

**Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Oksitosin Reseptör Geni Polimorfizmleri**

**Program Kodu: 1002**

**Proje No: 113S461**

Proje Yürütücüsü:

**Dr. Ayşe Burcu Ayaz**

Araştırmacılar:

Dr. Mutlu Karkucak

Dr. Muhammed Ayaz

ARALIK 2014

İSTANBUL

## 1.ÖNSÖZ

DEHB tanısı konulan çocuklarda OXTR genindeki TNP' lerde (Tekli Nükleotid Polimorfizmi) (rs53576, rs13316193 ve rs 2268493) sağlıklı kontrollere kıyasla varyasyonlar bulunmaktadır ve bu varyasyonların sosyal cevaplılık becerileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şu ana kadar DEHB'de kullanılan tedavi seçenekleri dikkat sorunları ve hiperaktivite/impulsivite belirti kümeleri üzerine yoğunlaşmıştır. Sosyal beceriler üzerinde grup eğitimleri, psikoterapi ve kişiler arası ilişki terapileri gibi dinamik eğitim yaklaşımları üzerinde durulmasına rağmen bu alana özgü kullanılan ilaç tedavi seçeneği bulunmamaktadır. İntranasal oksitosin sprelerinin otistik çocuklarda ve hayvan deneylerinde sosyal becerileri artırdığı bildirilmektedir. DEHB tanısı konulan çocuklarda OXTR genindeki varyasyon oranlarının sağlıklı kontrollere kıyaslanması DEHB'de sosyal becerilerdeki yetersizliklerin genetik etiolojisinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. DEHB'de sosyal becerilerdeki yetersizliklerin etiolojisinin tanımlanmasından yola çıkarak tanı gruplarının yeniden değerlendirilmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması mümkün olabilir. Bu nedenle çalışmamızda DEHB tanısı konulan çocuklarda OXTR genindeki TNP (rs53576, rs13316193 ve rs 2268493) varyasyonları sağlıklı kontroller ile kıyaslandı ve bu varyasyonların sosyal cevaplılık becerileri ile ilişkisi incelendi. Çalışmamızın sonuçlarının gelecekte DEHB'de sosyal becerilerin iyileştirilmesi amacıyla uygulanabilecek ilaç tedavi seçeneklerine ışık tutabileceği düşünülmektedir. Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Hızlı Destek Programı tarafından desteklenmektedir.

## 2. İÇİNDEKİLER

- i. Önsöz
- ii. İçindekiler
- iii. Tablo ve Şekil Listeleri
- iv. Tablo ve Şekil Listeleri
- v. Tablo ve Şekil Listeleri
- vi. Özet
- vii. Abstract

1. Ana Metin- Giriş
2. Ana Metin- Yöntem
5. Ana Metin- Sonuçlar
6. Ana Metin- Tartışma
9. Ana Metin- Kaynakça

### 3. TABLO VE ŞEKİL LİSTELERİ

**Tablo-1:** alışmada belirtilen OXTR geni polimorfizmlerinin tanımlaması

<b>Belirteç</b>	<b>OXTR genindeki lokasyonu</b>	<b>Alleller</b>
rs2268493	intron 3	T/C
rs53576	intron 3	G/A
rs13316193	intron 3	T/C

**Tablo 2:** Sosyodemografik özellikler açısından Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve kontrol grubunun kıyaslanması

	DEHB grubu (n=99)	Kontrol grubu (n=99)	p-değeri
<b>Erkek Cinsiyet</b>	65 (65.7%)	65 (65.7%)	1.000
<b>Annenin Eğitim Düzeyi</b>			
Okuma-yazma	1 (1%)	0 (0%)	$P_{Okuma-yazma} = 1.00$
İlkokul	51 (51.5%)	25 (25.3%)	$P_{İlkokul} < 0.001$
Ortaokul	9 (9.1%)	11 (11.1%)	$P_{Ortaokul} = 0.814$
Lise	26 (26.3%)	40 (40.4%)	$p_{lise} = 0.035$
Üniversite	12 (12.1%)	23 (23.2%)	$P_{üniversite} = 0.026$
<b>Babanın Eğitim Düzeyi</b>	30 (63.8%)	87 (45.8%)	
Okuma-yazma	0 (0%)	0 (0%)	$P_{Okuma-yazma} = NA$
İlkokul	33 (33.3%)	10 (10.1%)	$P_{İlkokul} < 0.001$
Ortaokul	12 (12.1%)	7 (7.1%)	$P_{Ortaokul} = 0.334$
Lise	38 (38.4%)	40 (40.4%)	$P_{lise} = 0.771$
Üniversite	16 (16.2%)	42 (42.4%)	$P_{Üniversite} = 0.001$
<b>Anne Baba birlikteliği</b>	93(93.9%)	87 (87.9%)	0.216
<b>Psikiyatrik Soygeçmiş</b>	38 (38.4%)	21 (21.2%)	<b>0.013</b>
<b>Gelir Düzeyi</b>			
500-1000 TL	11 (11.1%)	5 (5.1%)	
1000-1500 TL	21 (21.2%)	13 (13.1%)	
1500-2000 TL	19 (19.2%)	15 (15.2%)	0.059
>2000 TL	48 (48.5%)	66 (66.7%)	
<b>WISC-R Sözcük Dağarcığı Alt testi</b>	9 (1-19)	10 (4-17)	<b>0.003</b>
<b>T-DSM-IV-S dikkat puanı</b>	17 (4-27)	2 (0-16)	<b>&lt;0.001</b>
<b>T-DSM-IV-S</b>	15 (1-27)	2 (0-14)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hiperaktivite/dürtüsellik puanı</b>			

\*anlamli değerler kalın yazı ile yazılmıştır.

