, tehlikeli, agresif, antisosyal ve kriminal davranışa sahip olduklarına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır[80].

### 2.4.1.3. Trizomi X Sendromu (47,XXX)

Trizomi X insidansı 1000 dişi doğumda 1'dir. Trizomi X dişiler, bir şekilde ortalamadan uzun boylu iseler de, fenotipik olarak normaldirler. Bazıları infertilite kliniklerinde saptanırken, çoğu tanı almadan hayatını sürdürür. Klinik izleme dayalı çalışmalarda XXX dişilerin uygun yaşta pubertal gelişme gösterdikleri, genelde fertil oldukları, ancak nedense artmış kromozom anomalili çocuk riski taşıdıkları gösterilmiştir. Hastaların IQ testlerindeki performanslarında belirgin bozukluk ve yaklaşık % 70'inde bir miktar öğrenme problemi vardır. Ağır psikopatoloji ve antisosyal davranış biçimi, özellikle ergenlik ve erken erişkin döneme geçişi belirgindir[50].

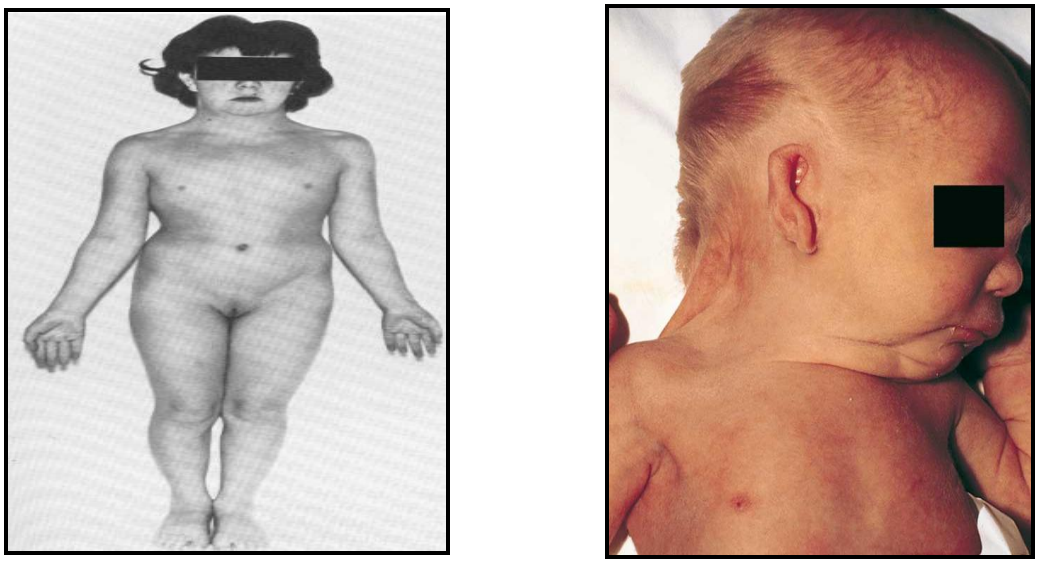
47,XXX hücrelerde X kromozomlarından ikisi, iki barr cisimciği varlığının işaret ettiği gibi inaktivedirler ve geç replike olurlar. Vakaların hemen hepsi, çoğu mayoz I'de olmak üzere maternal mayozdaki hatalar sonucu oluşmuştur. Hatanın maternal mayoz I'de olduğu vakalarda ileri anne yaşı etkilidir.

Tetrazomi X sendromunda (48,XXXX) fiziksel ve mental gelişimde daha ciddi gerilikler, pentazomi X sendromunda olmasına rağmen, genelde birden fazla fiziksel arıza ile birlikte şiddetli gelişimsel gerilik söz konusudur[50].

### 2.4.1.4. Turner Sendromu

Diğer cinsiyet kromozomu anöploidilerine sahip hastalardan farklı olarak, Turner sendromlu dişiler, ayırt edici fenotipik özellikleri nedeniyle doğumda ya da puberte öncesinde tanı alabilirler. Turner sendromu diğer cinsiyet kromozomu anöploidilerinden daha az görülür. Turner sendromu fenotipinin insidansı bazı araştırmalarda daha yüksek oranlar bildirilmişse de, yaklaşık 4000 canlı dişi

doğumda birdir. Turner sendromunda ikinci bir cinsiyet kromozomundan yoksun 45,X (bazen 45,X0 şeklinde yanlış yazılır) en sık görülen kromozom yapısıdır. Ancak, vakaların yaklaşık % 50'sinde diğer karyotipler vardır. Turner sendromu vakalarının yaklaşık dörtte birinin karyotipi hücrelerin sadece bir bölümünün 45,X olduğu mozaik yapıdadır.



**Şekil 1.2.** Turner sendromlu dişi bireylerin fenotipik özellikleri

En sık görülen karyotipler ve sıklıklarının kıyaslaması çizelge 1.3'de gösterilmiştir[50].

**Çizelge 1.3.** Turner sendromunda gözlenen karyotipler ve oranları[50]

| | |
|---|---|
| 45, X | % 50 |
| 46,X,i (Xq) | % 15 |
| 45, X/46,XX mozaik | % 15 |
| 45,X/46,X,i(Xq)mozaik | Yaklaşık % 5 |
| 45,X, başka X anormalliği | Yaklaşık % 5 |
| Diğer 45,X/? Mozaik | Yaklaşık % 5 |

Turner sendromunun tipik bulguları arasında, kısa boy, gonodal disgenesis, karakteristik yüz görünümü, boyunda yelelenme, düşük arka saç çizgisi, ayrık meme başları ile birlikte geniş göğüs ve artmış sıklıkta renal ve kardiovasküler anomaliler yer alır. Doğumda, bu sendromlu bebeklerde tanı koydurucu bir belirti olan ayak dorsunda ödem sıklıkla bulunur. Pek çok hastada aort koarktasyonu vardır. Turner sendromlu hastaların kardiovasküler anomaliler açısından riskleri yüksektir. Fetal hayatta kistik higromaya neden olan, postnatal dönemde boyunda yelelenme yapan lenf bezi ödemi görülebilir. Büyüme hormonu tedavisi, halen turner sendromu tedavisinde standarttır ve boyda 6 ile 10 cm arasında kazanım sağlayabilir.

Turner sendromlu dişilerde zeka genelde ortalama ya da ortalamanın üzerindedir. Ancak, uzamsal algılama, algısal motor organizasyon ya da ince motor uygulamalarında aksaklıklar vardır. Bunun sonucu, sözel olmayan IQ puanları, sözel IQ puanlarından belirgin, düşüktür ve pek çok hasta özellikle matematikte eğitim desteğine gereksinim duyar. Turner sendromlu dişiler sosyal uyumsuzluk açısından artmış risk taşırlar. Maternal X taşıyan 45,X kız çocukları ile paternal X taşıyanların kıyaslandığı bir çalışmada maternal X'i alanların sosyal davranış yeteneklerinin çok daha kötü olduğu konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir.

Mevcut tek X vakaların yaklaşık % 70'inde maternal kaynakladır; bir başka deyişle, kromozomal hata paternaldir. Bu olağan dışı yüksek oranda X ya da Y kromozomu kaybının temeli bilinmemektedir. Ayrıca, 45,X karyotipinin intrauretin hayatta genelde letal olduğu halde, hemen tamamının postnatal hayatta sağ kalabilmesinin de nedeni belirsizdir. Turner sendromu fenotipinden sorumlu 'eksik' genler, X ve Y kromozomları üzerinde yer alıyor olmalıdır. Sorumlu genlerin X inaktivasyonundan kaçabilen genler arasında oldukları öne sürülmüştür[50].

## 2.5. Y Kromozomu

İnsandaki 23 çift kromozomun son çifti olan cinsiyet kromozomları, kadınlarda XX, erkeklerde XY biçimindedir. X kromozomu Y kromozomundan daha büyüktür ve daha fazla genetik bilgi içermektedir. Fakat dişiler, erkeklerin sahip olduğu kadar genetik bilgiyi tek bir X kromozomundan almaktadır. X kromozomlarından biri dışında diğerleri embriyonik gelişimin blastosist aşamasında inaktive olmakta, somatik

hücrelerden biri ayrılarak Barr cismini oluşturmaktadır. Barr cisimleri bu hücrelerin interfaz çekirdeğinde görülmektedir. X inaktivasyon mekanizması XIST geninin (X inaktif spesifik transkript) bulunması ile anlaşılmıştır[81,82]. Evrim sürecinin ve ırkların dağılımlarının araştırılmasına, yakın zamana kadar sadece anneden geçiş gösteren mitokondrial DNA'lar ışık tutmakta idi. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Y kromozomunun da bu süreçte ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Diğer bütün kromozomlardan farklı olarak, Y kromozomunun eşi yoktur ve X kromozomuyla parça alışverişinde bulunduğu tek bölgesi uçlarıdır. Büyük bölümü rekombinasyona girmez ve yapısında tek kopya ve çoklu kopya genler mevcuttur. Sonuçta Y kromozomu, babadan oğula, oğuldan toruna vs. geçerken büyük ölçüde korunmuş olur. Her nesilde yapısına katılan zararlı ya da zararsız mutasyonlar insanlığın atasını ve coğrafi dağılımını araştırmada onu cazip kılmaktadır. Yeryüzünde yaşayan bütün erkeklerin Y kromozomlarının, 50.000-60.000 yıl önce yaşayan bir ortak atanın Y kromozomuyla % 99,99'dan fazla benzerlik taşıyor olması oldukça ilginçtir[83].

### 2.5.1. Evrimsel Süreçte Y kromozomu

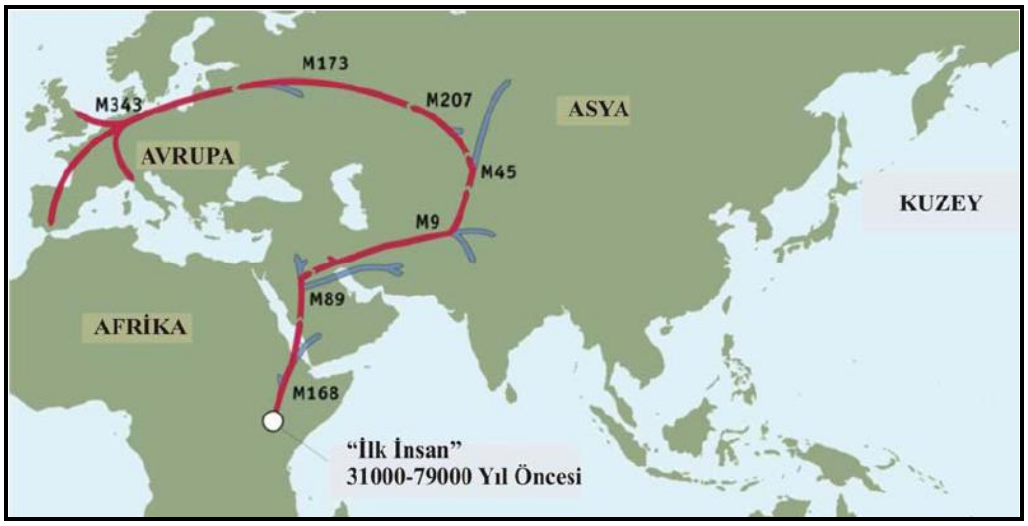
İnsanların ortak atasının, yüzbinlerce yıl önce Afrika'da ortaya çıkmış olduğu varsayılmaktadır. 1990'larda Arizona Üniversitesi ve Stanford Üniversitesi araştırmacıları tarafından Y kromozomu soy ağacının kökünün Afrika'da yer aldığı gösterilmiştir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) ile yapılan daha önceki bazı çalışmalarda, 'ilk kadın'ın da Afrika'da yaşadığı sonucuna varılmıştır. Kimi araştırmacıların gözünde, geniş alanları ve hayvan bolluğuyla Afrika savanalarını oldukça andıran Orta Asya, Afrika'yı 50.000- 60.000 yıl kadar önce terkeden insanoğlunun yerleşip çoğaldığı besin kaynaklarının bol olduğu bir yer olmuştur. Yayılma önce batıya (batı Asya) doğru gerçekleşmiş, zamanla doğu, kuzey ve güney yönlerine de sürmüştür. Batı kolu, sonunda Avrupa'ya, doğu kolu da Bering Boğazı'nı geçerek Kuzey Amerika'ya ulaşmıştır. Bu iki kol 1492'de burada yeniden biraraya gelmişlerdir. Görünüş bakımından da birbirlerinden oldukça farklı hale gelen insanların gezegen üzerinde nasıl yayıldıkları ve bu farklılıkları nasıl kazandıklarının izleri ise, Y kromozomunda gizlenmiş durumdadır. Evrim boyunca, erkek bireylerin farklılaşması için gerekli genlerin Y kromozomuna göç ettiği varsayılmaktadır. Otozomal genler mitotik bölünme sırasında eşlenikleri sayesinde DNA tamirine girebilirken Y kromozomu üzerindeki

eşleniği olmayan genlerde tamir mekanizması devreye giremez. Bu durum Y kromozomunda birçok kopya genlerin oluşmasına neden olmaktadır. Spermatogenez için kritik genlerin çoklu kopyası olması yıkıcı mutasyonlar sonucu oluşan etkinin en aza indirilmesi bakımından önemli bir avantajdır[82-84].

### 2.5.2. Y Kromozomu ve Coğrafik Dağılımı

Y kromozomu içinde yazılı olan tarihsel bilgi nasıl okunuyor? Araştırmalarda örneğin Kazakistan'da, M45 olarak anılan bir Y kromozomu işaretleyici temel alınıyor. Bu işaretleyiciler, Y kromozomunda görülen mutasyon bölgeleridir. M45, insan aile ağacındaki önemli ayrım noktalarından biri olarak kabul ediliyor. Dallardan biri, kökleri Batı Avrupa'da olan birçok kişi tarafından paylaşılan M173'e; diğeri de birçok yerli Amerikalıda bulunan M3'e yöneliyor[85]. Avrupalı ve Amerikalılarda da M45 var; ancak Orta Asya'da M45'e sahip olup daha sonraki iki işaretleyiciye sahip olmayan, onun yerine farklı birçok mutasyon içeren kişiler de bulunuyor (Şekil 1.3). Bunun anlamı, Orta Asya'nın, M45'in ortaya çıktığı yer olduğu; ayrıca hem Avrupa, hem de yerli Amerikalıların ortak köklerinin de burada bulunduğudur. M45'ten sonraki mutasyonların sayısıysa, araştırmacılara bu işaretleyicinin yaklaşık 35.000-45.000 yaşında olduğunu düşündürüyor. M173'ün, yaklaşık 30.000 yıl önce ortaya çıktığı görülüyor (yaklaşık olarak, Fransa'da bulunan ilk mağara resminin tarihi). M3 ise yalnızca yerli Amerikalılarda var; bu nedenle insanların Bering Boğazı'nı ilk geçip de Amerika'ya vardıkları zamandan sonra ortaya çıkmış olmalıdır denilmektedir. Bunun kesin zamanı arkeologlarca hâlâ tartışılmakta olmasına karşın, Wells ve ekibi, benzeri ipuçlarıyla yaklaşık 17.000 yıl öncesine işaret edebiliyorlar. 1492'den sonra, insanlığın 30.000 yıl kadar önce ayrılan iki büyük kolu ve dolayısıyla da genleri, yeniden biraraya gelmeye başladığı düşünülüyor. Araştırmacılar, yerli Amerikalı erkeklerin % 17'sinin, Avrupalılardan miras kalmış Y kromozomu taşıdığını tahmin ediyorlar[83,85].

İlk insanların göç yolları: ‘’M’’ harfi ile gösterilen genetik işaretleyiciler, farklı Y kromozomu soylarının dünya üzerinde ne zaman ve nasıl yayıldığını anlamamızı sağlamaktadır[85,88]. İnsan gen havuzunun tek belirleyicisinin doğal seçilimin olmadığı, tarihsel olayların da azımsanmayacak düzeyde etkilerinin olduğu belirtilmektedir[86].




