

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
ALT TIPLERİNDE VE TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULARDA
GENETİK FARKLILIKLAR

Dr. Dilek ÜNAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
ALT TIPLERİNDE VE TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULARDA
GENETİK FARKLILIKLAR**

Dr. Dilek ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. FATİH ÜNAL**

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında görüşlerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Ünal'a,

Çalışmanın genetik kısmı ile ilgili aldığım danışmanlık ve pek çok aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Alikashifoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki kimliğimin oluşumunda büyük katkıları bulunan, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Berna Özsungur olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Bahar Gökler, Prof. Dr. Füsün Çuhadaroğlu, Prof. Dr. Psk. Ferhunde Öktem, Prof. Dr. Fatih Ünal, Doç. Dr. Sadriye Ebru Çengel Kültür, Yrd. Doç. Dr. Devrim Akdemir, Yrd. Doç. Dr. Dilşad Foto Özdemir'e, Uzm. Dr. Tuna Çak'a,

Rotasyonumu tamamladığım Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, WISC-IV testlerini sabırla ve özenle uygulayan, desteğini ve güleryüzünü esirgemeyen arkadaşım Uzm. Psk. Gizem Sakarya'ya ve WISC-R testleri uygulayan Uzm. Psk. Dr. Gülin Evinç ve Uzm. Psk. Şeniz Özusta'ya,

Kan örneklerinin alınması ve laboratuara ulaştırılması aşamasındaki özverili katkılarından ötürü Fatoş Hemşire ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı personeline, Laboratuvar aşamasındaki özenli katkılarından ötürü Dr. Arda Çetinkaya ve Biyolog Serkan Kabaçam'a,

İstatistik aşamasındaki değerli katkılarından ötürü Dr. Sevilay Karahan'a,

Hasta yönlendirmeleri, dostlukları ve destekleri için başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi, sabır ve destekleri için Annem'e, Babam'a, Kardeşim'e,

Ve hayatıma anlam katan eşim Emre ile doğmamış kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

Unal, D. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Alt Tiplerinde ve Tedaviye Dirençli Olgularda Genetik Farklılıklar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmada, DEHB alt tipleri, metilfenidat tedavisine yanıt ve semptom şiddetine göre homojen olarak oluşturulmuş hasta gruplarının temsil ettiği fenotipler ile ADRA2A-1291 C>G ve COMT val158met gen polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DEHB tanısı konan, ancak mental retardasyon, psikotik bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk, madde kullanım bozukluğu, duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğu olmayan 121 çocuk (33 kız, 88 erkek) dahil edilmiştir. Hastalar Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu ile DEHB alt tiplerine göre gruplandırılmışlardır. Mental retardasyon Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-IV ve Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Geliştirilmiş Biçim uygulamasıyla dışlanmış, Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) tanısı ÖÖG bataryası uygulanarak konmuştur. Hastaların anne babalarındaki DEHB belirtilerinin taranması için Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve ailesel işlevselliklerinin belirlenmesi için Aile Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Hastalık belirtileri ve şiddeti Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile saptanmış, belirti şiddetine göre gruplama Klinik Global İzlenim Ölçeği puanlamasına göre yapılmıştır. Metilfenidat tedavisi öncesi işlevsellik düzeyine göre gruplama ise Global Değerlendirme Ölçeği ile yapılmıştır. Tedaviye yanıt ise naturalistik izlem çalışması deseninde, hastalara ilk değerlendirmede uygulanan ölçeklerin 4-6 hafta sonra tekrarı ve tedavi öncesi-sonrası şeklinde uygulanan Sürekli Performans ve İz Sürme testlerinin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın genetik analizi, belirtilen 2 gen polimorfizmi için HÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda, PCR/RFLP protokolleri kullanılarak yapılmıştır. Kontrol grubu olarak daha önce HÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda bankalanmış cinsiyet dağılımı benzer bir topluma ait 102 DNA örneği kullanılarak oluşturulmuştur. Sonuç olarak, yapılan tek değişkenli analizlerde, COMT ve ADRA2A SNP'leri ile homojenliği pek çok klinik ölçek ve testlerle netleştirilmiş klinik gruplar arasında anlamlı bir ilişki veya hasta grubu ile kontrol grubu genotip dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak yapılan regresyon analizinde; ADRA2A polimorfizminin, düşük sosyoekonomik seviyenin ve ek tanı sahibi olmanın tedaviye yanıtla ilişkili olduğu düşünülen diğer etkenlere göre tedaviye yanıt şansını azalttığı saptanmıştır. Sonuç olarak, düşük sosyoekonomik seviye ve ek tanı risk faktörleri saptanan hastaların tedavi planı yapılırken, ilaç dışı diğer tedavi seçeneklerine ağırlık verilmesi düşünülebilir. Ancak, ADRA2A polimorfizmi ile ilgili verimizin klinikte tedavi planı yapılması aşamasında veya fenotipik gruplandırmada kullanılabilmesi için henüz erken olduğu anlaşılmaktadır. Bu polimorfizmle ilgili daha kesin sonuçlara ulaşmak için farklı etnik kökenlerde daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, alt tipler, genetik, fenotip

Destekleyen Kuruluş: HÜTF Bilimsel Araştırmalar Birimi proje no: 012 D07 101 003, TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek proje no: 112S378

ABSTRACT

Unal, D., Genetic Variations among Subtypes in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Treatment Resistant Cases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, 2013. This research explored the relationship of ADRA2A and COMT gene polymorphisms among ADHD phenotypes such as subtypes of ADHD and other homogeneous groups like treatment-resistant cases and patients with higher psychiatric symptom severity. For this purpose, 121 ADHD patients aged between 6 and 18 years old were recruited from children admitted to Hacettepe University Child and Adolescent Psychiatry Department. Children having comorbid disorders such as mental retardation, anxiety disorders, mood disorders, autism spectrum disorders, psychosis and substance use disorders were excluded. The patients' ADHD subtypes were confirmed with the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS). All of these patients were genotyped for these two single nucleotide polymorphisms from peripheral venous blood collected in EDTA tubes. The patients' families were assessed for familial functioning with the McMaster Family Assessment Device and the parents' ADHD symptoms were scanned with the Wender Utah Rating Scale. While the patients' symptoms were determined by the Conners' Parent and Teacher Rating Scales, symptom severity was categorized with Clinical Global Impression Scale and functioning with Global Assessment of Functioning Scale. Patients were assessed in a naturalistic fashion for methylphenidate response with these scales, Continuous Performance and Trail Making tests after methylphenidate treatment. Genetic analyzes took place in Hacettepe University Medical Genetics Department by using PCR/RFLP protocols. The control group was composed of banked DNAs in Hacettepe University Medical Genetics Department from a population with similar gender distribution. In univariate analyses, COMT and ADRA2A SNPs were not found associated with homogenous patient groups. Also, there wasn't any significant distribution difference between control and study groups. However, in logistic regression analysis, homozygous and heterozygous ADRA2A polymorphism, low socioeconomic status, comorbid diagnosis predicted a poorer response to treatment with methylphenidate. In conclusion, clinicians may plan drug free treatments for patients who have low socioeconomic status and comorbid diagnosis. On the other hand, it seems early for the use of our data about ADRA2A polymorphism in either treatment plans or phenotypic grouping. Further studies in different ethnic groups are needed to draw absolute conclusions for this polymorphism.

Key words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), genetics, subtypes, phenotype

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DEHB'nin Tanım ve Tarihçesi	4
2.2. DEHB Epidemiyolojisi	5
2.3. DEHB'nin Klinik Belirtileri, Tanı ve Alt Tipleri.....	6
2.3.1. Klinik Belirtiler.....	6
2.3.2. Tanı.....	7
2.3.3. DEHB Alt Tipleri	8
2.4. DEHB Etyolojisi	8
2.4.1. Genetik.....	8
2.4.2. Nörokimyasal Çalışmalar	11
2.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	13
2.4.4. Çevresel Etkenler.....	15
2.5. DEHB'ye Eşlik Eden Bozukluklar.....	16
2.6. DEHB Tedavisi	17
2.7. DEHB'de Prognoz	19
2.8. Çalışmanın Amacı.....	19
2.9. Çalışmanın Varsayımları.....	20

3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Araştırmanın Örnekleme	21
3.2. Araştırmanın Deseni	21
3.3. Örneklem.....	21
3.4. Uygulama	22
3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler	24
3.5.1. Demografik Bilgi Formu	24
3.5.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği.....	24
3.5.3. Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ).....	24
3.5.4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ).....	25
3.5.5. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği.....	25
3.5.6. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ).....	26
3.5.7. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ).....	26
3.5.8. Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)	26
3.5.9. Klinik Global İzlenim (KGI)	27
3.5.10. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği- Geliştirilmiş Biçim (WÇZÖ-R).....	27
3.5.11. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV).....	27
3.5.12. İz Sürme Testi A ve B bölümleri (İST A/B).....	28
3.5.13. Sürekli Performans Testi (SPT).....	28
3.5.14. Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) Bataryası.....	28
3.6. Genetik Analiz (Polimorfizmlerin Çalışılması)	29
3.6.1. COMT1 geni V158M polimorfizmi (rs4680).....	29
3.6.2. ADRA2A geni -1291 C>G polimorfizmi (rs1800544).....	30
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hasta Grubunun Sosyodemografik Verileri.....	33
4.1.1. Hasta Grubunun Yaş Ortalaması.....	33
4.1.2. Hasta Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	33
4.1.3. Hasta Grubunda Sosyoekonomik Düzey Dağılımı	33
4.1.4. Hastaların Ebeveynlerinde Eğitim Düzeyi.....	34
4.1.5. Hastaların Ebeveynlerinde Akraba Evliliği Öyküsü.....	34
4.1.6. Hastaların Aile Yapıları.....	35

4.1.7. Hasta Annelerinde 18 Yaşından Küçük Anne Olma Oranı	35
4.1.8. Hastaların Ailelerinde Tek Ebeveynlik Oranı	35
4.1.9. Hasta Grubunda İstenmeyen Gebelik Oranı	36
4.1.10. Kalabalık Ev Ortamında Yaşayan Hastaların Oranı	36
4.1.11. Hasta Grubunda Tıbbi Komorbiditeler.....	37
4.1.12. Hasta Grubunda Prenatal, Natal, Postnatal Sorun Oranları	37
4.1.13. Hasta Grubunda Gebelik Süresi ve Doğum Ağırlığı.....	38
4.1.14. Hastaların Ailelerinde Tanı Konmuş Psikiyatrik Hastalık Sıklığı.....	38
4.2. Hasta Grubunun Alt Tiplere Göre Dağılımı.....	38
4.3. Hasta Grubunda Psikiyatrik Eş Tanı Dağılımı.....	39
4.4. Hastaların Ailelerinde DEHB Sıklığı.....	39
4.5. Hasta Ailelerinin İşlevsellik Açısından Değerlendirilmesi.....	40
4.6. Hasta Grubuyla İlgili Klinik Değerlendirme Verileri	41
4.6.1. Hasta Grubunun Aldığı Metilfenidat Dozu ve Etki Süresi	41
4.6.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası GDÖ Puanları Değişimi.....	41
4.6.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası KGI-Ciddiyet Alt Ölçeği PuanlarıDeğişimi.....	42
4.6.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası Connors Anne-Baba ve Öğretmen Formları Alt Ölçeklerinin Puanları Değişimi	43
4.6.6. Çalışmanın Connors Total Düzeltme Ölçütüne Göre DEHB Alt Tipleri Arasında Farklılık.....	46
4.6.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası İz Sürme Testi (İST) A ve B Bölümleri Karşılaştırılması.....	46
4.6.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Sürekli Performans Testi (SPT)'de Latans Süresi, Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları Karşılaştırması.....	48
4.7. Polimorfizm İlişkili Veriler.....	49
4.7.1. Hasta ve Kontrol Grubunda COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Dağılımı	49
4.7.2. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Hastalık Şiddeti ile İlişkisi	50
4.7.3. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi.....	51
4.7.4. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin DEHB Alt Tipleri ile İlişkisi.....	52
4.7.5. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri Alt Ölçekleri ile İlişkisi	53

4.7.6. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Sosyoekonomik Düzey (SED) ile İlişkisi.....	55
4.7.7. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıtla İlişkisi.....	56
4.7.8. COMT Polimorfizminin Ailesel İşlevsellik ile İlişkisi	57
4.7.9. COMT Polimorfizminin Ek Tanı Sahibi Olma ile İlişkisi.....	58
4.8. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıtla İlgili Verileri	59
4.8.1. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıt Oranları	59
4.8.2. Tedaviye Yanıt ile DEHB Alt Tipi İlişkisi	59
4.8.3. Tedaviye Yanıtla İlişkili Değişkenler	60
5. TARTIŞMA	61
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunda COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Dağılımı.....	61
5.2. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Hastalık Şiddeti ve İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi	62
5.3. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin DEHB Alt Tipleri ile İlişkisi.....	62
5.4. COMT ve ADRA2A Polimorfizmleri ile SED, Ailesel İşlevsellik, Ek Tanı Sahibi Olma ile İlişkisi.....	64
5.5. COMT ve ADRA2A Polimorfizmi ile Tedaviye Yanıt İlişkisi	65
5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	
EK 1: Hollingshead-Redich Ölçeği	
EK 2: Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)	
EK 3: Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)	
EK 4: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)	
EK 5: Connors Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)	
EK 6: Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)	
EK 7: Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADÖ	:Aile Değerlendirme Ölçeği
ADRA2A	:Adrenerjik α 2A reseptörü
AMPA	: α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
APA	:Amerikan Psikiyatri Birliği
C	:Sitozin
CADÖ	:Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği
COMT	:Katekol-o-metiltransferaz
CÖDÖ	:Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
DAT1	:Dopamin Taşıyıcısı 1
DB	:Davranım Bozukluğu
DBH	:Dopamin Beta hidroksilaz
DEHB	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Bileşik Tip
DEHB-DE	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkat Eksikliğinin Ön Planda Olduğu Tip
DEHB-H/D	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite ve Dürtüselliğin Ön Planda Olduğu Tip
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DRD4	:Dopamin D ₄ Reseptör
DRD47R	:Dopamin D ₄ Reseptörü 7 tekrarlı alel
DRD5	:Dopamin D ₅ Reseptör
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DSM	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT-MRG	:Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme
EDTA	:Etilendiamin tetraasetik asit
EEG	:Elektro Ensefalogram
fMRG	:Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
G	:Guanin
GDÖ	:Global Değerlendirme Ölçeği
HTR1B	:Serotonin 1B reseptörü
ICD	:Uluslararası hastalık sınıflaması

İST	:İz Sürme Testi
KGİ	:Klinik Global İzlenim
KOKGB	:Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu
K-SADS-PL	:Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli)
Met	:Metiyonin
MR	:Mental Retardasyon
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	:Mesajcı ribonükleik asit
NA	:Noradrenalin
NMDA	:N-metil-d-aspartat
ÖÖG	:Özgül Öğrenme Güçlüğü
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	:Pozitron Emission Tomografi
RFLP	:Sınırlayıcı enzim parça uzunluğu çeşitliliği
SES	:Sosyoekonomik Seviye
SLC6A3	:Dopamin Taşıyıcısı
SNAP-25	:Sinaptozom İlişkili Protein - 25
SPSS	:Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
SPT	:Sürekli Performans Testi
Val	:Valin
WÇZÖ-R	:Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Geliştirilmiş Biçim
WÇZÖ-IV	:Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV
WUDÖ	:Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Genetik Analiz (Ohara ve ark.,1998).....	31
---------------------------------------------------	----

GRAFİKLER

Grafik 4.1. GDÖ puanlarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılım	42
Grafik 4.2. KGI-Ciddiyet Alt Ölçeğinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Puan Dağılımı.....	42
Grafik 4.3. 1. ve 2. değerlendirmedeki Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçek Puanları	43
Grafik 4.4. 1. ve 2. değerlendirmedeki Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçek Puanları	44
Grafik 4.5. 1. Değerlendirmede DEHB Alt Tiplerine göre Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçek Puan Dağılımları.....	45
Grafik 4.6. 1. Değerlendirmede DEHB Alt Tiplerine göre Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçek Puan Dağılımları.....	45

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1	Hasta Grubunun Yaş Ortalaması.....	33
Tablo 4.2.	Hasta Grubunda Cinsiyet Dağılımı	33
Tablo 4.3.	Hasta Grubunda Sosyoekonomik Düzey Dağılımı.....	34
Tablo 4.4.	Hastaların Ebeveynlerinde Akraba Evliliği Öyküsü	34
Tablo 4.5.	Hastaların Aile Yapısı	35
Tablo 4.6.	Hasta Annelerinde 18 Yaşından Küçük Anne Olma Oranı.....	35
Tablo 4.7.	Hastaların Ailelerinde Tek Ebeveyn Oranı	36
Tablo 4.8.	Hasta Grubunda İstenmeyen Gebelik Oranı.....	36
Tablo 4.9.	Kalabalık Ev Ortamında Yaşayan Hastaların Oranı	36
Tablo 4.10.	Hasta Grubunda Tıbbi Komorbidite	37
Tablo 4.11.	Hasta Grubunda Prenatal, Natal, Postnatal Sorun Oranları	37
Tablo 4.12.	Hasta Grubunda Gebelik Süresi ve Doğum Ağırlığı	38
Tablo 4.13.	Hasta Ailelerinde Tanı Konmuş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	38
Tablo 4.14.	Hastaların DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı	39
Tablo 4.15.	Hasta Grubunda Psikiyatrik Eş Tanı Dağılımı	39
Tablo 4.16.	Hastaların Ailelerinde DEHB Sıklığı	40
Tablo 4.17.	Hastaların Ailelerinde ADÖ'ye Göre İşlevsellik Değerlendirmesi	41
Tablo 4.18.	Connors Total Düzeltme Ölçütü'ne Göre DEHB Alt Tipleri Arasında Farklılık.....	46
Tablo 4.20.	1. ve 2. Değerlendirmede İz Sürme Testi A ve B Kısımlarındaki Hata ve Düzeltme Sayıları.....	47
Tablo 4.21.	1. ve 2. Değerlendirmede SPT'de Latans Süresi	48
Tablo 4.22.	1. ve 2. Değerlendirmede SPT'de Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları	49
Tablo 4.23.	COMT Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı.....	49
Tablo 4.24.	ADRA2A Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	50
Tablo 4.25.	COMT, ADRA2A Polimorfizmlerin KGI'ya Göre Hastalık Şiddeti ve İlişkisi.....	51
Tablo 4.26.	COMT, ADRA2A Polimorfizmlerin GDÖ'ye Göre İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi.....	52
Tablo 4.27.	COMT Polimorfizminin DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı.....	53

Tablo 4.28. ADRA2A Polimorfizminin DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı.....	53
Tablo 4.29. COMT Polimorfizminin Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçekleri ile İlişkisi.....	54
Tablo 4.30. ADRA2A Polimorfizminin Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçekleri ile İlişkisi.....	55
Tablo 4.31. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin SED ile İlişkisi.....	56
Tablo 4.32. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıtla İlişkisi.....	57
Tablo 4.33. COMT Polimorfizminin Ailesel İşlevsellik ile İlişkisi.....	58
Tablo 4.34. COMT Polimorfizminin Ek Tanı Sahibi ile İlişkisi.....	58
Tablo 4.35. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıt Açısından Değerlendirilmesi	59
Tablo 4.36. Tedaviye Yanıt ile DEHB Alt Tipi İlişkisi	59
Tablo 4.37. Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	60

1.GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin ön planda olduğu, tüm dünyada yaklaşık %5 oranında görülen, erişkin hayatta da devam edebilen, son derece önemli akademik, sosyal ve psikiyatrik sorunlara yol açabilen, tedavi edilebilir bir gelişimsel bozukluktur (Polanczyk ve ark., 2007).

DEHB etyolojisi halen yeterince aydınlatılmamış bir alandır. DEHB'nin nörobiyolojik kökenli bir bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Erken gelişim evrelerinde, çeşitli kalıtsal ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle, nörogelişimde bir aksama olduğu öne sürülmektedir (Sonuga-Barke ve ark., 2010).

DEHB, yüksek oranda kalıtılabilir bir bozukluktur ve fenotipik geçiş varyansı % 60-80 oranındadır (Faraone ve ark., 1998). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bozukluk oluşumunda baskın etkiye sahip olduğu gösterilebilen bir gen saptanamamıştır. Aday gen çalışmaları katekolaminerjik sistemdeki ilaç hedeflerinden yola çıkılarak yapılmıştır (Faraone ve ark., 2005). Üzerinde en çok çalışılan genetik değişkenler dopamin reseptörü DR4 ve dopamin taşıyıcısı DAT 1 ile ilgilidir. Aday gen çalışmaları sonucunda DRD4, DRD5, SLC6A3, SNAP-25 ve HTR1B'yi kodlayan genlerin etyolojideki rolü ortaya konmuştur (Faraone ve ark., 2010).

DEHB kalıtımı çok genlidir ve ilgili genlerin birbiriyle etkileşimi ve/veya toplu etkisiyle farklı fenotipler ortaya çıkmaktadır (Archer ve ark., 2011). DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarda, bozukluğun farklı belirtilerle ortaya çıkması, belirtilerin şiddeti, eş tanı sıklığı ve tedaviye yanıt açısından farklılıkları olması da, genetik değişikliklerin yol açtığı fenotipik değişikliklerle açıklanmaktadır (Caspi ve ark., 2006).

Son yıllarda fenotip ilişkili genetik çalışmalarda dikkati çeken iki gen polimorfizmi katekol-O-metil transferaz (COMT) ve adrenerjik α 2A- reseptörü (ADRA2A) ile ilgilidir.

Çeşitli hayvan çalışmalarında ADRA2A reseptörünü kodlayan gen bölgesinin metilfenidattan yararlanmada aracı olabileceği, ADRA2A reseptörlerini kapatan

maddeler hayvanlara verildiğinde metilfenidat kullanımından yararlanmalarının azaldığı görülmüştür (Arnsten ve ark., 2005). Ayrıca ADRA2A promotör bölgesinde A-1291 C-G tek nükleotid polimorfizminin DEHB'nin dikkatsizlik belirti kümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Deupree ve ark., 2006; Schmitz ve ark., 2006). Polanczyk ve arkadaşları da (2007) değişik DEHB alt tiplerinde 106 çocuk ve ergende metilfenidat tedavisinden 1 ve 3 ay sonra yapılan tedaviye yanıt değerlendirmelerinde, en az bir kopya daha fazla G aleli olan hastalarda dikkatsizlik belirtilerinin hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerine göre metilfenidattan daha çok yarar gördüğünü göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, dikkatsizlik alt tipi olan DEHB tanısı konan ve ADRA2A G aleline sahip çocuklarda metilfenidat tedavisi sonrası dikkatsizlik belirtilerinde G aleli olmayanlara göre daha fazla düzelme olduğu görülmüştür (Silva ve ark., 2008).

COMT geni ile ilgili olarak genin 158. kodonundaki valin-metionin polimorfizminin COMT enziminin etkinliğinde değişiklik oluşturduğu, metionin homozigot alelinin prefrontal bilişsel işlevleri bozduğu ortaya konulmuştur (Bellgrove ve ark., 2005). Bazı çalışmalar DEHB tedavisine yanıt ve COMT genindeki bu polimorfizm arasındaki ilişkiyi ortaya koysa da (McGough ve ark., 2009), COMT geni ile yapılan çalışmaları inceleyen bir gözden geçirme yazısında bu polimorfizmle DEHB arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (Cheuk ve ark., 2006). Ayrıca COMT genindeki bu polimorfizmle tedaviye yanıt arasındaki ilişki 122 kişilik örnekleme ileriye dönük açık uçlu bir araştırmada incelenmiş, val-val genotipi ve metilfenidat tedavisine iyi yanıt ilişkisi gösterilmiştir (Kereszturi ve ark., 2008).

COMT ve ADRA2A polimorfizmleriyle ilgili yapılan çalışmalarda ortaya konulan bu tutarsız ve birbirine zıt sonuçlar, çalışılan hasta gruplarının heterojen olması, çalışmaların çoğunun geriye dönük olup beraberinde yanlılık olasılığını arttırması ve çevresel değişkenlerin çok fazla göz önüne alınmaması ile ilişkilendirilmiştir (Froehlich ve ark., 2010).