**Tablo-3:** DEHB ve kontrol grubunda OXTR genotip dağılımı

	DEHB grubu n=99	Kontrol grubu n=99	p-değeri
<b>rs2268493 gen polimorfizmi</b>			
T/ T genotipi	51(51.50)	65(65.70)	0.078
T/ C genotipi	40(40.40)	31(31.30)	
C/ C genotipi	8(8.10)	3(3)	
T Aleli	142(71.72%)	161(81.31%)	
C Aleli	56(28.28%)	37(18.69%)	<b>0.024</b>

<b>rs53576 gen polimorfizmi</b>			
G/ G genotipi	46(46.50)	40(40.40)	0.330
G/ A genotipi	46(46.50)	46(46.50)	
A/ A genotipi	7(7.10)	13(13.10)	
G Aleli	138(69.70%)	126(63.64%)	0.201
A Aleli	60(30.30%)	72(36.36%)	
<b>rs13316193 gen polimorfizmi</b>			
T/ T genotipi	42(42.40)	53(53.30)	0.149
T/ C genotipi	46(46.50)	41(41.40)	
C/ C genotipi	11(11.10)	5(5.10)	
T Aleli	130(65.66%)	147(74.24%)	0.062
C Aleli	68(34.34%)	51(25.76%)	

## 4. ÖZET

### Amaç

DEHB tanısı konulan çocukların bir kısmında Otistik Spektrum Bozuklukları (OSB)'ndakine benzer biçimde sosyal işlevsellikte yetersizlik olduğu saptanmıştır. OSB'de etiyoloji ve tedavi ile ilgili çalışmalarda oksitosin sisteminin sosyal işlevsellik üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, DEHB ve kontrol grubu 3 oksitosin reseptör (OXTR) gen polimorfizmi ( rs53576, rs13316193 ve rs 2268493) açısından kıyaslanması ve bu polimorfizmlerin sosyal işlevlerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

### Yöntem

Çalışmamıza bir ilköğretim okulunda okuyan ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 198 çocuk (99 DEHB-99 kontrol) katıldı. Çocuklara klinik tanıları belirlemek amacıyla Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (KD\_SADS) ve sosyal işlevselliği değerlendirmek amacıyla Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) uygulandı. DNA örnekleri yanak iç mukozasından sürüntü yoluyla elde edildi.

### Sonuç

DEHB ve kontrol grubu arasında rs2268493, rs53576 ve rs13316193 genotip dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.078$ ,  $p=0.330$  ve  $p=0.149$ ). OXTR TNP rs2268493 T alel sıklığının kontrol grubunda DEHB grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.024$ ). DEHB grubunun kontrol grubuna oranla SCÖ ölçek puanlarında daha yüksek puan aldığı belirlendi (SCÖ toplam;  $Z= -21.135$ ,  $p<0.001$ ). DEHB grubunda T/T genotipine sahip olan çocuklar ile C aleline sahip olan çocuklar arasında SCÖ ölçek puanları açısından anlamlı bir fark bulunmadı (SCÖ toplam;  $Z= -0.543$ ,  $p= 0.587$ ).

### Tartışma

Çalışmamızda OSB'nin etiyolojisinde etkili olduğu öne sürülen OXTR gen rs2268493'deki alel dağılımlarının DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermesi, DEHB'de altta yatan biyolojik altyapının anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

## 5. ABSTRACT

### **Objective**

A deficiency in social functioning in selected children diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) was found to be similar to that in children with Autism Spectrum Disorders (ASDs). In studies of the aetiology and treatment of ASDs, it is reported that the oxytocin system has an impact on social functioning. In this study, ADHD and control groups were compared according to the polymorphism of three oxytocin receptor (OXTR) genes (rs53576, rs13316193, and rs2268493) and the relationship between the polymorphisms and social functions were examined.

### **Method**

A total of 198 children who were studying in the same primary and secondary school were matched in terms of age and gender (99 ADHD-99 control) and included in this study. In order to determine the clinical diagnosis of the children, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version was administered. The Social Reciprocity Scale (SRS) was applied to evaluate social functioning. Total genomic DNA was isolated from buccal mucosa samples.

### **Results**

No significant differences were determined between the ADHD and control groups in terms of rs2268493, rs13316193, and rs53576 genotype distribution ( $p=0.078$ ,  $p=0.330$ , and  $p=0.149$ , respectively). However, it was determined that OXTR Single Nucleotide Polymorphisms TNP rs2268493 T allele frequency in the control group was significantly higher than in the ADHD group ( $p= 0.024$ ). Compared to the control group, the ADHD group had a higher score on the SRS scale scores (SRS total;  $Z =-21,135$ ,  $p <0.001$ ). No significant difference existed in SRS scale scores between children with the T/T genotype and the C allele in the ADHD group (SRS total;  $Z =-,543$ ,  $p = 0.587$ ).

### **Conclusions**

The results of this study are important in understanding the underlying biological infrastructure in ADHD and for the development of new treatment modalities.



## 6. ANA METİN

### 6.1 Giriş

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) okul çağı çocuklarında en sık görülen nörodavranışsal bozukluklardan biridir (Polanczyk ve Rohde, 2007). DEHB tanısı konulan çocukların bir kısmında Otistik Spektrum Bozuklukları (OSB)'ndakine benzer biçimde sosyal işlevsellikte yetersizlik olduğu bildirilmektedir (Santosh ve Mijovic, 2004; Hattori vd. 2006; Pelham ve Bender 1982; Ayaz vd., 2013). İkizlerde yapılan bir çalışmada, OSB ve DEHB ortak mizaç özelliklerinin %72-96 oranında genetik etmenlerle açıklanabileceği belirlenmiştir (Roland vd., 2008).

Oksitosin (OXT) sisteminin davranışları yönlendiren düzenleyici modellerin birçoğunda etkili olduğu tanımlanmıştır. Intranasal OXT uygulamasının insanlarda duygu tanıma ve sosyal hafıza gibi sosyal-bilişsel özellikleri iyileştirdiği ve bir dizi ruhsal bozukluğun tedavisi için terapötik potansiyele sahip olduğu öne sürülmektedir (Gordon vd., 2011; Guestella vd., 2010). Sosyal kognisyonla ilişkili olması nedeniyle OXT sisteminin OSB'de hem etiyoloji hem de tedavi üzerine etkisi sıklıkla araştırma konusu olmaktadır (Modi ve Young, 2012). OXT salınımını düzenleyen CD38 enzimi eksikliği, OXT ve OXTR peptidlerinin eksikliği gibi OXT haberleşme sistemi ile ilişkili sorunlar nedeniyle sosyal kognisyonların etkilendiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Higashida vd., 2012). İnsanlarda yapılan çalışmalarda amigdala bölgesinde OXTR ve OXT bağlanmasının hatırı sayılır düzeyde olduğu (Huber vd., 2005), OXT'nin amigdala aktivitesini azalttığı, sosyal anksiyeteyi engellediği ve sosyal kognisyon üzerine nöral mekanizmalar yoluyla etki gösterdiği (Domes vd., 2007) saptanmıştır. OSB'da yapılan bazı çalışmalarda OXTR geni polimorfizmlerinin OXTR peptidinin salınımına etki ederek OXT sisteminde bozulmalara ve sosyal kognisyonda yetersizliğe neden olabileceği (Gordon vd., 2011) ve OSB için potansiyel risk oluşturabileceği (Wu vd., 2005; Liu vd., 2010) öne sürülmektedir.