**Şekil 1.3.** Y kromozomunun tarihsel ve coğrafik dağılımı[86]

### 2.5.3. Y Kromozomunun Tarihçesi

Y kromozomu 300 milyon yıllık bir süreçte, erkekliği devam ettirmek açısından önemli olan çok az sayıda geni korumayı başarırken; dölleyebilme yeteneği için gerek duyulan başka genleri de kazanmıştır. 1900'lü yılların başlarında araştırıcılar, belirli türlerde cinsiyetin kromozomlar tarafından belirlendiğinin farkına varmışlar ve yaklaşık 20 yıl sonra, memelilerde de, cinsiyetin embriyonik gelişim sırasında kromozomlar tarafından belirlendiği gösterilmiştir. Yine bu yıllarda X ve Y'nin, geçmişteki tek bir atadan köken alan ve birbirleriyle uyumlu olan bir çift otozomdan evrimleştikleri ileri sürülmüştür. X ve Y kromozomlarının geçmişte benzer olduklarıyla ilgili diğer bir kanıt da, Y kromozomunun X ile rekombine olmayan bölgesine (NRY: nonrecombining region on Y) saçılmış pek çok genin, X kromozomu üzerindeki eşlerinin hala bulunuyor olmasıdır. Rekombine olmayan bölgeler Y kromozomunun % 95'lik bir kısmını oluşturmaktadır[83,84].

Genetik uzmanları, 1990 yılında Y kromozomu üzerindeki seks karakterini belirleyen SRY bölgesi tarafından kodlanan proteinlerin, çeşitli kromozomlar üzerindeki genleri etkinleştirerek testislerin oluşması yönünde gelişimi sağladıklarını ortaya koymuşlardır[82,84,87]. Bu sorunun yanıtı, Y kromozomundaki tüm fertilite genlerinin çok sayıda kopyasının bulunmasıyla ilgilidir. Bu genlerin çoğul kopyalar halinde bulunmaları, her seferinde yalnızca bir genin bir kopyasını etkileyecek yıkıcı mutasyonlara karşı tampon durumunun oluşmasına neden olmuş olabilir. Bu veriler, farklılaşma, X ve Y kromozomları arasındaki rekombinasyonu tümüyle sona erdirecek

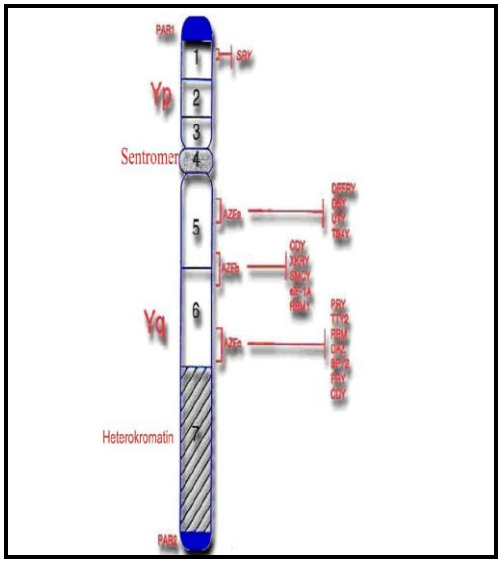
şekilde devam edebilecek ve binlerce ya da milyonlarca yıl sonra Y tamamen ortadan kalkacak mı? Sorusunu gündeme getirmektedir[83].

### 2.5.4. Y Kromozomunun Özellikleri

X kromozomu yaklaşık 165 Mb'lik DNA içeren submetasentrik bir kromozom iken Y kromozomu X'e göre daha küçük, yaklaşık 60 Mb'lık DNA içeren akrosentrik bir kromozomdur. Y kromozomu 60 milyon nükleotid içermesine rağmen diğer kromozomlara göre gen sayısı en az olandır. Yaklaşık % 2-3 oranında haploid genom içerir[90-93]. Y kromozomu ilginç biyolojik özelliklere sahiptir. Sınırlı sayıda işlevsel gen taşımasına karşılık sık tekrarlayan diziler içerirler. Bu tekrarlayan bölgelerin fonksiyonu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Y kromozomu üzerindeki genlerin büyük bir kısmının inert formda olması bu kromozomu daha da ilginç hale getirmektedir. Y kromozomu üzerinde bulunan genlerin bir kısmının X kromozomu üzerinde homoloğu yoktur. Bu nedenle paternal geçişe izin verir. Y kromozomu, polimorfizm çalışmaları, populasyonların tarihi, coğrafik dağılım ve ırkların köken araştırmasında, babalık tayininde, yabancı DNA ayrımında, soy ağacının belirlenmesinde, tarihsel dönemlerde göç yollarının araştırılmasında başarıyla kullanılmaktadır. Yaşayan canlıları ve fosilleri inceleyerek bir türün evrimini izleyen paleontologlar gibi moleküler biyologlar da DNA dizilerini inceleyerek genlerin ve kromozomların evrimini incelemektedirler. Anneden geçen mitokondrial DNA ve Y kromozomunda NRY bölgesi rekombinasyona gitmez ve bu nedenle kalıtımda önemlidirler[87,92].

### 2.5.5. Y Kromozomunun Genel Yapısı

Y kromozomu haploid genomun % 2-3'ünü oluşturur. Kısa (Yp) ve uzun (Yq) koldan oluşan akrosentrik bir kromozomdur (Şekil 1.4)[87,89].



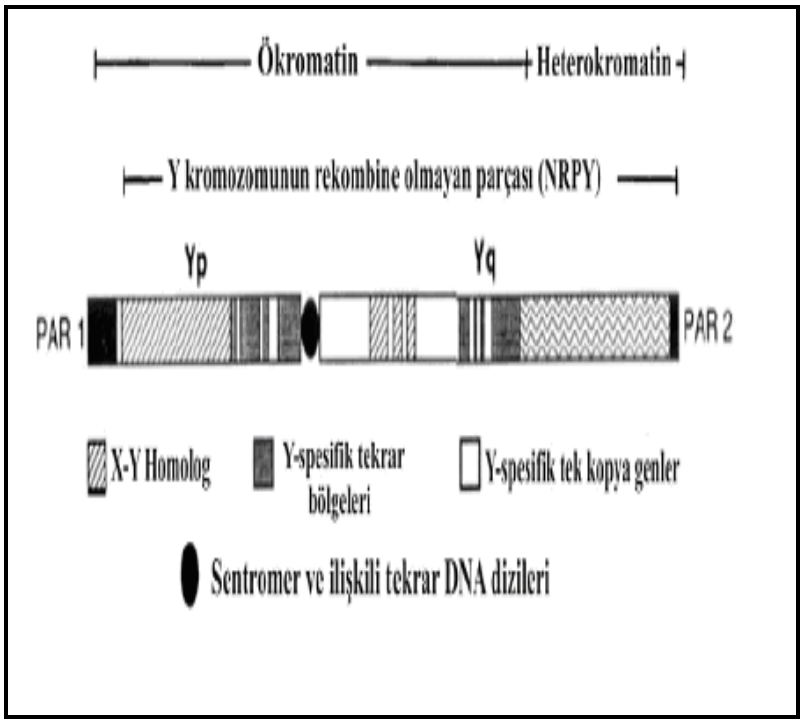

**Şekil 1.4.** Y kromozomunun genel yapısı

Araştırıcılar, sitogenetik çalışmalar sonucunda Y kromozomunda üç bölge tanımlamışlardır. Bunlar:

• **Pseudootozomal bölgeler (PAR):** Kromozomun kısa kolunun ucuna yerleşen PAR1 ve uzun kolunun ucuna yerleşen PAR2 sırasıyla 2600 ve 320 kb DNA içermektedir. X kromozomu üzerinde homologları vardır ve mayoz esnasında rekombinasyona uğrarlar.

• **Ökromatik bölge:** PAR1'in uzağında lokalize olmuştur ve parasentromerik bölgenin kısa kolunu oluşturur.

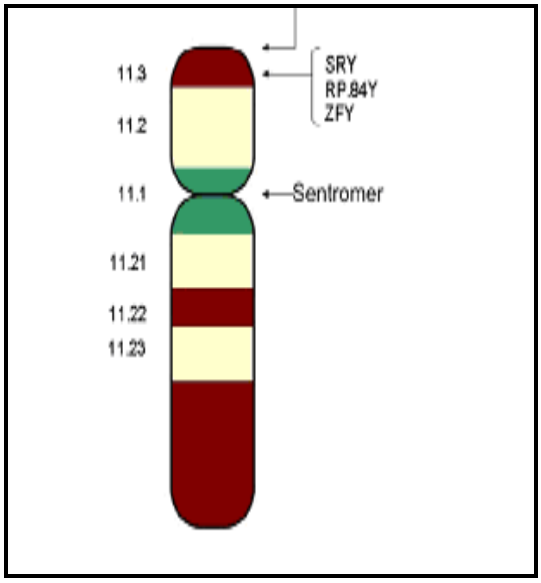
• **Heterokromatik bölge:** Yq'nun uzağında bulunan bu bölge farklı erkek populasyonlarında polimorfik özellik gösterir[89,91]. Y kromozomunun büyük bölümü (% 95) NRY'den oluşur ve insan genomunun sadece haploid kısmını simgeler (Şekil 1.5). Kromozomun ökromatik ve heterokromatik bölgesini içerirler. Genetik olarak etkisiz kabul edilen heterokromatik bölge fazla oranda tekrar dizilerinden oluşur. Ökromatik bölge ise sayı olarak daha fazla tekrar dizileri olmasına rağmen cinsiyetin belirlenmesi, gonadoblastoma, boy kontrolu, turner stigmata ve spermatogenez ile ilgili genleri içerir[87,89,91].




**Şekil 1.5.** Y kromozomunu oluşturan bölgeler[93]

### 2.5.6. Y Kromozomu ve SRY Geni

Testis oluşumu, Y kromozomunun kısa kolundaki SRY geninin varlığıyla daha döllenme sırasında belirlenir (Şekil 1.6). Bununla beraber, gebeliğin altıncı haftasına kadar, gonadlar başkalaşmadan kalır. 6. ve 7. haftalarda SRY geni etkisiyle gonadlar testis yönünde başkalaşır. Sekizinci haftaya kadar Sertoli hücreleri gelişir ve Müller kanalının gerilemesini sağlayan MIS (Müllerian inhibitory substance) salgılar. Leydig hücreleri ise, 9. haftadan başlayarak teşekkül eder ve Wolf kanalı gelişimini uyaran testosteronu salgılamaya başlar. Skrotumun da dahil olduğu erkek dış genital yapıları, gebeliğin 10-15. haftaları arasında oluşur[81,82].




**Şekil 1.6.** Y kromozomunda SRY bölgesi

Kadınlarda XX, erkeklerde XY olan cinsiyet kromozomları, çok ender de olsa bazı erkeklerde XX biçiminde de olabilmektedir. Bu durum normalde Y kromozomu üzerinde taşınan SRY geninin, babadan gelen X kromozomu üzerinde kendini göstermesiyle açıklanmaktadır. Anatomik bakımdan eksiksiz olan bu XX erkekleri, testisleri de işlevsel olduğu halde Y kromozomu yokluğuna bağlı olarak infertil olmaktadırlar. SRY geni, bu nedenle uzun süredir "erkekliği tanımlayan gen'' konumundaydı. İtalyan araştırmacılar bu süreçte aynı derecede önemli olan bir gen daha buldular. Tümünün de cinsiyet kromozomları XX olan dört erkek kardeşi inceleyen araştırmacılar tarafından, hiç birinde SRY bulunmadığı, RSPO1(R-sponding homolog) adlı başka bir genin de mutasyona uğramış olduğu saptandı. Bu aşamada önemli rol oynayan üçüncü bir gen de SOX9 (SRY-box containing gene 9)'dur. Bu gen erkeklerde SRY tarafından etkinleştirilerek testis gelişimini sağlamaktadır. Bulgular ışığında RSPO1'in temel görevi de kadınlarda SOX9'u baskılayarak, başka genlerin de katılımıyla yumurtalıkların gelişimine yol açmaktır. İncelenen erkek kardeşlerde ise mutant RSPO1 geninin bu ''kapatma'' işini başaramayarak SOX9'u kendi haline bıraktığı ve bu sürecin erkek gelişimiyle sonuçlandığı görülmüştür[82,84].

### 2.5.7. Y Kromozomunun uzunluğu

Cohen ve ark.[95] ile Unnerus ve ark.[96], yaptıkları çalışmalar sonucunda Y kromozomunun uzun kolunun boyunun çok fazla değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bunun değişmez şekilde kalıtım gösterdiği bilinmektedir[96]. Genel olarak popülasyonda Y kromozomunun uzunluğu normal bir dağılım eğrisi gösterir. Lubs ve Ruddle[97] 2444 yeni doğan arasında yaptıkları araştırmada % 5.6'da Y kromozomunun normalden daha uzun olduğunu (F grubu kromozomlardan % 5 daha uzun, kromozom 18'den % 0.3 daha uzun) % 0.25'inde daha kısa olduğunu (G grubu kromozomlarından daha kısa) bulmuştur. Benzer sonuçlar Court Brown ve ark.[98] normal popülasyonun % 2-3'ünde çeşitlilik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Kısa Y kromozomuna sahip erkeklerin % 1'den daha az rastlanmıştır[98,100]. Caspersson ve ark.[99] Pearson, Bobrow ve Vosa[100] de yaptıkları çalışmalar sonucunca Y kromozomunun polimorfik doğasını Q, C ve G bantlama tekniklerinin bulunmasıyla parlak floresanda Y kromatin olarak tanımlanmıştır.

Y kromozomunun uzun kolunun değişkenlik gösteren ve en uç bölgesi parlak floresan özelliği gösterir ve C, G bantlama teknikleri ile boyandığında çok koyu bir şekilde boyanır. Günümüzde bu bölgenin genetik olarak inaktif ve heterokromatin bölgesi olduğu kabul edilmektedir[101,102]. Y kromozomunun polimorfizmi bu bölgedeki uzunluğundan kaynaklanmaktadır[103].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. GEREÇ

### A) Kimyasal Malzemeler

- RPMI 1640 Medyum (Biological Industries)
- Kolşisin (Seromed)
- Phytohemmaglutinin (Biological Industries)
- Fetal bovine serum (Biological Industries)
- Penisilin-streptomisin (Biological Industries)
- L-Glutamin (Biological Industries)
- Tripsin (Merck)
- Metanol (Merck)
- Glasiyel asetik asit (Merck)
- Aseton (Merck)
- Ksilol (Merck)
- Giemsa (Merck)
- Heparin (Liquemine, Roche)
- İmmersiyon yağı (Merck)
- Entellan (Merck)
- Sodyum klorid (NaCl) (Merck)
- Potasyum klorid (KCl) (Sigma)
- di-Sodyum hidrojen fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4$. $2H_2O$) (Merck)
- Potasyum dihidrojen fosfat ($KH_2PO_4$) (Merck)

### B) Kullanılan Aygıtlar

- İnkübatör (Heraeus Thermo, Electron Corporation)
- Zaman ayarlı santrifüj (Nüve NF 800)
- Mikroskop (Olympus BX51)
- Cytovision Görüntüleme Sistemi (Applied Imaging)

- Fotoğraf Ataçmanı (Applied Imaging)
- Elektronik terazi (Sartorius)
- pH metre (Inolab)
- Buzdolabı (Arçelik)
- Steril kültür tüpü (Greiner 164160)
- Steril enjektörler (2 ml'lik, 5 ml'lik, 10 ml'luk)
- Plastik pipet
- Mezür
- Şale
- Lam (Rodajlı)
- Lamel (24x32)

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Örneklerin Sağlanması

Antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış gösteren erkek bireylerde kromozomların sayı ve yapılarındaki değişikliklerin değerlendirildiği bu çalışma ile ilgili kan örnekleri Ekim 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında Dr. Ekrem Tok, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ile Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri servisindeki hastalardan alındı. Hastanede tedavi amacıyla yatmakta olan 132 erkek hasta birey ve 60'ı sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Aynı zamanda, her birey için önceden düzenlenmiş birer adet ''Vaka Bilgi Formu" ve "Bilgilendirme ve Rıza Formu" doldurularak imzalattırıldı. Böylece birey hakkında detaylı bilgi sağlandı. Bu formlardan birincisi tarafımızdan diğeri, fakültemiz etik kurulunun görüşleri doğrultusunda hazırlandı (EK-1, EK-2). Her iki gruptan etik kurulu onay alındıktan sonra kromozom analizi yapmak amacı ile heparinize enjektöre 3'er ml kan örneği alındı. Hücre kültürün yapılması ve kromozomları inceleyebileceğimiz metafaz alanı eldesinde standart sitogenetik teknikler kullanıldı.

### 3.2.2.Kromozomların Elde Edilmesi

Hasta (n=132) ve kontrol gruplarından (n=60) alınan kan örneklerinde 72 saatlik kısa süreli kültür yöntemi uygulandı. Kan dokusu kültürlerinin yapılması ve metafaz alanlarının eldesinde standart sitogenetik tekniklerden yararlanıldı[104,105].

