



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OTİZMLİ ÇOCUKLARDA KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ
(COMT) GENİ VAL(108/158)MET POLİMORFİZMİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Sezgin KAPICI

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN

İSTANBUL-2016

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OTİZMLİ ÇOCUKLARDA KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ
(COMT) GENİ VAL(108/158)MET POLİMORFİZMİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Sezgin KAPICI

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN

İSTANBUL-2016

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

GENEL BİLGİLER

Öğrenci No	: 144301001
Öğrenci Adı Soyadı	: Sezgin KAPICI
Anabilim Dalı	: Moleküler Biyoloji
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Muhsin KONUK
Tezin Başlığı	: Otizmlı Çocuklarda Katokol-O-Metiltransferaz (COMT) Geni Val(108/158) Met Polimorfizminin Retrospektif Olarak İncelemesi

TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

Toplantı Tarihi	: 07.10.2016	Saat	: 11:00
Öğrenci Savunmaya	: <input checked="" type="radio"/> GELDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca tez bilimsel olarak incelenmiş, adayın tez çalışmasını sunmasının ardından, adaya tez çalışması ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,			
<input checked="" type="radio"/> OY BİRLİĞİ <input type="radio"/> OY ÇOKLUĞU			
<input checked="" type="radio"/> Yapılan savunma sınavında adayın başarılı bulunması sonucunda tez KABUL edilmiştir.			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavı sonucunda tezin DÜZELTİLMESİ için ay EK SÜRE verilmesinin Enstitü Müdürlüğüne önerilmesi kararı alınmıştır. (en fazla 3 ay)			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavının sonucunda tezin REDDEDİLMESİ kararı alınmıştır.			
Savunmada Tezin Başlığı	: <input checked="" type="radio"/> Değişmedi. <input type="radio"/> Değişti.		
Tezin Yeni Başlığı	:		
Öğrenci Savunmaya	: <input type="radio"/> GELMEDİ		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca yukarıda belirtilen tarih ve saatte Tez Savunma Jürisi toplanmış ancak ilgili öğrenci savunma sınavına gelmemiştir. Adayın tez çalışmasını Jüri önünde sunmadığı için yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı ile almıştır.			
<input type="radio"/> OY BİRLİĞİ ile REDDEDİLMİŞTİR.			

Tez Sınavı Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Danışman Üye	Prof.Dr. Muhsin KONUK	
Üye	Doç.Dr. Korkut ULUCAN	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Mesut KARAHAN	

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu, yaşamın ilk üç yılı içinde ortaya çıkan, sosyal ilişkilerde ve iletişimde problemler, tekrarlayıcı davranış ve kısıtlı ilgi alanlarıyla karakterize olup, yaşam boyu devam eden karmaşık gelişimsel bir bozukluktur. Özellikle son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda aday genlerde meydana gelen mutasyonlar, kalıtsal gen kopya sayıları(CNVs) ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)'nin otizm etiyojisinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada katekolamin biyokimyası ve farmakolojisinde önemli rol oynayan Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geninin Val(108/158)Met (rs4680) polimorfizmi otizm tanısı almış çocuklarda incelendi ve COMT geninin Val(108/158)Met allelinden kaynaklanan enzim aktivitesi azalmasının otizmle ilişkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamızdaki periferik kan örnekleri 30 otizmlili hasta grubu ve 30 sağlıklı kontrol grubundan toplanmıştır. Bu kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. İlgili gen bölgesi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile çoğaltılıp, *COMT* Val (108/158) Met varyantı restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile belirlenmiştir. COMT geni için A (Met,yüksek aktiviteli) ve G (Val,düşük aktiviteli) allellerinin oluşturduğu AA,AG ve GG olmak üzere üçgenotip tanımlanmıştır.

Sonuçlarımıza göre AA, AG, GG frekanslar otizmlili olgularda sırasıyla; 25 (%83), 1 (%3), 4 (%14) ve kontrol grubunda 13 (%43), 11 (%37), 6 (%20) şeklinde saptanmıştır. Allelik olarak değerlendirildiğinde ise; G allel frekansı otizmlili olgularda 51 (%85) ve kontrol grubunda 37 (%62), A allel frekansı otizmlili olgularda 9 (%15) ve kontrol grubunda 23 (%38) olarak saptanmıştır. Hasta- kontrol grupları arasında genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Ki-kare testi kullanılarak hesaplanan kontenjans katsayısı ile anlamlı bir fark bulunmuştur($c=0,001908565$). Ancak çalışmaya alınan hastaların sayısının yetersiz olması ve homojen olmaması nedeniyle daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, COMT, genetik, polimorfizm

ABSTRACT

Autism, occurring within the first three years of life and lifelong continuing social interaction, problems with verbal and nonverbal communication, and restricted interests and repetitive behavior manifested by is a complex developmental disorder. Especially recent studies mutations and that gene copy numbers (CNVs) have significant effect on single nucleotide polymorphism (SNPs) in the etiology of Autism.

In this study, catecholamine and play a role in the metabolism of drugs containing catecholamine that the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene in Val (108/158) Met (rs4680) polymorphism was investigated in children with a diagnosis of autism and COMT gene Val (108/158) is associated with autism enzyme activity decreased due to the Met allele determining whether it was aimed.

In our study, peripheral blood samples were collected from the 30 children with Autism and 30 healthy children. DNA was extracted from these samples. We determine the *COMT* Val(108/158)Met variant by the restriction fragment length polymorphism (RFLP) method, while *COMT* fourth exon by the polymerase chain reaction (PCR) method. According to our results the frequencies of *COMT* AA, AG, GG genotypes were 25 (%83), 1 (%3), 4 (%14) in the autistic children and 13 (%43), 11 (%37), 6 (%20) in the controls, respectively. When we consider the alleles, G allele was counted as 51(85%) and 37 (62%) in autistic and control groups respectively. The respective numbers of the A allele was as 9(15%) and 23 (38%) in autistic and control groups. The present study found statistically significant difference between autistic case and control's both genotypes and alleles ($p=0,001908565$).

Keywords: Autism, COMT, genetics, polymorphism,

TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisansım boyunca bilime ve bilim insanına verdiği öneme şahit olduğum ve Üsküdar Üniversitesi laboratuvarlarında kazandığım bilgi, birikim ve tecrübeleri borçlu olduğum Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a;

Gerek ders gerekse tez dönemimde değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım Rektör yardımcımız ve Enstitü müdürümüz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhsin KONUK'a;

Kendileriyle çalışma fırsatı vererek beni onurlandıran; bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösteren, saygıdeğer danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN'a;

Bu tezin planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmasından bağımsız olarak kendisiyle çalışma fırsatı vererek beni onurlandıran gerek bilim gerek hayat anlayışında büyük etkileri olan değerli hocam Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a;

Yüksek lisansımın ders ve tez döneminde üzerimde emekleri olan değerli hocalarım Doç. Dr. Tunç ÇATAL ve Yrd. Doç. Dr. Emel KAŞIKÇI'ya; Tezimin istatistiksel işlemleri konusunda beni yönlendiren pozitif enerjisini hep hissettiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL'e;

Dostlukları ve destekleri için değerli çalışma arkadaşlarım Öznur YILMAZ, Canan SERCAN, Hamza KULAKSIZ'a ve MDBF Ar.Gör.'leri Ecem KAPLAN ÇOBAN, Özge ÜNLÜ ve Seda KUŞOĞLU'na;

Olgü grubunun oluşturulmasında verdiği bilimsel katkıdan ve değerli bilgilerden dolayı Doç. Dr. Hasan ÖNAL hocam'a ve çalışmamıza katılarak, bu araştırmanın gerçekleşmesini sağlayan olgü grubu ebeveynlerine;

Ayrıca, her adımında yanımda olan, hayallerimi devam ettirmem için desteklerini usanmadan gösteren, her zaman yüzümdeki gülümseme sebebi olan sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sezgin KAPICI

EK 2. BEYAN FORMU

Bu çalışmamın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

SezginKAPICI

Tarih

İmza

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Otizmlİ Bireylerde karşılaşılan SNP's ile ilişkili olan enzimler

Tablo 2: COMT Geni PZR protokolü için kullanılan primerler

Tablo 3: COMT Geni PZR Protokolü

**Tablo 4: COMT Geni Val (108/158) Met Bölgesinin (rs4680) RFLP Analizi
Protokolü**

**Tablo 5: Analiz edilen COMT Polimorfizmlerinin hasta – kontrol gruplarında
dağılımı**

**Tablo 6: Analiz edilen COMT Polimorfizmlerinin hasta gruplarında cinsiyete göre
dağılımı**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: COMT geninin genomik lokasyonu

Şekil 2: COMT genindeki primerin tanıma bölgesi ve *NlaIII* enziminin kesim bölgesinin (CATG) şematik gösterimi

Şekil 3: COMT gen bölgesinde hasta grubundaki PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü

Şekil 4: Hasta grubu örneklerinde *COMT* Val(108/158)Met polimorfizminin %3'lük jel görüntüsü



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: Adenin

AS: Asperger sendromu

ASP: Otizm spektrum oranı

BDNF: Beyin-türevli nörotrofik faktör

C: Sitozin

CNVs: Gen kopya sayıları

COMT: Katekolamin-O-Metiltransferaz

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

DSM: Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı

EEG: Elektroensefalografi

EtBr: Etidyum Bromid

FXS: Frajil X sendromu

G: Guanin

Hinf: *Hemofilus influenza*

ICD: Hastalıkların uluslar arası sınıflaması

MAO: Monoamin oksidaz

PDD-NOS: Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk

RFLP: Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi

RTT: Rett sendromu

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RTT: Rett sendromu

TS: Timoty sendromu

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniği

SNPs: Tek nükleotid polimorfizmleri

T: Timin

WES: Tüm ekzom dizileme

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

μ l: Mikrolitre



İÇİNDEKİLER

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI	
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
EK 2. BEYAN FORMU	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Sınıflandırılması.....	5
2.2.1. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri	6
2.2.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Otistik Bozukluk Tanı Ölçütleri	7
2.2.3. Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluk Ağırlık Düzeyleri.....	8
2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Epidemiyolojisi	10
2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi	11
2.5. Otizm Spektrum Bozukluğuna Çevresel Faktörlerin Etkisi.....	12
2.6. Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Grupları	13
2.7. Otizm Spektrum Bozukluğuna Genetik Bakış	14
2.8. Katekol-O-Metiltransferaz(COMT) Geni	16
2.9. Katekol-O-Metiltransferaz(COMT) Geni Varyasyonları	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Gereçler	18
3.1.1. Kullanılan Aletler	18
3.1.2. Kimyasal Maddeler	19
3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler	20
3.1.4. Kullanılan Primerler	20
3.1.5. Kimyasal Çözeltiler	20
3.1.6. Kullanılan Bilgisayar Programları.....	21
3.2. Yöntemler.....	21
3.2.1. Ön İşlemler	21
3.2.2. Kandan DNA İzolasyonu	21

3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	22
3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezi.....	23
3.2.5. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi.....	23
3.2.6. İstatistiksel Analizler	25
3.2.7. Örneklem Grubunun Oluşturulması	25
3.2.8. Sosyodemografik Bilgi Formu	26
3.2.9. Etik Kurul Onayı	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. COMT Geninin 4. Ekzon (rs4680) Bölgesinin PZR bulguları	27
4.2. RFLP Analizi Bulguları	28
4.3. Anket Sonuçları.....	29
4.3.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları	29
4.3.2. Şiddete Eğilimi Olanlar İle Genotip Dağılım İlişkisi	30
4.3.3. Ailede Başka Otizmlili Birey Olanlar İle Genotip Dağılım İlişkisi	30
4.3.4. Hasta Gruplarında Cinsiyete Göre Genotip Dağılım İlişkisi.....	31
4.3.4. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	37
EK 3. ANKET	41
EK 4. ETİK KURUL FORMU	45
EK 5. ÖZGEÇMİŞ.....	46

1. GİRİŞ

Nörogelişimsel bozukluk, bireyin hafızasını, duygu durumunu, öğrenme yeteneğini etkileyerek merkezi sinir sistemi hasarıyla oluşan anormal beyin işlevi durumudur. İnsan zihni; dil, motor sistem, yüksek düşünme, sosyal düşünme, dikkat kontrolü, mekansal düzenleme, hafıza ve ardışık düzenleme olmak üzere sekiz nörogelişimsel sistemden oluşmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklar, insan zihnindeki dikkat kontrol, hafıza sistemi, dil sistemi, mekansal düzenleme, ardışık düzenleme, motor sistemi, yüksek düşünme ve sosyal düşünme olmak üzere sekiz nörogelişimsel sistemin en az birinin etkilendiği durumları ifade etmektedir (Levine 2002).

Otizm, yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkan dil gelişiminde anormallikler, sınırlı ilgi ve kalıplaşmış davranışlarla beraber sosyal etkileşimde yetersizlikler ile tanımlanan nörogelişimsel ve multifaktöriyel bir bozukluktur (Muotrive ark. 2015).

Amerikan Psikiyatri Derneği'nce yayımlanan DSM 5'te etkileşim başlatma ve sürdürmede zorlanma, göz kontağı kuramama, duyguları ifade edememe, gibi toplumsal iletişim ve etkileşimde güçlükler ve basmakalıp ve tekrarlayıcı motor hareketler, aynılıkta ısrar, rutine sıkı bağlılık, duyuşal olarak az veya çok uyarılma gibi sınırlı-yineleyici davranış örüntüleriyle karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) Amerika Birleşik Devletlerinde 1/150 çocuğı etkilemekle birlikte erkeklerde kızlara oranla 3-4 kat daha fazla gözlenmiştir. Kızlarda erkeklere göre daha az gözlenen otistik bozukluğun nedeni tam anlaşılamamış olsa da, YGB'ların görülme nedeninde cinsiyet kromozomlarının rol oynadığı öne sürülmüştür.

Yapılan alışmalarda X kromozomu üzerinde kesin bir etkisi olan yaygın genetik varyasyon belirtilmese de, birçok bireyde X kromozomuna bağlıyaygın mutasyonların ve varyasyonların az da olsa bir etkisi olduğu dşnlmektedir (Ma DQ ve ark. 2009).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)'nin yaygınlığının arttığı önemle vurgulanmaktadır; 1985 öncesinde 1/10000 (Merrick ve ark. 2004) olan yaygınlık, 1989'da 7/10000 olarak bildirilmiştir (Filipek ve ark. 2000). Günümüze kadar OSB'nin görülme sıklığı yükselmeye devam etmiş ve son verilerde 1/68 olarak belirtilmiştir (Center for Disease Sources ve Prevention, 2016).

Katekol-O-Metiltransferaz katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Adrenalin, noradrenalin ve dopamin insan vücudunda psikomotor fonksiyonlar, duygusal stabilite, duysal girdilerin işlenmesi, iştah, hafıza, uyku ve bazı hormonların salınımının düzenlenmesinden sorumlu olan nörotransmitterlerdir. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) enziminin ifade edilmesini sağlayan gen bölgesinin ilk kez 1992 yılında 22q11.1-q11.2 bölgesi üzerinde yer aldığıyayınlanmıştır (Grossman ve ark. 1992). COMT, katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi membrana bağlı(M-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formda bulunabilir. Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları arasındaki temel fark iki farklı transkripsiyon başlama bölgesine sahip olmasıdır (Caspi ve ark. 2008).

Bu alışma kapsamında; çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların meydana gelişinde önemli görevi olduğu düşünülen nörotransmitterlerin Katekol-O-Metiltransferaz enzimiyle bağlantısından yola çıkılarak; COMT enziminin aktive olmasında ve enzimin yapısında farklılığa yol açan Val (108/158) Met (rs4680) polimorfizmi ile Otizm Spektrum Bozukluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Böylelikle çalışmamızın genetik bilgi havuzuna katkıda bulunacağıve bu alanda yapılan diğer çalışmalara da ışık tutacağı dşnld.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Otizm sözcüğü ilk olarak, İsveçli Psikiyatrist Eugene Bleuler tarafından, 1912 yılında “The American Journal of Insanity” (Amerikan Ruhsal Hastalıklar Dergisi) adlı dergide kullanılmıştır. Türkçe’de “kendi” anlamına gelen, Yunanca αὐτός (autos) kelimesinden türemiştir.

Otizmin tanımlanması ise 1943 yılında şizofreniden farklı olduğu belirtilerek ilk olarak çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından, on bir olgu incelenerek yapılmıştır. Bu çocuklar tanımlanırken tekrarlayan hareketler, ekolali (kendisine söylenen sözleri aynen tekrar etmek), saplantılar gibi otizmi günümüzde de otizmi tanımlamada ölçüt olarak kullanılan özellikler belirtilmiştir. Leo Kanner ayrıca bu olgu grubundaki çocukların rutine ciddi bağlılığı sürdürmede ısrarcı olduklarına ve iletişimlerinde düzgün cümleler kuramadıklarına da değinmiştir (Kanner 1943).

Leo Kanner günümüzde de çoğunun geçerliliğini koruduğu, otizmlili bireylerde gördüğü kriterlere dikkat çekmiştir ve otizmlili çocukların tanısında bu temel kriterlerin ölçüt olarak kullanılmasını istemiştir. Kanner’ın gözlemlediği temel kriterler şunlardır.

- 1- Başka bireylerle sosyal ilişkiye geçmez.
- 2- Konuşmada gecikmeler ya da dil gelişiminin olmaması vardır.
- 3- Dili iletişim için kullanmaz.
- 4- Ekolali vardır.
- 5- Kişi zamirlerini yerinde kullanmaz veya karıştırır.
- 6- Değişiklikleri tolere edememez ve karşı ani tepkilerde bulunur.
- 7- Stereotipi (aynı şekilde tekrarlanan) hareketleri vardır.
- 8- İyi bir hafızaya sahiptir.
- 9- Dış görünüşleri normal bireylerden farksızdır.

Asperger de, Kanner'dan bağımsız olarak 1944'te otizmi tanımlamıştır. Bu tanımlamaya göre, yaklaşık 10.000 çocuktan dördünde doğum sırasında ya da doğumdan sonraki ilk iki buçuk yılda görülen, davranışla ilgili bir sendrom olarak ifade etmiştir. (Darıca ve ark. 1992).

1961 yılında, Dr. Mildred Creak başkanlığında bir kurul "Dokuz Nokta" teşhis ölçütüne göre otistik çocukları tanımlamıştır. "Dokuz Nokta" teşhisine göre otistik çocuk;

Başka bireylerle sosyal ilişkiye geçmede güçlük çekmesi,

Kendi kişisel kimliğinin farkında olmaması,

Belli nesnelere bağımlılık geliştirmesi,

Nesneleri amacına yönelik kullanamaması,

Bulunduğu ortamdaki değişikliklere karşı ani tepki göstermesi,

Mevcut normal ya da özel zihinsel yeteneklere sahip olmanın yanısıra gözlenen genel bir gerilik olması, özelliklerine bağlı olarak tanımlanmaktadır.

Bu teşhis ölçeğindeki özellikler daha sonra O'Gorman tarafından 1967 yılında tekrar geliştirilmiştir (Darıca ve ark. 1992).

Eric Schopler ise otizmi duygusal bir bozukluk değil nörogelişimsel bir bozukluk olarak Leo Kanner'ın görüşlerinin tersine bir görüşle yeniden değerlendirmiştir. Otizmle ilgili biyolojik ve psikolojik çalışmaların sayısında otizmin bu son tanımlamasıyla birlikte artış göstermiştir. Biyolojik araştırmaların içeriği, otizmin genetik altyapısının ve otizimli bireylerin anormal bir fizyolojiye ya da beyin yapısına sahip olup olmaması şeklindedir. Psikolojik araştırmalarda ise, otistik bozuklukta hangi bilişsel alanlarda sapmalar gözlemlendiği, görülen bu bilişsel düzeylerin otistik bozukluğa özel olup olmadığı ve bozukluğun sosyal beceri eksiliğine neden olma durumunu incelemeyi amaçlamışlardır (Atasoy 2008).

Rendle-Short Kontrol Listesi yönteminde ise; otistik çocukları diğer çocuklarla ilişki kurmakta zorluk çeken, tehlikelere karşı duyarsız olan, herşeyin aynı olmasını istemekle birlikte çevresindeki değişikliklere tepkiveren, fiziksel temastan ya da

sevilmekten kaçınan, gereksinimlerini belirlemede zorlandığından işaret dili ile ihtiyaçlarını belirten çocuklar olarak tanımlamıştır.

Micheal Rutter ve arkadaşları tarafından 1977 yılında belirtilen tüm bu özellikleri geliştirerek dört ana şekilde özetlenmiş ve bozukluğun sınıflamasında önemli bir adım atılmıştır. Buna göre;

1.Otizmin başlangıcı 30 aydan önce görülür.

2.Otistik çocuklarda sosyal alanda gecikme ve sapma görülür.

3.Sosyal gelişimle ilgili yetersizlikler sadece zeka geriliği yüzünden olmadığı görülmektedir.

4.Tekrarlayan hareketler, olağan dışı davranışlar ve rutine bağlılık (Darıca ve ark.).

2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Sınıflandırılması

Otizm Spektrum Bozukluğunun teşhisi için kullanılan kesin bir biyolojik tetkik veya nesnel bir metod olanağı yoktur. Otizm tanısı almış çocuğun davranışları düzenli olarak gözlemlenerek ve ebeveynlerinden gelişimine yönelik hikaye alınarak tanı konulmaktadır (Korkmaz 2003).

Otizm Spektrum Bozukluğunda en çok kullanılan teşhis kriterleri; Amerikan Psikiyatri Birliğince yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslar Arası Hastalık Sınıflandırılması (ICD) tarafından kabul edilmiş ölçütler olup, uzmanlar tarafından otizmle ilgili yapılan araştırmalarda bu ölçütler kabul görmektedir.

Bunların dışında: Otizm Tanı Görüşmesi (Autism Diagnostic Interview-R, ADI-R), Otizm TanıGözlem Ölçeği (Autism Diagnostic ObservationScale), Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale), Davranış Değerlendirme Ölçeği (Behavioral Summarized Evaluation) otistik bozukluğun tanısında yardımcı olarak kullanılan araçlardır (Doğangün 2008).

2.2.1 DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (örn. Olağan dışı toplumsal yaklaşımda karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler).

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksiklerin varlığı).

3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosentrik cümleler)

2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme.)

3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).

4) Duyusal olarak aşırıya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki,

nesnelere aşırı odaklanma veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşmıyaya dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSM sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatic) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoni'nin eşlik edip etmediğini belirtiniz. (Köroğlu 2013).

2.2.2 Dünya Sağlık Örgütü'nün Otistik Bozukluk Tanı Ölçütleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları(1992)'na göre; "otistik bozukluk" veya "iletişim bozukluğunun" belirtileri verilmiştir;

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- 3 yaşından önce ortaya çıkar,
- Yaygın bir gelişimsel bozukluktur,
- Sosyal ilişkilerde, iletişimde ve yineleyen kısıtlı hareketlerde işlev bozuklukları tipiktir,
- Sosyal ortama göre davranışlarını ayarlayamama,
- Var olan dil becerilerinin işlevsel kullanılamaması,
- Ses tonu kullanımında sıradışılık,
- Jest ve mimiklerin uygunsuzluğu,
- Bazı davranış ve alışkanlıklar katı tutum halini alması,
- Çevrenin değişmesine direnç, tipik özellikler olarak görülür.

2.2.3 Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluk Ağırlık Düzeyleri

DSM-V sınıflama sisteminde otizme, asperger sendromuna, yaygın gelişimsel bozukluğa ve çocukluk dezintegratif bozukluğa "Otizm Spektrum Bozukluğu" çatısı altında yeni tanı kriterleri belirtilmiştir. Spektrum teriminin kullanılması hastalıkların hafif, orta ve şiddetli düzeylerini kapsamasından kaynaklanmaktadır (Lee ve ark. 2015).

Otizm açılımı kapsamında bozukluğun ağırlık düzeyleri verilmiştir.

Ağırlık düzeyi

Üçüncü düzey "Çok önemli ölçüde desteği gerektirir"

Toplumsal iletişim

Sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerindeki ağır eksiklikler, işlevsellikte ağır bozukluklara neden olur, çok sınırlı bir biçimde toplumsal etkileşim başlatır ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki

gösterir. Sözelimi, anlaşılabilir ancak birkaç sözcük kullanabilen ve çok seyrek olarak etkileşim başlatan ve başladığında da toplumsal gerekleri karşılamak üzere olağandışı yaklaşımlarda bulunan ve ancak, doğrudan toplumsal yaklaşımlarda tepki veren bir kişi.

Kısıtlı yineleyici davranışlar

Davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında aşırı güçlük çekme ya da diğer kısıtlı/yineleyici davranışlar bütün alanlarda işlevselliği belirgin olarak bozar. Odağını ve yaptığı eylemi değiştirmekte büyük sıkıntı/güçlük yaşar

Ağırlık düzeyi

İkinci düzey “Önemli ölçüde desteği gerektirir”

Toplumsal iletişim

Sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerinde ağır eksiklikler; destek gördüğü bir sırada bile toplumsal bozukluklar görülür ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki ya da olağandışı tepkiler gösterir. Sözelimi, yalın cümlelerle konuşan, kısıtlı özel ilgileriyle sınırlı etkileşim içinde olan ve sözel olmayan iletişiminde yadırganacak yönler bulunan bir kişi.

Kısıtlı yineleyici davranışlar

Davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında güçlük çekme ya da diğer kısıtlı/yineleyici davranışlar, sıradan bir gözlemcinin görebileceği denli sık ortaya çıkar ve değişik bağlamlarda işlevselliği bozar. Odağını ve yaptığı eylemi değiştirmekte büyük sıkıntı/güçlük yaşar.

Ağırlık düzeyi

Birinci düzey”desteği gerektirir”

Toplumsal iletişim

Destek görmediğinde toplumsal etkileşimindeki eksiklikler görünür bozukluklara neden olur. Toplumsal etkileşimleri başlatmakta güçlük çeker ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına karşı sıra dışı ya da başarısız tepkiler verdiğine ilişkin açık örnekler vardır. Toplumsal etkileşimlere karşı ilgisi azmış gibi görünebilir. Sözelimi, tam cümlelerle konuşan ve iletişim kuran, ancak karşılıklı konuşmayı pek beceremeyen, arkadaş edinme gelişimleri yadırgatıcı ve başarısız olan bir kişi.

Kısıtlı yineleyici davranışlar

Davranışlarda esneklik göstermeme, bir ya da birden çok bağlamda işlevselliğin belirgin olarak bozulmasına neden olur. Etkinlikler arasında geçiş yapmakta güçlük çeker. Düzenleme ve tasarlama sorunları, bağımsız olmasına engel olur.

2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Epidemiyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)'nin, günümüzde en sık rastlanan gelişimsel bozukluklar arasında yer aldığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Kılıç2011).

Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalar çok az sayıda yapılmış ve bu sonuçlara göre erkek/kız oranı yaklaşık olarak 5/1 olarak bildirilmiştir (Doğangün 2008). OSB'da geçerli olan prevalans genellikle yaşamının ikinci yılında OSB teşhisini alan 68 çocuktan 1'i olarak kabul edilmiştir (Kaur ve ark. 2015).

1966 yılında 10.000 kişiden 4'ünde OSB görülürken günümüzde 10.000 kişiden 100'ünde görülmektedir. Bu artışın risk faktörlerinden mi yoksa artan toplum-sağlık çalışanı bilinciyle birlikte değişen Otizm teşhis standartlarından mı olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (Ornoy ve ark. 2015).

Otizm sıklığındaki artışın ele alındığı başka bir çalışmada ise, 1992-2005 yılları arasında Kaliforniya'da hesaplanan dörtte birlik artışın, tanısal kriterlerde değişiklik ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (King ve ark. 2009).

OSB'nun toplum ve sağlık çalışanları tarafından daha fazla tanınır hale gelmesi,daha erken yaşta fark edilmeye başlanmasını sağlamaktadır. Otizmin erken tanılanması konusunda tarama için,özellikle biyolojik veya davranışsal özelliklere dayanan daha sağlıklı yaklaşımların geliştirilmeye çalışıldığı belirtilmektedir (Erden ve ark. 2010).

2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi

Otizm Spektrum Bozukluğu için yapılan etiyolojik çalışmalarda otizmin yalnızca tek bir etiyolojik nedeninin olmadığı, multifaktöriyel ve kompleks bir etiyolojiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Cannell ve ark. 2010). Günümüzde otizmlili bireylerin ancak %15-20'sinde tanımlanabilir bir etiyolojik faktör olduğu ifade edilmektedir (Schaefer ve ark. 2008).

Otizm Spektrum Bozuklukları(OSB), etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen ve etiyojisine yönelik araştırmalar yapılan nörogelişimsel bir bozukluktur (Bryson ve ark. 1996).

Çeşitli genetik, biyokimyasal, doğum öncesi ve erken doğum sonrası olaylar OSB etyopatogenezinde gösterilmiş ancak hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Herbert ve ark. 2005).

Otizm etyopatogenezi oldukça kompleks olmakla birlikte olgu grubunun yalnızca %15-25'inde etiyojik etmenler net olarak belirlenebilmektedir (Gurrieri ve ark. 2012).

Otizm Spektrum Bozukluğunda kalıtımın önemli rolü bulunduğu monozigot ikizlerde hastalığın ortaya çıkma oranının dizigotlara göre %90'daha fazla gözlemlendiğinde anlaşılmıştır. Ayrıca, otizmle ilişkilendirilmiş major genlerin bulunmaması, hasta kişilerde erkek/kız oranının 4/1 oluşu, otizmde kalıtsallık oranının yüksek düzeylerde olması, ve kardeşler arasında hastalığın tekrarlama riskinin yaklaşık %4 olarak hesaplanması sonucu otizmin multifaktöriyel bir hastalık olduğu ortaya konmuştur (Chakrabarti ve ark. 2001).

Otizm etiyojisinde yer alan genetik nedenler ise üç grupta toplanabilir. Bu nedenler sırasıyla sitogenetik incelemelerle belirlenebilen çeşitli kromozom anomalileri, genomda bulunan bazı kopya sayısı değişiklikleri (CNVs), ve klinik belirtileri kapsamında otizm bulgularının yer aldığı ve tek gen mutasyonlarının (SNPs) neden olduğu genetik sendromlar şeklindedir (Hua ve ark. 2015).

Tüm ekzon dizileme (WES) yöntemiyle Otizm Spektrum Bozukluğunun etiyojisinde tek nükleotid mutasyonların önemi, kromozom anormallikleri ve nadir görülen genetik varyasyonlar OSB riskinin önemli bir bölümü genomik çalışmalarla açığa çıkarılmıştır (Engchuan ve ark. 2015).

Otizmin etiyojisinde yer alan çevresel etmenlerin rolleri de araştırılmış ve bebeğin anne karnında geçirdiği dönemde maruz kalınan kimyasallar, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebelikler ile otizm riski arasında ilişki bulunmuştur (Knoester ve ark. 2007).

2.5. Otizm Spektrum Bozukluğuna Çevresel Faktörlerin Etkisi

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) arasında Otizm Spektrum Bozukluğunu ayırt edici kriterler ilk 12 - 30 ay süresinde oluşur ve gelişimsel geriliklere sebep olur. Bu gelişimsel gerilik oluşumu, Otizm Spektrum Bozukluğunun genetik temelli sebebinden değil de çevresel risk faktörlerinden meydana geldiği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Brian et al. 2014).

Çevresel risklerin besinsel faktörler, diyabet, stres, ileri anne - baba yaşı, çinko eksiklikleri, takviyeler, pestisitler ve enfeksiyonları içerdiği bildirilmiştir (Koufaris ve Sismani 2015).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, epigenetik olayların özellikle yüksek organizasyonlu canlılarda oldukça önemli etkileri olduğu bildirmektedir. Epigenetik, DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, hücre bölünmeleriyle kalıtılabilinen, gen fonksiyonundaki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. (David ve ark. 2006).

Ayrıca otizmin, nörotransmisyon devrelerinde, metilasyonda bozukluk ve CNV değişikliklerin artmasıyla ortaya çıktığını ve çevresel faktörlerin de epigenetik modifikasyonlar ile hastalık etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünölmektedir (Kubota ve ark. 2014).

Gebelikte metabolik bozuklukların otizmle ilişkisi olabileceği düşünölmüş ve obez annelerin gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riski 2 kat fazlayken, OSB olan çocuğa sahip olma riski 1,6 kat daha fazla bildirilmektedir (Krakowiak ve ark. 2012). Annelerin gebelikteki bu metabolik sorunlarının yanı sıra, son çalışmalarda ileri baba yaşının da otizm etiyolojisindeki çevresel faktörlerden biri olabileceği belirtilmektedir. Baba yaşının yaşla artan mutasyonlarla ilgili olduğu ve bu durumun %15-30 olguda etkili olabileceği görüşü düşünölmektedir (Kong ve ark. 2012).

İnsanların herhangi bir çevresel zararlıya maruz kaldıklarında genetik olarak belirlenen ve kişiden kişiye değişen detoksifikasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bu mekanizmalar nüfusun %65'inde oldukça iyi, %32'sinde yavaş ve %2.5'inde çok az çalıştığı bilinmektedir (McFadden 1996). Otizm, Alzheimer, Multipl skleroz, şizofreni, bipolar bozukluk olanlar bu %2.5'in içindedir (Aydın ve Kınacı 2015).

2.6. Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Grupları

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) terimi; toplumsal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim, duygusal karışıklık ve sembolik oyun alanlarında var olan güçlüklerle karakterize bir grup bozukluğu kapsayan bir terimdir. YGB teriminin, klinik uygulamada geçerliliğini korumasına karşın, son yıllarda literatürde yerini Otizm Spektrum Bozukluğu terimine bıraktığı görülmektedir (Karen 2006).

Otizm Spektrum Bozukluk kapsamında; Klasik Otizmin dışında, Asperger Sendromu, Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB-BTA) ve Çocukluk Dezintegratif Bozukluk yer alır (Lee ve ark. 2015).

Bu grupta yer alan Otizm Spektrum Bozukluğu, Asperger sendromu ve YGB-BTA tanıları; iletişim, sosyal etkileşim, ve sınırlı ve stereotipik (tekrarlayıcı) davranışlar olmak üzere üç alanda hafiften ağıra değişen seviyelerde yetersizlik ve bozulmanın görüldüğü durumları tanımlar.

Belirtilen alanlardaki gelişimsel eksikliğin daha ağır olduğu durumlar Otizm Spektrum Bozukluk; bilişsel ve dil gelişiminde gecikmenin olmadığı daha hafif formlar ise Asperger sendromu olarak adlandırılmaktadır. Otizm Spektrum Bozukluğu ya da Asperger sendromu belirtilerinden bazılarını taşımasına rağmen tüm tanı kriterlerini karşılamayan ya da belirtileri çok hafif düzeyde olan bireyler ise YGB-BTA tanısı almaktadırlar (American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2013).

YGB şemsiyesi altında yer alan ve daha nadir görülen diğer iki bozukluk olan Rett Sendromu ve Çocukluk Dezintegratif Bozukluk (ÇDB) ise; normal bir gelişim dönemini takiben, kazanılmış becerilerin yitildiği ve toplumsal etkileşimde ciddi bir bozulmanın ortaya çıktığı daha ağır tablolarda görülmektedir (APA 2013).

2.7. Otizm Spektrum Bozukluğuna Genetik Bakış

Otizme neden olabilecek kromozomal bölge ve lokusların tespit edilmesi için başlatılan ilk çalışmalar ilişki ve bağlantı çalışmaları şeklindeyir. Bugüne kadar yapılan ilişki veya bağlantı çalışmalarında otizmden sorumlu tek bir major gen belirlenememiştir. Bu da otizmin multifaktöriyel bir genetik hastalık olduğunu ve heterojenite gösterdiğini işaret etmektedir (Ma DQ ve ark. 2009).

Genom taramaları, bağlantı analizi ve aday gen yaklaşımları ile otizmle ilişkili kromozom bölgeleri ve genler bulunmuştur (Philippi ve ark. 2007).

Otizm patogenezinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nroimmnite ile ilişkili olan genlerin büyük rolü olduğu dşnlmektedir (Yang ve ark. 2010). Bu genlerin varyansları çoğunlukla 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 ve 22 nolu kromozomlar üzerinde yer alır ve artmış otizm riski ile ilişkilendirilmiştir (Freitag ve ark. 2010).

Yapılan ikiz ve aile çalışmaları otizmin %90 oranında katısal unsurunun olduğunu göstermiştir (Zhao ve ark. 2007).

İkiz ve aile çalışmaları monozigotik (MZ) ikizlerde, dizigotik (DZ) ikizlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Otistik vakaların kardeşlerindeki risk %2-6 arasında bulunmuştur (ztrk 2005).

Otizmin doğası, fenotipi oluşturan birçok risk faktörünün bir araya gelmesi nedeniyle multifaktöriyel kabul edilmektedir. Ancak, aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler ışığında otizmin kalıtılabilirliği %90'dır ve bu da otizmi çoğunlukla genetik faktörlerin neden olduğu bir nöropsikiyatrik hastalık yapmaktadır. Bu genetik faktörler üzerinde Otizm Spektrum Bozukluğu patofizyolojisi mekanizmalarını daha iyi anlamak için çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (Hua ve ark. 2015).

Gen Adı	Açılımı
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
COMT	Katekolamin-O-Metiltransferaz
MAO	Monoamin Oksidaz
MTRR/MTR	Metiyonin Sentaz Redüktaz/ Metiyonin Sentaz
BHMT	Betain-homosistein S-Metiltransferaz
TCN2	Transkobalamin II
GABRB3	GABA Reseptörü
ADA	Adenozin Deaminaz
UBE3A	Ubikitin Ligaz
CPOX	Koproporfirinojen Oksidaz
PON1	Paraoksonaz 1
VDR	D Vitamini Reseptörü

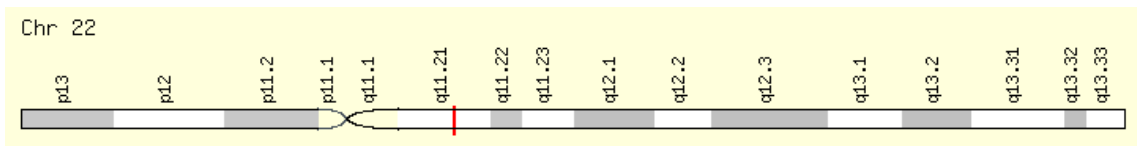
Tablo 1: Otizmlide bireylerde karşılaşılan SNP's ile ilişkili olan enzimler (Aydın ve Kınacı 2015).

2.8. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geni

Katekolaminler olarak adlandırılan dopamin, adrenalin ve noradrenalin, insan vücudunda psikomotor fonksiyonlar, duygusal stabilite, duysal girdilerin işlenmesi, uyku, iştah, hafıza ve bazı hormonların salınımının düzenlenmesinden sorumlu olan nörotransmitterlerdir.

Katekol-O-metiltransferaz enziminin ifade edilmesini sağlayan gen bölgesi 22. kromozom üzerinde lokalize olmuştur. İlk kez Grossman ve ark. tarafından 1992 yılında 22q11.1-q11.2 bölgesi üzerinde yer aldığı yayınlanmıştır. 1994 yılında COMT'un gen yapısını tanımlanmıştır (Tenhunen ve ark. 1994). COMT enzimi çeşitli memeli dokularında, meme, endometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarda yer alır.

COMT, katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi çeşitli memeli dokularında ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarda yer alır. COMT enzimi membrana bağlı (M-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formda bulunabilir. Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları arasındaki temel fark transkripsiyon orjinlerinin farklı olmasıdır (Lachman 1996).



Şekil 1: COMT geninin genomik lokasyonu (genecards.org/gene=COMT).

2.9. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geni Varyasyonları

COMT geninin aktive olmasını etkileyen polimorfizm, 221 aminoasit içeren çözüner COMT (S-COMT) formunun 108. ve 271 aminoasit içeren membrana bağlı COMT (MB-COMT) formunun 158. kodonundaki Guanin-Adenin (rs4680 G/A) nükleotid değişimine bağlı olarak amino asit dizisinde Valin-Metionin (Val/Met) değişimine yol açmaktadır.

108./158. kodonda Val aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli COMT formunun, Met aminoasidinin bulunması ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli formunun ifade edilmesine neden olur.

Ayrıca otizmli bireylerde görülebilen şiddet davranışının COMT enzimiyle bağlantısından yola çıkılarak COMT gen polimorfizmiyle karakter özelliklerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre öfke, şiddet ve karakteristik özellikler ile G (Val) alleli ilişkili bulunmuştur (Hashimoto ve ark.).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Aletler

Agaroz Jel Elektroforez GüçKaynağı, EC 300 XL Thermo Scientific (A.B.D.)

Agaroz Jel Tankı ve Düzeneği Thermo Scientific, Owl Eastcast B1A (A.B.D.)

Biyogüvenlik Kabini-01, Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)

Biyogüvenlik Kabini İçin Ayak 750 MM Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)

Buzdolabı, SEG (Türkiye)

Derin Dondurucu -20 °C Arçelik (Türkiye)

Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart2Pure 3 (A.B.D.)

Hassas Terazı, Radwag AS 220/C/2 (Polonya)

Isı Döngü Cihazı, Bio-Rad T100 (A.B.D.)

Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 (A.B.D.)

Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, Tıp Kim San (Türkiye)

Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research plus, Thermo Scientific (A.B.D.)

pH Metre, İnoLab WTW (Almanya)

Su Banyosu, Block Heater, SBH130 (İngiltere)

UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)

UV Jel Dökümantasyon Sistemi, Fusion Fx, Vilbert Lourmat (Fransa)

- Bilgisayar, VENTO (Tayvan)
- Çevrim Tablası-FC 26 WL, Vilbert Lourmat (Fransa)
- Yazıcı, HP Laser P1102

Vorteks, Stuart (İngiltere)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Agaroz, Pronal Basica Le(İspanya)

Asetik Asit , Merck (Fransa)

Borik asit, Merck (Almanya)

Brom fenol mavisi, Geneaid (Tayvan)

dNTPset, GeneAll (Kore)

EDTA, J. T. Baker(A.B.D.)