Tek bir tür oksitonin reseptörü (OXTR) belirlenmiştir ve bu reseptör geni 3. Kromozomun kısa kolu (3p25-3p26.2) üzerinde bulunmaktadır (Inoue vd., 1994). OXTR geni yaklaşık olarak 19 kilobayt büyüklüğündedir ve 4 ekzon ve 3 intron içermektedir. rs2268493, rs53576, and rs13316193' in yer aldığı intron 3, 19 kilobaytın 14 kilobaytını içerir (Lerer vd., 2007).

OXTR geni içerisinde yer alan rs 53576 polimorfizmdaki adenin (A) ve guanin (G) allelerine göre mizaç özelliklerinin değişebildiği bildirilmektedir. rs 53576'da A/G ve A/A genotipleri gibi A alleli taşıyıcılarının G alelinin her ikisine birden sahip bireylere kıyasla strese hassasiyetlerinin yüksek olduğu, ve sosyal becerilerinin düşük olduğu gösterilmiştir (Costa vd., 2009). Benzer çalışmalarda, otizm ve DEHB gibi sosyal kognisyonda yetersizliğin görüldüğü bozukluklarda OXTR gen polimorfizmlerinin etkisi olabileceği (Park vd., 2010; Tost

vd., 2010; Lauritsen vd., 2005; McCauley vd., 2005), ve etnik farklılıkların görülebileceği belirtilmektedir (Saphire-Bernstein vd., 2011).

Wu ve arkadaşları (Wu vd. 2005) otizm tanısı konulan Çin örneklem grubunda 4 TNP incelemiş ve intron 3'deki rs2254298 ve rs53576 TNP'leri ile otizm arasında ilişki saptamışlardır. Daha sonraki bir çalışmada Jacob ve arkadaşları (Jacob vd., 2007) beyaz ırkta Wu ve arkadaşlarının (Wu vd., 2005) [\(Wu, Jia et al. 2005\)](#) bildirdiği alelin karşıt alelindeki rs2254298 TNP ile otizm arasında ilişki belirlemişlerdir. Yakın zamanlı bir vaka kontrol çalışmasında, Liu ve arkadaşları (Liu vd., 2010) Japon örnekleminde rs2254298 ve rs2268491'in OSB ile ilişkisine dair kanıt bulmuşlardır ve bu bulgular Wu ve arkadaşlarının (Wu vd., 2005) Çin örnekleminde rs 2254298' da saptadıkları A allel varyasyonu ile benzer bulgulardır. Lerer ve arkadaşları (Lere vd., 2007) İsraili otistik bireylerde 18 TNP bölgesi incelemiş ve otizm ile ilişkili birçok TNP'nin çoğunlukla intron 3'te toplandığı saptanmıştır. Bu çalışmada, Jacop ve arkadaşlarının (Jacop vd., 2007) [\(Jacob, Brune et al. 2007\)](#) çalışmasında da saptandığı üzere, rs2254398'in A alelini içeren bir haplotipin otizme karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (Lerer vd., 2007).

İletişim ve sosyal etkileşim alanlarında OSB'ye benzer biçimde yetersizliklerin görüldüğü DEHB'de, OXT sistemi ile potansiyel bağlantıyı inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (Park vd., 2010). Bu nedenle çalışmamızda, DEHB ve kontrol örneklemlerinde daha önce otizme yatkınlık sağladığı düşünülen 3 OXTR gen polimorfizmi ( rs53576, rs13316193 ve rs 2268493) ve bu polimorfizmlerin sosyal işlevlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 6.2 Yöntem

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmanın etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Etik Kurulu (030.01.04/21) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından verildi. Çalışmanın okullarda yürütülmesi amacıyla Sakarya İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden izin alındı.

### 6.2.1 Katılımcılar

Çalışmamız Sakarya ilindeki bir ilkokul ve bir ortaokulda yürütüldü. Grupları belirlemek amacıyla bu okullarda okuyan 1942 çocuğun ebeveynlerine Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDÖ) ve çalışmayla ilgili bilgi formu gönderildi. Formları uygun şekilde doldurulan 1603 çocuktan ÇDÖ dikkat puanı kesme noktasının üzerinde (T puanı>50) olan 145 çocuk DEHB grubu olarak belirlendi. Çocukların ebeveynlerine telefonla ulaşılarak DEHB için tedavi alıp almadıkları sorgulandı. Daha önce DEHB için tedavi başlanan 39 çocuk çalışmadan çıkarıldı. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-T) ile DEHB tanısı

dışlanan 5 çocuk ve OSB tanısı konulan 1 çocuk çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubunda DEHB tanısı konulan 1 çocuk DEHB grubuna geçirildi ve bu çocuk için kontrol grubu belirleme akışına göre yeniden bir kontrol grubu çocuk belirlendi. ÇDÖ dikkat puanı kesme noktasının altında (T puanı<50 points) olan çocuklar kontrol grubu olarak belirlendi. DEHB grubundaki çocuklarla aynı sınıfta okuyan çocuklar cinsiyet açısından eşleştirildikten sonra takvim yaşı DEHB grubuna en yakın olan çocuklar çalışmaya davet edildi. DEHB grubunda DNA analizinden uygun sonuç alınamayan 2 çocuğun ve bu çocukların kontrollerinin verisi istatistiğe alınmadı. Yapılan değerlendirme sonucunda DEHB tanısı alan 99 çocuk çalışma grubunu, bu çocuklarla aynı sınıfta okuyan ve aynı cinsiyette olan DEHB tanısı almayan 99 çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

## **6.2.2 Gereçler**

### **6.2.2.1 Sosyodemografik Bilgi Formu**

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir.

### **6.2.2.2 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-T)**

Yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T, Kauffman ve arkadaşları (Kaufman vd., 1997) tarafından geliştirilmiştir ve Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları (Gökler vd., 2004) ([Gökler, Ünal et al. 2004](#)) tarafından yapılmıştır. ÇDŞG-ŞY-T çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan psikopatolojileri saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur ve DSM-IV tanı ölçütleri göz önüne alınarak uygulanmıştır.

### **6.2.2.3 Turgay DSM-IV'e dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları Tarama ve Değerlendirme Ölçeği-Ebeveyn Formu (T-DSM-IV-S)**

T-DSM-IV-S Turgay tarafından (Turgay, 1994) ([Turgay 1994](#)) DSM-IV tanı kriterlerine dayalı geliştirilen ve dikkat eksikliği için 9 madde, hiperaktivite için 9 madde, dürtüsellik için 3 madde, karşı olma karşıt gelme bozukluğu için 8 madde ve davranım bozukluğu için 15 madde içeren bir ölçektir. Her bir belirti 4 puanlı Likert tipi ölçek ile puanlanır.

### **6.2.2.4 Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)**

2000'de Constantino tarafından geliştirilen SCÖ'nün geçerlilik ve güvenilirliğinin yüksek olduğu, Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş Şekli yapılarak konulan otizm tanısı ile anlamlı ilişki gösterdiği ve otizm benzeri belirti kümesini değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğini belirtmiştir (Constantino vd., 2000; Constantino vd., 2003).

Ölçekte gözlenebilir karşılıklı sosyal davranışlar ile ilgili 39, dilin sosyal kullanımı ile ilgili 6 ve otistik davranışlar ile ilgili 20 olmak üzere toplam 65 madde mevcuttur. Ölçekten elde edilen puan arttıkça sosyal bozulmanın ciddiyeti de artmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yayınlanmamış olmakla birlikte, daha önce okul çağı çocuklarında yapılan büyük örneklemlerle bir çalışmada Ünal ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada SCÖ'nün iç tutarlılığı (Cronbach's alfa) 0,86 olarak hesaplanmıştır ve yapılan faktör analizi sonucunda testin bütün olarak (tek faktörde) değerlendirmelere alınmasına karar verilmiştir. SCÖ Türkçe şeklinin 6 ay arayla elde edilen verilere dayalı test-tekrar test güvenilirliği yüksek bulunmuştur (Pearson's  $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ) (Ünal vd., 2009). SCÖ, çalışmamıza katılan çocuklarda sosyal işlevselliğin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

#### **6.2.2.5 Wechsler çocuklar için zeka ölçeği-gözden geçirilmiş formu**

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) Wechsler (Wechsler, 1949) tarafından 6–16 yaş grubu, konuşma ve dil becerileri yeterli düzeyde olan çocukların zihinsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve yeniden düzenlenerek WISC-R adını almıştır. Ülkemizde, Savaşır ve Şahin (Savaşır ve Şahin, 1995) tarafından standardizasyon çalışmaları yapılan WISC-R ölçeği Türk kültürüne uyarlanmıştır. Bu çalışmada, DEHB ve kontrol grubuna uzman psikolog tarafından uygulanan WISC-R'in vocabulary subtest score değerlendirmeye alınmıştır. WISC-R'in diğer alt testleriyle karşılaştırıldığında WISC-R testinin en güvenilir alt testidir ve vocabulary alt testinin organik bozukluklardan ve yaştan daha az etkilendiği görülmüştür (Allison vd., 1968).

#### **6.2.3 OXTR Tekli Nükleotid Polimorfizmlerinin Genotiplenmesi**

Çalışmaya katılan çocukların ağız içi sürüntüsünden DNA izolasyon kiti ile (BuccalAmp™ DNA Extraction Kit, Epicentre, Madison, WI USA) klinisyen tarafından alındı ve DNA hızlı bir şekilde şekilde ekstrakte edildi. Ekstrakte edilen DNA'lar, PCR çalışmaya başlanıncaya kadar kadar  $-20^{\circ}$  C'de saklandı. Alınan materyal Tıbbi Genetik uzmanı tarafından çalışıldı. DNA'larda OXTR genindeki (rs53576, rs13316193 ve rs 2268493) polimorfizmleri belirlemek için bu çalışmada bir çeşit Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) yöntemi olan K Biosciences firmasına ait KASPAR teknolojisi kullanıldı. KASPAR (Kompetative Allel Spesifik PCR) genotiplenme sistemi homojen, floresan, end-point genotiplenme teknolojisidir. Bu genotiplendirme de (Kbiosciences firmasının valide ettiği, TNP lere özgü primer mixler (KASP Primer mix) master mix (KASP Master mix) kullanıldı.

#### **6.2.4 Uygulama**

Ebeveynlerden ve çocuklardan yazılı onam alındı. Sosyodemografik bilgi formu ebeveynlerden bilgi alınarak çalışmacılar tarafından dolduruldu. Çalışmaya katılan tüm çocuk

ve ebeveynlere 4 uzman çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından tanısal değerlendirme amacıyla ÇDŞG-ŞY-T uygulandı. ÇDŞG-ŞY-T uygulandıktan sonra değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından ağız sürüntüsü alındı. Çocukların ebeveynlerinden, T-DSM-IV-S ve SCÖ doldurmaları istendi. ÇDŞG-ŞY-T uygulandıktan sonra farklı bir günde uzman bir psikolog tarafından çocuklara WISC-R sözcük dağarcığı alt testi uygulandı.

### 6.2.5 İstatistiksel Analizler

Veriler, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences-SPSS for Windows, 2.0) kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar, Yates doğrulaması, Pearson Ki-kare testi ( $\chi^2$ ), Fisher exact testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Mann Whitney testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### 6.3 Sonuçlar

DEHB ve kontrol grubu sosyodemografik özellikler ve 3 OXTR geni TNP'leri açısından kıyaslandı ve bu TNP'lerin sosyal kognisyonla ilişkisi incelendi. DEHB grubunun yaş ortaması 9.17(6.50-14.58) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 9.41(6.91-14.00) olarak saptandı ( $p=0.424$ ). İki grup arasında anne baba birlikteliği ve gelir düzeyi açısından fark bulunmadı (Tablo 2).

DEHB ve kontrol grubu OXTR gen polimorfizmleri açısından kıyaslandı. İki grup rs2268493, rs53576 ve rs13316193 genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.078$ ,  $p=0.330$ , and  $p=0.149$ ). İki grup alel dağılımı açısından karşılaştırıldığında ise rs53576 ve rs13316193 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, rs2268493 T alel sıklığının kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.024$ ) (Tablo 3). rs2268493 T/T genotipine sahip olma oranının kontrol grubunda (DEHB=44.0%; Kontrol= 56.0%), C alelini içeren bir genotipe (T/C ve C/C) sahip olma oranının DEHB grubunda (DEHB=58.5%; Kontrol= 41.5%) daha yüksek olduğu belirlendi ( $X^2=4.080$ ,  $p=0.043$ ).

DEHB grubu ve kontrol grubu SCÖ toplam puanı ve SCÖ alt ölçek puanları açısından kıyaslandığında, DEHB grubunun kontrol grubuna oranla tüm ölçeklerde anlamlı düzeyde yüksek puan aldığı belirlendi (SCÖ toplam;  $Z= -21.135$ ,  $p<0.001$ , SCÖ iletişim;  $Z= -14.722$ ,  $p<0.001$ , SCÖ otizm;  $Z= -19.841$ ,  $p<0.001$ , SCÖ stereotipik davranış;  $Z= -20.293$ ,  $p<0.001$ , SCÖ sosyal;  $Z= -19.608$ ,  $p<0.001$ )

DEHB grubunda T/T genotipine sahip olan çocuklar ile C aleline sahip olan çocuklar SCÖ toplam puanı, SCÖ alt ölçek puanları, ve WISC-R sözcük dağarcığı puanı açısından kıyaslandı, ve iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı (SCÖ toplam;  $Z= -0.543$ ,  $p= 0.587$ , SCÖ iletişim;  $Z= -0.904$ ,  $p= 0.366$ , SCÖ otizm;  $Z= -0.355$ ,  $p= 0.722$ , SCÖ stereotipik davranış;  $Z= -0.324$ ,  $p= 0.746$ , SCÖ sosyal;  $Z= -0.848$ ,  $p= 0.397$ , and WISC-R

sözcük dağarcığı puanı;  $Z = -1,041$ ,  $p = 0.298$ ).

#### 6.4 Tartışma

DEHB'de sosyal yetersizliğin bir kısmının eşlik eden davranım bozukluğunun ve çevresel stresörlerin etkisiyle ilişki sorunlarına bağlı olabileceği, bir kısmının ise dil ve konuşma alanında zorluklar, tekrarlayıcı davranışlar ve DEHB belirtilerinin eşlik ettiği sosyal iletişim zorluklarından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Santosh ve Mijovic, 2004). DEHB'de görülen sosyal iletişim zorluklarının yapısı ve genetik geçişi itibariyle OSB'dekine benzer özellikler göstermesi (Santosh ve Mijovic, 2004; Bishop ve Baird, 2001; Geurts vd., 2004; Clark vd., 1999), bu iki bozukluğun ortak kökenlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda daha önce sosyal işlevsellik ve otizm ile ilişkili olduğu gösterilen (Wu vd., 2005; Yrigollen vd., 2008; Campbell vd., 2011) 3 OXTR gen TNP'sinin (rs2268493, rs53576, rs13316193) DEHB ile ilişkisi incelendi.

Park ve arkadaşlarının (Park vd., 2010) DEHB tanısı konulan çocuklarda yaptıkları çalışmada, rs53576'daki G alelinin ve rs13316193'teki C alelinin daha düşük sosyal becerilerle ilişkili olduğu ve baskın geçiş gösterdiği saptanmış, ancak çoklu tekrarlar sonrası istatistiksel anlamlılık değerini yitirmiştir. Ayrıca, Wu ve arkadaşlarının 2005'te Çin örnekleme ile ve Liu ve arkadaşlarının 2010'da Japon örnekleme ile yaptıkları çalışmalarda rs53576'daki A alelinin otistik belirlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak bu bulgular Park ve arkadaşlarının (Park vd., 2010) rs53576'daki A alelinin daha iyi sosyal becerilerle ilişkili olduğuna yönelik bulgularıyla çelişmektedir. Her üç çalışmada da alel frekanslarının benzer olmasına rağmen çalışma sonuçları arasında fark bulunması örneklem grubu tanılarının ve etnik kökenlerin farklı olmasıyla açıklanmıştır (Park vd., 2010). Empati ile ilişkili fenotiplerin araştırıldığı çalışmalarda da rs53576'da A alelinin bir ya da iki kopyasını barındıran bireylerde empati düzeyinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Rodrigues vd., 2009). Ayrıca rs53576'ın stresle ilişkili mizaç özellikleri ile bağlantılı olduğu, rs 53576 A-aleli taşıyıcılarında hipotalamus hacimlerinin düşük olduğu, hipotalamusun hem yapısal hem de işlevsel olarak amigdala ve dorsal anterior cingulate (dACC) bağlantısının artmış olduğu saptanmıştır (Tost vd., 2010). Bu beyin alanları stres cevabı ile ilişkili bulunmuştur (Eisenberger vd., 2007). Buna rağmen bizim çalışmamızda rs53576 polimorfizmi açısından DEHB ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Bu bulgu Türk popülasyonuna ait bir özellik olabileceği gibi, çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı bir sonuca ulaşılması tanı gruplarının farklılıkları ve çalışmamızdaki vaka sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabilir.

İntron 3 'te yer alan bir diğer TNP rs2268493 ve otistik özellikler ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Yrigollen vd., 2008; Campbell vd., 2011; Sullivan 2007). Campbell ve arkadaşlarının (Campbell vd., 2011) OSB tanısı konulan bireylerle yaptığı ve 25 OXTR belirteciye bakıldığı geniş ölçekli bir çalışmada rs2268493 T alelinin SCÖ'de otizm alt ölçeği ile, Otizm TanıGörüşmesi'nde (Autism Diagnostic Interview-Revised) sosyal beceriler toplam

puanı, sözel olmayan iletişim toplam puanı ve dar çerçeveli otizm tanısı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Ancak aile temelli testlerle bulunan bu istatistiksel anlamlılık, haplotip temelli testlerde ortadan kalkmaktadır (Campbell vd., 2011). Önceki çalışmalarda da, Campbell ve ark'nın (Campbell vd., 2011) sonuçlarıyla uyumlu biçimde, OSB'de rs22689493 ile iletişim becerileri ve stereotipik davranışlar gibi otistik özelliklerin ilişkisi vurgulanmaktadır (Yrigollen vd., 2008; Sullivan 2007). Bizim çalışmamızda rs2268493'de yer alan T/T genotipi kontrol grubunda DEHB grubuna kıyasla daha sık görülmesine rağmen bu sıklık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.078$ ). Ancak kontrol grubunda T alel dağılımının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.024$ ). Ayrıca SCÖ ölçeğinde DEHB grubunun kontrol grubunda kıyasla daha yüksek puan alması, daha önce yapılan çalışmalara ([Pelham and Bender 1982](#), [Santosh and Mijovic 2004](#), [Hattori, Ogino et al. 2006](#), [Ayaz, Ayaz et al. 2013](#)) benzer biçimde, DEHB'de otistik özelliklerin ve sosyal işlevsellikte yetersizliğin daha sık görüldüğünü destekler niteliktedir. DEHB ve kontrol grubu arasında OSB belirtileri ve OXTR TNP rs2268493'deki T alel sıklığı açısından fark olması, bu iki bulgu arasında bir ilişki olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle DEHB grubunda rs2268493 alel dağılımı ile SRS toplam puanı ve alt ölçek puanlarının ilişkisine bakıldı ve rs2268493 ile otistik özellikler ve sosyal işlevsellik arasında ilişki saptanmadı. Önceki çalışmalarda DEHB'de rs2268493 kullanılarak yapılan çalışmanın bulunmaması çalışma sonuçlarının tartışılması açısından kısıtlayıcıdır. Ancak yine de T alel dağılımının control grubunda daha yüksek bulunması, DEHB'de etiyolojik alt yapının belirlenmesi açısından yol göstericidir ve geniş örneklerde bulguların tekrarlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde DEHB'de rs 13316193'ün çalışıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer iki TNP'ye benzer biçimde rs 13316193 ile OSB ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmektedir([Wu, Jia et al. 2005](#), [Jacob, Brune et al. 2007](#), [Israel, Lerer et al. 2009](#), [Tansey, Brookes et al. 2010](#)). Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda rs13316193 ile OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır([Wu, Jia et al. 2005](#), [Jacob, Brune et al. 2007](#)). Israel ve arkadaşlarının([Israel, Lerer et al. 2009](#)) çalışmasında ise OXTR ile fadakarlık ve sosyal becerilerin değerlendirildiği "Diktatör Oyunu" nun ilişkisi incelenmiş ve rs13316193 ile sosyal becerilerin zayıf düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise lenfositlerde ve beyin amigdala bölgesinde OXTR ekspresyonu incelenmiş ve rs13316193 ile OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır([Tansey, Brookes et al. 2010](#)). Bu çalışmanın sonuçlarının önceki çalışmaların([Wu, Jia et al. 2005](#), [Jacob, Brune et al. 2007](#), [Israel, Lerer et al. 2009](#)) sonuçlarıyla çelişmesi şaşırtıcı değildir ve etnik farklılıklar ile açıklanabilir. Buna rağmen, bu çalışma sonuçlarının bir kısmı([Tansey, Brookes et al. 2010](#)), Lerer ve ark.'nın([Lerer, Levi et al. 2007](#)) çalışma sonuçları ile uyumludur. Lerer ve ark. ([Lerer, Levi et al. 2007](#)) rs13316193'yi içeren bir haplotip ile otizm arasında ilişki saptamışlardır. Tansey ve ark. ([Tansey, Brookes et al. 2010](#)) ise genel etkisi çok fazla olmamakla birlikte rs

13316193'ün OXTR düzenlemesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise sosyal işlevler açısından DEHB ve kontrol grubu arasında fark saptanırken TNP rs13316193 açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda DEHB tanısı konulan çocuklarda OXTR gen polimorfizmleri ile otistik belirtiler arasında ilişki saptanmaması bu çocuklarda otistik belirti şiddetinin otizm tanısı konulan çocuklar kadar yüksek olmamasında kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, haplotip geçişlerinin değerlendirilmemiş olması ve aile temelli testlerin uygulanmamış olması, önceki çalışmalarda kullanılan örneklem gruplarının tanılarının farklı olması sonuçların farklı çıkmasını açıklayabilir. Bu çalışma Türk örneklem grubunda yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken etnik farklılıkların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda daha önce tanı konulan ve tedavi başlanan çocukların alınmaması DEHB nedeniyle önemli düzeyde işlev kaybına uğramış çocukların değerlendirilmemesine ve bu nedenle daha önceki bir çok çalışmada saptanan DEHB gen polimorfizmleri ile otistik özellikler ve sosyal işlevsellik arasında ilişki bulunmamasına neden olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada daha önce OSB'nin etiolojisinde etkili olduğu öne sürülen 3 OXTR gen polimorfizmi açısından DEHB grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Ancak TNP rs2268493'deki T alel dağılımının kontrol grubu çocuklarda daha sık görüldüğü belirlendi. Ayrıca DEHB tanısı konulan çocuklar arasında TNP rs2268493 T/T genotipine sahip olanların C aleli içeren bir genotipe sahip olanlara kıyasla otistik özelliklerinin ve sosyal işlevlerinin benzer olduğu saptandı. Çalışmamızın sonuçlarının desteklenmesi ve onaylanması açısından, altta yatan biyolojik altyapının anlaşılması açısından ve erken dönem çevresel etkilerin rolünün belirlenmesi açısından DEHB örneklemelerinde daha geniş ve bağımsız ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. OSB'de oksitosin kullanımının duygu tanıma ve sosyal becerileri artırdığına dair kanıtlar olması([Andari, Duhamel et al. 2010](#), [Guastella, Einfeld et al. 2010](#)) nedeniyle DEHB gibi sosyal işlevsellikte yetersizlik görülen bozukluklarda bu yetersizliğin tedavisi için yeni bir alanın açılacağı düşünülmektedir.