Yapılacak olan bu çalışmada, seçilecek homojen hasta grupları ve naturalistik izlem deseniyle bu kısıtlılıkların aşılması hedeflenmiş, belirtilen gen polimorfizmleri ile homojen hasta grupları arasında anlamlı ilişkiler bulunacağı düşünülmüştür. Bozukluğun tedaviye yanıt yordayıcılarıyla ilgili elde edilebilecek bilimsel kanıtlar,

ileride hastaya göre ilaç seçimini kolaylaştırabilir. Homojen hasta gruplarıyla ilişkili bulunacak gen polimorfizmleri bozukluğun etyolojisine ilişkin değerli kanıtlar oluşturabilir ve etyoloji ile ilişkili çalışmalara, dolaylı yoldan da tedavi ile ilişkili çalışmalara yön verebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEHB'nin Tanım ve Tarihçesi

DEHB, çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan aşırı hareketlilik, ataklık ve dikkat süresinin kısalığı ile kendini gösteren, süregelen bir bozukluktur (APA, 2013).

DEHB'ye ilişkin terminoloji yıllar içerisinde belirgin değişiklikler göstermiştir. Yazında DEHB'ye ilişkin ilk kaynak, 1865 yılında Alman hekim Heinrich Hoffman tarafından yazılan, hareketli ve dürtüsel bir çocuğun anlatıldığı "Kıpır kıpır Philip" adlı çocuk şiiridir. Tıp yazınında ise ilk olarak 1902 yılında George Still adındaki bir İngiliz hekim tarafından tanımlanmıştır. Still; huzursuzluk, dürtüsellik, dikkat dağınıklığı, davranış sorunları bulunan çocukları anlattığı yazısında, bu durumu, ahlaki değerlerin davranışlar üzerindeki kontrolünün kaybı "Moral Control Defect" olarak yorumlamıştır. Still, çoğu olguda kronik seyir gösteren bozukluğun ya kalıtımla geçen ya da doğum öncesi veya sonrası zedelenmelerle ortaya çıkan biyolojik kökenli bir bozukluk olduğunu savunmuştur (Öncü, 2012).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1919-1920 yıllarında ortaya çıkan ensefalit salgını sonrası çocuklarda Still'in tanımladığı belirtiler görülmesi üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüş ve Hohman tarafından 1922'de "Organik Dürtüsellik" tanımı getirilmiştir. Ayrıca bu hasarın kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde geliştiği öne sürülmüştür (Şenol, 2008).

Strauss ve Lehtinen (1947) tarafından yapılan çalışmalarda, zeka geriliği bir grup çocukta, hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat sorunları saptanmış; bu çocuklarda herhangi bir beyin hasarı gösterilemese de tablo, yazarlar tarafından "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak adlandırılmıştır. 1950'lerde bu terimin yetersiz kaldığını düşünen Laufer ve arkadaşları aşırı hareketli olgular için "Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu" ve "Hiperkinetik Davranım Sendromu" terimlerini kullanmışlardır (Laufer, 1975). 1962 yılında Clements ve Peters "Minimal Beyin Hasarı" terimi yerine "Minimal Beyin Disfonksiyonu" terimini kullanmaya başlamışlardır (Weis ve Weis, 2002). 60'lı yıllar boyunca minimal beyin disfonksiyonu terimi yerini

“Hiperkinetik Davranım Sendromu”na bırakırken davranım sorunu olan çocuklarda uyarıcıların kullanımıyla ilgili çalışmaların sayısı da giderek artmıştır.

Tanı için sınıflandırma çabaları ise ICD-9 (WHO, 1965) ve DSM-II (APA, 1968) ile birlikte, hastalığın “Çocukluk Çağı Hiperkinetik Sendromu” olarak tanımlanması ile başlamıştır. DSM-III sınıflama sisteminde (APA, 1980) “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” tanımlaması yapılmış, bozukluk hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. DSM-III-R (APA, 1987)’de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” tanımlanması yapılmış olup bozukluğun 14 belirtisi sıralanmış ve tanı için 7 belirtinin olması şartı getirilmiştir. Ayrıca bir önceki DSM sınıflama sisteminde tanımlanan alt tiplere bu çalışmada yer verilmemiştir. Bozukluk için DSM-IV’te (APA, 1994) 3 alt tipi ve 18 belirti ile tanımlanmış olup, tanı için her bir belirti kümesindeki dokuz maddeden altısının bulunması zorunluluğu getirilmiştir.

DSM-V’te ise (APA, 2013) DEHB ile ilgili değişiklikler söz konusu olmuştur. DEHB ilişkili belirtilerle ilgili örnekler arttırılmıştır. Özellikle ergen ve yetişkinlerin yaşayabileceği zorluklar için yaş gruplarına uygun örnekler verilmiştir. Ayrıca, ergenler ve erişkinler için her belirti kümesinin birinden 6 ve üstü yerine 5 belirti karşılamak tanı için yeterli olmuştur. DEHB alt tipleri kavramı, klinik tablonun ortaya çıkış biçimi olarak değiştirilmiş ve bunun tanıya ek olarak belirtilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Son 6 ayda işlevselliği bozulmuş ancak DEHB ölçütlerinin hepsini önceden karşıladığı halde şu an karşılamayan hastalar için parsiyel remisyonda olduklarının belirtilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Hastaların belirtilerinin şiddeti, işlevsellikte yarattıkları sorun düzeyine göre hafif, orta, ağır olarak derecelendirilmiştir. Belirtilerin başlangıç yaşı, 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiştir. Bunlara ek olarak, DSM-IV-TR’deki DEHB’ye eş tanı olarak Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısının konulmasına getirilmiş olan kısıtlama da kaldırılmıştır.

2.2. DEHB Epidemiyolojisi

DEHB çocukluk çağı psikiyatrik hastalıkları içerisinde en yaygın görülen bozukluktur (Faraone ve ark., 1998). 1997-2007 arasında yapılan, 71 çalışma gözden geçirildiğinde, çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığının % 0,2 ile % 27 arasında

değiştii bildirilmektedir (Polanczyk ve Jensen, 2008). DEHB yaygınlığı ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların, yöntemsel farklılıklardan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Bozukluğun yaygınlığı, DSM-IV'te % 3-5 olarak belirtilirken (APA, 1994), DSM-V'te ise çoğu költürde çocuklarda yaklaşık % 5 olarak bildirilmiştir (APA, 2013). Tüm dünyadaki yaygınlığı ise çocuklarda % 5,29 olarak bulunmuştur (Polanczyk ve ark., 2007). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise ilkökul çağındaki çocuklarda, DEHB yaygınlığı % 5 olarak bulunmuştur (Motavallı, 1994). Türkiye'de yapılan yakın tarihli, yapılandırılmış görüşmelerin ve DSM-4 tanı ölçütlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise yaygınlık % 13,38 olarak saptanmıştır (Ercan, 2010).

DEHB, en sık okul çağı çocuklarında görölmekte ve daha ileri yaşlarda bu sıklık düşmektedir (Burd ve ark., 2003). Bununla beraber DEHB tanılı çocukların büyük kısmı (% 60-85) ergenlik döneminde de DEHB tanısını karşılamaktadır (Pliszka ve ark., 2007). Tüm dünyada yaygınlığı araştıran bir çalışmada ergenlerde % 53 oranı bulunmuştur (Polanczyk ve ark., 2007). Erişkinlerde ise DEHB görölme oranının % 4 dolayında olduğu belirtilmektedir (Faraone ve ark., 2003). DSM-V ise erişkinde görölme oranı çoğu költür için yaklaşık % 2,5 olarak vermektedir (APA, 2013).

DEHB, hem klinik hem de toplum örneklemlerinde erkeklerde daha sık görölmekte olup, erkek/kız oranı 2,4/1 olduğu bildirilmektedir ve bu farklılık kızlarda erkeklere göre daha az hareketlilik ve davranış bozukluğu belirtileri görölmesiyle açıklanmaktadır (Polanczyk ve ark., 2007).

2.3. DEHB'nin Klinik Belirtileri, Tanı ve Alt Tipleri

2.3.1. Klinik Belirtiler

DSM-V tanı sistemine göre DEHB'de dikkatsizlik, hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere iki farklı belirti kümesi vardır.

2.3.1.1. Dikkatsizlik

Dikkatin yapılan işe odaklanması ve sürdürülebilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması, okul eşyalarını ve oyuncaklarını kaybetme, günlük faaliyetlerde unutkanlık, düzensizlik, konuşmayı dinleyememe, yönergeleri izleyememe, uzun süre zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, detayları atlama gibi belirtiler dikkat sorunlarının göstergeleridir.

2.3.1.2. Hiperaktivite-Dürtüsellik

Kıvrır kıvrır, aşırı hareketli çocuklardır. Yerlerinde duramaz, oturmaları gerektiğinde kalkıp gezinirler. Çok konuşur ve etkinlikler sırasında gürültü yaparlar. Hiperaktivitenin normal hareketlilikten ayırt edilebilmesi önemlidir. Bunun için, çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması ve işlev kaybına yol açması gerekmektedir. Dürtüsellik ise; isteklerini erteleyememe, sırasını beklemekte güçlük çekme, sorular tamamlanmadan yanıt verme, olaylara ve konuşmalarda söz kesme, düşünmeden hareket etme gibi klinik özelliklerle kendini göstermektedir.

2.3.2. Tanı

DEHB klinik bir tanıdır. Tanı için özgün bir test yoktur. Klinisyenin destekleyici tanı araçları; yarı yapılandırılmış aile ve çocuk görüşmeleri, anne-baba ve öğretmen değerlendirme ölçekleri ile psikometrik testlerdir. DSM-V ölçütlerine göre, belirtilerin en az 6 ay sürmesi, 12 yaşından önce başlaması ve en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkması gerekmektedir (APA, 2013). Psikometrik değerlendirmeler tanı için yararlı olup, kişinin normal verim göstermesi DEHB tanısını dışlamaz (Dulcan ve ark., 2003).

2.3.3. DEHB Alt Tipleri

2.3.3.1. Bileşik Tip (DEHB-B)

Hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite dürtüsellik belirti kümelerinden her birinden en az altı ölçüt vardır. DEHB'si olan çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır.

2.3.3.2. Dikkatsizliğin önde Geldiği Tip (DEHB-DE)

Dikkatsizlik belirtilerinden en az altısı vardır. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirleri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

2.3.3.3. Hiperaktivite-Dürtüsellğin Önde Geldiği Tip (DEHB-H/D)

Hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin en az altısı vardır. Dikkatsizlik belirtileri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

2.4. DEHB Etyolojisi

DEHB etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış bir bozukluktur. DEHB'nin nörobiyolojik kökenli, erken gelişim evrelerinde, çeşitli genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle, nörogelişimde bir aksama sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Sonuga-Barke ve ark., 2010).

2.4.1. Genetik

2.4.1.1. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Aile çalışmaları, DEHB'li çocukların akrabalarının DEHB açısından artmış risk taşıdıklarını göstermektedir (Faraone ve Biederman, 1994). DEHB olan çocukların anne-baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığı bulunmuştur (Faraone ve Biederman, 2000). Ayrıca belirtiler açısından da kalıtsal bir farklılık vardır, dikkatsizliğin kalıtılabilirliği % 15 iken, hiperaktivite ve dürtüsellik için bu oran % 2'dir (Nikolas ve Burt, 2010).

DEHB belirtilerinin ailesel kümelenmesinde genetikle beraber çevresel etkenlerinde geçişi söz konusu olabileceğinden ikiz çalışmaları yapılmıştır. İkiz

çalışmaları DEHB geçişindeki ortak genetik ve çevresel etkenleri araştırmak üzere yapılmış ve DEHB'deki fenotipik değişkenliği belirlemek amaçlı kullanılmışlardır. 20 ikiz çalışmasından edinilen bilgilerden DEHB'nin çocuk ve ergenlerde tahmini kalıtılabilirliği % 76 (Faraone ve ark., 2005) iken, erişkinlerde çevresel etkenlerin rolü daha fazla olduğu için bu oran yaklaşık % 30 (Boomsma ve ark., 2010) olarak bulunmuştur.

Evlat edinme çalışmaları da gen ve çevre etkisini araştırmışlar ve genetik geçişi işaret eden verilere ulaşmışlardır. DEHB tanısı konmuş olan çocukların biyolojik akrabalarında daha yüksek oranda DEHB görüldüğünü bildirilmiştir (Sprich ve ark., 2000). Ayrıca evlat edinilmiş ve DEHB tanısı almış olan çocukların biyolojik olmayan ebeveynlerinde, hastalık oranının kontrollere benzer olduğu bildirilmektedir (Thapar ve ark., 1999).

Sonuç olarak aile, ikiz ve evlat edinilme çalışmaları DEHB gelişiminde güçlü bir genetik bileşen olduğunu göstermektedir.

2.4.1.2. DEHB ile İlişkili Genler

DEHB etyolojisini saptamaya yönelik çok sayıda aday gen çalışması yapılmış ve bazı genlerle DEHB ilişkisi gösterilmiştir. Etyolojiye yönelik çalışmalarda bozukluğun stimulanlarla tedavi edilmesinden yola çıkılarak, katekolaminerjik yolak işlev bozukluğu ile ilgili elde edilen kanıtlar, ilgiyi bu sistemlerdeki enzimler, reseptörler ve taşıyıcıları kodlayan genlerdeki polimorfizmler üzerine çekmiştir. Üzerinde en çok çalışılan genetik varyasyonlar dopamin reseptörü DR4 ve dopamin taşıyıcısı DAT 1 ile ilgilidir (Swanson ve ark., 2000). Aday gen çalışmaları yapılan metaanalizler sonucunda DRD4, DRD5, SLC6A3, SNAP-25 ve HTR1B'yi kodlayan genlerin etyolojideki rolüne vurgu yapmıştır (Faraone ve Mick, 2010). Ülkemizde de yapılan aday gen çalışmalarında DRD47R alel (Tahir ve ark., 2000), SCL6A4 uzun alel (Zoroğlu ve ark., 2002) genleri DEHB ile ilişkili bulunurken, katekolamin-O-metil transferaz (COMT) (Tahir ve ark., 2000) ve dopamin beta hidroksilaz (DBH) (Özbay ve ark., 2006) genleri DEHB ile ilişkisiz bulunmuştur.

Genom inceleme çalışmaları, 5p13, 6q12, 16p13, 17p11 ve 11q22-25 kromozomları üzerindeki aleller ile DEHB arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (Ogdie ve ark., 2004). Ancak bağlantı çalışmaları, çoklu testler için gerekli

istatistiksel düzeltmeler yapıldıktan sonra bu genlerle ilgili anlamlı ilişkiler rapor edememişlerdir (Franke ve ark., 2010). Dolayısıyla DEHB'nin genetik aktarımında, baskın ve çekinik pek çok genin karmaşık bir etkileşim içinde olduğu söylenmektedir. DEHB ile ilişkili genleri araştıran çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle tam olarak örtüşmemesinin de, bozukluğun heterojenliğine ve istatistiksel sınırlılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu alanda yapılan çalışmalarda çeşitli ilişkili genler tanımlanmış olsa da, bozukluk oluşumunda baskın etkiye sahip olduğu gösterilebilen bir gen saptanamamıştır (Spencer ve ark., 2007).

DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarda, bozukluğun farklı belirtilerle ortaya çıkması, belirtilerin şiddeti, eş tanı sıklığı ve tedaviye yanıt açısından farklılıkları olması da, genetik değişikliklerin yol açtığı fenotipik değişikliklerle açıklanmaktadır (Caspı ve ark., 2006).

Son yıllarda fenotip ilişkili genetik çalışmalarda dikkati çeken 2 gen polimorfizmi katekol-O-metil transferaz (COMT) ve adrenerjik $\alpha 2A$ - reseptörü (ADRA2A) ile ilgilidir.

Metilfenidatın katekolaminerjik aktiviteyi ADRA2A reseptörleri üzerinden arttırarak etki ettiğinin gösterilmesiyle ADRA2A gen bölgesine olan ilgi artmıştır (Andrews, 2006). Çeşitli hayvan çalışmalarında ADRA2A reseptörünü kodlayan gen bölgesinin metilfenidattan yararlanmada aracı olabileceği, ADRA2A reseptörlerini kapatan maddeler hayvanlara verildiğinde metilfenidat kullanımından yararlanmalarının azaldığı görülmüştür (Arnsten ve ark., 2005). Sonrasında ADRA2A 1291 C-G tek nükleotid polimorfizminin DEHB'nin dikkatsizlik belirti kümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Deupree ve ark., 2006, Schmitz ve ark., 2006). Başka bir çalışmada homozigot ADRA2A polimorfizmi dikkatsizliğin ön planda olduğu DEHB alt tipiyle ilişkilendirilmiştir (Roman ve ark., 2006). Ancak ADRA2A DEHB ilişkisini araştıran 11 çalışmadan derlenen bir metaanalizde ADRA2A polimorfizmi DEHB ile ilişkili bulunmamıştır (Gizer ve ark., 2009). Tedaviye yanıt ile bu polimorfizmin ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında, değişik DEHB alt tipindeki hastalarda olduğu gibi, dikkatsizlik alt tipindeki hastalarda da heterozigot ve homozigot polimorfizm taşıyıcısı olan kişilerde

metilfenidat tedavisi sonrası dikkatsizlik belirtilerinin daha çok düzelme gösterdiği bildirilmiştir (Polanczyk ve ark., 2007; Silva ve ark., 2008).

COMT val158met polimorfizminin COMT enziminin aktivitesinde değişiklik oluşturduğu, homozigot metiyonin aleli taşıyan kişilerdeki prefrontal bilişsel işlev bozukluğunun bununla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bellgrove ve ark., 2005). Daha sonraki çalışmalarda, bu polimorfizmi davranım bozukluğu belirtileri ile ilişkilendiren kanıtlar olduğu gibi (Monuteaux ve ark., 2009; Thapar ve ark., 2005), bu polimorfizmin DEHB’de antisosyal davranışları yordadığı ve fenotipik bir farklılık yarattığını gösteren çalışmalar da vardır (Caspi ve ark.,2008; Langley ve ark., 2010). Yazında, tedaviye yanıt ile COMT polimorfizmi arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar olduğu gibi (McGough ve ark., 2009), bu konudaki çalışmaları inceleyen bir gözden geçirme yazısında bu polimorfizmle DEHB arasında önemli bir ilişki gösterilememiştir (Cheuk ve ark., 2006).

2.4.2. Nörokimyasal Çalışmalar

DEHB nörobiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki bozuklukların hastalığın oluşumunda rolü olduğuna işaret etmektedir (Spencer ve ark., 2007). Bu sonuca da DEHB tanısı konan bireylerin, prefrontal korteksteki dopamin ve nöradrenalin düzeylerini arttıran uyarıcılara verdiği olumlu yanıtın yola çıkılarak yapılan çalışmalar yön vermiştir (Stahl, 2003). Ayrıca beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar örneklerinde yapılan birçok çalışmada; dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin yıkım ürünlerinin, sağlıklı kontrollere göre DEHB grubunda daha düşüktür (Castellanos ve ark., 1994).

Dinamik Gelişimsel Davranış Teorisi’ne göre DEHB, dopaminerjik etkinlikteki değişim ve dopaminerjik yolların etkin çalışmaması sonucu oluşmaktadır. Dopaminerjik yollardan mezolimbik yolağın etkin çalışmaması ödülü beklemede güçlük, yeni durumlarda hiperaktivite, dürtüsellik, tepki baskılanmasında bozukluk olarak kendini gösterirken, aynı durum mezokortikal yolak için söz konusu olduğunda planlanmada güçlük ve dikkat ile ilgili sorunlar gözlenmektedir. Nigrostriatal yolağın etkinliğinin az olması ise motor fonksiyonların eşgüdümünde bozukluk ve davranış baskılanmasında güçlüğüne neden olmaktadır (Tripp ve Wickens, 2009).

Dopaminin hücre dışı durumuna bakıldığında dopaminin fazik ve tonik olarak salınması dikkati çeker. Tonik dopamin salınımını, sinaptik aralıktan kaçan dopamin ve kortekste dopamin hücrelerine yakın olup glutamat salgılayan hücreler kontrol eder. Düşük tonik dopamin düzeyi, glutamatla uyarılan dopamin hücresinden ödül ve öğrenme süreçleriyle ilişkili olan fazik dopamin salınımını sağlar. DEHB’de, gelişimi gecikmiş immatür kortekste glutamatla uyarımın az olması normalden çok daha düşük tonik dopamin düzeylerine ve fazik dopamin salınımında bozukluğa neden olmakta, bu da ilişkili işlevlerde sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca DEHB tanısı konulmuş olan bireylerde normal kişilerden farklı olarak, yeni bir davranış öğrenilirken ödüle dair ipuçları bile ödül verildiği zamanki gibi fazik dopamin salınımı sağlayabilmektedir (Grace, 2001 ve 2002).

Öğrenme ve ödül sistemiyle ilgili temel nörotransmitter olan dopaminin hücre içi durumuna bakıldığında, D1 ve D5 reseptörleri üzerinden pekiştirme etkisi sağladığı görülür. Dopamin reseptörlerinin diğerleri ile de ilgili işlev ve çalışma farklılıkları vardır (Missale ve ark., 1998). Bunlardan, ağırlıklı olarak prefrontal kortekste bulunan D4 ve D5 reseptörlerindeki polimorfizmler DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Noain ve ark., 2006). D4 reseptörünün glutamat reseptörlerinin plastisitesi ve prefrontal korteksteki hücrelerin uyarılabilirliği üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda işlem belleği ile ilişkilidir (Gu ve ark., 2006). Öğrenme ve uzun süreli bellekle ilişkili olan uzun dönemli potansiyasyon da NMDA ve AMPA reseptörleri üzerinden dopamin etkisiyle olur ve striatumda sadece dopamin varlığında gerçekleşir (Schultz, 2002). Dopamin yoluyla olan öğrenmede sinaptik değişiklik “3 etken kuralı” bağlı olarak gerçekleşir. Bu da korteksten striatuma gelen bilgilerle glutamaterjik presinaptik aktivasyon oluşumunun, striatumdaki hücrelerde postsinaptik aktivasyon oluşumunun ve dopaminin fazik salınımının sağlanmasını ifade etmektedir (Blond ve ark., 2002).

Dopaminin sinaptik aralıktan geri alımını DAT isimli dopamin taşıyıcısı sağlamaktadır. DAT1 genindeki bir farklılığın DEHB ile ilişkili olduğu (VanNess ve ark., 2005), DAT ifadesi (Miller ve ark., 2002) ve DAT bağlanması (Swanson ve ark., 2000) DEHB’li kişilerde farklılıklar olduğu yazında belirtilmiştir. Mezolimbokortikal dopamin sistemindeki bozukluk; davranış, dikkat ve dürtüsellikle

ilişkilendirilirken, nigrostriatal dopamin sistemindeki bozukluk ise yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkilidir (Dewey ve ark., 2002).

NA temel olarak uyarılma, uyanık kalma ile ilgili bir nörotransmitterdir ancak dikkat, güdüleme süreçlerinde de rolü vardır. Noradrenalin dopaminden sentezlenmektedir. Dolayısıyla dopamin sistemi noradrenerjik sistem ile ilişkilidir ve lokus seruleus noradrenerjik nöral sistemin düzenleyicisi olan anatomik bölgedir. Noradrenerjik nöron izdüşümleri korteksteki arka dikkat merkezini uyararak uyarıların algılanmasını sağlar. Alfa 2a reseptörleri de noradrenerjik uyarımın düzenlenmesinde görevlidir ve ağırlıklı olarak prefrontal kortekste yerleşmişlerdir. NA prefrontal kortekste bilişsel işlevlerdeki iyileştirici etkisini bu reseptörler üzerinden gösterir. Noradrenerjik sistem tutulumuna ilişkin kanıtlara göre tonik adrenalin seviyesindeki dengesizlik lokus seruleus nöronlarının normal baskılanmasını bozarak, dikkatsizlik, uykusuzluk ve bazı bilişsel bozukluklara yol açar (Stahl, 2003; Cabral ve ark., 2006).