Etanol, Merck (Fransa)

Etidyum bromür, BioShop (Kanada)

Hidrojen Klorür (HCl),Rokim(Türkiye)

İzopropanol,Balmumcu Kimya (Türkiye)

Ksilen siyanol, Merck (Almanya)

Magnezyum klorür, Thermo Scientific (A.B.D.)

Primerler, NZY Sentegen (Türkiye)

Proteinaz K, Roche (İsviçre)

Taq Buffer, GeneAll (Kore)

Taq DNA Polimeraz Enzim seti,GeneAll(Kore)

Tris,Merck(Almanya)

100 bp Step Ladder, DNA belirteç, Genesta (İsveç)

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

DNA izolasyon kiti:GeneAll (Kore)

3.1.4. Kullanılan Primerler

Primerler liyofilize formda alınıp steril distile su ile sulandırılarak ana stok oluşturulmuşve -20°C’de saklanmıştır. PZR reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan 10 pmol/μl konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA dizisi (5'→3')
COMT (Ekzon 4)	5'-primer: 5'-GGAGCTGGGGGCCTACTGTG-3' (forward)
	3'-primer: 5'-GGCCCTTTTCCAGGTCTGACA-3' (reversed)

Tablo 2: COMT PZR protokolü için kullanılan primerler

3.1.5. Kimyasal Çözeltiler

Çalışmada kullanılan kimyasal çözeltiler aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır.

10mM dNTP

100 mM dATP, dTTP, dCTP, dGTP solüsyonlarından 10’ar μl alınarak karıştırıldıve üzerine 60 μl steril dH₂O eklenerek hazırlandı.

10X TAE (1 lt)

54 gr Tris-HCl, 27,5 gr Asetik Asit,20 ml 0,5 M EDTA (pH 8.0) distile su içinde çözülerek 1000 ml’ye kadar dH₂O ile tamamlandı.

Jel Yükleme Tamponu

%0,25 brom fenol mavisi (a/h), %0,25 ksilen siyanol FF (a/h) ve %30 gliserol (h/h) ile distile su içinde çözüldü.

Etidyum Bromür Stok Solüsyonu

10 mg/ml etidyum bromür

3.1.6. Kullanılan Bilgisayar Programları

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında Mac; Pages, Numbers ve Microsoft; Word, Excel programları kullanıldı.

3.2. Yöntemler

3.2.1.Önİşlemler

1. Isıtıcı blok 56 °C'ye ısıtıldı.
2. Örnekler oda ısısına getirildi.

3.2.2.Kandan DNA İzolasyonu

Dokudan DNA izolasyonu GeneAll Kit (Kore) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı.

GeneAll Kit DNA izolasyonu protokol aşamaları;

1. 1,5 ml'lik eppendorf tüpüne 20 µl Proteinaz K eklendi.
2. 200 µl periferel kan tüpe aktarıldı.
3. 200 µl BL buffer (bağlanma tamponu) tüpe eklenip, vortekslendi.
4. 56 °C'de 10 dk boyunca su banyosunda bekletildi.
5. 200 µl etanol eklenip, vortekslendi.
6. Süpernatant SV kolon tüpüne aktarıldı.
7. 6000 xg de 1 dk santrifüj edildi, süzüntü atıldı ve kolon tekrar alıcı tüpe yerleştirildi.

8. 600 µl BW buffer (yıkama tamponu) eklendi, 6000 xg de 1 dk santrifüj edildi, süzüntü atıldı ve kolon tekrar alıcı tüpe yerleştirildi.

9. 700 µl TW buffer (yıkama tamponu) eklendi, 6000 xg de 1 dk santrifüj edildi. Süzüntü atıldı, kolon tekrar alıcı tüpe yerleştirildi.

10. Kalan etanolün atılması için 13000 xg'de 1 dk santrifüj yapıldı.

11. Süzüntü atılıp, spin kolonu eppendorf tüpüne yerleştirildi.

12. 200 µl AE buffer eklendi, oda sıcaklığında 1 dk inkübe edildikten sonra 13000 xg'de 1 dk santrifüj edildi.

13. Santrifüjden sonra spin kolon çıkarılıp atıldı. Böylece eppendorf tüpüne DNA indirilmiş oldu.

3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR yöntemi ile şekilde gösterildiği gibi *COMT*'nin Ekzon 4 bölgesinin çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır.

COMT Ekzon 4 bölgesi için, 25 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı Tablo 5'de verilmiştir:

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	16.4
MgCl ₂	2
dNTP karışımı	0.5
Buffer	2.5
İleri ve geri primerleri	0.4 x 2
Taq polimeraz enzimi	0.2
Kalıp DNA	2.5
Toplam	25

Tablo 3: *COMT* PZR Protokolü

Bu işlemler 0.5 ml'lik eppendorf tüplerinde gerçekleştirildi ve tüpler ısı döngü cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı.

COMT bölgesi için PZR döngü programı olarak:

95 °C'de 3 dakika ön denatürasyon	} 35 döngü
95 °C'de 30 saniye (denatürasyon)	
55°C'de 45 saniye (eşleşme)	
72 °C'de 1 dakika (sentez)	

72 °C'de 10 dakika final uzaması olarak uygulandı.

Polimeraz zincir reaksiyonu sonrası elde edilen, Ekzon 4 bölgesi için ampliconlar %2'lik agaroz jel elektroforezi ile incelendi.

3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezi

PZR ile çoğaltılan ürünlerin tanımlanması için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Bunun için 0,7 gr agaroz, 35 ml 1X TAE içinde çözülmüş ve mikrodalga fırında kaynatılmıştır. Çözeltiye DNA'nın UV ışık altında görüntülenebilmesi için 2 µg/ml etidyum bromid (EtBr) ilave edildi. Jel kalıbının üzerine yeterli sayıda kuyucuk oluşturacak uygun tarak yerleştirildi ve jel kalıba dökülerek iyice polimerize olana kadar oda sıcaklığında bekletildi. 10 µl PZR ürünleri, 2 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Elektroforez 100 V/40 mA olacak şekilde uygulandı. Yaklaşık 30 dakika sonra incelenen jelde UV altında etidyum bromür sayesinde ışığa veren PZR bantları gözlenerek standart belirteçle karşılaştırıldı.

3.2.5. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi

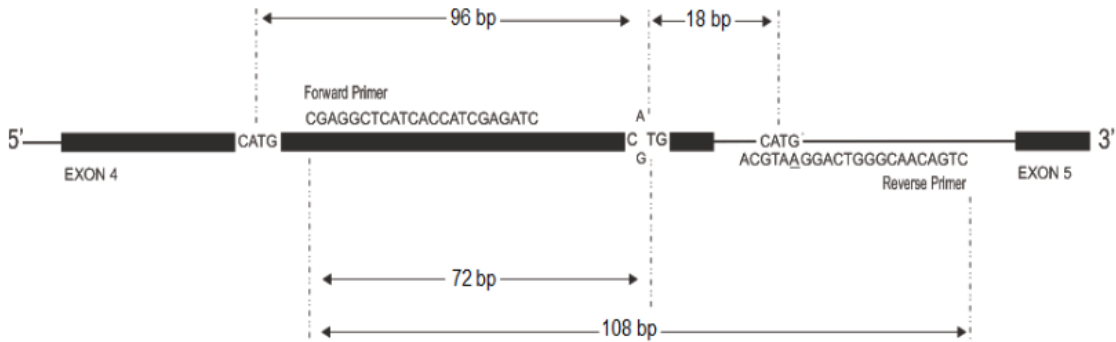
Hemofilus influenza bakterisinden elde edilen *HinIII* (*NlaIII*) enzimi ile kesim Tablo 2'de belirtilen şekilde gerçekleştirildi ve 37 °C'de üç saat kesime bırakıldı. Kesim sonuçları %3'lük agaroz jel elektroforezinde yürütülerek Jel Görüntüleme Fusion sisteminde değerlendirildi.

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
H ₂ O	18
Restriksiyon enzim buffer	2
<i>HinIII</i> (<i>NlaIII</i>) enzimi	0.5
PZR ürünü	10
Toplam	30.5

Tablo 4: *COMT* Val (108/158) Met Bölgesinin (rs4680) RFLP Analiz Protokolü

Buna göre; 114, 36 ve 35 bp'lik sonuçlar, *COMT*-GG genotipi; 96, 35, 36 ve 18 bp'lik sonuçlar *COMT*-AA genotipi ve 114, 96, 36, 35 ve 18 bp'lik sonuçlar *COMT*-AG genotipi olarak değerlendirildi.

Val alleli 108 bç, Met alleli 72 bçve 36 bç'de bant vermektedir. Val/Met genotipinde olanlar 108 bç, 72 bçve 36 bç'de bant vermektedir (Şekil 1).



Şekil 2: *COMT* Genindeki Primerin Tanıma Bölgesi ve *NlaIII* Enziminin Kesim Bölgesinin (CATG) Şematik Gösterimi (Lajin ve ark. 2011).

3.2.6. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı kullanıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi.

Bu analizde Ki-kare testi kullanılarak hesaplanan kontenjans katsayısı $c=0,001908565$ değeri elde edildi.

3.2.7 Örneklem Grubunun Oluşturulması

Çalışmamıza İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 1-18 yaş arası 30 Otistik çocuk ve yaş dağılımı eşit olan 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmamıza ilişkin yapılan katılım davetini, hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul eden ailelerin yasal sorumlu ebeveynlerinden yazılı olarak onayları alındı.

Kontrol grubu da, olgu grubu ile benzer fiziksel (yaş ve cinsiyet) özellikte olan, kendisinde ve ailesinde herhangi bir genetik hastalık bulunmayan 18 yaş altı çocuklardan oluşturuldu. Olgu grubunda olduğu gibi gönüllük esasına dayanarak çocukların yasal temsilcilerinden yazılı onayları alındı.

3.2.8 Bilgilendirilmiş Olur Formu

Çalışmamızda olgu (OSB) ve kontrol (sağlıklı bireyler) grubunu oluşturan çocukların yasal sorumlu ebeveynlerine araştırmanın içeriğini kısaca anlatan, araştırma esnasında çocuklarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi veren, araştırma ile ilgili sahip oldukları haklar ve yüklendikleri sorumlulukları kendilerine bildiren ‘‘Bilgilendirilmiş Olur Formları’’ kullanıldı. Formlar çalışmaya katılan çocukların yasal sorumlu ebeveynlerine okutulduktan sonra yazılı onayları alındı.

3.2.9 Sosyodemografik Bilgi Formu

Tedavisi takip edilen her hastanın yasal ebeveynine çocuk sahibi olduklarındaki annelik-babalık yaşı, ailede veya akrabalarda başka otizmlinin olup olmadığı, çocuklarının ilaç kullanımı ve çocuklarının şiddete eğilimlerinin olup olmadığı gibi tıbbi özgeçmişleri ile ilgili sorular sorulmuş ve bilgiler kaydedilmiştir.

3.2.10 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendikten sonra “B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/76” sayılı yazı ile onanmıştır (Ek-4).

4. BULGULAR

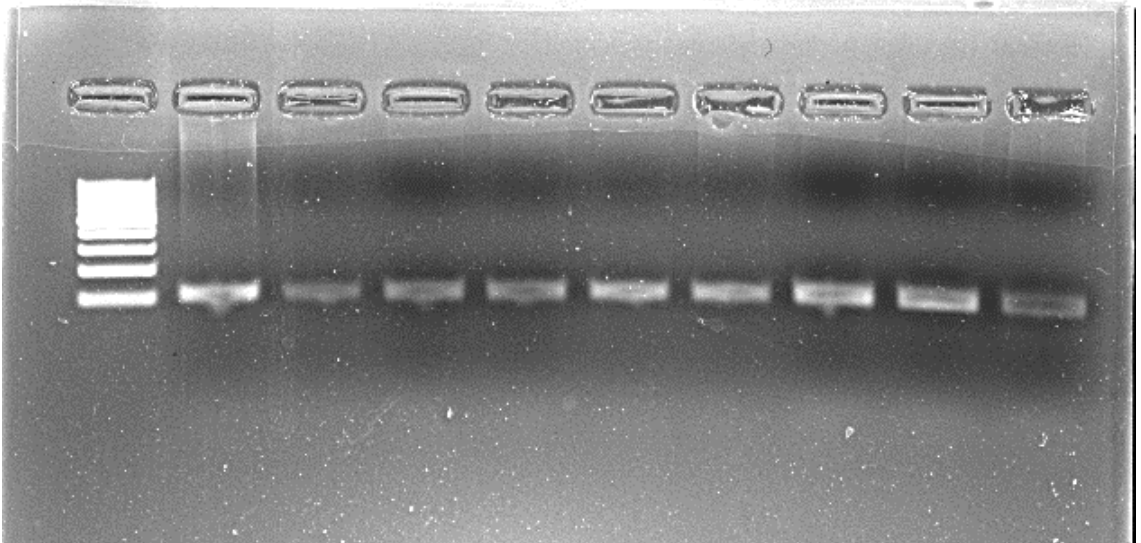
Tez çalışması kapsamında *COMT* Val(108/158)Met (rs4680) polimorfizmi tayini için 30 otizmli hasta grubu ve herhangi bir genetik hastalığı bulunmayan 30 kontrol grubu bireyin periferik kan örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

Çalışmamızda kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır ve *COMT*'ne ait 4. ekzon bölgesi PZR ile çoğaltılması sonucunda *HinIII* (*NlaIII*) enzimi ile kesim işlemine tabi tutularak polimorfizm durumları belirlenmiştir.

COMT geninin 108/158. kodonundaki Guanin→Adenin değişimi Valin→Metionin aminoasidi değişimine bağlı olarak belirlenen genotipleme sonuçlarına göre; 25 (%83) bireyin AA, 1 (%3) bireyin AG ve 4 (%14) bireyin GG genotipinde olduğu saptandı.

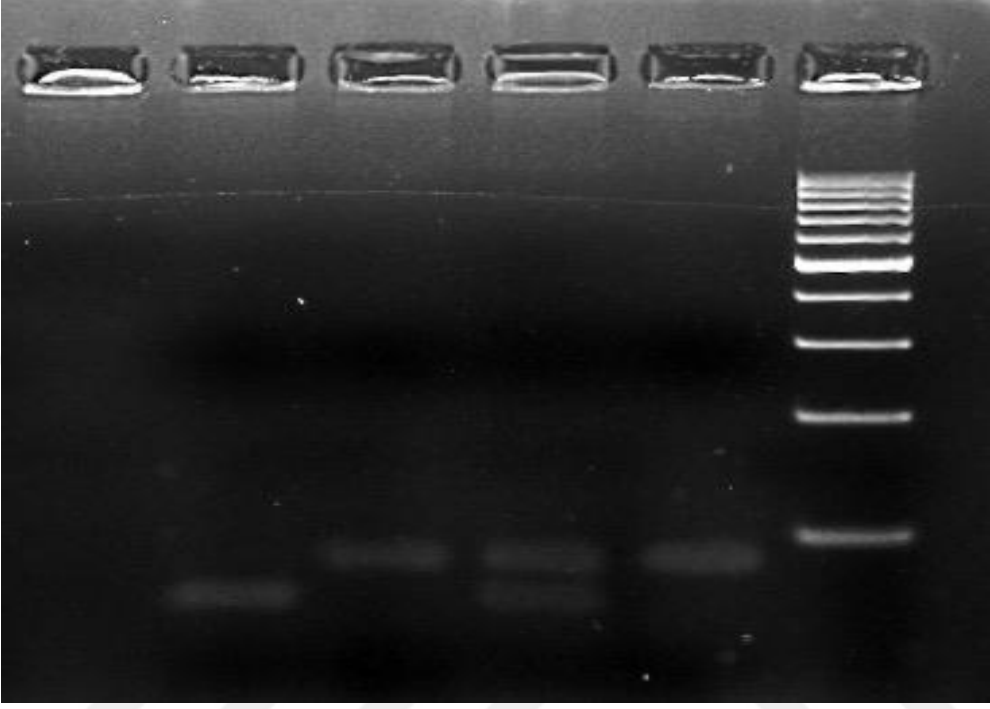
4.1. *COMT* Geninin 4. Ekzon Bölgesinin PZR Bulguları

Bazı bireylere ait *COMT* fonksiyonel polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: *COMT* ilgili polimorfizminin bulunduğu bölgesinin PZR sonrası oluşan ampliconların %2'lik agaroz jel görüntüsü.

4.2. RFLP Analizi Bulguları



Şekil 4: *COMT* Val (108/158) Met polimorfizminin %3'lük jel görüntüsü.

I: AA (Met/Met) genotip, II : AG(Met/Val) genotip, IV: GG (Val/Val) genotip

4.3. Anket Sonuçları

4.3.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Çalışmamıza 30 otistik çocuk ve 30 sağlıklı çocuk katılmıştır. 30 otistik çocuktan 25'inde (%83) AA (Met/Met) genotip, 1'inde (%3) AG (Met/Val) genotip ve 4'ünde (%14) GG (Val/Val) genotip saptanmıştır. 30 kontrol grubundan 13'ünde (%43) AA (Met/Met)genotip, 11'inde (%37) AG (Met/Val)genotip, 6'sında (%20) GG (Val/Val) genotip saptanmıştır.

	COMT	GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
		<u>Met/Met</u>	<u>Met/Val</u>	<u>Val/Val</u>	<u>A</u>	<u>G</u>
Hasta Grubu	SAYI (n=30)	25	1	4	51	9
	YÜZDE	%83	%3	%14	%85	%15
Kontrol Grubu	SAYI (n=30)	13	11	6	37	23
	YÜZDE	%43	%37	%20	%62	%38

Tablo 5:Analiz edilen COMT Polimorfizmlerinin hasta – kontrol gruplarında dağılımı

Hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. (c=0,001908565)

Hasta - kontrol grupları arasında her bir genotip için ayrı ayrı dağılım farkları karşılaştırıldığında, Val/Val genotipi için (c=0.051576) ve Val/Met genotipi için (c=0.003892) anlamlı fark saptanmışken, Met/Met genotipi için (c=0.527089) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

Allel sayıları göz önüne alındığında hasta ve kontrol grubu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark (c=0.1E⁻¹⁵) saptanmıştır. Ayrıca hasta - kontrol grupları arasında allel dağılım farkları karşılaştırıldığında, Val alleli (c=0.18E⁻¹¹) ve Met alleli için (c=0.12E⁻⁵) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

4.3.2. Şiddete Eğilimi Olanlar ile Genotip Dağılım İlişkisi

Çalışmamızda 30 Otistik çocuktan 3'nün şiddete eğilimi olduğu, 27'sinin şiddete eğilimi olmadığı anket sonuçlarından bilinmektedir. Şiddete eğilimi olanların 2'sinde AA (Met/Met) genotip, 1'inde GG (Met/Met) genotip saptanmıştır. Şiddete yatkın olmayanların 3'ü GG (Met/Met), 1'i AG (Met/Val) ve 23'ü AA (Val/Val) genotiptedir.

4.3.3. Ailde Başka Otizmlili Birey Olanlar ile Genotip Dağılım İlişkisi

30 Otistik çocuktan 6'sının ailelerinde başka otizmlili birey olduğu anket sonuçlarından bilinmektedir. Ailelerinde başka otistik birey olanların 6'sı da AA (Met/Met) genotiptedir. Ailelerinde başka otistik birey olmayanların 4'ü GG (Met/Met), 1'i AG (Met/Val) ve 19'u AA (Val/Val) genotiptedir.

4.3.4. Hasta Gruplarında Cinsiyete Göre Genotip Dağılım İlişkisi

Çalışmamızın hasta gurubu 5'i kız, 25'i erkek olmak üzere 30 Otistik çocuktan meydana gelmektedir. Kızların 4'ü GG (Met/Met), 1'i AA (Val/Val) genotiptedir. Erkeklerin ise 21'i GG (Met/Met), 1'i GA (Met/Val) ve 3'ü AA (Val/Val) genotiptedir.

Çalışmamızın hasta gurubu 5'i kız, 25'i erkek olmak üzere 30 Otistik çocuktan meydana gelmektedir. Kızların 4'ü GG (Met/Met), 1'i AA (Val/Val) genotiptedir. Erkeklerin ise 21'i GG (Met/Met), 1'i GA (Met/Val) ve 3'ü AA (Val/Val) genotiptedir.

4.3.4. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Allel frekanslarına bakıldığında ise;

Kızlarda Met allel frekansı 8 (%80) , Valallel frekansı 1 (%20) olarak bulunmuştur.

Erkeklerde Met allel frekansı 43 (%86), Val allel frekansı 7 (%14) olarak bulunmuştur.

COMT (rs4680) Hasta Grubu	GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
	<u>Met/Met</u>	<u>Met/Val</u>	<u>Val/Val</u>	<u>G</u>	<u>A</u>
KIZ (n=5)	4 (%80)	0 (%0)	1 (%20)	8 (%80)	1 (%20)
ERKEK (n=25)	21 (%84)	1 (%4)	3 (%12)	43 (%86)	7 (%14)

Tablo 6:Analiz edilen COMT Polimorfizmlerinin hasta gruplarında cinsiyete göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Otizm Spektrum Bozukluğu; yaşamın ilk 36 ayında semptomları ortaya çıkan, hayat boyu devam eden, etkileşim ve iletişim alanında belirgin bozukluklar ve tekrarlayıcı ilgi alanları ile karakterize olmuş karmaşık gelişimsel bir bozukluktur (Keskin 2001). Otizmin etiyolojik faktörleri kesin bilinmemesine rağmen genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin nörogelişimsel süreçte etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünölmektedir.

Günümüze kadar yapılan otizmin genetik faktörlerini inceleyen çalışmalar genellikle vaka-kontrol ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmalar göstermiştir ki otizm vakalarının ve semptomlarının genişliği %50-72 oranında genetik faktörlerden etkilenmektedir. DAT1, DRD3, DRD4, COMT ve MAOA gibi genler günümüze kadar OSB'da aday genler olarak önümüze çıkmaktadır (Nanda ve ark. 2010).

Hidding ve ark.'nın 2016'da 45 kişide yaptıkları analizde 22q11.2 delesyonu sendromunun plazma prolin seviyeleriyle birlikte otizme sebep olduklarını bildirmişlerdir. Bu bölgenin delesyonunun bireylerde OSB ile ilişkilendirilmesi COMT geninin bu sorunun etiyolojisindeki önemini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda *COMT* Met varyantının yüksek prolin seviyesi ve dopaminin yıkımının azalması nedeniyle bireylerde sosyal özelliklerin azalmasına neden olabileceğini bildirmişlerdir. (Hidding ve ark. 2016)

Çalışmamız kapsamında, DSM-V ölçütlerine göre otizm tanısı konmuş, 30 (5 kız ve 25 erkek) otizmlili çocukta 22. Kromozom üzerinde lokalize olmuş ve otizme yatkınlıkta aday genlerden *COMT* ürününün Val (108/158) Met (rs4680) polimorfizmi incelenmiştir.

Çalışmamızda kan örneklerinden öncelikle DNA elde etmek için izolasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA örneklerine PZR-RFLP işlemi uygulanmış ve agaroz jel elektroforezinde yürütülmüştür. Son olarak, görüntüleme işlemi sonuçlarına göre; 30 Otistik çocuktan 25'inde (%83) AA (Met/Met) genotip, 1'inde (%3) AG (Met/Val) genotip ve 4'ünde (%14) GG (Val/Val) genotip saptanmıştır. 30 kontrol grubunun 13'ünde (%43) AA (Met/Met) genotip, 11'inde (%37) AG (Met/Val) genotip ve 6'sında (%20) GG (Val/Val) genotip saptanmıştır. Allelik frekans olarak değerlendirildiğinde ise; Met allel frekansı 51 (%85) ve G allel frekansı 9 (%15) olarak saptanmıştır.

Çalışma dahilinde ki 30 Otistik çocuktan 5'i kız, 25'i erkektir.

Kızların; 4'ü AA (Met/Met) ve 1'i GG (Val/Val) genotiptedir. Allelik frekans olarak değerlendirildiğinde ise; Met allel frekansı 8 (%80) ve G allel frekansı 1 (%20) olarak saptanmıştır.

Erkeklerde ise; 21'i (%84) AA (Met/Met), 1'i (%4) AG (Met/Val) ve 3'ü (%12) GG (Val/Val) genotip saptanmıştır. Allelik frekans olarak değerlendirildiğinde ise; Met allel frekansı 43 (%86) ve G allel frekansı 7 (%14) olarak saptanmıştır.

Ki-kare testi kullanılarak yapılan hesaplama sonucunda $c=0.001908565$ bulunduğu için hasta - kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Karam ve ark. (2013) hiperaktivite semptomu gösteren 80 otistik ve 100 kontrol çocuğu incelediği çalışmalarında COMT Valin genotipinin otizmlili çocukların hiperaktivite sonuçlarının artmasında rol oynadığını ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları analizde otistik grupta Met/Met genotipini %31.2 Met/Val genotipini %51.3 ve Val/Val %17.5 olarak bulmuşlar, Met allelini %56.8, Val allelini %43.1 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar; Val/Val genotipi değerlendirildiğinde bizim çalışmamıza benzerlik göstermekte diğer genotiplerde aynı benzerlik görünmektedir. Allel frekanslarına baktığımız zaman ise bir benzerlik bulunmamaktadır.

Gadow ve ark. (2009) 67 otistik birey üzerinde yaptıkları analizde COMT Val/Met ve Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF, rs6265,Val/Met) genetik bölgelerini incelediklerinde COMT ve BDNF'in otistik çocukların sosyal fobi geliştirmesinde etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları analizde Met/Met, Val/Met ve Val/Val genotip yüzdelerini sırasıyla; %31, %52 ve %17 olarak bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımızla kıyasladığımızda Val/Val yüzdesinin benzerlik gösterdiği diğer iki genotipin benzerlik göstermediğini gözlemlemekteyiz.

Yoo ve ark. (2014) 151 OSB gösteren Koreli hasta ve ebeveynlerini (Trio modeli) 5 farklı SNP üzerinden analiz etmiş ve yapılan analiz sonucunda sadece rs6269 bölgesi otizmle ilişkili bulunmuş, bizim bölgemizi de içeren rs6269 / rs4818 /rs4680 ve rs769224 haplotip gurubu otizmle istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (Yoo ve ark. 2013).

Radeova ve ark. (2014) yaptıkları analizde prolin metabolizmasında görev alan prolindehidrogenaz-1 (PRODH) ve COMT genlerinin düşük aktiviteli allelerinin (Valin rs4680, A) velo-cardio-facial sendromu gözüken otistik bireylerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Radeova ve ark. 2014).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamıza İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 1-18 yaşarası 30 Otistik çocuk ve yaş dağılımı eşit olan 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmamızda ilgili gen bölgesi olan *COMT* Val (108/158) Met (rs4680) polimorfizmini belirlemek için sırasıyla DNA izolasyonu ve PZR-RFLP analiz yöntemleri Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda hasta hikayesi saptanması için oluşturulan anamnez formu ile anket yöntemi ve istatistiksel yöntem kullanılmıştır.

Günümüz imkânlarıyla Otizm Spektrum Bozukluğunu tamamen iyileştirmek mümkün olmamakla birlikte multifaktöriyel yaklaşım stratejileri ile semptomlarda hafifleme sağlanabilir. Mevcut genlerin farklı polimorfizmlerinin araştırılması, yeni genlerin keşfedilmesi ile Otizm Spektrum Bozukluğu'nun farklı boyutlar kazanmaya başlayacağı aşikârdır. Bu nedenle otizmin ayırıcı tanısında kullanılacak, tedaviye yanıtı öngörebilecek veya ölçebilecek biyolojik belirteçler saptanmasının önemli olduğunu göz ardı etmemek gerekmektedir.

COMT işlevsel polimorfizmi özellikle nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıkların teşhis ve tedavisinde yol göstermesi bakımından önem arz etmektedir. *COMT* polimorfizminin bilinmesi, nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturma ve ilaç tedavileri göz önünde bulundurulduğunda, bazı nöropsikiyatrik hastalıkların sebeplerinin açığa çıkarılmasına ve ilaç tedavilerinin bireyselleştirilmesine katkısı olabileceği inancındayız.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001908565$).

Ayrıca çalışmaya alınan hastaların sayısının az ve homojen olmaması nedeniyle çalışma grubumuzdaki sınıflandırmamız yetersiz olmuştur. Bu sebepler göz önünde bulundurularak daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiği inancındayız.

7. KAYNAKLAR

- Abdelrahman, H. M., Sherief, L. M., Alghobashy, A. A., Abdel Salam, S. M., Hashim, H. M., Abdel Fattah, N. R., Mohamed, R. H. (2014) Association of 5-HT2A receptor gene polymorphisms with gastrointestinal disorders in Egyptian children with autistic. *Research in Developmental Disabilities*, 36, 485-490.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –Text Revision*, 5th ed. Washington D.C., APA.
- Atasoy, S. (2008). Yüksek Fonksiyonlu Otistik Çocuklarda Çeşitli Bilişsel Özellikler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Ege Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a ‘theory of mind’?. *Cognition*, 21:37–46.
- Bauman ML, Kemper TL (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int. J. Devl Neuroscience*, 23:183–187.
- Borazancı ve Persson S. (2000) AQ Otistik Zeka ve Seviyeleri Otizm. Sistem Yayıncılık
- Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O’Donovan M, Owen MJ, Tomas MP, Poulton R, Rutter M, Taylor A, Williams B, Thapar A. (2008) A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65;203-10.
- Christine M. Freitag, Wouter Staal, Sabine M., Klauck, Eftichia Duketis, Regina Waltes (2010) *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3): 169–178.
- Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC ve ark. (1996) Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on PET. *Ann Neurol*, 39:643–649.
- Comings DE, Chen TC, Blum K, Mengucci JF, Blum SH, Meshkin B. (2005) Neurogenetic interactions and aberrant behavioral co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): dispelling myths. *Theoretical Biology and Med Modelling*, 2;50-65.
- Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T ve ark. (2005) Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci*, 8:519-26.
- Darıca N., Abdioğlu U., Gümüşçü S. (1992) Otizm ve Otistik Çocuklar, Özgür Yayınları, İstanbul.
- David Rodenhiser ve Mellissa Mann. (2006) Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications, *CMAJ*, 174:341-8
- David SP, Johnstone EC, Murphy MF, Aveyard P, Guo B, Lerman C et al. (2008) Genetic variation in the serotonin pathway and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*, 98:77–85.
- Dawson G, Devlin B, Estes A, et al. (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 39: 319-328.
- Doğangün B. (2008) Özel Eğitim Gerektiren Psikiyatrik Durumlar. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi, 62:157-174.
- Elske H., Hanna S., Leo M.J. S., Jacob A S W. (2016) The role of COMT and plasma proline in the variable penetrance of autistic spectrum symptoms in 22q11.2 Deletion Syndrome, *Clinical Genetics* · February 2016 DOI: 10.1111
- Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. (2002) Bir grup sağlıklı gönüllüde katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 12;174-8.
- Erden G, Akçakın M, Gümüşdoğan D, Öztürk Ertem İ. (2010) Çocuk Hekimleri ve Otizm: Tanıda Zorluklar. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr.*, 19(1):9-15

- Fazlıoğlu, Y. (2009). Otizm (1. Baskı). İstanbul: MORPA Kùltür Yayınları.
- Fombonne E. (2003) The prevalence of autism. JAMA, 289(1):87–89.
- Hashimoto R, Noguchi H, Hori H ve ark. (2007) A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O- methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. Neurosci Lett, 428(1):17-20.
- Hee Jeong Yoo, In Hee Cho, Mira Park, So Young Yang, and Soon Ae Kim (2013) Association of the Catechol-o-Methyltransferase Gene Polymorphisms with Korean Autism Spectrum Disorders. J Korean Med Sci 2013; 28: 1403-1406
- Hua, R., Wei, M., Zhang, C. (2015) The complex genetics in autism spectrum disorders. Science China Life Sciences, 58(10), 933-945.
- Hywel J. Williams, Micheal J. Owen, Micheal C. O’Donovan (2007) Schizophrenia Bulletin, 33(3):635-641.
- James JS, Melnyk S, Jernigan S, et al. (2008) Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. J Autism Dev Disord, 38:1966–1975.
- Johnson, C.P. (2008) Recognition of autism before age 2 years. Pediatrics in review, 29: 86-96.
- Kanner L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child, 2:217–250.
- Karen Siff Exkorn (2006) The Autism Sourcebook: Everything You Need to Know About Diagnosis, Treatment, Coping, and Healing New York ReganBooks.
- Kenneth D. Gadow, Jasmin Roohi , Carla J. DeVincen., Sarah Kirsch, Eli Hatchwell (2009) Association of COMT (Val158Met) and BDNF (Val66Met) Gene Polymorphisms with Anxiety, ADHD and Tics in Children with Autism Spectrum Disorder, J Autism Dev Disord (2009) 39:1542–1551
- Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, Lakatos K, Farkas L, Gadaros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2008) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet, 147B;1431-35.
- Kerimoğlu E, KılıçBG, Gürkan CK, Öztürk M. (2008) Çocukluk ve Ergenlikte Sık Görülen Ruhsal Bozukluklar. Edt. Öztürk O, Uluşahin A. İçinde: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 2. Cilt, 11. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 744.
- Keskin S, Alkış H. Otizm ve Pediatrist. Yeni Symposium 2001; 39: 35-38.
- KılıçEkici Ö. (2011) Otizmi Anlamak ve Yaşamak: Karmaşık Bir Gelişimsel Bozukluk. Bilim ve Teknik Dergisi, 44:70-75.
- Kiah Bertoglio, B.S., Robert L.Hendren D.O.(2009) New developments in autism. Psychiatric Clinics of North America 32(1):1-14.
- King M, Bearman P. (2009) Diagnostic change and the increased prevalence of autism. International Journal of Epidemiology, 38:1224–1234.
- Knoester M, Helmerhost FM, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S, (2007) on behalf of the Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-Up Project (L-art-FUP). Matched follow-up study of 5-8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress, and child (health-related) quality of life. Hum Repr, 22(12):3098-107.
- Kočovská E1, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. (2012) Res Dev Disabil, 33(5):1541-50.
- Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. (2007) Prevalance of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, Pediatrics, 124:1395-404.
- Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. (2012) Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk. Nature, 23;488:471-5.
- Korkmaz B. (2000) Birsendrom, bir belirti, bir hastalık: Otizm. Nörobiyolojik temelleri ve nörofonksiyonel mekanizmalar Sendrom Dergisi, 1243-58.
- Koroğlu, E. (2013) DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: HYB Yayıncılık.

- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. (2012) Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129:1121-8.
- Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. (2014) Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*, 6:1-13.
- Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Golgberg R, Kucherpalati R, Papolos DF. (1996) Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet*, 67:468-472.
- Levy SE, David S Mandell, Robert T Schultz (2009) Autism. *Lancet*, 374: 1627–1638.
- Ma DQ, Rabionet R, Konidari I, et al. (2009) Association and Gene–Gene Interaction of SLC6A4 and ITGB3 in Autism. *Am J Med Genet Neuro-psychiatric Genet Part B*, 153: 477–483.
- Miller MT, Strömland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. (2004) Autism with ophthalmologic malformations: The plot thickens. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 102:107-21
- Muotri, A. R. (2015) The Human Model: Changing Focus on Autism. *Society of Biological Psychiatry*, 1-8.
- Nanda N.J. Rommelse, B. Franke, H.M. Geurts, C.A. Hartman, Jan K.B (2010) Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:281-295
- O'Brien M ve Daggett JA. (2006) *Beyond the Autism Diagnosis*. Baltimore, Paul H. Brookes Publishing.
- Özdemir DF, Karabacak NI, Akkaş B, Akdemir Ö, Ünal F, Şenol S. (2009) Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda Risperidon Tedavisinin Beyin Kan Akımı ile Değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20:346-356.
- Öztürk A. (2005) Otizm Genetiği. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 36: 35-41.
- Petya D. Radoeva1, Ioana L. Coman, Cynthia A. Salazar, Karen L. Gentile1, Anne Marie (2014) Association between Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Velo-Cardio-Facial (22q11.2 Deletion) Syndrome and PRODH and COMT Genotypes. *Psychiatr Genet*. December , 24(6): 269–272.
- Higgins2, Frank A. Middleton1, Kevin M. Antshel2, Wanda Fremont2, Robert J. Shprintzen3, Bernice E. Morrow4, and Wendy R. Kates2,*
- Philippi A, Tores F, Carayol J, et al. (2007) Association of autism with polymorphisms in the paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1) on chromosome 5q31: a candidate gene analysis. *BMC Medical Genetics*, 8: 1-8.
- Rehab A. Karam , Noha A. Rezk, Hadeel M. Abdelrahman, Tamer H. Hassan, Doaa Mohammad, Haitham M. Hashim, Nelly R.A. Abdel Fattah (2013) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and hyperactivity symptoms in Egyptian children with autism spectrum disorder, *Research in Developmental Disabilities* 34 (2013) 2092–2097
- Rubenstein JLR. (2010) Three Hypotheses For Developmental Defects That May Underlie Some Forms of Autism Spectrum Disorders. *Current Opinion In Neurology*, 23: 118-123.
- Siff Exkorn K. (2005) *The Autism Sourcebook*. New York, Regan Books.
- Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman HM. (1997) Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41:493- 495.
- Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. (1994) Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*, 223(3):1049-59.
- Tuna-Ulay H ve Ertuğrul A. (2009) Otizmde Beyin Görüntüleme Bulguları: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 20: 164-174.
- Volkmar FR, Wiesner LA, Westphal A. (2006) [In the spectrum of Autism in Children Health care Related Topics]. *Türkiye Klinikleri. Current Opinion In Psychiatry (Türkçe Baskısı)*, 2:159-165.

- Vortsman, J. A., Staal, W. G., van Daalen, E., van Engeland, H., Hochstenbach, P. F., & Franke, L. (2006) Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, 11(1), 1-18-28.
- Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, et al. (2010) Association Study Between Single Nucleotide Polymorphisms In Promoter Region of AVPR1A and Korean Autism Spectrum Disorders. *Neuroscience Letters*, 479:197-200.
- Yang X, Hou D, Jiang W, Zhang C. (2014) Intercellular protein-protein interactions at synapses. *Protein Cell*, 5:420-44
- Zhao, X., Leotta, A., Kustanovich, V., Lajonchere, C., Geschwind, D. H., Law, K., et al. (2007). A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(31), 12831-12836.
- Williams EL ve Casanova MF. (2011) Above genetics: lessons from cerebral development in autism. *TranslNeurosci*, 2(2):106-20.



EK 3. ANKET

OTİZM AİLE ÖYKÜSÜ DEĞERLENDİRME ANKET FORMU

Cocuğun:

Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Okul/yuva:

Sınıfı:

Doğum tarihi:

BARKOD

Formu Dolduran:

Adres:

Tel No:

E-mail:

Annenin:Babanın:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Eğitim Durumu:

Mesleği/İşi:

Memleketi:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Eğitim Durumu:

Mesleği/İşi:

Memleketi:

Akrabalık: Var Yok

Aile Durumu: Birlikte Ayrı Boşanmış Vefat

Çocuk sahibi olduğunuzda sizin ve eşinizin yaşı? Anne ...Baba ...

Kardeşler (isim, yaş ve cinsiyetleri)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

Otizm ya da başka hastalığı olan çocuğunuz var mı?

Hayır Evet

Evetse:

Hastalığın Adı:

Ailede / akrabalarda başka otizimli birey var mı?

Hayır Evet

Evetse:

Akrabalık Derecesi:

Ailenizde son birkaç yıl içerisinde önemli bulduğunuz, olumlu veya olumsuz değişiklikler oldu mu?

Hayır Ölüm Kaza Boşanma Taşınma

Ağır Hastalık Maddi Kayıp Diğer:

Doğum ve hamilelik dönemi

Doğumda morarma / Oksijensiz kalma

Doğum sonrası yoğun bakım / kuvöz gereksinimi

Sarılık

Diğer:

36 haftadan küçük doğum

Doğum Ağırlığı:

Hamilelikte alkol / sigara kullanımı:

Hamileyken kızamıkçık geçirdiniz mi? Hayır Evet

Çocuğunuz:

Kaç aylıkken başını tuttu:

Kaç aylıkken destekli oturdu:

Kaç aylıkken yürüdü:

İlk kelimelerini kaç aylıkken söyledi:

Kaç yaşındayken tam cümle kurdu:

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı oldu mu? Hayır Evet

Evetse:

Ne zaman:

Çocuğunuzun varsa geçirilmiş veya tedavisi devam eden önemli rahatsızlıkları:

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Duygu Durum Bozukluğu

Epilepsi Şeker Hastalığı Kalp Hastalıkları

Diğer:

İlaç tedavisi kullanıyor mu? Hayır Evet

Evetse:

Prozac (Fluoksetin) Cipralex (Essitalopram) Abilify (Aripiprozal)

Risperdal (Risperidon) Diğer:

Geçirilmiş ameliyat: Yok Var Varsa açıklayınız:

Geçirilmiş kaza: Yok Var Varsa açıklayınız:

Çocuğunuza herhangi bir diyet uyguladınız mı?

Hayır Evet

Evetse:

Gluten-Kazein Diyeti GAPS Diyeti

Diğer:

Çocuğunuzun şiddete eğilimi var mı?

Hayır Evet

Sizce sebebi genetik olabilir mi?

Hayır Evet

Araştırmacı tarafından hazırlanmıştır.



EK 4. ETİK KURUL FORMU



EK 5. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : SezginKAPICI

2. Doğum Tarihi: 20.04.1991

3. Öğrenim durumu:

Derece	Alan	Kurum	Yıl
Lise	Fen Bilimleri	Halide Edip Adıvar Lisesi	2005 - 2010
Lisans	Biyoloji	Kocaeli Üniversitesi	2010-2014
Yüksek Lisans	Moleküler Biyoloji	Üsküdar Üniversitesi	2014-2016

