

Araştırma / Original article

Cinsel istismar olgularında monoamin oksidaz A enziminin gen polimorfizmi ve davranım bozukluğu gelişmesi ile arasındaki ilişkinin incelenmesi*

Börte GÜRBÜZ ÖZGÜR,¹ Hatice AKSU,² Murat KARA³

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı cinsel istismar mağduru olan olgularda davranım bozukluğu (DB) geliştiren ve geliştirmeyen gruplar arasında monoamin oksidaz A (MAO-A) gen polimorfizmi açısından ilişki olup olmadığını incelemektir. **Yöntem:** Çalışma kapsamında olgu grubu çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran cinsel istismar mağduru 13-18 yaş aralığındaki kız olgulardan oluşturuldu (s=52). Psikiyatrik tanımlar DSM-IV tanı ölçütlerine göre Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli kullanılarak çocuk psikiyatristi tarafından yapıldı. Katılımcılardan kan örnekleri alınarak MAO-A gen polimorfizminin belirlenmesi amacıyla Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) (rs1799835, rs1137070 ve rs2072743) incelendi. **Sonuçlar:** Katılımcıların DB geliştiren ve geliştirmeyen gruplarının rs1137070, rs2072743 ve rs1799835 TNP'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca tüm örneklemede DB olan (s=10) ve olmayan olguların (s=42) TNP'lerinin allel, genotip frekansları ve belirlenen üç haplotipleri arasında fark olmadığı belirlendi. **Tartışma:** Cinsel istismar mağduru olgular içinde DB olan ve olmayan gruplar arasında MAO-A gen polimorfizminin DB geliştirmedeki rolü arasında fark saptanmadı. DB gelişiminde tek bir gendeki değişiklikten çok, çok sayıda faktörün etkisinin yer aldığı bilinmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(6):536-542)

Anahtar sözcükler: Cinsel istismar, davranım bozukluğu, monoamin oksidaz, genetik polimorfizm

To investigate the relationship between monoamine oxidase A enzyme gene polymorphism and the development of conduct disorder in sexually abused cases

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to investigate whether there is a relationship between monoamine oxidase A (MAO-A) gene polymorphisms in sexually abused cases with or without conduct disorder (CD). **Methods:** Cases were recruited from sexually abused girls (n=52) aged between 13 and 18 who admitted to child psychiatry outpatient clinic. Psychiatric diagnoses were performed by using Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version according to DSM-IV by child psychiatrist. Blood samples were taken from participants and single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs1799835, rs1137070 and rs2072743) were analyzed to detect MAO-A gene polymorphism at Department of Medical Genetics. **Results:** There was no statistically significant difference between groups with or without CD in terms of rs1799835, rs1137070 and rs2072743

* 26. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde (13-16 Nisan 2016) sunulmuştur.

¹ Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Balıkesir

² Yrd. Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Aydın

³ Yrd. Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, Muğla

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Börte GÜRBÜZ ÖZGÜR, Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yıldız, Soma Cd., 10020 Altıeylül/Balıkesir

E-mail: drborte@hotmail.com

Geliş tarihi: 19.03.2017, **Kabul tarihi:** 06.07.2017, **doi:** 10.5455/apd.261711

Anatolian Journal of Psychiatry 2017; 18(6):536-542

SNPs. Besides, no difference was detected between alleles, genotype frequencies of SNPs and three determined haplotypes in groups with (n=10) or without (n=42) CD in the whole sample. **Conclusion:** MAO-A gene polymorphism role in the development of CD did not differ between the groups with or without CD in sexually abused cases. It is known that there are a number of factors that play a role of development of CD rather than a diversification of a single gene. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(6):536-542)

Keywords: sexual abuse, conduct disorder, monoamine oxidase, genetic polymorphism

GİRİŞ

Davranım bozukluğu (DB), başkalarının temel haklarının ve yaşa uygun toplumsal norm ve kurallarının sürekli ve yineleyici bir biçimde saldırıya uğratılmasıdır. DB'nin belirtileri fiziksel saldırganlık, mala zarar verme, yalancılık veya hırsızlık ve yaşa uygun kuralların ciddi biçimde ihlalidir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)-IV-TR tanı ölçütleri içinde DB dört alt kategoride toplanmıştır.¹ DB'nin nokta yaygınlığının erkek ergenlerde %6-16, kız ergenlerde %2-9 arasında değiştiği bildirilmiştir.² DB'nin yaş gruplarına göre yaygınlığının araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada kızlarda 9-11 yaş aralığında %0.5, 12-14 yaş aralığında %3 ve 15-17 yaş aralığında %4 oranında görüldüğü saptanmıştır.³ Bu hastalığın ortaya çıkışında kalıtsal yatkınlığın çeşitli çevresel etkenlerle etkileşiminin önemli olduğu düşünülmektedir.⁴ Vücuttaki dopamin, serotonin ve noradrenalinin düzeylerindeki değişikliğin ve bu nörotransmitterler ile ilgili gen polimorfizmlerinin davranım bozukluğunun patofizyolojisinde rol aldığını öne süren çalışmalar vardır.⁵⁻⁷ Bu maddelerin vücuttaki düzeylerini düzenleyen enzimlerden biri olan monoamin oksidaz A (MAO-A) geni norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi düzenleyici maddelerin yıkılmasından sorumludur.⁸ MAO, merkezi sinir sistemindeki monoamin nörotransmitterlerin düzeyini ayarlayan bir enzimdir. Bu enzim, kısmen genetik olarak düzenlenmektedir. İnsan MAO enzimleri A ve B olarak genlerde kodlanmaktadır ve X kromozomunun kısa kolunda, Xp11.23 ve Xp11.4 bantları arasında yer almaktadır.⁹

MAO-A enzimini düzenleyen genin kalıtımı ile DB ve çevresel etkenleri inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Düşük MAO-A aktivitesinin antisosyal davranış ve agresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca MAO-A gen polimorfizminin erken yaşam dönemi stresli yaşam olaylarından sonra ortaya çıkan mental bozukluklar ile arasında ilişki olduğuna yönelik çalışma yapılmıştır.¹¹ Fergusson ve arkadaşları¹² çocukluk çağında cinsel istismar öyküsü olanlara olmayanlara göre daha fazla DB tanısı konduğunu saptamışlardır. Literatürde çocukluk çağında cinsel istismara uğramanın ileri dönemde DB geliştirme ile iliş-

kisini araştıran birçok çalışma vardır. Yakın dönemde bu konu üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, çocukluk çağında cinsel istismara uğramanın sonraki yıllarda DB geliştirme için yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir.¹³⁻¹⁵ MAO-A ve agresyon arasındaki ilişkinin de olumsuz duygusal deneyimlere karşı artmış duyarlılığa bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁶ Benzer şekilde psikososyal risk etkenleri temelinde MAO-A'nın uzun alleleline sahip 16-19 yaşları arasındaki kız ergenlerde artmış suç ile ilişkili davranışların belirlendiği, ancak bu durumun sosyal riske sahip olmayan grupta ilişkisiz olduğu saptanmıştır.¹⁷ Bu veriler ışığında genetik polimorfizmin tek başına davranım bozukluğu veya antisosyal davranışlar için neden olmaktan çok, hazırlayıcı etkenler karşısında duyarlılığı artırıcı bir etken olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmada cinsel istismara uğrayan kız ergen hastalarda DB olan ve olmayan grupların MAO-A gen polimorfizminin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Türk kız popülasyonunda MAO-A gen polimorfizmi ile DB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz.

YÖNTEM

Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yürütüldü. Çalışmaya katılacak olgular ve anne-babaları yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve kabul edenlerden yazılı onam alındı.

Katılımcıların seçilmesi ve prosedür

Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında cinsel istismara uğrama sonrası ruh sağlığının değerlendirilmesi açısından adli olarak yönlendirilen veya polikliniğe kendi isteği ile başvuran 13-18 yaşları arasındaki kız olgular başvuru sırasına göre çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan toplam 69 kız olgu başvurusu oldu. Olgulardan 17'si çalışmaya katılmak istemediği için çalışmaya alınmadı. Çalışma 52 olgu ile tamamlandı. Olguların psikiyatrik tanıları çocuk **Anadolu Psikiyatri Derg** 2017; 18(6):536-542

psikiyatrisi uzmanı tarafından, Gökler ve arkadaşlarının Türkçe geçerlilik çalışması yapılmış, DSM-IV tanı ölçütleri göz önünde bulundurularak geliştirilmiş yarı yapılandırılmış görüşme olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak kondu.^{18,19} Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WISC-R) sonucuna göre zeka katsayı değeri 70'in altında olan olgular çalışmaya alınmadı.

MAO-A tek nükleotid polimorfizmlerinin genotipleme

Katılımcılardan EDTA'lı (etilen diamintetra asetik asit) tüplere 2 cc kan alındı. Kanlar, kan alınma işlemleri bittikten sonra DNA saflaştırması yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Alınan kanlardan, DNA izolasyon protokolleri kullanılarak (Pure Link® Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen, Carlsbad, CA 92008 USA) DNA'lar izole edildi ve hedef DNA tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) rs1799835, rs1137070 ve rs2072743 Taq Man problemleri kullanılarak ABI Prism Step One Plus Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalışıldı.

Her PCR reaksiyon miksi için: Taq Man Genotyping Master Miks: 5 µl, Taq Man genotyping assay (40X): 0,25 µl, DNase-free, RNase-free su: 2,75 µl'den oluşan toplam 8 µl miks hazırlandı. Plate, Step One Plus Real Time cihazında, programa göre 40 döngü olacak şekilde PCR programı: 60°C'de 30 sn, 95°C'de 10 dk, 95°C'de 15 sn, 60°C'de 1 dk, 60°C'de 30 sn olarak çalıştırıldı. Cihazın yazılım sistemi kullanılarak alel 1 ve alel 2 ayırımına göre homozigot mutant, heterozigot ve homozigot wild tip (normal) genotipler belirlendi.

İstatistiksel analiz

Veriler Windows için SPSS 17.0 istatistik programı ile analiz edildi (Chicago, IL, USA). Tanımlayıcı veriler sayı (s) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Genetik dağılımın Hardy-Weinberg dengesine uyumu χ^2 goodness-of-fit testi ile analiz edildi. Genotip ve alel sıklıklarının hesaplanmasında SHEsis yazılım programı kullanıldı.²⁰ DB olan ve olmayan olguların haplotip analizlerinin karşılaştırılmasında ve TNP'ler arasında bağlantı dengesizliğini (LD) ölçen Lewontin's D' hesaplamasında da SHEsis programı kullanıldı. Sıklığı <0.03'ün altında olan haplotip sonuçları analiz dışı bırakıldı. Davranım bozukluğu ile ilişkili her bir haplotip için aynı program kullanılarak göreceli olasılıklar oranı (OR) ve %95'lik güven aralığı (CI) hesaplandı. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya bir yıl içinde cinsel istismar nedeni ile polikliniğimize başvuran ve alınma ölçütlerini karşılayan 52 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 13.75±2.98 yıl idi. Cinsel istismar grubunun %19.2'sinde (10/52) DB saptandı. DB olan cinsel istismar mağduru olgularının dördünde madde kötüye kullanımı öyküsü vardı ve DB olmayan cinsel istismar mağduru olgular (s=42) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). DB gelişen olguların yarısında (s=5) eski cinsel istismar öyküsü vardı ve DB geliştirmeyen cinsel istismar grubundaki eski istismar öyküsü olan olgular (s=3) ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 1. Davranım bozukluğu olup olmamasının MAO-A gen polimorfizmi sonuçları ile karşılaştırılması

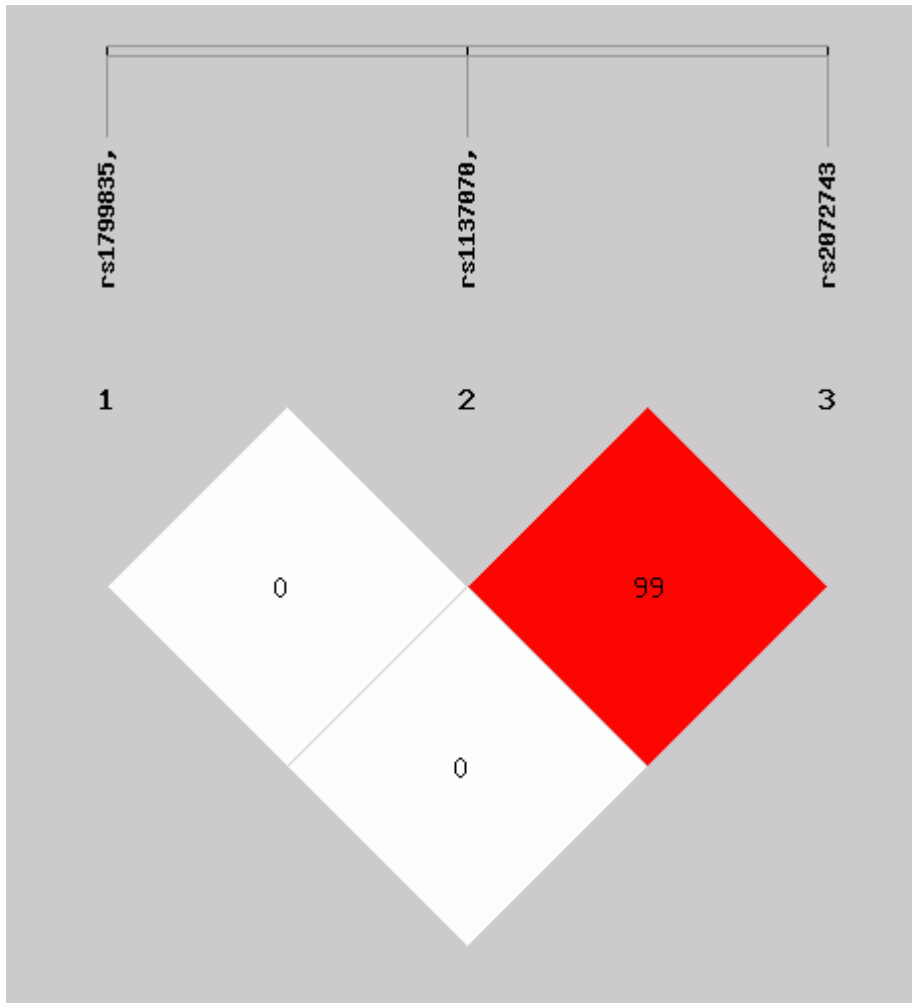
TNP		Davranım Bozukluğu				p*
		Var (s=10)		Yok (s=42)		
		Sayı	%	Sayı	%	
rs2072743	Heterozigot	4	40.0	26	61.9	0.44
	Homozigot wild	2	20.0	6	14.3	
	Homozigot mutant	4	40.0	10	23.8	
rs1137070	Heterozigot	4	40.0	24	57.1	0.62
	Homozigot wild	5	50.0	15	35.7	
	Homozigot mutant	1	10.0	3	7.1	

* Pearson ki-kare testi

Tablo 2. DB olan ve olmayan olguların MAO-A gen TNP'lerinin allel ve genotip sıklıkları

TNP		Davranım bozukluğu		χ^2	Fisher's p değeri	OR (%95 GA)
		Var (s=10)	Yok (s=42)			
rs2072743	Genotip (sıklık) T/T	10 (1.00)	42 (1.00)	-	-	-
	Allel (sıklık) T	20 (1.00)	84 (1.00)			
rs1137070	Genotip (sıklık) C/C	4 (0.40)	14 (0.33)	0.31	0.51	0.92 (0.34-2.50)
	C/T	4 (0.40)	24 (0.57)			
	T/T	2 (0.20)	4 (0.09)			
	Allel (sıklık) C	12 (0.60)	52 (0.61)			
	T	8 (0.40)	32 (0.38)	0.02	0.87	
rs2072743	Genotip (sıklık) A/A	2 (0.20)	6 (0.14)	1.62	0.44	0.80 (0.29-2.17)
	A/G	4 (0.40)	26 (0.61)			
	G/G	4 (0.40)	10 (0.23)			
	Allel (sıklık) A	8 (0.40)	38 (0.45)	0.17	0.67	
	G	12 (0.60)	46 (0.54)			

TNP: Tek nükleotid polimorfizmi; OR: Göreli olasılıklar oranı; GAI: Güven aralığı



Şekil 1. MAO-A geninin her üç TNP için bağlantı dengesizliği testi (D'). Koyu alan yüksek ilişkiyi göstermektedir (D'=0.96).

Tablo 3. DB olan ve olmayan grupların her üç TNP için haplotip sıklıkları

Haplotipler	Davranım bozukluğu		χ^2	Fisher's p değeri	OR (%95 GA)
	Var (s=10)	Yok (s=42)			
T C A	0.0 (0.00)	6.0 (0.07)	1.51	0.21	-
T C G	12.0 (0.60)	46.0 (0.54)	0.18	0.67	1.23 (0.45-3.34)
T T A	8.0 (0.40)	32.0 (0.38)	0.02	0.87	1.08 (0.40-2.93)

Sıklığı<0.03 olanlar analizden çıkarıldı. Hap-analizi için seçilen lokuslar= rs1799835, rs1137070, rs2072743. Serbestlik derecesi 2 iken global χ^2 1.52'dir. Fisher's p değeri ise 0.46'dir. OR: Göreli olasılıklar oranı; GA: Güven aralığı

fark olduğu bulundu ($\chi^2_F=0.004$, $p<0.01$).

Olgular DB var/yok olarak gruplandırılarak yapılan tek nükleotid polimorfizmlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. Ayrıca SHEsis programı ile hesaplanan TNP'lerinin grup içi genotip ve alel sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 2'de verildi. Bu sonuçlara göre gruplar arasında rs1799835, rs1137070 ve rs2072743 gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi. MAO-A geninin her üç TNP'sinin bağlantı dengesizliği sonuçları Şekil 1'de verildi. Bu sonuçlara göre rs1137070 ve rs2072743 arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu saptandı ($D'=0.99$). Tüm örneklem içinde DB olan ve olmayan olgular SHEsis programı sonucunda ortaya çıkan üç haplotip (TCA, TCG, TTA) sıklığına göre karşılaştırıldı (Tablo 3). Haplotiplerin hiçbirisinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada MAO-A geni ile ilişkili incelenen rs1799835, rs1137070 ve rs2072743 tek nükleotid polimorfizmlerinde cinsel istismara uğrayan kız ergenlerde davranım bozukluğu tanısı olan ve olmayanlar arasında araştırılan TNP'lerin sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Bunun yanı sıra cinsel istismara uğrayan olguların %19.2'sinde DB olduğu belirlendi ve bu bulgu kliniğimizde daha önce adli olguların değerlendirildiği tanımlayıcı çalışmamızdaki cinsel istismar mağduru kız olgularda saptanan DB tanısı oranları ile benzerdi (%17.7).²¹

İntihar girişiminde bulunan erkeklerde yapılan bir çalışmada MAO-A ile ilişkili olan rs909525, rs6323 ve rs2064070 TNP'leri ile öfke ile ilgili özellikler arasında ilişki bulunurken; kadınlarda rs6323 ile öfke arasında ilişki bulunmuştur.²² Başka bir çalışmada MAO-A geninin rs1799835 de içeren 10 adet tek nükleotid polimorfizminden

elde edilen haplotip sonuçları ile Buss ve Perry Agresyon Ölçeği karşılaştırılmış ve sadece agresyon alt ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır.²³ Antisosyal davranışların, MAOA'nın çalışma için seçilen TNP'lerinde düşük sıklık alleleline sahip şiddete uğramış erkeklerin yüksek sıklık alleleline sahip olanlara göre daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır.²⁴ MAO-A geninin başka psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) MAO-A geninin rolünün araştırıldığı bir çalışmada ise, MAO-A polimorfizmlerinin DEHB-hiperaktif/impulsif alt tipi ve sınırda kişilik bozukluğu geliştirme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁵ Erkeklerde kısa MAO-A-VNTR polimorfizminin yıkıcı davranışlar ve DEHB'nin kendisinden çok eşlik eden DB ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar vardır.^{26, 27} Bir çalışmada MAO-A-uVNTR polimorfizminin erken çocukluk çağı cinsel istismar öyküsü olan erişkin erkeklerde düşük dürtüsellik ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.¹¹ Caspi ve arkadaşları²⁸ kötü muameleye maruz kalan aynı yüksek MAO-A genotipine sahip erkeklerde erişkinlikte daha az antisosyal davranışlar ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda DB gelişen ve gelişmeyen cinsel istismar olguları arasında MAO-A gen polimorfizmleri arasında fark saptanmadı. Diğer yandan literatürde bizim sonuçlarımıza benzer sonuçları bildiren çalışmalar da vardır. Young ve arkadaşları²⁹ çalışmalarında erken çocukluk dönemindeki kötü muamelenin daha sonra DB geliştirme ile ilişkili olduğunu, fakat MAO-A polimorfizmi ile ilişkisinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. MAO-A geni, çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları ve antisosyal davranışlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları kapsayan bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre, düşük MAO-A genotip aktivitesine sahip erkeklerde olumsuz yaşam olaylarının antisosyal sonuçları öngördüğü; bunun yanı sıra kadınlarda yüksek MAO-A genotip aktivitesine sahip olan-

lardan sadece kötü muameleye uğrayanlarda antisosyal davranışları öngördüğü bulunmuştur.³⁰

Bu çalışmada yer alan yineleyen eski cinsel istismar öyküsü olan cinsel istismar olgularında DB gelişmesinin tek cinsel istismar öyküsü olan olgulardan daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Literatürde bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak DB gelişiminde çocukluk çağı cinsel istismar öyküsünün olmasının ve özellikle yineleyen cinsel istismarların bulunmasının istatistiksel olarak anlamlı ve doğrudan bir etkisi olduğu bildirilmektedir.¹³

DB olan cinsel istismar mağduru olgularının dördünde madde kötüye kullanımı öyküsü vardı ve DB olmayanlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu konuda yapılmış bir çalışmada Nilsson ve arkadaşları³¹ istismar ve MAO-A etkileşiminin ergenlerde alkol kullanımı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızdaki örneklem sayısının az olmasından dolayı madde kötüye kullanımının MAO-A gen polimorfizminin yordayıp yordamadığını değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Bu çalışmanın birtakım sınırlılıkları vardır. İlki DB olgularının örneklem sayısının az olmasıdır. Bu

nedenle elde edilen sonuçların genellenebilirliği düşüktür. Bir diğeri MAO-A ile ilişkili çok sayıda TNP olmasına rağmen, bu çalışma kapsamında sadece üç TNP'ye bakılabilmektedir. Ayrıca çalışmadaki olguların yaşamış olduğu erken yaşam dönemindeki kötü muamelenin şiddeti, süresi ve çevresel etkileşimin farklı olması çalışma için benzer özelliklere sahip homojen grupların oluşturulmasını engellemektedir. Bu çalışmada alınan olgu örnekleme kesitsel bir boyut sunmakta olmasından dolayı cinsel istismar mağduru olan olguların ileri yaşam dönemlerinde DB veya antisosyal davranış ile ilişkili durumların belirtilerinin ortaya çıkması olasıdır. Cinsel istismara uğrayan olguların DB'nin yanı sıra ek psikiyatrik bozukluklarının olması ve saf DB saptanmaması çalışmadaki karıştırıcı etkenlerin etkisini artırmaktadır. DB'nin gelişiminde tek bir gendeki değişiklikten çok, çok sayıda etkenin etkisinin olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada cinsel istismara uğrayan kız ergenlerde DB geliştiren ve geliştirmeyen gruplar arasında MAO-A gen polimorfizmleri farklı bulunmamıştır. Daha büyük örneklem hacminde DB olan kız cinsel istismar olgularında benzer çalışmaların yapılmasına gerek olduğunu öngörmekteyiz.

Yazarların katkıları: B.G.Ö.: Konuyu bulma, planlama, literatür tarama, veri toplama ve/veya işleme, istatistik, yorum, makaleyi yazma; H.A.: Konuyu bulma, planlama, veri toplama ve/veya işleme, makaleyi yazma, eleştirel inceleme; M.K.: Planlama, veri toplama ve/veya işleme, istatistik, yorum, eleştirel inceleme.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
2. Mandel HP. *Conduct disorder and underachievement: risk factors, assessment, treatment, and prevention*. New York: Wiley, 1997.
3. Lahey BB, Schwab-Stone M, Goodman SH, Waldman ID, Canino G, Rathouz PJ, et al. Age and gender differences in oppositional behavior and conduct problems: a cross-sectional household study of middle childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 2000; 109:488-503.
4. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. *Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1468-1484.
5. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57:178-196.
6. Unis AS, Cook EH, Vincent JG, Gjerde DK, Perry BD, Mason C, et al. Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42:553-559.
7. Sakai JT, Young SE, Stallings MC, Timberlake D, Smolen A, Stetler GL, et al. Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B:825-832.
8. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:226-261.
9. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103:273-279.
10. Brunner HG. MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association. *Ciba Found Symp* 1996; 194:155-164; discussion 164-157.

11. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1498-1505.
12. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: II. Psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1365-1374.
13. Maniglio R. Significance, nature, and direction of the association between child sexual abuse and conduct disorder: a systematic review. *Trauma Violence Abuse* 2015; 16:241-257.
14. Zhang Y, Ming QS, Yi JY, Wang X, Chai QL, Yao SQ. Gene-gene-environment interactions of serotonin transporter, Monoamine Oxidase A and childhood maltreatment predict aggressive behavior in Chinese adolescents. *Front Behav Neurosci* 2017; 11:17.
15. Zhang Y, Ming Q, Wang X, Yao S. The interactive effect of the MAOA-VNTR genotype and childhood abuse on aggressive behaviors in Chinese male adolescents. *Psychiatr Genet* 2016; 26:117-123.
16. Eisenberger NI, Way BM, Taylor SE, Welch WT, Lieberman MD. Understanding genetic risk for aggression: clues from the brain's response to social exclusion. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1100-1108.
17. Sjoberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindstrom L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:159-164.
18. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür E, Akdemir D, Taner Y. Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2004; 11:109-116.
19. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988.
20. Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res* 2005; 15:97-98.
21. Aksu H, Karakoc Demirkaya S, Gurbuz Ozgur B, Gun B. Evaluation of child and adolescent forensic cases within one year in Aydın city, in Turkey. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2013; 14:369-377.
22. Antypa N, Giegling I, Calati R, Schneider B, Hartmann AM, Friedl M, et al. MAOA and MAOB polymorphisms and anger-related traits in suicidal participants and controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263:393-403.
23. Shah SS, Mohyuddin A, Colonna V, Mehdi SQ, Ayub Q. Monoamine Oxidase A gene polymorphisms and self reported aggressive behaviour in a Pakistani ethnic group. *J Pak Med Assoc* 2015; 65:818-824.
24. Ouellet-Morin I, Cote SM, Vitaro F, Hebert M, Carbonneau R, Lacourse E, et al. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on antisocial outcomes. *Br J Psychiatry* 2016; 208:42-48.
25. Liu L, Guan LL, Chen Y, Ji N, Li HM, Li ZH, et al. Association analyses of MAOA in Chinese Han subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder: family-based association test, case-control study, and quantitative traits of impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B:737-748.
26. Malmberg K, Wargelius HL, Lichtenstein P, Orelund L, Larsson JO. ADHD and disruptive behavior scores - associations with MAO-A and 5-HTT genes and with platelet MAO-B activity in adolescents. *BMC Psychiatry* 2008; 8:28.
27. Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CF, Norton N, et al. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116B:84-89.
28. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851-854.
29. Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, et al. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1019-1025.
30. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2014; 75:9-17.
31. Nilsson KW, Wargelius HL, Sjoberg RL, Leppert J, Orelund L. The MAO-A gene, platelet MAO-B activity and psychosocial environment in adolescent female alcohol-related problem behaviour. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93:51-62.