NA artışı hafiften orta düzeye kadar prefrontal korteksteki D4 reseptörlerine noradrenalinin de bağlanabilmesi sayesinde stres anında bilişsel işlevlerdeki iyileşmeyi sağlarken, aşırı miktarda arttığında organizmaya zarar vermeye başlar (Arnsten ve ark., 2005). Plazma NA düzeyleri DEHB ile birlikte ÖÖG olan çocuklarda, sadece öğrenme güçlüğü olan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (Halperin ve ark., 1997). Dopamin ve noradrenalinin prefrontal kortekste bilişsel işlevler üzerindeki etkisi, nörotransmitterlerin yoğunluğu ve reseptörlerinin uygunluğuna göre değişir. Nörotransmitter düzeyleri fizyolojik olarak en elverişli kabul edilen aralık içinde oldukları zaman nörotransmitter iletişimi etkin şekilde sağlanabilir (Madras ve ark., 2005). Dopamini noradrenaline çeviren dopamin beta hidroksilaz (DBH) enzimini kodlayan gendeki bazı polimorfizmlerin de düşük enzim etkinliğine ve dikkat bozukluklarına neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kopeckova ve ark.,2006; Tang ve ark., 2006; Kieling ve ark., 2008).

2.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları DEHB ile ilişkili nörobiyolojik bilgileri ortaya koymuştur.

MRG ile yapılan yapısal görüntüleme çalışmaları DEHB de beyin boyutlarında (Kieling ve ark., 2008; Swanson ve ark., 2007) ve kaudat çekirdek, prefrontal korteks, korpus kallosum, serebellar vermis gibi belirli beyin bölgelerindeki hacim farklılıklarını ortaya koymaktadır (Castellanos ve ark.,1996; Hynd ve ark., 1990, 1991, 1993). DEHB tanısı konulan bireylerde total beyin hacmi, lateral prefrontal korteks, striatum, dorsal anterior singulat korteks ve serebellum hacmi düşük bulunmuştur (Emond ve ark., 2009). Uzunlamasına çalışmalarda beyin hacmindeki farklılığın ergenlik dönemine kadar devam ettiği gösterilmiştir (Castellanos ve ark., 2002). Dopamin reseptörlerinden zengin bölgeler olan globus pallidus ve kaudat çekirdeğin, DEHB tanısı konan kişilerde kontrollere göre küçük olduğu görülmüştür (Swanson ve ark., 2007). Ayrıca yine bu kişilerde, duyuşal bütünleştirme alanları olan pariyetal ve temporal bölgelerin hacmi de azalmıştır (Wang ve ark., 2007). DEHB'li çocuklar frontostriatal sistemlerini normal kontrolleri kadar iyi kullanamamaktadırlar (Durstun ve ark., 2003). Striatumun yapısal değışikliğı ile ilgili farklı sonuçlar bulan çalışmalarda vardır. Ödül sistemiyle ilişkili bölge olan ventral striatumla ilgili bir çalışmada, sağ ve sol ventral striatum DEHB tanısı konulmuş bireylerde anlamlı derecede küçük bulunmuş ve annelerin şiddetini belirttiğı DEHB belirtileriyle sağ ventral striatum arasında olumsuz bir ilişki bulunmuştur (Carmona ve ark., 2009). DEHB'li çocuklarda özellikle prefrontal korteksin gelişimde yaklaşık 3 yıllık bir gecikme vardır ve kortikal kalınlıkları yaşlılarına göre düşüktür (Shaw ve ark., 2006, 2007). DT-MRG ile yapılan bir çalışmada yine bu çocuklarda frontal korteks ve serebellar beyaz madde miktarında değışiklikler gösterilmiştir (Ashtari ve ark., 2007).

İşlevsel görüntüleme çalışmaları, prefrontal korteks ve striatumda etkinlik azlığı göstererek DEHB ile ilişkili beyin alanlarını ortaya koydukları gibi, tedaviye yanıt düzeneklerinin de anlaşılmasına yardımcı olmuştur (Bush ve ark., 2005; Durstun ve ark., 2003; Casey ve ark., 2007). İşlevsel görüntüleme çalışmalarında dikkati çeken bulgulardan biri de motivasyon ve tepki engellemesiyle ilgili dorsal anterior midsingulat kortekste, DEHB tanısı konmuş olan bireylerde tepki engellemesini değerlendiren go/no go testi sırasındaki etkinlik azlığıdır (Tamm ve ark., 2004). DEHB tanısı konan çocuklar ve anne babaları incelendiğinde frontostriatal etkinlik azalması ve bu bölgedeki beyaz cevher bütünleşmesinde

azalma saptanmıştır ve frontostriatal beyaz cevherdeki sorunun ailesel geçişle ilgili olabileceği söylenmiştir (Casey ve ark., 2007). DEHB ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalar daha çok sayıda ve birbirleriyle tutarlı iken, erişkinlerde daha az sayıda ve birbiriyle çelişen sonuçlar bulan çalışmalar vardır. DEHB gelişimsel bir bozukluk olduğu için, ileri yaşlarda sadece DEHB belirtileri geçmeyenlerde görüntüleme bulgularında belirgin değişiklikler görülebileceği söylenmektedir (Cubillo ve ark., 2011).

2.4.4. Çevresel Etkenler

2.4.4.1. Doğum Öncesi, Doğum Süreci, Doğum Sonrası Etkenler

DEHB etyolojisiyle ilgili çevresel etkenler araştırılmış ve annenin doğum öncesi dönemde stresli olması (Talge ve ark., 2007), alkol, sigara, madde kullanması, çevresel toksinlerden etkilenmesi (Ribas-Fito ve ark., 2007), bebeğin gebelik döneminde ve doğum sürecinde anoksik kalması, nöbet geçirmesi, doğum komplikasyonları nedeniyle beyin hasarı gelişmesi (Pineda ve ark., 2007), anne karnında gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum (Strang-Karlsson ve ark., 2008; Bhutta ve ark., 2002), DEHB ile ilişkili bulunmuştur. DEHB'ye eşlik eden silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozuklukları, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme riskinin normal popülasyondan fazla olması bu hasarı destekler niteliktedir (Türkbay ve Söhmen, 2000; Şenol ve ark., 2006). Yazında toksinlerden en çok kurşun ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmaktadır. Kurşun zehirlenmesinde; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebildiği bildirilmiştir (Minder ve ark., 1994). Ancak DEHB olan pek çok çocuğun kurşunla hiç teması olmadığı gibi, uzun süre ve yüksek miktarlarda kurşunla karşılaşan bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir. Diyet ile DEHB ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçları tutarsız olmakla birlikte omega 3 gibi yağ asitlerinin kullanımının DEHB belirtilerini azaltabileceği iki ayrı çalışmada bulunmuştur (Richardson, 2006; Joshi ve ark., 2006).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar genetik etkenlerin doğum öncesi ve sonrası dönemde çevresel etkilere katkıda bulunduğuyula ilgili veriler ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada gebelik sırasında sigara içmiş olan annelerin DEHB açısından genetik yatkınlığı olan çocuklarında DEHB bileşik alt tipinin sık

görülmüştür (Neuman ve ark., 2007). DAT-1 genotipi ile gebelik sırasında annenin sigara kullanması arasındaki etkileşimin DEHB gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Becker ve ark., 2008). Son yıllarda yapılan bir ikiz çalışması, DEHB ile ilişkili durumlar olan antisosyal davranışlar ve madde kullanımını genç erişkinlik döneminde incelemiş, dışavurum belirtilerinin, genetik yatkınlığı olan kişilerde yüksek riskli çevresel etkenler varlığında ortaya çıktığını göstermiş, bu bulgular da “Yatkınlık-Stres” modelini desteklemiştir (Hicks ve ark., 2009).

2.4.4.2. Psikososyal Nedenler

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir etkenden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Psikososyal güçlükler, aile sorunları, uygunsuz ebeveyn tutumları da DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Biederman ve ark., 1995; Ellis ve ark., 2009). Diğer çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarında olduğu gibi, DEHB açısından da riski arttıran psikososyal güçlükler, düşük ebeveyn eğitim düzeyi, kalabalık ev, tek ebeveynli aile, doğum sırasında annenin genç olması, annenin gebelik sırasında çocuğu reddetmesi, düşük sosyoekonomik düzeyi olarak gösterilmiştir (Rice ve ark., 2010; Rutter ve ark., 1975). Son çalışmalarda erken bebeklik döneminde 6 ay ve daha uzun süre ihmale uğramış hastalarda DEHB benzeri belirtilerin oldukça sık görüldüğü, bunun bağlanma bozuklukları ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Rutter ve ark., 2010). Yetiştirme yurdundaki çocukların aşırı hareketli ve dikkat sürelerinin kısa olduğu gözlenmiş, bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Türkbay ve Söhmen, 2000).

2.5. DEHB’ye Eşlik Eden Bozukluklar

DEHB’de diğer psikiyatrik bozukluklarla birliktelik oldukça sıktır. Bozukluğu olan çocukların % 50-80’inin başka psikiyatrik bozukluklardan en az birinin tanı ölçütlerini karşıladıkları görülmüştür (Jensen ve ark., 1997). Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar yüksek hastalık ve ölüm oranlarına yol açar ve prognozu olumsuz etkiler. Dolayısıyla DEHB, toplumda sık görülmesi ve işlevsellikte kayıpla gitmesi nedeniyle bir toplum sağlığı sorunu olarak görülmektedir.

En sık görülen eş tanıli hastalık, olguların yaklaşık % 60'ında bulunan KOKGB'dir (Biederman, 2005). Aynı çalışmada kaygı bozukluklarının sıklığı % 30, öğrenme bozukluklarının sıklığı % 25 ve davranım bozukluğunun sıklığı % 15 olarak bildirilmiştir.

DEHB tanısı konmuş olan çocuklarda, depresif bozukluk eşlik etme oranı % 29 (Spencer ve ark., 2007), Tourette sendromu görülme oranı % 25 (Swain ve ark., 2007), obsesif-kompulsif bozukluk görülme oranı % 16 (Geller ve ark., 1996) olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağında tanı konulmamış DEHB olgularının ergenlik döneminde sıklıkla eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık yakınmalarıyla başvurdukları bilinmektedir (Çuhadaroğlu ve ark., 2007). Ayrıca DEHB tanısı konmuş ergenler arasında sigaraya erken yaşta başlama ve madde kullanma oranı, DEHB tanısı konmayanlara göre anlamlı oranda fazla olduğu bildirilmiştir (Szobot ve ark., 2007). DEHB'de normal kontrollere göre bipolar bozukluk görülme riskinin (% 11-28) yüksek olduğu bulunmuştur (Byun ve ark., 2006).

Kaygı bozuklukları dışında eş tanıların hepsinin, erkek DEHB olgularında daha sık olduğu bildirilmiştir (Biederman, 2005).

2.6. DEHB Tedavisi

DEHB tedavisinde kesin tanı sonrası, hasta ve aile psikoeğitimi önceliklidir. Bundan sonra ilaç tedavisi önerilir (Pliszka ve ark., 2007). Ancak DEHB tedavisinde farmakolojik yaklaşım ile aile eğitimi, okula yönelik düzenleme, bilişsel davranışçı tedavi, sosyal eğitim gibi psikososyal yaklaşımları birleştiren çoklu modellerinin etkililiği de gösterilmiştir (Kelly ve Aylward, 1992). Dolayısıyla, psikososyal yaklaşımlar hafif DEHB olgularında, okul öncesi çağda ilk tedavi seçeneği olarak, sonrası dönemde ise ailenin ilaç tedavisini kabul etmediği, tanının kesin olmadığı, ana-baba ve öğretmen bildirimleri arasında belirgin uyumsuzlukların olduğu durumlarda tek başına denenebilir (Atkinson ve Hollis, 2010; Pliszka ve ark., 2007).

DEHB ilaç tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak stimülanlar kullanılmakta, seçilen stimülanın yan etki nedeniyle uzun süreli kullanılamadığı ya da yanıt alınmadığı durumlarda diğer bir stimülana geçilmesi önerilmektedir (Pliszka ve ark., 2007). Psikostimülanlar güvenli ve yüksek etkinliğe sahip ilaçlar olarak kabul edilmekte olup, ilaca klinik yanıt oranı % 73-77 olarak bildirilmektedir (Turgay,

2004). Psikostimulanlar DEHB'nin çekirdek belirtilerinin yanında akademik başarı, toplumsal ilişkiler ve karşı olma belirtilerinde de olumlu etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Turgay, 2008). Her hastanın stimulanlar için kendine özgü bir doz-cevap eğrisi vardır, dolayla her zaman doz arttırmak etkide artış sağlamamaktadır. 1-3 haftalık aralıklı, yan etkiler kontrol edilerek yapılan doz artırımlarıyla fayda sağlanan en düşük dozda kalmak esas olmalıdır. Yılda en az birkaç kez ilaç tedavisi değerlendirilmelidir. Bunun için ölçekler, yapılandırılmış görüşmeler ve bazı nöropsikolojik testler kullanılmaktadır (Pliszka ve ark., 2007). Stimulanlarla ilgili en çok kaygı yaratan yan etkiler kardiyovasküler sistemle ilgilidir ancak, tedavi öncesinde var olan bir kardiyovasküler hastalık hariç, tedavi öncesi kardiyak incelemenin gerekli olduğuna dair bir kanıt yoktur (Biederman ve ark., 2006). Tedavi öncesi ve izlem görüşmelerinde, boy, kilo, nabız, tansiyon takibi önerilmektedir (Pliszka ve ark., 2007; Atkinson ve Hollis, 2010).

Stimulana kısmi yanıt, eş tanılar ve psikososyal stres etkenlerin ağırlıklı olduğu olgularda ek ilaç kullanımı ve psikososyal yaklaşımların artırılması düşünülebilir. İki farklı stimulan denendiği halde yanıt alınmadığı durumlarda ise atomoksetine geçilmesi önerilmektedir. Madde kötüye kullanımı, kaygı ya da tik bozuklukları gibi eş tanıli durumların olması halinde, atomoksetinin ilk sırada seçilebileceği belirtilmektedir (Pliszka ve ark., 2007). Her iki ilacın etkisiz olduğu ya da yan etkileri nedeni ile kullanılmadığı durumlarda ise antidepressanlarla (imipramin, nortriptilin ya da bupropiyon) tedavi önerilmektedir (Pliszka ve ark., 2006). Bunlara yanıt alınmadığı durumlarda ise klonidin, guanfasin gibi alfa agonistlerin son seçenek olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir.

DEHB tedavisinde verilen stimulanların nörokimyasal etkilerine bakıldığında, metilfenidatın striatumda, DAT üzerinden dopamin geri alınımını engelleyerek sinaptik aralıkta dopamin miktarını arttırdığı, prefrontal kortekste ise D1 ve alfa 2 adrenerjik otoresptörlerini reseptörleri uyararak, dopamin ve noradrenalin düzeyini arttırdığı görülmektedir (Arnsten ve ark., 2006). Metilfenidatın yürütücü işlev bozukluklarını, dikkat ve DEHB ilişkili tüm yolakların işlevlerini düzeltici etkisi vardır. PET çalışmaları metilfenidat ile DAT üzerinden hücre dışı dopamin artışını göstermişlerdir (Volkow ve ark., 2005). Başka bir fMRG çalışması metilfenidat tedavisi sonrası çok kaynaklı karmaşık bir görev testi verildiğinde

DEHB'lilerde etkinlik azlığı gösteren dorsal anterior midsingulat kortekste, yalancı ilaç alan DEHB'lilere göre etkinlik artışı olduğunu göstermiştir (Bush ve ark., 2008). Stimulan alan DEHB'lilerde yaş ilerledikçe, önceden gri madde hacminde belirgin azalma olan sağ lentiform ve kaudat çekirdekte, normal kontrollere daha yakın hacimlere ulaşıldığı gözlenmiştir (Nakao ve ark., 2011). Stimulan olmayan atomoksetin, guanfasin gibi ilaçlarla da seçici olarak noradrenalin düzeyinde artış olabilmektedir (Spencer ve ark., 2002). DEHB'li bireylerde metilfenidat tedavisine yanıtı yordayan genetik farklılıklara dikkati çeken çalışmalar (Froehlich ve ark., 2011; McGough ve ark., 2009) olduğu gibi, psikososyal etkenleri de gözden geçiren çalışmalar vardır (Chazan ve ark., 2011).

2.7. DEHB'de Prognoz

Hiperaktivite belirtilerinin zamanla azalmasına karşın, çocuklukta DEHB tanısı konulan olguların % 30-70'inde belirtiler erişkinlik döneminde sürmekte olup, bunların yaklaşık % 30-40'ı DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı bulunmuştur (Yargıç ve Özdemiroğlu, 2008).

DEHB tanısı konan çocuklarda, ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. İzlem çalışmaları sonuçlarına göre bu çocukların ileride normal kontrollere göre; % 32-40 okulu bıraktıklarını, % 5-10 kolej eğitimini tamamlayabildiklerini, % 50-70 çok az ya da hiç arkadaşı olmadığını, % 70-80 işlerinde verimlerinin düşük olduğunu, % 40-50 antisosyal davranışları olduğu ve madde kullanımlarının olduğu, % 40 ergen gebeliği görüldüğü, % 16 cinsel yolla bulaşan hastalıkları kaptıkları, % 20-30 daha çok trafik kazası ve depresyon, % 18-25 daha çok kişilik bozukluğu görüldüğünü ortaya koymaktadır (Barkley, 2002). Ayrıca DEHB olan çocuklarda davranım bozukluğu eş tanısı olmasa bile, antisosyal kişilik bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu gelişme riski ve suç işleme davranışında artış gösterilmiştir (Manuzza ve ark., 2008).

2.8. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, DEHB alt tipleri, metilfenidat tedavisine yanıt ve semptom şiddetine göre homojen olarak oluşturulmuş hasta gruplarının temsil ettiği

fenotipler ile ADRA2A-1291 C>G ve COMT val158met gen polimorfizmlerinin ilişkisini araştırmaktır.

2.9. Çalışmanın Varsayımları

Yazında ADRA2A 1291 C-G tek nükleotid polimorfizminin DEHB'nin dikkatsizlik belirti kümesiyle ilişkili olduğunu gösteren (Deupree ve ark., 2006, Schmitz ve ark., 2006) ve homozigot ADRA2A polimorfizminin DEHB'nin dikkatsizlik alt tipiyle ilişkilendirildiği (Roman ve ark., 2006) çalışmalarından yola çıkılarak, kendi DEHB hasta grubumuzda dikkatsizlik alt tipinde ADRA2A polimorfizminin daha sık görüleceği varsayılmıştır.

COMT polimorfizmi ile ilgili yazındaki çalışmalarda, bu polimorfizmi taşıyan hastalarda saldırganlık ve DB belirtilerinin görüldüğüne ve daha çok suç işlediklerine dair bulgular (Caspi ve ark., 2008; Grizenko ve ark., 2010) baz alınarak, COMT polimorfizminin kendi DEHB hasta grubumuzda bu tür belirtilerin daha sık görüldüğü bileşik alt tipte yoğunlaşacağı ve polimorfizm taşıyıcılarında daha sık komorbidite görüleceği hipotezi kurulmuştur. Ayrıca COMT valin homozigot alel taşıyıcılarında KOKGB'nin DEHB'ye eş tanı olarak daha sık görüldüğüünün gösterilmesi (Qian ve ark., 2009) de kendi hasta grubumuzda bu polimorfizmi taşıyan hastalarda daha şiddetli belirtiler bekleyebileceğimizi düşündürmüştür. Yazında DEHB tedavisinde metilfenidat yanıtını yordayan etkenler değerlendirilirken, DEHB bileşik tipi, düşük SES, KOKGB ve DB komorbiditesi, düşük ailesel işlevsellik ve hastanın tedavi öncesi düşük işlevselliğinin tedaviye kötü yanıtla ilişkisi vurgulanmıştır (Chazan ve ark., 2011). Dolayısıyla, daha şiddetli belirtileri olmasını ve bileşik alt tipte yoğunlaşmalarını beklediğimiz COMT polimorfizmi taşıyıcısı hastalarımızın, metilfenidat tedavisine kötü yanıt vereceği öngörülmüştür. Buradan yola çıkılarak da, COMT polimorfizminin tedaviye kötü yanıtı yordayan etkenlerden düşük SES, düşük ailesel işlevsellik ve tedavi öncesi düşük işlevsellik düzeyi ile ilişkili bulunacağı hipotezi kurulmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Örnekleme

Bu araştırma Haziran 2012 ve Ağustos 2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, psikiyatrik değerlendirmelerinde DSM-IV'e göre DEHB tanısı konulan ve araştırmaya katılmaya gönüllü 121 hasta alınmıştır. Araştırmanın kontrol grubu ise Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda toplum örnekleminde oluşan ve cinsiyet açısından hasta grubuyla eşleşen, bankalanmış 102 DNA örneğinden oluşturulmuştur. Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 05.06.2012 tarihinde 468 sayı numarası ile onaylanmıştır. Katılımcılar ve ailelerinden yazılı onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Deseni

Araştırma naturalistik bir izlem çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.3. Örneklem

Çalışmaya sadece hekimleri tarafından tedavilerinde metilfenidat kullanılması planlanan hastalar alınmış, yaygın olarak kabul gören (Pliszka ve ark., 2007) doz ve tedavi algoritmine uymayan hastalar, çalışmadan dışlanmıştır. Bu algoritme göre, kısa veya uzun etkili stimulan tedavisine hastanın kilosuna göre düşük dozdan başlanması ve 1-3 hafta aralıklarla yan etkiler kontrol edilerek hastanın yarar gördüğü doza kadar titrasyona devam edilip, yarar gördüğü en düşük dozda sürdürüme devam edilmesi önerilmektedir. Bu dozun saptanması için, belirli bir dozda hasta en az 1 hafta geçirdikten sonra anne babalar ve öğretmenlere doldurtulacak klinik ölçeklerle ilaç yararının teyit edilmesinin önemi vurgulanmıştır. Metilfenidat için okul çağı çocuklarında 0,7 mg/kg/gün ile 1,1 mg/kg/gün doz aralığının güvenilir bulunduğu belirtilmiş, okul çağı öncesi çocuklarının yan etkilere daha duyarlı olmaları nedeniyle daha çok kısa etkili ve daha düşük dozda metilfenidat kullanılması önerilmiştir. Hasta grubuna psikiyatrik eş tanı olarak karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), özgül öğrenme

güçlüğü (ÖÖG) olanlar çalışmaya dahil edilmiş; veri toplama sürecinde karışıklık yaratabilecek eş tanıli kronik hastalığı olanlar (kronik börek yetmezliği gibi), nörolojik hastalık olanlar, mental retardasyon (MR), yaygın gelişimsel bozukluk, psikotik bozukluk, madde kullanım bozukluğu, kaygı bozukluğu veya duygudurum bozukluğu olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

3.4. Uygulama

Hacettepe Üniversitesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran çocuk ve ergenler, kendi hekimlerince DEHB tanısı konup ilaç tedavisi planlandıktan sonra, araştırmacı tarafından çalışmanın ölçütlerine uygunluk açısından değerlendirilmişlerdir. Katılım ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışma detaylı olarak anlatılmış, yazılı onam alınmıştır.

Araştırmacı tarafından yapılan aile-çocuk ön görüşmesi ve klinik muayene ile DEHB tanısı doğrulanmış, hastaların ailelerine belirtilerin ve şiddetlerinin belirlenmesi için Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) verilmiş ve klinikte yaklaşık yarım saat süre içinde doldurulmuştur. Hastaların öğretmenlerine Conners Öğretmen Derecelendirme ölçekleri (CÖDÖ) aileler yoluyla iletilip, öğretmenleri tarafından doldurulmuştur (Dereboy ve ark., 2007). Sosyodemografik bilgiler aileden alınıp, sosyoekonomik düzey araştırmacı tarafından Hollingshead-Redlich Ölçeği'ne göre belirlenmiştir. Hastalara detaylı araştırmacı değerlendirmesi ve zihinsel değerlendirme testi için yakın zamana ayrı günlere randevular verilmiştir. Öğretmenler tarafından doldurulan CÖDÖ'lerin araştırmacının detaylı değerlendirme görüşmesine getirilmesi istenmiştir. Verilen zihinsel değerlendirme testi randevusunda uygulanan Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği- Geliştirilmiş Biçim (WÇZÖ-R)'ye göre toplam 70 puan ve üstü alanlar ile, Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV)'e göre sözel kavrama veya algısal akıl yürütme alt ölçeklerinin en az birinden 70 puan üstü alanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastayı araştırmacıya yönlendiren klinisyen tedavisine başlamadan önce planlanan detaylı araştırmacı görüşmesinde, öncelikle Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged

Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) uygulaması yapılmış, hastalar DEHB alt tiplerine göre gruplandırılmışlardır. Hastaların anne ve babaları tarafından ebeveynlerdeki olası DEHB belirtilerini tarayan Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) ve ailesel işlevselliği değerlendiren Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) doldurulmuştur. Araştırmacı tarafından aynı randevuda hastalara toplamda yaklaşık 1 saat süren, ÖÖG tanısı açısından değerlendirme yapmak için ÖÖG bataryası ve nöropsikolojik testlerden İz Sürme Testi (İST) ile Sürekli Performans Testi (SPT) uygulanmıştır. Bu uygulamalar, verilen ölçeklerin değerlendirilmesi ve yapılan ilk klinik muayene ışığında, hastaların tedavi öncesi hastalık şiddetinin belirlenmesi için Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ), işlevsellik düzeylerinin belirlenmesi için Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ) araştırmacı tarafından hastanın klinik durumuna göre doldurulmuştur. Belirtilerin şiddetine göre gruplama KGİ ile yapılmış ve KGİ ciddiyet alt ölçeğinden 3 üzeri puan alanların belirtileri şiddetli olan grup olarak belirlenmiştir. İşlevsellikle ilgili gruplama ise GDÖ ile yapılmış ve GDÖ'de 60 puan altı grup düşük işlevsellik grubu olarak belirlenmiştir. Araştırmacının detaylı ilk değerlendirme randevusunda tamamlanamayan ölçek formları veya test uygulamaları olduğunda hastalar ve ailelerine aynı hafta içine tekrar randevu verilerek uygulamalar tamamlanmıştır.

4-6 hafta sonra yapılan tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde, ailelere CADÖ, öğretmenlere CÖDÖ ölçekleri tekrar doldurtulmuş, araştırmacı tarafından İST ve SPT nöropsikolojik testleri hastalar ilaç etkisi altındayken tekrarlanmıştır. Tedavi sonrası aile –çocuk görüşmesi de yapıldıktan sonra hastanın klinik durumuna göre KGİ ve GDÖ araştırmacı tarafından tekrar doldurulmuştur. Buna göre; KGİ 'da 2 puan ve üzeri ilerleme (Purper-Ouakil ve ark., 2008), GDÖ'de 60 ve üzeri puan alma, Connors Anne-Baba veya Öğretmen Ölçeklerinin herhangi bir alt ölçeğinde % 50 düzelme (Handen ve ark., 2000) veya uygulanan nöropsikolojik testlerden birinde düzelme (Hale ve ark., 2011) ölçütlerinden öncelikle ilk ikisi olmak üzere, en az ikisini karşılayanlar, tedaviye yanıt verenler olarak belirlenmiştir.

3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.5.1. Demografik Bilgi Formu

Bölümümüz tarafından hazırlanan bu formda; deneklerin adı ve soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi ve yeri, ev adresi, ev telefon numarası, annesinin ve babasının adı, yaşı, eğitimi ve işi, ailesinin tipi (çekirdek, geniş, parçalanmış), kardeşlerinin sayısı, özgeçmiş-soygeçmiş bilgileri ve sosyal, gelişimsel, eğitimsel sorunları olup olmadığı sorgulanmıştır. Bu formlar anne ya da babadan alınan bilgiler doğrultusunda doldurulmuştur.

3.5.2. Hollingshead-Redich Ölçeği

Ailenin sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyini belirlemek amacıyla, Hollingshead-Redich ölçeği kullanılmıştır. Ölçek anne ve babanın meslek ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapar. Ölçekte beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel düzey tanımlanmıştır. “Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile” “1” olarak, “üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba” “2” olarak, “küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba” “3” olarak, “yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba” “4” olarak, “yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilköğretim düzeyinde eğitilmiş anne-baba” “5” olarak kodlanır. Ailenin sosyoekonomik düzeyi belirlenirken anne ya da babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınır.

3.5.3. Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)

Aile Değerlendirme Ölçeği: Aile araştırma programı çerçevesinde 1983 yılında A.B.D.’de Brown Üniversitesi ve Buttler Hastanesi tarafından geliştirilmiş olup, ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Bulut tarafından yapılmış, orijinal adı “McMaster Family Assessment Device” olan Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ); ailenin işlevlerini hangi alanlarda yerine getirdiği ya da getiremediğini, aile üyelerinin algılarına göre değerlendirmeyi sağlayan, problem çözme (PÇ), iletişim (İLT), roller (ROL), duygusal tepki verebilme (DTV), gereken ilgiyi gösterme (GİG), davranış kontrolü (DK) ve genel işlevsellik (Gİ) olmak üzere yedi alt ölçekten oluşan 60 sorulu bir öz bildirim ölçeğidir.

Her madde dört seçenekli ve 0 ile 4 arasında puan alan bir ölçektir. Aynen katılıyorum için 1 puan, hiç katılmıyorum için 4 puan verilmektedir. Her bir alt ölçekte 2.00'nin üzerindeki puanlar, ilgili aile işlevinde sağlıksızlığa gidişi gösterir. Alt ölçeklerin Cronbach alfa katsayıları PÇ için 0.80, İLT için 0.71, ROL için 0.42, DTV için 0.59, GİG için 0.38, DK için 0.52, Gİ için 0.86 olarak bulunmuştur (Bulut, 1990).

3.5.4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

WUDÖ, erişkin hastalarda çocukluk dönemindeki DEHB belirtilerinin varlığını ve şiddetini ölçmektedir. Ölçek 61 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır. Ölçek 1993 yılında Ward ve Wender tarafından geliştirilmiştir (Ward ve Wender, 1993). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öncü ve arkadaşları (2005) tarafından yapılmıştır ve ölçekte kesme değeri 36 olarak belirlenmiştir. Bu değerin üstünde puan alanlar, geçmişte ve şimdi DEHB ile uyumlu klinik belirtileri olduğunu düşündürmektedir.

3.5.5. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL)

K-SADS-PL, çocuk ve ergenlerin DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Formun Türkçe'ye çeviri-geri çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında çalışan bir ekip tarafından yapılmıştır (Gökler ve ark., 2004). Formun ilk kısmında çocuğun demografik bilgileri, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okul durumu ve arkadaş ilişkileri gibi bilgiler yapılandırılmamış bir görüşme ile alınır. İkinci kısım, 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Üçüncü kısım, genel değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. Tüm görüşme 45-120 dakika sürer.

K-SADS anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgilerin doğrultusunda puanlama yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa, klinisyen kendi klinik yargısını kullanır.

3.5.6. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

Toplam 48 maddeden oluşur. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmış olan ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı dört alt ölçek (Davranım Sorunu, Ataklık/Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu, Karşı Gelme) için 0.67 ve 0.92 arasında bulunmuştur (Şener ve ark., 1995). Ölçekteki sorular anne babalar tarafından 4'lü likert ölçeği üzerinden yanıtlanmaktadır.

3.5.7. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

Conners tarafından öğrencilerin sınıf içi davranışlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. 28 maddeden oluşur. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.95'dir (Şener ve ark., 1995). CÖDÖ dikkat eksikliği ve yıkıcı davranım bozukluklarını taramak amacıyla kullanılmaktadır. Sorular 4'lü likert ölçeği üzerinden yanıtlanmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Üç alt ölçeği (Dikkat Eksikliği/Edilgenlik, Hiperaktivite, Davranım Sorunu) bulunur.

3.5.8. Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)

İşlevselliği değerlendiren 1-100 arasında puanlanan ve 60 altı puanlarda işlevsellikte belirgin bozulmayı tanımlayan, klinisyen tarafından doldurulan bir ölçektir.

3.5.9. Klinik Global İzlenim (KGİ)

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 maddeli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi, ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır.

3.5.10. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği- Geliştirilmiş Biçim (WÇZÖ-R) (Wechsler Intelligence Scales for Children, WISC-R)

6-17 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin zekâ düzeylerini ölçmek için Wechsler (1974) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe'ye çevrilmesi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Savaşır ve Şahin (1995) tarafından yapılmıştır. WÇZÖ-R, gittikçe zorlaşan sorular aracılığıyla sözel ve performans zekâ düzeyini ölçmek üzere oluşturulan iki bölümden oluşmaktadır. Sözel bölüm; genel bilgi, yargılama, sayı dizisi, aritmetik ve benzerlikler olmak üzere 5 testten oluşmaktadır. Performans bölümünde ise resim tamamlama, küplerle desen, resim düzenleme, parça birleştirme ve şifre olmak üzere 5 alt test bulunmaktadır. Test, uygulanan bireyin zekâ düzeyine ilişkin “genel zekâ bölümü”, “sözel zekâ bölümü”, “performans zekâ bölümü” olmak üzere üç ölçü vermektedir. Zekâ bölümleri standart puan olarak elde edilmektedir.

3.5.11. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV) (Wechsler Intelligence Scales for Children, WISC-IV)

2003 yılında Amerika'da yeniden düzenlemesi yapılan ve kullanıma sunulan Wechsler Zekâ Ölçeklerinin en son sürümü WÇZÖ-IV'ün ülkemizdeki standardizasyonu ve norm çalışmaları Türk Psikologlar Derneği bünyesinde 2007-2011 yılları arasında yapılmıştır.

WÇZÖ-IV, önceki ölçeklerden farklı olarak dört faktör altında belirginleştirilmiştir. Bunlar: Sözel Kavrama, Algısal Akıl Yürütme, Çalışma Belleği ve İşleme Hızı olarak anılmaktadır.

WÇZÖ-IV, 10 ana alt test ve 5 ek alt testten oluşmaktadır. Ana alt testler Benzerlikler, Sayı dizisi, Kelime Dağarcığı, Kavrama, Küplerle Desen, Resim Kavramları, Mantık Yürütme Kareleri, Harf-Rakam dizisi, Şifre ve Simge Aramadır.

Beş ek alt test ise Genel Bilgi, Sözcük Bulma, Resim Tamamlama, Aritmetik ve Çiz Çıkar olarak sıralanmaktadır (Chen ve ark., 2009). Testin normal örneklem ile ortalama 65- 80 dakika arasında sürdüğü belirtilmektedir.

3.5.12. İz Sürme Testi A ve B bölümleri (İST A/B)

İz sürme testi, Reitan tarafından 1958'de geliştirilmiştir. A bölümü 1'den 25'e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmeyi gerektirir. B bölümünde ise 1'den 13'e kadar olan sayıları A'dan L'ye kadar olan harflerle birleştirmek gereklidir. Tamamlama süreleri ve yapılan hata sayıları puan olarak kabul edilir. A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümüyse kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı becerisini ölçer. B bölümü suresinden, A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi edinilir.

3.5.13. Sürekli Performans Testi (SPT)

Sürekli Performans Testi, temel olarak sürdürülen dikkat, seçici dikkat ve tepki inhibisyonunu değerlendiren, bilgisayar ortamına uyarlanmış bir testtir. Bilgisayar ekranından karışık bir harf dizisi geçeceği ve 'Z' harfinden sonra gelen 'A' harfi ekranda görüldüğü zaman bir bilgisayar tuşuna basılması istendiği yönergesi verilir. Bu şekilde test sürecince yapılan doğru yanıt ve hatalı yanıt sayısı, atlama hatası (omission error: dikkat sorunu göstergesi olarak hedef harf görüldüğü halde basmama), yanlış yerde basma hatası (commission error: dürtüsellik göstergesi olarak hedef harf gelmeden önce basma), doğru cevap zamanı (işleme hızı ve motor tepki süresini göstergesi olarak doğru yanıt öncesi geçen süre), cevap zamanı değişkenliği (dikkat sürdürülebilirliğinin göstergesi olarak doğru cevap sürelerinin standart deviasyonu) gibi değişkenler kaydedilir. Testin Türkiye'deki bilgisayar uyarlaması Zaimoğlu (1995) tarafından yapılmıştır.

3.5.14. Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) Bataryası

Çalışmada Korkmazlar 'ın (1992) kullandığı, daha sonraki çalışmalarda yeni testler eklenerek genişletilen ÖÖG Bataryasından yararlanılmıştır (Erden ve Kurdoğlu, 2003; Erden ve ark., 2002; Gökçe Sarıpınar, 2010). Genişletilmiş ÖÖG Bataryası okuma, yazma ve temel aritmetik becerileri değerlendirmenin yanı sıra,

ÖÖG’de sıklıkla rastlanan görsel algılama, sıralama ve ardışıklık becerileri, sağ-sol ayırt etme, lateralizasyon ve ince motor becerilerdeki bozukluk ve sorun alanlarının değerlendirilmesini sağlamaktadır. Okuma Testi (OT), Yazma Testi (YT), Alfabenin Harfleri, Sınıf Düzeyine Göre Toplama ve Çarpım Tablosu Soruları, Günler ve Aylar İle Öncelik-Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması, Gessel Şekilleri, Saat Çizimi, Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi, Harris Lateralleşme Testi alt testlerinden oluşmaktadır (Öner, 1996).

3.6. Genetik Analiz (Polimorfizmlerin Çalışılması)

Hasta ve kontrol grubunun periferik kan örneklerinin genetik analizi, hastaların kendilerinden ve ailelerinden onam formu alındıktan sonra EDTA’lı hemogram tüpüne 7-8 cc serum örneği Hacettepe Çocuk Genetik Bölümü’nde alınıp belirtilen 2 gen polimorfizmi için HÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda, PCR/RFLP protokolleri kullanılarak yapılmıştır.

3.6.1. COMT1 geni V158M polimorfizmi (rs4680)

Hastalardan periferik kandan tuzla çöktürme yöntemi ile elde edilen DNA forward 5'-CTCTCCTCCGTCCCCAAC-3' ve 5' AACGGGTCAGGAATGCACACCTTGTCCTGCA-3' primerleri ile denatürasyon için 94⁰C 30 saniye, annealing için 55-60⁰C 30 saniye, elongasyon için 72⁰C 30 saniye 40 döngü olacak şekilde PCR yapılmıştır.

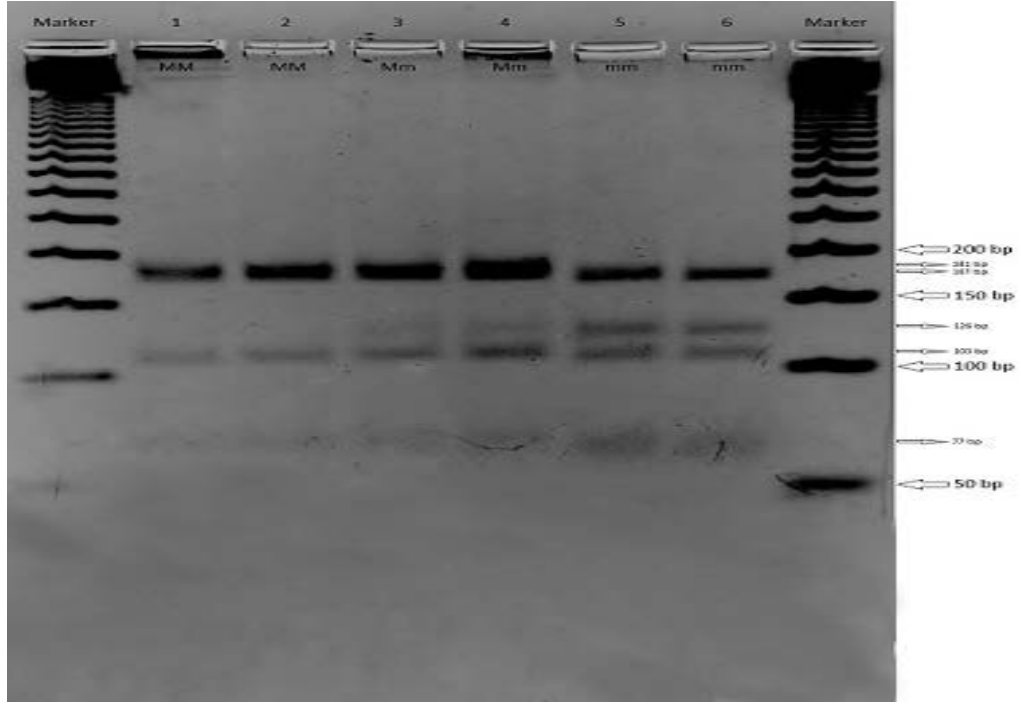
Yapılan PCR ürünleri % 2 agaroz jelde yürütüldükten sonra etidyum bromür ile görüntülenerek beklenen 241bp uzunluğundaki ürünün varlığı saptanmıştır. Elde edilen PCR ürünü *SphI* enzimi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda kesildikten sonra % 2 agaroz jelde yürütülerek etidyum bromür ile tekrar görüntüleme yapılmıştır. 158. kodonun valini kodladığı durumda enzim kesimi olmayarak 241bp uzunluğundaki ürün, enzim kesimi olduğunda ise 212bp ve 29bp uzunluğunda iki ürün elektroforez sonrası görüntülenmiştir. Heterozigot durumda ise her iki ürün de görüntülenmiştir (Yuan ve ark., 2008).

3.6.2. ADRA2A geni -1291 C>G polimorfizmi (rs1800544)

Hastalardan periferik kandan tuzla çöktürme yöntemi ile elde edilen DNA forward 5'-TCACACCGGAGGTTACTTCCCTCG-3' ve 5' TCCGACGACAGCGCGAGTT-3' primerleri ile denatürasyon için 94⁰C 30 saniye, annealing için 60⁰C 60 saniye, elongasyon için 72⁰C 60 saniye 35 döngü olacak şekilde PCR yapılmıştır.

Yapılan PCR ürünleri % 2 agaroz jelde yürütüldükten sonra etidyum bromür ile görüntülenerek beklenen 522bp uzunluğundaki ürünün varlığı saptanmıştır. Elde edilen PCR ürünü *MspI* enzimi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda kesildikten sonra % 2 agaroz jelde yürütülerek etidyum bromür ile tekrar görüntüleme yapılmıştır. Genotipin C/C olduğu durumda enzim kesimi ile 5bp, 62bp, 116bp, 165bp, 174bp uzunluğunda 5 ürün; G/G genotipi olduğu durumda ise 5bp, 53bp, 62bp, 116bp, 121bp, 165bp uzunluğunda 6 ürün elektroforez sonrası görüntülenmiştir. G/C genotipi varlığında ise her iki kesime de ait 7 bant görüntülenmiştir (Lario ve ark., 1997).

RFLP ile yapılan analizlerin sonuçları seçilmiş bazı hasta örnekleri için DNA dizi analizi ile teyit edilmiştir. Dizi analizi için öncelikle PCR ile yukarıda belirtildiği şekilde çoğaltılan ürünlerin saflaştırılması "Wizard PCR Preps DNA Purification System" ile üreticinin önerdiği şekilde yapılmıştır. Daha sonra saflaştırılmış PCR ürünleri uygun bir primer ile "Applied Biosystems Big Dye Terminator 3.0" Kiti kullanılarak, üretici firmanın önerdiği şekilde DNA dizi analizi reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Bunun ardından "Qiagen Sekans Pürifikasyon Kiti" kullanılarak dizileme tepkimesi ürünleri saflaştırılıp, "ABI 3130 Avant genetic analyzer" cihazı kullanılarak kapiller elektroforez ve elektroforezin okunması gerçekleştirilmiş ve her bir örneğin DNA dizisi saptanmıştır. Çalışmamızda Ohara ve arkadaşları (1998) den uyarlanan yöntem kullanılmıştır (Bkz. Şekil 1).



Şekil 1. Genetik Analiz (Ohara ve ark., 1998)

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler

Bu çalışmada, Hacettepe Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DEHB tanısı konulan 121 hasta ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda bankalanmış 102 DNA örneğini içeren kontrol grubu çalışmanın örneklemini oluşturmuştur. Tedavi öncesi değerlendirmesi yapılan 121 hastadan 13 tanesi başlanan ilaç tedavisini sürdürmeyerek ikinci kontrolüne gelmemiş ve tedaviye yanıt açısından tekrar değerlendirilememiştir. Dolayısıyla tedaviye yanıtla ilgili değerlendirmeler ve analizler geriye kalan 108 hasta için yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortanca ve çeyrek değerler genişliği ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test

varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile araştırılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla grubun sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası sayısal değişkenler bakımından farklılık oluşup oluşmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t testi ile sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelenmiştir. Tedavi öncesi – sonrası kategorik değişkenler bakımından farklılık oluşup oluşmadığı ise McNemar testi ile araştırılmıştır. Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Sosyodemografik Verileri

4.1.1. Hasta Grubunun Yaş Ortalaması

Yapılan çalışmaya 6-18 yaş arası çocuk ve ergenler alınmış, grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması 9,9 yaş olarak saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hasta Grubunun Yaş Ortalaması

	En düşük	En Yüksek	Ortalama \pm ss
Yaş (yıl)	6	17,1	9,9 \pm 2,5

4.1.2. Hasta Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Yapılan çalışmaya içerleme ölçütlerine uygun 121 hasta alınmıştır. Hastaların 88'i (% 72,7) erkek ve 33 tanesi (% 27,3) kızdır (Bkz. Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta Grubunda Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kız	33	72,7
Erkek	88	27,3
Toplam	121	100

4.1.3. Hasta Grubunda Sosyoekonomik Düzey Dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların, Hollingshead-Redich Ölçeği'ne göre 59'u (%48,8) orta, 28'i (% 23,2) yüksek (1-2) ve 34'ü (% 28,1) düşük (4-5) sosyoekonomik düzeydedir (Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta Grubunda Sosyoekonomik Düzey Dağılımı

Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzey	Sayı	Yüzde
1-Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile	3	2,5
2- Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konum	25	20,7
3- Küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu	59	48,8
4- Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş	23	19,0
5- Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilköğretim düzeyinde eğitilmiş	11	9,1
Toplam	121	100

4.1.4. Hastaların Ebeveynlerinde Eğitim Düzeyi

Hasta grubumuzdaki anne babalarda, 8 yıldan az olarak tanımlanan düşük ebeveyn eğitim düzeyi saptanmamıştır.

