

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ

Danışman Prof. Dr. Müjgan CENGİZ

CİNSEL SUÇ İŞLEMİŞ KİŞİLERDE COMT(Val158Met) VE BDNF(Val66Met)
GENLERİNİN İNCELENMESİ

FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOG ESMA CEZAYİRLİ
İSTANBUL, 2017

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ

Danışman Prof. Dr. Müjgan CENGİZ

CİNSEL SUÇ İŞLEMİŞ KİŞİLERDE COMT(Val158Met) VE BDNF(Val66Met)
GENLERİNİN İNCELENMESİ

FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOG ESMA CEZAYİRLİ
İSTANBUL, 2017

İ.Ü. ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

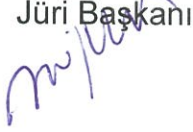
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin 36.maddesi uyarınca Enstitünüz Fen Bilimleri Anabilim Dalı'nın yüksek lisans öğrencisi Esmâ CEZAYRİLİ' nin

“Cinsel Suç işlemiş Kişilerde COMT(val158met) ve BDNF(val66met) Genlerinin İncelenmesi”

Adlı tezi jürimizce tetkik edilmiş ve kendisine tez savunması yaptırılmıştır.

Yukarıda adı geçen tezin ve tez savunmasının kabul edilmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Müjgan CENGİZ
Danışman
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ayşe OGAN
Üye

Prof. Dr. Salih CENGİZ
Üye



Prof. Dr. İlhan ONARAN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Özlem BÜLBÜL
Üye

Bu tez projesi İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 54609



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bilgi ve deneyimlerden faydalandığım, her koşulda desteğini benden esirgemeyen Tıbbi Biyoloji A.B.D. öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Müjgan CENGİZ’na çalışmam boyunca yardımları ve desteklerini benden esirgemeyen Psikiyatri A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU’na, Adli Tıp Kurumu Başkan Yardımcısı ve öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hızır ASLIYÜKSEK’e

Adli Tıp Enstitüsü’nde Yüksek Lisans öğrenimim boyunca eğitimime katkıda bulunan Enstitüsü Müdürü Prof.Dr. Faruk AŞICIOĞLU, eski Enstitü Müdürü Prof Dr. İmdat ELMAS’a ve Fen Bilimleri ABD Başkanı Prof.Dr. Münevver AÇIKKOL ve Fen Bilimleri ABD eski Başkanı Prof.Dr. Salih CENGİZ’e ve tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca tüm içtenliğiyle her türlü yardımları ve desteğinden dolayı Biyolog Dr. Burcu BAYOĞLU’na,

Adli Tıp Kurumu Gözlem İhtisas Dairesi’nde hasta grubumu oluşturmam aşamasında büyük payı olan, bir yıl boyunca sabırla yardımlarını benden esirgemeyen Uzm Dr. Esra ÜNAL’a, Hemşire Şazimet KANIÖZ ve Hemşire Ayla DEMİR BATIREL’e

Tez çalışmamın bir kısmında laboratuvarlarını kullandığım İstanbul 1 nolu Halk Sağlığı Laboratuvarı’na ve değerli çalışanlarına ve yine Yüksek Lisans eğitimim boyunca desteklerini ve çalışmamdaki yardımlarını unutamayacağım sevgili mesai arkadaşlarım Biyolog S.Filiz GÖKTEPE, Biyolog Aynur USUL ve Biyolog Şerife Zeynep ÇINAR’a

Her şartta ve koşulda sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim ailem ve eşim Komiser Alpaslan ÖDEVLİ’ye teşekkür ederim.

Biyolog Esma CEZAYİRLİ ÖDEVLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Cinsel İstismar.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Sınıflandırılması.....	3
2.1.3. İstismarcıların özellikleri.....	4
2.1.4. Pedofili ve cinsel istismar.....	4
2.1.5. Etiyoloji.....	5
2.2. Katekol-O-Metil Transferaz Enzimi Geni.....	6
2.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF).....	9
2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR).....	12
2.4.1. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu(Real-Time PCR).....	13

2.5. Polimorfizm.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışma Grubu Seçimi.....	16
3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması.....	16
3.3. Genotip Analizi.....	18
3.3.1. Örneklerden DNA izolasyonu.....	18
3.3.2. COMT geni Val158Met (rs4680) polimorfizmi ve BDNF geni Val66Met (rs6265) polimorfizminin belirlenmesi.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	46

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo I : rs4680 ve rs6265 LightCycler PCR programı.....	21
Tablo II : Çalışma gruplarına ait demografik veriler.....	23
Tablo III : Hastalarda ve kontrollerde COMT(Val158Met)genotip dağılımı.....	23
Tablo IV : Hastalarda ve kontrollerde BDNF(Val66Met) genotip dağılımı.....	24
Tablo V : Alkol ve Madde kullanımına göre COMT genotip dağılımı.....	24
Tablo VI : Alkol ve Madde kullanımına göre BDNF genotip dağılımı.....	25
Tablo VII : Rapor tanısına göre COMT genotip dağılımı.....	25
Tablo VIII: Rapor tanısına göre BDNF genotip dağılımı.....	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : COMT enziminin şematığı.....	8
Şekil 2 : Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı.....	10
Şekil 3: BDNF gen bölgesi ve hücre içi etki mekanizması.....	11
Şekil 4: COMT genotiplerinin Tm derecesi şematik gösterimi.....	21
Şekil 5: BDNF genotiplerinin Tm derecesi şematik gösterimi.....	22

KISALTMALAR

BCL-2:B-cell lymphoma 2

BDNF:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

COMT:Katekol-O-Metil Transferaz

CREB:cAMP yanıt elemanı bağlayan protein

DNA:Deoksiribonükleik asit

DSM-IV-TR: Ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı, Yeniden gözden geçirme,
IV. baskı

EDTA:Etilen diamin tetraasetik asit

ERK:Ekstrasellüler sinyal regüle kinazlar

MAPK:Mitojen aktive protein kinaz

MB-COMT: Membrana bağlı Katekol-O-Metil Transferaz

MET: Metionin

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

NGF:Sinir büyüme faktörü

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

preproBDNF: Prekürsör protein beyin kaynaklı nörotrofik faktör

proBDNF:Protein beyin kaynaklı nörotrofik faktör

p75NTR:pan-nörotrofik reseptör

S-COMT: Çözünmüş Katekol-O-Metil Transferaz

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

TCK: Türk Ceza Kanunu

TRK-B: Tirozin kinaz-B

VAL: Valin

5HT: 5-hidroksitriptamin

ÖZET

Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi; dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolamin ve katekolamin içeren maddelerin metabolik inaktivasyonunda rol oynayan önemli bir enzimdir. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime neden olduğu bilinmektedir. BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ise çoğunlukla merkezi sinir sistemi nöronlarından sentezlenen bir nörotrofik faktördür. BDNF geninin dopamin ve serotonin sistemi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. COMT ve BDNF gen polimorfizmlerin de psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi olduğunu vurgulayan pek çok araştırma vardır. Cinsel saldırıya uğramış kişilerde ek tanı olarak bazı psikiyatrik bozukluklar oluşmakta ve bu hastalıklarla ilgisi olabilecek genler araştırılmaktadır. Edinilen literatür bilgileri kapsamında cinsel saldırı gerçekleştiren kişilerde ilgili genlerin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle cinsel suç işlemiş kişiler ve kontrollerde COMT geni Val158Met (rs4680) polimorfizmi ve BDNF geni Val66Met (rs6265) polimorfizminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda ; cinsel istismar suçu işlemiş 70 birey ve 70 kontrol denekte COMT geni Val158Met ve BDNF Val66Met polimorfizmlerinin ilişkisini araştırdık. Polimorfizmler Real-Time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile saptandı.

COMT geni Val158Met polimorfizminin genotip frekansları hasta grubunda GG %31.4, GA %45.7, AA %22.9; kontrol grubunda GG %24.3, GA %45.7, AA %8.6 olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.018$). BDNF geni Val66Met polimorfizminin genotip frekansları hasta grubunda GG %77.1, GA %21.4, AA %1.4; kontrol grubunda GG %65.7, GA %31.4, AA %2.9 olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.317$).

Bu çalışma cinsel istismar suçu işlemiş kişilerde COMT (Val158Met) ve BDNF (Val66Met) genlerinin incelendiği bir çalışmadır ve elde edilen bulgularla COMT geni ile

cinsel istismar arasında bir ilişkinin olduğu, BDNF geni ile pozitif bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cinsel istismar, COMT, BDNF, polimorfizm, cinsel istismar



ABSTRACT

Catechol-O-methyl transferase (COMT) enzyme is an important enzyme that plays a role in the metabolic inactivation of substances containing catecholamine and catecholamine such as dopamine, epinephrine, norepinephrine. COMT gene polymorphism causes functional changes in COMT enzyme activity. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is usually neurotrophic factor synthesised from central nervous system neurons. Having the effect of BDNF gene on dopamine and serotonin is known. There are lot of studies about existing of the relationship between COMT and BDNF gene polymorphisms and psychiatric disease. Some psychiatric diseases can be occurred in the people who is subject to sexual assault as additional diagnosis. As far as we know there is not any research about studying on related genes in sexual offenders. Therefore, it was aimed to examine the COMT gene Val158Met (rs4680) polymorphism and BDNF gene Val66Met (rs6265) polymorphism in child sexual abuser and controls.

In our research, we investigated the relationship between COMT gene Val158Met and BDNF Val66Met polymorphisms on 70 child sexual abuser and 70 control subjects. Real-time polymerase chain reaction (PCR) technique was used to determine polymorphisms.

COMT gene Val158Met genotype frequencies was determined as GG %31.4, GA %45.7, AA %22.9 in patients, GG %24.3, GA %45.7, AA %8.6 in controls and determined a positive relationship between groups ($p=0.018$). BDNF gene was determined as GG %77.1, GA %21.4, AA %1.4 in genotype frequencies of Val66Met polymorphic in patients, GG %65.7 GA %31.4, AA %2.9 in controls and determined a negative relationship between groups ($p=0.317$).

This research is to investigate COMT (Val158Met) and BDNF (Val66Met) in child sexual abuser. It was found a positive relationship between sexual abuse and COMT gene; there was not an important relationship at BDNF gene according to acquired findings.

Key Words: Sexual assault, COMT, BDNF, Polymorphism, sexual abuse



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda cinsel suçlar artmakta ve çocuk cinsel istismarı da ilk sıralarda yerini almaktadır. Çocuk cinsel istismarı çok önemli bir halk sorunudur. Bu nedenle bu davranışın gerçekleşmeden önce önlenmesi önemli bir meseledir. Cinsel saldırı davranışının önlenmesi için de öncelikli olarak risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Literatürlerde çocuklara cinsel istismarda bulunan kişileri inceleyen çok sayıda çalışma ve teori bulunmakta ve bu araştırmalar çocuğa yönelik cinsel ilginin oluşmasında biyolojik, psikolojik ve çevresel ilişkileri içeren birçok faktörün neden olabileceğini belirten araştırmalar bulunmaktadır. Fakat bu konudaki araştırmalara rağmen hangi risk faktörlerinin daha önemli olduğu ve bu faktörlerin kişileri nasıl etkilediğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (1,2,3).

Katekol-O-Metil Transferaz enzimi katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) inaktivasyonunda rol oynar ve COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmler COMT enzim aktivitesinde değişime sebep olmaktadır. BDNF ise çoğunlukla merkezi sinir sistemi nöronlarından sentezlenen bir nörotrofik faktördür. BDNF geninin dopamin ve serotonin sistemi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir.

COMT ve BDNF genleri son zamanlarda psikiyatrik hastalıkların genetik araştırmalarında sıklıkla incelenmektedir. Bu gen polimorfizmlerinin psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olduğunu vurgulayan pek çok araştırma yapılmıştır. Ancak yapılan literatür araştırmaları kapsamında cinsel saldırı gerçekleştiren kişilerde COMT ve BDNF gibi psikiyatrik belirteçlerin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada cinsel suç işlemiş kişiler ile kontrollerde COMT geni Val158Met (rs4680) polimorfizmi ve BDNF geni Val66Met (rs6265) polimorfizmi incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cinsel İstismar

Cinsel istismar, ergen ya da çocuğa yönelik olarak zorlama, tehdit, hile veya kandırma sonucu oluşan her türlü cinsel eyleme ya da rıza yaşının altındaki bir çocuğun, cinsel açıdan bir yetişkinin cinsel doyumuna yol açacak bir eyleme maruz kalması veya bu duruma göz yumulması olarak tanımlanmaktadır (4,5)

TCK'nın 103. maddesinde çocukların cinsel istismarı suçu, 15 yaşını tamamlamamış çocuklara veya 15 yaşını tamamlamış olmasına rağmen fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama yeteneği gelişmemiş olan çocuklara karşı gerçekleştirilen her türlü cinsel davranışlar ve diğer çocuklara karşıda cebir, tehdit, hile ile gerçekleştirilen cinsel davranışlar olarak tanımlanmaktadır.

Cinsel istismardan söz ederken sadece bir çocuk ile bir yetişkin arasındaki cinsel aktivite ele alınmaz. Eğer iki çocuk arasındaki yaş farkı dört yaş ve üstü ise ve küçük çocuk zorlama ya da ikna ile cinsel aktivitelere maruz bırakıldıysa bu durum da cinsel istismar olarak ele alınır. Bu yaş farkı iki çocuk arasında doğal gelişim sürecinde görülebilecek cinsel oyunları dışlamak için verilmektedir (6).

İstismar kavramının konuşulması ve konuyla ilgili çalışmaların yapılması ancak 1960'lı yıllarda başlamıştır fakat istismarın tarihi daha eskilere dayanmaktadır (7). Ülkemizde ise istismar konusundaki ilk istatistik verileri 1990'lı yıllara aittir (8).

2.1.1. Epidemiyoloji

Çocuğun cinsel istismarı sık rastlanan bir durumdur ve genelde yıllarca sürer. Fakat sadece %15'inin bildirimde bulunduğu tahmin edilmektedir. Çünkü istismara maruz kalan çocuk, inanılmayacağı, suçlanacakları ve zarar görecekları korkusuyla istismara maruz

kaldıklarını söyleyememektedir (9). Bu nedenle gerçek epidemiyolojik verilere ulaşmak çok zordur ve mağdurların cinsel istismara maruz kalma sıklığının %10-40, kurbanların ise %53'ünün 14 yaşın altında olduğu bildirilmektedir (9,10). Yaygınlığının kadınlar için %12-17, erkekler için %5-8 olduğu düşünülmektedir (11). ABD'de 1999 yılında 18 yaş ve altı çocuklarda cinsel istismarın yaygınlığı 1.3/1000 olarak saptanmış ve kız çocuklarının daha fazla istismara uğradığı bildirilmiştir (12). Emniyet Genel Müdürlüğü 2007 yılında 'Cinsel Dokunulmazlığa Karşı Suçlar' başlıklı bir rapor hazırlamış ve Meclis'e sunmuştur. Raporda; 1268 çocuğun cinsel istismara uğradığı, çocuklardan 4'ünün öldüğü belirtilmektedir. 2008 yılının raporunda ise ilk 3 aylık döneminde 43 çocuğa aile içi cinsel saldırı yapıldığı, olguların üçte biri altı ayın altında, üçte biri 6 ay-3 yaş arasında, üçte biri de 3 yaşından büyük çocuklardır (13). Türkiye'de çocuğa yönelik cinsel istismarın sıklığı incelendiğinde sağlıklı veriler ve araştırmalar bulunmamaktadır (14).

2.1.2. Sınıflandırılması

Cinsel istismar; temas içermeyen cinsel istismarlar (cinsel içerikli konuşma, teşhircilik, röntgencilik vb) cinsel dokunma, ırza tasatti, ırza geçme ve cinsel sömürü (çocuk pornografisi ve çocuk fuhuşu vb.) gibi farklı şekillerde olabilmektedir (15).

Ülkemizde'de yapılan bir çalışmada istismara uğrayan çocukların neredeyse tamamının temas içeren cinsel istismara maruz kaldığı tespit edilmiş ve anal sürtünmenin erkek çocuklarında, cinsel dokunmanın da kız çocuklarında daha çok görüldüğü belirtilmiştir. Yaşın yükselmesiyle birlikte birden çok ve beden bütünlüğünü bozan istismar şekillerine maruz kalındığı, kız çocuklarında vajinal penetrasyonun arttığı tespit edilmiştir (16).

2.1.3. İstismarcıların özellikleri

Cinsel istismar sosyodemografik açıdan incelendiğinde istismarcıların herhangi bir grupla bağlantısı saptanmamış ve her sosyoekonomik düzeyde görülebileceği belirtilmiştir (17). Tacizde bulunan kişilerin çoğunluğunun erkek olduğu fakat %1-6 oranında da kadın olduğu bildirilmiştir (18). Kadınlar tarafından istismarın daha az bildirilme nedenleri ise çocuğu banyo yaptırma, üstünü değiştirme gibi normal bakım davranışı sırasında olduğu için anlaşılamaması, ergenlerle cinsel birliktelikte ergenlerin bunu menun olunacak bir şey olarak gördüklerinden istismar olarak değerlendirmemeleri olabileceği gösterilmektedir (19). Bu kişilerin özellikleri konusunda çeşitli görüşler öne sürülmektedir. İstismarcıların bazıları, çocuğa yönelik davranışından çocuğun yarar göreceğine ve olay anında çocuğun eğlendiğine inanır. Bazılarının ise çocuğu insan altı bir varlık olarak gördüğü düşünülmektedir (20).

Bu kişilerin özellikleri konusunda bir diğer yaklaşım ise cinselliğe ve şiddete maruz kalma, cinsel istismara uğrama, pornografik yayınları erken yaşta izleme ve saldırgan aile rol modelleriyle birlikte yaşamadır. Bu etmenler kişilerin istismar davranışı göstermelerinin nedeni olarak gösterilmektedir ve bu durum öğrenme teorisi ile açıklanmaktadır (21).

Çocuğa yönelik cinsel istismarda bulunanların eylemlerinin büyük çoğunluğunun bu eylemi önceden planladığı belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar bu kişilerin genelde kurbanlarını önceden tanıdıklarını ve bu durumu mağdura yaklaşmak için kullandıklarını göstermektedir. Cinsel istismar vakalarında istismarcıların %60-%70'i akrabalar, öğretmenler, komşular gibi çocuğun tanıdığı ve güvendiği kişilerdir (19).

2.1.4. Pedofili ve cinsel istismar

Cinsel istismar adli bir kavram iken pedofili klinik bir tanıdır ve cinsel istismarda bulunan her bireyin pedofili olmadığı bilinmektedir (22). DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre pedofili kişide en az 6 aylık bir süre boyunca, ergenlik dönemine girmemiş çocukla

(genellikle 13 yaşlarında ya da altında olanlarla) cinsel etkinlikte bulunmak için yoğun cinsel dürtülerinin ya da davranışlarının yineleyici bir biçimde ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Bu kişi en az 16 yaşındadır ve A Tanı Ölçütündeki çocuk ya da çocuklardan en az 5 yaş daha büyüktür (23).

Çocuğa yönelik cinsel ilginin genellikle ergenlik yıllarında başladığı bilinmektedir. Fakat bu durumun ileriki yaşlarda da gelişebildiğini gösteren veriler bulunmaktadır. Bu verilere dayanarak ergenlik yıllarında meydana gelen cinsel eylemlerin sadece ergenlik yıllarında olmuş bir cinsel davranış bozukluğu olarak değerlendirilmemesi gerekirken ergenlik yıllarında cinsel davranış bozukluğu gösteren herkesin de erişkin yıllarında cinsel istismarda bulunacağı düşünülmemelidir (24,25).

2.1.5. Etiyoloji

Literatürde çocuklara cinsel istismarda bulunan kişileri inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (26). Bütün olarak ele alındığında pedofilik eğilimin ortaya çıkışında birçok faktörün (biyolojik, psikolojik ve kişilerarası ilişkileri) etkili olduğu düşünülmektedir ve bu faktörlerin çocuğa yönelik cinsel arzuya yol açabileceğini belirten teoriler vardır. Bu konudaki çok sayıda teori ve araştırmalara rağmen hangi risk faktörlerinin daha önemli olduğu veya bu faktörlerin nasıl etkileştiğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (2,3,26).

Biyolojik faktörler göz önüne alındığında bazı aday genlerin cinsel davranış bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (27). Bir çalışmada erkeklerin dopamin D2 ve D1 reseptör allelleri ile ilk cinsel ilişkide bulundukları yaş arasında bir bağıntı olduğu tespit edilmiş ve dopaminerjik reseptörlerin erkek cinsel davranışlarının hazırlanma ve doyum fazında büyük rol oynadığı bildirilmiştir (28). Bir başka çalışma, Tourette sendromu olan kişiler ve akrabaları ile yapılmış ve cinsel davranışın gelişmesinde genetik faktörlerin rolü

incelenmiştir. Sonuç olarak; parafilik davranışlar ile Tourette sendromu birlikte çok yaygın görülmemesine rağmen, Gts genleri ile parafilik davranışlar arasında pozitif bir ilişki saptandığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmaya göre cinsel isteğin şiddeti, cinsel yönelim, pedofilik ve diğer parafilik durumların gelişiminde kişinin genetik yükü belirleyici rol oynamaktadır (29).

İstismar eylemi gerçekleştiren kişilerin çoğunda diğer parafilik tanılar ve psikiyatrik hastalıklar ek tanı olarak konulmaktadır (30). Yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklar; kişilik bozuklukları (%70-%80), duygudurum bozuklukları (%60-%80), anksiyete bozuklukları (%50-%60), dürtü kontrol bozuklukları (%30-55)'dir (31,32,33). Pedofilik bireyler ile kontrollerin bilişsel özellikleri açısından karşılaştırıldığı çalışmada; pedofilik bireylerde görsel ve sözel bellek puanları normalden farklı ve IQ seviyeleri normallere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (34).

İstismarın oluşmasında çevresel ve sosyal faktörlerin etkisi olabileceğini bildiren araştırma ve teoriler vardır. Pedofilik bireylerin çoğunlukla çocuklara cinsel saldırı öncesi dürtü ve isteklerinin artmasında çevresel bir stresin rol oynadığını belirtmeleri bu teoriyi doğrulamaktadır. Ayrıca istismarcıların çocuğa cinsel saldırıda bulunma olasılığını arttıran en önemli çevresel neden bu bireylerin çocukluklarında cinsel istismara uğramalarıdır (35).

2.2. Katekol-o-metil Transferaz Enzimi Geni

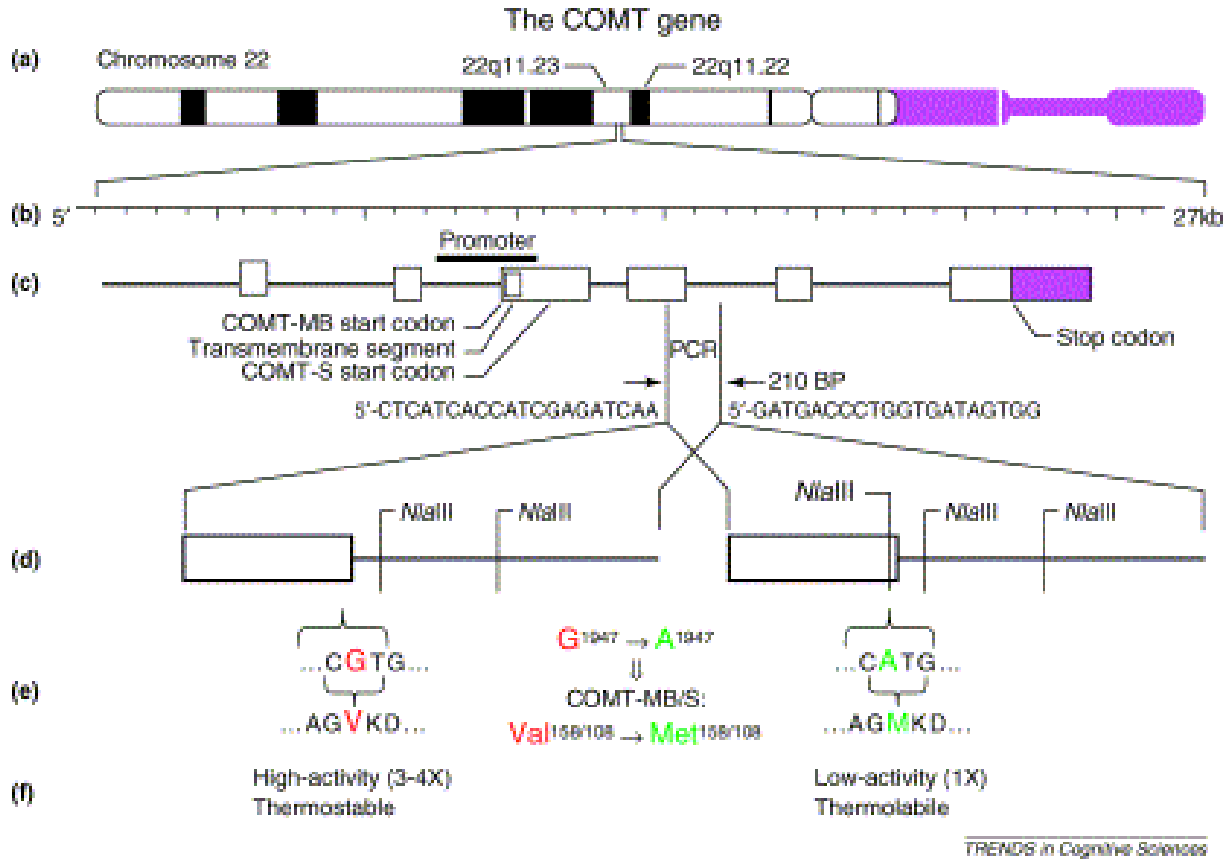
Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi; katekolamin ve katekolamin içeren maddelerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi) metabolik inaktivasyonunda rol oynayan önemli bir enzimdir (36). COMT, katekolamin nörotransmitterleri metil konjugasyonuna bağlı S-adenozil-L-metiyoninin (AdoMet) metil grubunun transferini katalize ederek inaktive eder (37). Bu enzim COMT geni tarafından kodlanır. COMT geni 47 genle birlikte kromozom 22q11 parçasında yer alır. COMT geni 6 ekzondan oluşmaktadır (38).

COMT enzimi çeşitli memeli dokularında endometriumda, eritrositlerde, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (39). COMT proteini; hücre sitoplazmasında bulunan suda çözünür formu (S-COMT) ve daha uzun membrana bağlı formu (MB-COMT) olmak üzere iki ayrı formda bulunur. MB-COMT formu beyinde, S-COMT formu ise birçok dokuda yaygın olarak bulunur (40). İnsan beyinde %70 oranında MB-COMT polipeptidi bulunmaktadır (41). İki ana form arasındaki fark, ekstra 50 hidrofobik aminoasitin MB-COMT proteininde bulunmasıdır. MB-COMT, dopamin ve noradrenaline S-COMT'a göre yaklaşık olarak 10 kat daha fazla afinite gösterir ve MB-COMT beyinde fizyolojik seviyelerde bulunan dopamin dahil katekolaminleri metabolize etmeye daha uygundur. Son zamanlarda, daha büyük bir MB-COMT varyantı olarak görünen üçüncü bir isoform bildirilmiştir fakat bu isoformun fonksiyonel özellikleri henüz bilinmemektedir (38).

COMT geni translasyonu ekzon 3'deki 2 farklı promotörden regüle edilmektedir. Distal P2 promotörü; insanda 1.3 kb ve 1.5 kb'lık farklı mRNA türleri sentezlenmesini düzenlemektedir. Bu mRNA, hem MB-COMT hem de S-COMT proteinlerini sentezler. S-COMT'un translasyonunu sağlayan 1.3 kb'lık kısa transkriptin ekspresyonu proksimal P1 promotörü tarafından düzenlenir (41,42).

COMT enziminin aktivasyonu, enzimatik aktivitede anlamlı varyasyonlara sebep olan ortak bir polimorfizm tarafından düzenlenir (43-45). COMT geni membrana bağlı formunun (MB-COMT) 158. kodonunda, sitoplazmada çözünmüş formunun (S-COMT) 108. kodonunda; Guanin > Adenin nükleotid değişimi sonucu oluşan, Valin (val) > Metionin (met) aminoasit değişimine bağlı olarak ortaya çıkar. Val içeren (ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli) ve Met içeren (ısıya dayanıksız düşük aktiviteli) allellerin oluşturduğu üç genotip tanımlanmıştır (Val/Val, Val/Met, Met/Met). Yani 108/158 kodonunda Valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli COMT formunu (H), Metionin bulunması ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu (L) meydana getirmektedir (36). İki allel

(Val108/158 veya H, Met108/158 veya L) ve üç genotip (Val158/Val158 veya H/H, Val158/Met158 veya H/L, Met158/Met158 veya L/L) tanımlanmıştır (46,47)



Şekil 1: COMT enziminin şematiği (48)

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Düşük enzim aktivasyonu gösteren bireylerde enzim aktivitesi yaklaşık 4 kat daha düşük olur ve katekolamin metabolizması yavaşlar, hızlı enzim aktivasyonu gösteren bireylerde ise katekolamin metabolizması hızlanır (46,48,49). Met/Met genotipi en zayıf, Val/Val genotipi ise en yüksek enzimatik aktiviteye sahiptir. İki allelin kodominant olması heterozigotların (Val/Met) orta derece enzimatik aktivite göstermesine neden olur (50). Bu

allelleler insan beyin, eritrosit ve karaciğerinde 3-4 kat birbirinden farklı enzim aktivitesi bulunan COMT oluşumuna neden olur (50,51).

COMT polimorfizmleri ile psikiyatrik hastalıklar arasında araştırmalar yapılmaktadır ve şizofrenide, bipolar duygudurum bozukluğunda, panik bozuklukta, intihar girişiminde bulunanlarda ve parkinson hastalığında önemli bir rol oynadıkları ve populasyonlar arasında farklılıklar gösterdikleri bildirilmektedir (52-58).

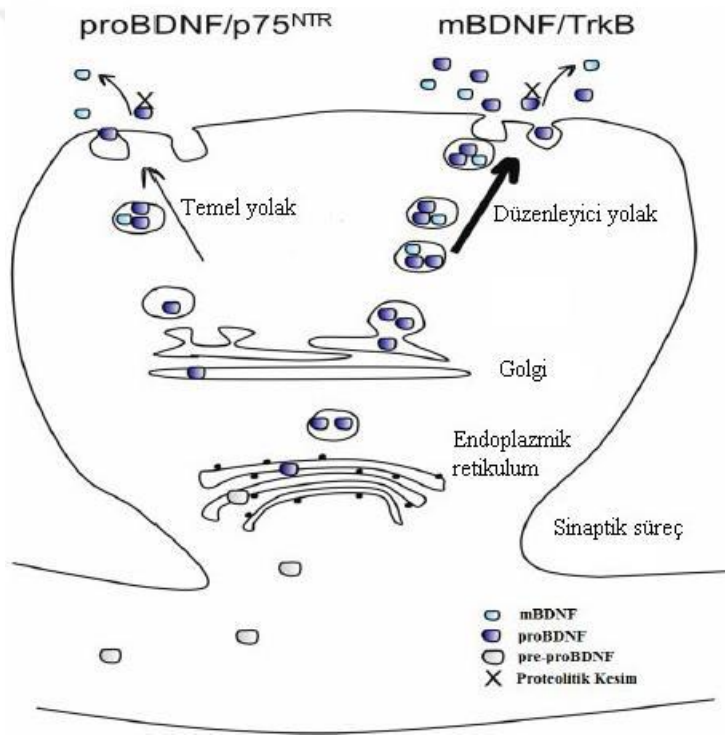
COMT Val158Met polimorfizminin özellikle çevresel patojenlere maruz kalındığında psikiyatrik hastalıklara yatkınlıkta önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (59).

İstismara uğramış ve esrar kullanan kişilerde yapılan bir çalışmada deneklerde görülen psikotik semptomlarla COMT Val158Met genotipi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Val-homozigot bireylerde Met-heterozigot ve Met-homozigot bireylere göre hem çocuk istismarı hem de esrar kullanımına maruz kalındıktan sonra psikiyatrik hastalıkların semptomlarında artış görülmüştür (60).