Kromozomların elde edilmesi amacı ile sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Hasta ve kontrol gruplarından steril şartlarda heparinle yıkanmış enjektöre 3 ml kan alındı.
- Her birey için, içerisinde 3'er ml RPMI-1640 besiyeri (EK 3) bulunan tüplere 3'er damla kan ilave edilerek ekim yapıldı.
- İsim karışıklığını önlemek amacıyla, tüplerin üzerine daha önceden bireylerin isimleri yazıldı.
- Ekim işlemi yapılan kültür tüpleri hafifçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 72 saat süreyle inkübatörde tutuldu.
- Kültüre 70. saatte final konsantrasyonu 10 μg/ml olacak şekilde 30 μl kolşisin (EK-3) eklendi ve iki saat daha kültüre devam edildi.
- Süre sonunda, tüpler hafifçe karıştırıldıktan sonra 1000 devirde 8 dk santrifüj edildi.
- Tüplerin üstünde kalan süpernatan plastik pipet yardımı ile atıldı.
- Dipte kalan çökelti, tüpün alt kısmına parmakla hafifçe vurarak karıştırıldı.
- Tüplere 6'şar ml hipotonik solusyonu (0.075 M KCl) (EK-3) ilave edildi ve 15 dk etüvde bekletildi.
- Süre sonunda her tüpe 8 damla soğuk fiksatif solüsyonu (EK-3) eklenerek karıştırıldı.
- Tüpler 1000 rpm'de 8 dk santrifüj edildi.
- Süpernatan atıldıktan sonra çökelti tekrar hafifçe karıştırıldı ve üzerine taze hazırlanmış 6 ml fiksatif solüsyonu ilave edildikten sonra 1000 devirde 8 dk santrifüj edildi. Bu aşama 3 kez tekrarlandı.
- Üçüncü kez fiksatif ile yıkandıktan sonra, çökeltinin miktarına göre çok az fiksatif bırakılıp pipetajlanarak hücre süspansiyonu elde edildi.
- Daha önceden temizlendikten sonra asetonda bekletilen ve yaymadan en az 24 saat önce saf sudan geçirilerek buzdolabında soğutulmuş olan lamlar üzerine 30°'lik bir eğimle 1-2 damla hücre süspansiyonu damlatılarak yayma yapıldı.

- Lamlara hastanın ismi yazılarak havada kurutuldu. Yayılan preparatlar yaşlandırmak amacıyla 2 gün 37°C'de inkübatörde bekletildi. Preparatlar, yapısal ve sayısal kromozom anomalileri saptamak amacı ile GTG-bandlama yöntemi ile boyandı.

### 3.2.3. Preparatların GTG (G-bands by Trypsin using Giemsa) Bantlama Yöntemiyle Boyanması

İki gün 37°C'de yaşlandırılmak üzere bekletilen preparatlar GTG bantlama tekniği ile boyanarak incelemeye hazır hale getirildi[103].

Preparatların boyanmasındaki aşamalar:

- 1,5 ml' lik tripsin stok solüsyonu (EK-3) eritilerek bir şale içerisindeki 75 ml % 0.9' luk NaCl içerisine eklendi ve pH' sı 7.5-7.8' e ayarlandı.
- İkinci bir şaleye de 75 ml fosfat tamponu (EK-3) ilave edildi.
- Üçüncü bir şalede ise fosfat tamponu içerisinde % 7-10' luk olacak şekilde giemsa boya çözeltisi (EK-3) hazırlandı.
- Metafaz kalitesine göre sıralanan preparatlar, mikroskop altında metafazların açık ve koyuluğuna göre değişik saniyelerde tripsinle muamele edildi (genellikle 50-55 saniye).
- Preparatlar fosfat tamponundan geçirildi. Hafifçe çalkalanarak yıkandı.
- Daha sonra Giemsa boya solüsyonu ile 7 dk boyandı.
- Akan musluk suyundan geçirilen preparatlar havada kurutuldu.
- Bantları boyanmış metafaz kromozomları mikroskop altında sayısal ve yapısal olarak incelendi.
- Hazırlanan preparatlar 100X objektifte incelendi.
- Her birey için 25 metafaz plağı incelenmeye çalışıldı. Ancak mitotik indeksi düşük olan preparatlarında ise mevcut olan metafaz plakları incelendi. Herhangi bir anomalinin tespit edilmesi durumda ise incelenen metafaz plak sayısı arttırıldı.
- Anomali tespit edilmesi durumunda Cytovision görünütüleme cihazında fotoğraflama işlemi gerçekleştirildi.
- Preparatlar inceleme sonrasında, ksilolden geçirilerek immersiyon yağından temizlendikten sonra entellan ve lamel ile kapatılarak devamlı hale getirildi.

### 3.2.4. İstatistiksel Analiz

Hasta ile kontrol grubunda incelenen normal ve anomalili tüm hücrelerdeki bulgular kaydedildi. Kesikli değişkenlerin (gruplar ve yaş, boy, kilo vs.) karşılaştırılmasında $\chi^2$ testi uygulanmıştır. Analiz için SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

Çalışmamızda; antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen 132 erkek birey ile herhangi bir rahatsızlığı olmayan ve psikolojik olarak normal olan 60 erkek bireyin sitogenetik analizi yapıldı. Hastaların yaş aralığı 18-40 yaş arasında olup, genel yaş ortalaması 26,6±6,3 yıl kontrol grubunun yaş aralığı ise 18-40 yaş arasında olup, genel yaş ortalaması 28,2±5,5 yıl olarak belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,091). Hasta grubunun (HG) boy ortalaması 1,74±0,07 cm olup, kontrol grubununki (KG) ise 1,77±0,05 cm olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra HG'nun genel kilo ortalaması 66,8±12,4 kg, KG'nun ise 76,9±12,4 kg olarak belirlendi. Boy ve kilo açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000) (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1.** Araştırma ve kontrol grubunun yaş, boy ve kilolarına göre dağılımı

| **Özellikler** | **Hasta Grubu (n=132)** | **Kontrol Grubu (n=60)** | **p değeri (p<0.005)** |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl) (Ortalama±SD)** | 26,6 ± 6,3 | 28,2 ± 5,5 | 0,091 |
| **Boy (cm)** | 1,74 ± 0,07 | 1,77 ± 0,05 | 0,000 |
| **Kilo (Kg)** | 66,8 ± 12,4 | 76,9 ± 12,4 | 0,000 |

Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanımı paket x yıl olarak hesaplanmış olup, HG'nun 14,9 ± 11,3 paket x yıl, KG'nun ise 6,2±9,1 paket olarak belirlendi. HG'nun 102'si (%77,3) alkol kullanıyor iken 30'u (%22,7) hiç kullanmamaktadır. KG'nun ise 36'sı (%60) alkol kullanıyor, 24'ü (%40) kullanmamaktadır. Ayrıca hastalarımız arasında esrar, eroin ve uçucu maddelerden herhangi birini kullanan veya birkaçını aynı anda kullananların sayısı ise 103 (%78) olarak tespit edildi. KG'nda ise bu tür madde kullanımının olmadığı kaydedildi (Çizelge 4.2). Sigara, alkol ve madde kullanımı açısından HG ile KG karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (sırasıyla p=0,000, p=0,012 ve p=0,000) (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarına ait sigara, alkol ve madde kullanım oranları

| Özellikler | Hasta Grubu (n=132) | Kontrol Grubu (n=60) | p değeri (p<0,005) |
|---|---|---|---|
| **Sigara Tüketimi ($Paket_X$yıl(%))** | 14,9 | 6,25 | 0,000 |
| **Alkol Tüketimi (%)** | 77,3 | 26,1 | 0,012 |
| **Madde Kullanımı (%)** | 78,0 | 0 | 0,000 |

HG ile KG'larının medeni durumlarına baktığımızda; HG'nun 86'sı (% 65,2) bekar, 41'i (% 31) evli ve 5'i (% 3,8) boşanmış olup, KG'nun ise 31'i (% 51,7) bekar, 26'sı (% 43,3) evli ve 3'ü (% 5) boşanmıştır. Medeni durum açısından her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur (p>0,05) (Çizelge 4.3).

**Çizelge 4.3**. Hasta ve kontrol gruplarının medeni halleri

| | Medeni hali | | |
|---|---|---|---|
| | **Bekar Sayı (%)** | **Evli Sayı (%)** | **Boşanmış Sayı (%)** |
| **Hasta** | 86 (65,2) | 41 (31) | 5 (3,8) |
| **Kontrol** | 31 (51,7) | 26 (43,3) | 3 (5) |

Çalışmamızda diğer önemli parametreler ise hasta ve kontrol guruplarını oluşturan bireylerin eğitim ve sosyo-ekonomik durumlarıdır. Hastaların 20'si (%15) okur-yazar olmayıp, 40'ı (%30,3) ilkokul, 36'sı (%27,3) ilköğretim ve 36'sı (%27,3) lise ve meslek yüksek okullarından mezundurlar. Kontrol grubunda ise tek bir kişi (%1,7) okur-yazar olmayıp, 3'ü (%5) ilkokul, 2'si (%3,3) ilköğretim ve 54'ü (%90) lise ve üniversite mezunudurlar. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,000) (Çizelge 4.4). Eğitim durumuna paralel olarak sosyo-ekonomik durumları da incelendi ve hasta grubunun 53'ünün (%40,15) işsiz ve 50'sinin (%37,8) serbest olarak çalıştığı, 29'unun (%21,9) ise aylık maaşlı ve sigortalı çalıştığı kaydedildi. Oysa kontrol grubunda 40 kişinin (%66,6) düzenli bir işinin olduğu, 9 kişinin (%15) serbest çalıştığı ve 4 kişinin (%6,6) işsiz

olduğu gözlendi. Sosyo-ekonomik durum açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu kaydedildi (p=0,001) (Çizelge 4.5).

**Çizelge 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarının eğitim durumları

| **Gruplar** | **Eğitim Durumları** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Okur-Yazar Değil Sayı (%)** | **İlkokul Sayı (%)** | **İlköğretim Sayı (%)** | **Lise ve Üzeri Sayı (%)** |
| **Hasta** | 20 (15,15) | 40 (30,30) | 36 ( 27,27) | 36 (27,27) |
| **Kontrol** | 1 (1,7) | 3 ( 5) | 2 (3,3) | 54 (90) |
| **P değeri:** 0,000 | | | | |

**Çizelge 4.5.** Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-ekonomik durumları

| **Gruplar** | **Mesleki Durumlar** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **İşsiz Sayı (%)** | **İşçi Sayı (%)** | **Serbest Meslek Sayı (%)** | **Öğrenci Sayı (%)** |
| **Hasta** | 53 (40,15) | 29 ( 21,9) | 50 (37,8) | - |
| **Kontrol** | 4 (6,6) | 40 (66,6) | 9 (15) | 7 (11,6) |
| **P değeri:** 0,000 | | | | |

### 4.1. Sitogenetik Bulgular

Çalışmamızda; antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen 132 hasta ile 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun karyotip analizleri yapıldı. Bu amaçla, normal besiyerinden her birey için 20 metafaz plağı incelenerek önceden ve sonradan kazanılmış kromozomal bozukluklar kaydedildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda üreme başarısızlıkları gözlenmemiş olup, her bireyden sonuç alınabildi (Çizelge 4.6). Kromozomlarda görülen sayısal ve yapısal bozukluklar ve kromozom üzerindeki dağılımı Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemine (ISCN) göre isimlendirilerek kaydedildi. Araştırma grubunda gözlenen anomaliler kontrol grubu ile karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirildi.

Hasta grubunda toplam 55 kişinin (%41,7), bunun aksine kontrol grubunda 8 kişinin (%13,3) en az bir sayısal ve/veya yapısal kromozom düzensizliğini taşıdığı

belirlendi (Çizelge 4.6). Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001).

**Çizelge 4.6.** Hasta ve kontrol gruplarında saptanan sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri

| **Birey no** | **Yaş (yıl)** | **Karyotip (Anomali Hücre Sayısı/Toplam Hücre Sayısı)** |
|---|---|---|
| H1 | 23 | 46,XY,inv(9)(p11;q13),Yqh+ (50/50) |
| H2 | 28 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H6 | 28 | 46,XY, t(1;Y)(q34;qter) (50/50)<br>chtb(7)(q34) (1/50) |
| H16 | 24 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H17 | 20 | 46,XY,fra(X)(q27.3) (1/50) |
| H29 | 20 | 46,XY,16qh+ (20/20) |
| H32 | 19 | 46,XY,1qh+ (20/20) |
| H34 | 22 | 46,XY,1qh- (20/20) |
| H38 | 33 | 46,XY,del(1)(q11.1;qter) (1/50) |
| H39 | 19 | 46,XY, t(1;6)(q13;q13) (1/50) |
| H40 | 24 | 47,XY,+21 (2/50) |
| H41 | 22 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H44 | 33 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H45 | 25 | 46,XY,22ps+ (20/20) |
| H48 | | 47,XY,+1q,+15 (1/50) |
| H50 | 33 | 47,XYY,9qh+ (1/50) |
| H52 | 38 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H55 | 18 | 46,XY,inv(9)(pter;q13) (1/50) |
| H56 | 23 | 46,XY,inv(12)(p11;q13.3)(50/50) |
| H57 | 32 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H58 | 23 | 47,XYY (100/100)<br>chtb(16)(q22) (1/100) |

**Çizelge 4.6.** (Devamı)

| | | |
|---|---|---|
| H59 | 21 | 46,XY,1qh+ (20/20) |
| H64 | 19 | 46,XY,13ps+ (20/20) |
| H69 | 26 | 47,XY,+21 (2/50) |
| H72 | 24 | 46,XY,14ps+ (20/20) |
| H73 | 26 | 46,XY,16qh+ (20/20) |
| H75 | 25 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H76 | 18 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H78 | 25 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H79 | 22 | 46,XY,21ps+ (20/20) |
| H80 | 21 | 45,XY,9qh+,-1,ctb(2)(q23) (1/50) |
| H82 | 34 | 46,XXY (100/100) |
| H84 | 36 | 46,X,9qh+,chtb(4q31) (1/50)<br>46,XY,9qh+,t(7;14)(p14;q13) (1/50) |
| H85 | 40 | 46,XY,inv(9)(p11;q12) (50/50) |
| H87 | 19 | 46,XY,inv(9)(p11;q13) (50/50) |
| H90 | 28 | 46,XY,del(2)(pter;q13) (1/50) |
| H91 | 32 | 45,X,-Y,t(6;18)(p21;qter) (1/50) |
| H92 | 25 | 46,XY,del(1)(q41;qter) (1/50) |
| H94 | 25 | 45,X (2/50) |
| H95 | 31 | 46,XY,15ps+ (20/20) |
| H96 | 39 | 46,XY,del(9)(qter) (1/50) |
| H101 | 24 | 46,XY,del(6)(q21) (1/50)<br>46,XY,chtb(16)(q21) (1/50) |
| H104 | 20 | 46,XY,del(9)(qter) (1/50) |
| H106 | 27 | 46,XY,fra(1)(q42) (1/50)<br>46,XY,parsiyaltrizomi11q13;qter (1/50)<br>46,XY,t(2;12)(q21;pter) (1/50) |
| H107 | 40 | 46,XY,del(8q)(1/50)<br>46,XY,t(2;7)(q31;qter)(1/50)<br>46,XY,del(11)(q21;qter)(1/50) |

**Çizelge 4.6.** (Devamı)

| | | |
|---|---|---|
| H109 | 21 | 46,X, chtb(9)(q13) (1/50) |
| H112 | 24 | 46,XY,22 ps+ (20/20) |
| H113 | 36 | 46,XY,chtb(11)(p12) (1/50) |
| H119 | 35 | 46,XY,9(del)(9q) (1/50) |
| H123 | 36 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H124 | 40 | 46,XY,21ps+ (20/20) |
| H126 | 26 | 46,XY,11(del)(p13) (1/50) |
| H127 | 33 | 46,XY,21ps+ (20/20) |
| H130 | 36 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| H131 | 26 | 46,XY, fra (1)(q21) (1/50) |
| K29 | 39 | 46,XY,15ps+ (20/20) |
| K39 | 26 | 46,XY,1qh+ (20/20) |
| K42 | 32 | 46,XY,13ps+ (20/20) |
| K48 | 28 | 46,XY,21ps+ (20/20) |
| K51 | 27 | 46,XY,ctb(9p) (1/50) |
| K53 | 39 | 46,XY,15ps+ (20/20) |
| K55 | 25 | 46,XY,9qh+ (20/20) |
| K58 | 38 | 46,XY,14ps+ (20/20) |

Çalışmamızda sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin artmış olduğu ve bunun da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 4.7). Hasta grubunda 77 (%58,3) kişi, kontrol grubunda ise 52 (%86,6) kişi normal kromozom kuruluşuna sahiptir. Bunların yanında; hasta grubunda 50 (%37,8) bireyde bir veya birkaç hücrede yapısal kromozom anomalisi gözlenirken kontrol grubunda bu oran 8 (%13,3)'dir. Ayrıca, cinsiyet kromozomlarındaki düzensizlikte hasta grubunda 5 (%3,78) saptanırken, kontrol grubunda hiç saptanmamıştır.

**Çizelge 4.7.** Hasta ve kontrol grubunda saptanan yapısal ve sayısal kromozom düzensizliklerinin yüzde dağılımı

| **Gruplar** | **Normal (%)** | **Yapısal Düzensizlikler (%)** | **Sayısal düzensizlikler (%)** |
|---|---|---|---|
| **Hasta (n=132)** | 77 (58,3) | 50 (37,8) | 5 (3,78) |
| **Kontrol (n=60)** | 52 (86,6) | 8 (13,3) | - |
| **Toplam** | 129 (67,18) | 58 (30,2) | 5 (2,6) |

Çalışmamızda; belirli kromozomların hasta grubunda, dikkat çekici oranda bir veya birkaç metafaz plağında yapısal kromozom düzensizlikleri saptandı (Çizelge 4.8).

**Çizelge 4.8.** Hasta grubunda gözlenen yapısal düzensizliklerinin kromozomlara göre dağılımı

| **Yapısal Düzensizlikler** | **Karyotip (Anomali Hücre Sayısı/Toplam Hücre Sayısı)** | **Saptanan birey sayısı** | **(n=132) (%)** |
|---|---|---|---|
| **Kromozom 1** | 46,XY,t(1;Y)(q34;qter)(50/50) | 1 | %7,57 |
| | 46,XY,1qh+ (20/20) | 2 | |
| | 46,XY,1qh- (20/20) | 1 | |
| | 46,XY,del(1)(q11.1;qter)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY, t(1;6)(q13;q13)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY,del(1)(q41;qter)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY,fra(1)(q42)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY, fra(1)(q21)(1/50) | 1 | |
| | 45,XY,9qh+,-1,ctb(2)(q23) (1/50) | 1 | |
| **Kromozom 2** | 46,XY,del(2)(pter;q13) (1/50) | 1 | %3,03 |
| | 46,XY,t(2;12)(q21;pter) (1/50) | 1 | |
| | 46,XY,t(2;7)(q31;qter)(1/50) | 1 | |
| | 45,XY,9qh+,-1,ctb(2)(q23)(1/50) | 1 | |
| **Kromozom 6** | 45,X,-Y,t(6;18)(p21;qter)(1/50) | 1 | %1,5 |
| | 46,XY,del(6)(q21) (1/50) | 1 | |
| **Kromozom 8** | 46,XY,del(8q)(1/50) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom 9** | 46,XY,inv(9)(p11;q13),Yqh+ (50/50) | 2 | %16,66 |
| | | 14 | |
| | 46,XY,9qh+ (20/20) | 1 | |
| | 46,XY,inv(9)(pter;q13)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY,inv(9)(p11;q13)(50/50) | 1 | |
| | 46,XY,del(9)(qter)(1/50) | 1 | |
| | 46,X, chtb(9)(q13)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY,9(del)(9q)(1/50) | 1 | |
| | 46,XY,del(9)(qter) (1/50) | | |

**Çizelge 4.8.** (Devamı)

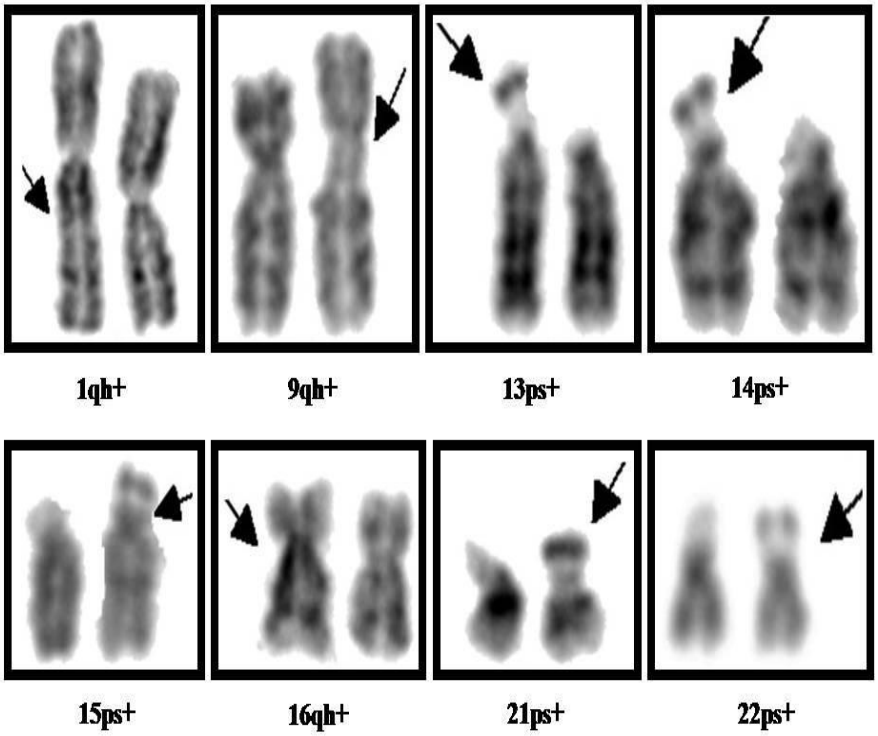
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Kromozom 11** | 46,XY,del(11)(q21;qter)(1/50)<br>46,XY,parsiyaltrizomi11q13;qter(1/50)<br>46,XY,11(del)(p13) (1/50)<br>46,XY,chtb(11)(p12) (1/50) | 1<br>1<br>1<br>1 | %3,03 |
| **Kromozom 12** | 46,XY,inv(12)(p11;q13.3)(50/50) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom 13** | 46,XY,13ps+ (20/20) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom 14** | 46,XY,14ps+ (20/20) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom 15** | 46,XY,15ps+ (20/20) | 2 | %1,5 |
| **Kromozom 16** | 46,XY,16qh+ (20/20)<br>47,XYY,chtb(16)(q22) (1/100) | 2<br>1 | %2,27 |
| **Kromozom 21** | 47,XY,+21 (2/50) | 3 | %2,27 |
| **Kromozom 22** | 46,XY,22 ps+ (20/20) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom X** | 46,XY,fra(X)(q27.3) (1/50) | 1 | %0,75 |
| **Kromozom Y** | 46,XY, t(1;Y)(q34;qter) (50/50)<br>46,XY,inv(9)(p11;q13),Yqh+ (50/50) | 1<br>1 | %1,5 |

Çalışmamızın en önemli bulgularından olan cinsiyet kromozom düzensizlikleride aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 4.9).

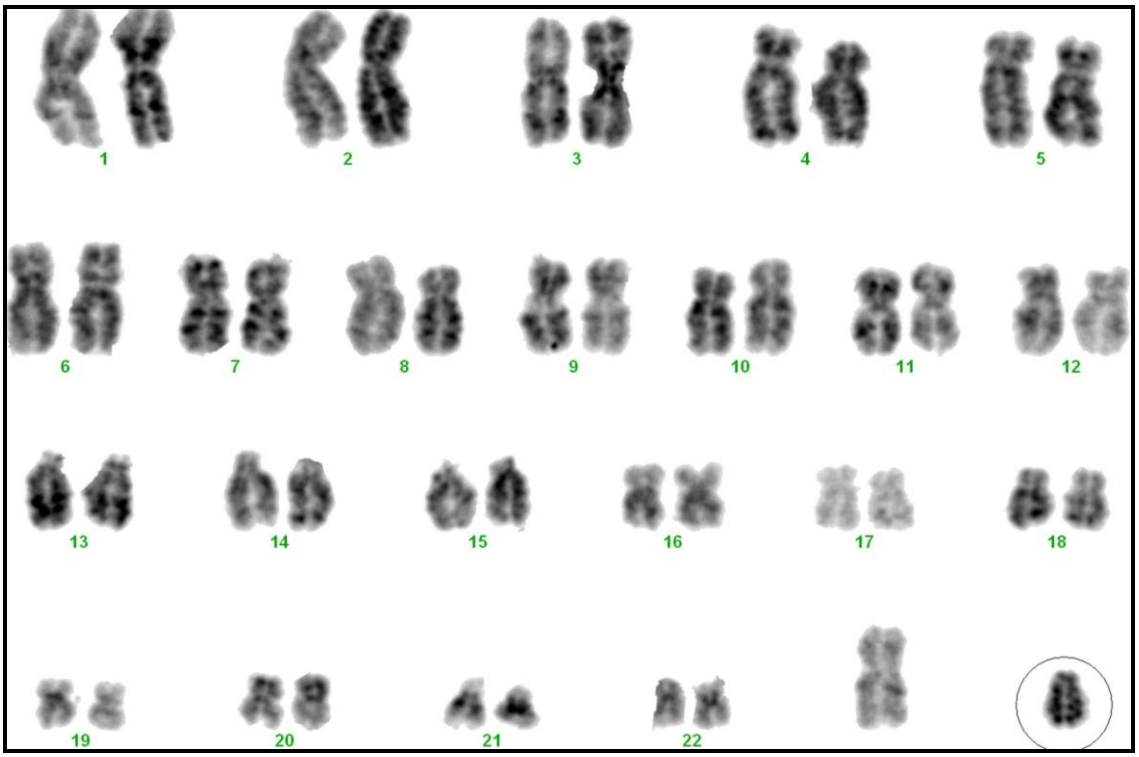
**Çizelge 4.9.** Hasta grubunda saptanan sayısal kromozom düzensizlikleri

| | **Karyotip (Anomali Hücre Sayısı/Toplam Hücre Sayısı)** | **Saptanan Birey Sayısı** | **(n=132) (%)** |
|---|---|---|---|
| **Sayısal Düzensizlikler** | 45,X(2/50) | 1 | %0,75 |
| | 47,XY,+21(2/50) | 2 | %1,5 |
| | 47,XXY(100/100) | 1 | %0,75 |
| | 47,XYY(100/100) | 1 | %0,75 |
| | 47,XYY(1/50) | 1 | %0,75 |

Hastalarımızın 24'ünde (% 18,1) heteromorfizm saptandı bunlardan 14 tanesi 9qh+ (H2, H16, H41, H44, H50, H52, H57, H75, H76, H78, H80, H84, H123, H130), birer hastada 13 ps+ (H64) ve 14ps+ (H72), 2'şer hastada 15ps+ (H95, H126) ve 16qh+ (H29, H73), 3'er hastada 1qh+ (H12, H32, H59) gibi heteromorfizmlere tüm metafaz alanlarında rastlandı (Şekil 4.1). Bunların yanında 1 nolu hastada Y qh+ saptandı. (Şekil 4.2) Ayrıca, H34'nün tüm metafaz plaklarında (20/20) 1qh- saptandı.




**Şekil 4.1.** Hasta grubunda gözlenen bazı heteromorfizmler



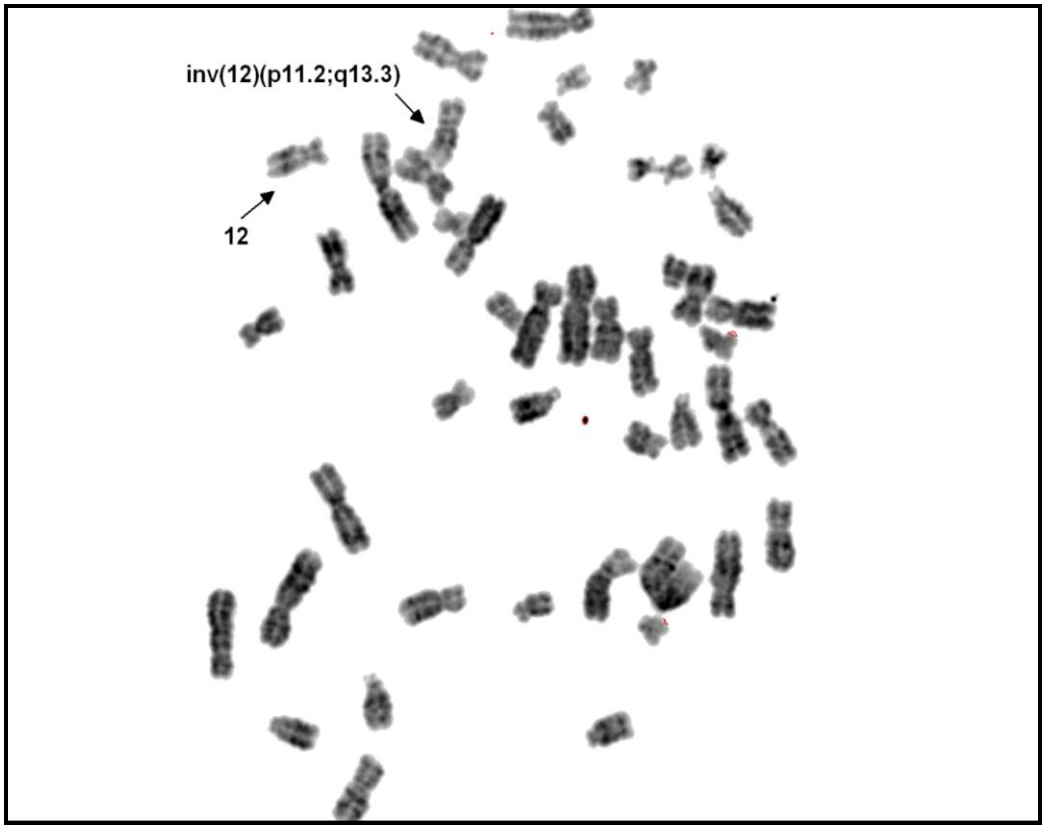
**Şekil 4.2**. Hasta grubunda gözlenen 46,XY,Yqh+ karyotipi

Hastalarımızın 10'unda (%7,5) 1, 2, 6, 8, 9 ve 11. kromozomları ilgilendiren delesyonlar tespit edildi (Çizelge 4.6). H38'de 1/50 oranında del(1)(q11.1;qter) saptanırken, H90'da 1/50 oranında del(2)(pter;q13), H92'de del(1)(q41;qter) (1/50), H96'da del(9)(q) (1/50), H101'de del(6)(q21) (1/50), H104'de del(9)(qter) (1/50), H107'de del(8)(q) ile del(11)(q21;pter) (1/50), H119'da del(9)(q) (1/50), H126'da del(11)(p13) (1/50) düzensizlikleri tespit edildi (Şekil 4.4).

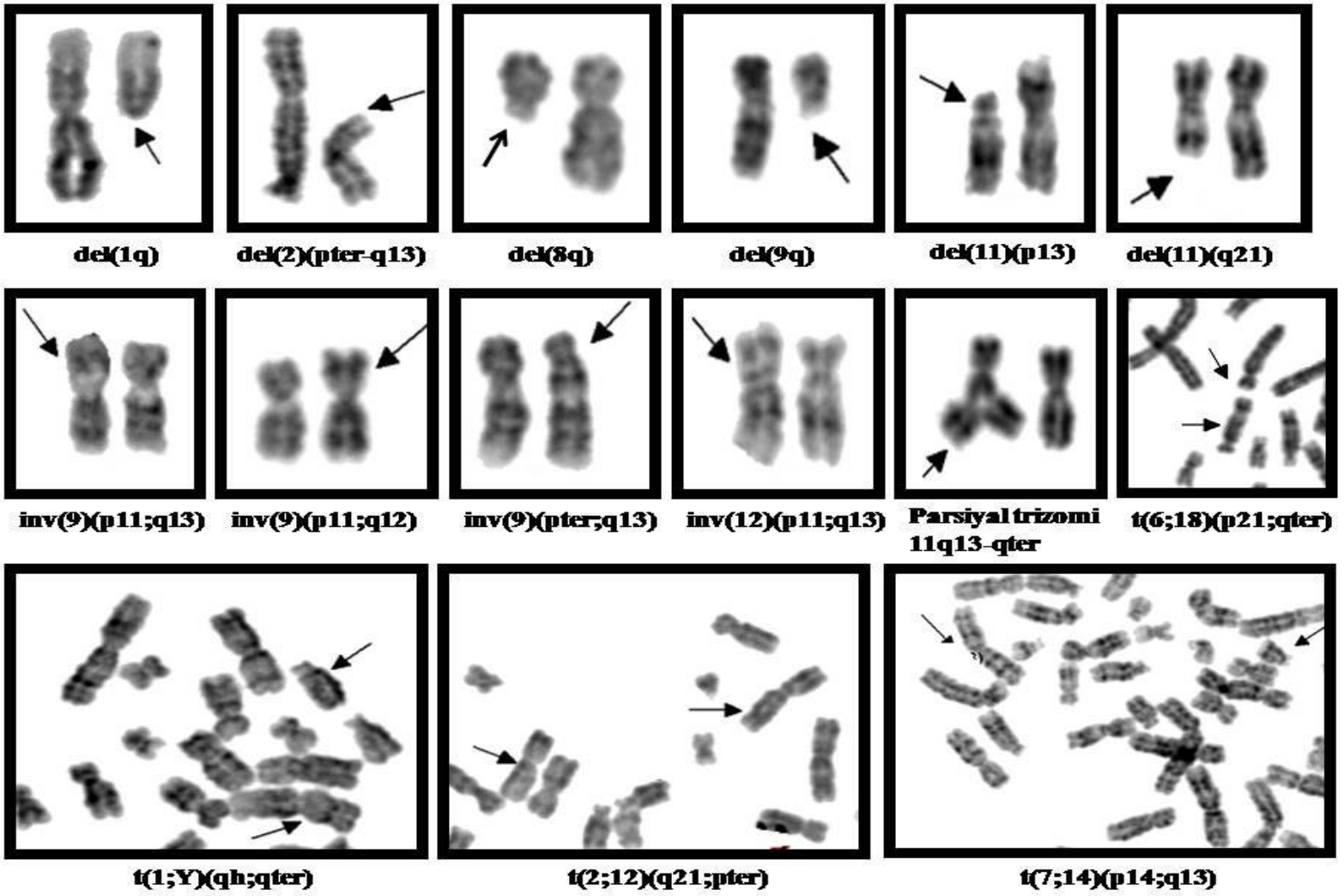
Delesyonların yanı sıra translokasyonlar ve inversiyonlar da saptanan diğer bulgular arasında yer almaktadır. Altı hastada (%4.5) 1, 2, 6, 7, 12, 14, 18 ve Y kromozomlarını içeren translokasyonların olduğu kaydedildi (Çizelge 4.6). Bu translokasyonlar; H6'da t(1;7)(q34;qter) (1/50), H39'da t(1;6)(q13;q13) (1/50), H84'de t(7;14)(p14;q13) (1/50), H91'de t(6;18)(p21;qter) (1/50), H106'da t(2;7)(q21;pter) (1/50) ve H107'de t(2;7)(q31;qter) (1/50) olarak rapor edildi (Şekil 4.4).

Translokasyonların yanı sıra 9 ve 12. kromozomlardaki perisentrik inversiyonlar da dikkat çekiciydi. H1 ve H87'nin tüm metafaz plaklarında (50/50) inv(9)(p11;q13) saptanırken, H85'de yine tüm metafaz plaklarında inv(9)(p11;q12) (50/50) gözlendi. Ayrıca H55'de tek bir metafaz alanında inv(9)(pter;q13) saptandı

(1/50) (Şekil 4.4). Ayrıca, H56'nın ise tüm metafaz plaklarında inv(12)(p11;q13.3) tespit edildi (Şekil 4.3).

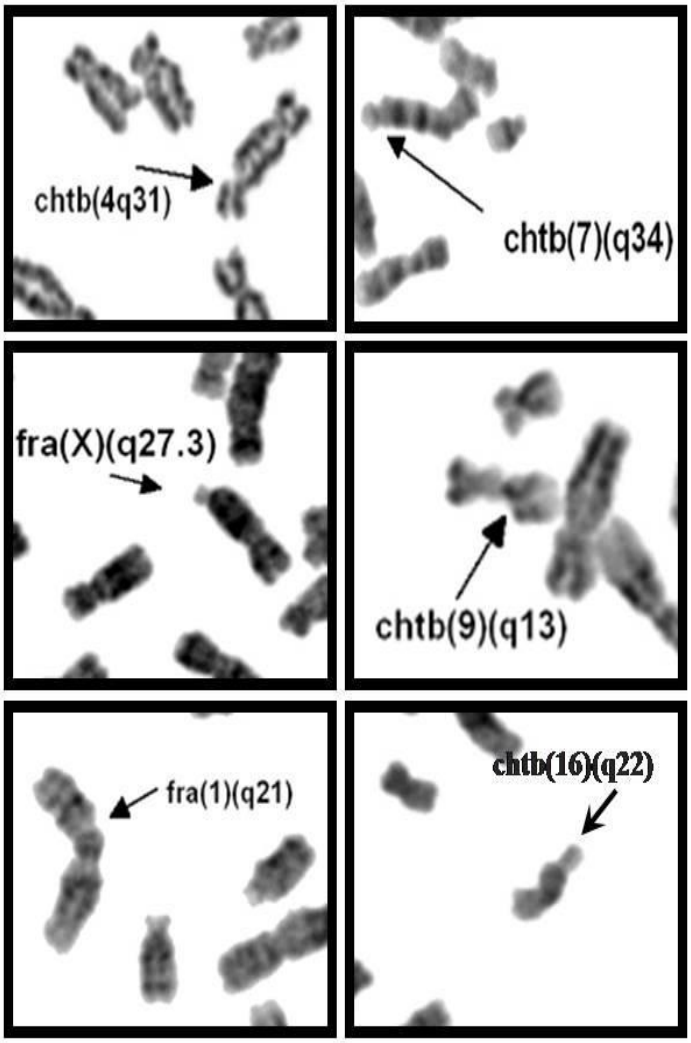



**Şekil 4.3.** H56'da görülen 46,XY,inv(12)(p11;q13.3)




**Şekil. 4.4.** Hasta grubunda saptanan bazı yapısal kromozom düzensizlikleri

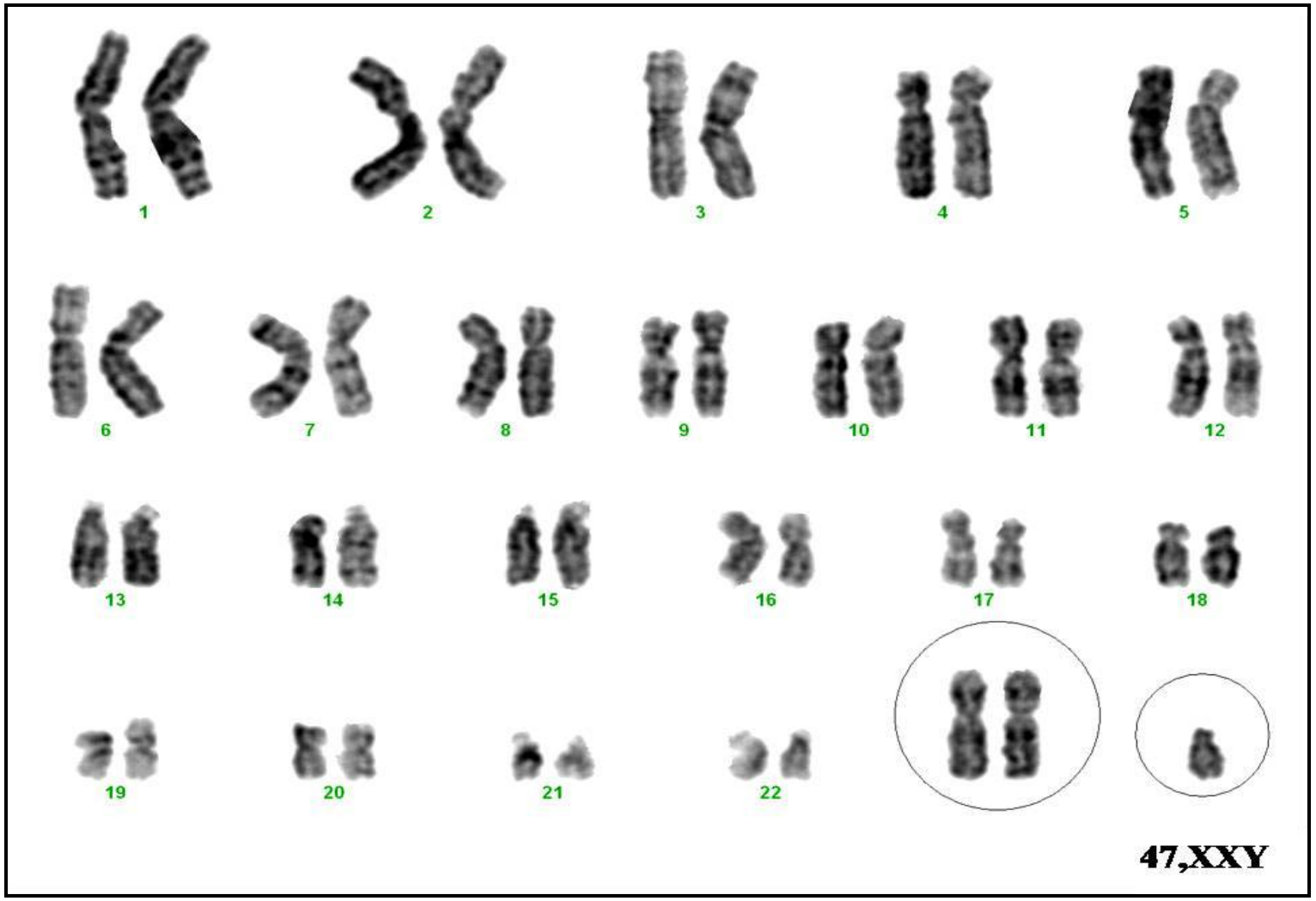
Çalışmamızda frajil bölgeler, tek ve çift kromatid kırıkları da saptanan diğer bulgular arasında yer almaktadır. Bunlardan, H106'da fra(1)(q42) (1/50), H131'de fra(1)(q21) (1/50) ve H17'de fra(X)(q27.3) (1/50)'e rastlandı. Bunun yanı sıra H6'da chtb(7)(q34) (1/50), H58'de chtb(16)(q22) (1/100), H80'de ctb(2)(q23) (1/50), H84'de chtb(4)(q31) (1/50), H101'de chtb(16)(q21) (1/50), H109'da chtb(9)(q13) (1/50) ve H113'de chtb(11)(p12) (1/50) saptandı (Şekil 4.5). Bununların yanında bazı hastaların multiple anomali taşıdıkları gözlendi. Bunlar; H101'de del(6)(q21) (1/50) ve chtb(16)(q21) (1/50), H106'da fra(1)(q42) (1/50), parsiyaltrizomi(11)(q13;qter) (1/50) ve t(2;12)(q21;pter). H107'de del(8q) (1/50), t(2;7)(q31;qter) (1/50) ve del(11)(q21;qter) 1/50 oranında saptandı.



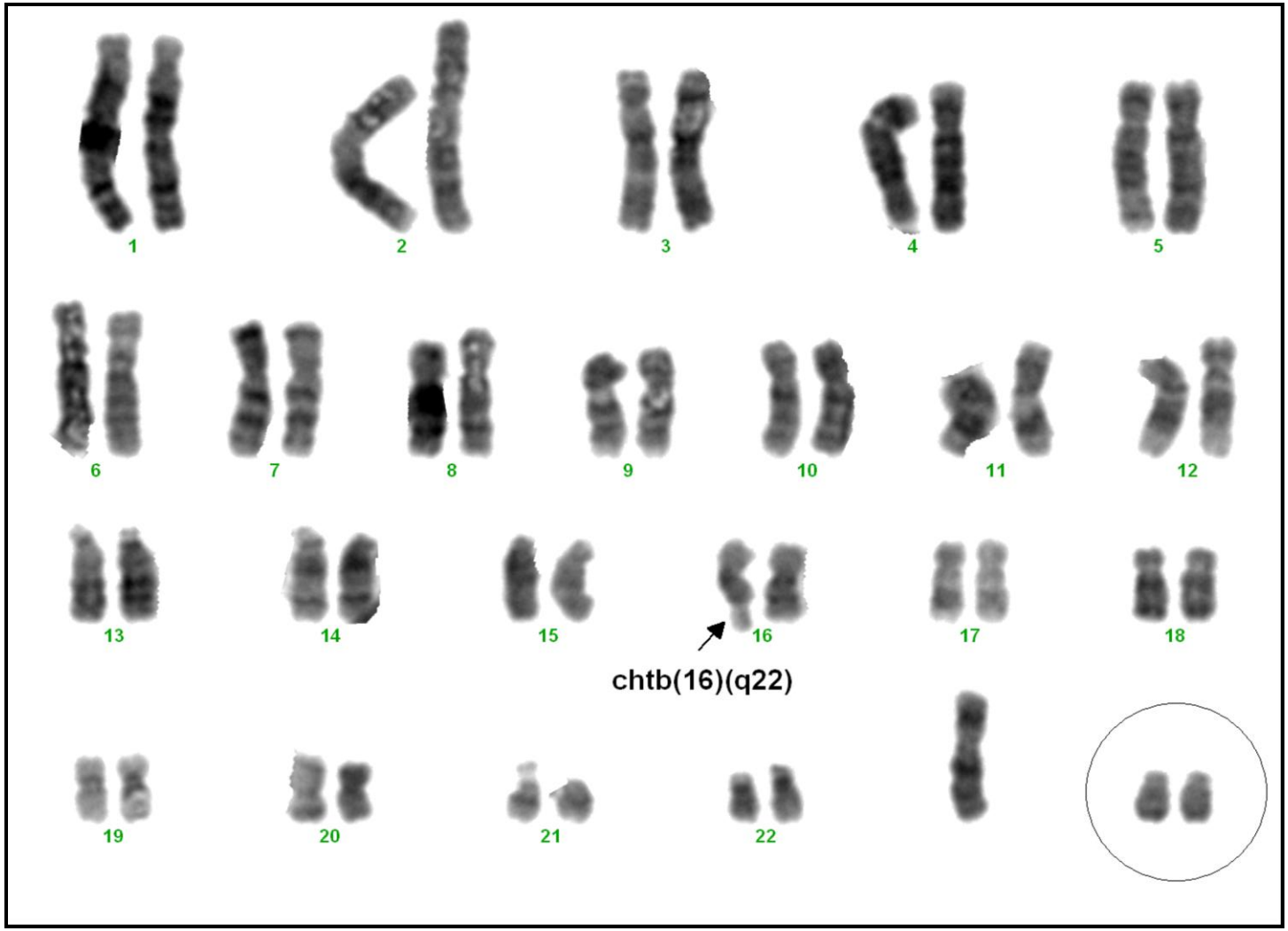

**Şekil 4.5.** Hasta gruplarında gözlenen bazı frajil bölgeler ve kromatid kırıkları

Bunların yanında H106'da parsiyal trizomi(11)(q13;qter) 1/50 oranında saptandı (Şekil 4.2).

Hasta grubumuzda; yapısal kromozom düzensizliklerinin yanı sıra otozomal ve gonozomal kromozom anöploidilerine rastlandı (Çizelge 4.7). İki hastada X kromozomu anöploidileri (XO, XXY) gözlendi. Bu iki hastadan H94'te 45,X (2/50) kromozom kuruluşuna rastlandı. H82'de ise tüm metafaz plaklarında 47,XXY (100/100) gözlendi (Şekil 4.6). Yine hasta grubumuzdaki diğer bir bulgu ise Y kromozomu artışlarıdır. H50'de 1/50 oranında 47,XYY saptanırken, H58'de 100/100 oranında 47,XYY kromozom kuruluşu gözlendi (Şekil 4.7). Bunun yanı sıra, H40 ve H69'da 47,XY,+21 kromozom kuruluşuna 2/50 oranlarında rastlandı.



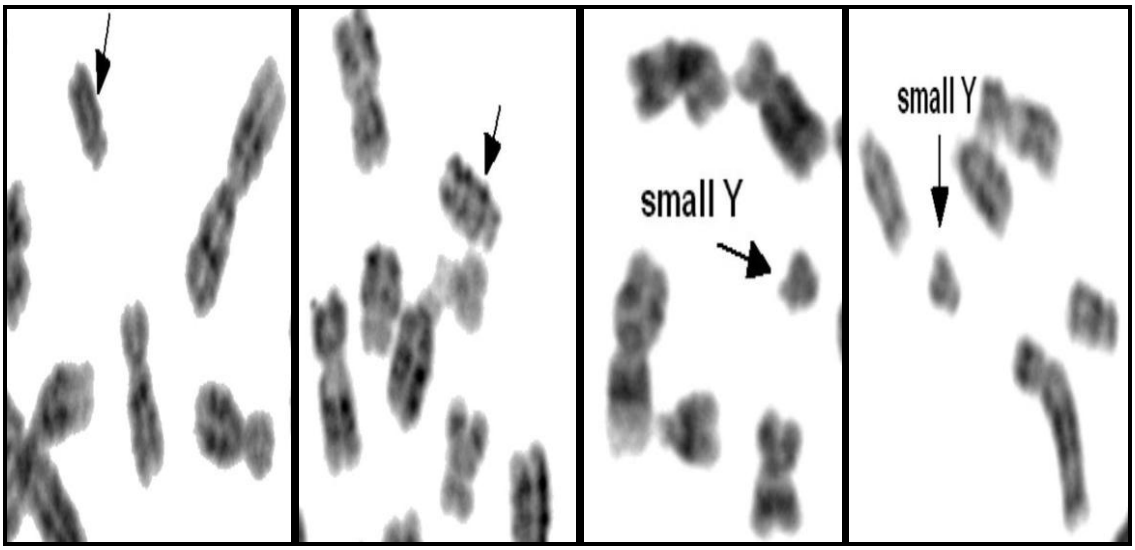

**Şekil 4.6.** H82'de gözlenen 47,XXY kromozom kuruluşu




**Şekil 4.7.** H58'de gözlenen 47,XYY,chtb(16)(q22) kromozom kuruluşu

KG'dan K39'da 1qh+ 20/20 oranında, K55'te 9qh+ (20/20), K42'de 13ps+, (20/20), K58'de 14ps+ (20/20), K29 ve K53'te 15ps+ (20/20), K48'te 21ps+ (20/20) oranında kromozom kuruluşu saptandı. Ayrıca, K51'de ctb(9p) 1/50 oranında gözlendi (Çizelge 4.6).

Çalışmamızın diğer bir önemli kriterlerinden olan Y kromozom büyüklükleri E grubu (16,17,18) ve G grubu (21,22) kromozomları ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiş olup kontrol grubu arasındaki ilişki saptanmaya çalışıldı. Buna göre hasta grubumuzun 26'sının (%19,7) E kromozomuna eşit ve/veya büyük olduğu, 87'sinin(%65,9) E ve G grubu kromozomları arasında olduğu saptandı. Ayrıca 19 kişinin de (%14,4) G grubu kromozomlarından küçük ve/veya eşit olduğu anlaşıldı. Kontrol grubunun ise 8'i (%13,3) E kromozomuna eşit ve büyük olduğu, 44'nün (%73,3) E ve G grubu kromozomları arasında, 8'nin (%13,3) G grubu kromozomlarından küçük ve/veya eşit olduğu saptandı (Şekil 4.8). Y kromozomu büyüklüğü açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Çizelge 4.10).




**Şekil 4.8.** Hasta grubunda gözlenen farklı Y kromozom uzunlukları

**Çizelge 4.10.** Hasta ve kontrol gruplarının Y kromozom büyüklükleri

| | **Y Kromozom Büyüklükleri** | | |
|---|---|---|---|
| **Gruplar** | **≥E**<br>**Sayı (%)** | **E-G**<br>**Sayı (%)** | **≤G**<br>**Sayı (%)** |
| **Hasta** | 26 (19,7) | 87 (65,9) | 19 (14,4) |
| **Kontrol** | 8 (13,3) | 44 (73,3) | 8 (13,4) |
| **P değeri:** 0,520 | | | |

# 5. TARTIŞMA

1960-70'li yılların sonunda psikiyatride meydana gelen gelişmelerin ardından yapılan pek çok çalışmada; psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıkların temelinde kalıtsal bir faktörün yattığı, kalıtsallığın mendeliyen geçiş göstermeyip poligenik bir kalıtım izlediği saptanmıştır. Biyolojik ve çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin ruhsal bozuklukta rol oynayabileceği bilinmektedir. AKB iki yüzyıldan beri ruhsal bir hastalık kategorisi olarak kabul edilmektedir. Suç işleme ve vicdansızlıkla kendini gösteren bir akıl hastalığı biçimi olduğu düşüncesi, neredeyse tüm kültürlerde evrenseldir[33].

Dr. Ekrem Tok, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ile Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi Psikiyatri Servisine tedavi ve kontrol amaçlı kişiler arasında seçtiğimiz denekler ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda hastalarımızın tamamı antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen erkek bireylerden oluşmaktadır. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de yakın bir zamanda yapılan tahminlerde erkeklerde %3, kadınlarda %1'den az prevalens bildirilmiştir[21,23]. Bu nedenle çalışmamızın tamamı erkek bireylerden oluşmaktadır. Bu yüksek oranın erkeklerde ruhsal bozuklukların başlama yaşının, kadınlara göre daha erken görülmesi, erkeklerin çevre koşullarına daha çok maruz kalmaları ve kliniklere kadınlara göre daha fazla başvurmaları olası nedenler arasında sayılabilir. En yaygın antisosyal kişilik özellikleri şiddet, trafik suçları, iş ve evlilikte istikrarsızlık olarak görülmektedir. Ayrıca, AKB'nin yaygınlığı yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik gibi değişkenlerle yakından ilgilidir.

AKB'de genetik geçişe ilişkin çok az çalışma vardır, bozuklukta genetik yatkınlığın önemli bir rol oynayabildiğini göstermektedir[23]. Yine de, antisosyal davranışın tümüyle genetik olduğunu ve kalıtımla geçtiğini söylemek güçtür. Aktarılan genotipe özgü fenotipik özellikler ve eğilimlerin ne olduğu kesin olarak bilinememektedir. Bir dizi genotip, yine bir dizi çevresel etkenle etkileşerek AKB gelişimine zemin hazırlayabilir ve bu da kendisini suça yönelim, saldırganlık, suçluluk ve pişmalık duygusu yokluğu biçiminde dışa vurabilir.

Biyogenetik araştırmalar, genetik eğilim varsa AKB'nin mutlaka ortaya çıkacağı yolunda kanıt sunmamaktadır[49]. Yüksek zekanın kişiye alternatif yollar sunarak

antisosyal edime karşı koruyucu bir işlev gösterdiği, öte yandan alkol ve madde kullanımının antisosyal eğilimleri tetiklediği ve kuvvetlendirdiği bilinmektedir. Araştırma grubumuzun büyük bir çoğunluğu sigara, alkol ve madde (esrar, eroin ve uçucu madde vs.) kullanmaktadır. Bunlardan 102 (%77,3) kişi alkol kullanıyor ve 103 (%78) kişi de madde bağımlısı olarak ruh sağlığı hastanesinin farklı servislerinde tedavi altındadır. Ayrıca sigara kullanımı da kontrol grubuna göre dikkat çekici oranda yüksektir.

Araştırma grubumuzun yaş dağılımının normal bir dağılım gösterdiği, ortalama 26,6 yaş sınırları arasında değişen dağılım göstermektedir. AKB'de 15 yaşından itibaren süregelen başkasının hakkını saymama ve başkalarının hakkına saldırma örüntüsü bulunur[20]. Kişi, 18 yaşına gelmeden tanı koymak mümkün değildir[32]. Bu nedenle AKB'nin en sık ortaya çıktığı yaş dönemi 26-40 olarak bildirilmiştir[23].

Araştırmamızda cinsiyet kromozom anormalliklerinin psikozlarla ilişkisi olduğu bilindiğinden AKB ile Y kromozomu artışının bir ilişkisinin olup olmadığının yanında diğer sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin AKB ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda; ilave Y kromozomu psikozlu hastalar arasında fazla oranlarda görülmektedir. Psikiyatrik hastalar arasında XYY sendromu prevalansı, normal populasyondaki prevalansın 3 katıdır. Her nekadar, XYY anomalileri genel olarak antisosyal davranış, suç ve şiddetle ilişkili olsa, bu ilişki son yayınlarda belirtilmemiştir[76,77]. Saldırgan davranışlara yatkınlık gösteren XYY karyotipindeki ekstra Y kromozomunun bu davranışla ilgili olup olmadığı tartışmaya açıktır.

Çalışmamızın önemli kriterlerinden olan Y kromozom büyüklükleri E grubu (16, 17, 18) ve G grubu (21, 22) kromozomları ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiş olup hasta ve kontrol grubu arasında bir ilişki saptandı. Yapılan çalışmalar sonucunda; Y kromozomunun uzun kol büyüklüğünün çok fazla değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, bunun değişmez şekilde kalıtım gösterdiği bilinmektedir[95,96]. Genel olarak popülasyonda Y kromozomunun uzunluğu normal bir dağılım eğrisi gösterir[100]. Lubs ve Ruddle[97], 2444 yeni doğan arasında %5.6 oranında Y kromozomunun normalden daha uzun olduğunu; F grubu kromozomlardan %5 daha uzun, 18'den %0.3 daha uzun ve %0.25'inde ise G grubu kromozomlarından daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Benzer sonuçlar, Court Brown ve ark.[98] tarafından normal popülasyonun %2-3'ünde çeşitlilik gösterdiğini rapor etmişlerdir[100]. Kısa Y kromozomuna sahip erkekler %1'den daha az

rastlanmıştır[98]. Kısaca AKB'nin Y kromozom uzunluğuna bakarak saptanmaya çalışılması, çalışmamızın yapılan çalışmalar ile henüz doğrulanamamıştır.

Çalışmamızda; sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin artmış olduğu ve bunun da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Hasta grubunda 55 (%41,6) kişinin anormal kromozom kuruluşuna sahip olduğu belirlenirken kontrol grubunda 8 (%13,3) kişinin anormal olduğu bulunmuştur. Bunlardan; 5 (%3,7) kişi cinsiyet kromozom düzensizliklerinden oluşurken, 50 (%37,9) bireyde yapısal kromozom düzensizliklerinden oluştuğu saptandı.

Demirhan ve ark.[112] 2002-2005 yılları arasında Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri bölümüne başvuran 80 bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda ve 30 gönüllü birey ile sitogenetik inceleme yapmışlardır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek oranda sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri saptamışlar. Bunlardan; 21 (%26,3) hasta, sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerine sahiptir. Sırasıyla bunlar %51,7 ve %42,9 yapısal ve sayısal kromozom düzensizlikleridir. Bulunan yapısal anormallikler genellikle; delesyon, kromozom 9'da heterokromatin bölgede artış ve çeşitli kromozomlarda parsiyal trizomidir. Ayrıca, 9 (%42.9) hastada sayısal kromozom düzensizliği; trizomi 21, monozomi X, 47,XXY, marker ve asentrik kromozomlardır. Çalışmamız; yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında önemli derecede benzerlik göstermektedir ve bununda gelecekte bipolar hastalık ve antisosyal kişilik bozukluğunda önemli kromozom bölgelerinin önemini belirtmektedir.

Propping[106] şizofreni ve benzeri psikozlarla ilişkili üç kromozom anomalisinin (XXX, XXY, 18q- veya ring18) neden olduğunu belirtmiştir. Cinsiyet kromozomlarındaki sayısal anomalilerin psikozlarla ilişkisi olduğu bu durumun ekstra bir X kromozom varlığından olabileceği Rajagopalan ve ark.[107] tarafından da bildirilmiştir. AKB olan hastaların pek çoğunun, karyotiplerin anormal ve heterojen kromozom düzensizlikleri göstermesi hastalıkla ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Demirhan ve ark.[113] 134 şizofren populasyonunda yaptıkları çalışmada, 43 (%32) kişinin yapısal ve sayısal kromozom aberasyonlarına sahip olduğunu saptamışlardır. 14 vakada bir veya iki metafaz plağında tizomi 21, marker ve asentirik kromzom ile 47,XXY bulmuşlar. Yapılan bu çalışmada ayrıca, 7 vakada perisentrik inversiyon ve kromozom 9qh+ ile inv(9) artan oranlarda gözlenmiştir. Özellikle bu hastalarda cinsiyet kromozomlarındaki artış bu durumu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda; 58

no'lu hastanın bütün metafaz plaklarında XYY gözlenirken bir hastada (H50) 1/50 oranında XYY gözlenmiştir. Ayrıca, 58 no'lu hastada XYY kromozom kuruluşunun yanında bir alanda chtb(16)(q22) saptandı.

Jacobs ve ark.[76] 197 erkek birey arasında 47, XYY kromozom kuruluşuna sahip 9 vaka tespit edilmiştir. Toplamda 9 vaka 315 kişi içinde tanımlanmıştır. Tespit edilen %2,9'luk oran XYY frekansının normal popülasyon frekansı ile karşılaştırıldığında yüksek çıkmıştır. Rastgele seçilen 209 yetişkin erkeğin kromozom analizinde hiçbir XYY karyotipine rastlanmamıştır. Çalışmamızda tespit edilen %0,75'luk oran yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında uyumlu olduğu sonucuna varıldı. Bununla beraber Ruh Sağlığı Hastanelerinde yapılan çalışmaların ekstra Y kromozomuna sahip bireylerin uzun boya, iri fiziksel bir yapıya, antisosyal ve kriminal bozukluklara sahip olmaya meyilli olduklarına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır[76,77]. Cinsiyet kromozom sayılarındaki artış yanında otozomal anomaliler saptandı. Bunlardan; 40 ve 69 no'lu hastada 2/50 oranında +21 bulundu. Ayrıca 94 no'lu hastada 2/50 oranında 45,X kromozom kuruluşu saptandı.

Çalışmamızda; 82 no'lu hastanın bütün metefaz plaklarında 47,XXY (%0,75) kromozom kuruluşu saptandı. Kanada'da yenidoğan erkekler arasında yapılan seks kromatin araştırmaları 1941 doğumda 5 (%0,25), İskoçya'da 10725 doğumda 21 (%0,19) vakada kromatin pozitif erkek olduğunu göstermiştir[57,59]. Ruh sağlığı hastanelerinde seks kromatin pozitif olan erkeklere normalden daha sık rastlanmaktadır. Kaliforniya'dakid ruh sağlığı hastanelerinde yapılan çalışmada 1252 hastanın 10'nunda (%079), Kanada'da 1506 hastanın 14'nünde (%0,92), İskoçya'da 916 hastanın 9'unda (%0,98), Klinefelter sendromu saptanmıştır. Nispeten hafif ve değişken fenotip nedeniyle pek çok vakanın fark edilmediği düşünülmektedir[59]. Bu araştırmalar göstermektedir ki doğan her 500 erkek çocuktan 1 tanesinde seks kromatin pozitif görülmekte ve Klinefelter sendromu bulunmaktadır[48,59]. Çalışmamız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; Ruh Sağlığı Hastanesinde bulunan bireylerde cinsiyet kromozom anormalilerinin sağlıklı ve hiçbir psikiyatrik sorunu olmayan bireylere göre daha yüksek oranlarda çıkabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda; dikkat çeken diğer bir bulguda kromozom 1'de 10 kişi (%7,57) gibi yüksek oranda, bir veya birkaç metefaz plağında saptanan yapısal kromozom düzensizlikleridir. Bunlar arasında önemli olabilecek; t(1;Y)(q34;qter), 1qh+, 1qh-, del(1)(q11.1;qter), t(1;6)(q13;q13), del(1)(q41;qter),

fra(1)(q42), fra(1)(q21) gibi kromozom bölgeleridir. Taştemir ve ark.[116] Türk psikiyatrik hastalarla yaptıkları çalışmada; şizofrenlerde: 1q21, 1q32 bipolar bozukluğu olan hastalarda: 1p36, 1q21,1q32 ve diğer piskoz hastalarda: 1p22, 1p32, 1p36 1q21, 1q32 gibi önemli kromozom bölgeleri saptanmıştır. Yapılan bu çalışma ile karşılaştırıldığında kromozom 1'in Antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen bireylerin etiyolojinde önemli kromozom bölgeleri olabileceğini söyleyebiliriz.

Kromozom 1, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22 ve Y bulunan yapısal heterokromatin bölgeler mendeliyen kalıtım gösterirler. C-band heteromorfizmlerinin bazı kanser türleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir[108]. Heterokromatin bölgelerin, genomu mutajenlere karşı korumada bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı insanlarda bu bölge de artış gözlenmektedir. Tayvan populasyonunda 9qh+'in prevalansının %7,2 olduğu, kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunduğu, çeşitli hastalıklarla ilişkisi olduğu, evli çiftlerde düşüklere neden olduğunu ve Down sendromlu hastalar arasında prevalansın oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir[109]. Çalışmamızda; 9qh+'in insidansının %10,6 olarak bulunması bu bölgenin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yine hasta grubunun lenfosit kültürlerinden elde edilen sitogenetik sonuçlarına bakıldığında, bir hastanın (H1) inv(9)(p11;q13) ile bütün metafaz plaklarında Yqh+ taşıdığı belirlendi. Ayrıca H34'de bütün metafaz plağının 1q- olduğu belirlendi.

Çalışma grubumuzda dikkat çekici diğer bir bulgu da hastalarımızın 22'sinde (%16,6) 9 no'lu kromozomda saptanan yapısal bozukluklardır. Bunlar; inv(9)(p11;q13), inv(9)(p11;q12), inv(9)(pter;q13), del(9)(qter), chtb(9)(q13), del (9)(9q) ve 9qh+'tir. Bu kromozomun AKB hastalar için önemli olduğunu göstermektedir. Demirhan ve ark.[114] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji laboratuarına genetik danışma ve önemli klinik bulgular ile 1993-2007 yılları arasında gelen 15528 kişide 157 (%1,01)'nin inv(9) olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışma sonucunda klinik ve sitogenetik bulgular 157 inv(9) vakasının farklı problemlere sahip olduğu rapor edilmiştir. Bunlardan 15'nin mental reterdasyon ve 8'nin Down sendromu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Zihinsel engelli Türk populasyonunda inv(9)'un prevelansı %1,5 olarak rapor edilmiştir[114]. Ayrıca, hastalarımızın %1,5'inde gözlenen inv(9)(p11,q13) kromozom kuruluşunu yapılan

çalışmalarada; şizofrenik hastalarda %4 ve genel Japon populasyonunda %1,7 oranında kaydilmiştir[107]. Bütün bu bulgular; inv(9) 'nin şizofreni ve AKB arasında muhtemel bir ilişkinin bulunduğunu ve hastalıktan sorumlu bir inversiyonun kırık noktalarında yer aldığını göstermektedir. Ayrıca H56'nın ise tüm metafaz plaklarında inv(12)(p11;q13.3) olması kromozom 12'nin de AKB olan bireyler için tartışmaya açık olduğunu söyleyebiliriz. Araştırma grubumuzda; önemli olan Y kromozomu düzensizliklerinden 6 no'lu hastada bütün metafaz plaklarında Y ile birinci kromozomu arasında t(1;Y)(q34;qter) translokasyon mevcuttu aynı hastada, 1/50 oranında chtb(7)(q34) belirlendi.

Araştırma grubumuzun; 1, 2, 6, 8, 9 ve 11 gibi kromozomlarında yüksek sıklıkla delesyonların [del(1)(q11.1;1ter), del(2)(pter;q13), del(1)(q41;qter), del(9)(qter), del(6)(q21), del(8q) ve del(11)(q21;qter) aynı hastada gözlenirken, del(11)(p13)] en az bir alanda bulunduğu kaydedildi. Bunların yanında; sıklıkla gözlenen translokasyonlar [t(1,6)(q13;q13), t(1;Y)(q34;qter), t(2;12)(q21;pter), t(2;7)(q31;qter), t(7;14)(p14;q13), t(6;18)(p21;qter)] yine hastalarımızın en az 1/20 oranında saptanması bu kromozomların AKB'nin genetik etiyolojisinde bir yeri olduğunu düşündürebilir. Hastalardaki bu gibi yapısal kromozom aberasyonlarının kişilerin nöral gelişimini ve zeka düzeyini etkileyerek noröpsikiyatrik hastalık tablosunun ortaya çıkmasını sağlamış olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer önemli bulgu ise saptanan frajil bölgeler ile tek ve çift kromozom kırıklarıdır. H17'de fra(X)(27.3), H131'de fra(1)(q21), H6'da chtb(7)(q34), H58'de chtb(16)(q22), H80'de ctb(2)(q23), H84'de chtb(4q31), H101'de chtb(16)(21), H109'da chtb(9)(q13), H113'de chtb(11)(p12) metafaz plaklarının en az birer alanlarında olduğu gözlendi. Xq27 bölgesindeki genler; öğrenme, kavrama, dil gelişimi, affektif bozukluk ve sosyal davranışlarının nörogelişiminin kıritik bir evresinde ara bir etken gibi görev alırlar ve bir nöropsikiyatrik fenotipin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bu da, AKB hastalar arasında frajil X sendromunun olabileceğini göstermektedir.

Fananas ve ark.[111] 19 şizofrenik hasta ile yaptıkları çalışmada fra(1)(q21) bölgesinde % 4-6 yoğunlukta frajiliteye rastladıklarını, Grandy ve ark.[110] ise bu bölgenin şizofreni patogenezinde rol oynayabileceğini, çünkü dopamin reseptör (DS) psödogen 2'yi içerdiğini belirtmişlerdir.

Araştırma grubumuzda parsiyal trizomi ve radial görünümler gözlenmiş olup, kontrol grubunda bu tür bir olguya rastlanılmadı. Triadial ve guadriradial görünümler; fanconi anemisi, bloom sendromu ve kanser gibi kromozom instabilitilerinin yoğun olarak gözlendiği durumlarda daha sık görülmektedir[111]. Kırılma sonucu oluşan yapışkan uçların kromozomlar arasında tri veya quadriradial görünümler oluşturacak şekilde birleştikleri bilinmektedir. Hastalarımızda genetik etkenler ile birlikte sigara, alkol, madde kullanımı, sosyo-ekonomik düzey, ilaç, stres ve yetersiz beslenme gibi koşulların daha fazla frajilitiye neden olduğu ve bunun sonucu olarak da radial görünümlerin oluştuğu söylenebilir. Demirhan ve ark.[115] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikolojik ve Nörolojik Hastalıklar Bölümünde 80 kronik alkol bağımlısı ve 58 kontrol grubu ile kromozom düzensizliklerini saptamak amacı ile sitogenetik inceleme yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda kromozom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12'de önemli sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri bildirmişlerdir. Ayrıca alkol kullanım bozukluğu en sık antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerde görülür[16,18]. Yapılan çalışmalar da bizim çalışma grubumuzu destekler nitelikte bir sonuçtur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dr. Ekrem TOK Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ile Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri Servisinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, multifaktöriyel kalıtım gösteren AKB ile ilgili olarak aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

1. Antisosyal kişilik bozukluğu olan olan bireylerde cinsiyet kromozomlarının artışı ve kromozomal anomali riskinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu, bu riskte alkol, sigara, madde kullanımının yanında sosyo-ekonomik düzeylerinin etkili olduğu belirlenmiştir.
2. AKB kişilerde saptanan yapısal kromozom anomalilerinin birbirinden farklı olduğu, bu düzensizliklerinin tam olarak ayırt edici bir kriter olmadığı belirlendi. Ancak, cinsiyet kromozomlarındaki artışın AKB'yi tetikleyebileceği düşünülmektedir.
3. Cinsiyet kromozomlarındaki sayısal düzensizliklerin, AKB'de sık rastlanan durumlar olduğu kaydedildi.
4. Yine, otozomal kromozomlarda ki sayısal ve yapısal düzensizliklerin AKB olan bireylerde sık rastlanıldığı belirlendi.
5. Ayrıca, Y kromozom büyüklüğünün kontrol grubundan farklı olmadığı ve tanıda ayırt edici bir faktör olarak kabul edilemeyeceği düşünülmektedir.
6. AKB'nin etiyolojisinde bulgularımıza göre yer aldığı düşünülen kromozom bölgeleri; 1q11, 1q13, 1q21,1q34, 1q41, 1q42, 2q13, 2q21, 2q23, 2q31, 4q31, 6p21, 6q, 7p14, 7q34, 9p11-12, 9q13, 11p12-13, 11q21, 12p11, 12q13, 14q13, 16q22, 16q21, Xq27, Yq olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda AKB gibi psikiyatrik hastalıklar için belirlenen spesifik olabilecek duyarlı kromozomal bölgeler ve düzensizlikler özellikle cinsiyet kromozomlarındaki artış gelecekte bu hastalıklarda rol oynayan major genlerin kromozom lokasyonlarının araştırılmasında yol gösterici olabilecektir. Bu konuda; daha fazla sitogenetik çalışmalar yanında moleküler ve populasyon genetik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

# 7. KAYNAKLAR


1. **Tardiff K.** Adult Antisocial Behavior and Criminality, Comprehensive Textbook of Psychiatry, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 2. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, **1995**;1622-1631

2. **Lim AS, Fong Y, Yu SL.** Analysis of the sex chromosome constitution of sperm in men with a 47, XYY mosaic karyotype by fluorescence in situ hybridization. *Fertil Steril*, **1999**; 72:121-123

3. **Robinson DO, Jacobs PA.** The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. *Hum Mol Genet*, **1999**;8:2205-2209

4. **Schiavi RC, Theilgaard A, Owen DR ve ark.** Sex chromosome anomalies, hormones and agressivity. *Arch Gen Psychiatry*, **1984;**41:93-99

5. **Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sele B.** Meiotic behaviour of sex chromosomes investigated by three-colour FISH on 35,142 sperm nuclei from two 47,XYY males. *Hum Genet*, **1997**;99:407-12

6. **Dinitz, S**. The Antisocial Personality. Modern Legal Medicine, Psychiatry and Forensic Science, (Eds) Curran, W.J., McGarry, A.L., Petty, C.S., Philadelphia, Davis Company, **1980**;799-811

7. **Heilbrun, A.B, Heilbrun, M.R**. Psychopathy and Dangerousness: Comparison, Integration and Extension of Two Psychopathic Typologies. *Br. J. Clin. Psychol*. **1985**;24:181-195

8. **Jones, W.B, Coid, J.W**. Identity Diffusion Presenting as Multiple Personality Disorder in a Female Psychopath. *Br. J. Psychiatry*, **1992**;160:541-544

9. **Lewis, C.E.B.** Neurochemical Mechanisms of Chronic Antisocial Behavior (Psychopathy). *J. Nerv. Ment. Dis*, **1991**;179(12):720-727

10. **0raL T, Ebring, S, Burdurlu, N, Celebi, S**. Saldirgan Davranişta Anonnal Glukoz Toleransi. **Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, 1992**;2(3):43-46

11. **Gacono, C.B**. An Empirical Study of Object Relations and Defensive Operations in Antisocial Personality Disorder. *J. Pers. Assess*, **1990**;54(3&4):589-600

12. **Reid, W.H**. Antisocial Personality. Psychiatry. Vol.1 Chapter 23, (Eds) Michels, R., Cooper, A.M., Guze, S.B., Judd, L.L., Klerman, G.L., Solnit, A.J., New York, *Basic Books Inc*., **1989**;1-11

13. **Cernkovich, S.A, Giardano, P.C**. Family Relationships and Delinquency. *Criminology*, **1987**;25(2):295-321

14. **Shah, S.A**. Dangerousness and Mental Illness: Some Conceptual, Prediction and Policy Dilemmas. Dangerous Behavior: A problem in Law and Mental Health, (Ed) Frederick. C.J., *U.S. Government Printing Office*, **1978**;160-183

15. **Widiger, T.A**. Antisocial Personality Disorder. *Hosp. Community Psychiatry*, **1992**;43(l):6-8

16. **Wolberg, L.R**. The Technique of Psychotherapy. *Philadelphia, Grune & Stratton*, **1988**;1186-1187

17. **Ak İ, Sayar K.** Antisosyal Kişilik Bozukluğunda Sosyobiyolojik Etkenler, Klinik Psikofarmokoloji Bülteni **2002**;12:155-158

18. **Kolbe, L.C, Brodie, H.K.H**. Modern Clinical Psychiatry. *Philadelphia, Saunders Company*, **1982**;605-612

19. **Cusack, J.R, Malaney, K.R**. Patients With Antisocial Personality Disorder. *Postgraduate Medicine*, **1992**;91(4):341-355

20. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington DC, American Psychiatric Association, **2000**

21. **Perry, J.C, Vaillant, G.E**. Personality Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry/V, 5 th. Edition Vol.2, (Eds) Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Baltimore, Williams&Wilkins, **1989**;1352-1377

22. **Öztürk, M.O. (çev.)** Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik tanımlamalar ve tanı kılavuzları, Medikomat, Ankara, **1993**

23. Disorders of American Psychiatric Association Annual Review, Vol.5, (Eds) Frances, A.J., Hales, R.E., Washington, *American Psychiatric Press*, **1986**;265-273

24. **Cadoret, R.J. Stewent, M.A**. An Adoption Study of Attention Deficit /Hyperactivity / Agression an their Relationship to Adult Antisocial Personality, Compr. *Psychiatry*, **1991**;32(l):73-82

25. **Carey, G**. Twin Imitation for Antisocial Behavior: Implications for Genetic and Family Environment Research, J. Abnorm. *Psychol*. **1992**;101(1): 18-25

26. **Ceylan, E. Yazan, B**. Cilt:3 Biyolojik Psikiyatri Anksiyete Bozuklukları,l. Baskı İstanbul **2000**;51-52

27. **Eichelman, B**. Neurochemical and Psychopharmacologic Aspects of Aggressive Behavior. Psychopharmacology. The third generation of progress(ed) Meltzer,H.Y. Raven Press.New York,, **1987**;697-704

28. **Linnoila, M, Dejong, J. Virkunen**. M.Family History of Alcholism in Violent Offenders an Impulsive Fire Setters, Arch. Gen. *Psychiatry*, **1989**;46:613-616

29. **Lewis, D.O. Moy, E, Jackson, L.D. Aaronson, R., Restifo, N., Serra, S, Simos, A**. Biopsychosocial Characteristics of Children Who Later Murder: A Prospective Study, Am. J. *Psychiatry*, **1985**;142(10):1161-1167

30. **Robins L.N, Regier DA**. Psychiatric disorders in America. *New York: Free Press*, **1991**

31. **Zoccolillo M**. Social Factors in Antisocial Personality Disorder. *Transcultural Psychiatry* **1997**;489-496

32. **Hare RD**. Diagnosis of antisocial personality disorder in two prison populations. *Am J Psychiatry* **1983;**140:887-890.

33. **Cote G, Hodgins S**. Co-occuring mental disorders among criminal offenders. *Bulletin of American Academy of Psychiatry and the Law*, **1990**;18:271-281.

34. **Cleckley H**. The Mask of Sanity. 4th ed. St.Louis, MO: C. V. Mosby, **1964**

35. **Paris J.** Social factors in the personality disorders. New York: Cambridge University Press, **1996**

36. **Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS**. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. A*rch Gen Psychiatry*, **1994**;51:8-19

37. **Bohman M, Cloninger CR, Sigvardson S**. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees, I: genetic and envorimental heterogenity. *Arch Gen Psychiatry* ,**1982**;39:1233-1241

38. **Hwu HG, Yeh HK, Change LY**. Prevalance of Psychiatric Disorders in Taiwan Defined by Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand* **1989**;79:136-147

39. **Lee K C, Kavoc YS, Rhee H**. The National Epidemiological Study of Mental Disorders in Korea . *Journal of Korean Medical Science* **1987**;2:19-34

40. **Cooke DJ**. Psychopatic personality in different cultures. *J Personality Disord* ,**1996**;10:23-40

41. **Vaillant GE, Vaillant CO**. Natural history of male psychological health: X. Work as a predictor of positive mental health. *Am J Psychiatry*, **1981**;138:1433-1438

42. **Dinn WM, Harris CL**. Neurocognitive function in antisocial personality disorder. *Psychiatry Res* , **2000**;97:173-190.

43. **Baykız A. F.** Antisosyal ve Boderline Kişilik Bozukluğu Olan Bireylerde Saldırganlık Davranışının Psikiyatrik Testlerle Değerlendirilmesi ve Biyolojik Değişkenlerle İlişkisinin Araştırılması: Kontrollü Bir Çalışma Uzmanlık Tezi **2003**;44-56

44. **Perry, J.C, Vaillant, G.E**. Personality Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry/V, 5 th. edition Vol.2, (Eds) Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Baltimore, Williams & Wilkins, **1989**; 1352-1377

45. **Merikangas, K.R, Weissman M.M**. Epidemiyology of DSM-IH Axis II Personality Disorders. American Psychiatric Association Annual Review, Vol.5, (Eds) Frances, A.J., Hales, R.E. *American Psychiatric Press*, **1986**;265-273

46. **Cusack, J.R. Malaney, K.R**. Patients With Antisocial Personality Disorder. *Postgraduate Medicine*, **1992**; 91(4):341-355

47. **Gunderson JG, Phillips KA**. **Personality disorders. In: Kaplan HI, Sadocks BJ, editors**. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6th edition,. Baltimore: Williams and Wilkins, **1995**

48. **Black DW, Larson CL**. Bad Boys, Bad Men. New York: Oxford, **1999**

49. **Widiger TA, Corbitt EM, Millon T**. Antisocial Personality Disorder. In: Tasman A, Riba MB, editors. Review of Psychiatry, volume 11, Washington DC:*American Psychiatric Press*, **1992**

50. **Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson** Tıbbi Genetik. 6. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. **2005**

51. **Klinefelter, H. F, Jr, Reifenstein, C. E, Jr, and Albrigh, F.** Seyndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigisim and increased excretion of follicle stimulating hormone. J. Clin. Endocr. **1942;** 2:615

52. **Kaplan, H, M, and Norfleet, R. G.** Hypogonadism in young men (with emphasis on the Klinefelter's syndrome). Ann. Intern. Med. **1961;** 54: 461

53. **Overzier, C.** Das Sogenanntes echtes Klinefelter-Syndrom. In C. Overzier (Ed.). Die Intersexualitat. Stuttgart: George Thime Verglag, **1961**

54. **Paulsen, C. A, de Souza, A, Yoshizumi, T, and Lewis, B. M.** Result of a buccal smear survey in noninstitutionalized adult males. J. Clin. Endocr, **1964**;24:1182

55. **Prader, A, Schneider, J, Frances, J. M, and Zublin, W.** Frequency of the true (chromatin-positive) Klinefelter's syndrome. Lancet, **1958**; 1:958

56. **Prader, A, Schneider, J, Züblin, W, Frances, J. M, and Rüedi, K**. Die Häufigkeit des echten, chromatin-positiven Klinefelter-Syndroms und seine Beziehungen zum Schwachsinn. Scweiz. Med Wschr **1958;** 88:917

57. **Priest, J. H, Thuline, H. C, Norby, D.E, and La Veck, G.D.** Reproduction in human autosomal trisomics. Amer. J. Dis. Chid **1963**; 105.31

58. **Maclean, N, Harnden, D. G, Court Brown, W.M, Bond, J, and Mantle, D.J.** Sex-chromosome abnormalities in new-born babies. Lancet,**1964**;1:286

59. **Ferguson-Smith, M.A**. Sex chromatin anomalies in mentally defective individuals. *Acta Cytol*. (Balt.) **1962**;6.73

60. **Mosier, H. D, Scott, L. M, and Cotter, L. H**. The Frequency of the positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. *Pediatrics*, **1960**;25.291

61. **Nowakowski, H, Lenz, W, and Parada, J**. Diskrepanz zwischen Chromatin-befund und genetischem Geschlect beim Klinefelter-Syndrom. Acta Endocr. (Kobenhavn), **1959**;30:296

62. **Pasqualini, R. Q, Vidal, G, and Bur, G. E**. Psychopathology of Klinefelter's Syndrome: Review of thirty-one cases. *Lancet*, **1957**;2:164

63. **Rohde, R. A**. Chromatin-positive Klinefelter's syndrome: Clinical and cytogenetic studies: J. *Chronic Dis* , **1963**;16:1139

64. **Neowakowski, H, Lenz, W, and Parada, J**. Diskrepanz zwichen Chromatin-befund und genetischem Geschlect beim Klinefelter-Syndrom. *Acta Endocr*(Kobenhavn), **1959**;30:296

65. **Overzier, C**. Das Sogenanntes echtes Klinefelter-Syndrom. In C. Overzier (Ed.) Die Intersexualität. Stuttgart: *George Thieme Verlag*, **1961**

66. **Overzier, C**. Das sogenannte echte Klinefelter-Syndrom. *Internist* (Berlin), **1963**;4:1

67. **Court Brown, W. M**. Sex chromosomes and the law. *Lancet*, **1962**;2:508

68. **Forssman, H, and Hambert, G**. Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patiens. *Lancet*, **1963**;1:1327

69. **Mosier, H. D, Scott, L. L, and Dingman, H. F**. Sexually deviant behavior in Klinefelter's syndrome. *J. Pediat*, **1960**;57:479

70. **Nielsen, J**. Prevalence of Klinefelter's syndrome in patiens with mental disorders. *Lancet*, **1964**;1:1109

71. **Smithells, R. W**. Choromosomes and the Clinician. In J. Hamerton (Ed.). Chromosomes in Medicine, Little Club Clinic in Devolpmental Medicine, No. 5.London: The National .*Spastics Society Medical Education and Information Unit in association with William Heinemann Medical Boks Ltd*, **1962**

72. **Wegmann, T.G, and Smith,D. W**. Indicence of Klinefelter's syndrome among juvenile delinqents and felons. *Lancet*, **1963**;1:274

73. **Court Brown, W. M**. Males with an XYY sex chromosome complement. *J. Med. Genet*, **1968**;5:341.

74. **Court Brown, W.M, Price, W.H, and Jacobs, P. A**. Further information on the identify of 47,XXY males.*Brit. Med. J*, **1968**;2:325

75. **Marinello, M. J, Berkson, R. A, Edwards, J. A, and Bannerman, R. M**. A study of the XXY syndrome in tall men and juvenile delinquents. *J.A.M.A*, **1969**;208: 321.

76. **Jacobs, P. A, Brunton, M, Melville, M. D, Brittain, R. P, and McClemont, W. F**. Agressive behavior mental subnormality and the XXY male. *Nature (London)*, **1965**;208:1351

77. **Price, W. H, Strong, J. A., Whatmore, P. B, and McClemont, W. F.** Criminal patiens with XYY sex-chromosome complement. Lancet, **1966**;1:565

78. **Telfer, M. A, Baker, D, and Longtin, L**. YY syndrome in all American Negro. *Lancet*,**1968**;1:95

79. **Telfer, M. A, Baker, D, Clark, G. R, and Richardson, C. E**. Incidence of gross chromosomal errors among tall criminal American males.*Science*,**1968**;159: 1249

80. **Casey, M.D, Segall, L.J, Street, D. R.K, and Blank, C. E**. Sex chromosome abnormalities in two state hospitals for patients requiring special security. *Nature (London)*, **1966**; 209:641

81. **Leventerler H, Dikmen N:** Y Kromozomu, *Ç.Ü.Arşiv Dergisi*, **2002**;11:3,321-334.

82. **Marshall Graves JA.** Human Y chromosome, sex determination and spermatogenesis. A feminist view. *Biol Reprod*, **2000**;63: 667-676

83. **Tozar Z**. Y kromozomuyla geçmişin izinde. Erişim. http/:/biyolojiegitim.yyu.rdu.tr/mk/yk/yk.htm. Erişim tarihi: **2009**

84. **Delbridge ML, Marshall Graves JA.** Mammalian Y chromosome evolution and the malespesific functions of Y chromosome-borne genes. *Reviews of Reproduction*, **1999**;4:101-109

85. Spermatogenez, erkekte sperm üretimi. Erişim: www.androloji.info/azoospermi. Erişim tarihi: **2009**

86. **Jobling MA, Tyler-Smith.** The human Y chromosome: An evolutıonary marker comes of age. (Electronic journal). Erişim: www.nature.com/reviews/genetics. August **2009**. vol:4

87. **Murci-Quintana L, Krausz C, McElreavey K.** The human y chromosome: function, evolution and disease. *Forensic Sci.Int.* **2001;**118:169-181

88. **Sher A, Hasnain SE.** Molecular dissection of the human Y-chromosome. *Gene*, **2002***;283:1-10*

89. **Foresta C, Moro E, Ferlin A.** Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. (electronic jounal) *Endocrine Reviews* 22(2):226-239. Erişim: http://Edrv.endojournals.org. Erişim tarihi: **2009**

90. **Affara NA.** The role of the Y chromosome in male infertility. *Exp reviews in moleculer medicine*. (electronic journal). Erişim: www.ermm.cbcu.cam.ac.uk. Erişim tarihi: **2009**

91. **Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG, Massobrio M.** Biotechnology of Human Reproduction. Parthenon Publishing., **2003**

92. **Jobling MA, Tyler-Smith.** The human Y chromosome: An evolutıonary marker comes of age. (Electronic journal). Erişim: www.nature.com/reviews/genetics. August **2009**. vol:4

93. **Disteche CM.** Y chromosome infertility. (Electronic journal) Erişim: www. genclinics.org. Erişim tarihi: 31.07**.2009**

94. Human sex determination and differentiation Erişim:http://www.answers.com/topic/sexdetermination and differentation Erişim tarihi **2009**

95. **Cohen, M. M, Shaw, M. W. MacCluer, J. W.** Racial differences in the lenght of the human Y chromosome. *Cytogenetics 5*, **1966**;34-52

96. **Unnerus, V, Fellman, J, de la Chapelle, A**. The Lenght of the human Y chromosome. *Cytogenetics 6*,**1967**;213- 227

97. **Lubs, H. A, Ruddle, F.H**. Applications of quantitavite koryotypy to chromosome variation in 4,400 consecutive newborns. In: Human population cytogenetics, P. A. Jacobs, W. H. Price, Law , eds. Pfizer medical monographs 5. *Edinburgh Univ. Press*, **1970**;120-142

98. **Court Brown, W.M**. Human population cytogenetics. Amsterdam: *North Holland Publ. Co*, **1967**

99. **Caspersson, T, Zech, L, Johansson, C, Lindesten, J, Hulten, M**. Fluorescent staining of heteropycnotic chromosome regions in human interphase nuclei. *Exp. Cell Res*, **1970**; 61, 472- 474

100. **Pearson, P. L, Bobrow, M, Vosa, C. G**. Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature (Lond.)*, **1970**; 226, 78-80

101. **Arrghi, F. E, Hsu, T. C.** Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics 10*, **1971**;81- 86

102. **Chen, T. R, Ruddle, F. A**. Karyotype analysis utilizing differentially stained consitutive heterochromatin of human and murine chromosomes. *Chromosoma (Berl)*, **1971**;34,51-72

103. **Schnedl, W**. Banding pattern of human chromosomes. *Nature New Biol. (Lond.)*, **1971**;233, 93-94

104. **Dracopoli NC, Haines JL, Korf BR, Moir DT, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, Smith DR.** *Current Protocols in Human Genetics.* United States: Wiley&Sons, **1994**.

105. **Köhler A.** Chromosome Staining. In: Wegner RD. Ed. *Diagnostic Cytogenetics*, Berlin: Springer-Verlag; **1999**;56-6

106. **Propping P.** Genetic disorders presenting as 'schizophrenia': Karl Bonhoeffer's early view of the psychoses in the light of medical genetics. Hum Genet **1983**;65:1-10

107. **Rajagopalan M, MacBeth R, Lal Varma S.** XYY chromosome anomaly and schizophrenia. Am J Med Gened-Neuropsychiatric Genetics. **1998**;81(1):64-65

108. **Sivakumaran TA, Ghose S, Kumar H, Singha U, Kucheria K.** Absence of pericentromeric heterochromatin (9qh-) in a patient with bilateral retinoblastoma. Acta Geneticae Medacae et Gemellologiae **1997**;46(4);193-198

109. **Kumar R.** Role of chromosome heteromorphism in early recurrent miscarriapes in the Middle East. Journal of Obstretrics and Gynaecology **1997**;17(4);390-393

110. **Grandy DK, Allen LJ, Zhang Y, Magenis RE, Civelli O.** Chromosomal locatization of the three human D5 dopamine receptor genes. Genomics **1992**;13:968-973

111. **Fananas L, Fuster C, Guiallamant R, Miro R.** Chromozsomal fragile site 1q21 in schizoprenic patients. Am J Psychiatry. **1997**;154:5

112. **Demirhan O, Taştemir D, Özpoyraz N.** Chromosomal variations in patiens with bipolar Affective Disorder, Receved October 23, **2006**

113. **Demirhan O, Taştemir D.** Chromosome aberrations in a schizophrenia population, Received 29 July 2002, accepted 17 November **2002**

114. **Demirhan O, Pazarbaşı A, S.Karahan D, Tanrıverdi N.** Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling, Saudi Med J **2008;** 29(7):946-951

115. **Demirhan O, Taştemir D.** Cytogenetic effects of ethanol on chronic alcolhol users, Published by Oxford University Pres on behalf of the Medical Council on Alcohol, 11 september **2007**

116. **Taştemir D, Demirhan O, Sertdemir Y.** Chromosomal fragile site expression in Turkish psychiatric patient, Psychiatry Research 144, **2006,** 197-203

## EKLER

## ANKET

**EK-1**

Dosya no:

Tanı:

Adı-Soyadı:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Medeni Hali:

Eğitim seviyesi:

Sigara kullanımı:

Alkol kullanımı:

Esrar, eroin vb. kullanımı:

Kullandığı ilaçlar:

Meslek:

Gelir düzeyi:

Pedigri:

Tel:

Adres:

**EK-2**

Ç.Ü.T.F.TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI TARAFINDAN YÜRÜTÜLECEK **"AGRESİF VE ANTİSOSYAL ERKEKLERDE Y KROMOZOMU DÜZENSİZLİKLERİNİN SAPTANMASI"** ARAŞTIRMASININ KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU

Prof.Dr. Davut Alptekin yönetiminde, Yüksek Lisans Öğrencisi Zeynep Karakan tarafından yüksek lisans tez çalışması olarak sürdürülecek araştırmamızda agresif ve antisosyal bireylerde Y kromozomu düzensizliklerinin saptanması amaçlanmaktadır.

Çalışmamız çerçevesinde Ç.Ü.T.F. Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniğine müracaat eden ve Adana Doktor Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde adli servis ünitesinde tedavi gören erkek bireylerden kan örneği alınarak Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında genetik değerlendirmeye alınacaktır. Sonuçlar sadece bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Parasal bir bedel ödememiz gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama hakkınız ve istediğiniz zaman çalışmadan çekilme hakkınız bulunmaktadır.

Araştırmayı kabul ettiğiniz takdirde sizden 5 mililitre kan örneği alacağız.

Bu çalışmayla ilgili ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır. Aşağıda isimleri ve telefon numaraları belirtilen araştırmacılar tarafından gerekli bilgilendirmeler yapılacaktır.

Bio.Zeynep KARAKAN Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı: (322) 3386060/3498

YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE, KANIMDA GENETİK İNCELEME YAPILMASINI KABUL EDİYORUM.

TARİH : ……..……..

AD-SOYAD: ……

İMZA : ……

## EK-3

***1) Normal Kan Kültür Besiyeri (RPMI 1640)***

| | |
|---|---|
| RPMI-1640 R0883 | 100 ml |
| Fetal calf serum | **25 ml** |
| Phytohemmaglutinin | 1,5 ml |
| Penicillin/ Streptomycin | 1,0 ml |
| L-Glutamin | 1,5 ml |

***2)Tripsin-EDTA (Biological Industries)***

***3) Kolşisin ( Seromed)*** 10 µl / ml

***4)Hipotonik solüsyonu ( 0,075 M KCl )***

5,592 g KCl tartılıp 1000 ml' ye distile su ile tamamlandı.

***5) Fiksatif solüsyonu***

3 birim metanol ile 1 birim glasiyel asetik asit karıştırılarak her uygulama öncesi taze olarak hazırlandı.

***6) Tripsin solüsyonu ( Stok solüsyon, 30 mg / ml )***

3 g tripsin, 100 ml % 0.9' luk NaCl içerisinde çözüldü. 1,5 ml' lik kısımlara ayrılarak -20 °C' de saklandı.

***7) % 0.9' luk NaCl ( Sodyum klorid )***

***8) Fosfat tamponu***

İki ayrı solüsyon halinde hazırlandı ve eşit oranda karıştırıldı.

**Solüsyon 1.** 9,073 g $KH_2PO_4$ tartılıp 1000 ml bidistile suda çözüldü.

**Solüsyon 2.** 11,87 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 1000 ml bidistile suda çözüldü.

***9) Giemsa boya solüsyonu***

Fosfat tamponu içerisinde % 7-10 olacak şekilde hazırlandı.

# ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Gaziantep'te doğdu. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladı. 2002'de Özel Güney Fırat Lisesinden mezun olup 2002'de Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2006 yılında mezun oldu. Aynı yıl Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ensititüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans programını kazandı.