

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Bio. Tuğba GÜR SOY

EDİRNE – 2010

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Bio. Tuğba GÜRSOY

Tez No:

EDİRNE – 2010

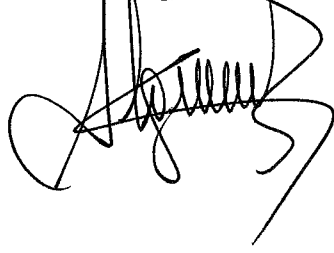
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Tuğba GÜRSOY tarafından tez başlığı “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 10/08/2010 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans Tezi” olarak kabul edilmiştir.

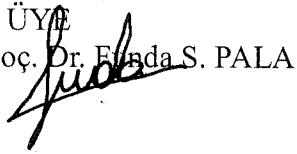
İmza

Unvanı Adı Soyadı
JÜRİ BAŞKANI
Prof. Dr. Çetin ALGÜNEŞ



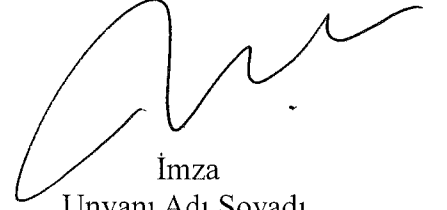
İmza

Unvanı Adı Soyadı
ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA



İmza

Unvanı Adı Soyadı
ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Işık GÖRKER



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Çalıőmamım her aşamasında bana verdiği destekten dolayı T.Ü. Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji A.D. Başkanı Prof. Dr. Çetin ALGÜNEŞ'e, eğitimimde ve tezimin oluőturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Funda Sibel PALA'ya, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR'a, tezimin hazırlanmasındaki katkılarında dolayı Yrd. Doç. Dr. Işık GÖRKER'e, eğitim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum Dr. Kıymet TABAKÇIOĐLU'na, değerli arkadaşlarım Bio. Cüneyt ÇİMEN ve Bio. Mehtap TAŐ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bio. Tuğba GÜRSOY

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DEHB’NUN TANISI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	4
ETİYOLOJİ	8
KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	33
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	49
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	66
ÖZGEÇMİŞ	68
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

A	: Adenin
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
DAT	: Dopamin taşıyıcı geni
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DRD3	: Dopamin D3 reseptör geni
DRD4	: Dopamin D4 reseptör geni
DRD5	: Dopamin D5 reseptör geni
DSM– IV	: Diagnostic and Statitis Manual of Mental Disorders-Fourt Edition (Mental Bozukluların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Dördüncü Baskı)
G	: Guanin
GABA	: Gama-Amino Butirik Asit
MAO	: Monoamino Oksidaz
PCR	: Polymerase Chain Raction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
Val/Met	: Aminoasit değişimi
108/158	: SNP noktası

GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli hastalıklarından biridir. Çocukluk çağından başlayıp erişkinlik döneminde de etkileri devam edebilir (1,2). Temel belirtileri dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivitedir. DEHB bireyin hem çocukluk hem de erişkinlik döneminde çeşitli sosyal alanlar ve eğitim/meslek alanlarında sorunlar yaşamasına neden olur (3).

DEHB okul çağına gelmiş çocukların yaklaşık %3-5'in de gözlenir (4). Erkeklerde görülme sıklığı kızlardan fazla olup, erkek:kız oranının 3:1 arasında olduğu bildirilmektedir (5,6). Bu kadar sık karşılaşılan bir bozukluk olmasına karşın nedenlerine ilişkin kesin bir bilgi henüz bulunmamaktadır. Konu ile ilgili son araştırmalar; genetik, nörokimyasal değişiklikler, psikososyal ve çevresel nedenler üzerinde odaklanmaktadır (7).

DEHB'nda nörokimyasal ajanlar arasında katekolaminlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu katekolaminler; dopamin, epinefrin, norepinefrindir. DEHB'nun etiolojisinde dopamin eksikliği ortaya atılan en önemli hipotezlerden biridir. Dopaminerjik yollardaki aksaklıklar dikkati sürdürme, uyarıları yok sayma, güdülenme, bilgi işleme, yüksek zihinsel fonksiyonlar ve hafızada problemlere yol açabilir (3,7). Norepinefrinin dürtüsellik ve agresyonda önemli olabileceği düşünülmektedir. Katekolamin transmisyonunu etkileyen ajanlar da DEHB'da etkili görülmektedir (3). Bunlar arasında dopamin reseptörleri, adrenarjik ve noradrenarjik reseptörler, Katekol-o-metil-transferaz (COMT) enzimi ve Monoamin oksidaz (MAO) enzimi bulunmaktadır. COMT, dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi katekolamin ve bunları içeren ilaçların yıkımında görevli bir enzimdir (1).

COMT, katekolaminleri ve katekolamin içeren ilaçları metilasyon yoluyla inaktif hale getirir (8).

Bu enzim membrana bağlı (MB-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formlarda bulunabilir (8). İki form arasındaki temel fark, translasyon orjinlerinin farklı olmasıdır (9). COMT enzimi, insanda 22q11.2'de yerleşmiş bir gen tarafından kodlanır ve COMT enzimin işlevsel kapasitesi enzim aktivitesi ile ilişkilidir ve gen bölgesindeki bazı polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olduğu bilinmektedir (10).

Enzim aktivitesini etkileyen polimorfizm, MB-COMT formunun 158., S-COMT formunun 108. kodonundaki guanin adenin (G/A) nükleotid değişimine, amino asit dizisinde de Valin/Metionin (Val/Met) değişimine yol açmaktadır. 108./158. kodonda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli COMT formunun, metionin bulunması ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli formunun ifade edilmesine neden olur. Bu gen bölgesinde iki allel (Val108/158 ve Met 108/158) ve üç genotip (Val158/158 (Val108/108), Val158/Met158 (Val108/Met108) ve Met158/Met158 (Met108/108)) tanımlanmıştır (11).

Bugüne kadar, COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin şizofreni, bipolar duyu durum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, anti sosyal davranışlar, agresif davranışlar, intihar girişimi, parkinson hastalığı patogenezi ile ilişkili olduğunu öne süren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (2). Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre katekolamin metabolizmasında meydana gelen genotipik değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde önemlidir. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin de, enzim aktivitesinde değişikliğe neden olduğu ve katekolamin metabolizmasını etkilediği bilinmekte bu da COMT'un DEHB' da risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Farklı araştırma gruplarında farklı sonuçların elde edilmiş olması, COMT gen bölgesi polimorfizmleri ile DEHB arasındaki ilişkinin ortaya konması açısından çalışmaların henüz yeterli sayıda olmadığı ve popülasyonlar arasında farklılıklar gösterdiği sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada; çeşitli psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı öngörülen nörotransmitterlerin COMT enzimi ile olan ilişkisinden yola çıkarak, çocuklarda; DEHB ile COMT enziminin yapısında ve aktivitesinde değişikliğe yol açan 108/158 Val/Met polimorfizmi arasındaki bağıntının incelenmesi amaçlandı. Böylece çalışmamızın yapılan diğer çalışmalara ışık tutacağı ve edinilen bilgilerle gelecekte bu hastalığın etiyolojisini belirlemede kullanılacak genetik bilgi havuzuna katkıda bulunulacağı da düşünüldü.

GENEL BİLGİLER

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocuklarda en sık rastlanan ve tüm dünyada oldukça yaygın olarak gözlenen psikiyatrik bir hastalıktır (12,13). Okul çağı çocuk popülasyonunun yaklaşık % 3-5'ini etkileyen bu hastalık eğer tedavi edilmezse bireyin tüm yaşantısını ve özellikle eğitimini olumsuz etkilemektedir. Hastaların biliş, algı ve dikkat kapasitelerindeki bozukluklar nedeniyle sergiledikleri davranışsal, sosyal ve psikolojik uyumsuzluklar çoğunlukla ilk kez okul çağında kendini gösterir. Erişkin yaşamda ise alkol, madde bağımlılığı ve hatta trafik kazalarına uzanan çok boyutlu sorunlara neden olmaktadır (3,4). DEHB yaşama, kişiler arası ilişkilere ve okul hayatına yansıyan çeşitli olumsuz etkileri nedeni ile toplumun ve sağlık hizmetlerinin en önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. DEHB sadece hastaları değil ailelerini ve sosyal çevrelerini de olumsuz etkileyen bir hastalıktır (14).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı ile ilgili araştırma sonuçları, özellikle olguların tanımlanmasına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (15). Geçmiş yıllarda yapılan gözden geçirme çalışmalarında %1 ile %20 arasında çok farklı oranlarda DEHB sıklıkları bildirilmiştir. Bu farklılıkların nedeni olarak da tanıda farklı yöntemlerin kullanılması, bilginin kaynağı, coğrafik köken gibi nedenler ileri sürülmüştür. Polanczyk ve ark. 1978 ile 2005 yılları arasında yapılan araştırmaların sonuçlarını kullanarak yaptıkları sistematik derleme ve metaregresyon analizleri çalışmasıyla DEHB'nun dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak bulmuşlardır (6).

Yapılan araştırmalar, DEHB'nun görülme sıklığının cinsiyetle değiştiğine işaret etmektedir (16). Toplum tabanlı çalışmalar erkek: kız oranının 1:1 ile 3:1 arasında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini göstermiştir (5).

Ülkemizde DEHB alt tiplerinin dağılımının yaşa ve cinsiyete göre farklılıklarını araştıran 401 olgu ile yapılmış bir çalışmada DEHB'nin erkeklerde (%76.6) kızlara (23.4) göre daha sık görüldüğü bilgisi desteklenmektedir. Ayrıca alışma DEHB bileşik-tipin her iki cinsiyette de en sık görülen tip (%78) olduğunu bildirmektedir (17). Milli Eğitim Bakanlığı'nın öğretmenler için hazırladığı el kitabında DSM-IV tanı kriterlerine göre, okul çağındaki çocuklar arasında DEHB'nin görülme sıklığının %3-5 arasında değiştiğine dikkat çekilmektedir. Okul ağı ocuklarında DEHB sıklığı ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda bu oran farklı değerlendirme kriterlerine göre %3 ile %10 arasında değişmektedir (4).

Çocukluk ağında DEHB tanısı konulan erişkinlerle yapılan çalışmalarda olguların %50-60'ında DEHB semptomlarının sürdüğü gözlenmektedir (18). Kısacası, ocukluk ve erişkinlik dönemlerinde hastaya ve topluma yaşattığı sıkıntılar sebebiyle DEHB nedenleri iyice tanımlanıp rehabilite edilmesi gereken bir hastalıktır.

DİKKAT EKSİKLİğİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUğUNUN TANISI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, yaşa uygun olmayan dikkat süresi kısalığı, kaotik hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden ocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli bozukluklarından biridir (12,19).

Dikkatsizlik ile ilgili sorunlar özellikle okul hayatının başlaması ile belirgin hale gelir (20). Bu ocuklarda en sık gözlenen sorunlar; hayalcilik, unutkanlık, eşyalarını ve oyuncaklarını sık sık kaybetme, dağınlık, dışarıdan kontrol olmadan görevleri sonlandıramama, kurallı bir ortamda uzun süre bir etkinliğe odaklanamama şeklinindedir (4,12,15).

Hiperaktivite (aşırı hareketlilik) ile ilgili yakınmalar ise, yerinde duramama (kıpır kıpır olma), çok konuşma ve huzursuzluk şeklinde görülmektedir (15,20). Genellikle bu çocuklar bir motor tarafından srkleniyormuş gibi sürekli hareket halindedir (20). Hareketin niteliği genellikle zarar verici ve amasızdır (12). Belirtiler sıklıkla kazalara neden olur, kişiler arası ilişkilerde gerginlik ve uygunsuz durumlar yaratır (15,20).

Dürtüsellik (impulsivite) ise farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Sonunu düşünmeden eyleme geçme, sabırsızlık, yönergeleri dinlememe, kendisi ve çevresi için zararlı olabilecek fevri hareketler, sırasını beklemede güçlük çekme gibi davranış sorunları gözlenebilir (4,15,20). DEHB genellikle 3 yaşına kadar başlamasına karşın, tanı çocuğun düzenli öğrenim için gerekli dikkat süresi ve yoğunlaşmanın gelişmesinin beklendiği ilkokul yıllarında konmaktadır (15,21).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu klinik sendrom olarak ilk kez 1902 yılında George Still tarafından, “Defect in Moral Control” (Moral Kontrol Defekti) adı altında hiperaktif, agresif, öğrenme güçlükleri olan, dürtüsel ve dikkatsiz çocuklar olarak tarif edilmiştir (22,23). Still erkek çocukların kızlara oranla daha fazla etkilendiğini belirterek, bozukluğun organik ve çevresel nedenlerden kaynaklandığı üzerinde durmuştur (12,15,22).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan influenza pandemisi ve ardından gözlenen letarjika epidemisi salgını DEHB’na olan ilgiyi arttırmıştır. Çünkü salgın sonrasında hayatta kalabilen çocuklarda Still’in tanımlamasına uygun şiddetli davranış bozuklukları gözlenmiştir ve bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülerek organik nedenlere olan eğilimi arttırmıştır (12,15,22).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu 1965’de Dünya Sağlık Örgütü’nün “Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması”nın (International Classification of Diseases, ICD) 9. düzenlenmesinde “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak tanımlanmıştır.

Daha sonra 1968’de Amerikan Psikiyatri Birliği’nin “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı”nın (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 2. düzenlenmesinde (DSM-II) “Çocuklardaki Hiperkinetik Sendrom” şeklinde tanımlanarak tanı için geçerli ve güvenilir bir sınıflandırma oluşturulmuştur.

DSM- III’de (1980) ilk defa dikkat eksikliği terimi kullanılmış ve hiperaktivitenin eşlik ettiği ve hiperaktivitenin eşlik etmediği tip olarak iki alt tipe ayrılmıştır.

Bu tanı DSM-III-R’de (1987) “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmış ve sıralanan 14 belirtiden tanı için 8 belirtinin olması koşulu aranmıştır (24,25).

Bu bozukluk DSM-IV’te (1994) “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altındadır ve dikkatsizliğin ön planda olduğu tip, hiperaktivite-dürtüselliğin ön planda olduğu tip ve mikst tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (25).

DSM-IV' e göre tanı ölçütleri aşağıda verilmektedir. Bozukluğa tanı konabilmesi için, en az 6 aydır bulunması, akademik veya sosyal alanlarda bozulmaya sebep olması ve 7 yaşından önce ortaya çıkması gerekmektedir (26).

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri (DSM-IV)

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.

(1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.

Dikkatsizlik:

- a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
- c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (Karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (Örn: oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.
- h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağılır.
- i) Gündelik etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.

(2) Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik (impulsivite) semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.

Hiperaktivite:

- a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (Ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).

- d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- f) Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik:

- a) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.
- b) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
- c) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (Ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B) Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (Ör. Okulda (ya da işte) ve evde).

D) Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikle klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E) Bu semptomlar sadece yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklamaz (Ör. Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

Tipe göre kodlama:

- Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu-Mikst Tip: Son 6 ay boyunca hem A1 hem A2 tanı ölçütü karşılanmışsa,
- Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu- Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A1 tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamışsa,
- Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu- Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A2 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamışsa.

Kodlama notu: O sırada artık tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler (özellikle ergenler ve erişkinler) “Kısmi remisyonda” olarak belirtilmelidirler (26).

DSM-IV’ e göre DEHB olarak adlandırılan bu bozukluk ICD-10’da ise “Hiperkinetik Sendrom” adı altında hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık, dikkat eksikliği ve öyküde

perinatal ya da neonatal bir hasarın varlığıyla belirti veren bir hastalık olarak kabul edilmiştir. DSM-IV'den farklı olarak, genellikle motor ve dil gelişiminin geciktiği ifade edilmiştir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısında klinik muayene yanında kullanılabilen tanıyı destekleyici bazı yöntemler de vardır. Bunlardan biri nörogörüntülemedir. Nörogörüntüleme ile yapılan çalışmalarda DEHB'li çocuklarda özellikle çalışma belleği, dürtüsellik, organizasyon, odaklanma, bütünleştirme ile ilgili fonksiyonları olan frontal lob anomalileri saptanmıştır. Kortikal ve subkortikal alanlarda hacim ve etkinlik azalması gibi anomaliler gözlenmiştir. (14,27).

ETİYOLOJİ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çok sık karşılaşılan bir psikiyatrik hastalık olmasına karşın, etiyojisi hakkında kesin bir bilgi hala mevcut değildir (15). Konu ile ilgili son çalışmalar;

- Psikososyal ve çevresel etmenler,
- Nörofizyoloji,
- Biyokimyasal Etkenler,
- Genetik Etkenler,
- Nörokimyasal Etkenlere yönelik olarak sürdürülmektedir (7).

Psikososyal ve Çevresel Etmenler

Bazı çevresel etkenlerin DEHB gelişiminde sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle prenatal ve perinatal sorunlar, kurşun mazuryeti, şeker zehirlenmesi, gebelikle annenin sigara kullanımı ve DEHB olan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksinimi gibi çevresel faktörlerin DEHB sıklığını arttırdığı belirtilmiştir. Kronik olarak sorunlu ortamlarda yaşayan çocuklar için belirtilerin altta yatan anksiyete ya da depresyon mu, anne babalık ve sosyalleşme ile ilgili sorunlar mı, yoksa genetik olarak etkilenen biyolojik bir problem mi ya da bunların etkileşimini mi yansıttığını belirtmek zordur (12).

Nörofizyoloji

İnsan beyni, normal olarak bazı yaşlarda önemli gelişme evreleri geçirir: 3-10 aylar, 6-8 yaşlar, 10-12 yaşlar ve 14-16 yaşlar. DEHB semptomları gösteren bazı çocuklarda gelişimsel gecikme olduğu tespit edilmiştir. Bu çocuklarda, düzensiz elektroensefalogramın

(EEG) varlığı DEHB'nin fizyolojik boyutu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca nörofizyoloji çalışmaları sonucu DEHB'li çocukların prefrontal kortekslerinde kan akımının azaldığına dair bulgular saptanmıştır. Beyin travması sonucu, davranışları etkileyen merkezler etkilenmişse, DEHB bulgularının gözlemlendiğine dair çalışmalar mevcuttur (28).

Biyokimyasal Etkenler

Biyokimyasal etkenler arasında çinko, magnezyum, demir, çoklu doymamış yağ asitleri, iyot yetmezliği DEHB ile ilişkileri açısından en çok incelenen birkaç faktördür.

Çinko, DEHB etiolojisinde öne çıkan elementlerden birisidir. Yapılan çalışmalarda DEHB'li çocukların serum çinko düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (29).

Magnezyum da (Mg) DEHB kliniğinde etkisi olabilecek elementlerden biridir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında DEHB'li çocuklarda serum Mg seviyelerinin düşük olduğu saptanmış ve 6 ay süreyle klasik tedavi ile birlikte Mg tedavisi başlana çocuklarda semptomlarda daha hızlı iyileşme gözlenmiştir (30).