4.1.5. Hastaların Ebeveynlerinde Akraba Evliliği Öyküsü

Çalışmamızda 18 (% 14,9) hastanın ebeveyni akraba evliliği yapmıştır ve bunların hepsi 2. derece akraba (kuzen) ve daha uzaktan akrabadır (Bkz. Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Ebeveynlerinde Akraba Evliliği Öyküsü

Akraba Evliliği Öyküsü	Sayı	Yüzde (%)
Var (2. derece ve daha uzaktan)	18	14,9
Yok	103	85,1
Toplam	121	100

4.1.6. Hastaların Aile Yapıları

Hastaların 104 tanesi (% 86) çekirdek, 10 tanesi (% 8,3) geniş ve 7 tanesi parçalanmış (% 5,8) aile yapısından gelmektedir (Bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların Aile Yapısı

Aile Yapısı	Sayı	Yüzde (%)
Çekirdek	104	86
Geniş	10	8,3
Parçalanmış	7	5,8
Toplam	121	100

4.1.7. Hasta Annelerinde 18 Yaşından Küçük Anne Olma Oranı

Hasta grubumuzda 18 yaşından küçük annenin çocuğu olan 2 çocuk (% 1,7) bulunmaktadır (Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta Annelerinde 18 Yaşından Küçük Anne Olma Oranı

18 yaşından küçük anne	Sayı	Yüzde (%)
Var	2	1,7
Yok	119	98,3
Toplam	121	100

4.1.8. Hastaların Ailelerinde Tek Ebeveynlik Oranı

Hastalarımızın 8'inin tek ebeveyni (% 6,6) olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların Ailelerinde Tek Ebeveyn Oranı

Tek ebeveyn	Sayı	Yüzde (%)
Var	8	6,6
Yok	113	93,4
Toplam	121	100

4.1.9. Hasta Grubunda İstenmeyen Gebelik Oranı

Hasta grubumuzda istenmeyen gebelik sonucu doğan 20 (% 16,5) çocuk vardır (Bkz. Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta Grubunda İstenmeyen Gebelik Oranı

İstenmeyen gebelik	Sayı	Yüzde (%)
Var	20	16,5
Yok	101	83,5
Toplam	121	100

4.1.10. Kalabalık Ev Ortamında Yaşayan Hastaların Oranı

Hastalarımızın 39'u (% 32,2) evde her odaya bir kişide fazla düşmesi olarak tanımlanan kalabalık ev ortamında yaşarken, 82'si (% 67,8) böyle bir ev ortamında yaşamamaktadır (Bkz. Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kalabalık Ev Ortamında Yaşayan Hastaların Oranı

Kalabalık Ev Ortamı	Sayı	Yüzde (%)
Var	39	32,2
Yok	82	67,8
Toplam	121	100

4.1.11. Hasta Grubunda Tıbbi Komorbiditeler

Hastaların 94 tanesinde (% 77,7) tıbbi bir komorbidite yoktur, 27 tanesinde (% 22,3) dışlama ölçütlerinde olmayan gastrit, gastroözofageal reflü, astigmatizm, miyopi, talasemi minör taşıyıcılığı, hemofili C, alerjik rinit, alerjik astım, hiperkolesterolemi, obezite, travmatik nazal deviasyon, opere edilmiş takipte atrial septal defekt ve ventriküler septal defekt, polidaktili, pes ekinavrus gibi tıbbi bir komorbidite vardır (Bkz. Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta Grubunda Tıbbi Komorbidite

Tıbbi Komorbidite	Sayı	Yüzde (%)
Var	27	22,3
Yok	94	77,7
Toplam	121	100

4.1.12. Hasta Grubunda Prenatal, Natal, Postnatal Sorun Oranları

Hastaların 89'unda (% 73,6) prenatal bir sorun vardır, 32'sinde (% 26,4) prenatal bir sorun yoktur. Hastaların 107'sinde (% 88,4) natal bir sorun yokken, 14'ünde (% 14,6) natal bir sorun belirtilmiştir. Hastaların 96'sında (% 79,3) postnatal bir sorun yokken, 25'inde (% 20,7) postnatal bir sorun belirtilmiştir (Bkz. Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta Grubunda Prenatal, Natal, Postnatal Sorun Oranları

Prenatal, Natal, Postnatal Sorun	Sayı	Yüzde (%)
Prenatal Sorun	Var	32
	Yok	89
Natal Sorun	Var	14
	Yok	107
Postnatal Sorun	Var	25
	Yok	96
Toplam	121	100

4.1.13. Hasta Grubunda Gebelik Süresi ve Doğum Ağırlığı

Hasta grubunda ortalama gebelik süresi 37,24 hafta iken, ortalama doğum ağırlığı 3163,18 gramdır (Bkz. Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Gebelik Süresi ve Doğum Ağırlığı

Gebelik Süresi ve Doğum Ağırlığı	En Düşük	En Yüksek	Ortalama \pm ss
Gebelik Süresi (Hafta)	26	43	37,2 \pm 3
Doğum Ağırlığı (Gram)	930	4500	3163,1 \pm 586,7

4.1.14. Hastaların Ailelerinde Tanı Konmuş Psikiyatrik Hastalık Sıklığı

Hastaların ailelerinde tanı konmuş psikiyatrik hastalık görülme sıklığı % 62,8'dir (76 hastanın ailesinde psikiyatrik hastalık mevcuttur). % 37,2 oranıyla 45 hastanın ailesinde tanı konmuş psikiyatrik hastalık yoktur (Bkz. Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta Ailelerinde Tanı Konmuş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Ailede Tanı Konmuş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Sayı	Yüzde (%)
Var	76	62,8
Yok	45	37,2
Toplam	121	100

4.2. Hasta Grubunun Alt Tiplere Göre Dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların 96'sında (% 79,3) bileşik tip DEHB görülürken, 25'inde (% 20,7) dikkat eksikliği alt tipi görülmektedir (Bkz. Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı

DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılım	Sayı	Yüzde (%)
Bileşik	96	79,3
Dikkat Eksikliği	25	20,7
Toplam	121	100

4.3. Hasta Grubunda Psikiyatrik Eş Tanı Dağılımı

Hastaların 65'inde (% 53,7) psikiyatrik bir eş tanı bulunmaktadır. Bu eş tanılardan “Davranım Bozukluğu” 4 hastada (% 3,3), “Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu” (KOKGB) 48 hastada (% 39,6), “Özgül Öğrenme Güçlüğü” 25 hastada (%20,7), “Enürezis Nokturna” 16 hastada (% 13,1), “Enkoprezis” 9 hastada (% 7,3) oranında bulunmaktadır. Hasta grubunun 56'sında (% 46,3) psikiyatrik bir eş tanı yoktur (Bkz. Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hasta Grubunda Psikiyatrik Eş Tanı Dağılımı

Hasta Grubunda Eş Tanı		Sayı	Yüzde (%)
Yok		56	46,3
Var		65	53,7
Tanı dağılımları	Davranım Bozukluğu	4	3,3
	Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu	48	39,6
	Özgül Öğrenme Güçlüğü	25	20,7
	Enürezis Nokturna	16	13,1
	Enkoprezis	9	7,3

4.4. Hastaların Ailelerinde DEHB Sıklığı

Hasta grubumuzda anneyle ilgili DEHB belirtilerin olduğunun sözel olarak aktarıldığı 34 (%28,1) ve babayla ilgili DEHB belirtilerinin sözel olarak aktarıldığı 38 (% 31,4) hasta bulunmaktadır.

Hastaların anne ve babalarının öz bildirimine dayanan Wender Utah Derecelendirme Ölçeği'ne göre; 121 hasta annesinin 107'si (% 88,4), 121 hasta babasının 92'si (% 76) 36 puan üstü olarak, geçmişte ve şimdi DEHB belirtileri olduğunu düşündürmüşlerdir. Annelerin 14'ü (% 11,6) ve babaların 29'u (% 24) ise 36 altında puan almıştır (Bkz. Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların Ailelerinde DEHB Sıklığı

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği'ne Göre Geçmişte ve Şimdi DEHB Belirtileri	Sayı	Yüzde (%)
Düşündüren Anneler	107	88,4
Düşündürmeyen Anneler	14	11,6
Toplam	121	100
Düşündüren Babalar	92	76
Düşündürmeyen Babalar	29	24
Toplam	121	100

4.5. Hasta Ailelerinin İşlevsellik Açısından Değerlendirilmesi

Ailesel işlevsellik Ölçeği'nin toplam değerlendirmesine göre, hastaların 112'sinde (% 92,6) ailesel işlevsellikte bozukluk görülürken (genel değerlendirmede 2 puan ve üzeri almışlardır), 9 tanesinde (% 7,4) ailesel işlevsellikte bozukluk gözlenmemiştir.

Ailesel İşlevsellik Ölçeğinin genel kanısını yansıttığı düşünülen genel işlevsellik alt ölçeğine göre, 54 hastanın (% 44,6) ailesinde 2 puan ve üstü aldıkları, dolayısıyla genel işlevsellikte bozukluk olduğu, 67 hastanın (% 55,4) ailesinde ise genel işlevsellik alt ölçeğinde bozukluk saptanmadığı görülmüştür (Bkz. Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların Ailelerinde ADÖ'ye Göre İşlevsellik Değerlendirmesi

ADÖ'ye Göre Hasta Ailelerinde İşlevsellik		Sayı	Yüzde (%)
Genel Değerlendirmeye Göre	Var	112	92,6
	Yok	9	7,4
	Toplam	121	100
Genel İşlevsellik Alt Ölçeği'ne Göre	Var	54	44,6
	Yok	67	55,4
	Toplam	121	100

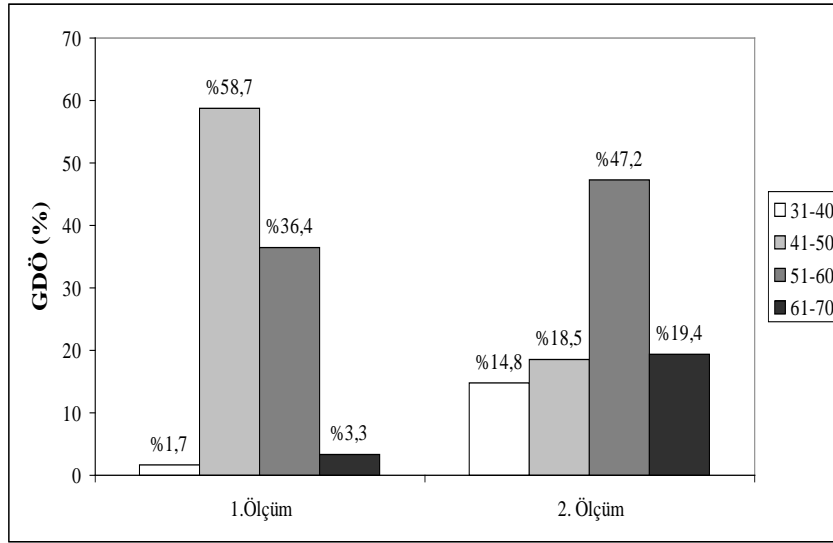
4.6. Hasta Grubuyla İlgili Klinik Değerlendirme Verileri

4.6.1. Hasta Grubunun Aldığı Metilfenidat Dozu ve Etki Süresi

İlaç tedavisi açısından naturalistik desende yapılan bu çalışmada, hastaların aldığı ortalama metilfenidat dozu 0,7 mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların 11'i (% 9,1) kısa, 97'si (% 80,2) uzun etkili metilfenidat kullanmışlardır.

4.6.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası GDÖ Puanları Değişimi

Hastaların 1. ve 2. değerlendirmede uygulanan GDÖ puanları Mc-Nemar Testi kullanılarak kıyaslanmış ve aralarında anlamlı bir fark olduğu, tedavi sonrası GDÖ puanlarında yükselme olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). (Bkz. Grafik 4.1).

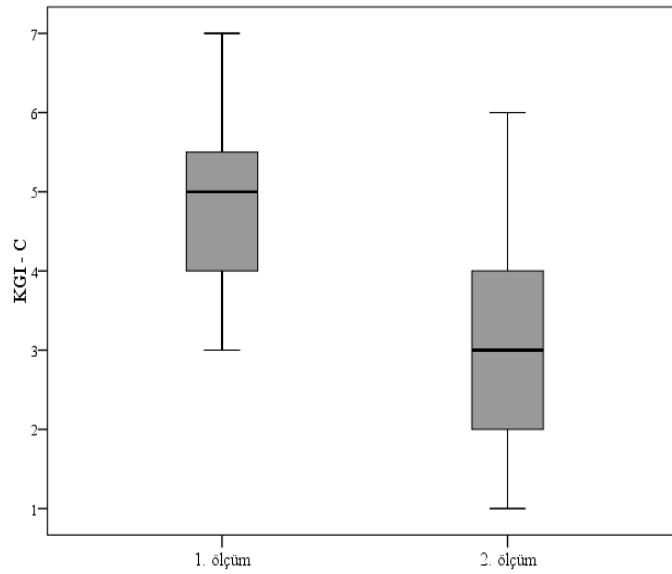


(GDÖ % : GDÖ'nde hastaların işlevsellik düzeylerinin işaretli olduğu yüzde aralıklarını temsil etmektedir).

Grafik 4.1. GDÖ puanlarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılım

4.6.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası KGİ-Ciddiyet Alt Ölçeği Puanları Değişimi

1. ve 2. değerlendirmede uygulanan Klinik Global İzlenim Ciddiyet alt ölçeğinden alınan puanlar Wilcoxon Testi ile değerlendirildiğinde, puanlar arası anlamlı bir farka ulaşılmıştır ($p < 0,05$). (Bkz. Grafik 4.2).

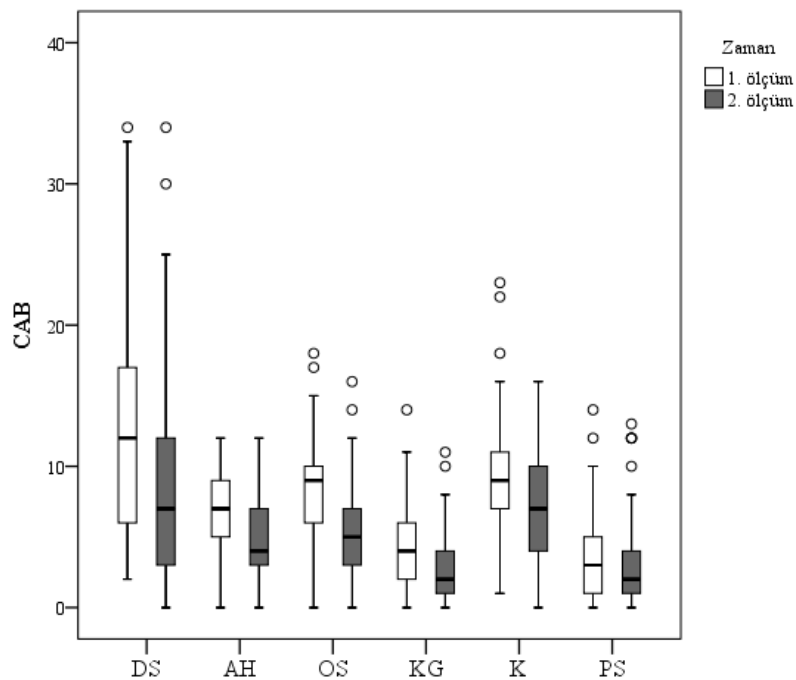


(KGİ-C: KGİ Ciddiyet alt ölçeğini temsil etmektedir).

Grafik 4.2. KGİ-Ciddiyet Alt Ölçeğinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Puan Dağılımı

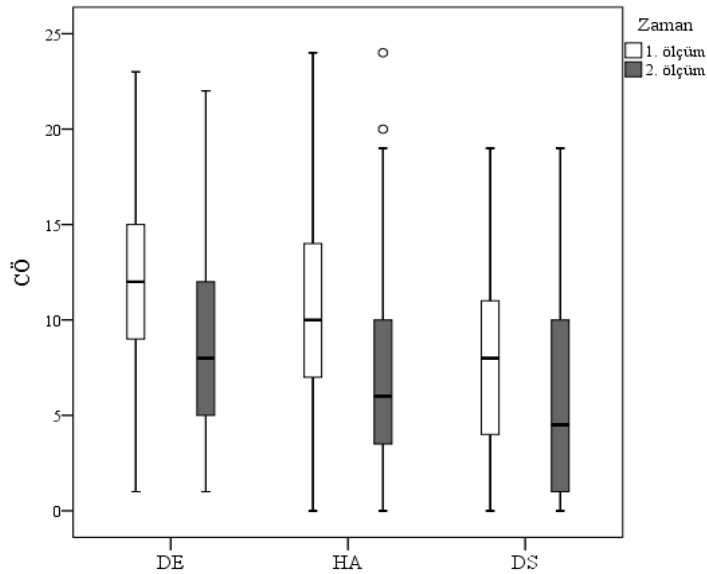
4.6.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası Conners Anne-Baba ve Öğretmen Formları Alt Ölçeklerinin Puanları Değişimi

1. ve 2. değerlendirmede uygulanan Conners Anne- Baba ve Öğretmen Formları'nın alt ölçeklerinin puanları Wilcoxon testi ile kıyaslandığında, hepsinde düşme gözlenmiş, psikosomatik belirtiler alt ölçeği hariç, anlamlı bir farka ulaşılmıştır ($p < 0,01$). (Bkz. Grafik 4.3 ve Grafik 4.4).



(Grafikte CAB: Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, AH: Ataklık/Hiperaktivite, OS: Öğrenme Sorunu, KG: Karşı Gelme, K: Kaygı, PS: Psikosomatik Belirtiler, alt ölçeklerini simgelemektedir).

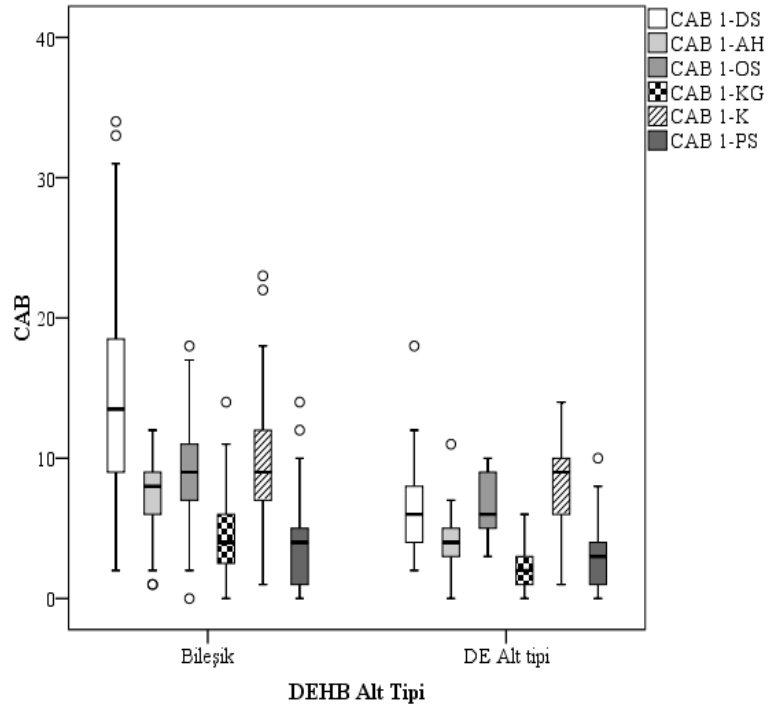
Grafik 4.3. 1. ve 2. değerlendirmedeki Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçek Puanları



(Grafikte CÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, HA: Hiperaktivite/Ataklık, DE: Dikkat Eksikliği, alt ölçeklerini simgelemektedir).

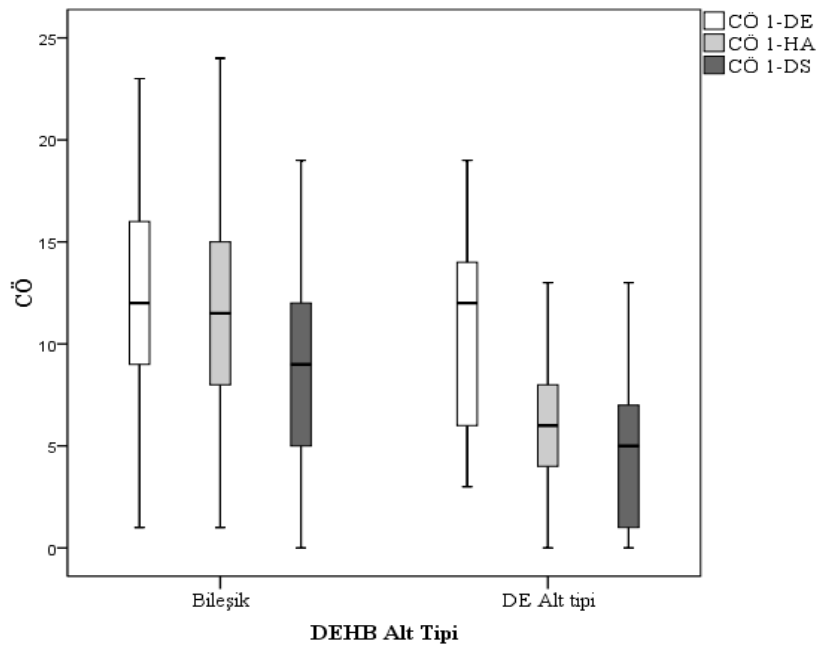
Grafik 4.4. 1. ve 2. değerlendirmedeki Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçek Puanları

DEHB alt tiplerine göre 1. değerlendirmede tanı ile eş zamanlı Conners Anne-Baba ölçeklerinin Davranım Sorunu, Ataklık/ Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu ve Karşı Gelme alt ölçekleri ve Conners Öğretmen Ölçeklerinde Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite/Ataklık ve Davranım Sorunu alt ölçekleri açısından puan dağılımı Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, bileşik tipte tüm alt ölçeklerde puanlarda yükseklik olduğu gözlenmiştir ($p < 0,01$). (Bkz. Grafik 4.5 ve Grafik 4.6).



(Grafikte CAB: Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, AH: Ataklık/Hiperaktivite, OS: Öğrenme Sorunu, KG: Karşı Gelme, K: Kaygı, PS: Psikosomatik Belirtiler, alt ölçeklerini simgelemektedir).

Grafik 4.5. 1. Değerlendirmede DEHB Alt Tiplerine göre Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçek Puan Dağılımları



Grafikte CO: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, HA: Hiperaktivite/Ataklık, DE: Dikkat Eksikliği, alt ölçeklerini simgelemektedir).

Grafik 4.6. 1. Değerlendirmede DEHB Alt Tiplerine göre Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçek Puan Dağılımları

4.6.6. Çalışmanın Conners Total Düzeltme Ölçütüne Göre DEHB Alt Tipleri Arasında Farklılık

Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri'nin Conners ölçeklerindeki total düzeltme ölçütüne göre olan (Conners Anne-Baba veya Öğretmen Ölçekleri'nin alt ölçeklerinden en az birinde % 50 düzeltme) düzeltme ile DEHB alt tipi ilişkisi ki- kare testi ile incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Conners Total Düzeltme Ölçütü'ne Göre DEHB Alt Tipleri Arasında Farklılık

Conners Total Düzeltme Ölçütü'ne Göre Düzeltme	Bileşik Alt Tip		Dikkat Eksikliği Alt Tipi		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Var	48	55,2	13	61,9	$\chi^2=0,098^{AD}$
Yok	39	44,8	8	38,1	
Toplam	87	100	21	100	

AD: Anlamlı Değil.

4.6.7. Tedavi Öncesi ve Sonrası İz Sürme Testi (İST) A ve B Bölümleri Karşılaştırılması

4.6.7.1. İST Tamamlama Süresindeki Değişim

1. ve 2. değerlendirmede uygulanan İz Sürme Testi'nde A ve B bölümlerini tamamlama süreleri bağımlı gruplarda t-testi ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası süreler arasında anlamlı bir farka ulaşılmış, sürelerin kısaldığı gözlemlenmiştir (Bkz. Tablo 4.19).

Tablo 4.19. 1. ve 2. Değerlendirmedeki İz Sürme Testi A ve B bölümlerindeki Süreler

İST A ve B Bölümleri Tamamlama Süreleri (S)	Testi Alan Hasta Sayısı	Ortalama Süre ± ss	İstatistik
İST 1 AS	107	78,2 ± 56,6	
İST 2 AS	107	61,7 ± 37,6	
İST 1 AS - İST 2 AS	107	16,5 ± 36,1	t=4,728**
İST 1 BS	96	173,8 ± 64,9	
İST 2 BS	96	137,5 ± 54,6	
İST 1 BS - İST 2 BS	96	36,2 ± 42,9	t=8,271**

**p<0.01

(İST1: 1.değerlendirmedeki İz Sürme Testini, İST2: 2. değerlendirmedeki İz Sürme Testini, AS: İST A bölümü tamamlama süresini, BS: İST B bölümü tamamlama süresini, simgelemektedir).

4.6.7.2. İST Hata ve Düzeltme Sayılarındaki Değişim

1. ve 2. değerlendirmede uygulanan İz Sürme Testi'ndeki hata ve düzeltme sayıları Wilcoxon testi ile değerlendirildiğinde, 2. değerlendirmede ilkinde göre hata ve düzeltme sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.20).

Tablo 4.20. 1. ve 2. Değerlendirmede İz Sürme Testi A ve B Kısımlarındaki Hata ve Düzeltme Sayıları

İST A ve B Bölümleri Hata ve Düzeltme Sayıları	Testi Alan Hasta Sayısı	Ort. Sayı ± ss	İstatistik
İST 1 AH	108	0,65± 1,21	
İST 2 AH	107	0,35± 0,75	
İST 2 AH – İST 1 AH			Z= -2,831*
İST 1 AD	108	0,85 ± 1,33	
İST 2 AD	107	0,47 ± 0,85	
İST 2 AD – İST 1 AD			Z= -3,363**
İST 1 BH	96	2,08 ± 1,81	
İST 2 BH	101	1,42 ± 1,41	
İST 2 BH – İST 1 BH			Z= -4,239**
İST 1 BD	96	2,33 ± 1,82	
İST 2 BD	108	1,84 ± 1,61	
İST 2 BD – İST 1 BD			Z= -2,912*

*p<0,05 **p<0,01

(İST1: 1.değerlendirmedeki İz Sürme Testini, İST2: 2. değerlendirmedeki İz Sürme Testini, AH: İST A bölümünde yapılan hata sayısını, BH: İST B bölümünde yapılan hata sayısını, AD: İST A bölümünde yapılan düzeltme sayısını, BD: İST B bölümünde yapılan düzeltme sayısını simgelemektedir).

4.6.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Sürekli Performans Testi (SPT)'de Latans Süresi, Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları Karşılaştırması

4.6.8.1 Tedavi Öncesi ve Sonrası Sürekli Performans Testi (SPT)'de Latans Süresi Karşılaştırması

1. ve 2. değerlendirmede, tedaviye tanıtı değerlendirmede kullanılan nöropsikolojik testlerden Sürekli Performans Testi sonuçları bağımlı t-test ile değerlendirildiğinde, tedavi sonrası değerlendirmede, latans sürelerinin kısaldığı saptanmıştır (Bkz Tablo 4.21).

Tablo 4.21. 1. ve 2. Değerlendirmede SPT'de Latans Süresi

SPT Latans Süreleri	Testi Alan Kişi Sayısı	Ort. Süre ± ss	İstatistik
SPT 1-L1	108	38,26± 10,16	
SPT 2-L2	108	34,71 ± 9,47	
SPT 1-L1 - SPT 2-L2	108	3,54± 9,15	t=4,024**

**p<0,01

(SPT 1: 1.değerlendirmedeki Sürekli Performans Testini, SPT 2: 2. değerlendirmedeki Sürekli Performans Testini, L1: SPT 1'deki latans süresini, L2: SPT 2'deki latans süresini simgelemektedir).

4.6.8.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Sürekli Performans Testi (SPT)'de Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları Karşılaştırması

1. ve 2. değerlendirmede, tedaviye tanıtı değerlendirmede kullanılan nöropsikolojik testlerden Sürekli Performans Testi sonuçları Wilcoxon testi ile değerlendirildiğinde, tedavi sonrası değerlendirmede, omisyon ve komisyon hatalarında azalma olduğu gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.22).

Tablo 4.22. 1. ve 2. Değerlendirmede SPT’de Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları

SPT’de Atlama ve Yanlış Yerde Basma Hataları	Testi Alan Kişi Sayısı	Ort. Sayı ± ss	İstatistik
SPT 1-A1	108	4,86 ± 4,01	
SPT 2-A2	108	2,63 ± 3,10	
SPT 2-A2 - SPT 1-A1			Z=-5,346**
SPT 1-Y1	108	7,21 ± 6,13	
SPT 2-Y2	108	5,17 ± 4,01	
SPT 2-Y2 - SPT 1-Y1			Z=-4,009**

**p<0.01

(SPT 1: 1.değerlendirmedeki Sürekli Performans Testini, SPT 2: 2. değerlendirmedeki Sürekli Performans Testini, A1: SPT 1’deki atlama hatalarını, A2: SPT 2’deki atlama hatalarını, Y1: SPT 1’deki yanlış yerde basma hatalarını, Y2: SPT 2’deki Yanlış yerde basma hatalarını simgelemektedir).

4.7. Polimorfizm İlişkili Veriler

4.7.1. Hasta ve Kontrol Grubunda COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Dağılımı

Hasta ve kontrol grubu ki-kare testi ile karşılaştırıldığında COMT ve ADRA2A polimorfizmleri genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (COMT polimorfizmi için bkz. Tablo 4.23, ADRA2A polimorfizmi için bkz. Tablo 4.24).

Tablo 4.23. COMT Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

COMT val158met Polimorfizmi	Hasta		Kontrol		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
GG Genotipi	32	26,4	39	38,2	x ² =3,941 ^{AD}
GA Genotipi	58	47,9	44	43,1	
AA Genotipi	31	25,6	19	18,6	

AD: Anlamlı Değil.

Tablo 4.24. ADRA2A Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ADRA2A 1291 C-G Polimorfizmi	Hasta		Kontrol		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
MM Genotipi	66	54,5	42	41,2	$\chi^2=4,261^{AD}$
MM2 Genotipi	47	38,8	49	48	
MM3 Genotipi	8	6,6	11	10,8	

AD: Anlamlı Değil.

Hasta grubunda sadece erkek ve kız hastalar kendi içlerinde ki kare testi ile polimorfizm dağılımı açısından değerlendirildiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Erkekler için ki kare ve p değerleri COMT ve ADRA2A polimorfizmleri için sırasıyla $\chi^2=3,7$, $p=0,156$ ve $\chi^2=3,03$, $p=0,220$ iken, kızlar için sırasıyla $\chi^2= 0,75$, $p=0,687$ ve $\chi^2= 0,875$, $p=0,646$).

4.7.2. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Hastalık Şiddeti ile İlişkisi

Hastalık şiddeti CGI-S ile değerlendirilmiş, 3 puan ve altı alanların belirtileri hafif, 4 puan ve üstü alanların şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Buna göre hafif ve şiddetli belirtileri olan hastalık gruplarıyla COMT mutasyonu genotip ilişkisine bakıldığında, bu gruplar ile COMT mutasyonu ve ADRA2A mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.25).

Tablo 4.25. COMT, ADRA2A Polimorfizmlerin KGI'ya Göre Hastalık Şiddeti ve İlişkisi

KGI'ya Göre Hastalık Şiddeti		Hafif		Şiddetli		İstatistik
		n	%	n	%	
COMT	GG	0	0	32	27,1	$x^2=4,495^{AD}$
	GA	3	100	55	46,6	
	AA	0	0	31	26,3	
Toplam		3	100	118	100	
ADRA2A	MM	2	66,7	64	54,2	$x^2=0,504^{AD}$
	MM2	1	33,3	46	39	
	MM3	0	0	8	6,8	
Toplam		3	100	118	100	

AD: Anlamlı Değil.

(Tabloda n: sayıyı, %: yüzdeyi simgelemektedir).

4.7.3. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi

Başlangıç işlevsellik düzeyi (GDÖ'ye göre) ile genotip ilişkisi değerlendirilmek üzere ki-kare testi uygulandığında, düşük işlevsellik düzeyi ile COMT ve ADRA2A mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.26).

Tablo 4.26. COMT, ADRA2A Polimorfizmlerin GDÖ'ye Göre İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi

GDÖ'ye Göre İşlevsellik Düzeyi		Düşük		Yüksek		İstatistik
		n	%	n	%	
COMT	GG	16	21,9	16	27,1	$\chi^2=3,625^{AD}$
	GA	40	54,8	18	46,6	
	AA	17	23,3	14	26,3	
Toplam		73	100	48	100	
ADRA2A	MM	41	56,2	64	52,1	$\chi^2=0,267^{AD}$
	MM2	27	37	46	41,7	
	MM3	5	6,8	8	6,3	
Toplam		73	100	48	100	

AD: Anlamlı Değil.

(Tabloda n: sayı, %: yüzdeyi simgelemektedir).

4.7.4. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin DEHB Alt Tipleri ile İlişkisi

DEHB alt tipleriyle COMT ve ADRA2A mutasyonlarının ilişkisi ki-kare testiyle değerlendirildiğinde, bileşik alt tipte COMT polimorfizmi metiyonin alelinin daha sık görüldüğü dikkati çekerken, ADRA2A polimorfizmi için alelik dağılımda böyle bir farklılık gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.27 ve Tablo 4.28).

Tablo 4.27. COMT Polimorfizminin DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı

COMT val158met Polimorfizmi	Bileşik Alt Tip		Dikkat Eksikliği Alt Tipi		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
GG	25	26	7	28	$x^2=5,544^{AD}$
GA	42	43,8	16	64	
AA	29	30,2	2	8	

AD: Anlamli Değil.

Tablo 4.28. ADRA2A Polimorfizminin DEHB Alt Tiplerine Göre Dağılımı

ADRA2A 1291 C-G Polimorfizmi	Bileşik Alt Tip		Dikkat Eksikliği Alt Tipi		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
MM	49	51	17	68	$x^2=2,325^{AD}$
MM2	40	41,7	7	28	
MM3	7	7,3	1	4	

AD: Anlamli Değil.

4.7.5. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri Alt Ölçekleri ile İlişkisi

1. değerlendirmede verilen Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri alt ölçekleri ile COMT ve ADRA2A polimorfizmlerinin ilişkisi Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde, Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği'nin Öğrenme Sorunu alt ölçeği ve Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nin Dikkat Eksikliği alt ölçeği ile ADRA2A homozigot veya heterozigot polimorfizmine sahip olmak arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.29 ve Tablo 4.30).

Tablo 4.29. COMT Polimorfizminin Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçekleri ile İlişkisi

CAB ve CÖ Alt Ölçekleri	COMT Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımı			İstatistik
	GG	GA	AA	
	Ortanca[ÇDG]	Ortanca[ÇDG]	Ortanca[ÇDG]	
CAB-DS	11,5 [6-15]	12,5 [6-18,2]	12 [8-17]	$\chi^2=1,965^{AD}$
CAB-AH	6,5 [5-8]	7 [4,7-10]	7 [6-9]	$\chi^2=0,307^{AD}$
CAB-ÖS	9 [6-10,7]	9 [6-11]	8 [7-10]	$\chi^2=0,181^{AD}$
CAB-KG	3 [2-4,7]	4 [1,7-6]	5 [1-6]	$\chi^2=1,576^{AD}$
CAB-K	8,5 [6,2-10,7]	9,5 [6,7-13]	8 [6-11]	$\chi^2=2,377^{AD}$
CAB-PS	2 [1-5]	4 [1,7-5,2]	4 [1-5]	$\chi^2=2,160^{AD}$
CÖ-DE	11,5 [8,2-14]	11,5 [1-21]	14 [10-16]	$\chi^2=1,566^{AD}$
CÖ-AH	10,5 [6,2-14]	10,5 [7-15]	9 [7-14]	$\chi^2=0,476^{AD}$
CÖ-DS	6 [2-11]	9 [5-12]	8 [5-10]	$\chi^2=3,849^{AD}$

AD: Anlamlı Değil.

(Ortanca [ÇDG]: Alt Ölçeklerden alınan puanların ortanca ve çeyrek değerler genişliği değerlerini, CAB: Conners Anne-Baba Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, AH/HA: Ataklık, Hiperaktivite, OS: Öğrenme Sorunu, KG: Karşı Gelme, K: Kaygı, PS: Psikosomatik Belirtiler, Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği alt ölçeklerini, CÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, AH/HA: Ataklık, Hiperaktivite, DE: Dikkat Eksikliği, Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği alt ölçeklerini simgelemektedir).

Tablo 4.30. ADRA2A Polimorfizminin Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Alt Ölçekleri ile İlişkisi

CAB ve CÖ Alt Ölçekleri	ADRA2A Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımı			İstatistik
	MM	MM2	MM3	
	Ortanca[ÇDG]	Ortanca[ÇDG]	Ortanca[ÇDG]	
CAB-DS	11,5 [6-16,2]	13 [7-19]	9,5 [6-12,7]	$\chi^2=1,858^{AD}$
CAB-AH	6 [4,7-9]	7 [5-9]	7 [6-8]	$\chi^2=0,248^{AD}$
CAB-ÖS	8 [6-10]	10 [7-11]	9 [5,2-11,5]	$\chi^2=7,045^*$
CAB-KG	3 [1-6]	4 [2-6]	3 [1,2-3,7]	$\chi^2=2,286^{AD}$
CAB-K	9 [6,7-11]	9 [7-13]	9 [6-12,2]	$\chi^2=0,521^{AD}$
CAB-PS	3 [1-5]	4 [1-5]	4,5 [1,5-6,5]	$\chi^2=0,460^{AD}$
CÖ-DE	10,5 [6,7-15]	13 [10-17]	11 [8,2-14,2]	$\chi^2=7,410^*$
CÖ-AH	9 [6-14]	12 [7-15]	11 [7,5-13,7]	$\chi^2=3,282^{AD}$
CÖ-DS	7,5 [2,7-11,2]	8 [6-12]	8 [5,2-10,7]	$\chi^2=2,874^{AD}$

*p<0,05

(Ortanca [ÇDG]: Alt Ölçeklerden alınan puanların ortanca ve çeyrek değerler genişliği değerlerini, CAB: Connors Anne-Baba Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni, DS: Davranım Sorunu, AH/HA: Ataklık, Hiperaktivite, OS: Öğrenme Sorunu, KG: Karşı Gelme, K: Kaygı, PS:Psikosomatik Belirtiler, Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği alt ölçeklerini, CÖ: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'ni , DS: Davranım Sorunu, AH/HA: Ataklık, Hiperaktivite, DE: Dikkat Eksikliği, Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği alt ölçeklerini simgelemektedir).

4.7.6. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Sosyoekonomik Düzey (SED) ile İlişkisi

Sosyoekonomik düzeyle genotip arasındaki ilişki ki-kare testiyle değerlendirildiğinde, sosyoekonomik düzeylere göre genotip dağılımında bir fark olmadığı gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4. 30).

Tablo 4.31. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin SED ile İlişkisi

Polimorfizmler için Genotip Dağılımı			Hollingshead-Redlich Ölçeği'ne Göre Sosyoekonomik Düzey					İstatistik	
			1	2	3	4	5		
COMT	GG	n	1	8	11	6	6	$\chi^2=12,571^{AD}$	
		%	3,1	25	34,4	18,8	18,8		
	GA	n	1	13	29	10	5		
		%	1,7	22,4	50	17,2	8,6		
	AA	n	1	4	19	7	0		
		%	3,2	12,9	61,3	22,6	0		
Toplam	n	3	25	59	23	11			
	%	2,5	20,7	48,8	19	9,1			
ADRA2A	MM	n	1	14	29	14	8		$\chi^2=8,247^{AD}$
		%	1,5	21,2	43,9	21,2	12,1		
	MM2	n	2	10	24	9	2		
		%	4,3	21,3	51,1	19,1	4,3		
	MM3	n	0	1	6	0	1		
		%	0	12,5	75	0	12,5		
Toplam	n	3	25	59	23	11			
	%	2,5	20,7	48,8	19	9,1			

AD: Anlamlı Değil.

4.7.7. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıtla İlişkisi

COMT ve ADRA2A mutasyonlarının tedaviye yanıtla ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, COMT mutasyonu ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişkiye ulaşılmamıştır (Bkz. Tablo 4.31).

Tablo 4.32. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Tedaviye Yanıtla İlişkisi

Polimorfizmler için Genotip Dağılımı			Tedaviye Yanıt		İstatistik	
			Yok	Var		
COMT	GG	n	7	22	$\chi^2=2,757^{AD}$	
		%	24,1	75,9		
	GA	n	22	32		
		%	40,7	59,3		
	AA	n	7	18		
		%	28,0	72,0		
Toplam		n	36	72		
		%	33,3	66,7		
ADRA2A	MM	n	20	42		$\chi^2=3,424^{AD}$
		%	32,3	67,7		
	MM2	n	11	27		
		%	28,9	71,1		
	MM3	n	5	3		
		%	62,5	37,5		
Toplam		n	36	72		
		%	33,3	66,7		

AD: Anlamlı Değil.

4.7.8. COMT Polimorfizminin Ailesel İşlevsellik ile İlişkisi

COMT mutasyonu ile ailesel işlevselliği değerlendiren FAD ölçeği toplam puanı ilişkisine bakıldığında, COMT mutasyonu ile ailesel işlevsellik arasında ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.32).

Tablo 4.33. COMT Polimorfizminin Ailesel İşlevsellik ile İlişkisi

COMT Polimorfizmi için Genotip Dağılımı			ADÖ Genel Değerlendirmesine Göre Ailesel İşlevsellik Bozukluğu		İstatistik
			Yok	Var	
COMT	GG	n	3	29	$\chi^2=2,934^{AD}$
		%	9,4	90,6	
	GA	n	2	56	
		%	3,4	96,6	
	AA	n	4	27	
		%	12,9	87,1	
Toplam		n	9	112	
		%	7,4	92,6	

AD: Anlamli Değil.

4.7.9. COMT Polimorfizminin Ek Tanı Sahibi Olma ile İlişkisi

COMT mutasyonu ile ek tanı sahibi olma ilişkisi ki-kare testi ile incelendiğinde, COMT mutasyonu homozigot veya heterozigot pozitif olanlarda ek tanı sıklığında artış olduğuna dair bir veri elde edilmemiştir (Bkz. Tablo 4.33).

Tablo 4.34. COMT Polimorfizminin Ek Tanı Sahibi ile İlişkisi

COMT Polimorfizmi için Genotip Dağılımı			Ek Tanı Sahibi Olma		İstatistik
			Yok	Var	
COMT	GG	n	16	16	$\chi^2=0,469^{AD}$
		%	50,0	50,0	
	GA	n	25	33	
		%	43,1	56,9	
	AA	n	15	16	
		%	48,4	51,6	
Toplam		n	56	65	
		%	46,3	53,7	

AD: Anlamli Değil.

4.8. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıtla İlgili Verileri

4.8.1. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıt Oranları

Belirlenen tedaviden yarar görme ölçütlerine göre yapılan analizde hastaların 72'si (% 59,5) iyileşmiş, 36'sı (% 29,8) tedaviden yarar görmemiştir. 13 hasta (%10,7) ise ilaç tedavisini kullanmadığı için tedaviye yanıt açısından değerlendirilememiştir (Bkz. Tablo 4.34).

Tablo 4.35. Hasta Grubunun Tedaviye Yanıt Açısından Değerlendirilmesi

Tedaviye Açısından Yanıt	Tedaviye Yanıt	Sayı	Yüzde (%)
Değerlendirilebilen	Var	36	29,8
	Yok	72	59,5
	Toplam	108	89,3
Değerlendirilemeyen		13	10,7
	Toplam	121	100

4.8.2. Tedaviye Yanıt ile DEHB Alt Tipi İlişkisi

DEHB alt tipinin tedaviye yanıtla ilişkisine ki-kare testiyle bakıldığında ise, herhangi bir DEHB alt tipi ile tedaviye yanıt ilişkisi saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.35).

Tablo 4.36. Tedaviye Yanıt ile DEHB Alt Tipi İlişkisi

Tedaviye Yanıt	Bileşik Alt Tip		Dikkat Eksikliği Alt Tipi		İstatistik
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Var	58	66,7	14	66,7	$\chi^2=0$ ^{AD}
Yok	29	33,3	7	33,3	
Toplam	87	100	21	100	

AD: Anlamlı Değil.

4.8.3. Tedaviye Yanıtla İlişkili Değişkenler

Tedaviye yanıt ile ilişkili etkenlerin belirlenmesi için çoklu lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İlişkili olabileceği düşünülen etken olarak DEHB alt tipi, COMT mutasyonu, ADRA2A mutasyonu, düşük sosyoekonomik seviye, eş tanı olup olmaması, doğum öncesi, süreci ve sonrasında sorun, tıbbi eş tanı, düşük ebeveyn eğitim düzeyi, kalabalık ev, yaş seçilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizine tek değişkenli analiz sonuçlarına göre $p < 0,25$ olan etkenler alınmıştır. Analiz sonucunda; homozigot ADRA2A mutasyonunun diğer seçilen ilişkili etkenlere göre 5,6(O.R.=5,6) kat, düşük sosyoekonomik seviyenin 2,3(O.R.=2,3) kat ve ek tanı sahibi olmanın da 5,6 (O.R.=5,6) kat tedaviye yanıt şansını azalttığı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.34).

Tablo 4.37. Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

En Güçlü Tedaviye Yanıt Yordayıcıları	Güven Aralığı(% 95)		O.R.
	En Düşük	En Yüksek	
MM2	0,352	2,469	0,932 ^{AD}
MM3	1,043	30,641	5,655*
Düşük SES	0,883	6,287	2,356 ^{AD}
Ek Tanı	2,13	14,951	5,644**

AD: Anlamlı Değil. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

5. TARTIŞMA

DEHB, yüksek oranda kalıtılabilir bir bozukluktur ancak henüz genetik etyolojisine ilişkin kesin kanıtlar elde edilememiştir. Şimdiye kadar katekolaminerjik yolaktan yola çıkılarak yapılan genetik polimorfizm çalışmalarının sonuçları birbiriyle çelişmektedir. Yapılan bu çalışmada, DEHB alt tipleri, metilfenidat tedavisine yanıt ve semptom şiddetine göre homojen olarak oluşturulmuş hasta gruplarının temsil ettiği fenotipler ile ADRA2A-1291 C>G ve COMT val158met gen polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. DEHB dikkatsizlik alt tipinde ADRA2A polimorfizminin, bileşik alt tipte ise COMT polimorfizminin daha sık görüleceği, COMT polimorfizminin düşük sosyoekonomik seviye, işlevsel olmayan aile ortamı, şiddetli belirtiler, düşük işlevsellik, eş tanı sıklığı ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkili bulunacağı hipotezleri kurulmuştur.

5.1. Hasta ve Kontrol Grubunda COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin

Dağılımı

Çalışmamızın hipotezlerine bakıldığında, DEHB ile ilişkili olduğu düşünülen COMT ve ADRA2A polimorfizmlerin hasta grubunda daha sık görülmesi beklenmektedir ancak, çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında COMT ve ADRA2A mutasyonları dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her ne kadar Kerezsturi ve arkadaşları (2008), DEHB ile COMT polimorfizmi ilişkisini gösteren çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre DEHB grubunda bu polimorfizmi daha yüksek oranda göstermiş olsa da, yazında çalışmamızdaki gibi COMT ve ADRA2A polimorfizmi ile DEHB ilişkisini saptayamayan yayınlar da bulunmaktadır (Cheuk ve ark., 2006; Shiffrin ve ark., 2012). Bu sonuç, bu polimorfizmlerin DEHB etyolojisinde karmaşık gen etkileşimi içinde görece küçük veya moderatör bir etkiye sahip olmaları, başka psikiyatrik hastalıkların etyolojilerinde de muhtemel rolleri olması ve çalışmamızdaki hasta sayısının görece azlığı ile ilişkili olabilir.

Yazında DEHB grubunda COMT polimorfizmi homozigot metionin genotipi için % 21,4, valin-metionin genotipi için % 50,3 ve valin-valin genotipi için ise % 28,1 olarak bulunan polimorfizm dağılım oranları (Kerezsturi ve ark., 2008), yaklaşık olarak hasta grubumuzdaki verilerle uyumludur (sırasıyla % 25,6, % 47,9,

% 26,4). Bununla beraber, hasta grubumuzda % 54,5 CC, % 38,8 CG, % 6,6 GG genotipi olarak saptanan ADRA2A polimorfizmi dağılım oranları ise, yazındaki bazı çalışmalarda bulunan % 45, % 37, % 18 (Roman, 2006; Schmitz, 2006) ve % 10,5, % 43,9, % 45,6 oranları (Cheon ve ark., 2009) ile farklılık göstermektedir. Kendi çalışmamızda kontrol grubunda da yüksek oranlarda polimorfizm görülmesi dikkate alındığında, diğer çalışmalarla kendi çalışmamız arasında genotip dağılımı açısından saptanan bu farklılığın, diğer çalışmaların değişik etnik kökenli gruplarda yapılmış olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

5.2. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin Hastalık Şiddeti ve İşlevsellik Düzeyi ile İlişkisi

Çalışmamızda, GDÖ ile değerlendirilen işlevsellik düzeyine göre düşük ve yüksek işlevsellik düzeyine sahip hasta grupları ve KGİ-C ile değerlendirilen hastalık şiddetine göre hafif ve şiddetli belirtileri olan hasta gruplarıyla, polimorfizmler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hipotezimizde öngörülen düşük işlevsellik ve şiddetli belirtileri olan fenotipik gruplarla COMT polimorfizmi ilişkisi gösterilememiştir. Tahir ve arkadaşları da (2000) çalışmalarında benzer şekilde belirtilerin şiddeti ile COMT polimorfizminin ilişkisini saptayamamışlardır. COMT polimorfizmi için en çok araştırılan rs4686 haplotipi çalışmamızda çalışılmıştır ancak yazında başka haplotip varyantlarının da mRNA (mesajcı RNA) üzerinden sekonder protein yapısını etkileyerek COMT enzim aktivitesinde değişiklikler oluşturabildiği ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır (Nackley, 2006). Ayrıca bir erişkin örnekleminde başka bir COMT varyant haplotipi olan rs6269 ile yüksek hiperaktivite-impulsivite puanlarının ilişkisi gösterilmiştir (Halleland, 2009). Dolayısıyla ileride diğer COMT varyant haplotiplerinin ve COMT ilişkili patogenetik yolların da araştırılacağı polimorfizm çalışmalarının, COMT polimorfizmi ile ilgili yazındaki bilgilere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

5.3. COMT ve ADRA2A Polimorfizmlerinin DEHB Alt Tipleri ile İlişkisi

Hasta grubumuzda, bileşik alt tipte COMT polimorfizmi metiyonin alelinin daha sık görüldüğü dikkati çekerken, ADRA2A polimorfizmi için alel dağılımında

bir farklılık gözlenmemiştir. Dolayısıyla hipotezlerimizde belirtilen bileşik alt tipte COMT polimorfizmi valin alelinin, dikkat eksikliği alt tipinde ise ADRA2A polimorfizmi MM3 alelinin daha sık görüleceği varsayımları doğrulanamamıştır. Yazında bu polimorfizmlerin yürütücü işlevler ve DEHB alt tipleri ile ilişkisine dair çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Hipotezlerimize paralel şekilde, COMT polimorfizminin valin aleli ile direkt olarak agresiflik belirtileri (Monuteaux ve ark., 2009; Caspi ve ark., 2008), dolaylı yoldan bileşik tip ilişkisini gösteren ve ADRA2A mutasyonu ile dikkat eksikliği alt tip ilişkisine (Silva ve ark., 2008; Roman ve ark., 2006) işaret eden yayınlar olduğu gibi; bunlardan farklı olarak, COMT polimorfizmi metiyonin aleli ilişkisine vurgu yapan yayınlar da yazında bulunmaktadır. Qian ve arkadaşları (2009) çalışmalarında dikkat eksikliği alt tipi ile COMT polimorfizmi metiyonin alelinin ilişkisini gösterirken, Bellgrove ve arkadaşları da (2005) benzer şekilde yürütücü işlev bozukluğu ile COMT polimorfizmi metiyonin aleli ilişkisine dikkat çekmişlerdir. COMT polimorfizminin neden olduğu yürütücü işlev bozukluğuna dair bilgiler gözden geçirildiğinde ise, valin varyantının hızlı enzim aktivitesiyle dopaminin prefrontal kortekste yıkılmasını arttırarak yarattığı hipodopaminerjik durumla yürütücü işlevleri bozması kadar (Cheuk ve ark., 2006), metiyonin alelinin de yavaş enzim aktivitesiyle yürütücü işlevler üzerinde bozucu etkisi olabileceğinin vurgulandığı görülmektedir (Levi, 2007). Yürütücü işlevler dikkat, planlama, organizasyon alanlarında gerekli olduğu kadar, dürtüsellikle de ilişkilidir. Hasta grubumuzda hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerini bir arada gösteren DEHB bileşik tipinde metiyonin aleli dağılımının yoğunlaşmasının bu patogenetik mekanizmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda alt tiplere göre hastaları fenotipik gruplara ayırma hipotezimizle ilgili olarak, dikkat eksikliği alt tipiyle ADRA2A polimorfizmi arasında direkt bir tek yönlü ilişki gösterilemediği halde, Connors Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri'nden Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği'nin Öğrenme Sorunu alt ölçeği ve Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nin Dikkat Eksikliği alt ölçeği ile ADRA2A homozigot veya heterozigot polimorfizmine sahip olmak arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yazında bu bulgumuzu, Connors benzeri DEHB belirtilerini tarayan ölçeklerde dikkatsizlik semptomları ile bu ADRA2A polimorfizminin ilişkili olduğunu gösteren yayınlar

desteklemektedir (Ogdie ve ark., 2006; Roman ve ark., 2006; Schmitz ve ark., 2006). Buna rağmen Wang ve arkadaşları (2006) herhangi bir belirti kümesiyle ADRA2A polimorfizmi ilişkisini kendi örneklemelerinde gösterememişlerdir. Çalışmamızda, COMT polimorfizmi de Connors alt ölçeklerinin gösterdiği belirti kümeleri ile ilişkisi açısından aynı şekilde tekrar gözden geçirilmiş, ancak COMT polimorfizmi ile Connors alt ölçekleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. COMT polimorfizminin agresyon ve davranım sorunları (Monuteaux ve ark., 2009; Caspi ve ark., 2008) ile ilişkisini gösteren yayınlarla bu bulgumuz çelişirken, öte yandan Tahir ve arkadaşları da (2000) kendi çalışma gruplarında çalışmamızdakine benzer şekilde COMT polimorfizmi ile Connors alt ölçekleri arasında ilişki saptamamışlardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda ADRA2A polimorfizminin belirti düzeyinde dikkatsizlik ile ilişkisinin gösterilmesi, fenotipik ayırma hipotezimizde öngördüğümüz noktadan çok uzakta olmadığımızı, ancak DEHB'nin fenotipik gruplara ayırma alt tiplendirmenin doğrudan bir tek yönlü ilişki gösterilebilecek kadar homojenlik sağlayamadığını, psikiyatrik hastalıklarda belirti bazında bir genetik ilişkilendirme yapılması gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla, ileride belirti bazında fenotipik ayırma yapacak daha özgül genetik çalışmalarla, bu polimorfizmlerle ilgili daha detaylı bilgilere erişebileceği düşünülmektedir.

5.4. COMT ve ADRA2A Polimorfizmleri ile SED, Ailesel İşlevsellik, Ek Tanı Sahibi Olma ile İlişkisi

Çalışmamızda COMT ve ADRA2A polimorfizmleri ile SED, ailesel İşlevsellik, ek tanı sahibi olma ilişkisi incelendiğinde, tek yönlü analizlerde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. COMT polimorfizminin düşük sosyoekonomik seviye, işlevsel olmayan aile ortamı, eş tanı sıklığı ile ilişkili bulunacağına ilişkin hipotezimizin öngördüğü sonuçlara ulaşamamıştır. COMT polimorfizmi ile ek tanı sahibi olma arasında ilişki olmadığını gösteren bulgumuz, yazında bu ilişkiyi vurgulayan çalışmalarla uyumsuzdur. Bu çalışmalar incelendiğinde, özellikle val-val genotipi taşıyan hastalarda DB belirtilerinin daha çok görüldüğü ve suç işlediklerine dair bulgular vardır (Caspi ve ark., 2008; Grizenko ve ark., 2010). Qian ve arkadaşları da (2009), kendi çalışmalarında COMT valin homozigot alel taşıyıcılarında KOKGB'nin DEHB'ye eş tanı olarak daha sık görüldüğünü

saptamışlardır.

Şu anki araştırmalarımıza göre ADÖ ile yordanan ailesel işlevsellik ile bu polimorfizmlerin ilişkisini değerlendiren çalışma yazında yoktur. Hasta grubumuzda ADÖ toplam değerlendirmesine göre, hastaların 112'sinin ailesinde (% 92,6) işlevsellikte bozukluk saptanmıştır. DEHB'li çocukların ailelerinde ADÖ alt ölçekleri ve genel değerlendirmesiyle gösterilebilir bir işlevsellik bozukluğu olduğu verimiz yazınla uyumludur (İmren ve ark., 2013). Ancak, hasta grubumuzda ailesel işlevsellikte bozukluğun çok yaygın olmasının polimorfizm dağılımlarıyla anlamlı bir ilişki saptanmasına engel olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmanın örnekleme 3. basamak bir üniversite hastanesine başvuran hastalardan oluştuğundan, hasta ailelerinin çoğu (% 48,8) orta sosyoekonomik düzeyden gelmektedir. Çok düşük sosyoekonomik düzeye sahip hasta sayısı (% 9,1) oldukça azdır. Örnekleminizin SED açısından orta düzeyde yoğunlaşması da ailesel işlevselliğe benzer şekilde sosyoekonomik düzey-genotip dağılımı açısından anlamlı bir sonuca ulaşılmasını önlemiş olabilir.

5.5. COMT ve ADRA2A Polimorfizmi ile Tedaviye Yanıt İlişkisi

Çalışmamızda, COMT ve ADRA2A polimorfizmleri ile tedaviye yanıt ilişkisi tek yönlü analizlerde gösterilememiştir. Yazında COMT polimorfizmi için val-val genotipi taşıyan hastaların metilfenidat tedavisinden daha çok yararlandığı gösterildiği halde (Kereszturi ve ark., 2008), Tahir ve arkadaşları (2000) çalışmamızdakine benzer şekilde, ek tanı sahibi olma ve belirledikleri ölçütlere göre tedaviye yanıtla COMT mutasyonu ilişkisini saptayamamışlardır. Benzer şekilde, Froehlich ve arkadaşları da (2011) farmakogenetik çalışmalarında COMT polimorfizmi ile tedaviye yanıt ilişkisini gösterememişlerdir.

Ayrıca, çalışmamızdaki herhangi bir DEHB alt tipi ile tedaviye yanıt ilişkisi saptanmamıştır. Benzer şekilde, Solanto ve arkadaşları da (2009) metilfenidat tedavisine yanıt açısından DEHB alt tipleri arasında bir farklılık saptayamamışlardır. Ancak, bu verimiz yazındaki bileşik alt tipin tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğine dair verilerle çelişmektedir (Chazan ve ark., 2010). Gorman ve arkadaşları (2006) ise bileşik tiple dikkatsizlik alt tipinin metilfenidat tedavisi sonrası dikkatsizlik semptomları açısından düzelmelerinin benzer olduğunu uyguladıkları nöropsikolojik

testlerle göstermiş ancak, bileşik alt tipte davranış sorunları ve hiperaktivite belirtilerinin dikkat eksikliği alt tipine göre metilfenidattan daha çok fayda gördüğünü de belirtmişlerdir.

Çalışmamızda tedaviye yanıtla ilgili tek yönlü analizlerde saptanamayan ilişkileri daha detaylı değerlendirmek için yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde, tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülen etken olarak DEHB alt tipi, COMT mutasyonu, ADRA2A mutasyonu, düşük sosyoekonomik seviye, eş tanı olup olmaması, prenatal, natal veya postnatal sorun, tıbbi eş tanı, düşük ebeveyn eğitim düzeyi, kalabalık ev, yaş seçilmiştir ($p < 0,25$ olan etkenler). Bu analiz sonucuna göre, homozigot ADRA2A mutasyonunun diğer seçilen ilişkili etkenlere göre 5,6 kat (O.R.=5,6), düşük sosyoekonomik seviyenin 2,3 kat (O.R.=2,3) ve ek tanı sahibi olmanın da 5,6 kat (O.R.=5,6) tedaviye yanıt şansını azalttığı saptanmıştır. Yazında, çalışmamızla aynı yönde olarak düşük SED tedaviye kötü yanıtla ilişkili bulunmuştur (Chazan ve ark., 2011). Düşük SED, pek çok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi, tedavi uyumunu bozması nedeniyle tedaviye kötü yanıtla ilişkili olabilir. Ayrıca Ghuman ve arkadaşları da (2007) ikiden çok komorbiditeye sahip olmayı tedaviye kötü yanıtla ilişkilendirilmişlerdir. Yazındaki bu veriler bulgularımızı desteklerken, ADRA2A polimorfizminin tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğine dair verimiz, yazındaki bu polimorfizmin tedaviyi olumlu etkilediğini gösteren yayınlar ile zıt yöndedir (Da Silva ve ark., 2008; Polanczyk ve ark., 2007; Cheon ve ark., 2009). Contini ve arkadaşları ise (2010) farklı olarak, ADRA2A G aleli taşıyanlarda metilfenidat tedavisine yanıtta farklılık saptayamamışlardır. ADRA2A polimorfizmi ile tedaviye olumlu yanıt ilişkisini gösteren çalışmalarda bu farklı sonuçların, çalışmaların farklı etnik kökeninde ve heterojen hasta gruplarında yapılmış olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları

Çalışmamızın kısıtlılıkları, örneklemimizin 3. basamak bir sağlık kuruluşuna başvuran hastalardan oluşması ve bu nedenle sonuçların topluma genellenememesi, naturalistik bir izlem çalışması olması, izlem sırasında tedavi sonrası değerlendirmelerinde 13 hasta kaybı olmasıdır. Hasta sayısının görece az olduğu bir

örnekleme tedaviye yanıt değerlendirmelerine bu kayıpların dahil edilememesi sonuçları etkileyebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise, hasta grubunun pek çok klinik ölçek, ikiden fazla klinik değerlendirme ve nöropsikolojik testlere göre seçilip gruplanmış olması, hasta grubunda karışıklık yaratabilecek tüm tıbbi ve psikiyatrik komorbiditelerin dışlanmış olması, kontrol grubunun benzer tüm çalışmalarda olduğu gibi cinsiyet açısından eşleşen toplum örnekleminden seçilmiş olması ve hasta grubuna göre istatistiksel analizi olanaklı hale getirecek şekilde yeterli sayıda olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yapılan tek değişkenli analizlerde, COMT ve ADRA2A SNP'leri ile homojenliği pek çok klinik ölçek ve testlerle netleştirilmiş klinik gruplar arasında anlamlı bir ilişki veya hasta grubu ile kontrol grubu genotip dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak yapılan regresyon analizinde; ADRA2A polimorfizminin, düşük sosyoekonomik seviyenin ve ek tanı sahibi olmanın tedaviye yanıtla ilişkili olduğu düşünülen diğer etkenlere göre tedaviye yanıt şansını azalttığı saptanmıştır. Bu veriler pek çok başka psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi, DEHB'de de tedaviye uyumu zorlaştıran düşük SED ve ek tanı sahibi olmanın tedaviye olumsuz etkisinin tekrar altını çizmektedir. Bu risk faktörlerinin saptandığı hastaların tedavi planı yapılırken, prognozları öngörülerek, ilaç dışı psikososyal etkenlere yönelik diğer seçeneklere tedavilerinde daha geniş yer verilmesi düşünülebilir. ADRA2A polimorfizmi ile tedaviye olumsuz yanıt ilişkisini gösteren verimiz ise Türk toplumunda yapılan az sayıdaki DEHB polimorfizm çalışmalarıyla ilgili yazına katkı sağlamaktadır, ancak yazınla zıt yönde olması daha kesin ve detaylı sonuçlara ulaşmak için bu polimorfizmle ilgili farklı etnik kökenlerde daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, klinikte tedavi planı yapılması aşamasında veya fenotipik gruplandırmada bu polimorfizmin kullanılabilmesi için henüz erken olduğu anlaşılmaktadır.

Yazında DEHB etyolojisine yönelik polimorfizmlerle ilgili çalışmalar genetik varyantların bozukluk oluşumundaki etki boyutunun düşük olduğunu göstermektedir. DEHB genetiğiyle ilgili çalışmalar bundan sonra 'sık görülen hastalık-sık görülen varyant' hipotezinden, 'hipotezsiz' tüm genom incelemesiyle bakılabilecek tüm riskli SNP'lerin taranmasına doğru kaymıştır. Ancak, örneklemi küçük gruplardan oluşan hiç bir çalışmada riskli bir varyant tüm genom boyu önemlilik için belirlenen eşik istatistiksel değeri geçememiş ve bu durum, hasta örneklerinin küçüklüğü ve heterojenliğiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca nadir genetik varyantların otizm, şizofreni gibi diğer nörogelişimsel psikiyatrik hastalıklarda da görülebildiğinin tespit edilmesiyle, klinik tabloya neden olabilecek nadir kopya varyantlarını tüm genomu inceleyerek araştıran çalışmalar önem kazanmıştır. Daha önce yapılan genom boyu inceleme çalışmalarında 22q11 mikrodelsiyonu, 16p13.11 duplikasyonu, NPY genini kodlayan 17p15 duplikasyonu, 15q13.3 bölgesindeki duplikasyon gibi nadir

kopya sayısı varyantları geniş hasta örneklerinde gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak sonuçların değişik etnik kökenli populasyonlarda da replike edilip, çalışmalarda gösterilen gen bölgeleriyle ilgili patogenetik yolakların daha iyi aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Ülkemizde ise henüz DEHB ile ilgili yapılmış tüm genom ilişkilendirme çalışması yoktur.

Dolayısıyla çalışmamızda alınan hasta grubu ve ek alınacak hastalarla oluşturulacak bir çalışma grubunda, TÜBİTAK destekli hipotezsiz bir tüm genom ilişkilendirme çalışması yapılması da planlanmaktadır. Yapılacak olan bu devam çalışması ile, klinik olarak homojen hasta gruplarından oluşan bir Türk DEHB örnekleminin kontrollere göre genetik varyansı araştırılarak, DEHB'nin genetik etyolojisine ilişkin riskli gen bölgelerinin gösterilmesi hedeflenmektedir. Böylece DEHB gibi sık görülen bir bozukluğun etyolojisinde rol alan riskli gen bölgeleriyle ilgili yazına katkı sağlanabilecektir.

Etyolojiye yönelik kanıtlar elde edilmesi için bu yönde yapılacak olan çalışmalar, hastalık tanısı için biyomarker belirlemek için olduğu kadar, tedaviyle ilgili çalışmalara da yön verecek, tedavi için daha etkin, yeni alternatif ilaçlar ve hastaya uygun tedavi planlanması gündeme gelecektir. Erken tanı ve tedavi, kronik süreçli her hastalık için olduğu gibi DEHB'li bireylerin de yaşam kalitelerini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Archer T, Oscar-Berman M, Blum K (2011) Epigenetics in Developmental Disorder: ADHD and Endophenotypes. *J Genet Syndr Gene Ther*, 2(104): 1-33.
2. American Psychiatric Association (APA) (1968) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2. baskı (DSM-II)*. Washington DC: American Psychiatric Association Pres.
3. American Psychiatric Association (APA) (1980) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3. baskı (DSM-III)*. Washington DC: American Psychiatric Association Pres.
4. American Psychiatric Association (APA) (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders gözden geçirilmiş 3. baskı (DSM-III-R)*. Washington DC: American Psychiatric Association Pres.
5. American Psychiatric Association (APA) (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. baskı (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association Pres.
6. American Psychiatric Association (APA) (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. baskı (DSM-V)*. Washington DC: American Psychiatric Association Pres.
7. Andrews G, Pine DS, Hobbs MJ ve ark. (2009) Neurodevelopmental disorders: Cluster 2 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med*, 39(12): 2013–2023.
8. Arnsten AF, Dudley AG (2005) Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: relevance to therapeutic effects in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 1(1): 2.
9. Arnsten AF, Li BM (2005) Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1377–1384.

10. Arnsten AF (2006) Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31(11): 2376–2383.
11. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T ve ark. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 57(5): 448–455.
12. Atkinson M, Hollis C (2010) NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 95(1): 24-27.
13. Barkley RA (2002) International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 5(2): 89-111.
14. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M (2008) Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr*, 152(2): 263-269.
15. Bellgrove MA, Domschke K, Hawi Z, Kirley A, Mullins C, Robertson IH, Gill M (2005) The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Exp Brain Res*, 163(3): 352–360.
16. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. (2002) Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a metaanalysis. *JAMA*, 288(6): 728–737.
17. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E (1995) Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter’s indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6): 464–470.
18. Biederman J (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1215-1220.
19. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez F, Krishnan S, Hodgkins P (2006) Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children with lisdexamfetamine NRP104 and mixed amphetamine salts, extended-release versus placebo. Presented at the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Ontario, Canada, May.

20. Blond O, Crepel F, Otani S (2002) Long-term potentiation in rat prefrontal slices facilitated by phased application of dopamine. *Eur J Pharmacol*, 438(1-2): 115–116.
21. Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga JJ, Distel MA, de Moor MH, Vink JM, Geels LM, van Beek JH, Bartels M, de Geus EJ, Willemsen G (2010) Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One*, 5(5): e10621.
22. Bulut I (1990) Aile Değerlendirme Ölçeği El Kitabı. Ankara: Özgüzelış Matbaası.
23. Burd L, Klug MG, Coumbe MJ ve ark. (2003) Children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder: 1. Prevalence and cost of care. *J Child Neurol*, 18(8): 555-561.
24. Bush G, Valera EM, Seidman LJ (2005) Functional neuroimaging of attention deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1273–1284.
25. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera E, Seidman LJ ve ark. (2008) Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry*, 65(1): 102–114.
26. Byun H, Yang J, Lee M ve ark. (2006) Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with ADHD: Psychopathology according to subtype. *Yonsei Med J*, 47(1): 113-121.
27. Cabral P (2006) Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol*, 10(2): 66–77.
28. Carmona S, Proal E, Hoekzema EA, Gispert JD, Picado M ve ark. (2009) Vento-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 66(10): 972-977.
29. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MJ, Tonev ST ve ark. (2007) Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry*, 164(11): 1729–1736.

30. Casey BJ, Nigg JT, Durston S. (2007) New potential leads in the biology and treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *Curr Opin Neurol*, 20(2): 119–124.
31. Caspi A, Moffitt TE (2006) Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7(7): 583–590.
32. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen M ve ark. (2008) A Replicated Molecular Genetic Basis for Subtyping Antisocial Behavior in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2): 203-210.
33. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, Ritchie GF, Rapoport JL (1994) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 52(3): 305-16.
34. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL ve ark. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7): 607-616.
35. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14): 1740-1748.
36. Chazan R, Borowski C, MD, Pianca T, Rohde LA, Polanczyk G (2011) Do Phenotypic Characteristics, Parental Psychopathology, Family Functioning, and Environmental Stressors Have a Role in the Response to Methylphenidate in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Clin Psychopharmacol*, 31(3): 309-317.
37. Chen H ve ark. (2009). What Does the WÇZÖ-IV Measure? Validation of the scoring and CHC-based interpretative approaches. *J Res Educ Sci*, 54(3): 85-108.
38. Cheon K, Cho DY, Koo MS, Song DH, Namkoong K (2009) Association between homozygosity of a G allele of the alpha-2a-adrenergic receptor gene and methylphenidate response in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 65(7): 564–570.

39. Cheuk DK, Wong V (2006) Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet*, 36(5): 651–659.
40. Contini V, Victor MM, Cerqueira CCS, Polina ER ve ark. (2011) Adrenergic 2A receptor gene is not associated with methylphenidate response in adults with ADHD. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261(3): 205–211.
41. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubai K (2012) A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48(2): 194-215.
42. Çuhadaroğlu Çetin F, Ulay T, Dinç G, Tüzün Z ve ark. (2007) Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite rahatsızlığı (DEHR) tanısı almış olan ergenlerde psikiyatrik komorbidite. HÜTF Bilimsel araştırmalar birimi destekli tamamlanmış proje, Proje no: 0501101008, Ankara.
43. Da Silva TL, Pianca TG, Roman T ve ark. (2008) Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm*, 115(2): 341–5.
44. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F (2007) Connors kısa form öğretmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(1): 48–58.
45. Deupree JD, Smith SD, Kratochvil CJ ve ark. (2006) Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(8): 877–84.
46. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG ve ark. (2002) Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjustment. *Hum Mov Sci*, 21(5-6): 905-918.
47. Dulcan M, Martini DR, Lake MB (2003) Concise guide to child and adolescent psychiatry. p: 23-63. Washington DC: American Psychiatric Publishing.

48. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM ve ark. (2003) Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53(10): 871-878.
49. Emond V, Joyal C, Poissant H (2009) Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale*, 35(2): 107-114.
50. Ellis B, Nigg J (2009) Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder: new findings suggest partial specificity of effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(2): 146–154.
51. Ercan ES (2010) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Epidemiyolojik Veriler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 6(2): 1-5.
52. Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R (2002) İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hızı ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(1): 5-13.
53. Erden G, Kurdoğlu F (2003) Özgül Öğrenme Güçlüğü-Kurs Notu. Türk Psikologlar Derneği. Ankara.
54. Faraone SV, Biederman J (1994) Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harv Rev Psychiatry*, 1(5): 271–287.
55. Faraone SV, Biederman J (1998) Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10): 951–958.
56. Faraone SV, Biederman J (2000) Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*, 20: 568–581.
57. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1313–1323.
58. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C ve ark. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2(2): 104-113.
59. Faraone SV, Mick E (2010) Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1): 159–180.

60. Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hummer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Casas M ve ark. (2010) Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35(3): 656-664.
61. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA (2010) Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs*, 24(2): 99–117.
62. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG ve ark. (2011) Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(11): 309-317.
63. Geller D, Biederman J, Griffin S ve ark. (1996) Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(12): 1637-1646.
64. Ghuman JK, Arnold LE, Anthony BJ (2008) Psychopharmacological and other treatments in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: current evidence and practice. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 18(5): 413-47.
65. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126(1): 51–90.
66. Gorman EB, Klorman R, Thatcher JE, Borgstedt AD (2006) Effects of methylphenidate on subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(7): 808-816.
67. Grace (2001) Psychostimulant actions on dopamine and limbic system function: Relevance to the pathophysiology and treatment of ADHD. *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*, içinde. M. V. Solanto, A. F. T. Arnsten & F. X. Castellanos (Ed). p: 134–157. New York, NY, US: Oxford University Press.

68. Grace (2002) Dopamine. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, içinde. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle & C. Nemeroff (Ed). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins.
69. Gökçe Sarıpınar E (2006) Özgül öğrenme güçlüğü: Okuma güçlüğünde akademik beceri ve duyuşal-motor işlevleri değeriendirme testlerinin kullanılabilirliğı. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü. Ankara
70. Gökler B, Ünal F, Pehlivanürk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y (2004) Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozukluklar ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliğı. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(3): 109-116.
71. Gu Z, Jiang Q, Yuen EY, Yan Z (2006) Activation of dopamine D4 receptors induces synaptic translocation of Ca/calmodulin-dependent protein kinase II in cultured prefrontal cortical neurons. *Mol Pharmacol*, 69(3): 813–822.
72. Grizenko N, Paci M, Joover R (2010) Is the inattentive subtype of ADHD different from the combined/hyperactive subtype? *J Atten Disord*, 13(6): 649-657.
73. Hale JB, Reddy LA, Semrud-Clikeman M, Hain LA, Whitaker J, Morley J, Lawrence K, Smith A, Jones N (2011) Executive impairment determines ADHD medication response: implications for academic achievement. *J Learn Disabil*, 44(2): 196-212.
74. Halleland H, Lundervold AJ, Halmøy A, Haavik J, Johansson S (2008) Association between catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in adults. *Am J Med Genet Part B*, 150B(3): 403–410.
75. Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH ve ark. (1997) Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(12): 1688–1697.

76. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M, (2000). Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*, 30(3): 245-55.
77. Hicks BM, South SC, Dirago AC, Iacono WG, McGue M (2009) Environmental adversity and increasing genetic risk for externalizing disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 66(6): 640–648.
78. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D (1990) Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol*, 47(8): 919–926.
79. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H (1991) Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil*, 24(3): 141–146.
80. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D ve ark. (1993) Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*, 8(4): 339–347.
81. İmren SG, Arman AR, Gümüştaş F ve ark. (2013) Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu ve/veya Davranım Bozukluğu Eşhastalanımı Olan ve Olmayan DEHB Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Aile İşlevselliğinin Değerlendirilmesi, *Ç. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(1): 22-30.
82. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP (1997) Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8): 1065-1079.
83. Joshi K, Lad S, Kalea M ve ark. (2006) Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukot and Essent Fatty Acids*, 74(1): 17-21.
84. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7): 980-988.

85. Kelly DP, Aylward GP (1992) Attention deficits in school-aged children and adolescents. Current issues and practice. *Pediatr Clin North Am*, 39(3): 487-512.
86. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J ve ark. (2008) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(8): 1431–1435.
87. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA (2008) The -1021 C/T DBH polymorphism is associated with neuropsychological performance among children and adolescents with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(4): 485– 490.
88. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX (2008) Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*, 17(2): 285–307.
89. Kopeckova M, Paclt I, Goetz P (2006) Polymorphisms and low plasma activity of dopamine-beta-hydroxylase in ADHD children. *Neuro Endocrinol Lett*, 27(6): 748 –754.
90. Korkmazlar Ü (1992) 6-11 yaş ilkököl çocuklarında özel öğrenmebozukluğu ve tanı yöntemleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. İstanbul.
91. Çakır P, Demir J, Erden G (2006) Bir okuma testinin geliştirilmesine yönelik ön çalışma. 14. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara (Sözel Bildiri).
92. Langley K, Heron J, O'Donovan MC, Owen MJ, Thapar A (2010) Genotype link with extreme antisocial behavior: the contribution of cognitive pathways. *Arch Gen Psychiatry*, 67(12): 1317–1323.
93. Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F (1997) MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet*, 51(2): 129-130.
94. Laufer MN (1975) In Osler's day it was syphilis. Anthony EJ (Ed). *Explorations in Child Psychiatry*. p:105-124. New York: Plenum Pres.

95. Levi F (2007) What do dopamine transporter and catechol-O-methyltransferase tell us about attention deficit hyperactivity disorder? *Pharmacogenomic implications. Aust N Z J Psychiatry*, 41(1): 10-16.
96. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ (2005) The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1397–1409.
97. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2008) Lifetime criminality among boys with ADHD: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res*, 160(3): 237–246.
98. McGough JJ, McCracken JT, Loo SK, Manganiello M, Leung MC, Tietjens JR, Trinh T, Baweja S, Suddath R, Smalley SL, Helleman G, Sugar CA (2009) A candidate gene analysis of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(12): 1155–1164.
99. Miller GM, Madras BK (2002) Polymorphisms in the 30-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*, 7(1): 44–55.
100. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. (1994) Exposure to lead and specific attentional problems in school children. *J Learn Disabil*, 27(6): 393–399.
101. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Rev*, 78(1): 189–225.
102. Monuteaux MC, Biederman J, Doyle AE, Mick E, Faraone SV ve ark. (2009) Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: Specificity to aggressive symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(7): 757–764.
103. Motavallı MN (1994) Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu sıklığının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Üst ihtisas tezi. İstanbul.

104. Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K ve ark. (2006) Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science*, 314(5807): 1930-1933.
105. Nakao T, Radua J, Rubai K, Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*, 168(11): 1154–1163.
106. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. (2007) Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*, 61(12): 1320-1328.
107. Nikolas MA, Burt SA (2010) Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 119(1): 1–17.
108. Noain D, Avale ME, Wedemeyer C, Calvo D, Peper M, Rubinstein M (2006) Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *Eur J Neurosci*, 24(9): 2429–2438.
109. Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Smalley SL, Nelson SF (2004) Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12,16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet*, 75(4): 661-668.
110. Ohara K, Nagai M, Tani K, Tsukamoto T, Suzuki Y, Ohara K (1998) Polymorphism in the promoter region of alpha2a adrenergic receptor gene and mood disorders. *Neuroreport*, 9(7): 1291-1293.
111. Oncü B (2012) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tarihiçesi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 5(1): 1-7.
112. Oncü B, Ölmez Ş, Şentürk V (2005) Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği'nin Türkçe formunun erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*, 16(4): 252-259.
113. Ozbay F, Wigg KG, Turanli ET, Asherson P, Yazgan Y, Sandor P ve ark. (2006) Analysis of the dopamine beta hydroxylase gene in Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(6): 673-677.

114. Öner N (1996) Türkiye’de kullanılan psikolojik testler. Bir başvuru kaynağı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayın Evi.
115. Park S, Kim JW, Kim BN, Hong SB, Shin MS ve ark. (2013) Significant association between the alpha-2a-adrenergic receptor gene and treatment response in combined or inattentive subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder, *Pharmacopsychiatry*, 46: 169–174.
116. Peden SN (2010) Differentiating between Children with and without ADHD Using the Delis-Kaplan Executive Function System and Conners’ Continuous Performance Test-II. Doctoral dissertation. Auburn University, Auburn Alabama.
117. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchan V, Arango CP, Galvis AY, Gomez M, Aguirre DC, Lopera F, Arcos-Burgos M (2007) Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16(5): 337–346.
118. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW ve ark. (2006) The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(6): 642-657.
119. Pliszka SR, AACAP Work Group on Quality Issues (2007) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7): 894-921.
120. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6): 942-948.
121. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP ve ark. (2007) Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(2): 218-224.

122. Polanczyk G, Jensen P (2008) Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 17(2): 245-260.
123. Purper-Ouakil D, Polanczyk G, Faraone SV ve ark. (2008) The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(8): 1419-24.
124. Qian QJ, Liu J, Wang YF, Yang L, Guan LL, Faraone SV (2009) Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. *Behav Brain Funct*, 5: 8.
125. Reitan RM (1958) Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 8: 271-276.
126. Ribas-Fito´ N, Torrent M, Carrizo D, Ju´lvez J, Grimalt JO, Sunyer J (2007) Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children’s social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*, 115(3): 447–450.
127. Rice F, Thapar A (2010) Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev*, 86(7): 425–432.
128. Richardson AJ (2006) Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry*, 18(2): 155-172.
129. Roman T, Polanczyk GV, Zeni C, Genro JP, Rohde LA, Hutz MH (2006) Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 11(1): 8–10.
130. Rutter M, Yule B, Quinton D ve ark. (1975) Attainment and adjustment in two geographical areas: III Some factors accounting for area differences. *Br J Psychiatry*, 126: 520-533.

131. Rutter M, Sonuga-Barke EJ (2010) X. Conclusions: overview of findings from the era study, inferences, and research implications. *Monogr Soc Res Child Dev*, 75(1): 212–229.
132. Savaşır I, Şahin N (1995) Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları.
133. Shiffrin ND, Gruber J, Glatt SJ, Faraone SV (2013) No association between MspI allele of the ADRA2A polymorphism and ADHD: meta-analysis of family-based studies. *Psychiatr Genet*, 23(4): 174-175.
134. Schmitz M, Denardin D, Silva TL ve ark. (2006) Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry*, 60(10): 1028–1033.
135. Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2): 241–263.
136. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J (2006) Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5): 540-549.
137. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(49): 19649-19654
138. Solanto S, Newcorn J, Vail L, Gilbert S, Ivanov I, Lara R (2009) Stimulant drug response in the predominantly inattentive and combined subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19(6): 663-671.
139. Sonuga-Barke EJ, Halperin JM (2010) Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry*, 51(4): 368-389.

140. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(11): 1432–1437.
141. Spencer T, Biederman J (2002) Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*, 6 Suppl 1: 109–119.
142. Spencer TJ, Biederman J, Mick E (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities and neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32(6): 631-642.
143. Stahl SM (2003) Temel Psikofarmakoloji. (Çev: Taneli B, Taneli Y). 2.baskı, s: 59-467. Ankara: Yelkovan Yayıncılık.
144. Strang-Karlsson S, Raikkonen K, Pesonen AK, Kajantie E, Paavonen EJ, Lahti J, Hovi P, Heinonen K, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Andersson S (2008) Very low birthweight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry*, 165(10): 1345–1353.
145. Strauss AA, Lehtinen LE (1947) Psychopathology and Education in the Brain Injured Child. New York: Grune & Stratton.
146. Swain J, Scahill L, Lombroso P ve ark. (2007) Tourette syndrom and tic disorder: A decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8): 947-968.
147. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M ve ark. (2000) Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1): 21–25.
148. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwa PD (2007) Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*, 17(1): 39–59.

149. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O (2007) Is attention deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*, 102(7): 1122-1130.
150. Şener Ş, Dereboy Ç, Dereboy İF ve ark. (1995) Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Türkçe uyarlaması-1. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 2: 131-141.
151. Şenol S, İşeri E, Şener Ş (2006) Çocuk ve ergenlerde görülen ruhsal bozukluklar. "Ruhsal Hastalıklar" 3. baskı içinde. N Yüksel (ed). s: 529-604 Ankara: MN Medikal& Nobel Tıp Kitap Sarayı.
152. Şenol S (2008), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı içinde. s: 293-294. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
153. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ (2000) Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*, 5(4): 396-404.
154. Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ (2000) No association between low and high activity catecholamine-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet*, 96(3): 285-288.
155. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G (2005) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri, *Anadolu Psik Derg*, 6: 5-10.
156. Talge NM, Neal C, Glover V (2007) Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 48(3-4):245–261.
157. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL (2004) Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(11):1430–1440.
158. Tang Y, Buxbaum SG, Waldman I, Anderson GM, Zabetian CP, Kohnke MD, Cubells JF (2006) A single nucleotide polymorphism at DBH, possibly

- associated with attention-deficit/hyperactivity disorder, associates with lower plasma dopamine beta-hydroxylase activity and is in linkage disequilibrium with two putative functional single nucleotide polymorphisms. *Biol Psychiatry*, 60(10): 1034–1038.
159. Thapar A, Holmes J, Poulton K ve ark. (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 174: 105-111.
 160. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N ve ark. (2005) Catechol-o-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62(11): 1275–1278.
 161. Tripp G, Wickens JR (2009) Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8): 579-89.
 162. Turgay A (2004) Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*, 4(4): 623-632.
 163. Turgay A (2008) Psikostimulanlar. “Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı” 1. baskı içinde. Çuhadaroğlu Çetin F. ve ark (ed). s:647-660. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
 164. Türkbay T, Söhmen T (2000) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*, 4(2): 57-63.
 165. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD (2005) The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*, 6: 55.
 166. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS (2005) Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1410-1415.
 167. Wang B, Wang Y, Zhou R, Li J, Qian Q, Yang L, Guan L, Faraone SV (2006) Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(2): 130-134.

168. Wang J, Jian T, Cao Q ve ark. (2007) Characterizing anatomic differences in boys with attention deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation based morphometry. *Am J Neuroradiol*, 28(3): 543-547.
169. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993) The wender utah rating scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150(6): 885-890.
170. Wechsler D (1974) WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York (US): Psychological Corporation.
171. Weis M, Weis G (2002) Attention deficit hyperactivity disorder. "Child and Adolescent Pschiatry" 3. baskı içinde. Lewis M (ed). s: 645-670. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
172. World Health Organization (WHO) (1965) International statistical classification of diseases and related health problems. 9. Revizyon (ICD-9). Geneva: World Health Organization.
173. Yargıç İ, Alyanak Özdemiroğlu F (2008) Erişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. "Güncel Klinik Psikiyatri" 1. baskı içinde. s:477-492. Ankara: Asimetrik Parelel Yayınevi.
174. Yuan X, Zhou G, Zhai Y, Xie W, Cui Y, Cao J, Zhi L, Zhang H, Yang H, Zhang X, Qiu W, Peng Y, Zhang X, Yu L, Xia X, He F. (2008) Lack of association between the functional polymorphisms in the estrogen-metabolizing genes and risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(12): 3621-3627.
175. Zaimoğlu S, Karamürsel S, Gürvit H ve ark. (1995) Event related potentials and neuropsychological test performance: A developmental study. Award of Child Mental Health: Prof. Dr. Mualla Öztürk. Ankara.
176. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H ve ark. (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45(4): 176-181.

EKLER

EK 1: Hollingshead-Redich Ölçeği

Ailenin (Ebeveynin) Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi Her iki ebeveynin de meslek ve eğitim durumlarını esas alan, standart Hollingshead- Redich Ölçeğini kullanarak sosyoekonomik sosyokültürel düzeyi özetleyin (belirleyin). Bu belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan “genel ya da “gestalt” bir ölçüm olacaktır. Eger beklenmedik durumlar meydana gelmişse bunu not ediniz (örneğin; baba uzun yıllar büyük bir şirketin yöneticisi iken ağır bir depresyon nedeni ile elli yaşından sonra işsiz kalmışsa. Bu örnek bir miktar şüphe ile Kesinlik arz etmeden “1” şeklinde kodlanmalıdır).

-Varlıklı, eğitimli toplumsal katmanda aile	1
-Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba	2
-Küçük iş adamı, beyaz yakalı ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba.....	3
-Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitimli anne-baba	4
-Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilk okul düzeyinde eğitimli anne-baba	5
-Bilinmeyen	9

EK 2:Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)

AÇIKLAMA:İlişikte aileler hakkında 60 cümle bulunmaktadır. Lütfen her cümleyi dikkatlice okuduktan sonra, sizin ailenize ne derecede uyduğuna karar veriniz. Önemli olan, sizin ailenizi nasıl gördüğünüzdür. Her cümle için 4 seçenek söz konusudur (*Aynen Katılıyorum/ Büyük Ölçüde Katılıyorum/ Biraz Katılıyorum/ Hiç Katılmıyorum*) Size uygun seçeneğe (X) işareti koyunuz.

CÜMLELER:	Aynen Katılıyorum	Büyük Ölçüde Katılıyorum	Biraz Katılıyorum	Hiç Katılmıyorum
1.Ailece ev dışında program yapmada güçlük çekeriz, çünkü aramızda fikir birliği sağlayamayız.	()	()	()	()
2.Günlük hayatımızdaki sorunların (problemlerin) hemen hepsini aile içinde hallederiz.	()	()	()	()
3.Evde biri üzgün ise, diğer aile üyeleri bunun nedenlerini bilir.	()	()	()	()
4.Bizim evde, kişiler verilen her görevi düzenli bir şekilde yerine getirmezler.	()	()	()	()
5.Evde birinin başı derde girdiğinde, diğerleri de bunu kendilerine fazlasıyla dert ederler.	()	()	()	()
6.Bir sıkıntı ve üzüntü ile karşılaştığımızda, birbirimize destek oluruz.	()	()	()	()
7.Ailemizde acil bir durum olsa, şaşırıp kalırız.	()	()	()	()
8.Bazen evde ihtiyacımız olan şeylerin bittiğinin farkına varmayız.	()	()	()	()
9.Birbirimize karşı olan sevgi, şefkat gibi duygularımızı açığa vurmaktan kaçınıyoruz.	()	()	()	()
10.Gerektiğinde aile üyelerine görevlerini	()	()	()	()

hatırlatır, kendilerine düşen işi yapmalarını sağlarız.				
11.Evde dertlerimizi üzüntülerimizi birbirimize söylemeyiz.	()	()	()	()
12.Sorunlarımızın çözümünde genellikle ailece aldığımız kararları uygularız.	()	()	()	()
13.Bizim evdekiler, ancak onların hoşuna giden şeyler söylediğimizde bizi dinlerler.	()	()	()	()
14.Bizim evde bir kişinin söylediklerinden ne hissettiğini anlamak pek kolay değildir.	()	()	()	()
15.Ailemizde eşit bir görev dağılımı yoktur.	()	()	()	()
16.Ailemizin üyeleri, birbirlerine hoşgörülü davranırlar.	()	()	()	()
17.Evde herkes başına buyruktur.	()	()	()	()
18.Bizim evde herkes, söylemek istediklerini üstü kapalı değil de doğrudan birbirlerinin yüzüne söyler.	()	()	()	()
19.Ailede bazılarımız, duygularımızı belli etmeyiz.	()	()	()	()
20.Acil bir durumda ne yapacağımızı biliriz.	()	()	()	()
21.Ailecek, korkularımızı ve endişelerimizi birbirimizle tartışmaktan kaçınırız.	()	()	()	()
22.Sevgi, şefkat gibi olumlu duygularımızı birbirimize belli etmekte güçlük çekeriz.	()	()	()	()
23.Gelirimiz (ücret, maaş) ihtiyaçlarımızı karşılamaya yetmiyor.	()	()	()	()
24.Ailemiz, bir problemi çözdükten sonra, bu çözümün işe yarayıp yaramadığını tartışır.	()	()	()	()
25.Bizim ailede herkes kendini düşünür.	()	()	()	()
26.Duygularımızı birbirimize açıkça söyleyebiliriz.	()	()	()	()
27.Evimizde banyo ve tuvalet bir türlü temiz durmaz.	()	()	()	()

28.Aile içinde birbirimize sevgimizi göstermeyiz.	()	()	()	()
29.Evde herkes her istediğini birbirinin yüzüne söyleyebilir.	()	()	()	()
30.Ailemizde, her birimizin belirli görev ve sorumlulukları vardır.	()	()	()	()
31.Aile içinde genellikle birbirimizle pek iyi geçinemeyiz.	()	()	()	()
32.Ailemizde sert-kötü davranışlar ancak belli durumlarda gösterilir.	()	()	()	()
33.Ancak hepimizi ilgilendiren bir durum olduğu zaman birbirimizin işine karışırız.	()	()	()	()
34.Aile içinde birbirimizle ilgilenmeye pek zaman bulamıyoruz.	()	()	()	()
35.Evde genellikle söylediklerimizle, söylemek istediklerimiz birbirinden farklıdır.	()	()	()	()
36.Aile içinde birbirimize hoşgörülü davranırız	()	()	()	()
37.Evde birbirimize, ancak sonunda kişisel bir yarar sağlayacaksa ilgi gösteririz.	()	()	()	()
38.Ailemizde bir dert varsa, kendi içimizde hallederiz.	()	()	()	()
39.Ailemizde sevgi ve şefkat gibi güzel duygular ikinci plandadır.	()	()	()	()
40.Ev işlerinin kimler tarafından yapılacağını hep birlikte konuşarak kararlaştırırız.	()	()	()	()
41.Ailemizde herhangi bir şeye karar vermek her zaman sorun olur.	()	()	()	()
42.Bizim evdekiler sadece bir çıkarları olduğu zaman birbirlerine ilgi gösterir.	()	()	()	()
43.Evde birbirimize karşı açık sözlüyüzdür.	()	()	()	()
44.Ailemizde hiçbir kural yoktur.	()	()	()	()
45.Evde birinden bir şey yapması istendiğinde	()	()	()	()

mutlaka takip edilmesi ve kendisine hatırlatılması gerekir.				
46.Aile içinde, herhangi bir sorunun (problemin) nasıl çözüleceği hakkında kolayca karar verebiliriz.	()	()	()	()
47.Evde kurallara uyulmadığı zaman ne olacağını bilmeyiz.	()	()	()	()
48.Bizim evde aklınıza gelen her şey olabilir	()	()	()	()
49.Sevgi, şefkat gibi olumlu duygularımızı birbirimize ifade edebiliriz.	()	()	()	()
50.Ailede her türlü problemin üstesinden gelebiliriz.	()	()	()	()
51.Evde birbirimizle pek iyi geçinemeyiz.	()	()	()	()
52.Sinirlenince birbirimize küseriz.	()	()	()	()
53.Ailede bize verilen görevler pek hoşumuza gitmez çünkü genellikle umduğumuz görevler verilmez.	()	()	()	()
54.Kötü bir niyetle olmasa da evde birbirimizin hayatına çok karışıyoruz.	()	()	()	()
55.Ailemizde kişiler herhangi bir tehlike karşısında (yangın, kaza gibi) ne yapacaklarını bilirler, çünkü böyle durumlarda ne yapılacağı aramızda konuşulmuş ve belirlenmiştir.	()	()	()	()
56.Aile içinde birbirimize güveniyoruz.	()	()	()	()
57.Ağlamak istediğimizde, birbirimizden çekinmeden rahatlıkla ağlayabiliriz.	()	()	()	()
58.İşimize (okulumuza) yetişmekte güçlük çekiyoruz.	()	()	()	()
59.Aile içinde birisi, hoşlanmadığımız bir şey yaptığında ona bunu açıkça söyleriz.	()	()	()	()
60.Problemimizi çözmek için ailecek çeşitli yollar bulmaya çalışırız.	()	()	()	()

EK 3: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıyım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere daldım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alıngandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarım pişman olurdu.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

EK 4: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

	Hiçbir Zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.	()	()	()	()
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.	()	()	()	()
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	()	()	()	()
4. Bilmiş tavırları vardı. Bilgiçlik taslar.	()	()	()	()
5. Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz.	()	()	()	()
6. Eleştiriyi 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. Görüldüğü kadarıyla arkadaş grubuna alınmıyor.	()	()	()	()
18. Görüldüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.	()	()	()	()
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.	()	()	()	()
20. Görüldüğü kadarıyla liderlik özelliğinden yoksundur.	()	()	()	()
21. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.	()	()	()	()
23. Hatalarını Kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.	()	()	()	()
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.	()	()	()	()
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.	()	()	()	()
26. Zorluklardan hemen yılar.	()	()	()	()
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.	()	()	()	()
28. Zor öğrenir.	()	()	()	()

EK 5 : Conners Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

	Hiçbir Zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Eli boş durmaz, sürekli birşeylerle oynar. (Tırnak, parmak, giysi gibi)	()	()	()	()
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.	()	()	()	()
5. Herşeye karışır ve yönetmek ister.	()	()	()	()
6. Birşeyler çiğner veya emer (parmak, giysi, örtü gibi)	()	()	()	()
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	()	()	()	()
8. Her an sataşmaya hazırdır.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Zor öğrenir.	()	()	()	()
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	()	()	()	()
12. Ürkektir (yeni durum, insan ve yerlerden)	()	()	()	()
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	()	()	()	()
14. Zarar verir.	()	()	()	()
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	()	()	()	()
16. Utangaçtır.	()	()	()	()
17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yaşlılarından farklı konuşur (çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi)	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zorla dinler.	()	()	()	()
24. Başkalarına göre endişelidir (Yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda)	()	()	()	()
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	()	()	()	()
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	()	()	()	()
32. Baş ağrıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavga eder.	()	()	()	()
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemmez.	()	()	()	()
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır (iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar)	()	()	()	()
41. Karın ağrıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır (uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır)	()	()	()	()
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. İtilip kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dışkılaşma sorunları vardır (sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi).	()	()	()	()

EK 6: Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarının aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenen tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomni) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıksız, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışmaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başansızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

EK 7: Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Yaş-Cinsiyet:

Değerlendirici:

Hasta Şiddeti:

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

Düzelme:

Hastanın ilk değerlendirildiği durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

Yan Etki Şiddeti:

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. İyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor.
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor.
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor.