

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLAR VE  
ANNELERİNDE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN  
POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ**

**Sorumlu Araştırmacı:** Dr.Öğretim Üyesi Saliha BAYKAL  
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD

## **ÖNSÖZ**

Bu araştırma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve Pediatri polikliniklerinde Mayıs 2016-Mart 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Proje Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından finansal olarak NKUBAP.02.GA.16.067 proje numarası ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

1. Özet .....	5
2. Giriş.....	6
3. Gereç ve Yöntem.....	7-9
<b>3.1. Psikiyatrik Araştırma Yöntemi</b>	
3.1.1. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG – ŞY)	
3.1.2. Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (4-18 yaş) (ÇDDÖ)	
<b>3.2. Genetik Araştırma Yöntemi</b>	
3.2.1. Primer Dizayn	
3.2.2. Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotipleme	
3.2.3. Genetik Analiz	
<b>3.3. İstatistiksel Yöntem</b>	
4. Bulgular .....	10-14
5. Tartışma ve Sonuç.....	15-16
6. Kaynaklar.....	17-20

## ŞEKİL VE TABLOLAR

<b>Şekil 1.</b> DEHB grubunun Hardy-Weinberg dengesine göre analizi.....	<b>11</b>
<b>Şekil 2.</b> Kontrol grubunun Hardy-Weinberg dengesine göre analizi.....	<b>12</b>
<b>Tablo 1.</b> DEHB grubunun C667C ve A1298A gen alel varyanslarının Hardy-Weinberg dengesine göre analizi.....	<b>13</b>
<b>Tablo 2.</b> Kontrol grubunun C667C ve A1298A gen alel varyanslarının Hardy-Weinberg dengesine göre analizi.....	<b>14</b>

## 1. ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en sık görülen ve önemli fonksiyonel kayıplara neden olan nöropsikiyatrik bozukluklarından. Davranışsal genetik ve moleküler genetik araştırmalar DEHB etiyolojisini açıklamaya yönelik önemli kanıtlar sunar. Gebelik sırasında görülen folat eksikliğinin fetal nörogelişimi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve MTHFR C667T polimorfizmi folatın aktif folata dönüşümünü bozarak folat eksikliğine yol açabilir. Bu araştırmada DEHB tanılı 64 çocuk ve anneleri ile 40 sağlıklı çocuk ve annelerinde MTHFR polimorfizmi incelenmiştir. DEHB tanılı ve sağlıklı kontrol gruplarındaki anneler karşılaştırıldığında DEHB tanılı çocuğu olan annelerde C677CT genotipi (Hardy-Weinberg Principle Analysis) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. DEHB tanılı çocuk ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu araştırmanın en önemli sonucu C677C MTHFR gen polimorfizmi DEHB etyolojisinde önemli bir faktör olabileceğini ve DEHB tanılı çocukların anneleri gebelik döneminde yeterli miktarda folat alsalar dahi fetusun folat eksikliğine maruz kalabileceğini göstermiş olmasıdır. Bu verileri destekleyecek yeni araştırmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler;** dikkat, hiperaktivite, metilentetrahidrofolat redüktaz, gen, polimorfizm

## 2. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından olup, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterizedir. DEHB önemli fonksiyonel kayıplara neden olmaktadır (APA, 2000; Kessler et al., 2006; Pliszka, 2015). DEHB etyolojisi kesin olarak bilinmemesine karşın nörogelişimsel bir bozukluk olduğu, psikososyal ve çevresel faktörlerin bozukluğun oluşumuna katkı sağlayabileceği genel kabul görmektedir (Lee et al., 2011).

DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB tanısı normal popülasyona göre 2-8 kat daha fazladır. DEHB tanılı çocukların kardeşlerinde de bozukluğun görülme sıklığı ebeveynler ile benzer oranlardadır (Faraone et al., 2005). Davranışsal genetik ve moleküler genetik çalışmalar DEHB etiyolojisinin anlaşılmasında önemli kanıtlar sunmaktadır. D4 Dopamin reseptör geni (DRD4) ve DAT (SCL6A3) geni DEHB etiyolojisi ile ilişkisi iyi bilinen genlerdir. Ek olarak, serotonerjik sistem (HTR1B, HTR2A, HTR2C, TPH1, TPH2), noradrenerjik sistem (NET1/SCL6A2, ADRA2A, ADRA2C), kolinerjik sistem (CHRNA4), glutamaterjik sistem (GRIN2A, GRM7) ve nöronal plastisite (SNAP-25, BDNF) DEHB etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle DEHB'nin poligenik kalıtım özellikleri gösterdiği kabul edilmektedir (Li et al., 2014; Sharp et al., 2009).

Folat metionin, homosistein, serin ve glisin metabolizmasında önemlidir. Ayrıca primidin ve pürin sentezi için esansiyeldir. Özellikle metionin metabolizması için gereklidir. Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi homosisteinin metionine remetilasyonu için gereklidir (Keser et al., 2014; Bhatia and Singh, 2015). Fetal gelişim sırasında MTHFR düzeyleri artar, doğum sonrası eski düzeylere geriler (Keser et al., 2014). MTHFR geninde C677T ve A1298C polimorfizmi nükleotid sentezi ve DNA metilasyonunu etkiler (Lucock, 2000). In vitro çalışmalarda C677T allel varyantı MTHFR enzim aktivitesinde %30-40 ve %60-70 oranlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (Rozen, 1996; Frosst et al., 1995). A1298C allel varyantının ise daha az etkili olduğu ve MTHFR enzim aktivitesini homozigotlarda %30-40 düzeyinde azalttığı gösterilmiştir (Gilbody et al., 2007). Bu nedenle MTHFR C677T polimorfizmi azalmış folat biyoyararlanımı nedeniyle folat eksikliğine neden olabilir (Craciunescu et al., 2004). MTHFR gen polimorfizmi şizofreni, duygudurum bozuklukları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve vasküler demans gibi çeşitli

nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Xitao et al., 2005; Schlotz et al., 2010; Schlotz et al., 2008; Steenweg-de Graaff et al., 2015). Ancak otizm (Boris et al., 2004) ve DEHB (Gökçen et al. 2011; Ergül et al., 2012) gibi çocukluk çağı nörogelişimsel bozukluklarda MTHFR gen polimorfizmini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. DEHB tanılı çocukların annelerinde MTHFR gen polimorfizmini inceleyen çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada DEHB tanılı çocukların annelerinde MTHFR gen polimorfizmini araştırmak ve sağlıklı kontrollerin annelerindeki MTHFR gen polimorfizmi ile karşılaştırmak amaçlanmış ve bu iki grup arasında fark bulunacağı hipotez edilmiştir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve Pediatri polikliniklerinde Mayıs 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. DEHB tanılı grupta 6-16 yaş arasında olmak, mental retardasyon, otizm tanısı olmaması işleme kriteri olarak alınmıştır. DEHB tanılı çocuğu olan anneler için 18-50 yaş aralığında olmak, çocuğun biyolojik annesi olmak, tanı almış herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığı olmamak işleme kriteri olarak alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu çocuklar için 6-16 yaş aralığında olmak, herhangi bir psikiyatrik veya kronik tıbbi hastalığı olmamak işleme koşulu olarak alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda anneler için çocuğun biyolojik annesi olmak ve herhangi bir kronik tıbbi hastalık, psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmak işleme kriteri olarak aranmıştır. Bütün katılımcılar araştırma konusunda bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar ile araştırma yürütülmüştür. Araştırma 64 DEHB tanılı çocuk ve biyolojik anneleri ile 40 sağlıklı kontrol ve biyolojik annelerinin katılımı ile yürütülmüştür. Bu araştırma Namık Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### **3.1. Psikiyatrik Araştırma Yöntemi**

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniğinde değerlendirilen ve DSM-V tanı kriterlerine göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı ile izleme alınan, 6-16 yaş aralığında 64 çocuk ve ergen ile anneleri çalışmaya alınmıştır. Çocuk ve ergenlerde, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG – ŞY) yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak komorbiditeler belirlenmiştir. Ayrıca Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (4-18 yaş) (ÇDDÖ) ile sorunlu alanlara ilişkin ebeveyn puanlamaları elde edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu Namık

Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen kronik hastalığı olmayan 40 sağlıklı çocuk ve ergen ile annelerinden oluşturulmuştur. Annelerin psikiyatrik değerlendirmesi Psikiyatri polikliniğinde, çocukların psikiyatrik değerlendirmesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde yapılmıştır.

**3.1.1. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY):** Bu çizelge çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve ark. tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. ÇDŞG-ŞY için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır.

**3.1.2.Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (4-18 yaş) (ÇDDÖ):** Achenbach ve Edenbrock (1983) tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin 1991 formunun Türkçeye çevirisi Erol ve Kılıç tarafından yapılmış ve ülkemizdeki 1985 formuyla (Akçakın 1985) sürekliliğini sağlayabilmek amacıyla çeviriler gözden geçirilmiştir (Erol ve Şimşek, 1998). ÇDDÖ'den "İçe Yönelim Sorunları" ve "Dışa Yönelim Sorunları" olmak üzere iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe yönelim grubu "sosyal içe dönüklük", "somatik yakınmalar", "anksiyete/depresyon", dışa yönelim grubu ise "suça yönelik davranışlar" ve "saldırgan davranışlar" alt ölçeklerinin toplamından oluşmaktadır. Ayrıca her iki grubun dışında "sosyal sorunlar", "düşünce sorunları", "cinsel sorunlar" ve "dikkat sorunları" da ölçekte yer almaktadır.

### **3.2.Genetik araştırma yöntemi**

Çalışma yapıncaya kadar -20 °C'de bekleyen periferik kan örnekleri DNA izolasyon kiti kullanılarak ayrıştırılmıştır. Elde edilen DNA'lar genotip çalışmaları yapıncaya kadar -20 °C'de bekletilmiştir. Bu aşamanın tamamı Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

**3.2.1.Primer dizaynı:** Primer dizaynı için hedef polimorfizmler NCBI ve Ensemble gen bankaları kullanılarak nükleotid dizisi belirlenmiştir. İlgili genin DNA dizisine uygun primer ve prob tasarımı yapılmış ve tasarım için clustal Waling programı (<http://www.ch.embnet.org/software/ClustalW.html>), PerlPrimer ve primer 3 software kullanılmıştır. Manuel tasarımın çalışmaması halinde alternatif olarak TaqMan® SNP Genotyping Assay sistemi kullanılarak primer ve prob tasarımı ile çalışmaya devam edilmiştir.



**3.2.2.Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotipleme:**Dizayn edilen primerler ile önce validasyon yapılmış ve primerler için en uygun konsantrasyon belirlenmiştir (Tablo 1). Çoğaltma ve erime eğrisi analizi için farklı döngü protokolleri primerlerin erime sıcaklıklarına göre kurularak Real Time polimeraz zincir reaksiyonu cihazında (Anatolia, Montania® 483) çoğaltılmıştır. Elde edilen sonuçlar amfilifiye olan proba göre genotiplemeye gidilmiştir. Sadece doğal (wild) tip için tasarlanan prob sinyal vermişse homozigot normal, her iki prob birden sinyal vermişse heterozigot, sadece mutant olarak belirlenen prob sinyal vermişse homozigot mutant olarak kabul edilmiştir.

### **3.2.3.Genetik Analiz**

Sinyal eğrilerinin doğru değerlendirilmesi için Treshold değeri üzerinde kalan sinyaller değerlendirmeye alınmıştır. Polimorfizmlerin analizlerinde normal (wild) olarak belirlenen probun sadece sinyali alınması halinde homozigot normal, sadece mutant probun sinyali alınması halinde homozigot mutant ve her iki proba ait sinyal alınması halinde heterozigot değişim olarak kabul edilmiştir.

Allel ve genotipleri belirlendikten sonra Haplowiev ve SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) paket ve online programları kullanılarak önce Hardy-Weinberg eşitliliği kontrol edilmiştir. Paket programlar ile değerlendirme yapmakla beraber LOD ve bağlantı durumları ile ilgili grafik bilgisi de sunmaktadır.

### **3.3.İstatistiksel Prosedür**

Araştırmanın değerlendirilmesinde, SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin parametrik dağılıp dağılmadığı Shapkiro-Wilkins testi ile belirlenmiştir. Parametrik dağılım olan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında student t testi kullanılmış, parametrik olmayan veri olursa ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Araştırmanın genetik verilerinin değerlendirilmesi aşamasında DEHB tanılı çocuk-ergenler ve anneleri ile kontrol grubunun MTHFR gen düzeyleri ve ELİZA sonuçları karşılaştırılmıştır. Real Time PCR ile elde edilen sonuçlar relatif kantitasyon yapılabilmek için  $\Delta/\Delta$  Ct metodu kullanılarak analiz edilir. Hedef genin Ct değerleri  $\beta$ -aktin ile normalize edilerek (bu değer  $\Delta$ Ct olarak geçer) gruplar arasında oranlanır böylece  $\Delta/\Delta$  Ct'elden edilir.  $\Delta/\Delta$  Ct 2' den büyük ise o oranda hedef gende pozitif ekspresyon artışı, -2 den düşük ise hedef down regüle olarak yorumlanır. İstatistiksel anlamlılık için  $p<0.05$  değeri kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

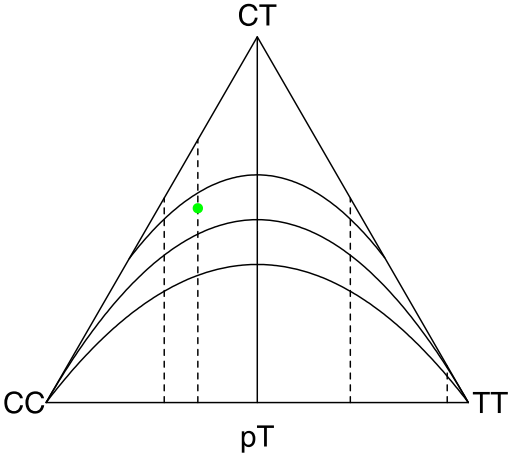
DEHB grubu 64 çocuk ve annelerinden oluşurken sağlıklı kontrol grubu ise 40 çocuk ve annelerinden oluşmuştur. DEHB grubunda çocukların yaş ortalaması  $8.70 \pm 2.77$  yıl, sağlıklı kontrol grubunda  $10.75 \pm 2.77$  yıl idi. DEHB grubunun yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü. DEHB grubu 50 erkek ( 78.1%) ve 14 kız (21.9%) katılımcıdan oluşurken, sağlıklı kontrol grubu 23 erkek ( 57.5%) ve 17 kız (42.5%) katılımcıdan oluştu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark bulundu ( $\chi^2=5.03$ ;  $p=0.02$ ). DEHB grubunda annelerin yaş ortalaması  $36.44 \pm 5.12$  yıl iken sağlıklı kontrol grubunda annelerin yaş ortalaması  $36.72 \pm 5.83$  yıl idi. Gruplar arasında annelerin yaş ortalamaları bakımından fark saptanmadı (  $t=-0.53$ ,  $p=0.59$ ). DEHB grubunda 17 çocuk dikkat eksikliği baskın görünüm (26.5%), 6 çocuk hiperaktivite-impulsivite baskın görünüm (9%) ve 41 çocuk bileşik görünüm (64.5%) klinik özelliklerine sahipti.

### 4.2. Hardy-Weinberg Eşitliği

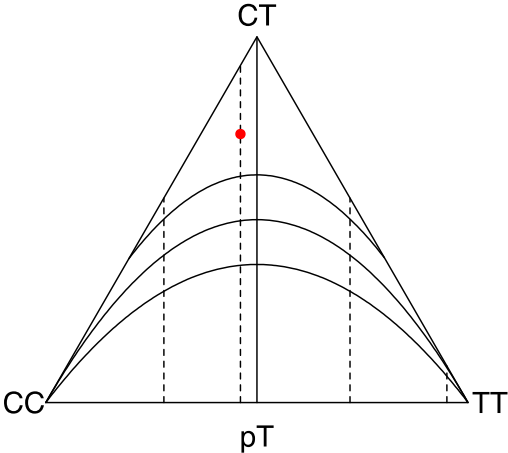
C677C\_ÇOCUK\_OLGU p alel genotip frekansı 0.640625, q alel genotip frekansı 0.359375 ve örneklem varyans alel frekansı 0.001522064 (sd=0.03901364). C677C\_ANNE\_OLGU p alel genotip frekansı 0.5390625, q alel genotip frekansı 0.4609375 ve örneklem varyans alel frekansı 0.001013756 (sd=0.03183953). A1298A\_ CHILD\_olgu p alel genotip frekansı 0.65625, q alel genotip frekansı 0.34375 ve örneklem varyans alel frekansı 0.001571655 (sd= 0.03964411). A1298A\_ ANNE\_OLGU p alel genotip frekansı 0.6015625, q alel genotip frekansı 0.3984375 ve örneklem alel varyans frekansı 0.00160.338849 (sd= 0.04011045) idi. Ki\_kare testi kullanıldı ve genotip frekansları C677C\_ANNE\_OLGU grubu dışındaki gruplarda Hardy-Weinberg dengesinde olduğu bulundu (Şekil 1, Tablo 1).

Şekil 1. DEHB grubunun Hardy-Weinberg dengesine göre analizi

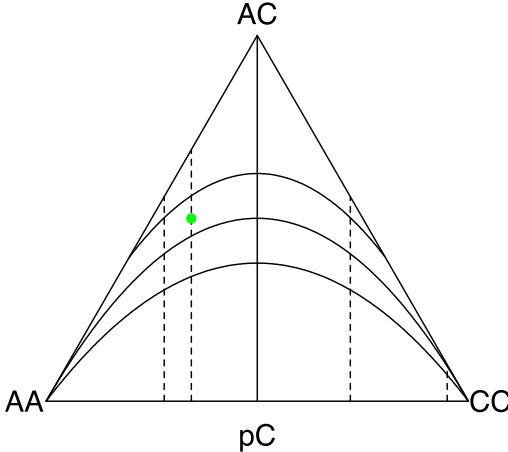
**C677C\_CHILD\_CASE**



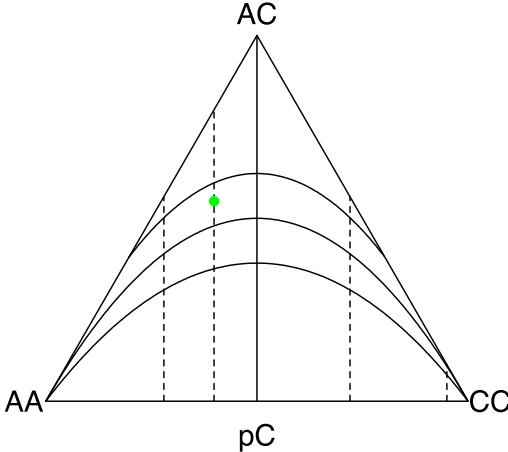
**C677C\_MOTHER\_CASE**



**A1298A\_CHILD\_CASE**



**A1298A\_MOTHER\_CASE**



**Tablo 1.** DEHB grubunun C667C ve A1298A gen alel varyanslarının Hardy-Weinberg dengesine göre analizi

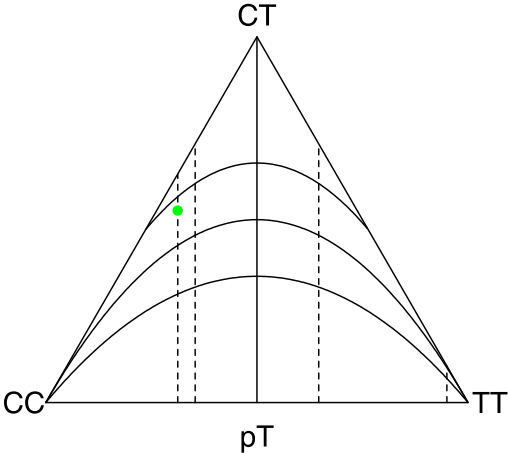
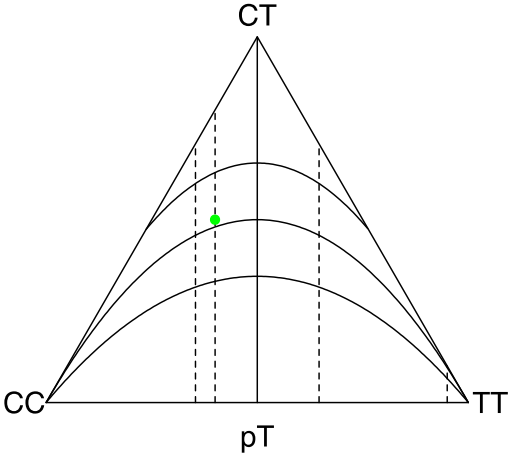
DEHB GRUBU	Genotip	Beklenen	Saptanan	Ki-kare	LR	p
<b>C677C_ÇOCUK</b>	Sık	14.4	24	1.513187	1.551953	p>0.05
	Homozigot					
	Heterozigot	19.2	34			
	Nadir	6.4	6			
	Homozigot					
<b>C677C_ANNE</b>	Sık	18.6	11	14.60888	15.33945	<b>p=0.002</b>
	Homozigot					
	Heterozigot	31.8	47			
	Nadir	13.6	6			
	Homozigot					
<b>A1298A_ÇOCUK</b>	Sık	27.56	26	0.7496111	0.7646147	p>0.05
	Homozigot					
	Heterozigot	28.88	32			
	Nadir	7.56	6			
	Homozigot					
<b>A1298A_ANNE</b>	Sık	23.16	21	1.269137	1.285532	p>0.05
	Homozigot					
	Heterozigot	30.68	35			
	Nadir	10.16	8			
	Homozigot					

C677C\_ÇOCUK\_KONTROL p alel genotip frekansı 0.6, q alel genotip frekansı 0.4 ve örneklem varyans alel frekansı 0.002875 (sd= 0.05361903). C677C\_ANNE\_KONTROL p alel genotip frekansı 0.6875, q alel genotip frekansı 0.3125 ve örneklem varyans alel frekansı 0.002089844 (sd=0.04571481). A1298A\_ÇOCUK\_KONTROL p alel genotip frekansı 0.675, q alel genotip frekansı 0.325 ve örneklem varyans alel frekansı 0.002046875 (sd=0.02997958). A1298A\_ANNE\_KONTROL p alel genotip frekansı 0.6375, q alel genotip frekansı 0.3625 ve örneklem varyans alel frekansı 0.002496094 (sd=0.04996092) idi. Ki-kare testi kullanıldı ve tüm kontrol grubu genotip frekanslarının Hardy-Weinberg (HW) dengesinde olduğu saptandı (Şekil 2, Tablo 2)

Şekil 2. Kontrol grubunun Hardy-Weinberg dengesine göre analizi

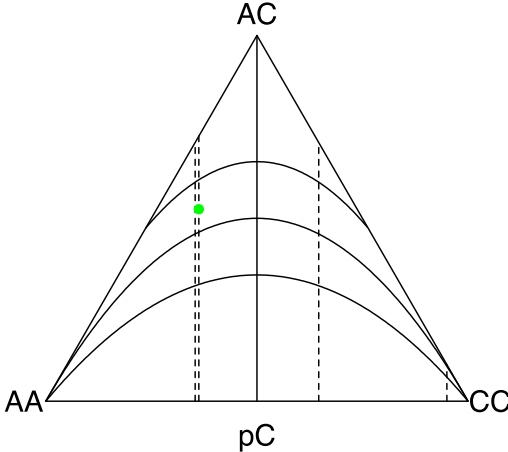
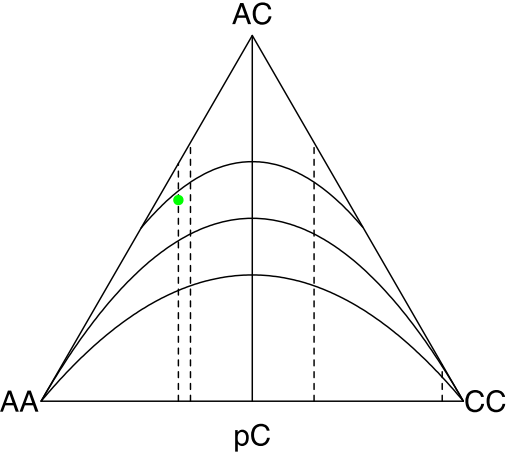
**C677C\_CHILD\_CONTROL**

**C677C\_MOTHER\_CONTROL**



**A1298A\_CHILD\_CONTROL**

**A1298A\_MOTHER\_CONTROL**



**Tablo 2.** DEHB grubunun C667C ve A1298A gen alel varyanslarının Hardy-Weinberg dengesine göre analizi

<b>KONTROL GRUBU</b>	<b>Genotip</b>	<b>Beklenen</b>	<b>Saptanan</b>	<b>Ki-kare</b>	<b>LR</b>	<b>p</b>
<b>C677C_ÇOCUK</b>	Sık					
	Homozigot	26.27	14	0.0694444	0.069632972	p>0.05
	Heterozigot	29.47	20			
	Nadir	8.27	6			
Homozigot						
<b>C677C_ANNE</b>	Sık			1.968132	2.123067	p>0.05
	Homozigot	18.91	17			
	Heterozigot	17.19	21			
	Nadir	3.91	2			
<b>A1298A_ÇOCUK</b>	Sık			2.571732	2.785428	p>0.05
	Homozigot	18.23	16			
	Heterozigot	17.55	22			
	Nadir	4.23	2			
<b>A1298A_ANNE</b>	Sık			0.7387811	0.7541543	p>0.05
	Homozygot	16.26	15			
	Heterozigot	18.49	21			
	Nadir	5.26	4			
	Homozigot					

## 5. TARTIŞMA

Folatın nöronal gelişim üzerine potansiyel etkileri bilinmektedir\_(Antony, 2007; Rice and Barone, 2000). İntrauterin dönemde şiddetli folat eksikliği yetersiz nöronal büyüme ve onarılmaya, progenitor hücre kaybına ve beyindeki tüm hücre tiplerinde kayıplara neden olabilir (Scholl and Johnson, 2000; Xiao, et al., 2005; Craciunescu, et al., 2004). Folat eksikliği farelerde azalmış beyin hacmi ve ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (Middaugh, et al., 1976). Ayrıca fetal dönemde folat eksikliğine maruz kalmanın yaşamın ileriki dönemlerinde ortaya çıkabilecek davranış problemleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Castellanos, et al., 2002).

Erken gebelik döneminde nutrisyonel eksiklikler uzun dönemde epigenetik değişiklikler ile ilişkili olabilir (Heijmans et al., 2008). Bu epigenetik varyasyonlar dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi semptomlarla nutrisyon eksikliği ilişkisini güçlendirebilir (Mill and Petronis, 2008). DEHB ve fetal nöronal gelişim arasındaki ilişki gelişimsel süreçte dopaminerjik sistemde oluşan değişiklikler ile ilgili gibi görünmektedir (Schlotz et al., 2008).

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisi üzerine araştırmalar genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşime odaklanmıştır. Aile, evlat edinme ve ikizler ile yapılan çalışmalar DEHB'nin kalıtsal olmayan yönüne ilişkin veri sağlar (Zayats et al., 2015). Down Sendromu (Kaur and Kaur, 2016), nöral tüp defekti (Yildiz, 2016; Ströhle and Bohn, 2015; Morales de Machín et al., 2015), Turner sendromu (İsmail et al., 2015), konjenital kalp hastalıkları (Wang et al., 2017), orofasial yarıklar (Bhaskar et al., 2011) ve diğer birçok konjenital malformasyonda maternal MTHFR gen polimorfizmi incelenmiştir. Ancak DEHB tanılı çocukların annelerinde MTHFR gen polimorfizmi inceleyen araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. DEHB tanılı çocuklarda MTHFR gen polimorfizmini inceleyen araştırmalar vardır. Gökçen ve ark. A1298C MTHFR polimorfizmi ile DEHB arasında olası bir ilişki saptadılar (Gokcen et al., 2011). Ergul ve ark. ise MTHFR C677T polimorfizmi veya MTHFR A1298C polimorfizmi ve DEHB arasında herhangi bir ilişki saptamadılar (Ergul et al., 2012). Bizim araştırmamızda DEHB tanılı çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında C677C ve A1298C MTHFR polimorfizmi bakımından herhangi bir fark bulunmadı. Ancak DEHB tanılı çocukların annelerinde Hardy-Weinberg eşitliği kullanılarak değerlendirildiğinde C677T genotipi beklenenden önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda DEHB tanılı çocukların annelerinde C677C MTHFR gen polimorfizmi değerlendirildiğinde CT allelinin TT ve CC allellerine göre önemli

derecede fazla olduğu tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunun annelerinde ise C677C MTHFR gen polimorfizmi bakımından beklenen değerlerden farklılık görölmedi. A1298C MTHFR gen polimorfizmi bakımından ise iki gruptaki annelerde de beklenen değerlerden farklılık görölmedi. DEHB tanılı ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklarda C677C ve A1298C MTHFR gen polimorfizmleri bakımından önemli bir fark yoktu.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak bu araştırma çocuklardaki MTHFR gen polimorfizminin DEHB etiyojijisinde rolü olmayabileceğini, maternal C677C MTHFR gen polimorfizminin ise DEHB etiyojijisinde önemli bir faktör olabileceğini göstermiştir. Bu yazıda intrauterin dönemde düşük folat düzeylerine maruz kalmanın yaşamın ileriki evrelerinde ortaya çıkabilecek DEHB kliniği ile ilişkili olabileceği, bunda folatın aktif formunun kullanımını sağlayan MTHFR enzimini kodlayan gendeki polimorfizmle ilişkisi tartışılmıştır. Araştırmamız maternal C677C MTHFR gen polimorfizminin DEHB etiyojijisi için risk faktörü olabileceğini gösteren ilk araştırmadır. Daha geniş örneklemlerde yapılacak araştırmalara ve risk gruplarının erken belirlenmesi, koruyucu yaklaşımları belirlemeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-IV-text revised (DSM-IV-TR), 4th edn. Washington.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders -5 (DSM-5), 5th ed. Washington DC.
- Antony, A.C., 2007. In Utero Physiology: Role Of Folic Acid In Nutrient Delivery And Fetal Development. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 85 (2), 598–603.
- Bhaskar, L., Murthy, J., Babu, G.V., 2011. Polymorphisms In Genes Involved In Folate Metabolism And Orofacial Clefts. *Archives Of Oral Biology*. 56, 723-737.
- Bhatia, P., Singh, N., 2015. Homocysteine Excess: Delineating The Possible Mechanism Of Neurotoxicity And Depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 29 (6), 522-8.
- Boris M, Goldblatt A, Galanko J, et al. Association of MTHFR Gene Variants with Autism. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2004; 9: 106-8.
- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., James, R.S., Ebens, C.L., Walter, J.M., Zijdenbos, A., Evans, A.C., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., 2002. Developmental Trajectories Of Brain Volume Abnormalities In Children And Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 288 (14), 1740-1748.
- Craciunescu, C.N., Brown, E.C., Mar, M., Craig, D.A., Nadeau, M.R., Zeisel, S.H., 2004. Folic Acid Deficiency During Late Gestation Decreases Progenitor Cell Proliferation And Increases Apoptosis In Fetal Mouse Brain. *The Journal Of Nutrition*. 134 (1), 162–166.
- Craciunescu, C.N., Brown, E.C., Mar, M.H., Albright, C.D., Nadeau, M.R., Zeisel, S.H., 2004. Folic Acid Deficiency During Late Gestation Decreases Progenitor Cell Proliferation And Increases Apoptosis In Fetal Mouse Brain. *Journal Of Nutrition*. 134, 162-166.
- Ergul, E., Sazci, A., Kara, I., 2012. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms In Turkish Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 16 (1), 67-69.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J., Holmgren, M., 2005. Molecular Genetics Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 57(11), 1313-23.

Frosst, P., Blom, H.J., Milos, R., 1995. A Candidate Genetic Risk Factor For Vascular Disease: A Common Mutation In Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Nat Genet.* 10, 111-3.

Gilbody, S., Lewis, S., Lightfoot, T., 2007. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms And Psychiatric Disorders: A Huge Review. *Am J Epidemiol.* 165, 1-13.

Gokcen, C., Kocak, N., Pekgor, A., 2011. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms In Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Int J Med Sci.* 8(7), 523–528.

Heijmans, B.T., Tobi, E.W., Stein, A.D., Putter, H., Blauw, G.J., Susser, E.S., Slagboom, P.E., Lumey, L.H., 2008. Persistent Epigenetic Differences Associated With Prenatal Exposure To Famine In Humans. *PNAS.* 105 (44), 17046-17049.

Ismail, M.F., Zarouk, W.A., Ruby, M.O., Mahmoud, W.M., Gad, R.S., 2015. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms In Egyptian Turner Syndrome Patients. *Acta Biochimica.* 62 (3), 529–532.

Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., 1997. Schedule For Affective Disorders And Schizophrenia For School-Age Children-Present And Lifetime Version (KSADS-PL): Initial Reliability And Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36, 980-8.

Kaur, A., Kaur, A., 2016. Maternal MTHFR Polymorphism (677 C-T) And Risk Of Down's Syndrome Child: Meta-Analysis. *J Genet.* 95(3), 505-13.

Keser, N., Pazarbaşı, A., Özpak, L., 2014. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi Ve Folat Metabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 23(2), 237-256.

Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., 2006. The Prevalence And Correlates Of Adult ADHD In The United States: Results From The National Comorbidity Survey Replication. *American Journal Of Psychiatry.* 163(4), 716-723.

Lee, S.S., Humphreys, K.L., Flory, K., Liu, R., Glass, K., 2011. Prospective Association Of Childhood Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) And Substance Use And Abuse/Dependence; A Meta-Analytic Review. *Clin Psychol Rev.* 31(3), 328-41.

Li, Z., Chang, S.H., Zhang, L.Y., Gao, L., Wang, J., 2014. Molecular Genetic Studies Of ADHD And Its Candidate Genes: A Review. *Psychiatry Res.* 219(1), 10-24.

Lucock, M., 2000. Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, And Role In Disease Processes. *Mol Genet Metab.* 71, 121–38.

Middaugh, L.D., Grover, T.A., Blackwell, L.A., Zemp, J.W., 1976. Neurochemical And Behavioral Effects Of Diet Related Perinatal Folic Acid Restriction. *Pharmacology Biochemistry And Behavior*. 5 (2), 129-134.

Mill, J., Petronis, A., 2008. Pre- And Peri-Natal Environmental Risks For Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): The Potential Role Of Epigenetic Processes In Mediating Susceptibility. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry*. 49 (10), 1020–1030.

Morales De Machín, A., Méndez, K., Solís, E., Borjas De Borjas, L., Bracho, A., Hernández, M.L., Negrón, A., Delgado, W., Sánchez, Y., 2015. C677T Polymorphism Of The Methylentetrahydrofolate Reductase Gene In Mothers Of Children Affected With Neural Tube Defects. *Investigacion Clinica*. 56(3), 284-295.

Pliszka, S.R., 2015. Conceptual Issues In Understanding Comorbidity In ADHD. In: Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, Eds. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder In Adults And Children*. UK: Cambridge University Press. 1st Ed., 63-72.

Rice, D., Baron, S., 2000. Critical Periods Of Vulnerability For The Developing Nervous System: Evidence From Humans And Animal Models. *Environ Health Perspect*. 108 (3), 511–533.

Rozen, R., 1996. Molecular Genetics Of Methylentetrahydrofolate Reductase Deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 19, 589-94.

Schlotz, W., Jones, A., Godfrey, K.M., Phillips, D.I., 2008. Effortful Control Mediates Associations Of Fetal Growth With Hyperactivity And Behavioural Problems In 7- To 9-Year-Old Children. *J Child Psychol Psychiatry*. 49 (11), 1228-36.

Schlotz, W., Jones, A., Phillips, D.I., Gale, C.R., Robinson, S.M., Godfrey, K.M., 2010. Lower Maternal Folate Status In Early Pregnancy Is Associated With Childhood Hyperactivity And Peer Problems In Offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 51 (5), 594-602.

Schlotz, W., Jones, A., Phillips, D.W., Gale, C.R., Robinson, S.M., Godfrey, K.M., 2010. Lower Maternal Folate Status In Early Pregnancies Associated With Childhood Hyperactivity And Peer Problems In Offspring. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry*. 51 (5), 594–602.

Scholl, O.T., Johnson, W.G., 2000. Folic Acid: Influence On The Outcome Of Pregnancy. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 71 (5), 1295–1303.

Sharp, S.I., Mcquillin, A., Gurling, H.M., 2009. Genetics Of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD). *Neuropharmacology*. 57 (7-8), 590-600.

Steenweg-De Graaff, J., Roza, S.J., Walstra, A.N., El Marroun, H., Steegers, E.A., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Verhulst, F.C., Tiemeier, H., White, T., 2015. Associations Of Maternal Folic Acid Supplementation And Folate Concentrations During Pregnancy With Foetal And Child Head Growth: The Generation R Study. *Eur J Nutr.* 26.

Ströhle, A., Bohn, T., 2015. Folate And Prevention Of Neural Tube Defects: New Insights From A Bayesian Model. *International Journal For Vitamin And Nutrition Research.* 85, 109-111.

Wang, Y., Xie, J., Tang, W., Dong, X., Wang, Y., Fan, S., Lin, L., Huang, Z., 2017. Association Of Methylenetetrahydrofolate Reductase Rs1801133 C>T Polymorphism And Congenital Heart Disease: A Meta-Analysis Of 12,523 Subjects. *Int J Clin Exp Med.* 10 (12), 15809-15824.

Wullner, U., Kolsch, H., Linnebank, M., 2005. Methylenetetrahydrofolate Reductase In Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 58: 972–3.

Xiao, S., Hansen, D.K., Horsley, E.T.M., Tang, Y.S., Khan, R.A., Stabler, S.P., Jayaram, H.N., Antony, A.C., 2005. Maternal Folate Deficiency Results In Selective Upregulation Of Folate Receptors And Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein-E1 Associated With Multiple Subtle Aberrations In Fetal Tissues. *Birth Defects Research.* 73, 6–28.

Xitao, S., Hansen, D.K., Horsley, E.T., Tang, Y.S., Khan, R.A., Stabler, S.P., Jayaram, H.N., Antony, A.C., Maternal Folate Deficiency Results In Selective Upregulation Of Folate Receptors And Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein-E1 Associated With Multiple Subtle Aberrations In Fetal Tissues. *Birth Defects Research. Part A, Clinical And Molecular Teratology.* 73, 6-28.

Yildiz, S.H., Erdogan, O.M., Solak, M., Eser, O., Terzi, E.S.A., Eser, B., Kocabaş, V., Aslan, A., 2016. Lack Of Association Between The Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene A1298C Polymorphism And Neural Tube Defects In A Turkish Study Group. *Genetics And Molecular Research.* 15 (2).

Zayats, T., Johansson, J., Haavik, J., 2015. Expanding The Toolbox Of ADHD Genetics. How Can We Make Sense Of Parent Of Origin Effects In ADHD And Related Behavioral Phenotypes?. *Behav Brain Funct.* 11 (33), 2-8.