Demir (Fe) eksikliği de, DEHB etiolojisinden sorumlu tutulan kan bulgularındandır. DEHB'li çocukların ferritin düzeyleri aynı yaş diğer çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (29).

Çoklu doymamış yağ asitleri ise DEHB'li çocuklarda düşük düzeyde gözlenmiştir. Diyetlerine yağ asidi eklenmesiyle öğrenme zorluğu yaşayan hiperaktif çocukların belirtilerinde gerileme gözlenmiştir (31).

İyot eksikliği de DEHB etiolojisinde önemli etkenlerden biri olarak düşünülmektedir. Anne karnında beyin gelişimi için T3 hormonunun gerekli olduğu ve anne hipotiroidisinin prenatal ve postnatal dönemde DEHB için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (32).

Genetik Etkenler

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu psikiyatride genetik tabanı en sık araştırılan bozukluklardan biridir. DEHB etiolojisinde genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segresyon analizi çalışmaları yapılmıştır (33).

1-Aile Çalışmaları: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukların aileleri ile yapılan klinik çalışmalar, DEHB'nin aile içi genetik geçişli olduğu hakkındaki

iddiayı desteklemektedir. Klinik referanslı örneklerle yapılan aile çalışmaları, DEHB olan çocukların ebeveynlerinde DEHB görülme sıklığının 2 ile 8 kat fazla olduğunu göstermektedir. DEHB olan çocukların özellikle ebeveynleri ve kardeşlerinde hastalığın görülme riski çok yüksektir. Aile çalışmaları DEHB'nun kliniğine eşlik eden genetik heterojenliği açıklamaya yardımcı olabilir (33,35).

Yapılan başka bir aile çalışmasında elde edilen bulgulara göre, DEHB olan çocukların akrabalarında; DEHB, öğrenme güçlüğü, okul başarısızlığı, depresyon, bipolar bozukluklar, diğer psikiyatrik bozukluklar (Alkol ve madde bağımlılığına yatkınlık, antisosyal kişilik bozukluğu, duygudurum bozukluğu), entellektüel fonksiyonda kayıplar olduğu saptanmıştır (36).

2-İkiz Çalışmaları:

İkiz çalışmalarında da DEHB'nin kalıtsal özelliği desteklenmiştir. Bu çalışmalarda, tek yumurta ikizlerinde %59-92 oranında, çift yumurta ikizlerinde ise %29-42 dolaylarında ikiz eşinde de hastalık bulunmuştur (12).

Farklı ülkelerde, çeşitli araştırmacıların klinik semptom göstermeyen ikiz DEHB olguları ile yaptıkları çalışmalarda, kalıtsal etki aile oranı açısından %60-88 öğretmen anketi değerlendirmesinde ise %39-72 arasında değişmektedir (37).

53 hiperaktif çocuğu ve kardeşleriyle 38 hiperaktif olmayan çocuğu ve kardeşlerini kapsayan bir çalışma da (kardeş ve yarı kardeş çalışmaları) DEHB'nin hiperaktif çocukların erkek kardeşlerinde hiperaktif olmayan çocukların erkek kardeşlerine oranla daha sık görüldüğü (%26'ya karşılık %9) gözlenmiştir. Ayrıca, hiperaktif çocuklar ve kardeşlerinde kontrol grubuna oranla daha sık anksiyete ve depresyon belirtisi (%16'ya karşılık %6) gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar DEHB'nun ailesel-genetik riski olduğu fikrini desteklemektedir ve bu çocuklarda aynı zamanda anksiyete ve depresyonun görülme sıklığının da fazla olduğunu göstermektedir (12,27).

3-Evlat Edinme Çalışmaları:

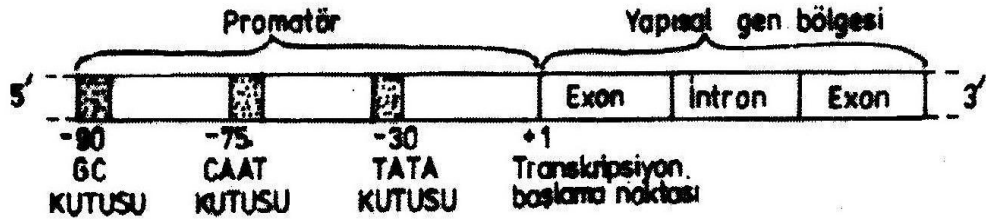
Evlat edinme çalışmaların da, DEHB olan çocukların biyolojik aileleri ile evlat edinilen aileler karşılaştırıldığında DEHB'nun görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ve biyolojik ailelerin dikkat testlerindeki performanslarının daha düşük olduğu gözlenmektedir. ES Van den Oord ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası evlat edinilen çocuklarla yapılan bir

araştırmada 10-15 yaş arası çocuklarda Çocuk ve Gençleri Değerlendirme Ölçeği dikkatsizlik puanlarındaki varyansın % 47'sinin genlerle açıklanabileceğini göstermişlerdir (12,37).

4-Moleküler genetik çalışmalar: Etiyolojiden sorumlu tutulan genetik faktörlerin başında nörotransmitterlerin metabolizmasında bozukluğa yol açan genler ve bunların polimorfizmleri üzerinde durulmaktadır.

Bir gen bölgesinde genellikle farklı gen ürünlerinin ifade edilmesine neden olan, yapısal olarak farklı allellerin gözlenmesi polimorfizm olarak tanımlanır (38). Polimorfizmler, genlerde genetik çeşitliliğe yol açan değişikliklerden biridir. Genomda çoğunluğu tek nükleotit düzeyinde olmak üzere (insanda 10 milyon kadar), ikili, üçlü nükleotit tekrar sayılarında değişiklikler ve daha azı kromozom düzeyinde bazı yapısal düzenlemeler şeklinde genetik polimorfizmler vardır (39,40,41).

Genetik hastalıklar genellikle, DNA'daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin (bazen her ikisinin) değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır (38).



Şekil 1. Gen yapısı (42)

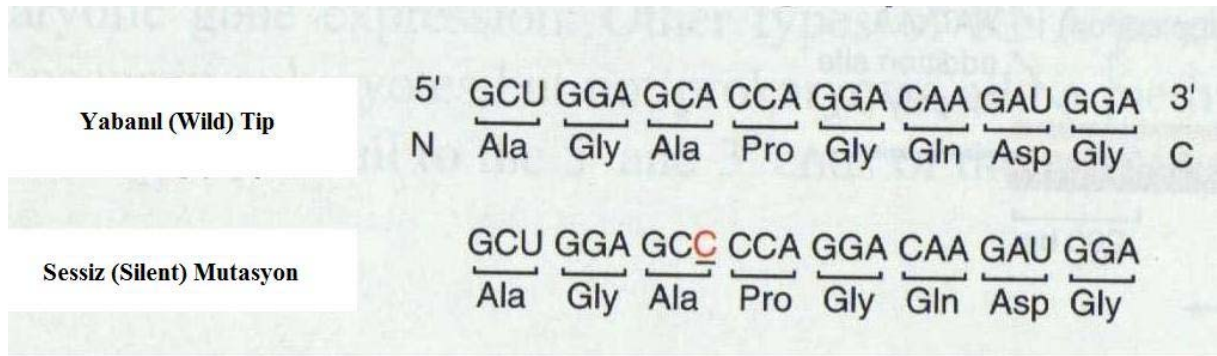
Genin ifadesi ise çoğunlukla genin promotör ya da enhancer gibi düzenleyici bölgeleri (cis elementlerdeki) ve bu bölgelere bağlanan transkripsiyon faktörleri ve diğer yardımcı düzenleyici moleküllerle kontrol edilir. Genin kontrol bölgesindeki nükleotit değişiklikleri ve diğer genlerden oluşturulan ve bu düzenleyici bölgeleri tanıyıp bağlanan (trans etkili) düzenleyici proteinlerin genlerinin kontrol ve kodlayıcı DNA bölgesindeki nükleotit dizi değişiklikleri genin ifade edilme düzeyini, bir başka deyişle ürün oluşumu ve miktarını etkiler. Böylece bir genin ifade edilme düzeyi, hem genin kontrol bölgesindeki DNA

diziliminin hem de bu bölgeye bağlanan düzenleyici transkripsiyon faktörlerinin farklılığından dolayı kişiden kişiye değişebilir (38,43).

Gen bölgelerinin tek nükleotit polimorfizmlerinin (SNP) farklı sonuçları olabilir.

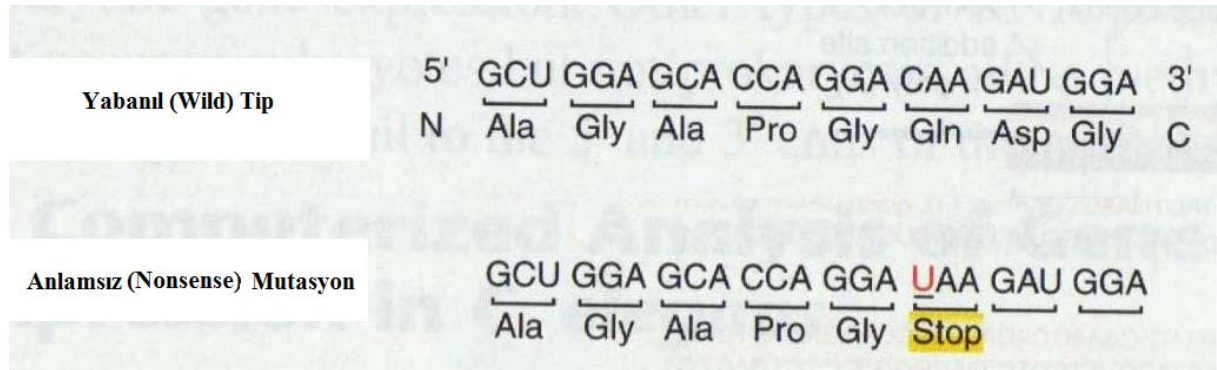
Bunlar;

- 1) Sessiz mutasyon,
- 2) Anlamsız mutasyon,
- 3) Yanlış mutasyon,
- 4) Çerçeve kayması mutasyonudur (44).



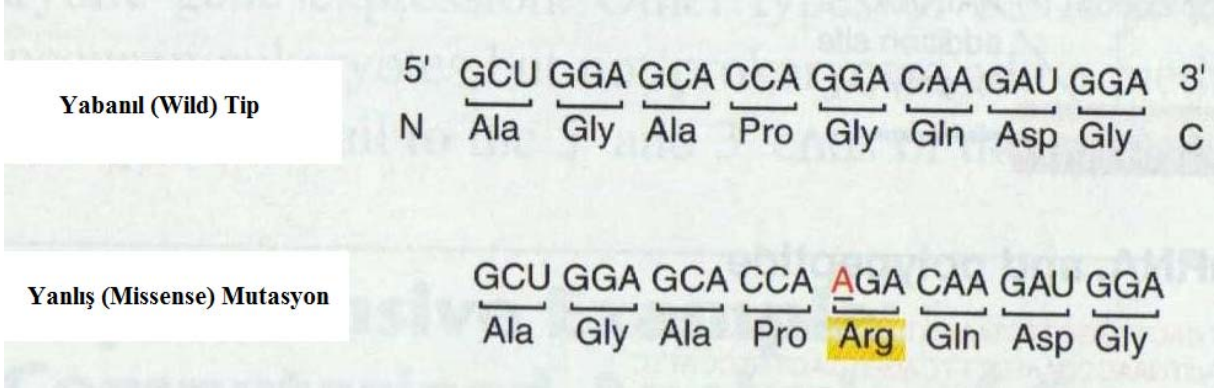
Şekil 2. Yabanıl tip ve sessiz mutasyon (44)

Bireylerin çoğunluğunda bulunan, normal allel yabanıl tip (wild tip) olarak tanımlanır. Sessiz mutasyonda kodonun yapısı değişir, ama yeni oluşan kodon da aynı aminoasiti sentezler (38,44)



Şekil 3. Yabanıl tip ve anlamsız mutasyon (44)

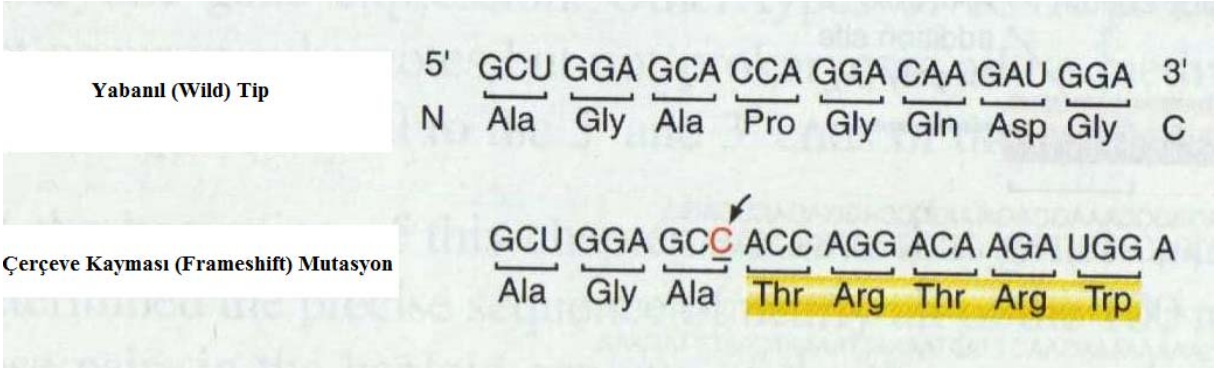
Anlamsız mutasyonda, baz değişikliği sonucu oluşan kodon, sonlanma kodonu haline gelirse, translasyon işlemi bu noktada kalır ve protein sentezi eksik kalır (38,44)



Şekil 4. Yabanıl tip ve yanlış mutasyon (44)

Yanlış anlamlı mutasyonda ise, kodonun yapısı değişince sentezlediği aminoasit de değişir, neticede oluşan proteinin yapısı değişmiş olur, yani patolojik protein ortaya çıkar (38,44). Özetle;

- Sessiz (Silent) Mutasyonda → Amino asit değişmiyor
- Anlamsız (Nonsense) Mutasyonda → Protein eksik
- Yanlış (Missense) Mutasyonda → Patolojik protein ortaya çıkar.



Şekil 5. Yabanıl tip ve çerçeve kayması mutasyonu (44)

Çerçeve kayması mutasyonu ile insersiyon veya delesyon nedeniyle kodonlar kayar ve mutasyona uğrayan noktadan itibaren yanlış aminoasitler bir araya gelir. Sonuç olarak proteinin yapısı bozulur (38,44,45).

Bu polimorfizmler, protein ifade edilme düzeyini değiştirerek genom kararsızlığına sebep olmakta ve klinik bir süreç yaratabilmektedir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda karşılaşılan SNP'ler sentezlenen proteini değiştirir. DEHB etiyolojisinde en dikkat çeken polimorfizmler; dopamin

metabolizmasında görev alan bazı reseptör ya da enzim karakterli proteinlerin genleri ve polimorfizmleridir. Bu genlerin bazıları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Dopamin metabolizmasında görev alan reseptörler

Enzim	Reseptör
Dopamin β hidroksilaz,	Dopamin D3 reseptör geni (DRD3),
Tirozin hidroksilaz (TH)	Dopamin D4 reseptör geni (DRD4),
Katekol-o-metil-transferaz (COMT)	Dopamin D5 reseptör geni (DRD5),
Monoamin oksidaz A (MAO-A)	Dopamin taşıyıcı geni (DAT)

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etiyolojisinde araştırılmış diğer genler ise seratonin sentezinde hız kıyaslayıcı basamak olan triptofan hidroksilaz geni (TRH), dopa dekarboksilaz geni (DDC) , alfa 1C (ADRA 1C) ve alfa 2C (ADRA 2C) gibi adrenerjik reseptör genleri, noradrenalin taşıyıcı geni, GABA genleri, androjen genleridir (46-47). Zoroğlu ve ark. 71 Türk çocuğunda yaptığı genetik çalışmada 5-HTT (Serotonin transporter) geni ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (48).

Sonuç olarak bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar, kalıtımın DEHB etiyolojisindeki en iyi tanımlanmış etken olduğunu göstermektedir. Yani DEHB etiyolojisinde pek çok genin orta derecede etkisi olduğu söylenebilir (35,49).

Tiroid reseptör β geni: Hauser ve ark. (1993) 3. kromozomdaki tiroid reseptör β genindeki bir mutasyonla DEHB arasında bir ilişki saptamışlardır. Otozomal dominant geçiş gösteren bu mutasyon sonucu tiroid hormonuna karşı genel bir direnç gelişir. Tiroid hormonuna genel direnci olan erişkin hastaların %42’si DEHB tanısı almışlardır (50). Daha sonra yapılan çalışmalarda tiroid hormon düzeyleri hiperaktivite/dürtüsellik düzeyleri ile ilişkili bulunmuş, ancak dikkat eksikliği ile ilgili bulunmamıştır (51).

Dopamin D2 reseptör geni (DRD2) : 8. kromozomun uzun kolunda yer alan genin A1 allelinin DEHB’de önemli olabileceği gösterilmiştir. Comings ve arkadaşları bu alleli DEHB’li hastalarda %46.2 oranında saptamışlar ve bu genin DEHB’da etiyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığını belirtmişlerdir.

Dopamin D3 reseptör geni (DRD3): Kromozom 3q13.3'te lokalize olan DRD3 geni 446 aminoasitlik DRD3 reseptör proteinini kodlar (52). Diğer dopamin reseptörüne göre daha fazla miktarda beynin limbik bölgesine lokalize olan bu gen; hem presinaptik (otoreseptör) hem de postsinaptik reseptör olarak, hareket ve davranışlarla ilgili düzenlemede, beynin kavramaya yönelik, duyuşal ve endokrin fonksiyonları ile ilişkili işlevlerde görev almaktadır (53).

DRD3 geninin 1. ekzonunun, 25. pozisyonundaki, A/G'nin tek nükleotit polimorfizmi en yaygın olan varyantıdır. Bu değişim, reseptörün N-terminal ekstrasellüler bölgenin 9.aminoasidinde serin (Ser) yerine glisin (Gly) değişimi ile sonuçlanır (54). Dürtüsel davranışlarda DRD3 polimorfizmi arasında ilişki bulunmasından sonra, bu genin DEHB etiolojinde rolü olabileceği düşünölmüştür (55).

Dopamin D4 reseptör geni (DRD4): 11. kromozom üzerinde yerleşen bu genin 7 tekrar alleli DEHB'da en çok çalışılan ve DEHB etiolojisinde ümit veren bir gendir. Hiperaktivite ve DRD4 arasında bir ilişki olabileceği ilk olarak fare çalışmalarında gösterilmiştir. Farelerde DRD4 durdurulduğunda dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı bulunmuştur. Bu farelerde yenilik arama davranışında azalma saptanmıştır. Bu da DRD4 ile insandaki yenilik arama davranışı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (56). Faraone ve arkadaşlarının (2001) yaptığı meta-analizde bu konuda yapılan 8 vaka kontrol çalışması ve 14 aile temelli çalışma değerlendirilmiş, DEHB ve DRD4 tekrar alleli arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (57).

Dopamin D5 reseptör geni (DRD5): 4. kromozomda yer alan bu genin 136, 146, 148 bp'lık allelleri araştırılmıştır. Sonuçta DRD5'in DEHB etiolojisinde minör bir rolü olabileceği ancak ileri çalışmalara gerek duyulduğu bildirilmiştir (58,59).

Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT): DEHB'nun etiolojisinden sorumlu olduğu belirtilen diğer bir gen ise DAT genidir. DAT, presinaptik nöronda yerleşmiş olup, dopaminin sitoplazmadan veziküle taşınmasından sorumludur. 5. kromozomda yer alan bu reseptör genin, ekzon 15'de yer alan 40 bp'lik polimorfizmi tanımlanmıştır (60). Yapılan çalışmada DAT geni 9T ve 10T allel polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (61).

Özellikle aşırı hareketlilik-dürtüsellik ile DAT allel ekspresyonları arasında pozitif bağıntı bulunduğu tespit edilmiştir (62).

David Comings ve ark. (2005) da dopamin reseptör genleri (DRD2, DRD4, DRD5) , dopamin transporter geni (DAT1), nöroepinefrin reseptör genler (ADRA2A, ADRA2C), nöroepinefrin transporter genleri (NET) genleri gibi hepsi dopaminerjik sistemle alakalı genlerin hepsi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişkili bulmuşlardır (8).

Nörokimyasal Etkenler

Bu grupta nörotransmisyon sürecinde görevli çeşitli moleküller bulunmaktadır. Katekolaminler, serotonin, GABA, Glisin bu grupta yer alır.

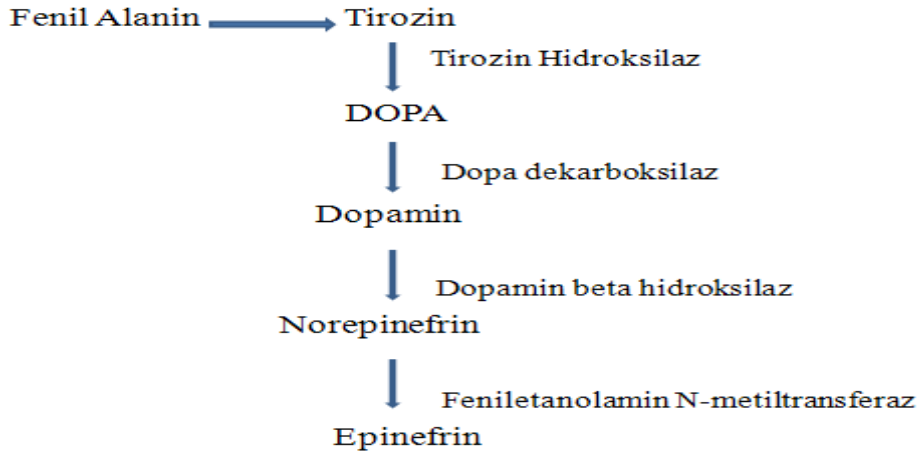
Agresif bireylerde öne çıkan serotonin, inhibitör nörotransmitter glisin ve GABA, DEHB’de etkili olabilecek nörotransmitterlerdir. Ama asıl katekolamin transmisyonunu etkileyen ajanlar DEHB’de daha ön plana çıkmaktadırlar (3,15).

Tedavide kullanılan ilaçlar (metilfenidat, amfetamin, pemolin) dopamin ve nöradrenalin düzeylerini arttırmaktadırlar (63). Bunu hem katekolamin salınımını arttırarak hem de geri alınmasını azaltarak yaparlar. Katekolamin düzeylerindeki artışlar DEHB semptomlarını iyileştirmektedir. Trisiklik antidepresan ilaçlar ve MAO inhibitörleri de hiperaktiviteyi azaltır. Bu bağıntı dopaminerjik sistemi DEHB etiyojisinde öne çıkarsa da, süreçten sorumlu tek bir nörotransmitter belirlenmemiştir (15).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, dopamin reseptörleri ve katekolamin yıkımında görevli enzimler ile bunların genetik polimorfizmleri DEHB ile ilişkileri açısından tercih edilen konular arasındadır. Bu dopaminerjik polimorfizm çalışmalarının arasında katekol-o-metiltransferaz (COMT) gen bölgesi de yer almaktadır.

KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ

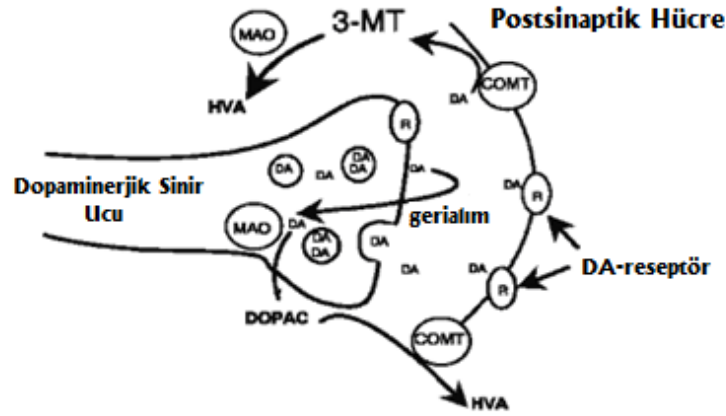
Katekolaminler olarak adlandırılan dopamin, adrenalin ve noradrenalin, insan vücudunda psikomotor fonksiyonlar, duygusal stabilite, duysal girdilerin işlenmesi, uyku, iştah, hafıza ve bazı hormonların salınımının düzenlenmesinden sorumlu olan nörotransmitterlerdir.



Şekil 6. Katekolamin yolağı (64)

Dopaminerjik nöral iletide kullanılan nöral iletici dopamindir ve dopaminerjik sinir terminallerinde sentez edilir. Sentez işlemi tirozinin kandan aktif bir taşıma pompası ile nöral sistem içine alınması ile başlar. Tirozin nöron içine girdikten sonra ilk olarak tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşime girerek DOPA ya dönüşür. İkinci adım DOPA'nın dopa dekarboksilaz enzimi ile etkileşime girmesi sonucu dopamin oluşmasıdır. Dopamin oluştuğundan sonra bir sinir uyarısı ile sinapsa salınmak ve işlevini yerine getirmek üzere depolanır. Dopaminerjik yollarda dopamin beta hidroksilaz enziminin bulunması durumunda ise dopamin norepinefrine dönüşür.

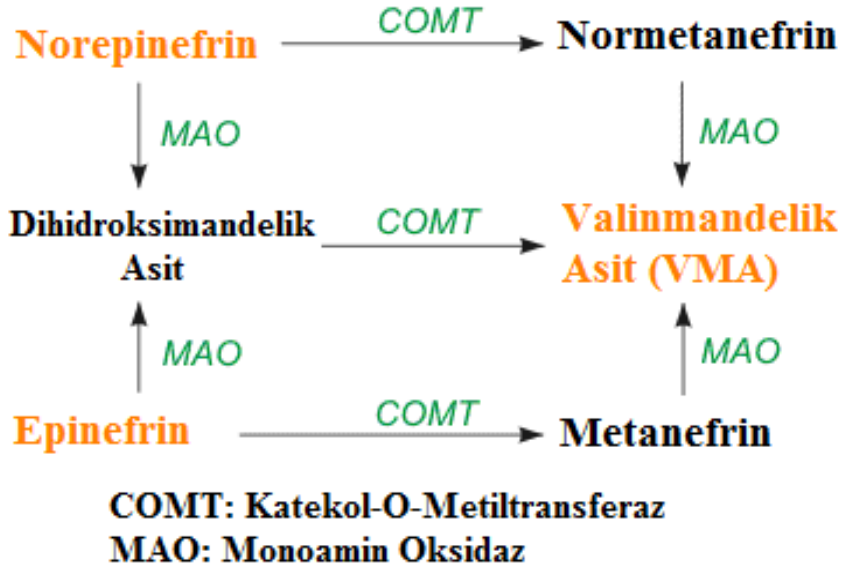
Norepinefrin veziküllerde depolanır ve sinir uyarısı ile salınmaya hazır hale gelir. Veziküllerde depolanmanın dışında küçük bir miktar norepinefrin sitoplazma da serbest bulunur. Norepinefrin sentez süreci bu noktada durmaz ve adrenal medullası ile beynin sınırlı bir takım bölgelerinde feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi aracılığı ile epinefrine dönüşür (65).



Şekil 7. Sinaptik aralıkta COMT ve diğer dopominerjik sistem molekülleri (66)

Bu nörotransmitterler presinaptik nöronal uçta yapılır, sinaps aralığına salınır, postsinaptik uçta ilgili reseptöre bağlanarak aktivitesini gösterir ve son olarak da serbest olan nörotransmitterler ya presinaptik uçtan geri alınarak MAO tarafından ya da postsinaptik uçta COMT tarafından yıkılırlar. Sürekli olarak yapılıp yıkılarak belli bir denge içinde tutulmaya çalışılırlar.

Katekolamin metabolizmasının yıkım aşamasında görev alan COMT enzimi, S-adenozil metioninden bir metil grubunu (-CH₃) yıkılacak olan katekolamine aktarılması reaksiyonunu katalizler. Bu metilasyon işlemi katekolaminlerin başlıca degradasyon işlemlerinden biridir. COMT endojen katekolaminlerin yanında eksojen kaynaklı hipertansiyon, astım tedavisinde kullanılan katekolamin yapılı ilaçların degradasyonunu da sağlar (67,68).



Şekil 8.COMT'un katekolamin yollarındaki reaksiyonları (69)

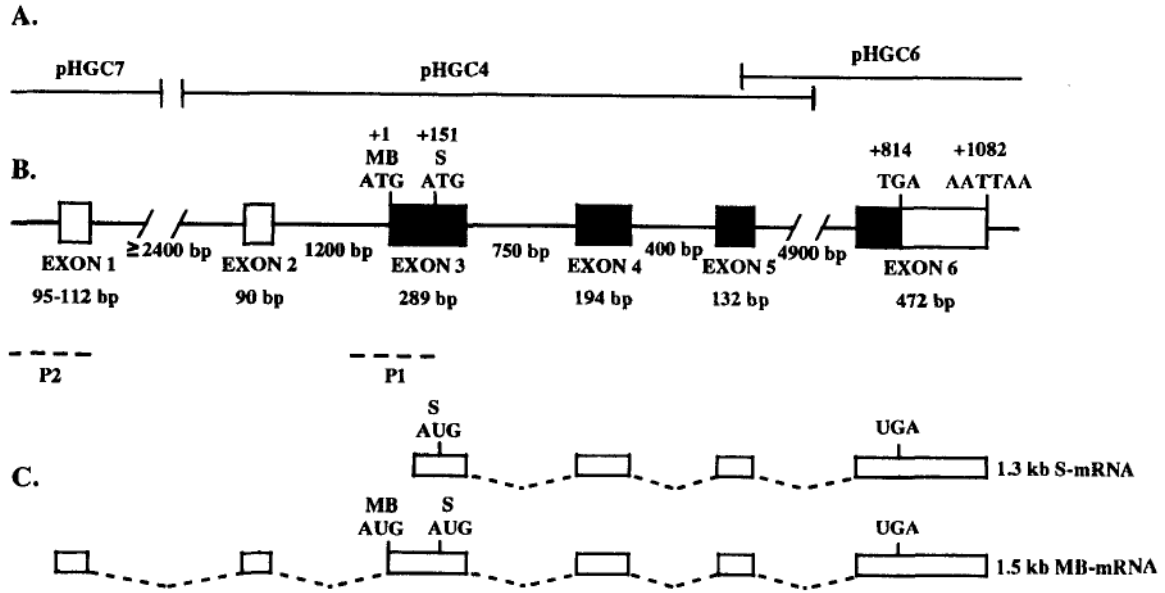
Katekol-o-metiltransferaz enziminin aktivitesini değiştirecek bir olay katekolamin metabolizmasını da etkileyeceğinden klinik olarak çok önemli sonuçların görülmesine neden olabilir.

Enzim aktivitesinin arttığı durumda, katekolamin düzeylerinde hızlı bir azalma, ortaya çıkan metabolit miktarlarının artması ve bunlara bağlı sonuçlar beklenir. Azaldığı durumlarda ise tersi söz konusu olacaktır. Katekolaminlerin fonksiyon gördüğü alanlar düşünülürse, katekolamin metabolizmasında meydana gelen değişiklikler klinikte kan basıncı değişikliklerinden pek çok psikiyatrik hastalığa kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilecektir.

Bu sebeple COMT enzim aktivitesinde değişikliğe yol açabilecek bir mutasyonun psikiyatrik bir hastalık olan DEHB'nun etiyolojisinde yol oynaması muhtemeldir.

Katekol-o-metiltransferaz enziminin ifade edilmesini sağlayan gen bölgesi 22. kromozom üzerinde yer alır. İlk kez Grossman ve ark. tarafından 1992 yılında 22q11.1-q11.2 bölgesi üzerinde yer aldığı yayınlanmıştır (63). 1994 yılında Tenhunen ve ark. (70) COMT'un gen yapısını tanımlamışlardır. COMT geni 6 eksondan meydana gelmektedir. COMT geninin 1. ve 2. eksonları ifade edilmemektedir. İnsan dokularında bulunan enzim varyantlarının başlangıç kodonları 3. ekson üzerinde yer almaktadır. Çeşitli insan dokularında yapılan çalışmalarda 1.3 ve 1.5 kb'lik transkriptler elde edilmiştir.

Katekol-o-metiltransferaz, insan dokularında iki formda bulunur. Çözünebilir form (S-COMT) ve Membran bağlı form (MB-COMT). İki form arasındaki fark ve çeşitli varyantların oluşumu N-ucunda bulunan alternatif translasyon başlangıç noktaları ve promoter bölgelerinden kaynaklanmaktadır (63). Bugüne kadar COMT-MB'nin üç allelik varyantı ve COMT-S'in bir varyantı tanımlanmıştır.



Şekil 9. COMT gen bölgesi (70)

Katekol-o-metiltransferaz gen bölgesinde meydana gelen mutasyonların enzim aktivitesini etkilediği çeşitli çalışmalarla tanımlanmıştır (68). Bu çalışmalarda 158/108 Valin/Valin (Val/Val) genotipi taşıyan enzimin yüksek aktiviteye sahip olduğu, Metionin/Metionin (Met/Met) allellerini taşıyan formun ise değerine göre 4 kat daha az aktivite gösterdiği ve stabilitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu polimorfizm çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ve DEHB ile ilişkisi en çok araştırılan COMT polimorfizmidir. COMT geninde tarif edilen bir diğer polimorfizm de Alanin 72/22 Serin polimorfizmidir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etiyojisine yönelik olarak yapılan çalışmalarda polimorfizmlerden başka bazı sendromların hastalıkla bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür. Bunlar arasında Frajil X, Klinefelter, Velokardiyofasiyal Sendrom (22q.11.2 delesyonu), Williams, Turner, Prader-Willi ve nörofibromatozis tip 1 sayılabilir. Ancak bu sendromlar DEHB hastaları arasında oldukça nadir gözlenir.

Psikiyatrik Hastalıklar ve Katekol-O-Metiltransferaz

Katekol-o-metiltransferaz gen bölgesi Val158Met polimorfizmi şizofreni, bipolar duygudurum bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon gibi pek çok psikiyatrik hastalık ve intihar girişiminde bulunanlarda hastalığın patogenezi ile ilişkisi açısından incelenmiştir.

Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda, Val158Met polimorfizminin Val/Val genotipini taşıyan olgularda prefrontal kortekste dopamin metabolizmasını etkileyerek şizofreninin negatif semptomlarının daha şiddetli olduğu (71), hafıza görevlerini (72) ve dikkat performansını (73) etkilediği ortaya konulmuştur. Bazı araştırmacılar ayrıca, Val/Val genotipi taşıyan hastaların daha ciddi psikotik semptomlar sergilediğini ve antipsikotiklere yanıtın Met/Met alleli taşıyan hastalara göre daha zayıf olduğunu bildirmişlerdir (74,75,76).

Yine şizofrenilerde Met/Met alleli taşıyanların ailelerinde daha yüksek oranda şizofreni öyküsü olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur (77). Ayrıca şizofrenide COMT'un yüksek aktiviteli allelinin düşük aktiviteli allele göre daha fazla oranda ebeveynden çocuğa geçtiğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (78). Bu da COMT'un allellerinin şizofreniye genetik yatkınlıkta rolü olabileceğini göstermektedir.

Bipolar (BP) hastalarla yapılan çalışmalarda ise, birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmasına rağmen, bu hastalarda psikotik semptomların ortaya çıkmasından COMT Val158Met polimorfizminin sorumlu olabileceği (79), Val158Met genotipinin bilişsel bozukluk (özellikle öğrenme ve hatırlama) için risk faktörü olduğu saptanmıştır (80) ve ayrıca Met/Met genotipinin tedaviye yanıtı azalttığı (81) ileri sürülmüştür.

BP ile ilgili yapılan bir çalışmada, COMT polimorfizminin BP hastalığa yatkınlığı arttırmadığı ancak COMT'un düşük aktiviteli allelinin BP-I kadın hastalarda belirgin olarak kalıtıldığını gösterilmiştir (82). BP ile COMT ilişkisini araştıran farklı çalışmalardan COMT'un düşük aktiviteli allelinin hızlı döngülü BP ile (83), ve ultra-ultra-hızlı döngülü BP ile ilişkili olduğunu belirten sonuçlarda bulunmaktadır (84). Bu durum antidepresanların BP bozuklukta hızlı döngüye yol açma gözlemiyle uyumaktadır, çünkü düşük aktiviteli alleli olan hastalarda antidepresanlar sinaptik aralıkta katekolaminlerin daha yüksek oranda bulunmasına yol açmaktadır.

Panik bozukluk COMT ilişkisini araştıran çalışmalarda ise Val/Val genotipi kadınlarda panik bozuklukla ilişkilendirilmiş ancak erkeklerde herhangi bir bağlantı saptanamamıştır (85,86).

Obsesif-kompulsif (OKB) hastalarla yapılan çalışmalarda, COMT ile OKB arasında cinsiyetlere göre değişen ilişkiler saptanmıştır (87,88,89,90). Erkek hastalarda Met/Met alleli ile COMT arasında ilişki bulunmasına rağmen kadın hastalarda böyle bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Yapılan bir araştırma sonucu OKB hastalarında heterozigot genotipin daha yüksek sıklıkla gözlemlendiği saptanmıştır (91). Öte yandan OKB ile COMT gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını COMT'un allelik varyasyonlarının OKB'ta yatkınlığa neden olabileceğini bildiren yayınlarda mevcuttur (92). Konu ile ilgili bir meta-analiz çalışmasında ise COMT gen polimorfizmi ile OKB arasında, cinsiyet ilişkisi de dahil olmak üzere bir ilişki olduğuna dair yeterli bir kanıt olmadığı ileri sürülmüştür (93).

Katekol-o-metiltransferaz geninin OKB, ultra-rapid döngülü BP bozukluk, madde kullanımı ve alkolizmle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu noktadan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada COMT'un Met/Met allelinin şizofren ve şizoaffektif hastalarda görülen intihar girişimi ile ilişkisini incelenmiştir. Sonuç olarak Met/Met genotipi ile özellikle vahşi intihar girişimleri arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir (94).

COMT'un patojenik, farmakolojik tedavide efektif düzensizliğe yol açtığı düşünülmektedir. Val158Met polimorfizmi tedavi amaçlı (yanıtlı) fenotipik genler arasında yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiş. Bu amaçla yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, majör depresif düzensizliği olan hastalarda tedavi amaçlı fenotiplerin ilişkisi araştırılmış ve özellikle tedavi amaçlı fenotipleri antidepressan tedavisinde sorumlu olduğu anlaşılmıştır (95). Ayrıca farklı bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan hastaların, düşük COMT enzim aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır (96).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda, bu enzim polimorfizmi ile psikiyatrik tanımlar arasında kesin bir ilişki bahsetmek zor olsa da hastalık grupları içinde kimi fenotiplerle COMT polimorfizmi arasında bazı ilişkiler saptanmıştır. Met/Met alleli ile şiddete eğilim ve intihar davranışı arasında bir ilişki bulan araştırmaların (96,97) yanı sıra, ilişki bulamayan araştırmalar da (98) mevcuttur. Şiddet davranışının bu enzimle olan ilişkisi, COMT gen polimorfizmi ile kişilik özelliklerinin ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda, zarardan kaçınma gibi kişilik özellikleri ve öfke ile Met/Met alleli ilişkili bulunmuştur (96,99,100). Şimdilik COMT geni polimorfizmi ile ilgili sonuçlar, bu genin intihara yatkınlıktan ziyade, intihar davranışının fenotipini etkileyebileceği yönündedir ve intihar davranışı, öfke ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin daha net bir biçimde ortaya konması gereklidir.

Katekol-O-Metiltransferaz ve DEHB İlişkisi

Katekol-o-metiltransferaz DEHB için de önemli aday genlerden birisidir. Val158Met polimorfizminin COMT enzim aktivitesi üzerine etkisi bilinmektedir. Val/Val genotipinin yüksek enzim aktivitesiyle özellikle prefrontal kortekste hipodopaminerji yaptığı ve bu durumun bazı psikiyatrik hastalıkların psikotik fazları ve negatif semptomları ile DEHB'nin de farklı özellikleri ile ilgili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.

Eisenberg ve ark. Yahudi aileler ve çocukları ile yaptıkları çalışmada Val/Val genotipinin DEHB'de daha sık gözlendiğini, ayrıca bu genotipin hiperaktif/impulsif tipte ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (19).

Palmasan ve ark. Val/Val genotipinin DEHB semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada ayrıca Val/Val genotipinin dikkat eksikliği önde olan tipte daha yüksek oranda gözlendiğini bildirmişlerdir (101).

Sengupta ve ark. çalışmasında, odaklanma gerektiren matematik işlemlerinde Val/Val genotipli DEHB'li çocukların heterozigot ve Met/Met genotipli çocuklara göre anlamlı derecede daha düşük performans sergiledikleri saptanmış (102).

Fowler ise DEHB'li adölesanlarda COMT Val158Met polimorfizmini araştırmış ve Val/Val genotipinin duygusal disfonksiyon gösteren hastalarda anlamlı derecede yüksek gözlendiğini bulmuştur (103).

Qian, Çinli çocuklar ve aileleri ile yaptığı çalışmada düşük enzim aktiviteli genotipin DEHB'li erkek çocuklara daha fazla kalıtıldığını ve Valin allelinin hastalarda kontrollara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (104).

Kerezsturi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da valin alleli ve Val/Val genotipi DEHB'li hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (1).

Capsi ve ark.'larının çalışmalarında, davranış bozukluğu olan çocuklarda Val/Val genotipinin daha yüksek oranda gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca normal popülasyonda Val/Val genotipine sahip olanların etkinlenmezken, DEHB olanlar çocukların agresif belirtiler gösterdikleri bildirilmektedir (9).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile COMT geni arasında anlamlı ilişkiler bulan çalışmaların yanı sıra, COMT geni ile DEHB arasında hiçbir ilişki bulunmadığını savunan çalışmalar da vardır. Bu çalışmalar genelde aile temellidirler (2,7,16,105,106,107,109).

Turic ve ark. yaptıkları aile temelli çalışmada, COMT polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır ancak gen bölgelerinin enzim aktivesi değil gen ekspresyonunda etkili olabileceği fikrini öne sürmektedirler (2).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada 8 kız ve 39 erkek'ten oluşan olgu grubu ve 8 kız ve 38 erkekten oluşan kontrol grubu kan örneklerinde COMT gen bölgesi polimorfizm sıklıkları karşılaştırıldı.

Olgu grubu, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Temmuz 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında DEHB tanısı yeni konan veya tedavi altında bulunan çocuklardan oluşmaktadır. Kan almadan önce çocuklarına yapılacak olan uygulama ve çalışmanın içeriği anlaşılır bir dilde yasal temsilcilere yazılı ve sözlü olarak ayrıntılarıyla anlatıldı. Söz konusu araştırmaya ilişkin yapılan katılım davetini, hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul eden ailelerin yasal temsilcilerinden yazılı olarak onayları alındı.

Kontrol grubu da, olgu grubu ile benzer fiziksel (yaş ve cinsiyet) özellikte olan, herhangi bir sebeple psikolog ya da eğitim danışmanına götürülmeye ihtiyaç duyulmamış, merkezi sinir sisteminde hasara neden olabilecek bir kaza geçirmemiş, aile öyküsünde psikiyatrik tanı (şizofreni, duyu durum bozukluğu vb.) konulmamış ve kardeşleri arasında DEHB tanısı bulunmayan çocuklardan oluşturuldu. Olgu grubunda olduğu gibi gönüllük yasası esas alınarak çocukların yasal temsilcileri bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Bilgilendirilmiş Olur Formu

Çalışmamızda olgu (DEHB) ve kontrol (sağlıklı bireyler) grubunu oluşturan çocukların yasal temsilcilerine 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 (Ek-1). Formlar çalışmaya katılan çocukların yasal temsilcilerine okutulduktan veya okunduktan sonra yazılı onayları alındı.

Sosyodemografik Bilgi Formu

Olgu ve kontrol gruplarında, araştırma grubumuz tarafından hazırlanan bilgi formları kullanıldı (Ek-2,3). Formlarda hasta ve kontrol grubu bireylerinin yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, çocukların ve ailelerin psikiyatrik geçmişleri tanı ve tedavi süreçleri, ailelerin sosyo-ekonomik durumu ve annelerin hamilelik süreçleri sorgulandı. Formlar hasta ve kontroller ile yasal temsilcileri eşliğinde yüz yüze görüşme yapılarak dolduruldu.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, araştırmanın amacı, gerekçesi, gereç ve yöntemleri incelendikten sonra 25.12.2008 tarihli 23/21 sayılı yazı ile onanmıştır (Ek-4) Ayrıca Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından da 26.03.2009 tarih ve 12302 sayılı olurlarıyla uygun bulunmuştur (Ek-5).

GEREÇLER

Cihazlar

- Jel Elektroforez Sistemi (Bio-Rad DCode Universal Mutation Detection System)
- Güç kaynağı (Biorad)
- Thermal Cycler (GeneAmpPCR System 9700 Applied Biosystems)
- Yatay Elektroforez sistemi (Bio-Rad)
- UV Transluminatör (Vilber Lourmat)
- Vortex (Yellowline)
- Spektrofotometre (Helios Alpha)
- Soğutmalı Santrifüj (Hettich- Micro 22 R)
- Thermomixer (Eppendorf)
- (-) 20 °C derin dondurucu (Arçelik)
- (+) 4 °C soğutucu (Arçelik)

Kimyasal sarf ve diğer sarf malzemeler:

- DNA İzolasyon Kiti (Sigma)
- dNTP set, 4 x 25 µmol (Bioron)
- Taq polimeraz (10x Buffer ve MgCl₂ ile birlikte) (Qiagen)
- Primer (Sigma)
- Enzim NlaIII(Hin 1II) (Fermantas-FastDigest)
- Marker ΦX174/HinfI (Fermantas)
- Akrilamid (Sigma)
- Bisakrilamid (Sigma)
- TEMED (Biorad)
- % 10 Amonyum persülfat (Biorad)
- AgNO₃ (gümüş nitrat) (Sigma)

YÖNTEM

Laboratuar Çalışmalarında İzlenen Akım Şeması Şöyledir;

- 1) Genomik DNA eldesi
- 2) Genomik DNA'ların Kalitatif ve Kantitatif Değerlendirilmesi
- 3) PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
- 4) Amplikonların agaroz jelde kalitatif değerlendirilmesi
- 5) Nal III enzimi uygulanarak restriksiyon enzim kesimi (RFLP)
- 6) %8'lik poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE)
- 7) PAGE jelinin gümüş nitrat ile boyanarak değerlendirilmesi

Genomik DNA Eldesi

Araştırma materyali olarak kullanılan genomik DNA'lar çalışmaya katılan çocukların periferik kanlarından elde edildi. Kan vakumlu steril EDTA'lı tüplere alındı (1 adet). DNA izolasyonu; ticari kit ile (Sigma-Aldrich, GenElute Blood Genomic DNA Kit), kolon yöntemi kullanılarak yapıldı.

Genomik DNA'ların Kalitatif ve Kantitatif Değerlendirilmesi

İzole edilen DNA'ların kalitatif açıdan değerlendirilmesi için agaroz jelde test elektroforezi uygulandı. UV transillüminatörde (Vilber Lourmat) görsel olarak kaliteli olduğuna karar verilen DNA çözeltilerinin kantitatif açıdan da değerlendirilmesi amacı ile

spektrofotometre (Helios Alpha) ile 260 ve 280 nm dalga boylarında DNA miktarları ölçüldü. 260/280 nm oranı 1-1.8 arasında olan DNA'lar çalışmaya uygun kabul edildi.

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Genomik DNA uygun primerler kullanılarak PCR ile in vitro koşullarda çoğaltıldı.

Kullanılan Primer Seti (Sigma)

COMT-F 5' TCA CCA TCG AGA TCA ACC CC-3'

COMT-R 5' GAA CGT GGT GTG AAC ACC TG-3'

Kullanılan PCR Bileşenleri

Distile Su	: 23,75 µl
10 x Buffer	: 5 µl (1.5mM)
dNTP	: 4 µl (0.16mM)
MgCl ₂	: 2 µl (1mM)
Primer F	: 5 µl (2.5 µM)
Primer R	: 5 µl (2.5 µM)
Taq Polimeraz Enzimi:	0,25 µl
Genomik DNA	: 5 µl

Örnekler 50 µl hacminde çalışılmıştır.

PCR Protokolü

Sıcaklık	Süre	Siklus sayısı
94 ° C	2 dk	1 Siklus
94 ° C	30 sn	} 35 Siklus
60 ° C	30 sn	
72 ° C	30 sn	
72 ° C	10 dk	1 Siklus
+ 4 ° C	∞	

Amplikonların Agaroz Jelde Kalitatif Değerlendirilmesi

PCR ile amplifiye edilen ürünlerin doğruluğunun ve kalitesinin belirlenmesi için, ürünler etidium bromür içeren agaroz jele yüklendi. PCR ürünlerinin jeldeki ilerlemelerini takip edebilmek amacıyla, 5µl brom fenol mavisini ile 5 µl PCR ürünü karıştırılarak jeldeki kuyucuklara konuldu ve yürütme yapıldı. 165 V, 500 mA'de 10 dk elektroforez uygulandı. Bu sürenin sonunda agaroz jel, UV transluminatörde görsel olarak (Vilber Lourmat), amplikon varlığı ve kalitesi bakımından değerlendirildi.

NaI III Enzimi Uygulanarak Restriksiyon Enzim Kesimi (RFLP)

Katekol-o-metiltransferaz polimorfizmleri için uygun kalitedeki PCR ürünleri tespit edildikten sonra NaI III enzimi uygulanarak restriksiyon enzim kesimi yapıldı.

RFLP işlemi; 10 µl PCR ürünü

17 µl distile su

2 µl 10xFastDigest buffer (Fermentas)

1 µl FastDigest (Fermentas)

Kullanılarak 37 °C'de (Thermomixer (Eppendorf)) 7 dakika inkübe edilerek gerçekleştirildi.

%8'lik Poliakrilamid Jel Elektroforezi (PAGE)

Katekol-o-metiltransferaz polimorfizmlerinin tespiti için enzim kesimini takiben %8'lik PAGE tekniği uygulandı.

PAGE'nin hazırlanması için gerekli malzemeler:

%10 Amonyum Persülfat (APS) formülasyonu:

1 gr amonyum persülfat

10 ml steril distile su içinde

APS çözüldükten sonra ışığa duyarlı bir maddedir. Karanlıkta saklanması gerekir.

%40'lık Akrilamid formülasyonu:

38 gr akrilamid

2 gr bis akrilamid

100 ml su ile tamamlanarak hazırlanır.

Kolay çözünmesi için 37 °C’de inkübe edilebilir. Karanlıkta saklanması gerekir.

%8’lik PAGE hazırlanması:

- 14.75 ml distile su
- 5 ml 5x TBE
- 5 ml %40 akrilamid/bis
- 250 µl %10 Amonyum Per Sülfat
- 25 µl Temed

Kullandığımız sistemin kendi aparatlarına uygun olarak jel toplam 25 ml hazırlandı. Jel hazırlanırken karışımın içine en son polimerizasyonu hızlandırmak için Temed eklendi ve zaman kaybetmeden jelin aparatına dökülmesine özen gösterildi. Jelin kuruması için en az 5 saat bekledikten sonra, jel aparatı içinde 0,5 X TBE bulunan dikey elektroforez tankının içine yerleştirildi. Her bir kuyucuğa 7 µl RFLP ürünü ve 3 µl Green Buffer (Fermantas) karıştırarak jele yüklendi. Örneklerin bant boylarına bakılarak analiz yapılabilmesi için aparatın en az bir kuyucuğuna marker (Fermantas) yüklendi. 270 V, 400 A’de 1 saat 20 dakika elektroforez uygulandı. İzleme boyasının ayrışması ile elektrik akımı kesilerek işlem durduruldu.

PAGE Jelinin Gümüş Nitrat İle Boyanarak Değerlendirilmesi

Elektroforetik ayırım sonucunda analiz yapabilmek için jel üzerinde gümüş nitrat ile boyama yapıldı.

Stok Gümüş Nitrat (AgNO_3) hazırlanması:

1gr AgNO_3 (10 ml steril distile su içinde) (AgNO_3 çözüldükten sonra ışığa duyarlı bir maddedir. Karanlıkta ve +4 °C’ de saklanması gerekir.)

Jel boyanmadan 1 saat önce çalışma solüsyonlarının hazırlanması gerekir.

Çalışma solüsyonlarının hazırlanması:

0.7 ml AgNO_3 200 ml steril distile su ile tamamlanarak karanlıkta ve + 4 °C’de saklanır.

Developer solüsyonun hazırlaması

9 adet NaOH 200 ml su içerisinde çözüldükten sonra 0.5 ml formaldehit eklenir.

Gümüş Nitrat boyama protokolu

- Jel 200 ml %1 AgNO₃ solüsyonunda 300 rpm'de 5 dakika bekletildi.
- Daha sonra distile su ile bir kez yıkama yapıldı.
- Son olarak 200 ml developer solüsyonunda 300 rpm'de 15 dk (görüntü elde edene kadar) bekletildi.

Boyama sonrası doğrudan jel üzerinden enzim ile kesilen bant boylarına marker yardımı ile bakılarak genotipler belirlendi ve değerlendirme yapıldı.

Aşağıda kullanılan 176 bp'lık primer dizisi görülmektedir. İşaretli olan, COM'un 108/158 kodonundaki guaninin (G) adenine (A) değişimi (G→A) Valin→Metionin değişimine yol açmaktadır. İki allel (Val108/158 ve Met108/158) ve üç genotip (Val158/Val158, Met158/ Met158, Val158/ Met158) tanımlanmıştır.

```
TCACCATCGAGATCAACCCCGACTGTGCCGCCATCACCCAGCGGATGGTGGAT
TTCGCTGGCGTGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGACCCGTTGTCAGACCTGG
AAAAGGGCCGGCTGTGGGCAGGGAGGGCATGCGCACTTTGTCCTCCCCACC
AGGTGTTACACCACGTTC
```

Şekil 10. Val/Met SNP analizinde kullanılan incelenen dizi

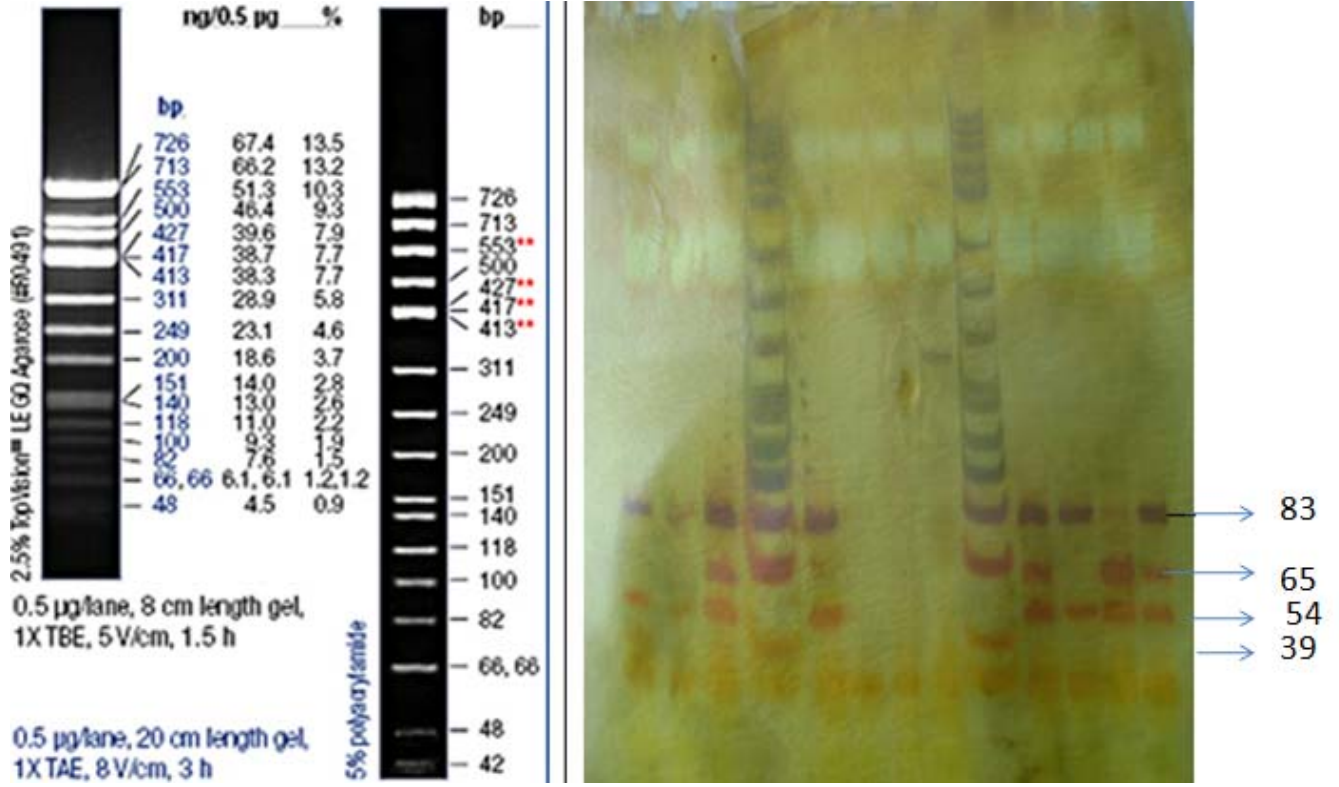
Altı çizili bölgeler ise kullanılan enzimin 5'... CATG↓ ... 3' ve 3'...↑GTAC... 5' yönünde kesim yaptığı bölgelerdir.

Buna göre;

83, 54 ve 39 bp'lık sonuçlar Val158/ Val158 genotipi,

65, 54, 39 ve 17 bp'lık sonuçlar Met158/ Met158 genotipi ve

83, 65, 54, 39 ve 17 bp'lık sonuçlar Val158/ Met158 genotipi olarak Şekil 6'daki gibi değerlendirildi.



Şekil 11. Phix174Hinfi ladder ve akrilamid jel görüntüsü

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada verilerin istatistiksel analizi XLStat-2010 (serbest yazılım) programı yardımıyla yapıldı.

Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile araştırıldı ve yaş değişkeni normal dağılıma uygunluk gösterdiği için olgu ve kontrol grupları değerlendirmeye alındı. Haplotip ve genotip dağılımlarının karşılaştırılması yapıldı p değerleri hesaplandı ve anlamlılık $>0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada olgu grubunu Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Mart 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında yeni tanı alan veya tedavi altında bulunan DEHB hastaları oluşturdu. 47 kişiden oluşan olgu grubunun karşılaştırılacağı kontrol grubu yaş aralığı uyumlu, herhangi bir sebeple psikolog ya da eğitim danışmanına götürülmeye ihtiyaç duyulmamış, merkezi sinir sistemi hasarına neden olabilecek bir kaza geçirmemiş, kardeşleri arasında DEHB tanısı bulunmayan, aile öyküsünde psikiyatrik tanı (depresyon, şizofreni, duyu durum bozukluğu vb.) konulmamış çocuklardan oluşturuldu.

Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik bilgiler özet halinde Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik bilgiler

Araştırma Grubu	Tanı	Kişi Sayısı	Yaş aralığı	Cinsiyet dağılımı (K/E)
Kontrol	-	46	7-14	(8/38)
Olgu	H	2	4-11	0/2
	D.E.	14	8-14	4/10
	Mikst tip	31	7-13	4/27
Toplam		47	4-14	8/39

Olgu ve kontrol gruplarının yaş dağılımları normal dağılıma uyumlu bulundu (P=1)

ANNE KARNINDAKİ ŞARTLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İki grubunun fetüs dönemi şartlarını karşılaştırmak amacıyla annelerinin hamilelik dönemindeki şartları karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 3, Tablo 4 ve Şekil 12’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Olgu ve kontrol grupları annelerinin bebek sağlığını kötü etkilediği düşünülen faktörler açısından karşılaştırılması

Grup	Stres (%)	Sigara (%)	Alkol (%)	Boyalı gıda tüketimi (%)
DEHB	41	26	10	41
Kontrol	2	11	0	7

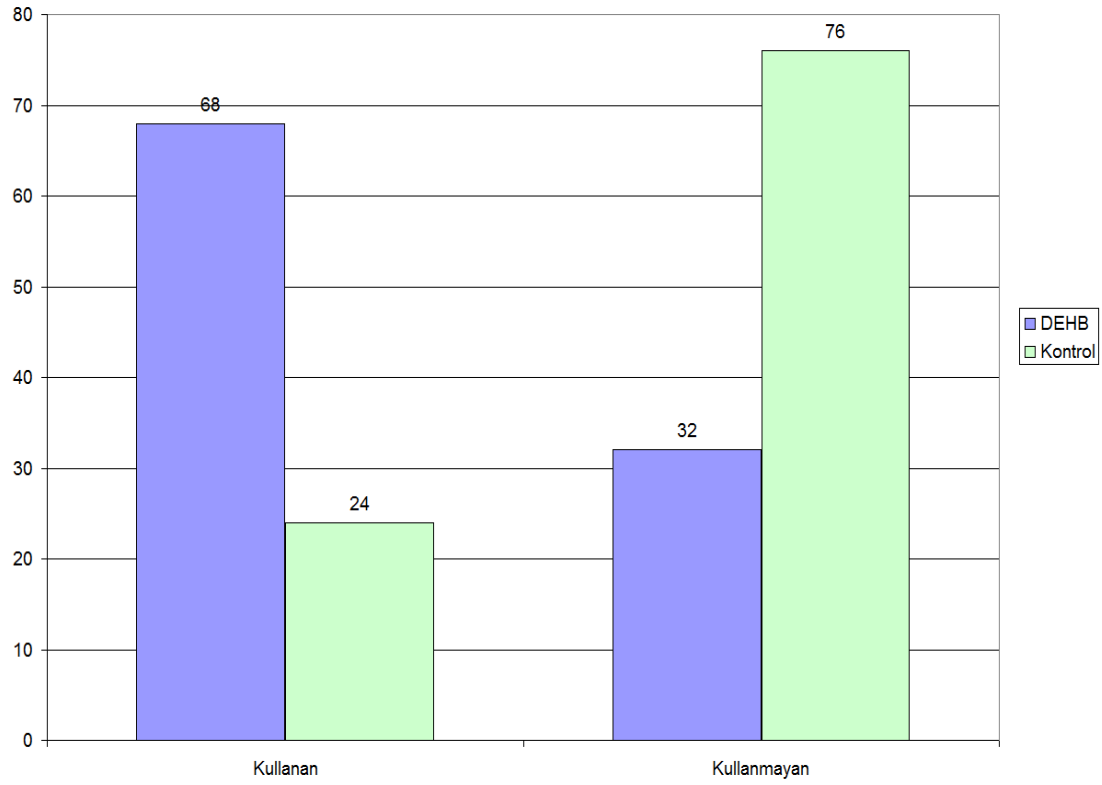
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu çocuklarının annelerinin hamilelik sırasında %41 oranında stres altında kaldığı, %26'sının sigara içtiği ve %41'inin gıda boyalı yiyecekler tükettiği görülmüştür.

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarında annenin hamilelik döneminde beslenme alışkanlıkları

Grup	Ağırlıklı Beslenme türü (%)				
	Sebze	Et	Sebze+Et	Meyve	Süt+Yoğurt
DEHB	19,2	12,2	54,4	12,2	2
Kontrol	32,6	6,5	60,8	0	0

Hamilelik döneminde her iki gruptaki annelerin de %50'den fazlasının sebze ve et ağırlıklı dengeli bir diyeti tercih ettikleri görülmüştür.

Annelerin hamilelik döneminde demir takviyesi alma yüzdeleri de karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. DEHB ve Kontrol grubu annelerinin demir takviyesi alma yüzdeleri

Olgu grubunda annelerin %68'inin hamilelik sırasında demir hapi kullandığı ve bu oranın kontrol grubu annelerinden 2,8 kat fazla olduğu görüldü.

OLGU VE KONTROL GRUBUNUN HASTALIĞIN ETİYOLOJİSİNDE YER ALDIĞI BİLİLEN FAKTÖRLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

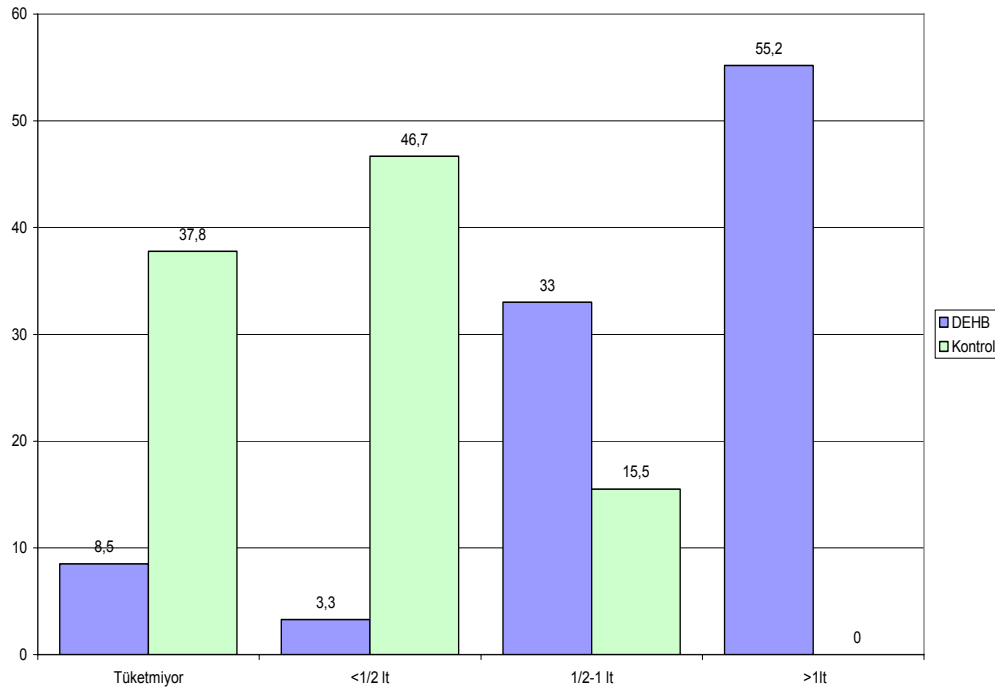
Olgu ve kontrol gruplarının beslenme alışkanlıkları karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 5'te ve Şekil 13'de verilmiştir.

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarının beslenme alışkanlıkları

Grup	Ağırlıklı Beslenme türü (%)					Beslenme şekli (%)	
	Et	Sebze	Et+Sebze	Meyve	Süt	Düzenli	Düzensiz
Olgu	31,8	20,4	47,8	95,7	91,5	46	54
Kontrol	27,9	30,2	41,9	88,9	62,2	90	10

Olgu ve kontrol gruplarının beslenme tercihlerinde bir farklılık görülmedi. Olguların meyve tüketim oranının %95,7 olduğu görülürken, buna karşılık kontrol grubunda bu oranın ~%88,9 olduğu tespit edildi. Buna karşılık kontrol grubunun olgu grubuna göre daha düzenli beslendiği gözlemlendi.

Olgu grubunun %91,5'inin, kontrol grubunun ise %66,2'sinin süt tükettiği, görüldü. Süt tüketim miktarları açısından değerlendirildiğinde de, olgu grubundakilerin, günlük süt tüketim miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.



Şekil 13. Olgu ve kontrol grubunda süt tüketimi

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunda etiyolojik olarak etkili olabilecek hazır gıda tüketimi

Grup	Hazır gıda	Çikolata-Şeker****	Gıda boyalı**
Olgu	25,7	91,5	74,5
Kontrol	-	36,9	32,6

*Günde 1den fazla

**Tanı konulmadan önce

OLGU VE KONTROL GRUBU GENOTİP DAĞILIMLARI

Olgu ve kontrol gruplarında gen polimorfizmlerini tespit etmek amacıyla SNP analizleri yapıldı. Toplu sonuçlar Tablo 7 ve Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 7. Kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve gözlenen genotipler

Kontrol Kod No.	YAŞ	CİNSİYET	GENOTİP
K1	7	E	Val/Met
K2	12	K	Met/Met
K3	13	E	Val/Val
K4	9	E	Val/Met
K5	7	E	Val/Val
K6	10	E	Val/Met
K7	12	E	Val/Val
K8	7	E	Val/Met
K9	10	E	Val/Val
K10	7	K	Val/Val
K11	12	K	Val/Met
K12	10	K	Val/Met
K13	10	E	Val/Val
K14	11	K	Val/Met
K15	9	E	Val/Met
K16	9	E	Val/Met
K17	12	K	Val/Val
K18	8	E	Val/Met
K19	7	K	Val/Val
K20	7	E	Val/Met
K21	11	E	Val/Met
K22	11	E	Val/Val
K23	10	E	Met/Met
K24	11	E	Val/Met
K25	8	E	Val/Val
K26	7	E	Val/Met
K27	10	E	Met/Met
K28	9	E	Val/Met
K29	8	E	Val/Val
K30	8	E	Val/Val
K31	10	K	Val/Met
K32	12	E	Val/Met
K33	8	E	Val/Met
K34	14	E	Val/Val
K35	9	E	Met/Met
K36	11	E	Met/Met
K37	7	E	Val/Val
K38	12	E	Val/Val
K39	9	E	Val/Met
K40	10	E	Val/Met
K41	10	E	Val/Val
K42	11	E	Val/Met
K43	9	E	Val/Met
K44	8	E	Val/Met
K45	8	E	Val/Val
K46	12	E	Val/Val

Val/Val: Valin/Valin; **Val/Met:**Valin/Metionin; **Met/Met:**Metionin/Metionin.

Tablo 8. DEHB olgu grubu, alt tipleri, COMT gen polimorfizmi genotip dağılımları ve komorbiditeleri

OLGU KOD NO	YAŞ	CİNSİYET	GENOTİP	DEHB ALT TİP	KOMORBİDİTE
D1	8	E	Val/Met	Mikst tip	Orta Zihinsel Engelli
D2	8	K	Val/Met	Mikst tip	Yok
D3	12	E	Val/Met	Mikst tip	Yok
D4	8	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu Primer enürezis nocturna, epilepsi
D5	13	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Primer enürezis nocturna, kekemelik
D6	10	E	Val/Met	Mikst tip	Primer enürezis nocturna
D7	11	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu
D8	12	E	Val/Val	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D9	11	E	Val/Val	Mikst tip	Bruksizm
D10	7	E	Val/Val	Mikst tip	Yok
D11	7	E	Val/Met	Mikst tip	Özel öğrenme bozukluğu
D12	11	E	Met/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Davranış bozukluğu Karşıt olma bozukluğu Özel öğrenme bozukluğu
D13	14	E	Val/Val	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D14	9	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu
D15	13	E	Val/Met	Mikst tip	Özel öğrenme bozukluğu
D16	8	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu Karşıt olma karşı gelme
D17	7	E	Val/Val	Mikst tip	Yok
D18	12	K	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D19	11	K	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D20	11	E	Val/Val	Mikst tip	Yok
D21	11	E	Val/Met	Mikst tip	Yok
D22	8	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D23	11	E	Met/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D24	9	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D25	6	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu
D26	8	K	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D27	10	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok

Tablo 8 (devamı). DEHB olgu grubu, alt tipleri, COMT gen polimorfizmi genotip dağılımları ve komorbiditeleri

OLGU KOD NO	YAŞ	CİNSİYET	GENOTİP	DEHB ALT TİP	KOMORBİDİTE
D28	9	E	Val/Val	Mikst tip	Yok
D29	10	E	Val/Met	Mikst tip	Davranış bozukluğu
D30	11	K	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Davranış bozukluğu
D31	4	E	Met/Met	Hiperaktivite-Dürtüselliğin önde geldiği tip	Yok
D32	7	E	Met/Met	Mikst tip	Yok
D33	13	E	Val/Met	Mikst tip	Sınırdaki mental işlevsellik
D34	9	K	Val/Met	Mikst tip	Yok
D35	8	E	Val/Met	Mikst tip	Yok
D36	8	E	Val/Met	Mikst tip	Artikülasyon bozukluğu
D37	13	K	Val/Val	Mikst tip	Yok
D38	10	E	Val/Val	Mikst tip	Yok
D39	9	E	Val/Val	Mikst tip	Davranış bozukluğu
D40	12	E	Val/Met	Mikst tip	Orta derece zeka geriliği
D41	8	K	Met/Met	Mikst tip	Yok
D42	11	E	Val/Met	Mikst tip	Karşıt olma bozukluğu
D43	10	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D44	13	E	Val/Met	Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip	Yok
D45	12	E	Val/Met	Mikst tip	Yok
D46	11	E	Val/Met	Hiperaktivite-Dürtüselliğin önde geldiği tip	Yok
D47	10	E	Met/Met	Mikst tip	Yok

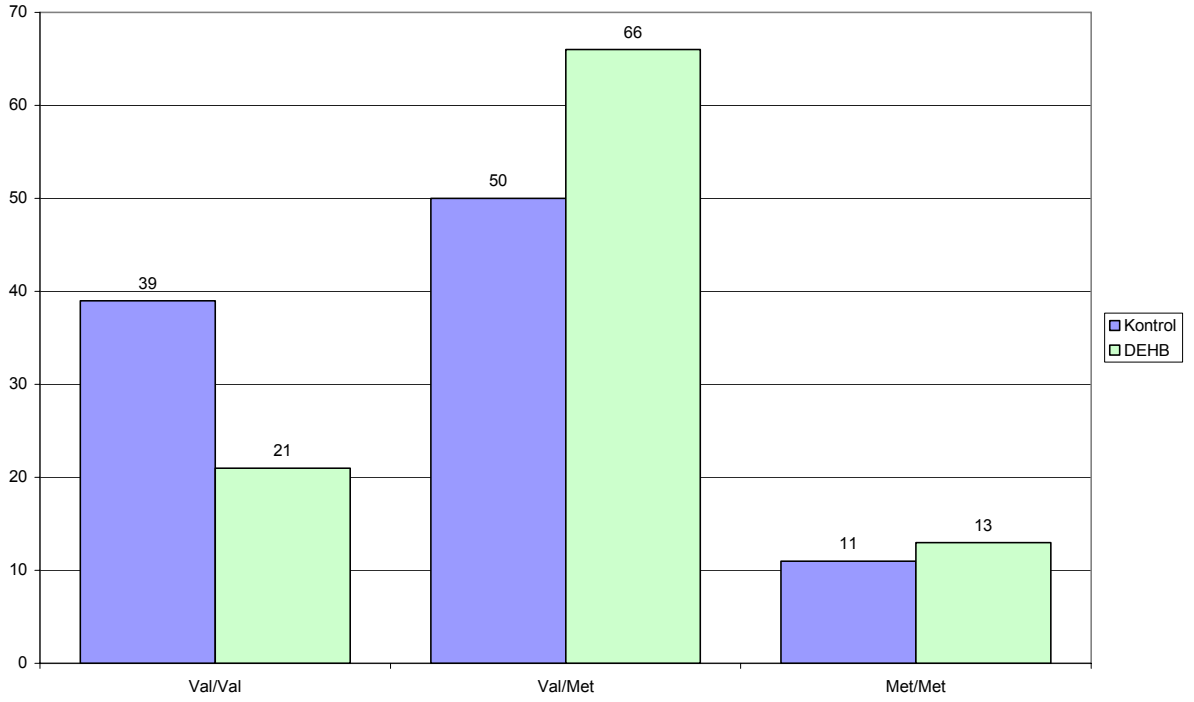
Val/Val: Valin/Valin; Val/Met: Valin/Metionin; Met/Met: Metionin/Metionin.

Her iki grubun allel sıklıkları ve yüzde değerleri, Tablo 9'da ve Şekil 14'da gösterilmiştir.

Tablo 9. DEHB olgu grubu ile Kontrol grubunun genotip karşılaştırılması

Grup	Kontrol		DEHB		P
	(n=46)	%±SH*	(n=47)	%±SH	
Val/Val	18	39±9	10	21±7	0,032
Val/Met	23	50±10	31	66±12	0,045
Met/Met	5	11±5	6	13±5	0,998

*SH=standart hata



Şekil 14. DEHB olgu grubu ile kontrol grubu yüzde dağılımları

Val/Val oranı kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi. Val/Met oranı DEHB grubunda daha yüksek oranda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Her iki grup allel bazında da karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 10’da verildi.

Tablo 10. Her iki grubun allel bazında karşılaştırılması

	Kontrol		DEHB		P
	(n=92)	%±SH	(n=94)	%±SH	
Valin	59	64±8	51	54±8	0,045
Metionin	33	36±6	43	46±7	0,045

*SH=standart hata

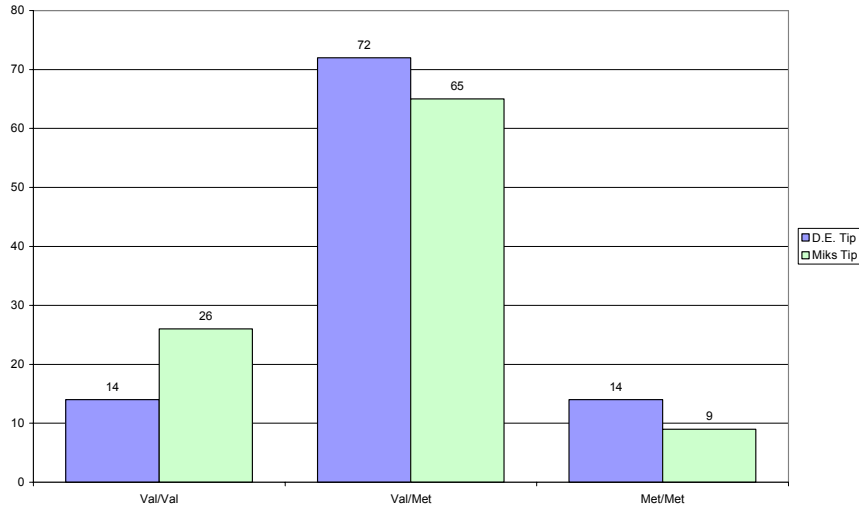
Allel bazında Metionin/Valin oranları kontrol grubunda 0,56 olurken, DEHB olgu grubunda 0,85 oldu.

Olgu grubu kendi içinde tiplerine göre de allel bazında sınıflandırıldı. Sonuçlar Tablo 11 ve Şekil 15’de gösterilmiştir.

Tablo 11. DEHB alt tiplerine göre allel dağılımları

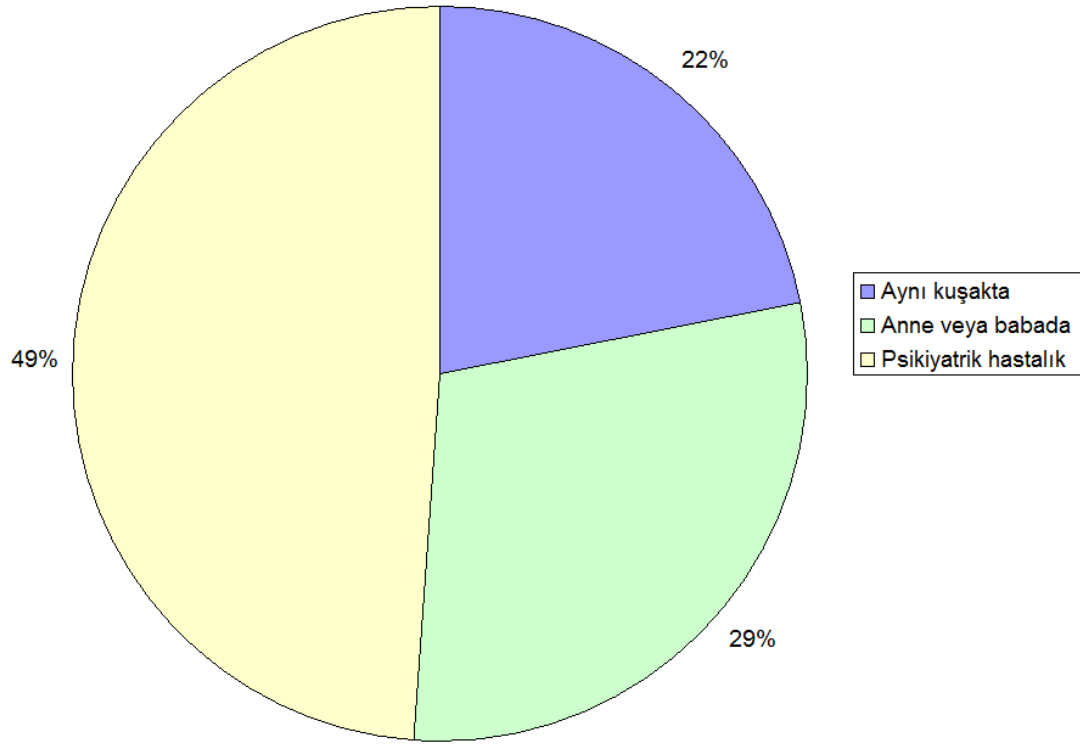
Grup	Hiperaktivlik		Dikkat Eksikliği		Miks Tip	
	(n=2)	(%)*	(n=14)	%±SH*	(n=31)	%±SH
Val/Val	-		2	14±10	8	26±11
Val/Met	1	50	10	72±23	20	65±14
Met/Met	1	50	2	14±10	3	9±5

*Kişi sayısı az olduğundan hata hesabı yapılmadı.



Şekil 15. DEHB alt tiplerinden Dikkat Eksikliği ve Miks tipe ait olgularda allel dağılımları

Olguların %67'si yakın akrabalarında DEHB veya psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu bildirildi. Bunların dağılımları Şekil 16'de görülmektedir.

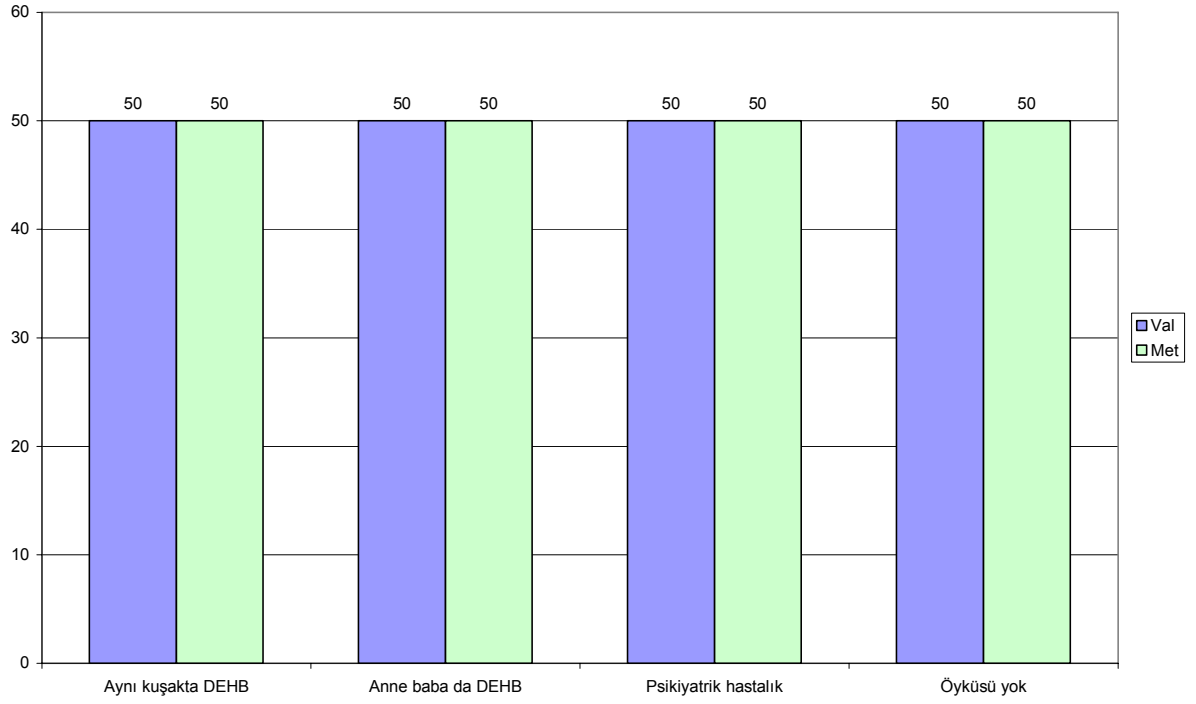


Şekil 16. Yakın akrabalarda DEHB veya psikiyatrik hastalık öykü şeması

Olguların ailesinde 1. derece akrabalarda DEHB tanısı ya da psikiyatrik hastalık bulunan ve bulunmayanlar genotip ve allel bazında karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 12 ve Şekil 17’de verildi.

Tablo 12. Ailesi veya akrabalarında psikiyatrik hastalık veya DEHB tanısı olanların ve genetik öyküsü olmayanların genotipik dağılımlarının karşılaştırılması

	Val/Val (%)	Val/Met(%)	Met/Met(%)
Aynı kuşakta DEHB	-	100±37	-
Anne baba da DEHB	14±9	72±21	14±9
Psikiyatrik hastalık	7±4	86±17	7±4
Öyküsü yok	25±11	50±15	25±11



Şekil 17. DEHB'li olguların Ailesi veya akrabalarında Psikiyatrik hastalık veya DEHB tanısı olanların ve genetik öyküsü olmayanların allel bazında dağılımlarının karşılaştırılması

Bütün gruplarda Val/Met polimorfizmi yüksek oranda gözlemlendi. Allel bazında dağılımlarda ise bütün gruplar %50 oranında dağılım gösterdi.

TARTIŞMA

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite, çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik hastalıklarından biridir. Genel ortalaması %3-5 kabul edilmekle birlikte %20'ye varan oranları rapor eden çalışmalar mevcuttur (6). Etiyolojisi hala tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar hamilelik dönemi şartlarının ve aynı kuşakta, ebeveynlerde ya da yakın akrabalarda DEHB ve diğer psikolojik hastalıklara sahip kişiler bulunmasının DEHB riskini arttırdığı yönündedir (12,33). Bunların dışında özellikle dikkat çeken bir diğer faktör katekolamin metabolizmasının yıkım aşamasında görev alan COMT enzimindeki mutasyonların varlığıdır (1,110). Katekolaminler, insan vücudunda psikomotor fonksiyonlar, duygusal stabilite, duysal girdilerin işlenmesi, uyku, iştah, hafıza ve bazı hormonların salınımının düzenlenmesinden sorumlu olan nörotransmitterlerdir. COMT geninin mutasyon nedeniyle yeterli enzim üretememesi, kişinin doğal olarak duygu durumunu da etkileyecektir. Biz de DEHB'nin etiyojisini anlamaya katkıda bulunacağını umduğumuz çalışmamızda 47 DEHB, 46 kontrol grubu bireyinde COMT geninin yaygın polimorfizmlerinden biri olan Val/Met polimorfizminin DEHB ile ilişkisini araştırdık.

Yaşları 4-14 arasında değişen olgu grubumuzun %65'i miks tip, %30'unu Dikkat Eksikliği Tip, %5'ini ise Hiperaktif Tip oluşturdu (Tablo 2). Olgu grubumuzda erkek-kız oranı ~5:1 olduğundan kontrol grubumuzda da kız erkek dağılımı bu oranda kaldı. Literatürde de DEHB hastalığının erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre 3 kat fazla olduğunu, bazı klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5). 1 yıl içinde topladığımız olgulardaki kız/erkek oranı da bu bulguları destekler niteliktedir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çocuğun anne karnında geçirdiği dönemin de hastalığın etiyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (111,112,113). Bu nedenle olgu ve kontrol grubu ile yapılan anket çalışmasında her iki grubun anne karnındaki dönemi de sorguladık (EK-2-3). Her iki grubun stres, sigara alkol ve katkı maddeli besin tüketimi açısından karşılaştırdığımızda arada anlamlı bir fark olduğu görüldü. Rodrigez ve Bohlin (113) 2005 yılında yaptıkları çalışmada birbirinden bağımsız olarak hamilelik döneminde sigara içen ve stresli olan annelerin özellikle erkek çocuklarında DEHB gelişmesiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim de olgu grubumuz ile kontrol grubumuz arasında %40 gibi açık bir fark bulunması, bu sonucu destekler niteliktedir. Hamilelik döneminde sigara içimi açısından da iki grup arasında 2,5 kat fark olmakla birlikte tüm olgu grubu için oranın %26'da kalması, bizim çalışma grubumuz için böyle bir sonucu istatistiksel olarak desteklememektedir.

Olgu ve kontrol grubu anne ve çocukları ile ilgili yapılan anketlerde hamilelik döneminde annelerin hiçbirinin mesleki olarak kimyasal maddelere maruz kalmadığı ve saç boyası kullanmadığı görülmektedir. %41'inin ise gıda boyası içeren gıdalar tükettiği görülmüştür. Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmadığından sonucun anlamlılığı tartışmaya açıktır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisi ile ilişkilendirilen bir diğer durum demir eksikliğidir. DEHB'li çocukların ferritin düzeyleri aynı yaştaki diğer çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (111,114).

Olguların %68'sinin annesinin hamilelik döneminde Fe takviyesi aldığı, ancak kontrol grubu annelerinin sadece %24'ünün demir hapi kullandığı görüldü. Demir eksikliğinin doğacak bebekte yaratacağı sonuçlar düşünüldüğünde hamilelik döneminde demir takviyesi almak genel ve doğru bir uygulamadır. Literatürde demirin fazlasının ya da demir hapi almanın DEHB'ye yol açacağına işaret eden bir makaleye de rastlanılmamıştır. Bu durumun muhtemel açıklaması, olgu grubundaki annelerde demir eksikliği görüldüğü, diğer grupta böyle bir ihtiyaç duyulmadığı için destek almadığı şeklinde açıklanabilir. Olguların % 41'inin hamilelik döneminde stresli olduğu bilinmektedir. Coe ve ark. (115) 2007 yılında bebek maymunlarda, Chen ve ark. (114) 2009 yılında farelerde yaptıkları çalışmalarda psikolojik stresin demirin bağlanmasını engelleyerek, demir eksikliğine neden olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki olgu grubunda yüksek miktarda demir hapi kullanımına %41 oranındaki stres faktörünün de katkısı olabilir.

Bunun dışında ilişkili gösterilen diğer faktörler "hamilelik döneminde enfeksiyon geçirme" veya "hipertiroidisi olması" açısından incelendiğinde olgu ve kontrol grubu annelerinde bu oranın %2'nin altında olduğu gözlemlendi.

Olgu ve kontrol grupları da kendi içinde beslenme alışkanlıkları açısından karşılaştırıldı. Ağırlıklı beslenme şekilleri açısından bir farklılık görülmezken süt ve çikolata-şeker tüketiminde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 5,Şekil 13,Tablo 6).

Olgu grubumuz %91,5 oranında süt tüketirken, kontrol grubunun % 66'sının süt tükettiği gözlemlendi. Öte yandan içilen süt miktarları açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunun günlük süt tüketiminin en fazla 1/2 lt olduğu buna karşılık olgu grubunun süt tüketiminin 3 lt'ye kadar vardığı tespit edildi. Alhaj ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada günlük inek sütü tüketim miktarının fazla olması durumunda kandaki çinko seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir (116). Çinko, DEHB etiyolojisinde öne çıkan elementlerden birisidir. Yapılan çalışmalarda DEHB'li çocukların serum çinko düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (111,114).

DiGirolomo ve Zea ise 1975-2008 yılları arasında yapılmış Çinko ve ruh sağlığı ile ilgili araştırmaları derledikleri çalışmalarında da, çinko ile anksiyete, DEHB ve depresyon arasında çok güçlü bir bağ bulunduğunu bildirmişlerdir (117). Her ne kadar kanlarındaki eser element miktarları hakkında yeterli bir bilgi sahibi olmasak da olgu grubumuzdaki yüksek miktardaki süt tüketiminin çinko eksikliğine neden olabileceği ve olgularımızın bazılarının hastalığının etiyolojisinde bu durumun rol oynayabileceği düşüncesi literatür bilgileri ile uyumlu görüldü.

Çikolata ve şekerin çocuklarda hiperaktivite, ya da aşırı hareketlilikle özdeşleştirilmesi yaygın bir kanıdır. Bizim de olgu grubumuzun tanı konulmadan önce %97,9'unun çikolata tükettiği, bunun %91,5'inin tüketiminin günden 1 den fazla olduğu bilgisi bu durumla uyumlu bulundu. Olguların, %34,7'sine ise tanı konulduktan sonra kısıtlama getirildiği günlük tüketimlerinin günde 1 tanenin altına düşürüldüğü anneleri tarafından beyan edildi.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve kontrol gruplarını COMT gen polimorfizmi açısından değerlendirdiğimizde ise her iki grupta da Val/Met polimorfizminin olması gereken Val/Val polimorfizminden anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durum Val/Met polimorfizmi açısından Türk popülasyonunda anlamlı bir fark gözlemlenmediğini bildiren Tahir ve ark. (7) larının çalışmasıyla ve İrlanda popülasyonunda çalışmış olan Hawi ve ark. larının sonuçları ile uyumludur. Öte yandan Val/Val sıklıkları

açısından karşılaştırıldığında kontrol grubundaki fark anlamlı bulunmuştur (P=0,032) Sonuçlar allel bazında da karşılaştırıldıklarında ise Metionin görülme sıklığının Valine oranı kontrol grubunda 0,56 olurken, DEHB olgu grubunda 0,85 oldu. Bu sonuç Cheon ve ark'larının okul çocuklarında yaptığı çalışmayla uyumlu bulunmuştur (118). DEHB alt tipleri açısından karşılaştırmada hiperaktif 2 olgu olduğundan değerlendirmeye alınmadı. (Şekil15) Val/Val Miks tipte daha sık görülürken, Dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte Met/Met görülme sıklığı daha yüksekti. Buna karşılık Val/Met oranları aşağı yukarı aynı kaldı. Yapılan çalışmalarda olgu ve kontrol grupları için Val/Met oranları aşağı yukarı sabit kalırken, DEHB olgu grupları için Val/Val'in veya Met/Met'nin fazla olduğunu ileri süren çalışmalara rastlanılmaktadır (7,9,88,118). Her ne kadar iki grup arasında anlamlı bir istatistik oluşturabilecek veri sayısına sahip olmasak da iki alt tip arasında gözlemlediğimiz bu farklılık, SNP karmaşasının altında yatan edeni açıklayabilir. Alt tipleri iyi ayrılmış, daha büyük boyutlu bir çalışmayla belki de bu konu daha iyi aydınlanacaktır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocukların aileleri ile yapılan klinik çalışmalar, DEHB'nun aile içi genetik geçişli olduğunu düşündürmektedir. Bizim de olguların %67 sinde yakın akrabalarda DEHB veya psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu bildirildi. Psikiyatrik geçişle ilgili istatistiksel değerlendirmeler olguların ailelerinin beyanlarına dayanmaktadır.

Klinik referanslı örneklerle yapılan aile çalışmaları, DEHB olan çocukların ebeveynlerinde DEHB görülme sıklığının 2 ile 8 kat fazla olduğunu göstermektedir. DEHB olan çocukların özellikle ebeveynleri ve kardeşlerinde hastalığın görülme riski çok yüksektir. (34,35). Bizim olgu grubumuzdaki annelerin %40'ından fazlası hiperaktifliğin ikinci çocukta da ortaya çıkabileceği endişesiyle tek çocukta kalmayı tercih ettiklerini beyan ettiler. Bu nedenle kardeşi olan çocuklarda hastalığın tekrarlama olasılığını tek başına sağlıklı bir şekilde değerlendiremedik. Ancak, diğer aile çalışmalarında da yapıldığı gibi, aynı kuşakta teyze, dayı, hala çocuklarında tekrarlama oranını kardeşlerle birlikte değerlendirdik. Hastalığın genetik geçişli olduğu düşünülen 67'sinin, %22'sinde kardeş ve/veya teyze, hala çocuklarında tekrarladığı görüldü. Bir diğer kriter olarak da anne ve babanın DEHB benzeri davranışlar göstermesi ve/veya DEHB tanısı almış olmasını kullandık. Hastaların %29'unun ebeveynlerinde de hastalığın tekrarladığı tespit edildi. Aynı kuşakta ve ebeveynlerde arasında DEHB görülmesi, hastalığın genetik geçişli olduğu yönündeki çalışmaları destekler nitelikte bulundu (34,35).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocukların akrabalarında; DEHB, öğrenme güçlüğü, okul başarısızlığı, depresyon, bipolar bozukluklar, diğer psikiyatrik bozukluklar (alkol ve madde bağımlılığına yatkınlık, antisosyal kişilik bozukluğu, duygudurum bozukluğu), entellektüel fonksiyonda kayıplar olduğu saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda en güçlü genetik bağ bu grupta oluşturuldu. Olgularımızın %30'undan fazlasında kalıtsal bir öyküsü olanların %49'unda yukarıda sayılan psikiyatrik hastalıkların varlığı tespit edildi. Bu nedenle her ne kadar ilişki anlamlı görülse de daha doğru bir değerlendirme yapabilmek için tanı konulmamış bireylerde psikiyatrik değerlendirme sonrası yeniden gözden geçirmek oranları değiştirebilir.

Sonuç olarak, Comt geninde Val/Met polimorfizminin her ne kadar olgu grubunda daha yüksek olsa da hastalığın tanısında kullanılabilecek kadar yüksek bir sıklığa sahip olmadığı sonucuna vardık. Multifaktöryel olduğu ve genetik geçiş olasılığının yüksek bulunduğu sonucu bir kez daha bu çalışmayla onaylanmış oldu. Çalışmanın en anlamlı sonuçlarından biri DEHB'de hamilelik döneminde stresin önemini vurgulaması oldu. Ayrıca çocukluk çağında günde 2 bardaktan fazla tüketilen sütün, çinko eksikliği nedeniyle DEHB'yi tetikleyebileceği veya risk taşıyan olgularda hastalığın erken veya şiddetli çıkmasına neden olabileceği konusu da çalışmanın sonuçları arasında yer aldı.

SONUÇLAR

Bu çalışmanın hedefi, Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile katekol-o-metil transferaz geni Val158Met polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyerek bu polimorfizmin DEHB etiolojisindeki rolünü belirlemektir.

Bu amaçla, oluşturulan DEHB'li olgu grubu ile kontrol grubu arasında polimorfizmin allelik ve genotipik gözlenme sıklıkları ve diğer çevresel faktörler karşılaştırıldı.

Sonuç olarak, COMT geninde Val/Met polimorfizminin her ne kadar olgu grubunda daha yüksek olsa da hastalığın tanısında kullanılabilecek kadar yüksek bir sıklığa sahip olmadığı sonucuna vardık. Multifaktöryel olduğu ve genetik geçiş olasılığının yüksek bulunduğu sonucu bir kez daha bu çalışmayla onaylanmış oldu. Çalışmanın en anlamlı sonuçlarından biri DEHB'de hamilelik döneminde stresin önemini vurgulaması oldu. Ayrıca çocukluk çağında günde 2 bardaktan fazla tüketilen sütün, çinko eksikliği nedeniyle DEHB'yi tetikleyebileceği veya risk taşıyan olgularda hastalığın erken veya şiddetli çıkmasına neden olabileceği konusu da çalışmanın sonuçları arasında yer aldı. Çinko ve demir düzeyleri ile DEHB'nun ilişkisinin netleştirilmesi için bu konuda biyokimyasal testlerle desteklenmiş daha büyük boyutlu çalışmalar yapılmasının hastalığın etiolojisini anlamaya yardımcı olacağı görüldü. Bu nedenle çalışmamızın bundan sonra DEHB etiolojisini belirlemeye yönelik diğer çalışmalara kaynaklık edeceği inancındayız.

ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli hastalıklarından biridir. Çocukluk çağından başlayıp erişkinlik döneminde de etkileri devam edebilir. Temel belirtileri dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivitedir. DEHB bireyin hem çocukluk hem de erişkinlik döneminde çeşitli sosyal alanlar ve eğitim/meslek alanlarında sorunlar yaşamasına neden olur.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu etiyolojisinden sorumlu tutulan pek çok gen bölgesi vardır. Katekolaminlerin yıkımında görevli katekol-o-metil-transferaz (COMT) enzimini kodlayan gen bölgesi de bunlardan biridir. COMT gen bölgesinde 108/158 Val/Met polimorfizmi enzim aktivitesini değiştirerek dopaminerjik sistemi sistemi etkilediğinden pek çok psikiyatrik hastalıkla birlikte DEHB'nin de etiyolojisinde öne çıkmaktadır. Bu gen bölgesinde Val/Val genotipi yüksek, Val/Met ve Met/Met genotipi düşük enzim aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. DEHB'de öne çıkan genotip Val/Val' dir.

Bizim çalışmamızda COMT Val158Met polimorfizmi yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından birbirine benzeyen olgu (47) ve kontrol (46) grupları incelenmiştir. DEHB ve Kontrol gruplarını COMT gen polimorfizmi açısından değerlendirdiğimizde ise her iki grupta da Val/Met polimorfizminin olması gereken Val/Val polimorfizminden anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Öte yandan Val/Val sıklıkları açısından karşılaştırıldığında kontrol grubundaki fark anlamlı bulunmuştur (P=0,032) Sonuçlar allel bazında

karşılaştırıldıklarında ise metionin görülme sıklığının valine oranı kontrol grubunda 0,56 olurken, DEHB olgu grubunda 0,85 oldu.

Sonuç olarak, Comt geninde Val/Met polimorfizminin her ne kadar olgu grubunda daha yüksek olsa da hastalığın tanısında kullanılabilir kadar yüksek bir sıklığa sahip olmadığı sonucuna vardık. Multifaktöryel olduğu ve genetik geçiş olasılığının yüksek bulunduğu sonucu bir kez daha bu çalışmayla onaylanmış oldu. Çalışmanın en anlamlı sonuçlarından biri DEHB'de hamilelik döneminde stresin önemini vurgulaması oldu. Ayrıca çocukluk çağında günde 1 bardaktan fazla tüketilen sütün, çinko eksikliği nedeniyle DEHB'yi tetikleyebileceği veya risk taşıyan olgularda hastalığın erken veya şiddetli çıkmasına neden olabileceği konusu da çalışmanın sonuçları arasında yer aldı.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği, hiperaktivite, polimorfizm.

INVESTIGATION OF CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER

SUMMARY

Attention deficit hyperactivity disorders is one of the most important childhood and adults psychiatry. In some cases, the disease that diagnosed in childhood could be continue to adulthood. It is primarily characterized by "the co-existence of attentional problems and hyperactivity. Attention deficit hyperactivity disorders could be cause problems in patients' social, educational/occupational life either childhood or adult's life.

There are many gene regions that could be responsible for the etiology of attention deficit hyperactivity disorders. One of them is the gene region that codes catechol-o-methyltransferase enzyme. This enzyme plays a key role in degradation of catecholamines. 108/158 Val/Met polymorphism in catechol-o-methyltransferase gene region, could be consider as responsible for attention deficit hyperactivity disorder and many psychiatric disorders. Some of the researchers reported that Val/Val genotype is related to high enzyme activity while Val/Met and Met/Met is related to low enzyme activity.

We investigated Val158Met polymorphism in catechol-o-methyltransferase gene region in 47 attention deficit hyperactivity disorder and 46 control individuals in the same age range. The comparison of attention deficit hyperactivity disorder and control groups gene

polymorphpism showed that although the Val/Val the wild type, Val/Met polymorphism are more significantly higher than Val/Val. On the other hand the comparison of Val/Val frequencies in the groups, Val/Val were found higher in the control group (P=0,032)

Investigation of the allelic distribution of two base, Methionine/Valine rate in control were found as 0,56 while it is observed as 0,85 in attention deficit hyperactivity disorder group.

As a result of this study we could say that although val/methionine polimorphism is significantly higher in attention deficit hyperactivity disorder group, due to the high control rate, it is not easy to use this polymorphism for diagnostic purpose. In this study also showed that attention deficit hyperactivity disorder etiology is multifactorial and there is an evidence of a genetic contribution on it.

Besides this, the milk intake more than a glass in a day could be trigger the attention deficit hyperactivity disorder due to the connection between zinc deficiency and milk intake.

Key words: Attention deficit, hyperactivity, polymorphism.

KAYNAKÇA

1. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, Lakatos K, Farkas L, Gadaros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B;1431-35.
2. Turic D, Williams H, Langley K, Owen M, Thapar A, O'Donovan MC. A family based study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133;64-7.
3. Duran Ş. Psikiyatri Polikliğine Başvuran Hastalarda Erişkin DEHB Sıklığı ve Eştanı Durumları (tez). İstanbul: Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği; 2006.
4. Milli Eğitim Bakanlığı. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/aşırı hareket bozukluğu olan çocukların eğitiminde öğretmen el kitabı. Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı Yayınevi, 2005:1-21.
5. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Psychiatry* 2007;166;117-23.
6. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohte LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164;942-8.
7. Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ. No association between low and high activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000;96;285-8.

8. Comings DE, Chen TC, Blum K, Mengucci JF, Blum SH, Meshkin B. Neurogenetic interactions and aberrant behavioral co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): dispelling myths. *Theoretical Biology and Med Modelling* 2005;2;50-65.
9. 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. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65;203-10.
10. Hetchman L. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (çeviri: Abay E). Kaplan HI, Sadock BJ (Editörler). *Klinik Psikiyatri Kitabı'nda*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.s.519-23.
11. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlıklı gönüllüde katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12;174-8.
12. Sadock BJ, Sadock VA (Çeviri: Aydın H, Bozkır A). *Copreshensive Texbook of Psychiatry*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2007:3183-203.
13. Öç ÖY, Ağaoğlu B, Karakaya I, Şişmanlar ŞG, Memik NÇ. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2010;11:44-50.
14. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar* 2010;2:75-116.
15. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007:822-36.
16. Barr CL, Wigg K, Malone M, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Kennedy JL. Linkage study of catechol-O-methyltransferase attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 1999;88;710-13.
17. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6;5-10.
18. Birsöz S, Turgay A. Erişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısında ve eşanı ayırımında güçlükler ve çözüm yolları. 45. Ulusal Psikiyatri Kongresi özet Kitabı s.54, Ankara, 2009.

19. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999;88:497-502.
20. Çakmak D, Saatçioğlu Ö. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi. Ruh sağlığı ve hastalıkları'nda. İstanbul: Dizayn Matbaacılık; 2003. s.231-51.
21. Wilens TE, Biederman J, Wozniak J, Gunawardene J, Wonk J, Monuteaux M. Can adults with attention-deficit/hyperactivity disorder be distinguished from those with comorbid bipolar disorder? Finding from a sample of clinically referred adults. *Society of Biological Psychiatry* 2003;54;1-8.
22. Barkley RA, ADHD And the nature of self control. New York:The Guildford Press, 1997:1-24.
23. Sanberg S, Barton J. Historical development. In: Sanberg S (Ed.). *Hyperactivity and attention disorders of childhood*. 2th ed. Newyork: Cambiridge Uni. Press; 2002. p.1-30.
24. Accordo PJ, Blondis PA. The strauss syndrome, minimal brain dysfunction, and the hyperactivity child: A historical introduction to attention deficit disorder. In: Accordo PJ, Blondis PA, Whitman BY, Stein MA (Eds.). *Attention-deficits and hyperactivity in children and adults*. 2th ed. New York: Marcel Dekker; 2000. p.1-11.
25. Quiin PO. Attention deficit disorder. *Brunnel*, 1997:9-14.
26. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu). *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı,Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR)*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği;2000:100-3
27. Milichap JG. *Attention deficit hyperactivity disorder handbook a physician's guide to ADHD*. Chicago: Springer,2010:10-2.
28. Thaler NS, Allen DN, Park BS, McMurray JC, Mayfield J.Attention processing abnormalities in children with traumatic brain injury and attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential impairment of component processes.*J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;16;1-8.
29. Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Milne RL, Wasdell MB. Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: A pilot study. *International Journal of Pediatrics* 2010: 1-7.

30. Starobrat-Hermelin B, Kozielec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res.* 1997;10(2);149-56.
31. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005;115(5);1360–6.
32. Nass R. Etiologies of attention deficit hyperactivity disorder: facts and myths. *Int Pediatr* 1995;10(3);236–41.
33. Wilens TE. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. Clinical Research Program in Pediatric Psychopharmacology, Massachusetts General Hospital. *Am J Psychiatry* 2010;16;2059-63.
34. Milichap JG. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *American academy of Pediatrics* 2008;121;358-65.
35. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44;951-8.
36. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcheher B, Moore C at al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Patterns of comorbidity in probands relatives in psychiatrically and pediatrically referred sampels. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49;728-38.
37. Thapar A, Scourfield J. Childhood disorder. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (Eds). *Psychiatric Genetics&Genomics*. Oxford: Oxford Uni Press; 2002. p.147-180.
38. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Hücrenin moleküler biyolojisi (çeviri: O. Altungöz, C. Akçalı, B. Çırakoğlu ve ark.). Buyru N, Dalay N, Özgüç M, Öztürk M, Sakızlı M (Editörler). *Kanser*. Ankara: TÜBA;2008.s.1313-62.
39. Risch NJ. Searching for genetic determinants in thenew millennium. *Nature* 2000; 405: 847-56.
40. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003; 33: 518-21.
41. Cariou A, Chiche JD, Charpentier J, Dhainaut JF, Mira JP. The era of genomics: Impact on sepsis clinical trial design. *Crit Care Med* 2002; 30 (5):341-8.

42. Başaran A. Tıbbi biyoloji ders kitabı. İstanbul: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi;2005.s.108.
43. Aydın F, Gürtekin M. Tıbbi biyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2002.s.92-7.
44. Hartwell LH, Hood L, Goldbery ML, Reynolds AE, Silver NM, Veres CR. Genetics. Gene expression: the flow of genetic information from DNA via RNA to protein. New York: Mc Graw Hill Co; 2004.p.237-77.
45. Keeton WT, Gould JL, Goluld CG (Çeviri: A. Demirsoy, İ. Türkan). Genel biyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık;1999.s.232-53.
46. Tang G, Ren Dİ, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and ADHD in Chinese Han population. Am J Med Genet 2001;105:485-8.
47. Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder: No evidence for association in Irish population. Molecular Psychiatry 2001;6:420-4.
48. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H, Savaş HA, Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in ADHD. Neuropsychobiology. 2002;45:176-81.
49. Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Neuropharmacology 2009;57:590–600.
50. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson JA, Weintraub BD. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in People with Generalized Resistance to Thyroid Hormone. Arch Gen Psychiatry 1993;328:997-1001.
51. Hauser P, Soler R, Davis FB, Weintraub BD. Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. Pschoneuroendocrinology 1997;22:107-14.
52. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 recertor gene Ser9Gly polymorphsim. Neuropsychopharmacology 2002;27:34-9.
53. Kojima H, Ohmori O, Shinkai T, Terao T, Suziki T. Dopamine D1 recertor gene polymorphsim and schizophrenia in Japan. Am J Med Genet 1999;88:116-9.
54. Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz J-C. Meta-Analysis of DRD3 gene and schizophrenia: athnic heterogeneity and significant association in caucasians. Neuropsychiatric Genetics 1998;81:318-22.

55. Retz W, Rösler M, Supprian T, Reta-Junginger P, Thomes J. Dopamin D3 recertor gene polymorphsim and violent behavior. Journal of neural transmission 2003;110:561-72.
56. Rubinstein M, Philips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G et al. Mice Lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine and metamphetamine. Cell 1997;90:991-1001.
57. Faraone SB, Doyle AE, Mick E. Meta-Analysis of the association between the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2001;158:1052-7.
58. Squassina A, Lanktree M, De Luca V, Jain U, Krinsky M, Kennedy JL, Muglia P. Investigation of the dopamine D5 recertor gene (DRD5) in adult attention deficit hyperactivity disorder. Neuroscience Letters 2002;432:50-3.
59. Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, Smalle SL, Nelson SF. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. Molecular Psychiatry 2004;9:711-17.
60. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. Human Genet 1993;91:405-6.
61. Curran S, Mill J, Tahir E. Association study of dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. Mol Psychiatry 2001;6:425-428.
62. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL et al. Association and linkage of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 1998;63:1767-76.
63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1312>
64. <http://www.rpi.edu/~hello/try.nor.gif>
65. Kırılı Ş. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi. Bursa: F.Özcan Matbacılık;2000.s.31-62
66. http://scienceblogs.com/neurotopia/2009/03/depress_post_5_the_genetics_of.php

67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/116790>
68. Rutherford K, Trong IL, Stenkamp RE, Parson WW. Crystal Structures of Human 108V and 108M Catechol-O-Methyltransferase. *Journal Molecular Biology* 2008;380:120–30.
69. <http://www.cvpharmacology.com/norepinephrine.htm>
70. Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994;223(3):1049-59.
71. Wang Y, Fang Y, Shen Y, Xu Q. Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 2009;1:1-4.
72. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:6917–22.
73. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-o-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic _phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-61.
74. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, Altamura M, Nappi G, Papa S, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(10):1798-1805.
75. Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Mata I, Carrasco-Marin E, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: Clinical-onset implications. *Psychiatry Research* 2010;6306;6
76. Schürhoff F, Szöke A, Chevalier F, Roy I, Méary A, Bellivier F, Giros B, Leboyer M. Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;5:144B(1):64-8.
77. Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D. Functional catechol-o-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002;294:143-46.

78. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA: Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997;(3):97-101
79. Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, Lorenzi C, Pirovano A, Smeraldi E. Association between catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism and psychotic features of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;1:1-4.
80. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C et al. The Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and herpes simplex virus type I infection are risk factors for cognitive impairment in bipolar disorder: additive gene environmental effects in a complex human psychiatric disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:124-32.
81. Lee HY, Kim YK. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism affects therapeutic response to mood stabilizer in symptomatic manic patients. *Psychiatry Research* 2010;175:63-6.
82. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet* 1998;4:221-25.
83. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:342-5.
84. Papolos DF, Veit S, Faedda GL et al. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catechol-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;3:346-9.
85. Domschke K, Freitag CM, Kuhlenbaumer G, Schirmacher A, Sand P, Nyhuis P et al. Association of the functional V158M catechol-O-methyltransferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:183-8.
86. Rothe C, Koszycki D, Bradwejn J, King N, Deluca V, Tharmalingam S et al. Association of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2237-42.
87. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy D, Ott J et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:4572-5.

88. Denys D, Nieuwerburgh VF, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:446-50.
89. Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. The met158 allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2007;12;556-61.
90. Poyurovsky M, Michaelovsky E, Frisch A, Knoll G, Amir I, Finkel B, Buniak F, Hermesh H, Weizman R. COMT Val58Met polymorphism in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *Neurosci Lett* 2005;389:21-4.
91. Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, du Toit PL, van Kradenburg J, Moolman-Smook JC, Weyers JB, Potgieter A, Seedat S, Emsley RA, Knowles JA, Brink PA, Stein DJ. Association between a catechol-O-methyltransferase polymorphism and obsessive compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord* 2001;65:61-5.
92. Erdal ME, Tot S, Yazıcı K, Yazıcı A, Herken H, Erdem P, Derici E, Camdeviren H. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2003;18:41-5.
93. Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2003;123:64-9.
94. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK. Suicidal behaviour in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 2010;3:117-24.
95. Kocabaş NA, Faghel C, Barreto M, Kasper S, Linotte S, Mendlewicz J, Noro M, Oswald P. et al. The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:218-27.
96. Rujescu D, Giegling I, Gietl A et al. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):34-9.
97. Ono H, Shirakawa O, Nushida H et al. Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1374-7.

98. Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ et al. Association analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology* 2001;43:11-4.
99. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H et al. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett* 2007;428(1);17-20.
100. Baud P, Courtet P, Perroud N et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: A possible gender effect on anger traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144(8):1042-7.
101. Palmason H, Moser D, Sigmund J, Vogler C, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Marcus A, Meyer J, Freitag CM. Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *J Neural Transm.* 2010;117(2):259-67.
102. Sengupta S, Grizenko N, Schmitz N, Schwartz G, Bellingham J, Polotskaia A, Stepanian MT, Goto Y, Grace AA, Joober R. COMT Val108/158Met polymorphism and the modulation of task-oriented behavior in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(13):3069-77.
103. Fowler T, Langley K, Rice F, van den Bree MB, Ross K, Wilkinson LS, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. Psychopathy trait scores in adolescents with childhood ADHD: the contribution of genotypes affecting MAOA, 5HTT and COMT activity. *Psychiatr Genet* 2009;19(6):312-9.
104. Qian QJ, Liu J, Wang YF, Yang L, Guan LL, Faraone SV. Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. *Behav Brain Funct* 2009;19:5-8.
105. Gadow KD, Roohi J, DeVincent CJ, Kirsch S, Hatchwell E. 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(11):1542-51.
106. Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish Sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000;96:282-4.
107. Manor I, Kotler M, Yonathan S, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, Tyano S. Failure to replicate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and

- attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000;96:858-60.
108. Bellgrove MA, Domschke K, Hawi Z, Kirley A, Mullins C, Roberson IH, Gill M. The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescent with ADHD. *Exp Brain Res* 2005;163:352-60.
109. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R et al. Examining for association between candidate gene attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2001;105:464-70.
110. Biederman J, Kim JW, Doyle AE, Mick E, Faraone SV, Smoller JW, Faraone SV. Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;5:147B(8):1511-8.
111. Altink ME, Slaats-Willemse DI, Rommelse NN, Buschgens CJ, Fliers EA, Arias-Vasquez A, Xu X, Franke B, Sergeant JA, Faraone SV, Buitelaar JK. Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(8):465-75.
112. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40.
113. Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(3):246-54.
114. Chen J, Shen H, Chen C, Wang W, Yu S, Zhao M, Li M. The effect of psychological stress on iron absorption in rats. *BMC Gastroenterology* 2009;9:83-99.
115. Coe CL, Lubach GR, Shirtcliff EA. Maternal stress during pregnancy predisposes for iron deficiency in infant monkeys impacting innate immunity. *Pediatr Res*. 2007;61:520-4.
116. Alhaj E, Alhaj N, Alhaj NE. Diffuse alopecia in a child due to dietary ZINC deficiency. *Skinmed*. 2007;6(4):199-200.
117. DiGirolamo AM, Zea MR. Role of zinc in maternal and child mental health 1-4. *Am J Clin Nutr* 2009;89:940-5.

118.Cheon KA, Jun JY,Dae-Yeon Cho. Association of the catechol-O-methyltransferase polymorphism with methylphenidate response in a classroom setting in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2008;23:291-8.

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1 Gen yapısı	11
Şekil 2 Yabanıl tip ve sessiz mutasyon	12
Şekil 3 Yabanıl tip ve anlamsız mutasyon	12
Şekil 4 Yabanıl tip ve yanlış mutasyon	13
Şekil 5 Yabanıl tip ve çerçeve kayması mutasyonu	13
Şekil 6 Katekolamin yolağı	17
Şekil 7 Sinaptik aralıkta comt ve diğer dopaminerjik sistem molekülleri	18
Şekil 8 Comt'un katekolamin yolaklarındaki reaksiyonları	19
Şekil9 Comt gen bölgesi	20
Şekil10 Val/Met SNP analizinde kullanılan primer dizisi	31
Şekil11 Phix174HinfI ladder ve akrilamid jel görüntüsü	32
Şekil12 DEHB ve Kontrol grubu annlerinin demir takviyesi alma yüzdeleri	35
Şekil13 Olgu ve kontrol gruplarında süt tüketimi	36
Şekil14 DEHB ve olgu gurubu ile kontrol grubu yüzde dağılımları	40
Şekil15 DEHB alt tiplerinden Dikkat Eksikliği ve Miks tipe ait olgularda SNP dağılımları	41
Şekil16 Yakın akrabalarda DEHB veya psikiyatrik hastalık öyküsü şeması	42
Şekil17 DEHB'li olguların ailesi veya akrabalarında psikiyatrik hastalık veya DEHB tanısı olanların ve genetik öyüküsü olmayanların allel bazında dağılımlarının karşılaştırılması	43

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo1 Dopamin metabolizmasında görev alan reseptörler	14
Tablo 2 Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik bilgiler	33
Tablo 3 Olgu ve kontrol gruplarına annelerinin bebek sağlığını kötü etkilediği düşünülen faktörler açısından karşılaştırılması	34
Tablo4 Olgu ve kontrol gruplarında annenin hamilelik döneminde beslenme alışkanlıkları	34
Tablo5 Olgu ve kontrol gruplarının beslenme alışkanlıkları	35
Tablo6 Olgu ve kontrol grubunda etyojik olarak etkili olabilecek hazır gıda tüketimi	36
Tablo7 Kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve gözlenen genotipler	37
Tablo8 DEHB olgu grubu, alt tipleri, COMT gen polimorfizmi geneotip dağılımları ve komorbiditeleri	38-39
Tablo9 DEHB olgu grubu ile kontrol grubunun genotip karşılaştırılması	39
Tablo10 Her iki grubun allel bazında karşılaştırılması	40
Tablo11 DEHB alt tiplerine göre allel dağılımları	41
Tablo12 Ailesi veya akrabalarında psikiyatrik hastalık veya DEHB tanısı olanların ve genetik öyküsü olmayanların genotipik dağılımlarının karşılaştırılması	42

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında İstanbul'da doğdu. 2001 yılında yabancı dil ağırlıklı eğitim veren Ümraniye Lisesinden mezun oldu. 2002 yılında Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı. Lisans eğitimini tamamlayarak 2007 Eylül ayında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

EKLER

Ek 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı '**Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması**'dir.

Bu araştırmanın amacı, normal bireylerde ve Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda 108/158 gen polimorfizmlerini karşılaştırarak Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar ile gen polimorfizmleri arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmaktır. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasına karar verdiğiniz takdirde çocuğunuza standart bir psikiyatrik tarama formu uygulanacaktır ve kolundan 1 kez 10 ml kan alınacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 1 saat olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100 kişi olacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak size hiçbir sorumluluk yüklenmemektedir.

Bu araştırmada kan alınırken iğnenin batmasına bağlı olarak çocuğunuz hafif bir acı duyabilir. Çok düşük bir olasılıkla kan alınırken kanamanın uzaması ya da cilt altına kanama riski olabilir. Sizin ve çocuğunuz için beklenen bireysel bir yarar söz konusu değildir. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

Araştırma sırasında çocuğunuzu ilgilendirebilecek, herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum yasal temsilcileri olarak size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen bir etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 236 09 09-1449 no.lu telefonda Bio.Tuğba Gürsoy'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sonradan ortaya çıkabilecek, araştırmaya katılmanıza engel bir durumla karşılaştıklarında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çocuğumun çalışmaya katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman

tanındı. Bu koşullar altında, yasal temsilcisi olarak çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: TUĞBA GÜRSOY

Görevi: Biyolog

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0 (284) 236 09 09 - 1449

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2

DEHB OLAN ÇOCUKLARDA COMT GEN POLİMORFİZMİ ARAŞTIRMA
BİLGİ ANKETİ

Protokol No:	Tarih:
Hasta Adı- Soyadı:	Cinsiyet:..... Yaş:.....

Hastaya psikiyatrik tanının konulduğu tarih?	:	
Hastanın tedavi gördüğü süre?	:	
Hastanın kullandığı ilaçlar ve kullanım süreleri?	:	
Kullanılan ilaçların yan etkisi var mı?	:	
Kullanılan ilacın dozu ne kadardır? Ve ilaç kaç saatte bir alınıyor?	:	
İlaç kaç saat süreyle etkili oluyor?	:	

Hastanın beslenme tercihleri nasıldır?	:	
Hastanın günlük süt tüketimi ne kadardır?	:	
Çikolata, şeker vb. gıdaları ne sıklıkla tüketir?	:	
Meyve yer mi?	:	

SORULAR	EVET	HAYIR	YORUMLAR
Anne ya da babanın hasta ile benzer klinik şikayetleri var mı?			
Anne ya da baba tarafında psikiyatrik tanı (şizofreni, DEHB,depresyon,duygu durum bozukluğu vb.) konulmuş birey/bireyler var mı?			
Kaç tane çocuğunuz var? (öz- üvey)			
Hasta kaçınıcı çocuk?			
Kardeşler içinde DEHB ile benzer şikayetleri olan ya da tanı konulan birey/ bireyler var mı ?			
Çocuklarınıza gıda boyalı ya da katlı maddesi içeren yiyecekler verir misiniz?			
Çocuklarınıza hangi durumda ceza vermeyi uygun görürsünüz? Ve nasıl cezalar verirsiniz?			
Anne hamileliğin gerçekleşmesi için tedavi gördü mü?			
Anne hamilelik esasında herhangi bir tedavi (kansızlık, iyot, alerji) gördü mü?			
Hamilelik süresince kullanılan bir ilaç var mı?			
Annede hipertroid var mı?			

Anne hamilelik esnasında enfeksiyon geçirdi mi?			
Anne hamilelik süresince beslenmesine dikkat etti mi? (sebze yada et ağırlıklı olarak)			
Hamilelik süresince katkı maddeli gıdalar tükettiniz mi?			
Hamilelikte saç boyası kullandınız mı?			
Anne hamilelik esnasında işi gereği kimyasal maddeye maruz kaldı mı?			
Anne hamilelik süresince radyolojik uygulamalara (tomografi, röntgen, MR, diş filmi, çene filmi vb.) maruz kaldı mı?			
Anne hamilelik esnasında alkol/sigara kullandı mı?			

Ek 3

DEHB OLAN ÇOCUKLARDA COMT GEN POLİMORFİZMİ ARAŞTIRMA
BİLGİ ANKETİ

Protokol No:	Tarih:	
Çocuğun Adı- Soyadı:	Yaş: Cinsiyet:.....	
Çocuğunuza daha önce herhangi bir sebeple psikolog ya da eğitim danışmanına götürdünüz mü?	:	
Çocuğunuzun şu anda herhangi bir sağlık problemi var mı?	:	
Düzenli olarak kullandığı ya da bir dönem uzun süreli kullanmak zorunda kaldığı bir ilaç var mı?	:	
Çocuğunuz M.S.S de hasara neden olabilecek bir kaza geçirdi mi?	:	
Kaç tane kardeşi var? (öz-üvey)	:	
Kardeşler içinde DEHB ile benzer şikayetleri olan ya da tanı konulan birey/ bireyler var mı?	:	
Ailede psikiyatrik tanı (şizofreni, DEHB, depresyon, duygu durum bozukluğu vb.) konulmuş birey/bireyler var mı?	:	

Çocuğunuzun beslenme tercihleri nasıldır?	:	
Çocuğunuzun günlük süt tüketimi ne kadardır?	:	
Çikolata, şeker vb. gıdaları ne sıklıkla tüketir?	:	
Ne sıklıkla meyve yer?	:	
Çocuğunuza gıda boyalı ya da katkı maddesi içeren yiyecekler verir misiniz?	:	

SORULAR	EVET	HAYIR	YORUM
➤ Dikkatsizlik			
Çocuğunuz ödev yaparken ya da ders çalışırken dikkatini toplayabiliyor mu?			
Dikkatini toplayamadığı için sık sık hata yapar mı?			
Bir görev verildiğinde bunu sonuna kadar yerine getirebilir mi?			
Doğrudan kendisiyle konuşurken sizi dinliyormuş gibi mi yapar yoksa sonuna kadar dinler mi?			
Kendisine yöneltilen talimatları tamamlayabiliyor mu?			
Kendisine verdiğiniz talimatları sonuna kadar yerine getirebiliyor mu?			
Eşyalarını sık sık kaybeder mi?			
Kendisine söylenenleri çabuk unuttur mu?			
Uyaranlarla dikkati çok çabuk dağılır mı?			
* <i>Semptomlardan en az altısı ya da daha fazlası en az altı ay süreler gözlenmiş mi?</i>			
➤ Hiperaktivite-Dürtüsellik			
Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpır mı?			
Uzun süre oturabiliyor mu? Ya da oturduğu yerde kıpırdıyor mu?			
Çok konuşuyor mu? Ya da konuşurken konudan konuya atlıyor mu?			
Boş zamanlarında kendine aktivite bulmakta zorlanıyor mu?			
Başkalarının sözünü kesmek veya yaptıklarını arasına girmek gibi bir alışkanlığı var mı?			
Sıra beklerken aşırı sabırsız davranışlar gösteriyor mu?			
Çoğu zaman soru tamamlanmadan önce cevap verir mi?			
*			

SORULAR	EVET	HAYIR	YORUMLAR
Anne hamileliğin gerçekleşmesi için tedavi gördü mü?			
Anne hamilelik esnasında herhangi bir tedavi (kansızlık, iyot, alerji) gördü mü?			
Hamilelik süresince kullanılan bir ilaç var mı?			
Annede hipertroid var mı?			
Anne hamilelik esnasında enfeksiyon geçirdi mi?			
Anne hamilelik süresince beslenmesine dikkat etti mi? (sebze yada et ağırlıklı olarak)			
Hamilelik süresince katkı maddeli gıdalar tükettiniz mi?			
Hamilelikte saç boyası kullandınız mı?			
Anne hamilelik esnasında işi gereği kimyasal maddeye maruz kaldı mı?			
Anne hamilelik süresince radyolojik uygulamalara (tomografi, röntgen, MR, diş filmi, çene filmi vb.) maruz kaldı mı?			
Anne hamilelik esnasında alkol/sigara kullandı mı?			

Ek 4

YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 /192
	PROTOKOL ADI	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması
	SORUMLU ÜNVANI/ADI	ARAŞTIRICI Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TUBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.12.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	04.12.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce

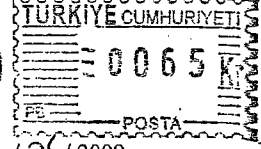
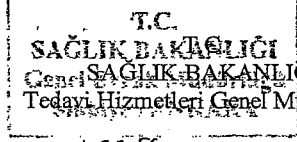
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23 / 21	Tarih: 25.12.2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Tuğba GÜRSOY'un tezinin başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına, genetik çalışması olduğundan araştırma dosyasının ve kurumumuz kararının Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne gönderilmesinin uygun olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi						
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMEÇİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	İzinli
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	İzinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMEN GİL
Değerlendirici

Ek 5



Sayı : B.10.0THG.0.79.00.01/ 15082
Konu : Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri

Yrd.Doç.Dr.Funda S.PALA
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Biyoloji A.B.D
EDİRNE

Bilindiği üzere "Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği" 10 Haziran 1998 tarih ve 23368 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Yönetmelik çerçevesinde oluşturulan Genetik Hastalıklar Bilim Komisyonu toplantısı 02.03.2009 tarihinde gerçekleştirilmiş olup, alınan kararlar Makamın 26.03.2009 tarih ve 12302 sayılı olurlarıyla uygun bulunmuştur.

Söz konusu toplantıda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görevli öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Funda S. PALA' nın "Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması" konulu çalışma için izin isteminin değerlendirilmesinde söz konusu çalışmaların yapılmasının komisyon tarafından mahzurlu bulunmaması ancak konunun komisyon görev alanına girmediği belirtilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Serdar MERCAN
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı V.

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Mithatpaşa Cad. No:3 (B) Blok 2.Kat
Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 585 15 46 Fax: 0312 385 15 41 65 66

Emniyet: 0312 385 15 46