2.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

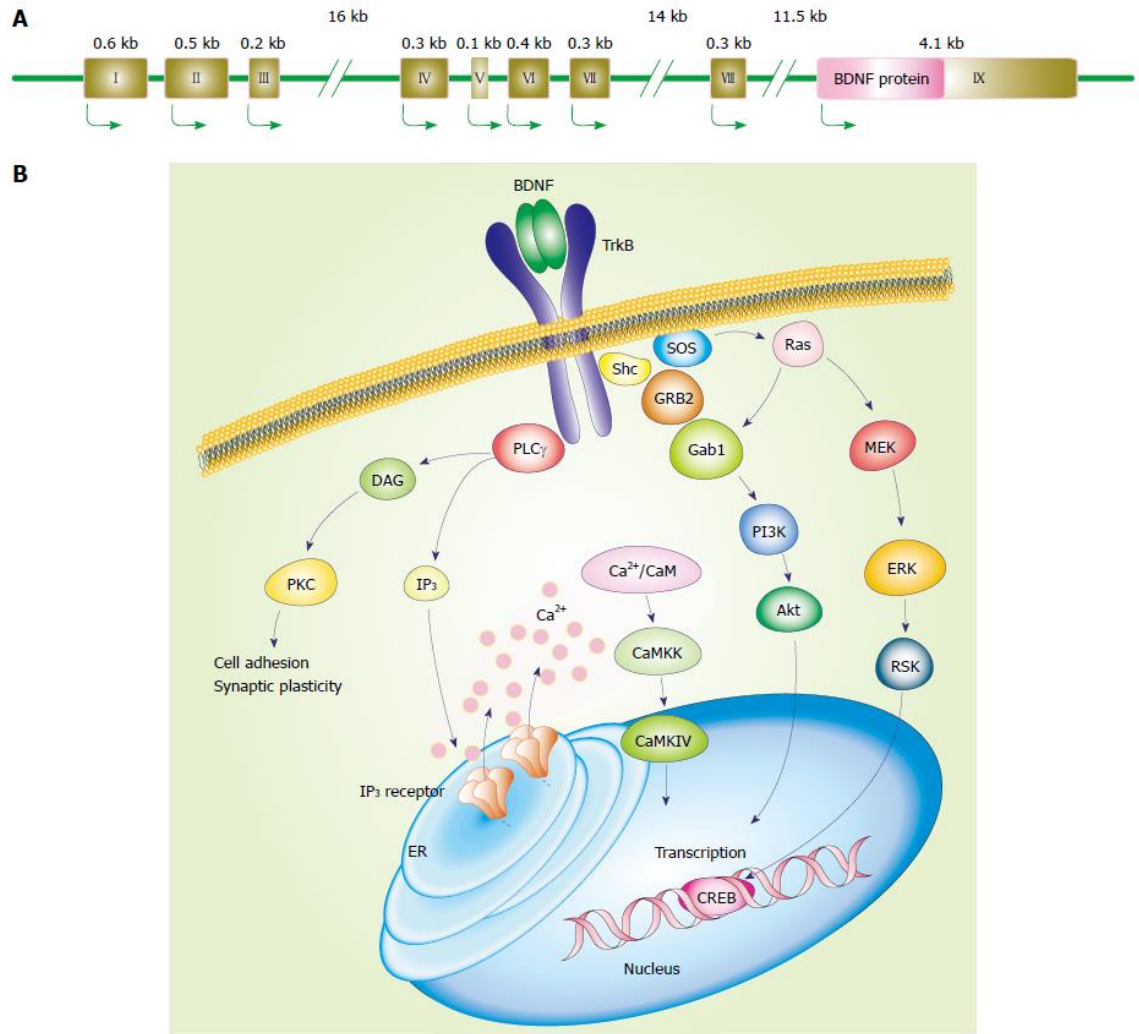
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısı ve görevlerini sağlıklı bir şekilde sürdürmelerine sağlar aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olur (61,62). Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirir. Onları toksiklerin zararlı etkilerinden korur. Dendritlerin nöronal devamlılık ve plastisitesini düzenler (63). Özellikle nöronal plastisite ve davranışsal öğrenmede etkin bir nörotrofik faktördür (64).

BDNF geni 11p14 kromozom bölgesinde yer alan 13.5 kDa'luk dimetrik bir proteindir (65,66,67). %50 'den fazla oranda sinir büyüme faktörü (NGF), %50 oranında NT-3 ve NT4/5'e sahiptir (66). BDNF öncelikle bir öncül protein olarak (preproBDNF) endoplazmik retikulumda sentezlenir ve 32 kDa'luk proBDNF oluşur. Ardından proBDNF golgi cisimciğine gelir ve hücre içi ya da hücre dışı bir takım süreçlerle BDNF oluşumu tamamlanır. Etkilerini genel olarak tirozin kinaz-B (trk-B) üzerinden göstermektedir (68). TrkB yüksek affiniteli reseptörüdür. Düşük affiniteli reseptörü ise p75NTR'dir. ProBDNF'nin p75NTR'ye bağlanması nöronal apoptozize neden olur (69).



Şekil 2:Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı (70)

Presinaptik alandaki mBDNF ve proBDNF sırasıyla TrkB ve p75NTR reseptörlerine bağlanır ve mBDNF-TrkB ve pro-BDNF-p75NTR kompleksleri hücre içine girer. Ardından aksonlarda dinein, dinaktin ve diğer düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru geri taşınır (71).



Şekil 3:BDNF gen bölgesi (A) ve Hücre içi etki mekanizması (B) (72)

BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive eder ve bunun sonucunda CREB transkripsiyonu gerçekleşir. CREB transkripsiyonu Bcl-2 sentezini arttırmaktadır. Bcl-2, sinaptik plastisite ve nöron devamlılığı için gerekli bir proteindir (73).

BDNF mRNA ve protein düzeyleri hipokampus, amigdala, prefrontal serebral korteks iç ve dış tabakalarının piramidal tabakaları, hipotalamus, neokorteks, serebellum, striatum, talamus ve superior kollikulus bölgelerinde tespit edilmiştir (66).

BDNF'yi kodlayan gende sık rastlanan polimorfizm 'Val' ve 'Met' allellerini oluşturmaktadır. Bu polimorfizm, BDNF hücre içi iletim ve salınımını etkilemektedir. Met alleleline sahip olanların hipokampuslarının doğumdan itibaren küçük olduğu, dinlenme

durumunda hipokampal hipoaktivite, öğrenme esnasında hipokampal hiperaktivite gözlemlendiği ve hipokampal bellek fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durum hipokampusun strese duyarlılığında artışa neden olur (73).

Son yıllarda BDNF geni psikiyatrik bozukluklar üzerine yapılan çalışmalarda sıklıkla incelenen bir genidir. Duygudurum bozuklukları, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde ve merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde BDNF düzeyinin rol oynadığını bildiren çalışmalar vardır (74-77).

Bir çalışmada, düşük BDNF düzeylerinin depresif bozuklukta rol oynadığı ve BDNF miktarının antidepresan kullanımı ile arttığı görülmüştür. Fakat BDNF miktarındaki azalmanın depresyonu başlatan bir etken ya da depresyon geliştikten sonra ortaya çıkan bir bulgu olup olmadığı belirlenememiştir (78).

Bir başka çalışmada, sıçan yavruları ya daha önceden yavrularına karşı fiziksel istismar davranışı olduğu bilinen annelere ya da yavrularına iyi baktığı bilinen annelere verilmiştir. İstismarcı anneler tarafından büyütülen yavruların prefrontal korteksinde BDNF mRNA ifadesinin azaldığı, BDNF geni DNA metillenmesinin arttığı bildirilmiştir. Buna ek istismara uğrayan yavruların kendi yavrularını istismar ettiği, annelerinden iyi bakım görmüş olanların ise kendi yavrularına iyi baktığı görülmüştür. Bununla uyumlu olarak istismara uğrayan yavruardan doğan sıçanlarda BDNF geninde metillenmenin sürdüğü bildirilmiştir (79).

2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), in vitro koşullarda DNA dizilerinin çoğaltılmasını sağlayan basit, spesifik ve hassas bir tekniktir (80). PCR tekniği, temelde üç aşamadan oluşmaktadır.

- **Denatürasyon:** Kalıp DNA (template DNA), 92-95 °C'de 1-2 dakika tutulur ve DNA zinciri ayrılarak tek zincir halini alır (81).
- **Primerlerin Bağlanması:** 37-65 °C'de 30-60 saniyetutularak, açılan DNA zincirlerindeki baz dizilerine karşılık gelen bölgeye primerler bağlanır (82).
- **Primerlerin Uzaması:** DNA zincirleri üzerine yapışan primerlerin uzatılması ile çift iplikli DNA çoğaltılır. Bu işlemde yüksek ısıya dayanabilen DNA polimeraz enzimi (Taq DNA polymerase) kullanılır (83).

Devir sayısı çoğaltılacak kalıp DNA miktarına göre 25-40 devir arasındır. Devir sayısı fazla olursa spesifik olmayan bantlar ortaya çıkabilir. Devir sayısının az olması durumunda ise DNA miktarı az olur (81,82).

PCR'nin gerçekleşebilmesi için gerekli olan maddeler; kalıp genetik materyal (DNA ya da RNA), çoğaltılmak istenen bölgeye özgü bir oligonükleotid çifti, DNA polimeraz enzimi, gerekli elektrolitleri içeren tampon çözeltisi, Mg^{2+} ve sudur.

2.4.1. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR)

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu DNA çoğaltma işlemini tek bir tüpte gerçekleştirmeyi sağlayan bir metottur (84).

Bu yöntem, çoğalan DNA'yı görünür hale getirmek için floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı geleneksel PCR ve gen analizinin birleştirildiği bir çoğaltma yöntemidir (85).

Real-time PCR'de kullanılan ilk boya etidyum bromürdür fakat günümüzde SYBR Green I sıklıkla kullanılmaktadır. Her ikisinde DNA'ya özgül boyalardır. PCR işlemi süresince SYBR Green I, etidyum bromüre göre çift sarmalı tek zincirden daha iyi ayırt edebilir (86). Bunun dışında özgül belirleme sistemleri de mevcuttur. Eğer DNA parçasının

çoğaltılmak istenilen bölgesi özel bir bölge ise bu bölgenin saptanmasında floresan işaretli problemler kullanılır. Bu teknikler; TaqMan prob, Molecular beacon, Light-up prob, hibridizasyon prob ve Scorpionprimer gibi floresan işaretli problemler kullanılarak yapılanlardır (87).

Hibridizasyon prob yöntemi bizimde çalışmamızda kullanmış olduğumuz Roche “LightCycler” PCR cihazında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. İki farklı prob dizayn edilmiştir. 3' ucunda floresan işaretli boya (donor), 5' ucunda alıcı boya (acceptor) bulunmaktadır. PCR sırasında bu iki prob hedef nükleik asite bağlanıp birbirine yaklaştığında bir enerji yayılımı olur. Enerji “donor” boyadan “acceptor” boyaya geçer. Bu enerji transferi sonucunda oluşan floresan miktarı PCR süresince oluşan ürün miktarı ile doğru orantıda artar (88).

Bu yöntem DNA'nın kopya sayısını ve mRNA'nın düzeyini sayısal olarak belirleyebilmenin yanında tek nokta mutasyonlarını belirleme, patojen belirleme, DNA hasarı belirleme, metilasyon tespiti, SNP analizi, kromozom bozukluklarının tespiti gibi çalışmalarda da kullanılmaktadır (89).

2.5. Polimorfizm

Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine polimorfizm denir. Genetik polimorfizmin oluşması için allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması gerekmektedir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da bu görülme sıklığıdır (90).

Genomdaki DNA dizilerinin bir kısmı, yaşam için çok önemli olduklarında sürekli korunurken bir kısım DNA'da kısıtlı değişiklikler olmaktadır. Bu tip değişikliklerin olduğu DNA bölümlerine polimorfik, o kısımdaki DNA dizisine ise polimorfizm denir. İnsan

genomundaki genlerin birçoğu polimorfiktir. Yani aynı lokusta 2 ya da daha çok farklı allel bulunabilir (90).

Polimorfizmler, herhangi bir hastalık ya da bozuklukla doğrudan ilişkili değildir. Genetik hastalıklar, DNA'daki değişiklik sonucu genlerin değil gen ürünlerinin niteliğinin ya da niceliğinin (bazen her ikisinin) değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır (91).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Seçimi

Bu çalışmaya Adli Tıp Kurumu Gözlem İhtisas Dairesine gelen cinsel istismar suçu işlediği mahkemece kanıtlanmış yaş ortalaması 30.46 ± 11.78 olan 70 erkek birey ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması 31.91 ± 12.19 olan 70 erkek birey dahil edildi. Kontrol grubu olarak yaşları hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi olmayan, geçmişinde herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik bozukluk tanısı almamış 70 gönüllü dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Hasta ve kontrollere araştırma hakkında sözel bilgi verildikten sonra, bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Hasta ve kontrollerden EDTA'lı tüplere 5 ml. periferik kan örnekleri toplandı. Tüm kan örnekleri, örneklerin toplanması tamamlanıp çalışmaya başlayana kadar +4'te muhafaza edildi. Tüm örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra genotipleme analizleri yapıldı.

Kullanılan Kimyasal Maddeler

LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe, 96rxn (ROCHE)

PCR Master Mix (2X), 200rxn

20 nükleotidlik Primerçifti, 21mer, 100nmol(IDT)

MgCl₂

İso Propanol

Proteinaz K

Taq DNA Polimeraz

Bağlanma tamponu

Removal Buffer

Wash buffer

Elüsyon buffer

TBE (0,5 x) (Tris Borat EDTA)

Damıtık Su

Deneyde Kullanılan Cihazlar

Termocycler cihazı: ABİ GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems,

Real Time LightCycler cihazı: Roche Light Cycler 1.5

Santrifüj cihazı; Universal 30F Hettich

Su Banyosu: Kotterman

Vortex: Velp

Buzdolabı: BOSCH

Derin dondurucu: BOSCH

Eppenorf tüpleri: ısıya dayanıklı malzemeden yapılmış, 0,5 ml, 1 ml ve 1,5 ml hacim kapasiteli.

Pipet ucu: 10 µL, 100 µL, 200 µL, 1000 µL DNA, RNA free, steril filtreli pipet uçları

Mikropipet: Costar, Pipetman

Distile su cihazı (Millipore)

Hassas terazi (Chyo)

3.3. Genotip Analizi

3.3.1. Örneklerden DNA izolasyonu

Örneklerden DNA izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim,Almanya) ile aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

- DNA örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
- Benmari 70° C'ye ayarlandı.
- Kit protokolü talimatlara uyularak izolasyona başlandı.
- Her örnek karıştırılarak homojenik hale getirildi.
- Her örnekten 300 µl. kan pipetlenerek kodlanmış 1,5 ml.lik ependorf tüplere aktarıldı.
- Üzerine 200 µl. bağlanma tamponu ve tamamen erimiş olan 40 µl. Proteinaz K eklenerek karışım vorteks ile karıştırıldı.
- Karıştırılan (8-10 sn) karışım 70°C'ye ayarlanmış su banyosunda 10-15 dakika inkübe edildi.
- İnkübe olmuş örneklere 100µl. isopropanol eklendi ve karışım 15 sn. kadar vorteks ile karıştırıldı.
- Tüm karışım mikropipetle çekilerek High Pure filtreli tüplere aktarıldı.
- Karışım 9000 rpm' de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Alt toplama tüpleri atılarak, filtreler yeni toplama tüplerine aktarıldı.

- Üzerine 500µl. inhibisyon tamponu eklendi.
- Karışım 9000 rpm' de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Yeni toplama tüplerine aktarıldı.
- Üzerine 500µl. yıkama tamponu eklenerek, karışım 9000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Alt toplama tüpü atıldı ve filtreler yeni toplama tüpüne eklendi.
- Üzerine tekrar 500µl. yıkama tamponu eklendi.
- Bu esnada elüsyon tamponu 70°C de inkübe edildi.
- Karışım 9000 rpm' de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- 11000 rpm'de 30 saniye daha santrifüj edildi.
- Alt toplama tüpleri atıldı.
- Filtreli tüpler kodlanmış 1,5 ml.lik eppendorf tüplerin üzerine yerleştirildi.
- Filtreli tüplere 200µl. elüsyon tamponu eklendi.
- Karışım 9000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Üst filtreli tüp atıldı.
- Eppendorf tüplerin kapağı kapatılarak +4° C de 1 gece bekletildikten sonra ertesi gün -20 °C ye alındı.

3.3.2. COMT geni Val158Met (rs4680) polimorfizmi ve BDNF geni Val66Met (rs6265) polimorfizminin belirlenmesi

İzole Edilen DNA Örneklerinin Real-Time PCR ile Analizi

Genotip analizi DNA izolasyonunu takiben real-time PCR cihazı ile yapıldı. Real-time PCR ön hazırlık aşamaları ve bu gene özgü real-time PCR protokolü tablo I’de gösterildi.

Bileşenler	Toplam Hacim
H ₂ O	5.2 µl
Reagent Mix	0.5 µl
Fast Start DNA Master	1 µl
MgCl ₂ (25nM)	0.8 µl
DNA	2.5 µl
Toplam	10 µl

1. 7.5 µl hazırlanan reaksiyon karışımı +4° C de saklanan soğuk akü içindeki kuyucuklara dağıtıldı.
2. Her kuyucuk içine örneklerden elde edilen DNA’lardan 2.5 µl DNA eklendi.
3. Kuyucukların kapakları kapatıldı.
4. Kuyucuklar 35.000 rpm’de 5 sn. santrifüjlendi.
5. Kuyucuklar Roche Light-Cycler 1.5 cihazına yüklendi.

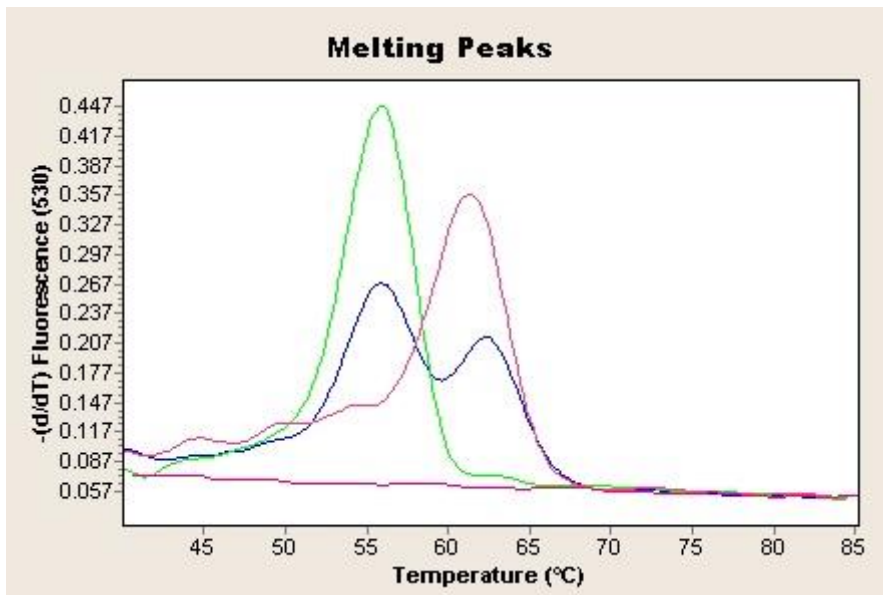
6. Örnekler bilgisayar programında kodlandıktan sonra analiz tipi “analysis type”

“Tm Calling” seçildi.

7. “Run” ile analiz başlatıldı.

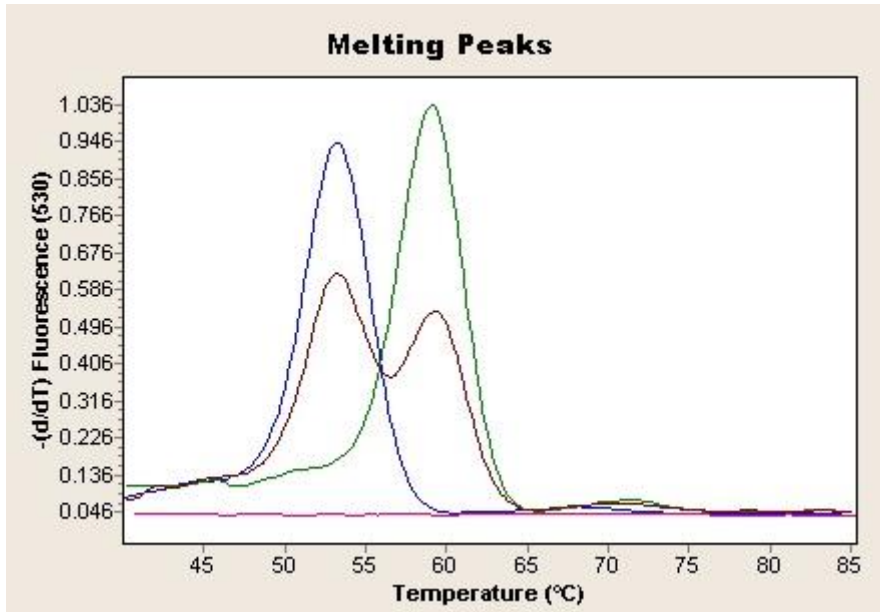
Tablo I. rs4680 ve rs6265 LightCycler PCR Programı

Program:	Denatürasyon	Kantifikasyon			Erime			Soğuma
Devir:	1	45			1			1
Segment:	1	1	2	3	1	2	3	1
Sıcaklık(°C):	95	95	60	72	95	40	75	40
Süre(mm:ss):	10:00	00:10	00:10	00:15	00:30	02:00	00:00	00:00:30



Şekil 4:COMT genotiplerinin Tm derecesi şematik gösterimi

COMT genotiplerinin Tm derecesi şematik gösteriminde yeşil renk ile gösterilen pik guanin nükleotidi, kırmızı renk ile gösterilen pik adenin nükleotidinin varlığını göstermektedir.



Şekil 5:BDNF genotiplerinin Tm derecesi şematik gösterimi

BDNF genotiplerinin Tm derecesi şematik gösteriminde lacivert renk ile gösterilen pik guanin nükleotidi, yeşil renk ile gösterilen pik adenin nükleotidinin varlığını göstermektedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu tez çalışmasının biyoistatistiksel çözümlemesinde SPSS 21.0 programı kullanıldı. Sayısal değerler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri ile tanımlandı. Hastalar ve kontroller arasındaki allel frekansları ve genotip yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet kıyaslamasında t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz Adli Tıp Kurumu Gözlem İhtisas Dairesi'ne mahkeme kararı ile gönderilen yaşları 18-69 arası değişen ve yaş ortalaması 30.46 ± 11.78 olan toplam 70 cinsel istismar suçu işlemiş erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubumuz yaş ortalaması 31.91 ± 12.19 olan 70 erkek bireyden oluşmaktadır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). (tablo II)

Tablo II. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	Hasta	Kontrol	P
Yaş	30.46 ± 11.78	31.91 ± 12.19	0.493
Alkol veya Madde Kullanımı	15		
Psikiyatrik Hastalık (rapor tanısı) varlığı	45		

COMT geninin Val158Met polimorfizmine ait DNA analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Hastalarda ve kontrollerde COMT (Val158Met) genotip dağılımı

COMT(Val158Met)	GG	GA	AA	P	G allel frekansı	A allel frekansı	P
Hasta	22 (%31.4)	32 (%45.7)	16 (%22.9)	0.018	0.54	0.46	0.54
Kontrol	17 (%24.3)	47 (%67.1)	6 (%8.6)		0.58	0.42	

COMT geni Val158Met polimorfizminin genotipi frekansları hasta grubunda; GG genotipinde %31.4, GA genotipinde %45.7, AA genotipinde ise %22.9 olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda; GG %24.3, GA %45.7, AA %8.6 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.018$). Bu fark AA genotipindeki farktan dolayıdır. Allel frekansları karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo IV.Hastalarda ve kontrollerde BDNF (Val66Met) genotip dağılımı

BDNF(Val66Met)	GG	GA	AA	p	G allel frekansı	A allel frekansı	P
Hasta	54 (%77.1)	15 (%21.4)	1 (%1.4)	0.317	0.88	0.12	0.13
Kontrol	46 (%65.7)	22 (%31.4)	2 (%2.9)		0.81	0.19	

BDNF geni Val66Met polimorfizminin genotip dağılımı Tablo IV’te gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında GG, GA ve AA genotipleri ve allel frekansları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo V. Alkol ve Madde kullanımına göre COMT genotip dağılımı

	GG	GA	AA	P
Alkol veya Madde kullanan	4 (%26.7)	8 (%53.3)	3 (%20)	0.799
Alkol veya Madde Kullanmayan	18 (%32.7)	24 (%43.6)	13 (%23.6)	

Alkol veya madde kullananlarda ve kullanmayanlarda COMT genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo V).

Tablo VI.Alkol ve Madde kullanımına göre BDNF genotip dağılımı

BDNF	GG	GA	AA	P
Alkol veya Madde kullanan	12 (%80)	3 (%20)	0	0.856
Alkol veya Madde Kullanmayan	42 (%76.4)	12 (%21.8)	1 (%1.8)	

Alkol veya madde kullananlarda ve kullanmayanlarda COMT genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo VI).

Tablo VII. Rapor Tanısına göre COMT genotip dağılımı

COMT	GG	GA	AA	p
Kişilik Bozukluğu	0	1 (%50)	1 (%50)	0.235
Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar	7 (%58.3)	3 (%25)	2 (%16.7)	
Bipolar Bozukluk	0	3 (%75)	1 (%25)	
Zeka Geriliği	7 (%25.9)	11 (%40.7)	9 (%33.3)	

Kişilik bozukluğu, şizofreni ve psikotik bozulukluk, bipolar bozukluk ve zeka geriliği teşhisi konulmuş kişiler COMT genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo VII).

Tablo VIII. Rapor Tanısına göre BDNF genotip dağılımı

BDNF	GG	GA	AA	P
Kişilik Bozukluğu	2 (%100)	0	0	0.797
Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar	9 (%75)	3 (%25)	0	
Bipolar Bozukluk	4 (%100)	0	0	
Zeka Geriliği	23 (%85.2)	3 (%11.1)	1 (%3.7)	

Kişilik bozukluğu, şizofreni ve psikotik bozululuk, bipolar bozukluk ve zeka geriliği teşhisi konulmuş kişiler BDNF genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo VIII).

5. TARTIŞMA

Çocuk cinsel istismarı önemli bir halk sağlığı sorunudur ve kısa ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek sonuçları ele alındığında, psikososyal ve hukuksal açıdan ciddi bir suçtur. Hedefimiz, cinsel istismar eyleminin gerçekleşmesini engellemek olmalıdır. Çocukların cinsel olarak istismar edilmesinin önüne geçmek için istismarcıların özelliklerini tanımak, böyle bir eğilimin ortaya çıkmasına neden olan faktörleri tespit etmek gerekmektedir.

Çocuğun cinsel istismarına yol açan biyolojik, kültürel ve çevresel faktörler gibi birden fazla neden vardır. Fakat hangi faktörlerin daha etkili olduğu henüz belirlenememiştir. Bu konuda birçok çalışma yapılmasına rağmen genetik faktörler üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çocuklara karşı yetişkinlerin cinsel ilgisini etkileyen karmaşık bir biyolojik mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (92).

Pedofilik davranışın potansiyel genetik etkisi üzerine yapılan ilk çalışma *Gaffney ve ark.* tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya; 1980 ile 1983 arası kliniğe başvuran hasta kayıtları incelenmiştir. 33 pedofili, 21 parafilik olmayan birey ve 33 depresyon hastası incelendiğinde; parafilik olmayan kişiler ve depresyon hastalarının ailelerinden, pedofili için DSM 3 kriterlerini taşıyan ailelerin 1. derece akrabalarında pedofili görülmesinin daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu çalışma küçük bir grupta yapıldığından sonuçlar sağlıklı görülmemiştir (93).

Pedofilik cinsel ilgiyle ilgili bir araştırmada ise 18-45 yaş arasında 1672 erkek deneklerin tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) incelenmiştir. 54 SNP genotiplendirilmiştir ve androjen, östrojen, prolaktin, kortikotropin, serotonin ve oksitosine bağlı SNP'ler için istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Sonuç olarak çocuklara karşı cinsel ilginin oluşmasında kompleks bir biyolojik mekanizmanın olduğu sonucuna varılmıştır (92).

Parafilinin kökeninin özellikle serotonin (5HT), norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin çalışması ya da düzeylerindeki değişimlerin oluşturduğu nörobiyolojik problemlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Norepinefrinin uyanıklık ve motivasyon, dopaminin zevk ve ödül davranışına bağlı olduğu, 5HT nin ise uyanıklık, cinsel ilgi ve ruh hali üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (94). Bunu destekleyen başka bir çalışmada 5HT2 reseptör anormalliklerinin pedofilide rol oynayabileceğine sonucuna varılmıştır (95). Bu çalışmalar çocuğun cinsel istismarına yol açan biyolojik faktörlerin etkilerini destekler niteliktedir.

COMT geninin cinsel istismar üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamasına rağmen bir çok çalışma dopaminerjik sistemin cinsel davranışların düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. DRD4 ve DRD2 dopamin reseptör polimorfizmi ile ilk cinsel ilişki yaşı ve arzu edilen evlilik yaşı ve çocuk sahibi olamayı arzulama yaşı 195 bireyle yapılan bir çalışmada incelenmiş ve DRD4 7 R allelini taşıyan bireylerin cinsel ilişki yaşama eğiliminde oldukları ve erken yaşlarda çocuk istemelerinin daha muhtemel olduğu; DRD2 A1 alleli taşıyan bireylerin çocuk istememesinin daha muhtemel olduğu bulunmuş ve DRD4 ve DRD2 genlerindeki polimorfizmlerin üreme ve cinsel davranış değişiklikleri ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Başka bir çalışmada da D1, D2 ve D4 dopamin reseptör genleri ile ilk cinsel ilişkiye girme yaşı arasındaki ilişkide DRD2 alleli ile ilk cinsel ilişki yaşı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. DRD2 alleli ile bir DRD1 alleli ile etkileşime girdiğinde daha güçlü bir ilişki gözlemlenmiştir (28). Bu sonuçlar, dopamin metabolizmasında rol oynayan COMT genindeki Val158Met polimorfizmi ile cinsel davranış bozukluğu olan çocuklara karşı cinsel ilgi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

COMT Val158Met ile erkek cinsel yönelimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; 409 eşcinsel olgu ve 387 heteroseksüel kontrol ile COMT geni tek nükleotid polimorfizmi ilişkilendirme analizi yapılmıştır. Örnek ve kontroller arasında genotip ve

allerlerde önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Val158Met polimorfizmi ile erkek eşcinselliğinin ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (97).

COMT Val158Met polimorfizmi ile psikiyatrik bozukluklar üzerine yapılan birçok çalışma vardır. COMT Val158Met polimorfizminin özellikle çevresel patojenlere maruz kalınması bağlamında psikoza yatkınlıkta önemli bir risk etmeni olduğu düşünülmektedir (59).

Türk popülasyonunda COMT Val158Met polimorfizmi ve panik bozukluk arasında yapılan çalışmada (105 panik bozukluk hastası, 130 kontrol) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiş ve bulunan bu anlamlı farkın LL (düşük aktiviteli allel) genotipine spesifik olduğu bulunmuştur (98).

Yine Türk popülasyonunda 297 şizofreni hastası 341 kontrolle karşılaştırılmış ve Val158Met polimorfizmi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Aynı zamanda COMT-LL genotipinin şizofreni için Türkiye’de daha fazla genetik risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (99). Bizim çalışmalarımızda da cinsel saldırı yapan kişilerle kontrol arasında Val158Met polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmuştur bu fark AA allelindeki (düşük aktiviteli allel) fark nedeniyledir. Türk toplumunda panik atak ve şizofrenide yapılan her iki araştırma bulgularımızı destekler niteliktedir (98,99).

COMT Val158Met polimorfizmi obsesif kompulsif bozukluk ve bipolar bozukluk tanısı konulmuş Türk hastalarda çalışıldığında bu grup hastalarda şizofreni ve panik bozukluğun aksine hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (100,101).

İncelenen literatürler sonucunda COMT Val158Met polimorfizminin bazı psikiyatrik bozukluklarla pozitif bağlantısı olduğu gözlenirken bazılarında negatif ilişki tespit edilmiştir. Söz konusu gen polimorfizmi farklı popülasyonlar ve farklı hasta gruplarında farklılıklar gösterebilmektedir.

Bu tez çalışmasıyla; cinsel istismar olguları ile COMT Val158Met polimorfizmi arasındaki ilişki ilk tez araştırılmıştır. Çıkan bulgulara göre; COMT geni Val158Met polimorfizminin genotipi frekansları hasta grubunda; GG genotipinde %31.4, GA genotipinde %45.7, AA genotipinde ise %22.9 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda; GG %24.3, GA %45.7, AA %8.6 olarak bulunmuş ve hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p=0,018$)

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinin belirlenmesinde sıklıkla araştırılan bir diğer gen ise BDNF'dir. Stresli yaşam olaylarının yol açtığı epigenetik değişiklikleri araştıran çalışmalarda beyinden elde edilen büyüme faktörü (BDNF) geni sıklıkla araştırılmaktadır (102). Erken yaşam stresinin BDNF ekspresyonunu etkileyebileceği ve nörotrofik süreçlerde uzun süreli etkiler yarattığı ve böylece sonraki yaşamda nöronal olgunlaşma ve plastisite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. BDNF geninin dopamin ve serotonin sistemi üzerinde de etkisi olduğu bilinmektedir.

BDNF Val66Met polimorfizminde stres ve çocuk tacizinin etkisinin incelendiği bir çalışmada, 533 birey üzerine yapılan araştırmanın sonucuna göre; BDNF Met taşıyıcılarda tacize maruz kalındığında BDNF seviyesinin azaldığı, Val/Val taşıyan bireylerde bir azalış görülmediği, tacize maruz kalmayanlarda BDNF seviyesinin Met taşıyıcılarda Val/Val bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda Met taşıyıcılarda Val/Val genotipi taşıyanlardan daha fazla pozitif psikotik benzeri hastalık rapor edilmiştir (103).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, cinsel tacize maruz kalmış 8 ile 17 yaş arasındaki 42 çocuk ile travma öyküsü olmayan 42 çocuğun BDNF seviyeleri karşılaştırılmıştır. BDNF seviyeleri cinsel istismar mağdurlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur hatta birden fazla cinsel saldırı geçiren mağdurlarda BDNF seviyeleri daha düşük bulunmuştur (104). Bu çalışmanın aksine yine aynı grup araştırmacı tarafından gerçekleştirilen cinsel istismara uğramış 6 ve 17 yaş arası çocuklarda BDNF seviyesini

inceleyen çalışmada; travma sonrası stres bozukluğu olan veya olmayan hastalar arasında bir fark bulunamamıştır (105).

Çalışmamız; cinsel istismar olguları ile BDNF Val66Met polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çıkan bulgulara göre; BDNF geni Val66Met polimorfizminin genotipi frekansları hasta grubunda; GG genotipinde %77.1, GA genotipinde %21.4, AA genotipinde ise %1.4 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda; GG %65.7, GA %31.4, AA %2.9 olarak bulunmuş ve hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p=0,317$)

Sonuç olarak bu tez çalışması;

- COMT Val158Met polimorfizmi ile çocuğa yönelik cinsel istismar arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir.
- BDNF Val66Met polimorfizmi ile çocuğa yönelik cinsel istismar arasında anlamlı bir ilişki tespit edememiştir.

Bu çalışma ile etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve tüm toplumlar için yıllardır büyük bir sorun haline gelen çocuğa yönelik cinsel saldırı eyleminin genetik faktörüne ışık tutmaya çalışıldı. Bu alanda yapılan çalışmaların kısıtlı olmasından dolayı; çalışmamız bu konuda gen polimorfizmleri hakkında yeni bir veri oluşturmanın yanında, ileride yapılacak olan çalışmalara bir katkısı olabilir. COMT Val158Met polimorfizmi ile çocuğa yönelik cinsel istismar arasında anlamlı bir ilişki tespit edildiğinden, daha büyük popülasyonlarda çalışma yapıldığı takdirde cinsel saldırı yapan kişilerde bu gen polimorfizminin marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma çocuğa yönelik cinsel saldırı vakalarında COMT Val158Met ve BDNF Val66Met gen polimorfizmlerinin çalışıldığı ilk araştırmadır. Bulgularımıza göre, suçlularda COMT Val158Met polimorfizmleri anlamlı olarak farklı bulunurken BDNF Val66Met polimorfizminde kontrollerle arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu konuda daha fazla hastayı içeren geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Whitaker DJ, Le B, Hanson RK, Baker CK, McMahon PM, Ryan G et al. Risk factors for the perpetration of child sexual abuse: A review and meta-analysis. *Child Abuse Negl* 2008;32:529–548.
2. Hall GCN, Hirschman R. Sexual aggression against children: A conceptual perspective of etiology. *Crim Justice Behav* 1992; 19:8–23.
3. Ward T, Seigert RJ. Toward a comprehensive theory of child sexual abuse: A theory knitting perspective. *Psychol Crime Law* 2002; 8:319–351.
4. Shaw JA (editor). Sexually aggressive behavior. In: *Sexual Aggression*. First ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999, 3-40.
5. Çeçen AR. Çocuk cinsel istismarı: Sıklığı, etkileri ve okul temelli önleme yolları. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2007; 4:1-17.
6. İşeri E. Cinsel İstismar: İçinde Çuhadaroğlu Çetin F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, İşeri E, Türkbay T, Coşkun A, Miral S, Motavallı N (editörler). *Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2008, 470-477.
7. POLAT, Çocuk İstismarı, s. 329
8. POLAT, Çocuk İstismarı, s. 342
9. Taner Y, Gökler B. Çocuk istismar ve ihmali: Psikiyatrik yönleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 4; 35:82-86.
10. Aktepe E. Çocukluk çağı cinsel istismarı. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler – Current Approaches in Psychiatry* 2009; 1:95-119.
11. Gorey KM, Leslie DR. The prevalence of child sexual abuse: integrative review adjustment for potential response and measurement biases. *Child Abuse Negl* 1997; 21:391-8.

12. Walrath C, Ybarra M, Holden EW, et al. Children with reported histories of sexual abuse: utilizing multiple perspectives to understand clinical and psychosocial profiles. *Child Abuse Negl* 2003; 27:509-24
13. Yorulmaz C, Cinsel Saldırıları, Adli Tıp Ders Kitabı. (2011) I. dizi, s.390, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları Rektörlük No:281, İstanbul
14. Akduman GG, Ruban C, Akduman B, Korkusuz I. Çocuk ve cinsel istismar. *Adli Psikiyatri Dergisi* 2005; 3:9–14.
15. Avcı A, Tahiroğlu AY. Cinsel İstismar. Aysev A, Taner YI, editörler. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 1.Baskı, İstanbul, Golden Print. 2007; 721-736.
16. Akbaş S, Turla A, Karabekiroğlu K, Senses A, Karakurt MN, Taşdemir GN ve ark. Cinsel istismara uğramış çocuklar. *Adli Bilimler Dergisi* 2009; 8:24-32.
17. Hedin LW. Physical and sexual abuse against women and children. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:349-55.
18. Green A. Child sexual abuse and incest. In: Lewis M, ed. *Child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook*. 2nd ed. Baltimore, MA: Williams & Wilkins, 1996; 1041-48.
19. Hall RC, Hall RC. A profile of pedophilia: Definition, characteristics of offenders, recidivism, treatment outcomes, and forensic issues. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:457-471.
20. Pizarro RA, Billick SB. Current issues in child abuse. *Curr Opin Pediatr* 1999; 12:665-8.
21. Beitchman JH, Zucker KJ, Hood JE, DaCosta GA, Akman D. A review of the short-term effects of child sexual abuse. *Child Abuse Negl* 1991; 15:537-556.

22. Snyder HN. Sexual Assault of Young Children as Reported to Law Enforcement: Victim, Incident, and Offender Characteristics. Washington, DC, USA, US Department of Justice, Bureau of Justice Statistics, 2000.
23. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) (E.Körođlu, Çev.). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.
24. Abel GG, Harlow N. The Stop Child Molestation Book. Philadelphia, USA, Xlibris, 2001.
25. Bagley C, Wood M, Young L. Victim to abuser: mental health and behavioral sequels of child sexual abuse in a community survey of young adult males. Child Abuse Negl 1994; 18:683-697.
26. Whitaker DJ, Le B, Hanson RK, Baker CK, McMahon PM, Ryan G et al. Risk factors for the perpetration of child sexual abuse: A review and meta-analysis. Child Abuse Negl 2008; 32:529–548.
27. Tost H, Vollmert C, Brassen S, Schmitt A, Dressing H, Braus DF. Pedophilia:neuropsychological evidence encouraging a brain network perspective. Med Hypotheses 2004; 63:528–531.
28. Miller WB, Pasta DJ, MacMurray J, Chiu C, Wu H, Comings DE. Dopamine receptor genes are associated with age at first sexual intercourse. J Biosoc Sci 1999; 31:43–54.
29. Comings DE. Role of genetic factors in human sexual behavior based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and their relatives. Am J Med Genet 1994;54:227–241.
30. Marshall WL. Diagnostic issues, multiple paraphilias, and comorbid disorders in sexual offenders: Their incidence and treatment. Aggress Violent Behav 2007; 12:16–35.

31. Kavoussi RJ, Kaplan M, Becker JV. Psychiatric diagnoses in adolescent sex offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:241–243.
32. Cohen LJ, Galynker II. Clinical features of pedophilia and implications for treatment. *J Psychiatr Pract* 2002; 8:276-289.
33. Berner W, Berger P, Guitierrez K, Jordan B, Berker K. The role of personality disorders in the treatment of sex offenders. *J Offender Rehabil* 1992; 11:159–169.
34. Cantor JM, Kuban ME, Blak T, Klassen PE, Dickey R, Blanchard R. Grade failure and special education placement in sexual offenders' educational histories. *Arch Sex Behav* 2006; 35:743-751.
35. Cohen LJ, McGeoch PG, Gans SW, Nikiforov K, Cullen K, Galynker II. Childhood sexual history of 20 male pedophiles vs. 24 male healthy control subjects. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:757-766.
36. Varma GS, Karadağ F, Erdal ME, Ay Öİ, Levent N, Tekkanat Ç, Gökdoğan TE, Herken H. Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizofreni Hastalarındaki Bilişsel İşlevlere Etkileri *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011;21:24-32.
37. Lajin B , Alachkar A, Hamze AR, Michati R, Alhaj H. No association between Val158Met of the COMT gene and susceptibility to schizophrenia in the Syrian population. *North American Journal of Medical Sciences* 2011;3:176-178.
38. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2007;33:635-641.
39. Salminen, M., Lundström. K., Tilgmann, C., Savolainen, R., Kalkkinen, N., Ulmanen, I. Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase, *Gene* 1990;93: 241–247.

40. Sullivan PF, Owen MJ, O'Donovan MC, Freedman R. Genetics: In Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (editors). Textbook of Schizophrenia. 1st. Ed. Washington DC and London: Sigma Publishing, 2006, 39-53.
41. Tenhunen, J., Ulmanen, I. Production of rat soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase forms from bifunctional mRNAs, *Biochem. J* 1993; 296(Pt 3), 595–600.
42. Tenhunen, J., Salminen, M., Lundstrom, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R., Ulmanen, I. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters, *Eur J Biochem* 1994; 223: 1049–1059.
43. Weinshilboum RM, Raymond FA. Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet.* 1977;29:125-135.
44. Spielman RS, Weinshilboum RM. Genetics of red cell COMT activity: analysis of thermal stability and family data. *Am J Med Genet.* 1981;10:279-290.
45. Strous RD, Lapidus R, Viglin D, Kotler M, Lachman HM. Analysis of an association between the COMT polymorphism and clinical symptomatology in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2006;393:170-173.
46. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6: 243-50.
47. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cordna AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley G, Scamber P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153:268-270.

48. Goldberg TE, Weinberger DR. Genes and the parsing of cognitive processes. *Cognitive sciences*. 2004;8(7):325-335.
49. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlıklı gönüllüde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) genpolimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12:174-178.
50. Weinshilboum, R.M., Raymond, F.A., Frohnauer, M. Monogenic inheritance of catechol-O-methyltransferase activity in the rat: Biochemical and genetic studies, *Biochem Pharmacol* 1979;28: 1239–1247.
51. Boudikova, B., Szumlanski, C., Maidak, B., Weinshilboum, R. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics, *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:381–389.
52. Papolos DF, Veit S, Faedde GL, Saito T, Volavka J. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;4;346-349. *L Brain Res Mol Brain Res* 2001;94: 193-196.
53. Shifman S, Bronstein M, Stemfeld M, Shalom A.P, Lehman E.L, Weizman A ve ark. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *American journal of human genetics* 2002;71 (6): 1216-1302.
54. Shifman S, Bronstein M, Stemfeld M, Pisante A, Weizman A, Reznik I ve ark. COMT: A common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *American journal of medical genetics*. 2004; 128B(1): 61-64.
55. Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kocila S. Catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000;14: 73-78

56. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11: 105-109.
57. Wu R M, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF and H. D. Chern HD. The COMT L allele modifies the association between MAO-B polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001; 56: 375-382.
58. Tai CH, Wu RM. Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's Disease. Review *Acta Med Okayama* 2002;56: 1-6.
59. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-omethyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943–1961.
60. Bruggeman R, Wiepke Cahn, Lieuwe de Haan, René S. Kahn, Carin J. Meijer, Inez Myin-Germeys, Jim van Os, Durk Wiersma. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia Research* 150 (2013) 303–311
61. Lee FS., Chao MV., 2008. Neurotrophic factors. *Neural Sciences*, 1, 96-102.
62. Honea RA., Cruchaga C., Perea RD., Saykin AJ., Burns JM., Weinberger DR., Goate AM. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's Disease neurodegeneration. *PLoS One*. 2013;Sep 26: e76001.
63. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci*. 2002;5:1177-84.
64. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:29-34.
65. Hanh DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA*. 1991;266:225-230

66. Wetmore C., Cao Y., Pettersson RF., Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualised with anti-peptide antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88: 9843-9847.
67. Bekinschtein P., Cammarota M., Izquierdo I., Medina JH. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist*. 2008; 14: 147-156.
68. Hashimoto K. Brain-derived neurotropic factor as a biomarker for mood disorders:an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:341-57.
69. Deinhardt K., Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014;76:603-609.
70. Cunha C., Brambilla R., Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2010;3: 1-14.
71. Woo NH., Lu B. BDNF in synaptic plasticity and memory. National institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 2009: 135-143.
72. Numakawa T, Yokomaku D, Richard M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Funtional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol. Chem*. 2010 May; 26;1(5):133-143.
73. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressivelike behavior. *Behav Pharmacol*. 2007;18:391–418.
74. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*. 2003;54: 70-75.

75. Sen S., Duman R., Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*. 2008;64: 527-532.
76. Cotman CW., Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*. 2002;25: 295-301.
77. Mai L., Joje RS., Li X. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3 β and mood stabilizing agents. *Journal of Neurochemistry*. 2002;82: 75-83.
78. Angelucci F., Aloe L., Vasquez PJ., Mathe AA. Mapping the differences in the brain of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in animal model of depression. *Neuroreport*. 2000;11: 1369-1373.
79. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ ve ark. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*. 2009;65:760-9.
80. Saiki R.K, Scharf S, Faloona F, Mullis K.B, Horn G.T, Erlich H.A ve ark. Enzymatic amplification of B-globulin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 1985;230:1350-1354.
81. Watson, J. D., Gilman M, Witkowski J, Zoller M. The polymerase chain reaction In: *Recombinant DNA*. Second Edition, 1992:79-98.
82. Innis, M.A, Gelfand D.H. *PCR protocols A guide to methods and applications*. Academic Press, 1990:3-12.
83. Erlich, H A, Gelfand D.H, Sninsky J.J. Recent advances in polymerase chain reaction. *Science*, 1991;252:1643-1650.
84. Gibson UE, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res* 1996;6:995-1001.
85. Bustin SA. Absolute quantification of mRNA using realtime reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Mol Endocrinol* 2000;25:169-93.

86. Savli H, Karadenizli A, Kolayli F, Gündeğ S, Özbek U, Vahaboğlu H. Expression stability of six housekeeping genes: a proposal for resistance gene quantification studies of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time quantitative RT-PCR. *Journal of Medical Microbiology*, 2003;52:403-408.
87. Tuba G. Gen Anlatımının Kantitatif Analizi “Real-Time PCR”. *TürkiyeKlinikleri J Med Sci*. 2007; 27:763-767
88. Chaplin BE, Rasmussen RP, Bernard PS, Wittwer CT. LightCycler™ hybridization probes the most direct way to monitor PCR amplification and mutation detection. *Biochemica* 1999;1:5-8.
89. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction *Mol Aspects Med* 2006;27:95-125.
90. Bozkaya GÖ. Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. *Türkiye klinikleri J Pediatr*, 2009;18(2):147-153.
91. Ekmekçi A., Konaç E., İlke Önen H. Gene polymorphism and genetic susceptibility to cancer, *Marmara Medical Journal*. 2008; 21(3): 282-295
92. Alanko K, Gunst A, Mokros A, Santtila P. Genetic variants associated with male pedophilic sexual interest. *The journal of sexual medicine*. 2016 Mayıs;13(5): 835-842.
93. GR, Lurie SF, Berlin FS. Is there familial transmission of pedophilia?. *The journal of nervous and mental disease* 1984;172: 546-548
94. Colman AM. *Dictionary of psychology*. Oxford: Oxford university press. 2001.
95. Maes M, van West D, De Vos N, Westenberg H, Van Hunsel F, Hendriks D et al. Lower baseline plasma cortisol and prolactin together with increased body temperature and higher mCPP-induced cortisol responses in men with pedophilia. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:37-46.

96. Campbell B, MacKillop J, Modi M, Dang D, Lum JK, Wilson DS. Polymorphism in the dopamine D4 and D2 receptor genes and reproductive and sexual behaviours. *Evolutionary Psychology* 2007;5(5):696-715.
97. Yu M, Tu D, Hong F, Wang J, Liu X, Cai Y ve ark. analysis of the association between catechol-O-methyltransferase Val158Met and male sexual orientation. *Sexual medicine* 2015 Eylül;12(9):1920-1926.
98. Karacetin G, Bayoglu B, Cengiz M, Demir T, Kocabasoglu N, Uysal O ve ark. Serotonin-2a receptor and COMT polymorphism in panic disorder. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2012;36:5-10.
99. Sazci A, Ergul E, Kucukali I, Kilic G, Kaya G, Kara I. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Mol Brain Res* 2004;132:51-6.
100. Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, et al. Lack of association of catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depres Anxiety* 2003;18:41-5.
101. Virit O, Erdal M.E, Savaş H.A, Barlas O, Yumru M, Gokdogan T. ve ark. Catechol-o-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism in bipolar disorder. *Neurology, psychiatry and brain research*. 2011;17(2): 46-50.
102. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006;59:1116-27.
103. Elzinga B, Molendijk M, Voshaar R, Bus B, Prickaerts J, Spinhoven P, Penninx B. The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology* (2011) 214:319–328.

104. Şimsek Ş, Yüksel T., Kaplan İ, Uysal C, Alaca R. Examining the levels of BDNF and cortisol in children and adolescent victims of sexual abuse-a preliminary study. *Comprehensive Psychiatry*, 2015 Ağustos;61: 23-27.
105. Şimsek Ş, Yüksel T., Kaplan İ, Uysal C, Aktaş H. BDNF and cortisol levels in children with or without post-traumatic stress disorder after sustaining sexual abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 2015;56: 45-51.



EKLER



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/02 - 135388
Konu:

İstanbul .../.../...

06 Mayıs 2015

İ.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Müdürlüğüne

İlg: 20.04.2015 tarih, 86669574-302.14.06-118505 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Müjgan CENGİZ'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Esmâ CEZAYİRLİ'nin yürüttüğü Prof.Dr.Neşe KOCABAŞOĞLU, Yard.Doç.Dr.Hızır ASLIYÜKSEK ve Dr.Burcu BAYOĞLU'nun yardımcılıklarında "Cinsel Suç İşlemiş Kişilerde COMT (val158met) ve BDNF (val166met) Genlerinin İncelenmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 05 Mayıs 2015 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esma	Soyadı	ÖDEVLİ
Doğ.Yeri	Zeytinburnu	Doğ.Tar.	02.08.1987
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	40540567540
Email	e-cezayirli@hotmail.com	Tel	0 507 837 83 61

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İ.Ü. Adli Tıp Enstitüsü	
Lisans	Anadolu Üniversitesi-Fen Fakültesi-Biyoloji	2011
Lisans	İ.Ü. İşletme Fakültesi-İşletme	Devam ediyor
Önlisans	Anadolu Üniversitesi-AÖF-Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2012

İş Deneyimi

Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Istanbul 1 nolu Halk Sağlığı Laboratuvarı- Biyolog	2014-2016
Artvin Halk Sağlığı Laboratuvarı- Biyolog	2016-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Orta	Orta	57,85	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Sertifikalar

Sertifika	Veren Kurum
TS EN ISO/IEC 17025 Temel Eğitimi	Türk Standartları Enstitüsü
Ölçme ve Kalibrasyon Eğitimi	İntersistem Teknik Eğitim Hizmetleri
OHSAS 18001:2007 İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi Temel Eğitimi	Kiwa Meyer Belgelendirme Hizmetleri