### **Teşekkürler**

Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Hızlı Destek Programı tarafından desteklenmektedir (113S461). Yazarlar hiç bir çıkar ilişkisi içerisinde olmadıklarını bildirmektedirler. Ayrıca yazarlar çalışmaya katılan tüm ailelere teşekkür etmektedirler.



## 6.5 Kaynakça

- Allison, J., S. Blatt and C. N. Zimet (1968). The interpretation of psychological tests, Hemisphere Publishing Corp/Harper & Row Publishers.
- Andari, E., J.-R. Duhamel, T. Zalla, E. Herbrecht, M. Leboyer and A. Sirigu (2010). "Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders." Proceedings of the National Academy of Sciences **107**(9): 4389-4394.
- Ayaz, A. B., M. Ayaz and Y. Yazgan (2013). "[Alterations in social reciprocity in attention-deficit hyperactivity disorder]." Turk Psikiyatri Derg **24**(2): 101-110.
- Bishop, D. V. and G. Baird (2001). "Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting." Developmental Medicine & Child Neurology **43**(12): 809-818.
- Campbell, D. B., D. Datta, S. T. Jones, E. B. Lee, J. S. Sutcliffe, E. A. Hammock and P. Levitt (2011). "Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder." Journal of neurodevelopmental disorders **3**(2): 101-112.
- Clark, T., C. Feehan, C. Tinline and P. Vostanis (1999). "Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder." European child & adolescent psychiatry **8**(1): 50-55.
- Constantino, J. N., S. A. Davis, R. D. Todd, M. K. Schindler, M. M. Gross, S. L. Brophy, L. M. Metzger, C. S. Shoushtari, R. Splinter and W. Reich (2003). "Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised." Journal of autism and developmental disorders **33**(4): 427-433.
- Constantino, J. N., T. Przybeck, D. Friesen and R. D. Todd (2000). "Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders." Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics **21**(1): 2-11.
- Costa, B., S. Pini, P. Gabelloni, M. Abelli, L. Lari, A. Cardini, M. Muti, C. Gesi, S. Landi and S. Galderisi (2009). "Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression." Psychoneuroendocrinology **34**(10): 1506-1514.
- Domes, G., M. Heinrichs, J. Gläscher, C. Büchel, D. F. Braus and S. C. Herpertz (2007). "Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence." Biological psychiatry **62**(10): 1187-1190.
- Eisenberger, N. I., S. E. Taylor, S. L. Gable, C. J. Hilmert and M. D. Lieberman (2007). "Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses." Neuroimage **35**(4): 1601-1612.
- Geurts, H. M., S. Verté, J. Oosterlaan, H. Roeyers, C. A. Hartman, E. J. Mulder, I. A. Berckelaer-Onnes and J. A. Sergeant (2004). "Can the Children's Communication Checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls?" Journal of Child Psychology and Psychiatry **45**(8): 1437-1453.

Gordon, I., C. Martin, R. Feldman and J. F. Leckman (2011). "Oxytocin and social motivation." Developmental cognitive neuroscience **1**(4): 471-493.

Gökler, B., F. Ünal, B. Pehlivan Türk, E. Ç. Kültür, D. Akdemir and Y. Taner (2004). "Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T)." Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health **11**(3): 109-116.

Guastella, A. J., S. L. Einfeld, K. M. Gray, N. J. Rinehart, B. J. Tonge, T. J. Lambert and I. B. Hickie (2010). "Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders." Biological psychiatry **67**(7): 692-694.

Hattori, J., T. Ogino, K. Abiru, K. Nakano, M. Oka and Y. Ohtsuka (2006). "Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders?" Brain and Development **28**(6): 371-374.

Higashida, H., S. Yokoyama, M. Kikuchi and T. Munesue (2012). "CD38 and its role in oxytocin secretion and social behavior." Hormones and behavior **61**(3): 351-358.

Huber, D., P. Veinante and R. Stoop (2005). "Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala." Science **308**(5719): 245-248.

Inoue, T., T. Kimura, C. Azuma, J. Inazawa, M. Takemura, T. Kikuchi, Y. Kubota, K. Ogita and F. Saji (1994). "Structural organization of the human oxytocin receptor gene." Journal of Biological Chemistry **269**(51): 32451-32456.

Israel, S., E. Lerer, I. Shalev, F. Uzefovsky, M. Riebold, E. Laiba, R. Bachner-Melman, A. Maril, G. Bornstein and A. Knafo (2009). "The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task." PLoS One **4**(5): e5535.

Jacob, S., C. W. Brune, C. Carter, B. L. Leventhal, C. Lord and E. H. Cook Jr (2007). "Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism." Neuroscience letters **417**(1): 6-9.

Kaufman, J., B. Birmaher, D. Brent, U. Rao, C. Flynn, P. Moreci, D. Williamson and N. Ryan (1997). "Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data." Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry **36**(7): 980-988.

Lauritsen, M. B., T. D. Als, H. A. Dahl, T. Flint, A. G. Wang, M. Vang, T. Kruse, H. Ewald and O. Mors (2005). "A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands." Molecular psychiatry **11**(1): 37-46.

Lerer, E., S. Levi, S. Salomon, A. Darvasi, N. Yirmiya and R. Ebstein (2007). "Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition." Molecular psychiatry **13**(10): 980-988.

Liu, X., Y. Kawamura, T. Shimada, T. Otowa, S. Koishi, T. Sugiyama, H. Nishida, O. Hashimoto, R. Nakagami and M. Tochigi (2010). "Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population." Journal of human genetics **55**(3): 137-141.

McCauley, J. L., C. Li, L. Jiang, L. M. Olson, G. Crockett, K. Gainer, S. E. Folstein, J. L. Haines and J. S. Sutcliffe (2005). "Genome-wide and Ordered-Subset linkage analyses provide support for autism loci on 17q and 19p with evidence of phenotypic and interlocus genetic correlates." BMC Medical Genetics **6**(1): 1.

Modi, M. E. and L. J. Young (2012). "The oxytocin system in drug discovery for autism: animal models and novel therapeutic strategies." Hormones and behavior **61**(3): 340-350.

Park, J., M. Willmott, G. Vetuz, C. Toye, A. Kirley, Z. Hawi, K. Brookes, M. Gill and L. Kent (2010). "Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (< i> OXTR</i>) gene influences social cognition in ADHD." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **34**(4): 697-702.

Pelham, W. E. and M. E. Bender (1982). "Peer relationships in hyperactive children: Description and treatment." Advances in Learning & Behavioral Disabilities.

Polanczyk, G. and L. A. Rohde (2007). "Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan." Current opinion in psychiatry **20**(4): 386-392.

Rodrigues, S. M., L. R. Saslow, N. Garcia, O. P. John and D. Keltner (2009). "Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans." Proceedings of the National Academy of Sciences **106**(50): 21437-21441.

Ronald, A., E. Simonoff, J. Kuntsi, P. Asherson and R. Plomin (2008). "Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample." Journal of Child psychology and Psychiatry **49**(5): 535-542.

Santosh, P. J. and A. Mijovic (2004). "Social impairment in hyperkinetic disorder." European child & adolescent psychiatry **13**(3): 141-150.

Saphire-Bernstein, S., B. M. Way, H. S. Kim, D. K. Sherman and S. E. Taylor (2011). "Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources." Proceedings of the National Academy of Sciences **108**(37): 15118-15122.

Savasır, I. and N. Sahin (1995). "Wechsler Cocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı." Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara.

Sullivan, P. F. (2007). "Spurious genetic associations." Biological psychiatry **61**(10): 1121-1126.

Tansey, K. E., K. J. Brookes, M. J. Hill, L. E. Cochrane, M. Gill, D. Skuse, C. Correia, A. Vicente, L. Kent and L. Gallagher (2010). "Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies." Neuroscience letters **474**(3): 163-167.

- Tost, H., B. Kolachana, S. Hakimi, H. Lemaitre, B. A. Verchinski, V. S. Mattay, D. R. Weinberger and A. Meyer-Lindenberg (2010). "A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function." Proceedings of the National Academy of Sciences **107**(31): 13936-13941.
- Turgay, A. (1994). "Disruptive behavior disorders child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers." West Bloomfield (Michigan), Integrative Therapy Institute Publication.
- Ünal, S., A. Güler and C. Dedeoğlu (2009). "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan klinik örneklemede sosyal karşılıklılık: Okul örnekleminde elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırma." Poster bildirisi **19**.
- Wechsler, D. (1949). "Wechsler Intelligence Scale for Children."
- Wu, S., M. Jia, Y. Ruan, J. Liu, Y. Guo, M. Shuang, X. Gong, Y. Zhang, X. Yang and D. Zhang (2005). "Positive Association of the Oxytocin Receptor Gene (< i> OXTR</i>) with Autism in the Chinese Han Population." Biological psychiatry **58**(1): 74-77.
- Yrigollen, C. M., S. S. Han, A. Kochetkova, T. Babitz, J. T. Chang, F. R. Volkmar, J. F. Leckman and E. L. Grigorenko (2008). "Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism." Biological psychiatry **63**(10): 911-916.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	AYŞE BURCU AYAZ
Proje No:	113S461
Proje Başlığı:	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Oksitosin Reseptör Geni Polimorfizmleri
Proje Türü:	Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	MUTLU KARKUCAK, MUHAMMED AYAZ
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	SAKARYA Ü. EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	15/10/2013 - 15/10/2014
Onaylanan Bütçe:	9200.0
Harcanan Bütçe:	9200.0
Öz:	<p>Giriş DEHB tanısı konulan çocukların bir kısmında Otistik Spektrum Bozuklukları (OSB)?ndakine benzer biçimde sosyal işlevsellikte yetersizlik olduğu saptanmıştır. OSB?de etiyoloji ve tedavi ile ilgili çalışmalarda oksitosin sisteminin sosyal işlevsellik üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, DEHB ve kontrol grubu 3 OXTR gen polimorfizmi (SNP rs53576, rs13316193, ve rs 2268493) açısından kıyaslanması ve bu polimorfizmlerin sosyal işlevlerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.</p> <p>Yöntem Çalışmamıza bir ilköğretim okulunda okuyan ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 198 çocuk (99 DEHB - 99 kontrol) katıldı. Çocuklara klinik tanıları belirlemek amacıyla Çocuk ve Gençler için Duygulanım bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği ve sosyal işlevselliği değerlendirmek amacıyla Social Reciprocity Scale (SRS) uygulandı. DNA örnekleri yanak iç mukozasından sürüntü yoluyla elde edildi.</p> <p>Sonuçlar DEHB ve kontrol grubu arasında rs2268493, rs53576 ve rs13316193 genotip dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (<math>p=0.078</math>, <math>p=0.330</math>, and <math>p=0.149</math>, sırasıyla) OXTR SNP rs2268493 T alel sıklığının kontrol grubunda DEHB grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi (<math>p=0.024</math>). DEHB grubunun kontrol grubuna oranla SRS ölçek puanlarında daha yüksek puan aldığı belirlendi (SRS toplam; <math>Z= -21.135</math>, <math>p=0.000</math>). DEHB grubunda T/T genotipine sahip olan çocuklar ile C aleline sahip olan çocuklar arasında SRS ölçek puanları açısından anlamlı bir fark bulunmadı (SRS toplam; <math>Z= -0.543</math>, <math>p= 0.587</math>).</p> <p>Tartışma Çalışmamızda OSB?nin etiyolojisinde etkili olduğu öne sürülen OXTR gen SNP rs2268493?deki alel dağılımlarının DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermesi, DEHB?de altta yatan biyolojik altyapının anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.</p>
Anahtar Kelimeler:	DEHB, tekli nükleotid polimorfizmi, çocukluk çağı, sosyal işlevsellik
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır