

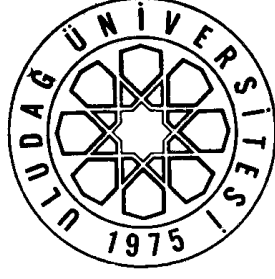
T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUK VE ERGENDE DKKAT EKSKLİH PERAKTİVTE
BOZUKLUĞU'NDAKİ METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN
POLİMORFİZMİNİN MOLEKÜLER GENETİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Algun TÜFEKÇİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUK VE ERGENDE DKKAT EKSKLİH PERAKTİVTE
BOZUKLUĞU'NDAKİ METLENTETRAH DROFOLAT REDÜKTAZ GEN
POLİMORFİZMİNİN MOLEKÜLER GENETİK YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Alğun TÜFEKÇİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yard. Doç. Dr. Yeşim TANEL

BURSA-2009

Ç İNDEK İLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	35
Ekler.....	43
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş	56

ÖZET

Çalı mamızın amacı 5,10-metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) geni C677T ve A1298C polimorfizmlerinin Dikkat Eksikli i Hiperaktivite Bozuklu u (DEHB) ve dikkat üzerinde etkili olabilece i varsayımlarını sınamaktır. Bu amaçla, DEHB tanısı almı 35'i erkek, 4'ü kız toplam 39 çocuk ve ergen çalı maya dahil edilmi tir. Connors kısa form ana baba ve ö retmen derecelendirme ölçeklerinden ve önceden DEHB tanısı almı hastaların dosya bilgilerinden yararlanılarak görü meci tarafından DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulmu tur. Hastalı ın iddeti klinik global izlenim ölçe i- iddet de eri kullanılarak saptanmı tır. Her hastadan periferik venöz kan örne i alınmı tır. istatistiksel analiz SPSS 16.0 programı ile yapılmı tır.

Çalı ma popülasyonundaki ya ortalaması 9.5 yıldır (aralık, 6.4 ya -14 ya). Otuz üç hastanın bile ik alt tip, 6 hastanın dikkat eksikli inin önde geldi i alt tip tanı ölçütlerini kar ıladı ı bulunmu tur. MTHFR C677C, C677T ve T677T'nin çalı mamızdaki frekansı sırasıyla % 46.2, %48.7 ve %5.1'dir. MTHFR A1298A, A1298C ve C1298C'nin çalı mamızdaki frekansı sırasıyla % 38.5, %41 ve %20.5'tir. Homosistein ya da vitamin (B2, B6, B12, folik asit) kan düzeyleri ile altgruplar (DEHB alt tipleri, dikkat eksikli i veya hiperaktivite semptom grupları) arasında anlamlı bir ili ki saptanmamı tır ($P>0.05$).

Çalı mamız sonucunda elde etti imiz ilk veriler; MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin DEHB ve dikkat üzerinde etkili olabilece i varsayımlarını destekler nitelikte de ildir. DEHB alt grupları ya da dikkat eksikli i veya hiperaktivite semptom grupları arasında MTHFR C677T veya A1298C polimorfizmi bakımından anlamlı bir fark tespit edilememi tir ($P>0.05$).

Anahtar Kelimeler: MTHFR, DEHB, polimorfizm, çocuk psikiyatrisi.

SUMMARY

Molecular Genetic Investigation of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

The aim of our study was to test the hypothesis that 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms have an effect on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and attention. For this purpose, 35 boys and 4 girls totally 39 children and adolescents were included in this study. The ADHD diagnosis was made due to the DSM-IV criteria, with the information collected from the Short Form of Conners' Parent and Teacher Rating Scale and patient files by the interviewer. The severity of the ADHD was determined by using Clinical Global Impressions-Severity. The peripheral venous blood samples were collected from each patient. Statistical analyses were done with SPSS 16.0 program.

In this study population, the mean age was 9.5 years (range, 6.4 to 14 years). While 33 patients met the criteria for combined subtype, 6 patients were in the group that was defined as predominantly attention deficit subtype. The frequencies of MTHFR C677C, C677T and T677T were 46.2%, 48.7% and 5.1%, respectively. The frequencies of MTHFR A1298A, A1298C and C1298C were 38.5%, 41% and 20.5%, respectively. There was no significant relationship between blood levels of homocysteine or vitamin (B2, B6, B12, folic acid) and subgroups, including ADHD subtypes and attention deficit or hyperactivity symptom groups ($P > 0.05$).

Our preliminary results do not support the notion that MTHFR gene polymorphisms have an effect on ADHD and attention. There was no significant difference among ADHD subtypes and attention deficit or hyperactivity symptom subgroups in the view of MTHFR C677T or A1298C polymorphisms ($P > 0.05$).

Key Words: MTHFR, ADHD, polymorphism, child psychiatry.

G R

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) kişinin gelişim düzeyine uymayan hareketlilik, engellenmeye karşı düştük tahammül, dürtüsel davranma, davranış denetiminde yetersizlik, dikkatin çabuk çelinişmesi, dikkati ve konsantrasyonu devam ettirmekte yetersizlik ile kendini gösteren, kronik ve yaygın bir çocukluk çağı bozukluğudur (1). DEHB, çocuk ve ergen psikiyatrisinin tedavi ettiği önemli bozukluklardandır. Önemlidir çünkü son derece yaygındır ve çocuk psikiyatrisi muayene popülasyonunun yarısına yakınına olmaktadır. Okul öncesinden erişkinliğe kadar olan gelişim süreci içinde belirtileri deşeyebilen, kalıcı bir problemdir. Bir çocuğun hayatındaki normal gelişim ve gelişimselliği pek çok alanda bozar. Tedavi edilmezse çocuğu sonraki hayatında psikiyatrik ve sosyal patolojilere yatkın hale getirir. En önemlisi başarıyla tedavi edilebiliyor olmasıdır (2).

DEHB, güçlü genetik bir temele ve karmaşık bir etiyolojiye sahip çok etmenli bir bozukluktur. DEHB'nin dikkat eksikliği bileşeni hayal kurma, dikkatin kolay çelinişmesi, uzun süre bir görev üzerine odaklanmakta güçlük çekme ile kendini gösterirken, hiperaktivite bileşeni yerinde rahat oturmama, aırı konuşma ve aceleci olma ekinde ortaya çıkar. DEHB semptomları hastayı kazalara yatkın hale getirir, kişiler arası ilişkilerde gerginliğe yol açar, sözlerin arasına girmeye ve yakınsız davranışlara yol açarak çevreyi alt üst eder (3).

DEHB dünya çapında çocukların %8-12'sini etkiler (4). DEHB'nin prevalansına dair elde bulunan en iyi tahminler çocuklukta yaklaşık %5.29, erişkinlikte %4.4 oranında bulunduğuekinindedir. DSM-IV, dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerini ayrı kısımlarda sıralamıştır. DSM-IV'e göre bir ya da her iki boyutta DEHB tanısı koymak mümkündür. Böylece muhtemel üç alt tip ortaya çıkar. Belirtiler en az iki ortamda gelişimsel bozulma ile ilişkili olmalıdır ve gelişimsel bozulma ile ilgili bazı belirtiler yedi yaşından önce var olmalıdır (5). DSM-IV tanı sisteminin deşeyerek, üç alt tip oluşturulmasının

ardından, DEHB yaygınlığının çocuklarda % 3-5 (DSM-III-R) oranından yaklaşık %12 (DSM-IV) gibi oranlara çıktığı belirtilmiştir (6). Belirti listesi ve değerlendirilen yapılar DSM-IV ve ICD-10 arasında birbirine çok benzerdir; farklılıklar daha çok tanının konma yöntemiyle ilgilidir. ICD-10 hem her üç boyutta (dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik) minimum sayıda belirtilerin hem de her bir belirtinin en az iki farklı ortamda varlığını gerektirir. Dahası ICD-10'da duygudurum, anksiyete ve gelişimsel bozukluklar ile IQ'nun 50'nin altında olması da tanı kriterleridir. DSM-IV duygudurum ve anksiyete bozuklukları varlığında DEHB tanısı konmasına izin verir ama yaygın gelişimsel bozuklukların varlığında tanı konmaz. Bu sebeple DEHB aynı tanısal görüşme ile değerlendirilip hem DSM-IV hem de ICD-10'a göre tanı konduğunda toplumsal ve klinik örneklerde DSM-IV tanı ölçütleriyle daha yüksek oranlar bulunmaktadır (5). DEHB ve hiperkinetik bozukluğun dünya çapındaki tahmini prevalansı konusunda yeterli konum sınırlı bir rol oynamaktadır (7).

Erkek/kız oranı epidemiyolojik olarak seçilmiş örneklerde 2/1 dolaylarındayken, mental olarak sağlıklı klinik örneklerde 3-5/1'den 9/1'e kadar değişen oranlarda görülür. (8). Erkekler klinik muayeneye yönlendirilmeye yol açan yıkıcı davranışları daha çok gösterirken, kızlar daha az yıkıcı semptomlar, daha fazla dikkat sorunları, depresyon ve anksiyete semptomları gösterir (9). Erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey ve küçük yaş artımı DEHB prevalansı ile ilgilidir. Okul öncesi dönemde hiperaktivite alt tipi daha yaygındır ve prevalans ilk basamakta %2'den düşük olabilirken, bir çocuk psikiyatrisi kliniğinde %59'dan fazla olabilir (10). Hiperaktiviteyle ilgili semptomlar yaşla birlikte azalmaktadır. Ortaokul ve lisede dikkat eksikliği tipi daha sıkken, ilköğretim çaının ortalarındaki çocuklar daha sık bileşik tip tanısı alır (8). Çocukların %60'ı erişkinlikte tanısal kriterleri karşılamamaktadır (sendromik remisyon), %30'u en az altı semptomlar göstermeye devam etmektedir (semptomatik remisyon) ve sadece %10'unu tamamıyla fonksiyonel remisyonla girmektedir (11).

Tablo-1: DEHB DSM-IV tanı ölçütleri (12)

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

(1) Aşağıdaki **dikkatsizlik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

- Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkati dağınılır.
- Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlıdır).
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk çeker.
- Çoğu zaman sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almada isteksizdir.
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan eşyeleri kaybeder (örneğin; oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).
- Çoğu zaman dikkatini dikkat uyaranlarla kolaylıkla dağınılır.
- Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıdır.

(2) Aşağıdaki **hiperaktivite-dürtüsellik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

- Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşarak turup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğuna sahiptir.
- Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik

- Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabı verir.
- Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğuna sahiptir.
- Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin; başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-dürtüsel semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları yedi yıldan önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır [örneğin; okulda (ya da işyerinde) ve evde].

D. Toplumsal, okul ya da mesleki ilerlemede klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişinde ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin; duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu).

Altı tipler ise şöyle tanımlanmaktadır:

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu u-bile ik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu u-dikkatsizlik in ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütü karşılanmıştır ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu u-hiperaktivite ve dürtüsellik in ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütü karşılanmıştır ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Tablo-2: DEHB ICD-10 tanı ölçütleri (13)

F90 Hiperkinetik Bozukluklar

G1. Çocu un ya ve geli im düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve dürtüsellikte (1), (2) ve (3) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. izleyen dikkat sorunlarından en az üçü:
 - a. kendili inden etkinliklerin süresi kısadır;
 - b. sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılır;
 - c. bir etkinlikten di erine geçi siktir;
 - d. yeti kinlerin düzenledi i görevlerde süreklili in olmaması; ev ödevleri ya da okuma ödevleri gibi çalı malar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik;
2. ek olarak a a ıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçünün olması:
 - a. uygun olmayan durumlarda oldukça sık a ırı konu ma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünür;
 - b. kendili inden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
 - c. görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama (örn. Sofrada, yolculukta, misafirlikte);
 - d. sınıf içi ya da di er oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;
 - e. sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma.
3. ek olarak a a ıdaki dürtüsellik sorunlarından en az birinin olması:
 - a. oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte sıklıkla güçlük çekme;
 - b. sıklıkla di erlerinin konu malarını bölme, araya girme (örn. Di erlerinin oyun ya da konu malarını böler);
 - c. sıklıkla soru tamamlanmadan yanıtlamaya çalı ma.

G2. Okulda ya da kre te dikkat ve hareketlilik anormalliklerinin ya ve geli im düzeyi için (1) ve (2) numaralı maddelerle gösterilebilirli i:

1. a a ıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:
 - a. görevleri tamamlayamama;
 - b. yüksek oranda dikkat da ınıklı ı (örn. Çok sık dı uyarılara yönelme);
 - c. seçenekler sunuldu unda etkinlikler arasında sık de i imler;
 - d. oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi.
2. ve a a ıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:
 - a. serbest etkinli e izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve a ırı hareketlilik (ko ma zıplama gibi);
 - b. kurallı ortamlarda belirgin ekildeeli aya ı durmaz;
 - c. görevler sırasında sıklıkla görevin kesilmesi;
 - d. oturması gerekti inde sıklıkla oturamama;
 - e. sakince oynamada sıklıkla zorlanma.

G3. Dikkat eksikli i ve a ırı hareketlilik sorunu du rudan gözlenir. Çocu un ya ı ve geli imsel düzeyinden beklenen göre daha a ırı olmalıdır. A a ıdakilerden birkaçı bulunmalıdır:

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin hem ö retmen hem de anne baba tarafından do rudan gözlenmesi,
2. A ırı hareketlilik, i leri bitirmeden bırakma ya da görevleri erken terk etme ev dı ı ortamlarda ya da okulda (örn. klinik ortamda) gözlenir,
3. Dikkate ili kin psikometrik test becerisinde belirgin yetersizlik vardır.

G4. Yaygın geli imsel bozukluk (F84), mani (F30), depresyon (F32), ya da anksiyete bozuklu u (F41) tanı ölçütlerini kar ılamaz.

G5. Ba langıç ya ı yedi ya ından öncedir.

G6. Süresi en az 6 aydır.

G7. IQ 50 üzeridir.

F90 Hareket ve dikkat bozuklu u

Hiperkinetik bozuklu un (F90-) tüm ölçütleri kar ılanıp (F91-)'inkiler (davranım bozuklukları) kar ılanmıyorsa F90.0 kodlanmalıdır.

F90.1 Hiperkinetik davranım bozuklu u

Hiperkinetik bozukluk (F90-) ve davranım bozuklu u (F91-) ölçütlerinin her ikisi birden kar ılanıyorsa bu kod kullanılmalıdır.

F90.8 Ba ka hiperkinetik bozukluklar

F90.9 Hiperkinetik bozukluk, belirlenmemi

Kullanılması pek tansiyede edilmeyen bu artık tanı yalnızca F90.0 ve F90.1 arasında ayırım yapılamadı ı, ama F90.-'nin genel ölçütlerinin kar ılandı ı durumlar içindir.

u an genel kabul DEHB'nin biyolojik ve hatta esasen genetik bir temeli oldu udur. Bununla birlikte, muhtelif aday genler tanımlanmış olmasına rağmen bunlardan hiçbiri önemli bir etkiye sahip veya alta yatan kesin etiyoloji gibi görünmemektedir (97). Aile çalışmaları DEHB'nin güçlü ailesel doğasını tutarlı bir biçimde desteklemektedir. Pek çok aile çalışması DEHB'li çocukların ebeveyninin ve kardeşlerinin 2-8 kat artmış DEHB riski taşıdığını göstermektedir (3). DEHB'li çocukların ailelerinde DEHB tanısının insidansı annelerinde %15-20, babalarında %25-30, kardeşlerinde %32 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar genel popülasyon oranlarına göre oldukça yüksektir (14).

Çeşitli araştırmalarda sonuçlar de ikenlik gösterse de, e hastalanma oranı prevalansı monozigot ikizlerde %50-80, dizigot ikizlerde %0-33 aralığında bildirilmektedir (14). Çok sayıda monozigot ikiz çalışması temel alındığında DEHB'nin ortalama kalıtımı %77'dir. Bu veri psikiyatrik bozukluklar arasında kalıtımla en fazla aktarılan bozukluğun DEHB olduğunu göstermektedir (15). Evlat edinme çalışmaları, DEHB'li çocukların üvey akrabalarının hastalık ya da ilikili sendromlara sahip olma olasılığının biyolojik akrabalarına göre daha az olduğunu göstermektedir (16).

DEHB çeşitli nörotransmitter sistemlerimde anormallikler içeren nörodavranısal bir bozukluktur. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar DEHB'de santral sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nörotransmitter ile ilgili bozukluğu bulunduğunu göstermektedir (17).

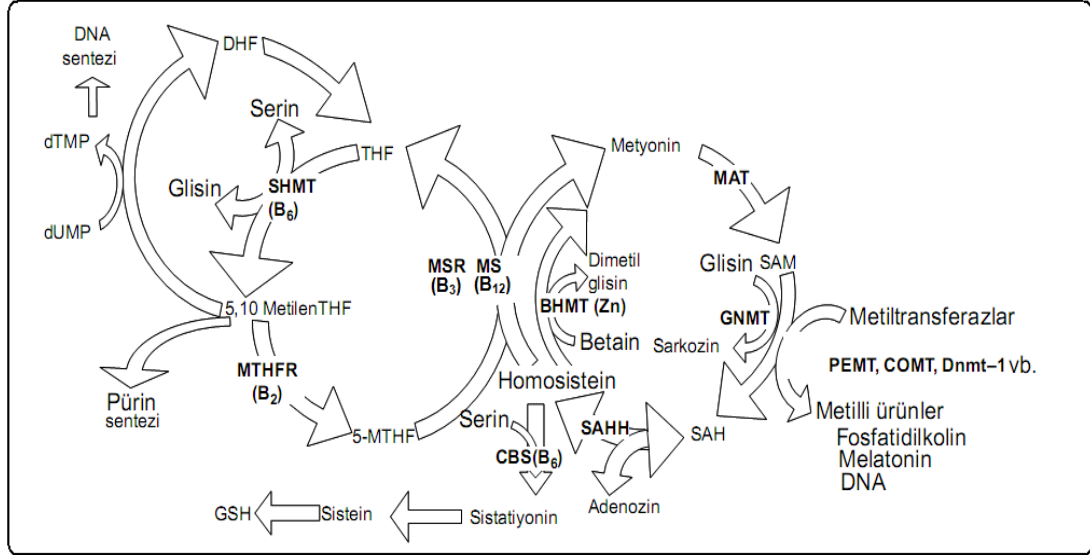
Dopamin D4 Reseptörü Aracılı Fosfolipit Metilasyonu ve Dikkatin Moleküler Biyolojisi

Dopamin (DA) dikkatin düzenlenmesinde anahtar bir role sahiptir. Be DA reseptör alt tipi içinde dopamin D4 reseptörü (D4R), plazma membran fosfolipitlerine folat kaynaklı metil gruplarını aktarmakta e siz bir yetene e sahiptir ve bu ile ilgili dopaminin uyardı ı fosfolipit metilasyonu (DUFLM) adı verilir. (18,19). DUFLM'nin ile ilgili tam anlamı olmasına rağmen, D4R'deki genetik varyasyonlar ile DEHB insidansı arasında ilikili vardır ve DUFLM'nin dikkatte merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmü tür (20).

D4R sadece primatlarda bulunur, özgün ve birbirinden farklı tekrar motifleri sergiler ve tekrarların sayısı ve kompozisyonu kayda de er bireysel farklılıklar gösterir. D4R'deki 48 baz çifti sekansı 2-11 kez tekrar eder ve 35 farklı versiyonu saptanmıştır ve bu, onu en de i ken insan genlerinden biri yapar (21). Etnik gruplar arasında büyük farklar olmasına ra men, dünya çapında geni bir örneklemin analizi D4R allelleri içinde dört tekrarlı formun en yaygını (%65) oldu unu ve bunu yedi tekrarlı (%25) ve iki tekrarlı (%5) formların izledi ini göstermiştir (22). Güncel çalı malar D4R'deki yapısal farklar ile DEHB riski arasında ili ki saptanmıştır (23,24,25) ve prolinden zengin yedili tekrarların varlı ı, DEHB ve artmış "arama davranı ı" ile belirgin biçimde birliktelik gösterir (26).

D4R ile birle ik halde bulunan Metiyonin sentaz (MS) enzimi, tek-karbon folat yolu ve metiyonin döngüsünün kesimi noktasında bulunur ve folat yolundan gelen metil grupların metiyonin döngüsü aracılı ı ile membran fosfolipitlerine aktarılmasında görev alır (20) (ekil-1). DUFLM, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim aktivitesi sonucu olu an 5-metil tetrahidrofolata (5-metilTHF) mutlak ekilde ba lıdır. Metiyonin döngüsü metil kayna ı olarak metiyonini kullanırken, DUFLM tamamen metilfolat ve MS aktivitesine dayanır (27). MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı geri dönü ümsüz olarak 5-metilTHF'ye dönü türerek (20,28) metilasyon için kullanılan folatın düzeyini belirlemede anahtar bir rol oynar (29). Enzim-vitamin kompleksi oksidasyona hassas oldu undan MS'nin redüktif aktivasyonu için niyasin ba ımlı MS redüktaza ihtiyaç duyulur. MS kobalamini kofaktör olarak kullanır. Betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) yolu bulunmadı ından, homosisteinin yeniden metilasyonu için beyin kobalamine mutlak bir gereksinim duyar. (30). Zhao ve ark (18) folat metabolizması ve DUFLM arasındaki ili kiyi incelemi , tek karbonlu folat metabolizması ile DUFLM arasında yakın bir ili ki oldu unu ve DUFLM'de metil donörü olarak 5-metilTHF'nin rol oynadı ını saptanmıştır. n vitro çalı malar, 14 günlük 5-metilTHF deste inden sonra DUFLM'nin % 200'e kadar artı gösterirken, bazal FLM'nin azaldı ını ortaya koymaktadır (18). Otörler azalmı bazal

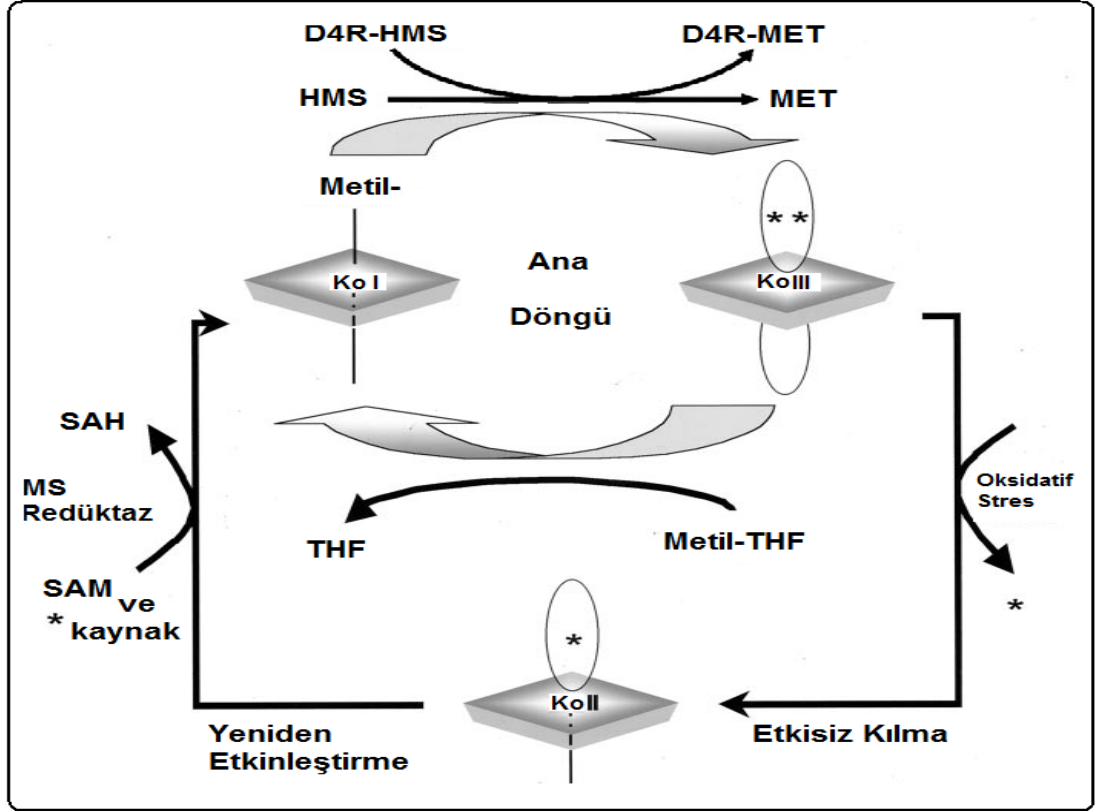
FLM'nin DUFLM'nin D4 reseptör etrafındaki membranı etkileyerek agoniste yanıt verme becerisini arttırabilece ini öne sürmektedir (30).



ekil-1: Folat metabolizması, metionin döngüsü ve metil grup metabolizması arasındaki etkileşim. DHF, dihidrofolat; THF, tetrahidrofolat; SHMT, serin hidroksimetiltransferaz; MAT, metionin adenoziltransferaz; MSR, metionin sentaz redüktaz; MS, metionin sentaz; SAM, S-adenozilmetionin; BHMT, betain–homosistein metiltransferaz; GNMT, glisin N-metiltransferaz; MTHFR, metilentetrahidrofolat redüktaz; PEMT, fosfatidiletanolamin; COMT, katekol-O-metiltransferaz; Dnmt-1, DNA metiltransferaz-1; 5-MTHF, 5-metiltetrahidrofolat; CBS, sistationin b-sentaz; SAHH, SAH hidrolaz; SAH, S-adenozilhomosistein (30).

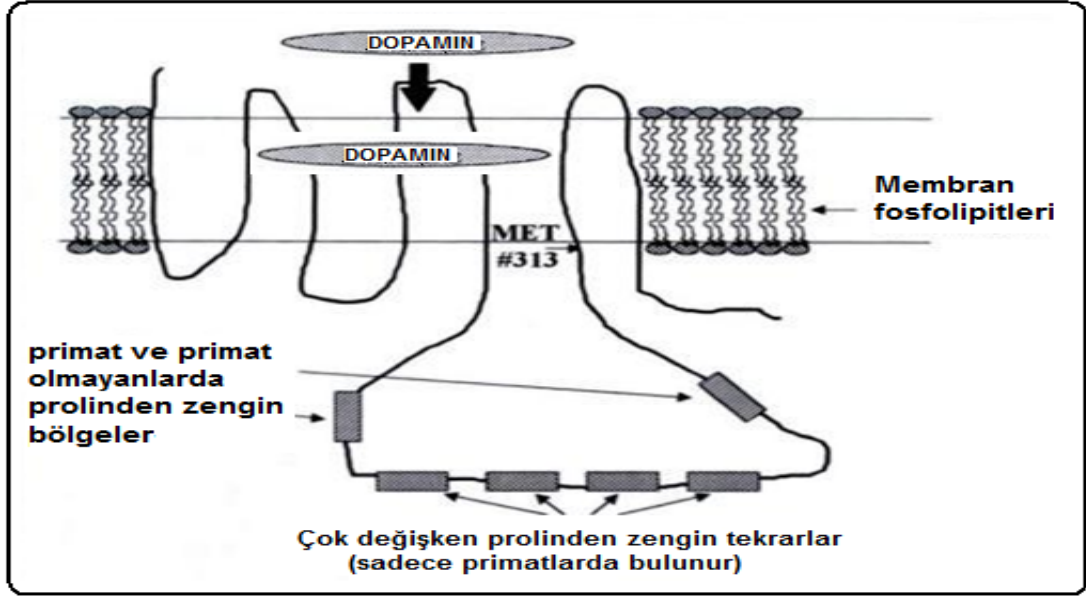
Matthews (98) 5-metil THF düzeyinin azaldığı durumlarda, kobaltın oksidasyonunun SAM kullanımını tetikleyen bir zamanlama aygıtı gibi hizmet gördüğünü belirtmiştir (ekil-2). Ancak, D4R aracılı PLM'de ise 5-metil THF her azaldığında, SAM yedek metil grubu kaynağı olarak hizmet görür. Anlaşılmaktadır ki, nöronal hücreler ne zaman folat arzı azalsa, D4R aracılı PLM döngüsünün ihtiyacını karşılamak için SAM birikimini feda etmeye hazırdır (31).

Shekim ve ark (32) çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, erişkin DEHB tanısı almış sekiz hastaya oral SAM vermiş ve hastaların %75'inde orta ve ileri düzeyde düzelme olduğunu saptamıştır.



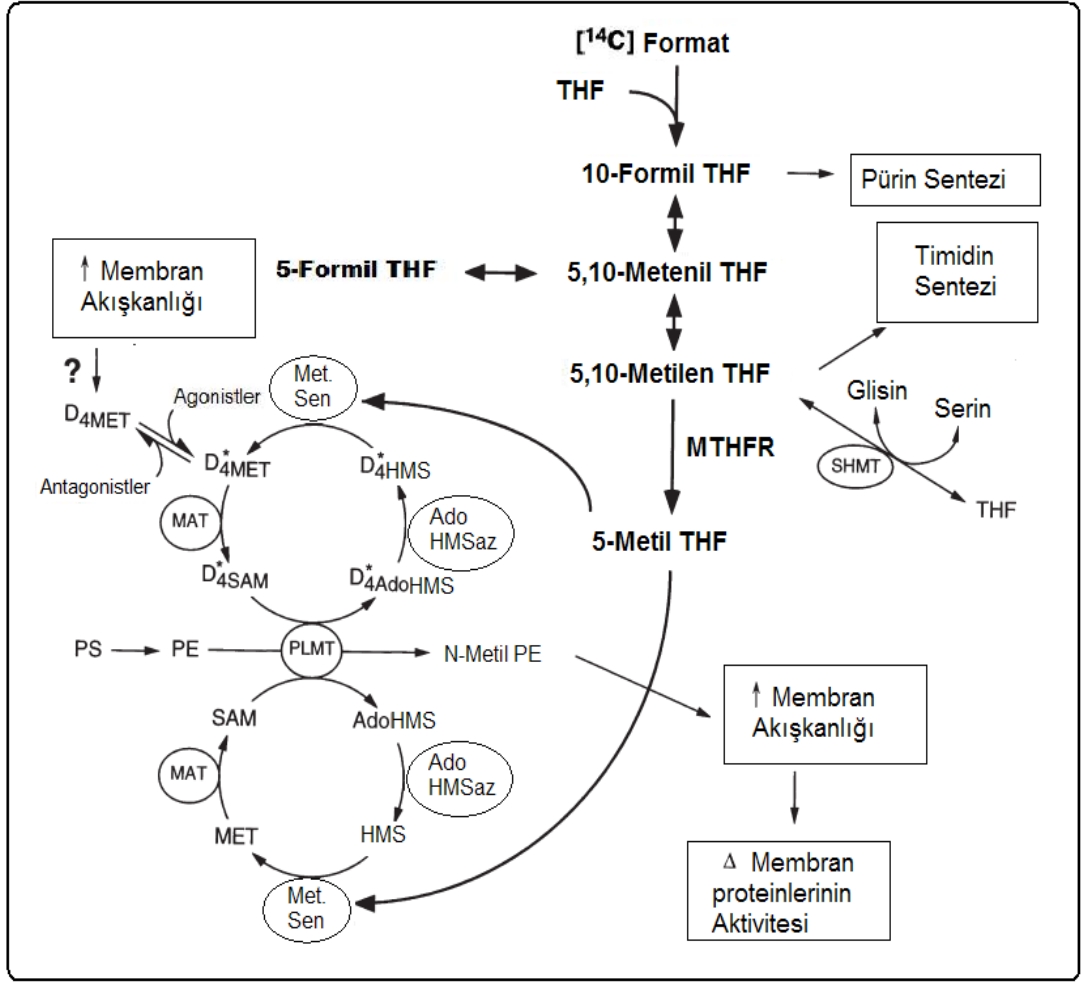
ekil-2: Metyonin sentaz reaksiyonunun ayrıntıları. Metyonin sentaz (MS) reaksiyonunun ana döngüsünde homosistein (HMS) metilkobalaminin metil grubu ile reaksiyona girer ve homosistein ve vitamin B12'nin stabil olmayan ara formu kob(I)alamin (Ko I) olur. Oldukça reaktif olan bu kob(I)alamin türü daha sonra metil-tetrahidrofolat (metil-THF) ile reaksiyona girerek THF ve metilkobalamin meydana getirir. Kobalamin dolayısıyla metilkobalamin ve kob(I)alamin durumları arasında mekik dokur. Kob(I)alamin zaman zaman oksidasyon yoluyla deaktif edilir ve kob(II)alamin (Ko II) olur. Kob(II)alaminin ana döngüye geri dönmesi için S-adenozilmetyonin (SAM) tarafından sağlanan bir metil grubu adımı ile reaktivasyona ihtiyaç duyulur. (*= elektron, D4R =dopamin D4 reseptörü) (33)

nsan D4R'si sadece altı metyionin rezidüsüne sahiptir: N-terminal rezidü, transmembran heliks No.3 içinde yerleşmiş üç rezidü, transmembran heliks No.5 içinde yerleşmiş bir rezidü ve heliks No.6'nın sitoplazmik uzantısına yerleşmiş bir rezidü. İlk be rezidü sitoplazmik enzimlere ulaşamaz, bu yüzden tüm D4R rezidüleri içinde bir tek MET313'ün DUFLM'de bir rol oynama olasılığı vardır (ekil-3) (19).



ekil-3: insan dopamin D4 reseptörünün yapısal özellikleri. MET313 membranın iç yüzeyine yakın şekilde heliks 6'da lokalizedir. Prolinden zengin bölümler SH3 alanının diğer proteinler ile etkileşime girmesine imkan verir. İnsanlar ve diğer primatlar D4 reseptörlerinde 2'den 11'e kadar çok değişken prolinden zengin tekrar bölgelerine sahiptir (31).

MET313 D4R'de fosfolipit bağlarının olduğu gruba yakın ve plazma membranının iç yüzeyindeki heliks 6'da konumlanmıştır. Bu konum DA ile uyarılmalı üç boyutlu yapı değişikliği sırasında, reseptörden fosfolipitlere doğru metil aktarımını kolaylaştırır (18). DA'nın uyarılması üç boyutlu yapı değişikliği ile MET313 metyoin adenziltransferaz için bir substrat vazifesi görür ve metil grubunun fosfolipite bir sonraki aşamada taşınmasını kolaylaştırır S-adenozilmetyonine ($D4_{SAM}$) dönüşür. Metili verdikten sonra metilini kaybetmi fakat S-adenozillenmi D4R ($D4_{adoHMS}$) S-adenozilhomosistein hidrolaz tarafından homosistein formuna ($D4_{HMS}$) dönüşür. $D4_{HMS}$ kofaktör olarak 5-metil THF'yi kullanan MS tarafından geriye asıl metyoin formuna ($D4_{MET}$) çevrilir. Reseptörün bir tarafındaki lokal etki daha da hızlı gelişsin diye DUFLM özellikle MET313'ten bağlar ve bu sayede, DUFLM, 300-400 milisaniyede meydana gelen dikkat değişimlerini yeteri kadar çabuk sağlar (ekil-4) (34, 35).

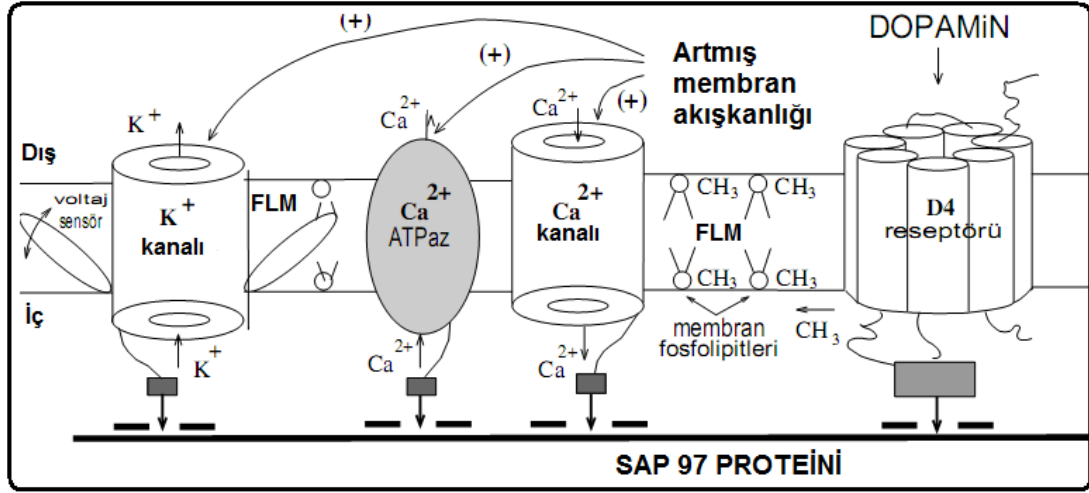


ekil-4: Dopamin D4 reseptörü (D4R) aracılı PLM'nin önerilen döngüsü ve bunun tek karbon folat metabolizması ile olan ili kişi. MET313'deki metyonin adenozil transferaz (MAT) tarafından adenozilasyona imkan verilmesi sonucu dopamin gibi bir agonistin ba lanması D4 reseptörünün etkin R^* biçimini ço altır. D4SAM bir metil grubunu fosfolipid etanolamine (PE) aktarır, membran akı kanlı ı artar ve D4AdoHMS olur. Adenozil grubunun çıkarılması Adenozil homosistein hidrolaz (AdoHMSaz) tarafından katalizlenir ve D4HMS olur. D4R'nin metyonin hali (D4MET) metyonin sentaz (Met.Sen.) etkisiyle eski durumuna getirilir ve ba lıca metil donörü olarak 5-Metil THF kullanılır. Reseptör aracılı olmayan PLM'de MAT, AdoHMSaz ve Met.Sen. etkinliklerinde serbest metyoninden yararlanılır fakat aynı zamanda PE'nin N-metilasyonunu katalizlemek için fosfolipit metil transferaza (PLMT) ihtiyaç duyulur. [^{14}C] Format folat yoluna 10-Formil THF olarak girer ve ekildeki gibi di er tek karbonlu folatlara çevrilir (18).

DUFLM, nöron atelelenme aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir mekanizma olabilir (23). DUFLM'de, DA'ya yanıt olarak fosfolipit metilasyonu gerçekleştiğinde, DA'nın lokal membran özelliklerinin süratle değişmesine

imkan vermesi ile DUFLM devri (turnover) 20-50 metilasyon/sn/reseptör hızına ulaşır (27). Metilenmiş fosfolipit daha fazla yer işgal eder, lipit paketlenme yoğunluğu azalır ve bundan sonra D4R mikro çevresindeki membran akı kanlılığı artar. Bu biofiziksel etki, D4R aracılığı ile bağımlı sınırlı bir membran sinyalizasyon mekanizması vazifesini görür ve bu işleviyon kanallarının kinetiğini (23), yakındaki membran proteinlerinin aktivitesini (27), nöron ve nöron topluluklarının osilasyon özelliklerini de değiştirebilir ve gelen bilgiyi gama frekansı yönüne kaydırabilir (36). Voltaja duyarlı hareketlerde lipit çevre çok önemlidir. DUFLM lipit çevrenin yoğunluğunu azaltarak K^+ kanallarının açılıp kapanmasını kontrol eden voltaj duyarlılığını arttırabilir. DUFLM kalsiyum pompası olan Ca^{2+} ATPaz'ın aktivitesini arttırır. Böylece, DUFLM K^+ kanalı ve Ca^{2+} pompasının fonksiyonunu düzenleyebilir ve piramidal hücre veya internöron ateleme frekansında değişiklik yaratan bir mekanizma sağlayarak bunların oluşturma osilasyon frekansını gama bandı yönüne kaydıracağı varsayımı oluşturulabilir. Sinapsla ilişkili iskelet proteini 97 (SAP 97) kanal, pompa ve D4 reseptörünü bir arada tutar ve SAP 97 SH3'ü de kapsayan birçok protein bağlama alanı barındırır (Eki-5) (23).

Beynin her yerine dağılımı olmasına rağmen, D4R'ler korteks, hipokampus, talamik retiküler nükleus ve globus pallidustaki parvalbumin pozitif GABAerjik nöronlarda yoğunlaşmıştır. Parvalbumin pozitif internöronlarda gerçekleştirilen fosfolipit metilasyonunu yoluyla NMDA reseptörlerinin inhibe olması, dikkat oluşturmaya yol açan DA aracılı gama frekans osilasyonlarının bağlanması için moleküler bir temel oluşturabilir. Kortekste hızlı elektrik uyarısı (fast-spiking) gösteren bu internöronlar, dikkati duyuşal uyarıya vermeyi sağlayan senkronize 40 Hz gama frekans osilasyonlarının bağlanmasını oluşturabilir. D4R'deki tekrar faktörleri, post sinaptik dansite kompleksinde bulunan D4R alanı içindeki fosfolipit/protein oranını değiştirerek dikkat ve dikkat temelli öğrenmenin niteliğini etkileyebilir. (26). Tüm bunlar birlikte ele alındığında zaman, bu gözlemler osilasyon frekansını etkileyen spesifik sinaptik değişkenlerin düzenlenmesinin dikkati arttırmakta önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (23).



ekil-5: D4 reseptörleri, Ca^{2+} kanalları, Ca^{2+} ATPaz ve voltaj kapılı K^+ kanalları sinapsla ili kili iskelet proteini 97'ye (SAP 97) ba lı olabilir. DUFLM ve membran akı kanlı ı artı ı yoluyla dopamin bu sinyal bile enlerinin aktivitesini düzenleyebilir. FLM sayesinde azalan membran yo unlu unda voltaja duyarlı K^+ kanalları daha serbest hareket edebilir (23).

D4R tekrar polimorfizmleri insan gama band yanıtlarını düzenler (36) ve D4R ile dikkat iletim a ı i lev farklılıkları arasında ba lantı vardır (37). D4R'nin yedi tekrarlı formu yüksek sayıda sinyal proteini ile kompleks olu turur (38). Bu ilave proteinler reseptör çevresindeki membran fosfolipitlerinin yerini de i tirir ve bu de i im DUFLM'nin etkinli ini sınırlayabilir. Bu sonuç, D4R'deki yedi tekrarın DUFLM'yi kısıtlayarak DEHB için risk yarattı ını ortaya koyar (39). Yedi tekrarlı D4R formunda DUFLM'nin daha dü ük oldu u (27), yedi tekrarlı D4R ifade eden hücrelerde DUFLM'nin azami düzeyinin iki ve dört tekrarlı D4R ifade edenlere kıyasla belirgin oranda azaldı ı (39) ve yedi tekrarlı formun DEHB riskini 3-5 kat arttırdı ı (24,25) saptanmı tır. Dopamin sistemindeki hiperaktivasyon ya da hipoaktivasyonun hangisinin DEHB'den sorumlu oldu u hala tartı malıdır (40). Herrmann ve Demiralp (41) DEHB'den a ırı gama aktivitesinin ve dolayısıyla artmı dopamin sistem aktivitesinin sorumlu oldu unu öne süren DEHB gama hipotezini formüle etmi tir.

D4R DA için seçici de ildir ve gerçekte norepinefrine (NE) olan affinitesi daha büyüktür (42). DA'ya göre 1/5-1/3 gücü nispetinde bile olsa, D4R'ler NE tarafından da aktive edilir ve bu mekanizma farkında ve tetikte olma gibi daha

az dikkat gerektiren durumlar için katkı sağlıyor olabilir. Aslında, NE'nin D4R'ye olan affinitesi, herhangi bir adrenerjik reseptöre olan affinitesinden daha büyüktür (43). Yakın zaman önce Wedemeyer ve ark (44) DA ve NE yanında D4R'nin serotonine de yanıt verdiğini saptamıştır.

Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni Polimorfizmi ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Arasındaki Muhtemel İlişki

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir (28, 45). İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (28). 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR), bir flavoprotein olup MTHFR familyasının (EC 1.5.2.20) bir üyesidir (28, 46, 47). Memelilerde MTHFR'nin yapısı hakkındaki ilk bilgiler, domuz karaciğer enziminin saflaştırılması ile elde edilmiştir (46-48). Enzim sitoplazmik bir protein olup, iki altbirimden oluşan homodimer yapıdadır (48). İnsanlarda yapılan Western analizler sonucu 2 izoformunun olduğu açıklanmıştır. Bu izoformlar dokulara özgül olup, 70 kDa'luk küçük alt birimlere sahip izoform karaciğerden, 77kDa'luk büyük alt birimlere sahip izoform ise diğer dokulardan purifiye edilmiştir (28, 46). Enzim, tripsinle proteolizise uğratıldığında, 77 kDa'luk altbirim 40 kDa ve 37 kDa'luk kısımlara ayrılmaktadır. Bu ayrılma sonucunda S-adenozil metiyonin (SAM) inhibisyonu ortadan kalkar, ancak enzimin katalitik aktivitesi değişmez. Yapılan çalışmalar sonucunda katalitik bölge olan 40 kDa'luk N-uç bölgesinin substrat ve koenzim bağlama kısımlarına sahip olduğu, regülasyon bölgesi olan 37 kDa'luk C-uç bölgesinin ise, SAM bağlama kısmına sahip olduğu gösterilmiştir (46, 48).

İnsan ve fare MTHFR geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR geninde 15 farklı mutasyon belirlenmiştir (47, 49). MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır (50, 51). Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma HMS düzeyi artmaktadır (29, 51).

A1298C ve C677T mutasyonunun sıklığı popülasyonlara göre ve ya da birlikte önemli farklılık göstermektedir (46). Türkiye geneli ve Bursa bölgesinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler Tablo-3'te verilmiştir. Yine MTHFR C677T allelini uluslararası dağınıklık ve MTHFR A1298C polimorfizminin farklı popülasyonlardaki frekansları Tablo-4'te ve Tablo-5'te verilmiştir.

A1298C mutasyonu, MTHFR enziminin C-uç regülatör bölgesinde meydana gelmesine karşılık, C677T mutasyonu genin N-uç katalitik bölgesinde meydana gelmekte ve bu nedenle A1298C mutasyonlu bireylerde MTHFR enzim aktivitesindeki azalma C677T mutasyonlu bireylerin enzim aktivitesinden daha az olmaktadır (46, 48, 51, 53, 54). C677T polimorfizmi, MTHFR proteinin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir (52, 55). MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan genelde 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır (47, 49, 56, 57). Bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur (56-58).

Tablo-3: MTHFR Geni C677T ve A1298C polimorfizminin frekansı.

GENOT P	MTHFR Frekansı			
	Türkiye Popülasyonu ¹		Bursa Bölgesi ²	
	n	%	n	%
MTHFR 677	1684	100	195	100
CC	723	42.9	91	46.6
CT	799	47.4	73	37.4
TT	162	9.6	31	15.8
MTHFR 1298	1684	100		
AA	736	43.7		
AC	779	46.3		
CC	169	10.0		

¹Sazcı ve ark (68).

²Meral ve ark, yenidoğanlar (69)

Tablo-4: MTHFR C677T allelini uluslararası dağılımı (53).

Çalışma Alanı ve Etnik Grup	Toplam Sayı	Genotip (Sayı)			T Allelinin Frekansı(%)
		CC	CT	TT	
Türkiye	1684	723	799	162	33.3
Türkiye, Bursa #	195	91	73	31	53.0
Britanya/Galler	1046	443	465	138	35.7
Hollanda	503	224	234	45	32.2
Fransa	133	50	70	13	36.1
Almanya	257	151	86	20	24.5
İrlanda ve Kuzey İrlanda	1309	600	568	141	32.5
İtalya	2053	626	1057	370	43.8
Norveç	391	209	145	37	28.0
İsveç	126	63	50	13	30.2
Afrika ve Orta Doğu	301	263	38	0	6.3
Asya	2472	1017	1017	284	35.2
Avustralya, Sidney	225	88	113	24	35.8
Brezilya, Beyazlar	107	38	58	11	37.4
Brezilya, Siyahlar	187	123	61	3	17.9
Kanada, Quebec	414	172	183	59	36.3
Amerika Birleşik Devletleri, Beyazlar	1147	499	512	136	34.2
Amerika Birleşik Devletleri, Siyahlar	496	363	127	6	14.0
Amerika Birleşik Devletleri, Belirtilmemi	3129	1399	1322	408	34.2

CC, C677T "Tipik Form" homozigot; CT, C677T heterozigot; TT, C677T homozigot.
Yeniden anlar.

Tablo-5: MTHFR A1298C polimorfizminin farklı popülasyonlardaki frekansları#.

Çalışma Alanı ve Etnik Grup	Toplam Sayı	Genotip (Sayı) ¶			C Allelinin Frekansı (%)	Makale
		AA	AC	CC		
Afrika						
Güney Afrika, Siyah Yerliler	114	70	39	5	21	(70)
Asya						
Çin	360	242	113	5	17	(71)
Çin	166	111	50	5	18	(72)
Japonya	243	159	75	9	19	(73)
Avrupa						
Türkiye	1684	736	779	169	33	(68)
Avusturya	389	184	168	37	31	(74)
Yunanistan, Girit Adası	125	57	55	13	32	(75)
Almanya	280	128	123	29	32	(76)
Almanya	174	88	68	18	30	(77)
Almanya, Kafkas	981	433	443	105	33	(78)
Hollanda	403	179	186	38	33	(54)
Hollanda	120	45	64	11	36	(79)
Hollanda	565	250	258	57	33	(80)
Polonya	521	316	180	25	22	(81)
Polonya	100	55	41	4	24	(82)
Birleşik Krallık	114	49	54	11	33	(83)
Birleşik Krallık	200	93	83	23	32	(84)
Birleşik Krallık	394	211	151	32	27	(85)
Orta Doğu						
İsrail, Yahudi	397	178	168	51	34	(86)
Kuzey Amerika						
Amerika Birleşik Devletleri						
Yahudi	149	80	57	12	27	(87)
Kafkas	159	70	75	14	32	(87)
Havai, Kafkas	171	86	65	20	31	(88)
Havai, Japon Soy	395	244	136	15	18	(88)
Orta Doğu, Belirlenmemiş etnisiteler	329	164	139	26	29	(89)
Teksas, Kafkas	554	265	249	40	30	(72)
Kanada	129	69	49	11	28	(90)
Kanada	119	43	67	9	36	(91)

Sadece 100'den fazla katılımcısı olan çalışmalar bu tabloya dahil edilmiştir.

Ölçü-kontrollü çalışmalar. Sadece kontrol grup polimorfizm frekansları bu tabloya dahil edildi.

¶ AA, A1298C "Tipik Form" homozigot; AC, A1298C heterozigot; CC, A1298C homozigot.

MTHFR geninde belirlenen ba ka bir mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in C (Sitozin)'e de i imi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in Alanin'e de i imine neden olan nokta mutasyonudur ve enzimin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir (46, 48, 53).

A1298C ve C677T mutasyonlarının birlikte heterozigot oldu u durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot oldu u durumdaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır. Bu aktivite, C677T mutasyonunun heterozigot bireylerinin enzim aktivitesinden daha dü üktür (46).

D4R aracılı FLM'nin i levsel rolü tamamen açıklı a kavu mu olmasa da, güncel çalı malar dikkat sürecine dahil olabilece ini (25, 59) ve dahası tek karbon metabolizmasındaki defisitlerin D4R'nin bu konudaki etkisini olumsuz etkileyebilece ini göstermektedir (18).

Özellikle MTHFR geninin yaygın iki polimorfizmi (MTHFR C677T ve A1298C) ile serebrovasküler hastalıklar, venöz trombozis, nöral tüp defektleri, diyabet, kanser ve migren gibi bazı hastalıklar arasındaki ili ki saptanmı tır (46). Gilbody ve ark (60) yaptıkları geni çaplı meta-analizde MTHFR C677T polimorfizmi ile depresyon, izofreni ve bipolar bozukluk arasında ili ki oldu unu saptamı tır.

Krull ve ark (61), çocukluk ça ı akut lenfositler lösemi tedavisi sonunda hayatta kalmı olan 48 hastanın periferik kan DNA'sında, DEHB alt tiplerini saptamak amacıyla, MTHFR C677T ve A1298C polimorfizimleri için genotip incelemesi yapmı tır. Bu çalı mada uzun süreli metotreksat (Metotreksat ve metabolitleri folat yolu enzimlerini (dihidrofolat redüktaz, timidilat sentaz ve MTHFR) inhibe ederek tümör hücreleri ve normal hücrelerdeki folat miktarını azaltır) tedavisinin ve folat yolu polimorfizimlerinin varlı ında nörodavranı sal yetersizlik geli ece i hipotezi olu turulmu tur. Çalı maya alınan 48 hastanın 11'inin (%22.9) DEHB'nin dikkat eksikli i semptomları ile uyumlu skorlara sahip oldu u ve daha dü ük folat düzeyi ile ili kili MTHFR polimorfizmine sahip çocukların ebeveynlerinin, çocuklarında anlamlı derecede daha fazla dikkat eksikli i sorunu bildirdi i saptanmı tır. Dikkat eksikli i semptomları ile ba lantısı en fazla olan genotipin A1298C oldu u ortaya çıkmı tır ve tanıda

7.4 kat artı a yol açtı ı saptanmı tır. C677T genotipinin ise tanıda 1.3 kat artı a yol açtı ı belirlenmi tir.

Çalı mamızın amacı, "MTHFR C677T ve A1298C polimorfizimlerinin tek karbon folat yolundan gelen 5-metil THF miktarını azaltarak nöronal membranların D4R aracılı fosfolipit metilasyonunu azaltaca ı ve bununda DUFLM'yi kısıtlayarak dikkati olumsuz yönde etkileyebilece i" ya da aksine DEHB'de dopamin sistem aktivitesinde artı söz konusuysa, bu durumda "D4R aracılı ı ile DUFLM artı ının gerçekleşerek, EEG gama aktivitesini arttırma yoluyla DEHB ve dikkat eksikli ine yatkınlık yaratabilece i ve polimorfizmler sonucu dü en MTHFR enzim aktivitesinin dikkat eksikli ine yatkınlı ı azaltabilece i" varsayımlarını sınamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalı ma için Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ara tırmalar Etik Kurulundan 19.02.2008 tarihli ve 2008-4/24 numaralı karar ile onay alınmı tır. Bilimsel ara tırma projesi 29.01.2009 tarih ve T (U-2009/4) karar numarası ile resmen desteklenmi tir. Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklini ine Haziran 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında ba vurma , DEHB tanısı ile takip edilmekte ya da DEHB tanısını yeni almı olan, ya ları 6 ile 18 arasında de i en, alkol veyahut madde kötüye kullanımı olmayan, 4'ü kız ve 35'i erkek olmak üzere toplam 39 hasta çalı maya dahil edilmi tir. Hastaların okuma ve yazma bilenlerinden ve her hastanın ebeveyninden aydınlatılmı yazılı onam alınmı tır (Ek-1). Hastalar ile ilgili verileri toplamak için tarafımızdan bu çalı ma için hazırlanmı sosyodemografik veri formu kullanılmı tır (Ek-2). Hasta ve ebeveyn ile yarı yapılandırılmı bir görü me yapılmı tır. DEHB tanısıyla takip edilmekte olan hastaların dosya bilgilerinden yararlanılmı tır. Ayrıca, yeni tanı alan hastalar için Connors kısa form ana baba (Ek-3) ve ö retmen (Ek-4) derecelendirme ölçeklerinden elde edilen veriler kullanılmı tır. Hastalara DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulmu ve yine DSM-IV tanı ölçütlerine göre hastalar bile ik tip, dikkatsizli in önde geldi i tip ve hiperaktivite-impulsivitenin önde geldi i tip ekinde 3 alt gruba ayrılmı tır. Hastalı ın iddeti klinik global izlenim ölçe i- iddet de eri kullanılarak saptanmı tır.

Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Kan örnekleri, tüm olgulardan bir gecelik açlı ı takiben alındı. Kan örnekleri, bir kuru tüp, 0.18 x 40 mm' lik i ne yardımı ile (Vacutainer, ngiltere) ön kol antekübital bölgedeki venlerinden alındı. Ardından 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum aspire edildi. Ayrılan serum analiz edilinceye kadar -80 derecede saklandı. Vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12,

folik asit, homosistein düzeyleri ve MTHFR geni polimorfizmleri bütçe onayı sonrasında Kit alımını takiben belirlendi.

Kullanılan Ölçekler ve Formlar

Sosyodemografik Veri Formu (Ek-2):

Çocu a ve aileye ait sosyodemografik özelliklerin sorgulandı ı 19 maddeden olu an bir veri formu olu turulmu ve ebeveynden alınan bilgiler do rultusunda görü meci tarafından doldurulmu tur. Çocu un ya ı, cinsiyeti, ebevenin öz veya üvey olması, ebeveyn veya karde te DEHB öyküsü, psikofarmakolojik ilaç kullanımı, psikostimülan ilaç kullanımı, hastalı ın iddeti ve alt tipi bu forma kaydedilmi tir.

Conners Anababa Derecelendirme Ölçe i (CADÖ-48) (Ek-3):

Yıkıcı davranı bozukluklarının taranması için Conners (62.) tarafından geli tirilmi tir. CADÖ-48'in yapı geçerli ini incelemeyi amaçlayan Türkçe uyarlama çalı masının bulguları 1998'deki 9. Ulusal Psikoloji Kongresinde Dereboy ve ark tarafından sunulmu tur. Conners kısa form ö retmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerli i Dereboy ve ark tarafından yapılmı tır (63).

Conners Ö retmen Derecelendirme Ölçe i (CÖDÖ-28) (Ek-4):

Conners (62) tarafından ö rencilerin sınıf içi davranı larının ö retmenleri tarafından derecelendirilmesi amacıyla geli tirilmi olan ölçek 28 sorudan olu maktadır. CÖDÖ'nün ülkemizde Türkçe uyarlaması Dereboy ve ark (64) tarafından yapılmı tır. Conners kısa form ö retmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerli i Dereboy ve ark (63) tarafından yapılmı tır.

Klinik Global izlenim Ölçe i iddet (Clinical Global Impressions-CGI:Severity):

Klinik global izlenim ölçe i, herhangi bir hastalı ın iddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmelerin genel olarak de erlendirildi i bir ölçektir. iddet ve düzelme ekinde alt ölçekleri vardır, iddet alt ölçe inde klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalı ın iddetini

ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta de il) ile 7 (en a ır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta de il, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta ekinde de erlendirilmektedir (65).

MTHFR Polimorfizm Analizi

MTHFR A1298C ve C677T polimorfizmini saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ters-hibridizasyon yöntemine dayanan CVD strip assay kullanımı tır. (ViennaLab Labordiagnostika GmbH, Vienna, Austria) (Spiroski I, Kedev S, Antov S). Özetle, prosedür 3 adımdan olu ur: (1) DNA izolasyonu (2) PCR amplifikasyonu (3) amplifikasyon ürünlerinin hibridizasyonu. Mutasyon/polimorfizm içeren 9 farklı gen sekansı in vitro ve biotinle i aretli iki paralel polimeraz zincir reaksiyonu ekinde aynı anda amplifiye edilir. Amplifikasyon programı 2 dakika 94 °C'de ba langıç denatürasyon adımını takiben, 15 saniye 94 °C'de, 30 saniye 58 °C'de, 30 saniye 72 °C'de ve 3 dakika 72 °C'deki son bir uzatma adımıyla 35 tekrarı içerir. Amplifikasyon ürünleri bir dizi paralel hat ekinde yerle tirilmi allele özgü oligonükleotid probları (DNA'nın kısa segmenti) içeren bir test ayracı (strip) ile seçici ekinde hibrit olu turur. Hibridizasyon 45 °C'de 30 dakika su çalkalama banyosu ile gerçekleştirilir. 45 °C'de üç yıkamanın ardından seken biotinilatlı PCR parçaları, streptavidin-alkalin fosfataz konjugat ve renk substratları kullanılarak tespit edilir. Pozitif reaksiyon halinde 15 dakika sonra mor bir leke görünür hale gelir (66).

Homosistein, Folik Asit ve Vitamin B12 Düzeyinin Saptanması

Serum Homosistein (Immulate 2000-BIODPC, USA), folik asit ve vitamin B12 (Architect i 2000-Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) düzeyi Chemiluminescence immunoassay yöntemi kullanılarak

saptanmı tır (67). Homosistein folik asit ve vitamin B12 kan düzeyi referans aralıkları sırasıyla 5.0-12 $\mu\text{mol/L}$, 3.0-17 ng/ml ve 193-982 pg/ml'dir.

Vitamin B2 ve B6 Düzeyinin Saptanması

Tam kan örne inde vitamin B2 ve B6 düzeyini saptamak için High performance liquid chromatography (HPLC) cihazı ve floresans dedektörü kullanılmı tır (99). Vitamin B2 ve B6 düzeyleri için referans aralıkları sırasıyla 137-370 mg/L ve 3.6-18 mg/L'dir.

statiksel Analiz

Çalı manın istatistiksel analizinde SPSS for Windows 16.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmı tır. Sürekli de i kenler için alt tiplere ve mutasyon varlıklarına göre olu turulan gruplara ait de erler ortalama \pm standart sapma ekinde hesaplanmı tır. Bu alt gruplar arasında sürekli de i kenleri kar ıla tırmak için ba ımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında bu de i kenler bakımından farklılık ara tırılmı tır. Kategorik de i kenlerin gruplar arasında farklılı ını tespit etmek için ise Fisher Exact ve Pearson Kikare testlerinden yararlanılmı tır. Analiz sonuçları $P < 0.05$ anlamlılık seviyesine göre yorumlanmı tır.

BULGULAR

Çalı maya toplam 40 hasta alınmı tır. Bir hasta veri yetersizli i nedeniyle çalı ma dı ı bırakılmı tır. De erlendirmeye 4'ü (% 10.3) kız, 35'i (%89.7) erkek olmak üzere toplam 39 hasta alınmı tır. Hastaların ya ortalaması kızlarda 8.6 (aralık, 7.5-10.9), erkeklerde 9.6 (aralık, 6.4-14) toplam 9.5 (aralık, 6.4-14 ya) olarak bulunmu tur (Tablo-6). Çalı mamızdaki polimorfizmlerin genotip da ılımı Tablo-7'de verilmi tir. DEHB tanısı konulan hastaların 33'ünde (%84.6) bile ik alt tip ve 6'sında (%15.4) dikkat eksikli inin önde geldi i alt tip saptanmı tır. Hiçbir hastada hiperaktivite ve dürtüselli in önde geldi i alt tip saptanmamı tır.

Klinik global izlenim ölçe i iddet skalası kullanılarak yapılan hastalık iddeti de erlendirmesi sonucunda, DEHB'nin iddeti bakımından 29 hastanın (%74.4) hafif/orta ve 10 hastanın (%25.6) belirgin/a ır sınıfına girdi i tespit edilmi tir. Hastalar DEHB iddetine göre dikkat eksikli i ve hiperaktivite ekinde semptomatik olarak yeniden gruplandırılmı tır. Dikkat eksikli inin önde geldi i alt tip sınıfına giren hastalar, hiperaktivite semptomları hafif oldu u için hiperaktivite hafif/orta sınıfına dahil edilmi tir. Bu durumda dikkat eksikli i hafif/orta, dikkat eksikli i belirgin/a ır; hiperaktivite hafif/orta ve hiperaktivite belirgin/a ır ekinde 4 grup olu mu tur. Böylece, DEHB kriterini kar ılayan 39 hastanın hepsinde dikkat eksikli i ve hiperaktivite semptomları tespit edilmi tir. Dikkat eksikli i grubunda 39 hastadan 9'unun hafif/orta, 30'unun belirgin/a ır sınıfına girdi i tespit edilmi tir. Hiperaktivite grubunda ise 39 hastadan 11'inin hafif/orta, 28'inin belirgin/a ır sınıfına girdi i saptanmı tır (Tablo-8).

Tablo-6: Hastaların ya da ılımlı.

Cinsiyet	n	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart Sapma
Erkek	35	9.6	6.4	14.0	2.00
Kız	4	8.6	7.5	10.9	1.53
Toplam	39	9.5	6.4	14.0	1.96

Tablo-7: MTHFR Geni C677T ve A1298C polimorfizminin frekansı.

GENOT P	MTHFR Frekansı	
	Çalı mamız	
	n	%
MTHFR 677	39	100
CC	18	46.2
CT	19	48.7
TT	2	5.1
MTHFR 1298	39	100
AA	15	38.5
AC	16	41.0
CC	8	20.5

Tablo-8: iddete göre alt grupların da ılımlı.

DEHB Alt Grupları	DEHB iddeti					
	Hafif/Orta		Belirgin/a ır		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Dikkat eksikli i	9	23.0	30	77.0	39	100
Hiperaktivite	11	28.2	28	71.8	39	100

A1298C ya da C677T polimorfizmlerinin da ılımlı aısından, dikkat eksikli inin önde geldi i veya bile ik alt tip arasında anlamlı bir fark tespit edilmemi tir. Ayrıca, yine A1298C ya da C677T polimorfizmlerinin da ılımlı aısından, dikkat eksikli i veya hiperaktivite semptomlarının iddetine göre anlamlı bir fark tespit edilmemi tir (Tablo-9).

Tablo-9: 39 hastadaki DEHB grupları ve MTHFR polimorfizmlerinin çapraz tablosu.

DEHB Grupları	MTHFR C677T		MTHFR A1298C	
	CC	CT/TT	AA	AC/CC
Dikkat eksikliği önünde geldiği alt tip				
Var	3	2	0	5
Yok	15	19	15	19
	P=0.646		P=0.135	
Bileşik alt tip				
Var	15	19	15	19
Yok	3	2	0	5
	P=0.646		P=0.135	
Dikkat eksikliği hafif-orta				
Var	5	4	1	8
Yok	13	17	14	16
	P=0.706		P=0.115	
Dikkat eksikliği belirgin-ısrarlı				
Var	13	17	14	16
Yok	5	4	1	8
	P=0.706		P=0.115	
Hiperaktivite hafif-orta				
Var	5	6	4	7
Yok	13	15	11	17
	P=0.956		P=1.00	
Hiperaktivite belirgin-ısrarlı				
Var	11	12	10	17
Yok	7	9	5	7
	P=0.802		P=1.00	

Hastaların MTHFR C677T ve A1298C bakımından genotip dağılımı tablo-10'daki gibidir.

Tablo-10: Metilentetrahidrofolat redüktaz genotip dağılımı.

Sıra No	Ya	Cinsiyet	MTHFR C677T	MTHFR A1298C [¶]
01	10.2	Erkek	CC	AC
02	6.4	Erkek	CC	AC
03	7.7	Kız	CC	CC
04	7.6	Erkek	CT	AA
05	10.8	Erkek	CC	AA
06	10.0	Kız	CT	AA
07	12.0	Erkek	CT	AA
08	7.5	Erkek	CT	AC
09	9	Erkek	CT	AC
10	7.2	Erkek	CC	CC
11	6.7	Erkek	CT	AC
12	7.4	Erkek	CC	AA
13	10	Erkek	CC	AA
14	9.6	Erkek	CT	AC
15	7.4	Erkek	CC	AC
16	10.8	Erkek	CT	AA
17	8.7	Erkek	CC	AC
18	8.4	Erkek	TT	AA
19	8.2	Erkek	CT	AC
20	6.4	Erkek	CC	CC
21	12.9	Erkek	TT	AA
22	11.4	Erkek	CT	AC
23	11.5	Erkek	CT	AA
24	12.3	Erkek	CT	AC
25	7.4	Erkek	CT	AA
26	9.5	Erkek	CC	CC
27	9	Erkek	CC	CC
28	10.5	Erkek	CC	AA
29	10.3	Erkek	CC	AC
30	8.5	Kız	CT	AA
31	9.5	Erkek	CC	CC
32	10.6	Erkek	CC	CC
33	10.9	Kız	CC	CC
34	8.5	Erkek	CT	AA
35	14	Erkek	CT	AC
36	9.4	Erkek	CT	AC
37	13	Erkek	CC	AC
38	7.6	Erkek	CT	AA
39	11.7	Erkek	CT	AC

TT, C677T homozigot; CT, C677T heterozigot; CC, C677T "Tipik Form" homozigot.

¶ CC, A1298C homozigot; AC, A1298C heterozigot; AA, A1298C "Tipik Form" homozigot.

ekil-1’de bahsedilen folat metabolizması, metionin döngüsü ve metil grup metabolizması arasındaki etkile im döngüsünde kofaktör olarak yer alan folik asit, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B6 ve homosistein’in kan düzeyleri ölçülmü tür. Folik asit düzeyinin 39 hastadan 38’inde (%97.4) normal sınırlar içinde, 1 (%2.6) hastada normalden dü ük; vitamin B12 düzeyinin 39 hastadan 33’ünde (%84.6) normal sınırlar içinde, 6’sında (15.4) normalden dü ük; vitamin B2 düzeyinin 39 hastadan 34’ünde (%87.1) normal sınırlar içinde, 5’inde (12.9) normalden dü ük oldu u saptanmı tır. Vitamin B6 düzeyinin ise 39 hastanın tümünde normal sınırlar içinde oldu u saptanmı tır. Homosistein kan düzeyinin 39 hastanın 27’sinde (%69.2) normal sınırlar içinde, 11’inde (%28.2) normalden dü ük ve 1’inde (%2.6) normalden yüksek oldu u saptanmı tır. Vitaminler ve homosisteinin cinsiyete göre kan de erleri ortalaması Tablo-11’de verilmi tir.

Tablo-11: Vitaminler ve homosisteinin cinsiyete göre kan de erleri ortalaması.

	Cinsiyet	n	Ortalama	Standart Sapma
Folik Asit (ng/ml)	Erkek	35	9.3	2.9
	Kız	4	12.9	4.2
	Toplam	39	9.7	3.2
Vitamin B12 (pg/ml)	Erkek	35	319.4	148.0
	Kız	4	459.2	198.7
	Toplam	39	335.0	158.7
Vitamin B2 (mg/L)	Erkek	35	243.7	57.9
	Kız	4	206.1	17.8
	Toplam	39	239.5	56.1
Vitamin B6 (mg/L)	Erkek	35	35.8	12.8
	Kız	4	45.2	30.7
	Toplam	39	36.8	15.7
Homosistein (µmol/L)	Erkek	35	6.2	1.8
	Kız	4	5.8	1.2
	Toplam	39	6.1	1.8

MTHFR C677T polimorfizmi bakımından CC genotipine sahip grubun homosistein kan düzeyi ortalama 6.0 ± 1.8 $\mu\text{mol/L}$ iken, CT veya TT genotipine sahip grubun 6.3 ± 1.7 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiştir (Homosistein kan düzeyi referans aralığı $=5.0-12$ $\mu\text{mol/L}$). ki grup arasında homosistein kan düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.096$).

MTHFR A1298C polimorfizmi bakımından AA genotipine sahip grubun homosistein kan düzeyi ortalama 6.0 ± 2.5 $\mu\text{mol/L}$ iken, AC veya CC genotipine sahip grubun 6.2 ± 1.5 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiştir (Homosistein kan düzeyi referans aralığı $=5.0-12$ $\mu\text{mol/L}$). ki grup arasında homosistein kan düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.401$).

MTHFR C677T polimorfizmi bakımından CC genotipine sahip grubun folat kan düzeyi ortalama 10.0 ± 4.0 ng/ml iken, CT veya TT genotipine sahip grubun 9.2 ± 2.1 ng/ml olarak tespit edilmiştir (folat kan düzeyi referans aralığı $=3.0-17$ ng/ml). ki grup arasında folat kan düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.452$).

MTHFR A1298C polimorfizmi bakımından AA genotipine sahip grubun folat kan düzeyi ortalama 9.7 ± 3.4 ng/ml iken, AC veya CC genotipine sahip grubun 9.7 ± 2.5 ng/ml olarak tespit edilmiştir (folat kan düzeyi referans aralığı $=3.0-17$ ng/ml). ki grup arasında folat kan düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.943$).

Vitamin B2 kan düzeyi ortalaması ile MTHFR C677T veya A1298C grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.885$ ve $P=0.771$).

Vitamin B12 kan düzeyi ortalaması ile MTHFR C677T veya A1298C grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.108$ ve $P=0.651$).

Vitamin B6 kan düzeyi ortalaması MTHFR C677T polimorfizmi bakımından CC genotipine sahip olan grupta CT veya TT genotipine sahip olan gruba göre anlamlı derecede düşük ($p=0.016$) tespit edilmekle birlikte düşük ortalamaya sahip grupta dahi ortalamasının normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır. MTHFR A1298C polimorfizmi ile vitamin B6 kan düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.093$).

MTHFR Polimorfizmlerine göre ortalama kan de erleri tablo-12'de verilmi tir.

Yine vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, folat, ve homosistein kan düzeyleri ortalamaları ile DEHB alt tipleri, dikkat eksikli i ve hiperaktivite grupları arasında anlamlı bir ili ki saptanmamı tır (P>0.05)

DEHB alt tiplerine göre ortalama kan de erleri Tablo-13'de verilmi tir.

Tablo-12: Polimorfizmlere göre kan de erleri ortalaması.

	Folik Asit (ng/ml)		Vitamin B12 (pg/ml)		Vitamin B6 (mg/L)		Vitamin B2 (mg/L)		Homosistein (µmol/L)	
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma
MTHFR C677T										
CC	10.0	4.0	354.5	149.0	31,2	9,6	246,8	71,2	6.0	1.8
CT/TT	9.2	2.1	314.8	168.3	42,6	18,6	232,0	42,6	6.3	1.7
MTHFR A1298C										
AA	9.7	3.4	370.2	213.0	39,5	10,2	234,5	47,5	6.0	2.5
AC/CC	9.7	2.5	324.0	138.6	36,0	17,0	241,1	58,8	6.2	1.5

Tablo-13: Alt tiplere göre kan değerleri ortalaması.

	Folik Asit (ng/ml)		Vitamin B12 (pg/ml)		Vitamin B6 (mg/L)		Vitamin B2 (mg/L)		Homosistein (µmol/L)	
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma
Bileşik Alt Tip	9.8	3.2	345.1	169.3	35.6	15.5	233.5	44.4	6.1	1.9
Dikkat Eksikliğinin Önde geldiği Alt Tip	8.88	3.1	281.4	64.5	43.2	16.0	271.4	94.5	6.4	0.97
Dikkat Eksikliği Hafif/Orta	9.5	2.4	345.0	184.5	41.6	15.8	231.5	45.1	6.5	1.1
Dikkat Eksikliği Belirgin/Ağır	9.7	3.5	331.3	150.2	35.1	15.4	242.5	59.8	6.0	2.0
Hiperaktivite Hafif/Orta	9.6	2.8	305.8	102.7	39.3	15.3	258.8	73.2	6.1	1.8
Hiperaktivite Belirgin/Ağır	9.7	3.4	346.6	175.9	35.9	15.9	231.8	46.3	6.2	1.9

TARTI MA VE SONUÇ

DEHB ve EEG gama aktivitesi arasındaki ili ki dopamin vasıtasıyla açıklanabilir. Dopaminin DEHB'de önemli bir rol oynadı ı literatürde iyi bir şekilde tanımlanmıştır (100). DUFLM, nöron ate lenme aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir mekanizma olabilir (23). DUFLM'de, DA'ya yanıt olarak fosfolipit metilasyonu gerçekleşti inde, DA'nın lokal membran özelliklerinin süratle de i mesine imkan vermesi ile DUFLM devri (turnover) 20-50 metilasyon/sn/reseptör hızına ulaşır (27). Metilenmi fosfolipit daha fazla yer i gal eder, lipit paketleme yo unlu u azalır ve bundan sonra D4R mikro çevresindeki membran akı kanlı ı artar. Bu biofiziksel etki, D4R aracılı ı ile ba layan sınırlı bir membran sinyalizasyon mekanizması vazifesini görür ve bu i lev iyon kanallarının kineti ini (23), yakındaki membran proteinlerinin aktivitesini (27), nöron ve nöron topluluklarının osilasyon özelliklerini de i tirebilir ve gelen bilgiyi gama frekansı yönüne kaydırabilir (36).

Herrmann ve Demiralp (41) DEHB'den a ırı gama aktivitesinin ve dolayısıyla artmış dopamin sistem aktivitesinin sorumlu oldu unu öne süren DEHB gama hipotezini formüle etmiştir. DEHB, gama osilasyonlarının ılımlı artı ıyla birliktelik gösterir ve gama aktivitesindeki daha fazla artı epileptik nöbetleri tetikliyor gibi görünmektedir. Bu durumda, DEHB'li çocukların artmış gama aktiviteleri yüzünden epileptik nöbetlere daha fazla yatkınlık göstermesi gerekti i varsayımına ulaşılabilir. DEHB semptomları, epilepsi nöbetleri olan çocuklarda daha sık görülür (92, 93, 94). Hatta, bazı otörler DEHB'yi "bilisel epilepsi" ekinde tanımlamaktadır (95). Bununla birlikte, dopamin sistemindeki hiperaktivasyon ya da hipoaktivasyonun hangisinin DEHB'den sorumlu oldu u hala tartışmalıdır (40).

MTHFR enzim aktivitesi genotipe göre de i ir. Homozigot (T677T) bireyler MTHFR C677C aktivitesinin %30'una; heterozigotlar (C677T) ise %65'ine sahiptir (61.) C1298C genotipi A1298A genotipinin %60 kadar enzim aktivitesine sahiptir (96). A1298C mutasyonlu bireylerde MTHFR enzim

aktivitesindeki azalma C677T mutasyonlu bireylerin enzim aktivitesinden daha az olmaktadır (46, 48, 52, 53, 54).

MTHFR polimorfizmleri (özellikle C677T) sonucu homosistein kan düzeyinin yükselmesi beklenir (29, 51). Fakat çalı mamızda polimorfizm olan ve olmayan gruplar arasında homosisteinin ortalama kan de erleri arasında fark saptanamamı tır. Hiperhomosisteinemi membran fosfolipitlerinde yetersiz metilasyon, NMDA reseptör aktivasyonu, oksidatif streste artı , endotel hasarı gibi nedenlerle nörotoksik etkilere sahiptir (101). Çalı mamızdaki hastaların kan homosistein düzeylerinin yükselmeme olmasının, nörotoksik etkiyi engelleyerek dikkatin korunmasına yardım edebilece ini dü ünme mantıklı bir çıkarsamadır. Çalı mamızdaki homosistein düzeylerinin MTHFR polimorfizmlerine ra men neden artmamı oldu unu destekleyecek bir veriye literatürde rastlanmamı tır.

E er DEHB'de dopamin sistem aktivitesinde artı söz konusuysa, bu durumda D4R aracılı ı ile DUFLM artı ı gerçekle ecek, gama aktivitesi artacak, DEHB ve dikkat eksikli ine yatkınlık artacak varsayımında bulunulabilir. MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin enzim aktivitesini azaltması sonucunda DUFLM azalır, nöronal membran FLM'si azalır, FLM'nin azalması NMDA reseptörlerinin inhibe olmasını azaltarak dikkat olu umuna yol açan DA aracılı gama frekans osilasyonlarının ba laması için moleküler temel olu amaz ve tüm bunlar sonucunda da gama aktivitesi azalabilir. Azalan gama aktivitesinin DEHB ve dikkat eksikli i riskini azaltabilece i varsayımında bulunulabilir.

Di er yandan, D4R aracılı FLM'nin i levsel rolü tamamen açıklı a kavu mu olmasa da, güncel çalı malar dikkat sürecine dahil olabilece ini (25, 59) ve dahası tek karbon metabolizmasındaki defisitlerin D4R'nin bu konudaki etkisini olumsuz etkileyebilece ini göstermektedir (18). Bu durumda, MTHFR polimorfizmleri ve azalmı enzim aktivitesinin DUFLM'yi ve membran FLM'sini azaltarak dikkat eksikli ini arttırabile i varsayımında da bulunulabilir.

Tek-karbon folat yolundan gelen metil gruplarının D4R üzerinden nöron membran fosfolipitlerine aktarılmasındaki yolakta görev alan enzimlerin kofaktörü olan B2, B6, B12 vitamin düzeylerinin ve metil gruplarının aktarımında önemli rolü olan folik asit düzeylerinin hastalarımızda normal sınırlar içinde olması; MTHFR polimorfizmi ile dikkat arasında kurdu umuz ili kinin daha sağlıklı olmasına yardım etmi tir. Vitamin eksikli inin olmadı nı bilmek sonuçları yorumlamamızı kolayla tırmı ve MTHFR polimorfizmi ile DEHB ve özellikle dikkat arasında kurdu umuz neden sonuç ili kisini daha mantıklı hale getirmi tir.

Çalı mamız sonucunda elde etti imiz ilk veriler; MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin DEHB ve dikkat üzerinde etkili olabilece i varsayımlarını destekler nitelikte de ildir. DEHB alt grupları ya da dikkat eksikli i veya hiperaktivite semptom grupları arasında MTHFR C677T veya A1298C polimorfizmi bakımından anlamlı bir fark tespit edilememi tir

Çalı mamızın gücü bazı alanlarda yetersiz kalmaktadır. Hasta sayısının az olması, anlamlı çok yönlü analiz yapmada yeterli güce sahip olmamızı engellemi tir. Di er bir sınırlayıcı faktör DEHB tanı metodunda ya anımı tir. Önceden poliklinikte DEHB tanısı konulmu hastaların dosya bilgilerinden yararlanılmı tir. Bu hastalardan bazılarında sadece ebeveynden alınan bilgiye ula ılmı ve ö retmenden alınan bilgiye her hasta için ula ılamamı tir. Bilindi i gibi ö retmenler ebeveyne göre genellikle daha iddetli DEHB semptomları rapor etmektedir. E er ö retmen bildirimlerine her hasta için ula ılabilseydi muhtemelen alt tiplere dü en hasta sayısı de i ecekti. Di er bir kısıtlayıcı faktör hastalı ın iddetinin klinik deneyimle belirlenmesidir. Tüm hastalar için DEHB semptomlarını saptayacak ve iddetini ölçebilecek tam yapılandırılmı ölçekler kullanılması objektif kriterlerle tanı koymayı mümkün hale getirebilecektir. Hastaların çok büyük ço unlu unun erkek olması ve erkeklerde kızlara oranla dikkat eksikli inin önde geldi i alt tipin daha az görülmesi yine alt tiplere dü en hasta sayısını etkilemi tir. Tüm bu faktörler istatistiksel analiz ve sonuçları etkilemi ve sağlıklı sonuçlar alınmasını muhtemelen kısıtlamı tir.

Çalı mamızda MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizminin frekansının Türkiye popülasyonuna banzer oldu u ve yine MTHFR geni C677T polimorfizm frekansının Bursa bölgesi ile benzer oldu u görülmektedir (Tablo-14). Çalı mamızdaki hasta sayısının az olması; muhtemelen Türkiye ve Bursa bölgesi popülasyonu ile çalı mamız arasında frekans bakımından küçük farklılıkların olu masındaki temel etkindir.

Tablo-14: MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizminin frekansı.

¹Sazcı ve ark (68).

GENOT P	MTHFR Frekansı					
	Çalı mamız		Türkiye Popülasyonu ¹		Bursa Bölgesi ²	
	n	%	n	%	n	%
MTHFR 677	39	100	1684	100	195	100
CC	18	46.2	723	42.9	91	46.6
CT	19	48.7	799	47.4	73	37.4
TT	2	5.1	162	9.6	31	15.8
MTHFR 1298	39	100	1684	100		
AA	15	38.5	736	43.7		
AC	16	41.0	779	46.3		
CC	8	20.5	169	10.0		

²Meral ve ark (69), yenido anlar

Her ne kadar MTHFR polimorfizminin DEHB'de etkisi gösterilememi se de yine de bu çalı ma; DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde MTHFR polimorfizminin, homosisteinin ve bu enzimin rol aldı ı yolakta kofaktör olarak görev yapan folik asit, B12, B2, B6 vitaminlerinin incelenmesi bakımından bir ilk olma özelli i nedeniyle önem ta ımaktadır.

MTHFR polimorfizimlerinin popülasyonlara göre farklılık gösterdi i dü ünülürse, polimorfizimlerin DEHB ve dikkat üzerinde etkili olup olmadı ını ara tıran ba ka çalı malara ihtiyaç var gibi görünmektedir. Yapılacak Çalı maların daha fazla sayıda hasta ile gerçekleştirilmesi sa ıklı sonuçlara ula mayı sa layabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Cormier E. Attention deficit/hyperactivity disorder: a review and update. *J Pediatr Nurs*. 2008;23:345-57.
2. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:978-87.
3. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-20.
4. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104-13.
5. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:386-92.
6. Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:629-38.
7. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
8. Spetie L, Arnold LE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. n: Martin A, Volkmar FR (eds). *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 4th Edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. 430-54.
9. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1098-105.
10. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:S1-9.
11. Mick E, Faraone SV, Biederman J. Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:215-24.
12. Amerikan Psikiyatri Birli i (2001) DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Ba lvuru Elkitabı. Yeniden Gözden Geçirilmi Baskı. Amerikan Psikiyatri Birli i, Washington DC, 2000'den çeviren E Köro lu, Hekimler Yayın Birli i, Ankara.
13. enol S. Dikkat Eksikli i Hiperaktivite Bozuklu u. n: Çuhadaro lu F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, eri E, Türkbay T, Co kun A, Miral S, Motavallı N (eds). *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birli i; 2008. 293-311.
14. Tu lu C. Dikkat Eksikli i Hiperaktivite Bozuklu u'nun geneti i. *3P Dergisi* 2004; 12:89-94.
15. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005 1;57:1313-23.

16. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1432-7.
17. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. *Dis Mon* 2007 Feb;53:70-131.
18. Zhao R, Chen Y, Tan W, Waly M, Sharma A, Stover P, Rosowsky A, Malewicz B, Deth RC. Relationship between dopamine-stimulated phospholipid methylation and the single-carbon folate pathway. *J Neurochem* 2001;78:788-96.
19. Sharma A, Kramer ML, Wick PF, Liu D, Chari S, Shim S, Tan W, Ouellette D, Nagata M, DuRand CJ, Kotb M, Deth RC. D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation and its implications for mental illnesses such as schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999 May;4(3):235-46.
20. Waly M, Olteanu H, Banerjee R, Choi SW, Mason JB, Parker BS, Sukumar S, Shim S, Sharma A, Benzecry JM, Power-Charnitsky VA, Deth RC. Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal. *Mol Psychiatry* 2004;9:358-70.
21. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL, Ryder OA, Spence MA, Swanson JM, Moyzis RK. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet* 2004;74:931-44.
22. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*. 1996;98:91-101.
23. Kuznetsova AY, Deth RC. A model for modulation of neuronal synchronization by D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation. *J Comput Neurosci* 2008;24:314-29.
24. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:13-20.
25. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-4.
26. Richard C. Deth. D4 Dopamine Receptors and the Molecular Mechanism of Attention. *CNS Drug Rev* 2006;6:9-10.
27. Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008;29:190-201.
28. Homberger G, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, Koch HG. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:725-9.
29. Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, Koch HG. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:725-9.

30. Sugden C. One-carbon metabolism in psychiatric illness. *Nutr Res Rev* 2006;19:117-36.
31. Deth RC (eds). *Molecular origins of human attention : the dopamine-folate connection*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003.
32. Shekim WO, Antun F, Hanna GL, McCracken JT, Hess EB. S-adenosyl-L-methionine (SAM) in adults with ADHD, RS: preliminary results from an open trial. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:249-53.
33. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B(12) deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002 14;58:1395-9.
34. Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 2001; 23:1560-3.
35. Fell J, Fernández G, Klaver P, Elger CE, Fries P. Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention?. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42:265-72.
36. Demiralp T, Herrmann CS, Erdal ME, Ergenoglu T, Keskin YH, Ergen M, Beydagi H. DRD4 and DAT1 polymorphisms modulate human gamma band responses. *Cereb Cortex*. 2007;17:1007-19.
37. Langley K, Marshall L, van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2004;161:133-8.
38. Oldenhof J, Vickery R, Anafi M, Oak J, Ray A, Schoots O, Pawson T, von Zastrow M, Van Tol HH. SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor. *Biochemistry*. 1998;37:15726-36.
39. Deth RC, Kuznetsova A, Waly M. Attention-Related Signaling Activities of The Dopamine Receptor. n: Posner MI (eds). *Cognitive neuroscience of attention*. 2nd edition. New York The Guilford Press; 2004. 269-82.
40. Viggiano D, Vallone D, Ruocco LA, Sadile AG. Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:683-9.
41. Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2719-33.
42. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350:610-4.
43. Lanau F, Zenner MT, Civelli O, Hartman DS. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem* 1997;68:804-12.
44. Wedemeyer C, Goutman JD, Avale ME, Franchini LF, Rubinstein M, Calvo DJ. Functional activation by central monoamines of human dopamine D(4) receptor polymorphic variants coupled to GIRK channels in *Xenopus oocytes*. *Eur J Pharmacol* 2007;21:165-73.
45. Rosenblatt DS. Methylene tetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med* 2001;24:56-59.

46. Dikmen M. Molecular Biology of Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Enzyme and Its Association with Diseases. *The Medical Journal of Kocatepe* 2004; 5:9-16.
47. Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677C-->T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylene tetrahydrofolate reductase. *Hum Mutat* 2000;16:132-8.
48. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, Saadi I, Hiou-Tim F, Rosenblatt DS, Rozen R. Characterization of six novel mutations in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2000;15:280-87.
49. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R. Gene structure of human and mouse methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998;9:652-6.
50. Kim YI. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev* 2000;58:205-9.
51. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169-72.
52. Rady PL, Szucs S, Grady J, Hudnall SD, Kellner LH, Nitowsky H, Tyring SK, Matalon RK. Genetic polymorphisms of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A. *Am J Med Genet* 2002;107:162-8.
53. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylene tetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 862-77.
54. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects. *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
55. Tonetti C, Burtscher A, Bories D, Tulliez M, Zittoun J. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: A clinical, biochemical, and molecular study of the family. *Am J Med Genet* 2000;91:363-67.
56. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB. Worldwide distribution of a common methylene tetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* 1998;62:1258-60.
57. Sell SM, Lugenwa PR. Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylene tetrahydrofolate reductase gene. *Genet Test* 1999;3:287-89.
58. Demuth K, Moatti N, Hanon O, Benoit MO, Safar M, Girerd X. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Thromb Vasc Biol* 1998;18:1838-43.
59. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 1999 1;19:9550-6.

60. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1-13.
61. Krull KR, Brouwers P, Jain N, Zhang L, Bomgaars L, Dreyer Z, Mahoney D, Bottomley S, Okcu MF. Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr* 2008;152:101-5.
62. Conners CK. Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:857-70.
63. Ç Dereboy, Selahattin, ener, F Dereboy. Conners Kısa Form Ö retmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerlili i. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18: 48-58.
64. Ç Dereboy, ener, F Dereboy, Y Sertcan. Conner's Ö retmen Derecelendirme Ölçe i Türkçe Uyarlaması-II. *Çocuk ve Ergen Ruh Sa lı ı Dergisi* 1997; 4:10-18.
65. C Ba o lu, M Çetin, Ö Ömer, S Ebrinç, Ü Ba er, H Kandilcio lu, E ilit, E Kızılkaya. laç Kullanmamı İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik izofreni Hastalarında Sa Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Kar ıla tırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17:85-92.
66. Var A, Utük O, Akçalı S, Sanlıda T, Uyanık BS, Dinç G. Impact of hemostatic gene single point mutations in patients with non-diabetic coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2009.
67. Borrione P, Rizzo M, Spaccamiglio A, Salvo RA, Dovio A, Termine A, Parisi A, Fagnani F, Angeli A, Pigozzi F. Sport-related hyperhomocysteinaemia: a putative marker of muscular demand to be noted for cardiovascular risk. *Br J Sports Med* 2008; Nov;42:594-600.
68. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct.* 2005;23:51-4.
69. A. Meral, B. Baytan, . İçöl, B. Sevinir, Ü. Günay. Bursa Bölgesinde Sa lıklı Yenido anlarda Metilentetrahidrofolatredüktaz (c677t) ve Factor v leiden (fvl g1691a) prevalansı. Eri im: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-06078
70. Gebhardt GS, Scholtz CL, Hillermann R, Odendaal HJ. Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:174-7.
71. Song C, Xing D, Tan W, Wei Q, Lin D. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001;61:3272-5.
72. Shen H, Spitz MR, Wang LE, Hong WK, Wei Q. Polymorphisms of methylene-tetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev* 2001;10:397-401.
73. Matsuo K, Suzuki R, Hamajima N, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Kondoh E, Maeda S, Asakura S, Kaba S, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima

- K. Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood* 2001;97:3205-9.
74. Födinger M, Buchmayer H, Heinz G, Papagiannopoulos M, Kletzmayer J, Perschl A, Vychytil A, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Association of two MTHFR polymorphisms with total homocysteine plasma levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:77-84.
75. Zetterberg H, Regland B, Palmér M, Ricksten A, Palmqvist L, Rymo L, Arvanitis DA, Spandidos DA, Blennow K. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. *Eur J Hum Genet* 2002;10:113-8.
76. Geisel J, Zimbelmann I, Schorr H, Knapp JP, Bodis M, Hübner U, Herrmann W. Genetic defects as important factors for moderate hyperhomocysteinemia. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:698-704.
77. Stegmann K, Ziegler A, Ngo ET, Kohlschmidt N, Schröter B, Ermert A, Koch MC. Linkage disequilibrium of MTHFR genotypes 677C/T-1298A/C in the German population and association studies in probands with neural tube defects (NTD). *Am J Med Genet* 1999;87:23-9.
78. Meisel C, Cascorbi I, Gerloff T, Stangl V, Laule M, Müller JM, Wernecke KD, Baumann G, Roots I, Stangl K. Identification of six methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genotypes resulting from common polymorphisms: impact on plasma homocysteine levels and development of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;154:651-8.
79. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JI, Kostense PJ, Aarnoudse JG, Dekker GA. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:394-402.
80. Lievers KJ, Boers GH, Verhoef P, den Heijer M, Kluijtmans LA, van der Put NM, Trijbels FJ, Blom HJ. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *J Mol Med* 2001;79:522-8.
81. Szczeklik A, Sanak M, Jankowski M, Dropi ski J, Czachór R, Musiał J, Axenti I, Twardowska M, Brzostek T, Tendera M. Mutation A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase: risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Med Genet* 2001;101:36-9.
82. Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:423-31.
83. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 26;96:12810-5.

84. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4004-9.
85. Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland PM, Refsum H, Humphries SE, Gudnason V. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:659-66.
86. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S, Mendel M, Kidron M, Bar-On H. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr* 1999;129:1656-61.
87. Rady PL, Tying SK, Hudnall SD, Vargas T, Kellner LH, Nitowsky H, Matalon RK. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): The incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet* 1999;86:380-4.
88. Le Marchand L, Donlon T, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Seifried A. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:239-48.
89. Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001;47:661-6.
90. Ray JG, Langman LJ, Vermeulen MJ, Evrovski J, Yeo EL, Cole DE. Genetics University of Toronto Thrombophilia Study in Women (GUTTSI): genetic and other risk factors for venous thromboembolism in women. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:141-9.
91. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000;67:986-90.
92. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-4.
93. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-6.
94. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F Jr, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, Valente KD. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2004;5:988-94.
95. Laporte N, Sébire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002;27:307-11.

96. Robien K, Ulrich CM. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2003;157:571-82.
97. Wallis D, Russell HF, Muenke M. Review: Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* 2008;33:1085-99.
98. Matthews RG. Cobalamin-dependent methyltransferases. *Acc Chem Res* 2001;34:681-9.
99. El-Gindy A, el-Yazby F, Mostafa A, Maher MM. HPLC and chemometric methods for the simultaneous determination of cyproheptadine hydrochloride, multivitamins, and sorbic acid. *J Pharm Biomed Anal* 2004;35:703-13.
100. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter: relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res* 2002;130:57-63.
101. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1103-12.

EKLER

EK-1

UÜ-SK TIBBİ ARAŞTIRMALARA KATILIM ÇERÇEVESİNİ AYDINLATILMI HASTA ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'ndaki Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni Polimorfizminin Moleküler Genetik Yöntemle Araştırılması.

SAYIN:

GÖNÜLLÜNÜN ADI:

SAYIN:

VELİ/VASİTİNİN ADI:

ÇALIŞMANIN KÖZÜK VE AMACI :

Bu çalışmanın amacı "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" diye adlandırılan hastalığı araştırmaktır. Bu hastalığa sahip çocuklar ve gençler dikkatini derslerine veremedikleri için derslerinde genellikle başarılı olamazlar, kıpır kıpır olurlar, yerlerinde uzun süre oturamazlar, çok fazla konuşurlar ve genellikle sabırsızdırlar. Bu nedenle çocuk ve gencin okul hayatı kötü yönde etkilenir, arkadaşları ve ailesiyle olan ilişkisi bozulur. Bu hastalığın genetik yönü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmaya 6-18 yaş arasındaki kız ve erkekler katılacaktır ve bu hastalık ile ilgili olabileceği düşünüldüğü için bir gen araştırılacaktır. Sizin/çocuğunuzun uzun süredir katkısında bulunacağı bu çalışmaya tamamen bilimsel bir araştırmadır ve bu hastalığın sebeplerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

ZARARLANACAK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI:

A. DENEYSEL YÖNTEMLER VE TEDAVİ

Bu araştırma sırasında, araştırmaya katılan çocuk ve gençler üzerinde daha önce tıpta denenmemiş hiçbir ilaç ya da tedavi uygulanmayacaktır.

B. ÇALI MANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu ara tırmanın tahminen 6 ay sürmesi ve toplam 60 gönüllünün bu ara tırmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Bu 60 gönüllü 6-18 yaş arasındaki kız ve erkeklerden oluşacaktır. Ara tırmaya katılan gönüllülerin kolundan iğne ile sadece bir kez kan alınacaktır. Alınacak kan miktarı toplam 1-2 çorba kaşığı kadar olacaktır. Kan alınması dışında başka bir işlem uygulanmayacaktır. Alınan bu kanda inceleme yapılacaktır.

BU ÇALI MANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR :

Bu ara tırma "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" hastalığını daha iyi anlamamızı sağlayabilir ve ileride daha iyi ve etkili tedavi yöntemlerini bulmamıza yardımcı olabilir. Eğer bu hastalığı daha iyi anlayabilir ve tedavi edebilirsek, ülkemizdeki ve dünyadaki çocukların ve gençlerin bu hastalık nedeniyle çektiği sıkıntıları azaltılabilir. Bu ara tırmaya katılarak siz de bu amaca katkıda bulunmuş olacaksınız. Ayrıca, bu ara tırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda sizden hiçbir ücret talep edilmeyeceğini bilmenizi isteriz.

YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALI MANI ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İZLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE

RAHATSIZLIKLAR:

Bu ara tırmaya katılan çocuk ve gençlere kolundan iğne ile kan alınması dışında başka bir işlem uygulanmayacaktır. Kan alınması sırasında çocuk veya genç küçük bir acı hissi yaşayabilir. Ara tırmaya katılan çocuk ve genç kolundan kan alınmasının yaratacağı risk ne kadar olursa o kadar bir riske maruz kalacaktır.

KATILMA VE ÇIKMA :

Bu ara tırmaya katılmak ya da katılmamak tamamen size kalmıştır. Sadece gönüllü olanlar bu ara tırmaya dahil edilecektir. Bu ara tırmaya katılmamanın herhangi bir cezası yoktur veya bu ara tırmaya katılmadığınız için mevcut haklarınızdan hiçbirini kaybetmeniz söz konusu değildir. Bu ara tırma süresi içinde istediğiniz zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan ara tırmayı bırakma hakkınız vardır. Ayrıca, bu ara tırmayı sürdüren sorumlu doktor tarafından gerekli görülen durumlarda ara tırma dahi bırakılabilirsiniz.

MASRAFLAR :

Bu ara tırmanın masrafları üniversitemiz ara tırma fonundan kar ılanacak ve sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

G Z L L K :

Ara tırmaya katılan gönüllülerin kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kanuni bir zorunluluk ortaya çıkması halinde ara tırmaya katılan gönüllüye ait kayıtların yetkili kurum ve/veya kurulu lar tarafından incelenebilece i bilinmelidir. Bu belgeyi imzalamakla kanuni hallerin ortaya çıktığı durumlarda size ait kayıtların yetkili kurum ve/veya kurulu lar tarafından incelenebilece ini kabul etti inizi belirtmi olacaksınız.

Ben,, [*gönüllünün adı,soyadı **Kendi el yazısı ile**]* yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalı manın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime dü en sorumlulukları tamamen anladım. Çalı ma hakkında soru sorma ve tartı ma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalı manın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalı mayı istedi im zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabilece imi ve bıraktı m zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile kar ıla mayaca ımı anladım.

Bu ko ullarda söz konusu Klinik Ara tırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)**Adı-Soyadı:**

.....
.

İmzası

.....
.....

Adresi:

.....
.....

(varsa Telefon No, Faks No):

.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar için

Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı :

.....

mzası :

.....

.....

Adresi:

.....
.....

(varsa Telefon No, Faks No):

.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Açıklamaları Yapan Ara tırıcının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

.....

....

mzası:

.....

.....

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Onay Alma İemine Ba ından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurulu Görevlisinin

Adı-Soyadı:

.....

mzası:

.....

.

Görevi:

.....
.

Tarih (gün/ay/yıl) :/...../.....

Bu çalışmada U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Araştırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.

Onay Tarihi:

Onay No:

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacaktır.

EK-2

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Tarih:...../...../.....

Sıra No:

Ad ve Soyad:

Protokol No :

Adres:

Telefon:

1. Sosyal Güvencesi:

SSK: Ba kur: Emekli Sandığı: Ücretli: Özel Sigorta:
Diğer:

2. Doğum Tarihi: / / (Yaşı:.....yaay) .

3. Cinsiyet:

Kız Erkek

4. Doğum Yeri:

Köy Kasaba İlçe İl

5. Kardeş Sayısı:

Yok 1 2 3 4 5 ve üzeri

6. Öğrenim Durumu:

Okula gitmiyor İlkokul Ortaokul Lise Sınıfı:...

7. Ailenin tipi:

Çekirdek aile Geni aile 3. Dağınık aile 4. Kurumda yaşıyor

8. Ailede göç var mı: Hayır Evet ise:

1 sene içinde 1-2 sene arası 3-4 sene arası 5 seneden fazla

9. Çocuk kiminle yaşıyor:

Anne ve baba Anne Baba Akrabada Kurumda

10. Anne Öz Üvey
Baba Öz Üvey

11. Ailenin eğitim durumu:

	Anne	Baba
Okuma yazması yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Okuma yazması var	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İlkokul mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortaokul mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yüksekokul- üniversite mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Anne ve babanın mesleği

	Anne	Baba
Çalışmıyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Memur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emekli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serbest Meslek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Ailenin toplam aylık geliri:

400 YTL ve altı 401- 1000 YTL arası 1001-1600 YTL arası
1601-2200 YTL arası 2201 YTL ve üzeri

14. Anne ve/veya babanın çocukluk çağı öyküsünde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtilerinin varlığı:

	Anne	Baba	karde
var	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> (kaçıncı çocuk.....)
yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Psikofarmakolojik ilaç kullanımı:

kullanıyor (etken maddenin adı.....)

kullanmıyor

16. Psikostimülan kullanımı:

kullanıyor (etken maddenin adı.....)

kullanmıyor

17.Sigara kullanımı:

kullanıyor (.....adet/gün)

kullanmıyor

18. DEHB'nin a ırlık derecesi:

1.Normal, hiç hasta de il 2.Sınırd a 3.Hafif derecede hasta

4.Orta derecede hasta 5.Belirgin 6.A ır 7.En a ır

19. DEHB Tipi :

Bile ik Tip

Dikkatsizli in Önde Geldi i Tip

Hiperaktivite- mpulsivitenin Önde Geldi i Tip

EK-3**CONNERS ANA BABA DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

ADI SOYADI: TARİH:...../...../.....	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Eli boş bırakmaz, sürekli bir şeylerle oynar. (Tırnak, parmak, giysi gibi.)	()	()	()	()
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmakta ve sürdürmekte zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.	()	()	()	()
5. Her şeyi karıştırmak ve yönetmek ister.	()	()	()	()
6. Bir şeyler çimler veya emer. (Parmak, giysi, örtü gibi.)	()	()	()	()
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	()	()	()	()
8. Her an satacama hazırdır.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Zor öğrenir.	()	()	()	()
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	()	()	()	()
12. Ürpektir. (yeni durum, insan ve yerlerden)	()	()	()	()
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	()	()	()	()
14. Zarar verir.	()	()	()	()
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	()	()	()	()
16. Utangaçtır.	()	()	()	()
17. Yağlılarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yağlılarından farklı konular. (çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılabilir gibi.)	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, hatalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zorla dinler.	()	()	()	()

24. Ba kalarına göre endi elidir. (yalnız kama, hastalanma, ölüm konusunda)	()	()	()	()
25. Ba ladı ı i in sonunu getiremez.	()	()	()	()
	()	()	()	()
26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, ba kalarını rahatsız eder.	()	()	()	()
28. Tekrarlayıcı, durduramadı ı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Ya ına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay da ılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	()	()	()	()
32. Ba a rıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan de i iklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan ho lanmaz ve uymaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavga eder.	()	()	()	()
36. Karde leriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemmez.	()	()	()	()
38. Di er çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde ho nutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır. (tahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar.)	()	()	()	()
41. Karın a rıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır. (Uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır.)	()	()	()	()
43. Çe itli a rı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayırdı ını dü ünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. tilip kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dı kılama sorunları vardır. (sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alı kanlı ı gibi)	()	()	()	()

EK-4**CONNERS Ö RETMEN DE ERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:				
ÖĞRETMENİN ADI SOYADI:				
SINIFI:	Hiçbir			Her
TARİH:...../...../.....	Zaman	Nadiren	Sıklıkla	Zaman
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.	()	()	()	()
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.	()	()	()	()
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	()	()	()	()
4. Bilmiş tavırları vardır. Bilgiçlik taslar.	()	()	()	()
5. Aniden parlar, ne yapacağını belli olmaz.	()	()	()	()
6. Ele tutmayı kaldıramaz.	()	()	()	()
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.	()	()	()	()
8. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Somurtur, surat asar.	()	()	()	()
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.	()	()	()	()
12. Kavgacıdır.	()	()	()	()
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.	()	()	()	()
14. Hareketlidir, durmak oturmamak bilmez.	()	()	()	()
15. Heyecana kapılıp düşünmeden hareket eder.	()	()	()	()
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.	()	()	()	()
17. Göründüğü kadarıyla arkadaş grubuna alınmıyor.	()	()	()	()
18. Göründüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.	()	()	()	()
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçidir.	()	()	()	()
20. Göründüğü kadarıyla liderlik özelliğinden yoksundur.	()	()	()	()
21. Başladığını bitirip sonunu getiremez.	()	()	()	()
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.	()	()	()	()
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.	()	()	()	()

24. Di er çocuklarla iyi geçinemez.	()	()	()	()
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.	()	()	()	()
26. Zorluklardan hemen yılar.	()	()	()	()
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.	()	()	()	()
28. Zor öğrenir.	()	()	()	()

TE EKKÜR

Psikiyatri Anabilim Dalı öretim üyeleri Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandöl, Yard. Doç. Dr. Enver Yusuf Sivrio lu, Yard. Doç. Cengiz Akkaya, Uzm. Dr. Salih Saygın Eker'e ve itimime sağladıkları katkı ve her konuda verdikleri destek için teşekkür ederim.

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki rotasyonum sırasında eğitimimde emeği olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Sait Okan'a ve yine bu rotasyonum sırasında eğitimime katkı sağlayan ve insanlara değer verdiğini her zaman hissettiren Uzm. Dr. Özlem Özdemir'e teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim Dalı öretim üyesi Prof. Dr. Melahat Dirican'a ve ara tırma görevlisi Dr. Emine Kırhan'a ilgileri ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistik alanında büyük katkısı olan Dr. Ender Çarkungöz'e göstermiş olduğu ilgi için teşekkür ederim.

Yard. Doç. Dr. Yeşim Taneli tez danışmanlığı yapmış ve MTHFR yolağında rol oynayan homosistein, vitamin B12, vitamin B6, vitamin B2 ve folik asit parametrelerini tezime eklemiştir.

Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na tezime verdiği destek için teşekkür ederim.

Zor günlerimde bana her zaman destek veren ve daima yanımda olan sevgili karım Ayla Tüfekçi'ye teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve aileme teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇM

Manisa ilinin Salihli ilçesinde 1978 yılında doğdum. İlk öğrenimimi 1983-1988 yılları arasında Salihli Namık Kemal ilköğretim okulunda tamamladım. Orta öğrenim ve lise eğitimimi 1988-1994 yılları arasında Salihli Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime 1995 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. 1998 yılında Ege Üniversitesi Tıp fakültesi'ne yatay geçiş yapıp 2002 yılında mezun oldum. 17.11.2003 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ara tırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.