T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA İZLEM: KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞİŞİMİ, SEYİR ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER VE GENETİK KORELASYON

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA GÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ELVAN İŞERİ

ANKARA
KASIM 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA İZLEM: KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞİŞİMİ, SEYİR ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER VE GENETİK KORELASYON

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA GÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ELVAN İŞERİ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2008-17 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA
KASIM 2009

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AH: Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellik

ASK: Anteriyor Singulat Korteks

bç: Baz Çifti

ÇDŞG-ŞY: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (Turkish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-K-SADS-PL)

DA: Dopamin

dASK: Dorsal Anteriyor Singulat Korteks

DAT: Dopamin Taşıyıcı Protein (Dopamin Transporter)

DB: Davranım Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DE: Dikkat Eksikliği

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

GA: Güven Aralığı

HPA: Hipotalamik Pituiter Adrenal

5-HT: Serotonin (5-hidroksitriptamin)

IQ: Zeka Bölümü

İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

KGB: Karşıt olma-karşı gelme bozukluğu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAA: N-Asetil Aspartat

NE: Norepinefrin

ÖÖG: Özgül Öğrenme Güçlüğü

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP: Kesilen parçanın uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)

RO: Risk Oranı

SCID-I: DSM-IV Eksen I İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)

SNP: Tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSGİ: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

VNTR: Değişken sayıda ardışık tekrarlar (Variable Number of Tandem Repeats)

V: Volt

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

İçindekiler

1.GİRİŞ **1**

2.GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Klinik özellikler **4**

2.2. Etyoloji **5**

2.2.1. DEHB'de genetik bulgular **7**

2.2.1.1. Dopamin reseptör 4 (DRD4) geni **12**

2.2.1.2. Serotonin 2A (5-HT2A) Reseptörü Geni **17**

2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri **21**

2.3. DEHB'de Seyir, Ergenlik ve Erişkinlikte Klinik Görünüm **23**

2.4. DRD4 ve 5-HT2A Genlerinin Klinik Sonlanım Üzerine Etkileri **29**

2.5. DRD4 ve 5HT2A Genlerinin Tedavi Yanıtıyla İlişkisi **32**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **34**

3.1. Denek grubunun seçimi **34**

3.2. Kontrol grubunun seçimi **35**

3.3. Veri toplama araçları **36**

3.4. Gen Analizi **40**

3.4.1.Örnek Toplanması **40**

3.4.2. DNA (Deoksiribonükleik asit) İzolasyonu **40**

3.4.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleriyle Kesim **41**

3.4.4 Primer Dizileri **42**

3.4.5. Reaksiyon Şartları **42**

3.5. İstatistiksel Değerlendirme **47**

3.6. Etik Kurul Onayı **47**

3.7. Bütçe ve Kaynak **47**

4. BULGULAR **48**

4.1. Sosyodemografik ve Klinik özellikler **48**

4.2.Okul Öncesi Dönem ve İlkokul Döneminde Klinik Bulgular **51**

4.3.Ergenlik ve Erişkinlik Döneminde Klinik Bulgular **56**

4.4.DRD4 Geninin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi **74**

4.5. 5HT2A reseptör geni T102C ve -1438 A>G Polimorfizmlerinin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi **82**

5. TARTIŞMA **88**

5.1. Sosyodemografik Özellikler **88**

5.2.Okul Öncesi Dönem ve İlkokul Döneminde Klinik Bulgular **92**

5.3.Ergenlik ve Erişkinlik Döneminde Klinik Bulgular **102**

5.4.DRD4 Geninin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi **120**

5.5. 5HT2A reseptör geni T102C ve -1438 A>G Polimorfizmleri ve DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi **128**

6. SONUÇ **132**

7. KAYNAKLAR **134**

8. ÖZET **165**

9. SUMMARY **167**

10. EKLER **169**

EK-1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Kararı **170**

EK-2 Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Protokolü **171**

EK-3 Çalışma Gönüllü Olur Formu **175**

11. ÖZGEÇMİŞ **180**

Şekil 1: DRD4 genine ait 48 bç'lik VNTR polimorfizmi agaroz jel görüntüsü 43

Şekil 2: T102C polimorfizmi için çoğaltılan örneklerin enzim kesiminden önceki agaroz jel görüntüsü 44

Şekil 3: -A1438G polimorfizmi için için çoğaltılan örneklerin enzim kesiminden önceki agaroz jel görüntüsü 45

Şekil 4: T102C polimorfizminin MspI enzim kesimi jel görüntüsü 46

Şekil 5: -A1438G polimorfizminin Msp I enzim kesimi jel görüntüsü 46

Tablo 1: Katılımcıların yaş aralığı, cinsiyet ve eğitim durumlarına göre dağılımları 48

Tablo 2: DEHB ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların doğum öncesi/ doğum ve doğum sonrası döneme ilişkin risk faktörleri 49

Tablo 3: DEHB grubunda yer alan katılımcıların doğum mevsimi özellikleri 50

Tablo 4: DEHB grubunun okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde dehb alt tipi tanı durumları 51

Tablo 5: okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB grubuna eşlik eden ek tanılar 52

Tablo 6: DEHB grubunda okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanma durumları 53

Tablo 7: okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde kullanılan ilaçların DEHB alt tiplerine göre yararlılık durumları 54

Tablo 8: DEHB grubunun ergenlik ve erken erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu 56

Tablo 9: çocukluk döneminde DEHB alttipi tanılarının ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB alttiplerine göre değişimi 58

Tablo 10: DEHB grubuna ergenlik ve erken erişkinlik döneminde eşlik eden ek tanıların cinsiyete göre dağılımları 60

Tablo 11: 18 yaş altı ve üstü DEHB ve kontrol grupları arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması 63

Tablo 12: DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden katılıcılar ve kontrol grupları arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması 63

Tablo 13: DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden katılıcılar ve remisyondaki katılımcılar arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması 64

Tablo 14: DEHB ve kontrol gruplarının WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları 65

Tablo 15: DEHB grubunda DEHB tanı ölçütlerini karşılama devam eden ve remisyonda olan olguların WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları 65

Tablo 16: DEHB grubunda yer alan ergen ve erişkinlerin DEHB tanı durumu ile Ergen -Erişkinin kendisi tarafından doldurulan DSM-IV DEHB Tanı Ölçütleri doğrultusunda ortaya çıkan DEHB tanı durumlarının karşılaştırılması 66

Tablo 17: DEHB ve kontrol gruplarında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması 68

Tablo 18: Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan ve remisyonda olan hastalar arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması 69

Tablo 19: Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubu arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması 70

Tablo 20: DEHB grubunda yer alan katılımcıların lisede sınıf tekrarı durumlarına göre dağılımları 72

Tablo 21: DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 genotip sıklıklarının dağılımı 74

Tablo 22: DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 genine ait allel sıklıklarının dağılımı 75

Tablo 23: DEHB ve kontrol gruplarında 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların dağılımı 75

Tablo 24: DEHB ve kontrol grubunda uzun allel sıklıklarının karşılaştırılması 76

Tablo 25: DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplere sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımları 76

Tablo 26: DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplerin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı 77

Tablo 27: DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot veya heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımları 78

Tablo 28: DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot veya heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı 79

Tablo 29: DEHB grubunda DRD4 genine ait allellerin metilfenidat yanıtına göre dağılımları 79

Tablo 30: DEHB grubunda DRD4 genine ait her bir alleli taşıyan ve taşımayan hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı 80

Tablo 31: DEHB ve kontrol gruplarında T102C polimorfizmine ait genotip sıklıklarının dağılımı 83

Tablo 32: DEHB ve kontrol gruplarında T102C polimorfizmine ait allel sıklıklarının dağılımı 83

Tablo 33: 5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait CC, CT ve TT genotipine sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımı 84

Tablo 34: 5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait CC, CT ve TT genotipine sahip hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı 84

Tablo 35: DEHB ve kontrol gruplarında -1438A>G polimorfizmine ait genotip sıklıklarının dağılımı 85

Tablo 36: DEHB ve kontrol gruplarında -1438A>G polimorfizmine ait allel sıklıklarının dağılımı 85

Tablo 37: 5-HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait AA, AG ve GG genotipine sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımı 86

Tablo 38: 5-HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait AA, AG ve GG genotipine sahip hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı 86

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erken çocukluk döneminde başlayan ve işlevselliği birçok yönden olumsuz etkileyen nörodavranışsal bir bozukluktur (1). DEHB'nin hiperaktivite bileşeni yerinde duramama, çok konuşma ve huzursuzluk şeklinde ortaya çıkarken; dikkat eksikliği bileşeni hayal kurma, dikkat dağınıklığı ve uzun süre tek bir işe odaklanmakta güçlük şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hiperaktivite gibi daha göze çarpan belirtiler hayatın erken dönemlerinde azalma eğiliminde iken, özellikle bilişsel dürtüsellik ve dikkatsizlikle ilişkili yakınmalar genellikle süreğen bir seyir göstermektedir (2).

Bozukluğun dünya çapında sıklığı çocuklarda %5-10 ve yetişkinlerde %4.4 kadardır (3, 4). Erkeklerde görülme sıklığı kızlardan yaklaşık 3-5 kat fazladır (5). Erkek/kız oranı topluma dayalı çalışmalarda 2:1 oranından klinik çalışmalarda saptanan 9:1 oranına kadar değişmektedir. DEHB'li kızlarda dikkat eksikliği belirtilerinin daha baskın olması ve eş zamanlı davranım bozukluğu belirtilerinin daha az olması nedeniyle ev ve okulda daha az soruna yol açtıkları böylece tedavi için uzmana getirilme oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (6).

DEHB, güçlü genetik nedenleri olan etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bir bozukluktur (7). DEHB'nin etyolojisini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın, bu bozukluğa yol açan kesin etkenler halen tam olarak bilinmemektedir. Fakat çevresel ve genetik faktörlerin etkileri günümüzde genel olarak kabul edilmektedir (6,7).

DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle karakterize olsa bile en azından fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle klinik olarak heterojen olan farklı vakaların olasılıkla etyolojik olarak da heterojeniteye sahip olduğu ve tüm bu değişkenlerin bozukluğun sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (6).

Bazı çocuklarda belirtiler ergenlik dönemi ve sonrasında kaybolurken, bazılarında yaşam boyu kalıcı olabilmektedir (8). Ergenlik ve erişkinlik döneminde devam eden belirtiler akademik ve sosyal uyum güçlükleri ve aile içi ilişki sorunları gibi yaşamın pek çok alanında işlev kayıplarına yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ancak DEHB belirtilerinin devam etmesinin her zaman tek tip sonlanıma neden olmadığı, duygusal, eğitimsel ve sosyal uyumla ilgili sonlanımın geniş bir yelpazede bireye özgü farklılıklar gösterebildiği bildirilmektedir (9). Bozukluğun sonlanımını olumsuz yönde etkileyen genetik ve çevresel risk faktörlerinin saptanması, bu hastalarda erken gelişim dönemlerinden itibaren daha kapsamlı müdahalelerin yapılmasını ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlayabilmek yönünden önem taşımaktadır. DEHB'nin sonlanımı üzerine genetik faktörlerin etkisini araştıran giderek artan sayıda izlem çalışması bulunmasına karşın, çalışma sonuçları birbirleriyle tutarsızdır. Etnik farklılıklar, izlem çalışmalarında araştırılan yaş grupları arasındaki farklılılar gibi çeşitli değişkenler farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açmış olabilir.

Bu çalışmanın amacı; çocukluk döneminde DEHB tanısı konulmuş hastaların, ergenlik ve erken erişkinlik döneminde klinik belirtilerindeki

değişiklikleri ve hastalığın uzun dönem seyrini etkileyen faktörleri incelemektir. Ayrıca DEHB'li hasta grubunda Dopamin reseptör 4 (DRD4) geni ve Serotonin 2A (5-HT2A) reseptör geni sıklığının sağlıklı kontrol grubundan farklı olup-olmadığının araştırılması ve hasta grubunda bu genlerin tedavi yanıtı ve hastalığın seyri ve sonlanımı üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır. Çalışmanın hipotezi genetik faktörlerin hasta ve kontrol grubunda farklı sıklıklarda olabileceği ve hastalığın sonlanımı ve tedavi yanıtını etkileyebileceği olarak belirlenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Özellikler

DEHB'nin temel özelliği bireyin gelişimsel düzeyiyle uyumsuz biçimde, belirgin ve şiddetli hiperaktivite-dürtüsellik ve/veya dikkatsizlik belirtilerinin olmasıdır. Tanı için belirtilerin en az iki ortamda (ev, okul ya da işyeri gibi) ortaya çıkması, işlevsellikte bozukluk oluşturması ve belirtilerden en azından bazılarının 7 yaşından önce başlaması gerekmektedir (10). DEHB'de ana belirtiler hiperaktivite, dikkat eksikliği ve dürtüselliktir. Hiperaktivite bileşeninde, niteliği daha çok bozucu ve amaçsız olan aşırı hareketlilik söz konusudur. Dikkat eksikliği bileşeninde ise belirtiler; konsantrasyon sorunları, dağınıklık, unutkanlık, hayalcilik, görevleri bitirmekte zorluk ve eşya kaybetme şeklinde ortaya çıkar. DEHB olan çocuklar sıklıkla işleri bitirmeden bırakan ve görevleri erken terk eden çocuklardır. Dikkat sorunları yeni ve ilgi çekici uyaranlarla karşılaşan çocuklarda belirgin olmayabilirken, ilgi çekmeyen ya da isteksiz olunan ortamlarda daha da artabilmektedir. Dışardan denetim sağlandığında ve uygun davranışları ödüllendirildiğinde belirtiler önemli derecede azalır ya da ortadan kalkar. Dürtüsellik bileşeni farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Sınıfta konuşma, fiziksel olarak tehlikeli aktivitelere girişme, sırasını bekleyememe, diğerlerinin sözünü kesme ya da oyunlarının arasına girme, sık-sık tartışmaya girme gibi davranışlar dışında, öğrenme ve okul performansını olumsuz etkileyebilecek dürtüsel bilişsel bir tarz görülebilir.

DEHB olan çocuklarda duygulanımın düzenlenmesinde görülen bozukluklara bağlı olarak tepkisellik, ani öfke patlamaları ve duygulanımda

nedensiz ani değişiklikler olabilir. Sosyal ipuçlarını anlamada yaşanan zorluklar nedeniyle yanlış yorumlanan sosyal yanıtlara uygunsuz tepkiler verilebilir. Diğer çocuklara uyum sağlamada ve kurallara uymada zorluk çekerler. Sosyal ve akademik sorunlar uzun dönemde gelişimi ve benlik saygısını olumsuz yönde etkileyebilir (11).

DEHB'li çocukların büyük bir kısmının eşlik eden diğer bir tanıya sahip oldukları bildirilmektedir (11). Karşıt olma-karşı gelme bozukluğunun (KGB) %30-60, davranım bozukluğunun (DB) %30-50, major depresyonun %3-75, anksiyete bozukluklarının %25-33, gelişimsel koordinasyon bozukluğunun yaklaşık %50, öğrenme bozukluklarının %5-70, tik bozukluklarının %3-34, bipolar bozukluğun %0-27 oranlarında DEHB'ye eşlik ettiği bildirilmiştir (11-19).

2.2. Etyoloji

DEHB'nin etyolojisini belirlemeye yönelik araştırmalar genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme ve çevresel nedenlere odaklanmıştır. DEHB'nin patofizyolojisiyle en çok ilişkilendirilen nörotransmitterler dopamin (DA), norepinefrin (NE) ve serotonindir. Tedavide kullanılan düşük doz stimülanlar DEHB ile yakından ilişkili beyin bölgesi olan prefrontal kortekste DA ve NE salınımı üzerine etkilidir. DA, D1 (D1,D5) ve D2 (D2, D3, D4) reseptör ailesi üzerindeki etkileri aracılığıyla prefrontal korteks fonksiyonlarını düzenler. Dopaminerjik reseptör fonksiyonunu veya sinaptik DA düzeyini etkileyecek genetik değişiklikler prefrontal kortikal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilir.

Serotonine göre görece düşük DA aktivitesinin impulsivite, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi belirtilerle ilişkili olduğu söylenmektedir (20).

DA'de olduğu gibi NE'nin ılımlı düzeyleri uygun prefrontal kortikal fonksiyonlar için kritiktir. NE özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri aracılığıyla işleyen bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ve plan yapmayı içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları düzenler.

Serotoninin DEHB'deki rolünün ise diğer nörotransmitterlerle etkileşimi sonucunda olduğu düşünülmektedir (11). Prefrontal glutamaterjik nöronlar orta beyinde dopamin ve serotonini içeren nörotransmitterlerin salınımını düzenler. DEHB'de glutamaterjik sistemin anormal olduğunu gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır (21).

Anatomik ve fonksiyonel açıdan bakıldığında, dikkat sistemiyle ilgili iki nöronal döngüden söz edilir: Ön dikkat döngüsü dopaminerjiktir ve prefrontal sistem ve subkortikal bağlantılarını içerir; arka dikkat döngüsü primer olarak noradrenerjiktir ve seçici dikkatin düzenlenmesinden sorumludur (6).

DEHB'de yapılan nörogörüntüleme araştırmaları dikkat/ biliş, yürütücü işlevler, işleyen bellek, motor kontrol, yanıt inhibisyon ve/veya ödül/motivasyon ile ilişkili beyin bölgelerine odaklanmıştır. Bu anlamda dorsolateral prefrontal korteks, ventrolateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks (dASK) ve striatum (kaudat ve putamen) en çok incelenen beyin bölgeleri olmuştur. Serebellumun ise motor çıktıların düzenlenmesi şeklindeki rolünün yanısıra, bilişsel fonksiyonlardaki rolü son zamanlarda fark edilmiştir. Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleriyle, özellikle prefrontal korteks, dASK,

striatum olmak üzere birçok beyin bölgesinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır (22-25).

DEHB'nin etyolojisinde tek bir hipotez kabul görmese de, hipotezlerin çoğunu destekleyen kanıtlar vardır. Bu konudaki hipotezlerin çoğu genetik, doğum ya da doğum sonrasında çeşitli nedenlerle beyin işlevlerinde ortaya çıkan bozukluklar üzerinde durmaktadır (27).

Bu çalışma kapsamında DEHB ile ilişkili iki aday gen ve gebelik/doğum komplikasyonlarının araştırılması nedeniyle etyolojide genetik ve çevresel faktörler üzerinde daha ayrıntılı durulacaktır.

2.2.1. DEHB'de Genetik Bulgular

DEHB, klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen multifaktöryel genetik bir bozukluktur. Farklı çevresel faktörlere ek olarak, küçük etkiye sahip birçok genin, bozukluğa ait genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğuna, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir (28).

DEHB'nin etyolojisine genetik faktörlerin katkısını belirlemeye yönelik birçok araştırma yapılmıştır: 1) bozukluğun DEHB'li çocukların akrabalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha sık olduğunu gösteren aile çalışmaları, 2) dikkatle ilgili işlev bozukluğunun orta-yüksek oranda kalıtımsallığıyla uyumlu sonuçlar veren ikiz çalışmaları ve 3) evlat edinen ebeveynlerle karşılaştırıldığında biyolojik ebevenlerde DEHB sıklığının daha

yüksek olduğunu gösteren evlatlık çalışmaları bu alanda önemli veriler sağlamıştır (29).

Birçok aile çalışmasında, etkilenmiş çocukların ebeveynlerinde DEHB riskinin genel topluma oranla 2-8 kat artmış olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (30). Fakat aile çalışmalarından elde edilen kanıtların, çevresel faktörlerden etkilenme olasılığını dışlayamaması nedeniyle, genetik faktörlerin gerçek etkisini belirlemede ikiz ve evlatlık çalışmaları önem taşımaktadır. İkiz çiftler arasındaki, eş hastalanma oranı (konkordans), kalıtılabilirliğin ölçümünü ve böylece fenotipin ne kadarının genetik faktörlerden etkilendiğini değerlendirmeyi sağlar (28). Tek yumurta ikizleri genlerinin %100'ünü paylaşırken, çift yumurta ikizleri genlerinin %50'sini paylaşır. Eş ikizlerin DEHB belirtileri için eş hastalanma oranının kardeş ikizlerden (çift yumurta) daha fazla olması kalıtılabilirliğin hesaplanmasında kullanılabilir (7). Genel olarak ikiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinde DEHB için eş hastalanma oranının çift yumurta ikizlerinden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için eş hastalanma oranı %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde %29-42'dir (11). Çeşitli ikiz çalışmalarında, DEHB'nin ortalama kalıtılabilirliği %76 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar; DEHB'nin kalıtımı en yüksek psikiyatrik bozukluklar arasında olduğunu göstermektedir (31-36).

Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar, DEHB olan çocukların biyolojik ebeveynlerinin evlat edinen ebeyenlerden daha yüksek DEHB riskine sahip olduğunu göstermiştir (28). Sprich ve arkadaşları (2000) etkilenmiş çocukların biyolojik ebeveynlerinde evlat edinen ebeyenlerle karşılaştırıldığında,

DEHB görülme oranın yaklaşık 3 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (37). Evlat edinen ebeveynler, kontrol grubundaki çocukların akrabalarıyla benzer riske sahiptirler. Biyolojik ebeveynler arasında DEHB sıklığının daha yüksek olması bozukluğun etyolojisinde genetik faktörlerin katkısı olduğunu desteklemektedir (6).

Başlangıç çalışmalarda DEHB'nin genetik etyolojisini belirlemeye yönelik iki yaklaşım kullanılmıştır: aday gen yaklaşımı ve genom tarama yaklaşımı.

Genom tarama yönteminde tüm genom boyunca yayılan hangi kromozomda lokalize olduğunu kesin olarak bildiğimiz genetik belirleyiciler (DNA marker) kullanılır. Bu metodda kromozom lokalizasyonu hakkında hiçbir ön bilgiye sahip olmadığımız bir hastalığın lokalizasyonunun tahmin edilmesi hedeflenmektedir (38, 39). DEHB ile ilişkili olabilecek genlerin incelenmesi için tüm genom taraması yönteminin kullanıldığı az sayıda çalışma yapılmıştır. 126 etkilenmiş kardeş-ikizde yapılan bir çalışmada bağlantıya dair kanıtlarının elde edildiği bölgeler 5p12, 10q26, 12q23, ve 16p13 olarak bulunmuştur (40). 203 aileyi içeren daha geniş bir örneklemde daha önce otizmle de ilişkilendirilen 16p13 bölgesi için güçlü kanıtlar elde edilmiştir (41). Diğer bir çalışmada 7p13, 9q33 bölgelerine ek olarak, yine daha önce otizmle ilişkilendirilmiş olan 15q15 bölgesi belirlenmiştir (42). Kolombiya'da yapılan diğer bir çoklu aile çalışmasında 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 ve 8p23 bölgeleri bağlantılı bulunmuştur (43). Fakat bu alanda yapılan çalışmalarda ortak bulunan tek bölge olan 17p11 dışında, işaret edilen genomik bölgeler birbirleriyle örtüşmemektedir (7).

Aday gen yaklaşımında teorik ve ampirik kanıtlara dayalı olarak bilinen kromozomal bir lokasyondaki bir veya daha fazla gen incelenir. Birçok aday gen çalışmasında biyolojik olarak ilişkili genlerin DEHB'ye yatkınlığı etkileyip-etkilemediğini saptamak için ilişkilendirme (association) metodu kullanılmıştır. Bu çalışmalarda genler, gen ürününün DEHB'nin etyolojisiyle ilişkili olduğunu gösteren nörobiyolojik çalışmalar veya teorik bilgiler doğrultusunda seçilmektedir. Aday gen çalışmaları vaka-kontrol veya aile temelli çalışmalardır. Vaka-kontrol çalışmaları DEHB olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki allel sıklığını karşılaştırır. DEHB riskini artıran genlerin DEHB olan hastalarda daha yaygın olması beklenir. Aile temelli çalışmalar, ebeveynlerin DEHB olan çocuklarına geçirdikleri (transmitted) allellerle geçirmedikleri allelleri karşılaştırır. Bir allel DEHB riskini artırıyorsa, bu allelin hasta bireylere iletilmesi, sağlıklı olanlara iletilmemesi beklenir. Her iki çalışma şeklinde de, varsayılan risk allelleri ve DEHB arasındaki ilişkinin büyüklüğünü değerlendirmeyi sağlayan olasılık oranı (odds ratio) veya görece risk oranı (RO) elde edilmektedir. Olasılık oranı veya görece risk değeri 1'e eşitse o genle bozukluk arasında ilişki yok demektir, 1'den büyük olması genin bozukluk gelişme riskini artırdığını, 1'den küçük olması genin bozukluk gelişme riskini azalttığını gösterir (7).

Günümüzde DEHB ile ilişkili yayınlanmış moleküler genetik çalışmaların birçoğu fonksiyonel aday gen yaklaşımı kullanılarak yapılmıştır (44). Aday genlerin seçimi çoğunlukla dopaminerjik ve daha az oranda da serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genlere odaklanmıştır.

Çünkü nörobiyolojik çalışmalarda bu nörotransmitterlerin DEHB patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir (45).

DEHB'de en fazla moleküler çalışma dopaminerjik sistem üzerine odaklanmıştır. Metilfenidat gibi stimülanlarla tedavi edilen çocukların %70-80'inde tedaviyle DEHB belirtilerinde belirgin düzelme gözlenmektedir (46). Metilfenidat kan-beyin bariyerini hızla geçer ve en belirgin olarak striatumda içe alınır. Diğer yolakların da olası ilişkisine rağmen, metilfenidatın DEHB'de temel tedavi edici etkisini hücredışı dopaminin kullanılabilirliğini artırarak yaptığına dair kanıtlar mevcuttur (47). Tedaviye yanıtı sağlayan mekanizmanın dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alımını sağlayan dopamin taşıyıcısının inhibisyonuyla gerçekleştiğine inanılmaktadır (46). Dopamine bu yoğun ilgi striatum gibi dopaminerjik innervasyondan zengin yapıların nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB ile ilişkisinin gösterilmesinden kaynaklanmaktadır (47).

Hayvan çalışmalarındaki bulgular da DEHB'de dopaminerjik mekanizmayı işaret eden nörogörüntüleme ve farmakolojik çalışmaları desteklemektedir. Dopamin 1 ve dopamin 5 reseptörleri alınmış farelerde yapılan çalışmalar bu reseptörlerin motor aktivite artışıyla ilişkili olduğunu gösterir, yine dopamin 4 reseptörleri olmayan farelerde ise yenilik arama davranışında azalma gözlenmektedir (48, 49).

2.2.1.1. Dopamin reseptör 4 (DRD4) geni

İki genel dopaminerjik reseptör sınıfı vardır: dopamin 1 ve dopamin 5 reseptörleri stimüle edici sinyalleri iletirken, dopamin 2-4 reseptörleri inhibitördür. Bu 5 farklı dopamin genine ek olarak, bireysel reseptörler farklı toplum ya da bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Bu farklılıklar nükleotid dizilerindeki farklılıklara dayanır. Dizilerdeki bu değişiklikler polimorfizm olarak adlandırılır. Polimorfizimler tek bir baz değişikliği, delesyon veya insersiyon, ya da baz çiftinin (bç) belirli bir dizisinin çoklu tekrarı şeklinde olabilir. Baz çiftinin belirli bir dizisinin çoklu tekrarı şeklindeki polimorfizmin DRD4 geninde saptanan 48-bç tekrar (repeated) dizisi olduğu anlaşılmıştır (50).

Dopaminerjik sistemde yaygın olarak incelenmiş olan DRD4 geni kromozom 11p15.5 yerleşimlidir (51). Hem NA hem de DA, dopamin D4 reseptörünün potent agonistleridir. DRD4 geninde araştırılan temel polimorfizm ekson 3 bölgesinde yerleşimli 48 bç'lik "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (VNTR; variable number of tandem repeats) polimorfizmidir (6). Çünkü in-vitro çalışmalarda 48 bç tekrar polimorfizminin 7 tekrar allelinin dopamine körelmiş yanıta yol açtığı gösterilmiş, ardından araştırmalar DRD4 geninin 3. ekzonundaki bu VNTR polimorfizmine odaklanmıştır (52, 53). 48 bç'lik tekrar ünitesinden oluşan bir VNTR polimorfizminde tekrarların sayısı 2 ile 11 arasında değişebilir, en sık 2, 4 ya da 7 tekrarlı olabilir (53). Farklı toplumlar arasında 2, 4 ve 7 tekrar allelleri en yaygın varyantlardır. Bu primer varyantlar 2 tekrar, 4 tekrar ve 7 tekrar allelleri olarak tanımlanırlar ve reseptörün G proteinlerine bağlanan bölgesi olan 3. hücre içi halkasında kişiler arası yapısal farklılıklara yol açarlar. DRD4 7 tekrar

reseptörü adenil siklaz bağlaması yönünden 4 tekrar ve 2 tekrar reseptörlerinden 2-3 kat daha düşük potense sahiptir (54).

DRD4 geninin allel sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir (39). Amerika'da ve Avrupa'da yürütülen çeşitli çalışmalarda DEHB'li çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde allel sıklığı değişmekle birlikte en yaygın allelin 4 tekrar alleli olduğu; en yaygın ikinci allelin ise 7 tekrar alleli olduğu gösterilmiştir (55, 56). Asya toplumunda 7 tekrar alleli sıklığının daha düşük olduğu bildirilmektedir (57). Çin'de yapılan farklı çalışmalarda DEHB tanılı çocukların hiçbirinde 7 tekrar alleli saptanmamış, buna karşın 4 ya da 2 tekrar alleli sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (58, 59). 7 tekrar allelinin atasal kökeninin 4 tekrar varyantı olduğu, 2 tekrar allellinin ise 7 tekrar/4 tekrar birleşiminden türemiş olabileceği iddia edilmektedir (60). 2 ve 7 tekrar allellerinin 4 tekrar alleliyle karşılaştırıldığında, idealin altında DA sinyaline yol açtığı düşünülmektedir (52, 60).

Çocuk ve erişkin hastalarda yapılan çalışmaların birçoğunda DEHB ve 7 tekrar alleli arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (61-71). Ancak bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (72-77). Çalışmalardaki negatif bulguların, örneklem gruplarındaki farklılıklar, genetik veya tanısal heterojenite veya istatistiksel zayıflıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı ya da toplumlar arasındaki gerçek farklılıkları yansıtıp yansıtmadığı bilinmemektedir, ancak tanısal alttiplerin değişkenliğinin de karışık bulgulardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Rowe ve arkadaşları (1998) dikkat eksikliği veya kombine tip DEHB olan çocuklarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 7 tekrar alleli

sıklığının daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada hiperaktivite/impulsivite belirtileri için bu ilişki gösterilememiştir (78).

DEHB tanısına davranış sorunlarının eşlik ettiği durumların daha şiddetli klinik formu yansıttığı ve daha kötü sonlanıma yol açtığı belirtilmektedir (79). DRD4 7 tekrar allelinin daha şiddetli klinik belirtilerle, DB/KGB ek tanılarının varlığıyla ve aile öyküsüyle ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır (79, 80).

4 tekrar alleli ile ilgili yapılan vaka-kontrol çalışmalarında bu allelin DEHB vakalarında sağlıklı kontrollerden daha düşük sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir (81) . Ayrıca 4 tekrar alleli için homozigot olan bireylerin tedaviye de daha iyi yanıt verdikleri bildirilmektedir (82).

Allelik heterojenite nedeni ile farklı toplumlarda da çeşitli allellerin DEHB ile ilişkisi incelenmiştir. Çin, Tayvan, Kore, Hindistan ve Hollanda'da yapılan çeşitli çalışmalarda 7 tekrar alleli ile DEHB arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (58, 59, 83-85). Hindistanda yapılan bir çalışmada DRD4 6 ve 7 tekrar allelleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (86). Son zamanlarda yapılan bir meta analizde Avrupa ve Asya toplumlarında 7 tekrar ve 5 tekrar allelerinin DEHB riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (81). Bu nedenle 7 tekrar alleli taşıyan Avrupa toplumu için DEHB riskinin 5 tekrar alleli taşıyan Asya toplumu ile benzer olduğu ileri sürülmüştür (81, 87). Bu bulgulardan farklı olarak Koreli çocuklarda yapılan bir çalışmada, DRD4 geni ve DEHB arasında bağlantı ya da ilişki bildirilmemiştir ancak 4/5 ve 4/2 genotipine sahip

çocukların hiperaktivite-impulsivite düzeylerinin 4/4 genotipi ile karşılaştırıldığında daha düşük olma eğiliminde olduğu bulunmuş ve 5 allelinin hiperaktivite-impulsivite belirti şiddeti yönünden koruyucu etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (88).

Az sayıdaki çalışmada diğer DRD4 polimorfizimleri araştırılmıştır, fakat bu veriler tartışmalıdır. McCracken ve arkadaşları (2000) 5' ucunda 120 bç tekrar polimorfizmi (uzun alleli) ve DEHB dikkat eksikliği alttipi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (89). Fakat Barr ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada, promotor bölgede 120 bç tekrar polimorfizmi ve iki tek nükleotit polimorfizmi (SNP=single nucleotide polymorphism) (-521 C/T ve -616 C/G) ile DEHB arasında ilişki bulunamamıştır (90). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, DEHB'de 120 bç duplikasyonunun 1 tekrar formunun kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulunmuştur, fakat aynı çalışmada üç tek nükleotit polimorfizmi (-616 C/G, -615A/G, -521C/T) ve DEHB arasında ilişki bulunamamıştır (91). Bu çalışmadan farklı olarak Koreli erkek çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise, -521 C/T polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (92). Guan ve arkadaşları (2007) ise -521C/T polimorfizminin yıkıcı davranım bozukluğu eş tanısı olan DEHB'ye yatkınlığa katkı sağladığını bildirmişlerdir (93).

Genetik faktörlere ek olarak çevresel faktörler de DEHB'nin klinik ve gelişimsel seyrinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle çevresel risk faktörleri arasında yer alan fetal sigara maruziyetinin DRD4'ün 7 tekrar alleli ile etkileşimi incelenmiştir (94). DRD4'ün 7 tekrar allelini taşıyan olgularda prenatal sigara maruziyetinin daha şiddetli DEHB belirtilerine yol açtığı şeklindeki çalışma

sonuçları (95) yanında anlamlı gen-çevre etkileşiminin bulunmadığı çalışma sonuçları da bulunmaktadır (96).

Çevresel risk faktörlerinden bir diğerinin de doğum mevsimi olduğu ileri sürülmektedir. Doğum sezonunun mevsime özgü viral enfeksiyonlara zemin hazırlayarak DEHB etyolojisi ve patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği bildirilmektedir (97). Chotai ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan bir çalışmada triptofan hidroksilaz geni, serotonin taşıyıcısı geni ve DRD4 geni polimorfizmlerinde doğum sezonu varyasyonlarının şizofreni ve afektif bozukluklar için farklı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle psikiyatrik bozukluklara yatkınlık için aday genlerin rolünü araştırırken doğum sezonunun bulguları karıştırıcı bir değişken olabileceği ileri sürülmüştür (98). İlkbahar ve yaz doğumlarının nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı bildirilmiştir (99). Bu periyod gebelik döneminde uzun bir süre boyunca günlerin daha kısa olması ve cinsiyet hormon düzeylerinde azalma, pineal gland aktivitesinde ve melatonin salınımında artış ile ilişkilendirilmiştir. Melatonin serotoninden N-asetil transferaz enzimi ile sentezlenir. Melatonin sentezi geceleri en yüksek düzeyde, gündüzleri en düşük düzeydedir. Melatoninin striatumu da içeren pek çok beyin bölgesinde DA salınımını inhibe ettiği, DA'nın da DRD4 aracılığıyla melatonin üretimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Gebelikte melatonin-DA etkileşimi ile DRD4 postsinaptik reseptörü duyarlılığında azalma ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (100). Mick ve arkadaşları (1996) kış mevsimi doğum ile öğrenme güçlüğü olan DEHB hastaları ve psikiyatrik eş tanının olmadığı DEHB hastaları arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (97). Seeger ve arkadaşları (2004) tarafından DEHB

ile DB eş tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada 7 tekrar allelinin sadece yaz mevsiminde doğanlar için relatif risk ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (101). Bu bulguların aksine farklı bir çalışmada ise, Brookes ve arkadaşları (2008) 4 bağımsız gruptan oluşan geniş bir örneklemde (n=1,100; 4-15 yaş) 7 tekrar alleli ile kış doğumu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (102).

DRD4 7 tekrar allelinin çocuğun çevresel faktörlere duyarlılığını arttırdığı bildirilmektedir (103).

2.2.1.2. Serotonin 2A (5-HT2A) Reseptörü Geni

5-HT2A reseptör geni kromozom 13q14-q21 yerleşimlidir. Santral serotonerjik aktivitedeki azalma, negatif emosyonel durum, zayıf dürtü kontrolü, agresif davranışlar, alkol ve nikotin kullanımında artış ve yiyecek tüketiminde artış ile ilişkilendirilmiştir (104). 5-HT2A reseptörü major depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, anoreksia nervosa ve şizofreni gibi yaygın pekçok psikiyatrik hastalık ile bağlantılıdır. DEHB'nin komponentlerinden biri olan impulsivite özellikle serotonerjik sistem ile ilişkilendirilmektedir. Serotonerjik sistemin DEHB'deki rolü, şiddetli DEHB tanısı olan çocuklarda trombosit 5-HT düzeylerinin düşük olduğunun gösterildiği çalışma sonuçlarıyla desteklenmiştir (105). Hayvan modellerinde de dikkat ve yanıt kontrolünün düzenlenmesinde frontal kortekste DA ve 5-HT'nin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (106). Nöropsikiyatrik hastalıklarda, bağlantılı sistemler arasında denge sağlanmasının önemi hayvan modelleri ile de gösterilmiştir. Dopamin taşıyıcısı geni işlevi engellenmiş farelerde (knockout) metilfenidatın yatıştırıcı etkilerinin devam

etmesi diğer sistemlerin rolünü desteklemektedir. Bu modelde hiperaktivitenin aynı zamanda fluoksetinle baskılandığı gözlenmiştir. Bu etkiye serotonin taşıyıcının blokajı yoluyla hücre dışı serotonin konsantrasyonundaki artışın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu bulgular doğrultusunda metilfenidatın etkisini serotonin düzeylerini arttırarak da gösterebileceği ileri sürülmüştür (107, 108).

Striatal 5-HT2A reseptörlerinin stimülanla uyarılan dopamin salınımı ve hiperaktiviteyi düzenlediği şeklindeki farmakolojik çalışmalardan elde edilen veriler, hiperaktivite davranışına aracılık eden serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin etkileşim içinde olduğunu doğrulamaktadır (109).

Serotonin, dopaminerjik fonksiyonları düzenleyerek dolaylı yollardan DEHB ve diğer impulsif davranışları etkileyebilir. Bu düzenleyici etkinin doğası karmaşıktır. Hayvan modellerinde serotonerjik nöronların orta beyin bölgelerindeki dopaminerjik nöron gövdeleri üzerinde inhibitör etkilerinin olduğu; striatum, nükleus akumbens ve prefrontal korteksteki dopamin projeksiyonları üzerinde hem eksitatör hemde inibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (110, 111). Serotonerjik agonistlerin striatuma verilmesi olasılıkla sinaptik dopaminde azalmaya yol açarak striatal nöronal ateşlemeyi inhibe eder ve bu durum nöronal projeksiyonlarda dopaminin sentez veya salınımında azalmayla sonuçlanabilir. Bu etkiye serotonerjik reseptör 5HT2A'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu veriler doğrultusunda 5HT2A reseptörünün DEHB gelişimine katkısının olabileceği düşünülmüştür (112). DEHB'da 5-HT2A reseptörüne ilgi, selektif 5HT2A antagonistleri verilen farelerde hareketliliğin azaldığının gözlenmesiyle başlamıştır (109). 5-HT nörotransmitter sisteminin DEHB'nin tipik seyrine paralel

olarak, yaşa-bağlı gelişimsel bir patern izlediği, örneğin maymunlardaki gelişimsel çalışmalarda 5-HT reseptör bağlanmasının bebeklik ve çocukluk boyunca artış gösterdiği ve puberte öncesi pik yaptığı, ergenlik ve erken erişkinlik boyunca yavaşça azaldığı gösterilmiştir (113). İnsanlarda 6 yaşında 5-HT2 reseptör bağlanmasının yenidoğan ve 13-14 yaş döneminden daha fazla olduğu bulunmuştur (114).

5-HT reseptör düzeyini değerlendiren birçok boylamsal çalışmanın 5-HT2A reseptör fonksiyonunu yansıttığı düşünülmektedir (115). 5HT2A promotor bölgesindeki -1438A>G polimorfizminin beyinde reseptörün ifade bulmasını etkileyen fonksiyonel bir polimorfizm olabileceği ileri sürülmüştür (116). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 5HT2A geninin -1438A>G polimorfizmi farklı psikiyatrik hastalıklarla bağlantılı bulunmuşken, DEHB ile pozitif ilişkisi bildirilmemiştir (117). Türkiye'de yapılan bu çalışma sonucuyla uyumlu olarak, farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda negatif sonuçlar bildirilmiştir (116, 118, 119).

5HT2A'da incelenen 2. polimorfizm 5HT2A fonksiyonunu proteinde yapısal değişikliğe yol açarak değiştirebilecek olan H452Y polimorfizmidir. Quist ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan aile temelli çalışmada bu polimorfizim ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuşken (120), farklı çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir (112, 121). Fakat Hawi ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında yalnızca İrlanda grubunda bu polimorfizmle anlamlı ilişki gözlenmiştir (112).

Araştırılan diğer bir polimorfizm T102C polimorfizmidir. Bu polimorfizm reseptörün aminoasit bileşiminde değişikliğe yol açmamasına karşın, Li ve

arkadaşları (2002) C allelinin DEHB ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (122). Ancak ardından yapılan çalışmalarda bu bulgu tekrarlanmamıştır (120, 121). Bu çalışmalardan farklı olarak, Reuter ve arkadaşları (2006) T102C polimorfizmi ile Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendini Bildirim Ölçeği (Adult ADHD self-report Scale) ile değerlendirilen hiperaktivite/impulsivite skoru arasında anlamlı ilişki bildirirken, aynı ilişki dikkat eksikliği skoru ile gösterilememiştir (123). Yüksek hiperaktivite/impulsivite düzeylerinin TT genotipi taşıyıcılarında gözlenebileceği, C alleli taşıyıcılarında reseptör bağlanması azalırken, T alleli taşıyıcılarında arttığı bildirilmektedir (124). Bu nedenle TT taşıyıcılarındaki artmış bağlama kapasitesinin, dürtü kontrolünde azalma ile ilişkili olan düşük 5-HT seviyesine adaptasyon nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür (125).

DEHB etyolojisinde araştırılan diğer genler dopamin taşıyıcı protein (Dopamin Transporter=DAT) geni, dopamin reseptör 5 geni, dopamin reseptör 2 geni, dopamin reseptör 3 geni, dopamin beta hidroksilaz geni, tirozin hidroksilaz geni**,** serotonin taşıyıcısı geni, serotonin 1B reseptör geni, alfa 2A noradrenerjik reseptör geni, alfa 2C noradrenerjik reseptör geni, alfa 1C noradrenerjik reseptör geni, norepinefrin taşıyıcısı geni, katekol-o-metil transferaz geni, monoamino oksidaz A geni ve tiroid reseptor β genidir. Bu genlerle ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen farklı bulguların istatistiksel farklılıklar, örneklemlerin yanlılığı, metodolojik farklılıklar ve DEHB'nin heterojenitesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (7).

2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Gebelik ve doğum sırasında yaşanan komplikasyonların DEHB gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. DEHB ile ilişkilendirilen komplikasyonlar gebelikte annenin sağlık sorunları, toksemi veya eklemsi gelişimi, anne yaşı, intrauterin enfeksiyonlar, fötal postmatürite ya da prematürite, zor-travmatik doğum, fetal stres, düşük doğum ağırlığı, doğum öncesi kanama ve doğum sonrasında beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyecek her türlü komplikasyonlardır (126, 127). DEHB ile yaygın olarak ilişkilendirilen bazal gangliyonlar beyinde metabolik olarak en aktif yapılardan biridir ve hipoksik hasara duyarlıdır (127). Frontal lobda perinatal dönemde gelişen bir hasarın da dikkat, motivasyon, plan yapma gibi bilişsel süreçleri etkileyebileceği bildirilmektedir (128).

Annenin hamilelikte alkol alımı ya da sigara kullanımının da çocuktaki hiperaktivite için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Prenatal dönemde alkole maruz kalmış çocuklar hiperaktivite, yıkıcı-suça yönelik veya impulsif davranışlar yanında psikiyatrik bozukluklar için artmış riske sahiptirler. Bozulan bilişsel yetenekler; tüm entellektüel performans, öğrenme ve bellek, dil, dikkat, reaksiyon zamanı, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü fonksiyonlar, ince-kaba motor beceriler, adaptif ve sosyal davranışlardır (129).

Birçok çalışmada gebelik döneminde sigaraya maruziyetin pre-post natal büyümeyi olumsuz etkilediği ve fetal mortalite, çocuk ve adolesanlarda bilişsel gelişim ve davranışlar için riski arttırdığı saptanmıştır (130). Gebelikte nikotine maruziyet fetal pre-sinaptik yüksek afiniteli $\alpha_4\beta_2$ nöronal nikotinik reseptör

kompleksinde uyarılmaya yol açar ve gelişmekte olan dopaminerjik nöronlardan artan DA salınımı sonucu, DRD4 reseptörleri aracılığıyla nörit (neurite) büyüme ve dallanmasında değişiklikler meydana gelir. Nöronal maturasyondaki bu gelişimsel değişiklikler nöronal organizasyon ve fonksiyonlarda kalıcı değişikliklerle sonuçlanır (94). Milberger ve arkadaşları (1998) annenin sigara alımının DEHB riskini 2.7 kat arttırdığını bulmuşlardır (131). Kotimaa ve arkadaşları (2003) gebelikte sigara kullanımı ve hiperaktivite arasında doz-yanıt ilişkisinin olduğunu bildirmişlerdir (132). Sigara kullanımı uterin kan akımını azaltarak normal plasental fonksiyonları bozar. Fetusun oksijen ve besin alımında azalma, hipoksi-iskemi ve malnutrisyonla sonuçlanır (133). Sonuçta fetusta intrauterin büyüme geriliği gelişir (129). Prenatal nikotin maruziyeti sonrası dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerin hipoaktif ve eksojen stimülasyona yanıtsız olduğu bulunmuştur (134). Prenatal nikotin kullanımının aynı zamanda nikotinle-tetiklenen norepinefrinin salınımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (135). Katekolaminerjik sistemin gelişimindeki bu bozulmanın DEHB sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (127).

Çeşitli toksinler ve gıda maddeleri de DEHB etyolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Kurşun, civa ve manganez gibi toksinlere maruziyet ya da boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkılarının, şekerlerin DEHB gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (136-139). Fakat birçok DEHB'li çocukta bu toksin ve gıda maddelerine maruziyet saptanamadığı gibi, bu maddelerine maruz kalan birçok çocuk da DEHB geliştirmemektedir. Bu nedenle bu maddelerle ilgili bilimsel kanıt elde edilememiştir (127).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda kötü muamele, duygusal travma ve cinsel istismar gibi psikososyal zorluklar da DEHB ile ilişkilendirilmiştir (140, 141). Çocukluk çağı mental bozukluklarıyla ilişkili ailesel faktörler; ciddi evlilik uyuşmazlığı, düşük sosyal sınıf, geniş aile, babada suça yatkınlık, annede mental bozukluk, ailede bütünleşmenin olmaması, bakım evi yaşantısı, zorlayıcı yaşam olayları olarak açıklanmıştır (142). Bu faktörlerden herhangi birinin olması yerine olumsuz faktörlerin toplanmasının gelişimi olumsuz etkileyeceği belirtilmiştir. Psikososyal faktörlerin DEHB gelişiminde daha çok hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu bildirilmektedir (143).

2.3. DEHB'de Seyir, Ergenlik ve Erişkinlikte Klinik Görünüm

Geçmişte DEHB'nin zaman içinde azalarak ergenlikte geçtiğine inanılırdı. Ancak izlem çalışmalarında bu düşüncenin doğru olmadığı görülmüştür. DSM-IV tanı kriterleri doğrultusunda DEHB oranlarının ergenlerde %9,5 gibi yüksek oranlarda iken, erişkinlerde yaklaşık %4.4 olduğu bildirilmektedir (4, 144, 145).

Ergenlik ve erişkinlikte dikkat eksikliği belirtileri aktiviteleri organize etmekte güçlük, dış uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması, erteleme eğilimi, işlere başlama ya da tamamlamakta güçlük, dikkati kaydıramama, zamanı kullanamama şeklinde ortaya çıkar. Hiperaktivite belirtileri; sabırsızlık, içsel huzursuzluk hissi, aktivite gerektiren iş seçimi ve hareketsiz/sessiz kalınması gereken ortamlardan kaçınma gibi adaptif davranışlarda artış, sık iş değişikliği şeklinde görülür. Semptomlar aşikar şekilde ortaya çıkmak yerine sıklıkla bireyin kendisi tarafından hissedilir. Dürtüsellik ise; düşük engellenme eşiği, çabuk karar

verme, hızlı araba kullanma ve sık motorlu araç kazaları, ilişkilerde güçlükler ve sık partner değişikliği, söz kesme, öfke kontrol güçlüğü gibi belirtiler şeklinde ortaya çıkar. Dikkat eksikliğinin, hiperaktiviteden daha baskın belirti olması durumunda DEHB ergenliğe kadar tanımlanamayabilir (146). Ergenlik döneminde dikkatsizlik ve bilişsel sorunlar nedeniyle okul başarılarında olumsuz yönde etkilenme ve akademik becerilerde bozulma görülebilir (143).

DSM-IV'e göre DEHB tanısı için dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik alanlarında yer alan 9 belirtiden 6'sının karşılanması gerekmektedir. Ancak, ergen ve erişkinlerin dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik alanlarında 6'dan daha az belirti sergileseler de, genel işlevselliklerinde anlamlı eksiklik göstermeye devam etmeleri nedeniyle, ergenlik ve erişkinlik döneminde tanı için önerilen bu belirti sayısının daha düşük tutulabileceği ileri sürülmektedir. Ergenlik döneminde tanı için gerekli belirti sayısından çok, bu belirtilerin yol açtığı bozulma daha önemli sayılmaktadır. DSM ölçütlerinin tedaviden yararlanacak belirgin bozukluk gösteren bazı hastaları tanıdan dışlayabildiği bildirilmektedir (6, 147). DSM-IV'de yer alan bazı kriterlerin (10) ergen ve erişkinler için uygun olmaması ve bazı ergen ve genç erişkinlerin tanı için gerekli kriterleri (6/9) karşılayamamalarına karşın, tedavi gerektirecek ölçüde fonksiyonel bozulmaya sahip olması (148) bu önerileri destekler niteliktedir. Bu nedenle formal tanı için gerekli olan en az 6 belirti karşılanmasa da DEHB ile ilgili devam eden güçlükler ve bozulma derecesi doğrultusunda tedavi planlaması önerilmektedir (147).

Cantwell (1985), bozuklukla ilişkili üç tip seyirden söz etmiştir:1. Gelişimsel gecikme (developmental delay) olguların %30'unda görülen genç erişkinliğin erken dönemlerinde belirtilerin kaybolduğu grup, 2. Belirtilerin sürmesi (continual display) olguların %40'ında belirtilerin çeşitli duygusal ve sosyal güçlüklerle erişkin dönemde de sürdüğü grup, 3. Gelişimsel bozulma (developmental decay) olguların %30'unda belirtilere alkolizm, madde kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi psikopatolojilerin de eklendiği gruptur (149).

Hurtig ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'de en yaygın alttipin çocuklarda kombine, ergenlerde dikkat eksikliği alttipi olduğu; hiperaktif/impulsif çocuklarda diğer alttiplerle karşılaştırıldığında belirtilerin ergenlik döneminde daha büyük oranda kaybolma eğilimi gösterdiği, bileşik tip DEHB tanısı konulan çocukların ergenlerde sıklıkla dikkat eksikliği alttipi tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (150). Biederman ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan 4 yıllık bir izlem çalışmasında ise DEHB tanısı konulan çocukların yaklaşık ¾'ünde, DEHB belirtilerinin ergenlik döneminde de devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada DEHB'li çocukların %85'inde DEHB belirtilerinin devam ettiği, %15'inde yarısının çocukluk döneminde, yarısının ise ergenlik döneminde belirtilerin kaybolduğu (remisyona girdiği) ortaya konulmuştur (8). İzlem çalışmalarındaki farklı sonuçlara karşın, DEHB'nin ailesel olması, çocukluk belirtilerinin şiddeti, psikososyal zorluklar ve davranım bozukluğu, duygudurum ve anksiyete bozuklukları ile eş hastalanım varlığı gibi DEHB'nin ergenlik ve erişkinlikte devamını öngören pek çok ortak faktör tanımlanmıştır (38). İlginç olarak çevresel olumsuz faktörlerin DEHB'nin

başlamasını tetiklerken, seyrini etkilemediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (151). Çocukluk döneminde psikostimülanlarla tedavinin, ergenlik dönemindeki akademik performans artışıyla ilişkili olduğunu (152) ve DEHB'li ergenlerde ortaokula geçişin DEHB'nin gelişimsel seyrinde değişikliğe yol açtığı ve azalma eğiliminde olan DEHB belirtilerinde ortaokula geçiş ile birlikte geçici bozulmaların olabileceğini gösteren izlem çalışmaları bulunmaktadır (153).

Ancak, DEHB belirtilerinin devamı (kalıcı olması) her zaman olumsuz sonlanıma yol açmaz. DEHB belirtilerinin devam ettiği ergenlerde duygusal, eğitimle ilgili ve sosyal uyumun belirleyici olarak kullanıldığı normalize edilmiş bir işlevsellik çalışmasında, olguların %20'si her üç alanda zayıf işlevselliğe sahipken, %20'sinin üç alanda iyi işlevselliğe, %60'ının orta düzeyde işlevselliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur. DEHB belirtilerinin devam etmesinin her zaman tek tip sonlanıma neden olmadığı, duygusal, eğitimsel ve sosyal uyumla ilgili sonlanımın geniş bir aralıkta bireye özgü farklılıklar gösterebildiği bildirilmiştir (9).

Ergenlik tanı yönünden güçlüklerin sık yaşandığı bir süreçtir. Ergenlerin ebeveynleriyle geçirdiği sürenin daha sınırlı olması ve öğretmen sayısındaki artışla birlikte, öğretmenlerin ders süresindeki azalma nedeniyle potansiyel gözlemcilerden alınan bilgi kısıtlanmaktadır. Yine bu dönemde daha sık görülen eş tanılar, DEHB'nun klinik görünümü değiştirebilmekte ve bazen birincil yakınma ve başvuru nedeni olabilmektedir (154). Bunun yanısıra ergenlik döneminde dikkat eksikliği veya hareketlilik yakınmalarıyla başvuran olgular farklı tanılar da alabilmektedir. Akdemir ve Çuhadaroğlu (2008) tarafından

yapılan bir çalışmada dikkat eksikliği ve/veya hareketlilik yakınmasıyla başvuran 12-19 yaş aralığındaki 101 olgudan 70'ine yıkıcı davranım bozuklukları tanısı konulmuştur. Diğer olgularda saptanan tanılar arasında mental retardasyon, anksiyete bozukluğu ve duygudurum bozukluğu yer almıştır (155). Farklı bir çalışmada ise ebeveynleri tarafından "hareketlilik ve/veya dikkatsizlik" yakınmalarıyla getirilen 7-15 yaşları arasında 52 çocuk ve ergen DSM-IV tanı kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda olguların %32,7'sine DEHB tanısı konulmuş, diğer olgular ise başta depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu olmak üzere farklı psikiyatrik tanılar almıştır. Aynı çalışmada olguların %21,2'si ise herhangi bir psikiyatrik tanı almamıştır (156). Benzer bir çalışmada birincil yakınması dikkat eksikliği olan ergenlerin (yaş ortalaması:15.9) aldıkları tanılar incelenmiş, olguların %25.6'sı DEHB ve %11.7'si DEHB ile major depresyon eş tanısı alırken, diğer olgulara major depresyon, anksiyete bozukluğu ya da mental retardasyon tanısı konulmuş, olguların %16.3'ü ise herhangi bir tanı almamıştır. Sonuç olarak hareketlilik ve/veya dikkat eksikliği yakınmaları ile başvuran çocuk ve ergenlerin çoğunun birincil tanısının DEHB olmadığı bildirilmiş ve dikkat sorunları nedeniyle başvuran olguların birden çok tanı için taranması gerekliliği vurgulanmıştır (157).

DEHB'li hastaların yaklaşık %40-75'inin eşlik eden ek tanıya sahip olduğu bildirilmektedir (158, 159). Öncü ve arkadaşları (2002, 2004) tarafından DEHB'li hastalarda yaşın dışa yönelim problemleri ve agresif davranışlarla ters ilişkili olduğu, ergenlik döneminde içe yönelim sorunlarının ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (160, 161). Aysev ve Öner (2002)

çocukluk döneminde DEHB tanısı almış 13 olgunun ergenlik dönemindeki psikiyatrik durumunu değerlendirmiş ve DEHB tanısıyla izlenen bu ergenlerin 10'unda ek tanı (Major depresyon, distimi, anksiyete bozukluğu, OKB) saptanmışlardır (162).

Birçok çalışmada ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB ve madde kötüye kullanımı/bağımlılığı arasında yüksek sıklıkta eş hastalanım oranları bildirilmiştir (%9-40). Rohde ve Halpern (2004) tarafından DEHB'ye davranım bozukluğu tanısının eşlik ettiği ergen alt grubunda madde kötüye kullanımı/bağımlılığı sıklığının çok daha fazla olduğu bildirilmektedir (6). Uzun dönemli iki izlem çalışmasında DEHB'li çocukların ergenlik ve erken erişkinlik döneminde önemli bir bölümünün akademik/ işle ilgili güçlükler yaşadığını, yaklaşık %40'ının antisosyal kişilik bozukluğu, madde kullanımı veya suça yatkınlık geliştirebildiği gösterilmiştir (163, 164). Galera ve arkadaşları (2008) erkeklerde hiperaktivite-dikkat eksikliği belirtilerinin daha sonra ortaya çıkan madde kullanım riskini artırırken, kızlarda bu riski bağımsız olarak etkilemediği bildirilmiştir. Şiddetli hiperaktivite-dikkat eksikliği belirtileri bulunan kızların legal bir madde olan sigara kullanma eğilimi daha fazla iken, aynı durumda erkeklerin illegal madde kullanım riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (165).

DEHB'li ergenlere akademik bozulmanın %20-60, major depresyonun %9-32 (ortalama %25), anksiyete bozukluklarının %10-40 (ortalama %25), DB'nin %20-56, KGB'nin %20-67 (ortalama %35) ve bipolar bozukluğun %6-10 arasında değişen oranlarda eşlik edebileceği bildirilmektedir (146, 158, 159). DEHB'li erişkinlerin ise %65-89'unun yaşamları boyunca bir veya daha fazla ek

psikiyatrik tanı aldıkları gösterilmiştir. Major depresyonun %35-50, anksiyete bozukluklarının %40-60, madde kullanım bozukluklarının %50'nin üzerinde, yeme bozukluklarından özellikle bulimia nervosanın %3-9, antisosyal kişilik bozukluklarının %18-23 oranlarında olmak üzere erişkin dönemdeki DEHB'ye eşlik edebileceği bildirilmiştir (4, 166- 170).

2.4. DRD4 ve 5-HT2A Genlerinin Klinik Sonlanım Üzerine Etkileri

DEHB'li çocuk ve ergenler entelektüel işlevsellik, davranım bozukluğu ile eş hastalanım, stimülan ilaçlara yanıt ve uzun dönem prognoz yönünden farklılık sergilerler. DEHB'de ergenlik ve erişkinlik dönemindeki seyir büyük oranda bireysel farklılıklar gösterir (148). Bazı hastalarda DEHB belirtilerinin devamı, erişkinlik döneminde antisosyal davranışlar, diğer psikiyatrik bozukluklar, alkol-madde bağımlılığı ve iş yaşamıyla ilgili zorlukları da beraberinde getirir (171). DEHB'nin çocukluktan ergenlik ve erken erişkinlik dönemine dek devam eden seyrinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle DEHB'nin gelişimsel seyrinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. DEHB belirtilerinin seyrinde genetik etkenlerin rolünü belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (172- 174).

Çocukluk çağını kapsayan ve yenidoğan döneminden 11 yaşa dek sürdürülen bir izlem çalışmasında 7 tekrar allelini taşıyan erkek hastalarda DEHB tanısının daha kalıcı olduğu, risk allelini taşımayan grupta ise yaşla birlikte DEHB oranının azaldığı bulunmuş ve artan yaş ile birlikte genetik etkenlerin klinik yansımasının daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Cinsiyet farklılıklarının da,

DEHB'nin klinik görünümünde etkili olduğu ve kızların genetik risk etkenlerini gelişimsel süreçte daha kolay kompanze ettiği ileri sürülmüştür (173). Daha şiddetli ve eş tanıların olduğu formların daha çok erkeklerde görüldüğü, kızlarda daha sıklıkla dikkat eksikliği alt tipinin görüldüğü ve davranım/karşıt gelme bozukluklarıyla birlikteliğin daha az olduğu yönündeki bulgular (175) da bu hipotezi destekler görünmektedir.

Ergenlik ve genç erişkinlik dönemine dek sürdürülen izlem çalışmalarında ise farklı bulgular elde edilmiştir. Gornick ve arkadaşları (2007) 9 yaşından ortalama 15 yaşına dek izlem sürecinde DRD4'ün 7 tekrar allelini taşıyan DEHB'li hastaların diğer allellerle karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonlanıma sahip olduğunu göstermişlerdir (174). Ardından 6-12 yaş aralığındaki DEHB'li çocukların ergenlik döneminde (ortalama 14.5 yaşında) tekrar değerlendirildiği 5 yıllık bir izlem çalışmasında 7 tekrar allelini taşıyan hastalarda klinik sonlanımın daha kötü olduğu ve 7 tekrar alleli ile "persistan" DEHB arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (176). Bu sonuçların aksine Barkley ve arkadaşları (2006) tarafından çocukluk (4-12 yaş) döneminden erişkinlik dönemine (19-25 yaş) dek sürdürülen 13 yıllık bir izlem çalışmasında davranışsal belirtilerin şiddeti, akademik performans ya da işyeri performansı ve nöropsikolojik test bulguları yönünden DRD4'ün 7 tekrar allelini taşıyan ve taşımayan grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (172).

Shaw ve arkadaşları (2007) tarafından DRD4'ün 7 tekrar allelini taşıyan DEHB'li çocuklarda, bu grupta en yaygın allel olan 4 tekrar alleli ve daha az sıklıktaki diğer allellerle karşılaştırıldığında zeka bölümü (IQ) puanlarının daha

yüksek ve klinik sonlanımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (55). Bu bulguların aksine Mill ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir takip çalışmasında ise DRD4'ün 7 tekrar allelini taşıyan ve DAT1'in 10/10 genotipine sahip çocukların genetik risk taşımayan DEHB'li çocuklardan daha düşük IQ puanlarına sahip oldukları ve erişkin dönemdeki olumsuz sonlanımın bu hastalarda saptanan entelektüel işlevlerdeki bu farklılıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (177). Bu farklı sonuçlar Shaw ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında kız cinsiyet oranlarının daha fazla ve davranım bozukluğu eş tanı oranlarının daha az olması ile ilişkilendirilebilir (55).

Serotonerjik sistem ve DEHB'nin seyri ile ilişkili klinik gözlemler doğrultusunda serotonerjik sistemin de DEHB'nin ergenlik ve erişkinlik döneminde sonlanımı üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür. Li ve arkadaşları (2006) tarafından -1438G>A polimorfizminin ergenlik dönemindeki sonuçlanmaya katkısı ve üç tip remisyon (Sendromatik remisyon (syndromatic remission): bütünüyle tanı durumunun karşılanmaması, yani her bir dikkat eksikliği ve hiperaktivite/impulsivite tanı alt sınıfındaki 9 belirtiden 4- 5 belirtinin olması; semptomatik remisyon (symptomatic remission): tanısal belirtilerden bazılarının kaybolması, yani her bir alt sınıftan 4'den az belirtinin olması; fonksiyonel remisyon (functional remission): tanısal belirtilerden bazılarının kaybolması yani her bir alt sınıftan 4'den az belirtinin olması ile birlikte fonksiyonel düzelme) ile ilişkisi incelenmiştir. -1438G>A polimorfizminin DEHB'de remisyonla, özellikle de fonksiyonel remisyon ilişkili olduğu gösterilmiştir (178).

DEHB'nin gelişimsel seyrinde genetik etkenlerin rolünü belirlemeye yönelik yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Ancak ergenlik ve erişkinlik döneminde risk genlerinin etki büyüklüğünün çocukluk çağıyla karşılaştırıldığında daha büyük olduğu ileri sürülmektedir (176).

2.5. DRD4 ve 5HT2A Genlerinin Tedavi Yanıtıyla İlişkisi

DEHB'nin psikofarmakolojik tedavisinde psikostimülanlar birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (179). DEHB'de etkinliği gösterilmiş diğer bir tedavi seçenekleri arasında trisiklik antidepresanlardan imipramin, alfa adrenerjik agonistler klonidin ve guanfasin, seçici norepinefrin gerialım inhibitörü olan atomoksetin ve reboksetin yer almaktadır (6, 11, 180).

DEHB tedavisi ile ilişkili olarak, dopamin reseptör genlerinin özellikle metilfenidat yanıtındaki rolü incelenmiştir. 4 tekrar proteininin 2 ve 7 tekrar proteinlerine göre dopamine daha az körelmiş yanıta sahip olduğu gösterilmiştir (52). 4 tekrar alleli için homozigot olan bireylerin tedavi dozlarına artmış yanıt gösterdikleri bildirilmektedir. Bu bulgu 4 tekrar alleli tarafından kodlanan yüksek agonist duyarlılığıyla uyumludur (82). Bu verilerle uyumlu olarak Cheon ve arkadaşları (2007) Koreli çocuklarda yaptıkları çalışmada 4/4 genotipine sahip DEHB'li hastaların bu allel için homozigot olmayanlarla karşılaştırıldığında metilfenidata daha iyi yanıt verdiğini bulmuşlardır (181).

Hamarman ve arkadaşları (2004) 7 tekrar allelinin 1 veya 2 kopyasının varlığı durumunda optimal tedavi için daha yüksek metilfenidat dozlarının gerekli olduğunu bulmuşlardır (182). Ancak ardından yapılan farklı çalışmalarda

metilfenidata yanıt ve 7 tekrar alleli arasında anlamlı ilişki desteklenmemiştir (183, 184). McGough ve arkadaşları (2006) tarafından DEHB vakalarında metilfenidat yanıtının değerlendirildiği bir başka çalışmada DRD4'ün 7 tekrar allelinin metilfenidata yanıt olarak belirtilerin azalması üzerinde az da olsa negatif etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu bu varyantın düşük agonist duyarlılığına sahip dopamin reseptörü kodladığı şeklindeki önceki verilerle tutarlıdır ve optimal doz için daha yüksek tedavi dozlarının gerekli olduğu hipotezini desteklemektedir. Benzer şekilde 7 tekrar alleli taşıyanların artan dozlarla daha fazla irritabilite ve sosyal içe çekilme belirtileri gösterdikleri gözlenmiştir (82).

Metilfenidat yanıtında serotonerjik genlerin rolünü inceleyen çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Zeni ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada 5-HT2A geni His452Tyr polimorfizminin metilfenidat yanıtı veya yan etkilerle ilişkisi bulunmamıştır (184).

Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların yorumunda, örneklem grubunun büyüklüğü, DEHB'ye eşlik eden ek tanıların varlığı, tedavi yanıtını değerlendirme araçları, bilgi alınan kaynaklar yanında etnik farklılıklar da önem taşımaktadır (184).

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada DEHB'li ergen ve genç erişkinlerde DRD4 geni ve 5-HT2A reseptör geni sıklığının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve bu genlerin ve doğum dönemiyle ilgili risk faktörlerinin çocukluk dönemindeki tedavi yanıtı ve 7-14 yıllık izlem süresinde hastalığın seyri ve sonlanımı üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Grubunun Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'nda 1994- 2001 yılları arasında DEHB tanısı konulmuş ve takibe alınmış olan ve şu an 16-25 yaş grubunda bulunan 50 ergen ve genç erişkin (39 erkek, 11 kız; ortalama yaşları 17,52±2,22 yaş) çalışmaya dahil edilmiştir. 1994- 2001 yılları arasında DEHB tanısı almış olduğu saptanan ve dosya kayıtlarına ulaşılan 209 hastadan 126'sına telefon değişikliği nedeniyle ulaşılamamıştır. Telefon aracılığıyla ulaşılan hastalara ve ebeveynlere çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem sözel olarak anlatılmıştır. Hastalardan 25'i yakınması olmadığı için çalışmaya katılmayı kabul etmezken, 8 hasta yakınması olmasına karşın çalışmaya katılmaya gönüllü olmadıkları için araştırmaya dahil edilememişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 50 ergen ve genç erişkine ve 18 yaş altındaki katılımcıların ebeveynlerine çalışma ile ilgili aydınlatıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriteri, okul öncesi dönem ya da ilkokul döneminde DEHB tanısının konulmuş olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri: Yaygın gelişimsel bozukluk ve psikotik bozukluk tanısının bulunması; tıbbi, nörolojik ya da genetik bir bozukluk tanısının olması ve 1994-2001 yılları arasında yapılan değerlendirmede zeka katsayısının 80 ve altında olması olarak kabul edilmiştir.

Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde hastalara yönelik yapılan ilk değerlendirmede devam eden belirtiler, eşlik eden ek yakınmalar, eğitim ya da iş durumu, akademik başarı, tedavi durumu, aile öyküsüne yönelik yapılan

sorgulama ile “hasta veri formu” doldurulmuştur. Ardından tanıya yönelik değerlendirme ve işlevsellik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla klinik ve tanısal değerlendirme araçları uygulanmıştır. 1994-2001 yılları arasında yapılan değerlendirmede çalışmaya zeka katsayısının 80 ve üstünde olan hastaların dahil edilmesi nedeniyle, takip değerlendirmesinde tüm hastalara rutin olarak Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği uygulanmamıştır. Bu işlemlerden sonra tüm katılımcılardan genetik değerlendirme amacıyla 10 cc kan alınmıştır. DEHB belirtileri devam eden ya da herhangi bir psikiyatrik ek tanı saptanan hastaların takibine halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve Erişkin Psikiyatrisi polikliniklerinde devam edilmektedir.

3.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmanın kontrol grubu, iki ayrı üniversitede ya da Milli Eğitim Bakanlığı’na bağlı iki ayrı lisede öğrenci olan, herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan sağlıklı ergen ve genç erişkinlerden oluşmaktadır. Kontrol grubunda yer alan 1 kişi çalışmaktadır. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubuna benzer deneklerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 50 kişiye çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılarak, katılmaya gönüllü olanlara bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Kontrol grubunda sosyodemografik bilgiler sorgulanmış ve psikiyatrik tanıların dışlanması amacıyla aynı tanısal değerlendirme araçları uygulanmış ve ardından genetik değerlendirme amacıyla 10 cc kan alınmıştır.

3.3 Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada kullanılan başlıca araçlar şunlardır:

1. *Hasta Veri Formu*: Çalışma için hazırlanan form, hasta ve kontrol grubundaki ergen ve geç erişkinler ve ebeveynleri ile yapılan görüşmeyle doldurulmuştur. Form ile deneklerin yaşı, eğitim durumu (ya da sınıfı), varsa meslek durumu, doğum öncesi-doğum sırası veya doğum sonrası dönemde bilinen bir patolojinin olup-olmadığı, sigara-alkol kullanımı, okul başarı düzeyi (mezun olanlar için lise not ortalaması ve varsa üniversite sınavı başarısı) sorgulanmıştır. Hasta grubu psikiyatriye başvuru yakınması, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısını aldığı yaş ve sınıf düzeyi, kullanılan medikal tedavi, tedavinin başlangıç yaşı, ilaç kullanım süresi, tedavi ile düzelen belirtiler (hareketlilikte azalma/dikkat eksikliği belirtilerinde azalma/ ders başarısında artış/ arkadaş uyumunda artış), tedaviye bağlı yan etki, tedavi sonlandırılmışsa nedeni, ek psikiyatrik tanı varlığı, ek medikal tedavi kullanımı yönünden değerlendirilmiştir. Ayrıca, anne-baba ile ilgili sosyodemografik bilgiler (yaş, eğitim durumu, meslek), kardeş sayısı ve ailede psikiyatrik hastalık varlığı sorgulanmıştır.

2. *Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY; Turkish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-K-SADS-PL):* Hasta grubunda yer alan 16-18 yaş aralığındaki ergenlerde DEHB tanısını ve ek tanıları saptamak amacıyla, kontrol grubunda ise psikiyatrik tanıların dışlanması amacıyla kullanılmıştır. Tanılar ebeveynlerden biri ve ergen ile ayrı ayrı yapılan görüşmeler sonrasında tek bir çocuk psikiyatrisinin

klinik yargısı da eklenerek konulmuştur. Ölçek çocuk ve ergenlerde (6-18 yaş), geçmişteki ve şu andaki psikopatolojileri saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (185). Türkçe geçerlik ve güvenirliği Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından gerçekleştirilmiştir (186).

3. *DSM-IV Eksen I İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I*): Hasta grubunda yer alan 18-25 yaş aralığındaki katılımcılarda ek psikiyatrik tanıları saptamak amacıyla, kontrol grubunda ise psikiyatrik tanıların dışlanması amacıyla kullanılmıştır. SCID-I, DSM-IV tanı ölçütlerine göre Eksen-I psikiyatrik bozukluk tanılarını araştırmak amacıyla uygulanan yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşme aracıdır. First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş (187) formun Türkçe geçerlik ve güvenirliği Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilmiştir (188).

4. *18 yaş ve üstündeki erişkin hastalar için DEHB belirtilerine yönelik ÇDŞG-ŞY temelli yarı yapılandırılmış görüşme*: 18 yaş ve üzerindeki hastalara uygulanan SCID –I'de yer alan psikopatolojiler arasında DEHB'nin yer almaması nedeniyle, bu yaş grubundaki hastalar için ÇDŞG-ŞY'de yer alan ve DEHB belirtilerini sorgulayan maddeler erişkin hastalara uyarlanarak uygulanmıştır. Tanı, erişkin ve ebeveyni ile yapılan bu yarı yapılandırılmış görüşme sonrasında tek bir çocuk psikiyatrisinin klinik yargısı da eklenerek konulmuştur.

5. *Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği (Erişkin DEB/DEHB Ölçeği; DSM IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri) (Adult ADD/ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale)*: Hasta grubunda erişkin dönemde dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerini ölçmek amacıyla kullanılmıştır. Kontrol grubunda ise DEHB tanısının dışlanması amacıyla kullanılmıştır. Erişkin DEHB ölçeği, 1995 yılında Kanada'da Atilla Turgay tarafından DSM-IV ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir. Günay ve arkadaşları (2006) tarafından 16 yaş ve üzeri örneklem grubunda türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (189). Üç alt bölümden oluşan ölçek Likert tipi derecelendirme ölçeğidir.

1.Bölüm: Dikkat Eksikliği (DE) bölümü: Toplam 9 madde içeren bölüm DSM-IV'teki Dikkat Eksikliği (DE) belirtileri alınarak oluşturulmuştur.

2.Bölüm: Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik (AH) Bölümü: Toplam 9 madde içeren bölüm yine DSM IV'teki Aşırı Hareketlilik belirtileri alınarak oluşturulmuştur.

3. Bölüm: DEHB ile ilgili özellikler (Sorun) bölümü: Toplam 30 madde içeren bölüm klinik deneyim ve gözlemler doğrultusunda oluşturulmuştur.

Dikkat Eksikliği bölümünde 3'ten düşük puan alanlar Dikkat Eksikliği belirtileri düşük düzeyde olanlar; 3,01 ile 10,99 arasında puan alanlar Dikkat Eksikliği belirtileri orta düzeyde olanlar; 11'in üstünde puan alanlar ise Dikkat Eksikliği belirtileri üst düzeyde olanlar grubuna dahil edilmektedir. Aşırı Hareketlilik bölümünde de; 3'ten düşük puan alanlar Aşırı Hareketlilik belirtileri düşük düzeyde olanlar; 3,01 ile 10,99 arasında puan alanlar Aşırı Hareketlilik

belirtileri orta düzeyde olanlar; 11'in üstünde puan alanlar ise Aşırı Hareketlilik belirtileri üst düzeyde olanlar grubuna dahil edilmektedir. Sorun bölümünde 0 ile 12,99 arasında puan alanlar düşük; 13 ile 35 arasında puan alanlar orta düzeyde; 35 ile 75 arasında puan alanlar yüksek düzeyde sorun bölümünde belirtilen özellikleri taşımaktadır. Genel toplamda 20'nin altında puan alanlar düşük düzeyde DEHB, 20-59 puan alanlar orta düzeyde DEHB, 59 ve üstü puan alanlar yüksek düzeyde DEHB olarak değerlendirilmektedir (189).

6. *Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ):* Hasta grubunda çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye dönük sorgulamak amacıyla kullanılmıştır. Kontrol grubunda ise geriye dönük olarak belirtilerin sorgulanması yoluyla çocukluk dönemindeki DEHB tanısının dışlanması amacıyla kullanılmıştır. Ward ve arkadaşları (1993) tarafından geliştirilen ölçek, erişkinlerde DEHB tanısına yardımcı olmak amacıyla çocukluktaki DEHB belirtilerinin gözden geçirmesini sağlamaktadır (190). Ölçek çocuklukta DEHB belirtilerinin olup olmadığı konusunda fikir vermektedir. Yirmi beş maddelik Likert tipi bir ölçektir ve 'hayır ya da çok hafif' 0, 'hafif' 1, 'orta derecede' 2, 'fazla' 3, 'çok fazla' 4 puan olarak hesaplanmaktadır. Kesme noktası 36 puandır. Türkçe geçerlilik ve güvenirliği Öncü ve arkadaşları (2005) tarafından yapılmıştır (191).

7. *DSM-IV DEHB Ölçütleri*: DSM-IV'de yer alan dikkat eksikliği/ hiperaktivite-dürtüsellik ölçütlerinden kaçının halen devam ettiğinin saptanması amacıyla kullanılmıştır. Uyumu bozacak derecede belirgin olup, evde ve okulda sorun yaratan belirtilerin hasta grubunda yer alan katılımcılar ve ebeveynlerinden biri tarafından işaretlenmesi istenmiştir. Böylece ergenlik ve erişkinlik döneminde

DSM-IV ölçütleri doğrultusunda DEHB tanısı için gerekli olan en az 6 belirtinin karşılanmadığı durum "kişinin kendi öz-bildirimi doğrultusunda remisyon" olarak değerlendirmeye alınmıştır

8. *İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği*: Sağlık- Hastalık Derecelendirme Ölçeği' nin Spitzer ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiş biçimine Genel Değerlendirme Ölçeği adı verilmiştir. Bu ölçeğin Endicott tarafından (1976) yeniden uyarlanmış biçimi İGD'dir (192). Hastanın psikolojik, sosyal ve mesleksel işlevlerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Klinisyenin yargısı ile kişinin genel uyum düzeyininin 0-100 arasında değişen ölçek üzerinde değerlendirilmesini sağlar.

3.4. Gen Analizi

3.4.1.Örnek Toplanması

10 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20ºC'de saklanmıştır.

3.4.2. DNA (Deoksiribonükleik asit) İzolasyonu

DNA izolasyonu hasta ve kontrollerin kan örneklerinden yüksek tuz konsantrasyonlu DNA izolasyon yöntemiyle yapılmıştır. DNA örneklerinin spektrofotometrik yöntemle 260 ve 280 nm'lik dalga boyunda optik dansite ölçümleri gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA örnekleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edilmiştir.

3.4.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleriyle Kesim

Çalışma kapsamında PZR ve kesilen parçanın uzunluk polimorfizmi (RFLP; Restriction fragment length polymorphism) kullanılmıştır.

PZR hedeflenmiş DNA dizilerinin uygun primerler ve ortam sayesinde in vitro koşullarda kopyalanması işlemidir (193, 194). PZR için çok az miktarda DNA örneği yeterli olmaktadır ve 3 temel basamakla ürünün miktarı belirlenmektedir (195). Birinci basamak ile çoğaltılmak istenilen DNA, yüksek sıcaklıkta (90-95 ^{0}C) çift zincirli halden tek zincirli hale getirilir (195, 196). İkinci basamakta ısı azaltılarak 'primerlerin' tek zincirli hale gelen DNA'ya bağlanması sağlanır (195, 197, 198). Üçüncü basamakta 'Taq polimeraz enzimi' nükleotitleri 5' ucundan 3' uca ekleyerek primerlerin uzamasını sağlar. Bu olayların birinci basamağı denatürasyon, ikinci basamağı bağlanma (anneling) ve üçüncü basamağı uzama olarak adlandırılmakta olup bir döngüye 1 siklus denir (197, 198). Bir PZR yaklaşık 25-30 döngü olarak yapılır, sonunda DNA miktarında yaklaşık 10^{9} kat artma beklenir (196, 197).

Bir DNA segmentinin her 100 baz çiftindeki nükleotid dizisi bireylerde farklılık gösterir (196, 198). Bu nedenle kesilen parçaların büyüklükleri her bölge için farklıdır ve bu yöntemle DNA'nın belirli bölgeleri bulunabilir (197). RFLP ile belirlenerek kesilen DNA'lar jel elektrorezde görüntülenebilir (196, 197).

Mevcut tez çalışmasında bu yöntemle hasta ve kontrol gruplarının DNA'larından DRD4 genine ait 48 bç'lik VNTR polimorfizmi, 5HTR2A genine ait T102C ve –A1438G polimorfizimleri incelenmiştir.

3.4.4 Primer Dizileri

DRD4 geninin ve 5HT-2A reseptör geninin T102C ve –A1438G polimorfizimleri için kullanılan primer dizileri aşağıda belirtilmiştir.

DRD4 geni polimorfizmi için (70)

forward 5' GGTCTGCGGTGGAGTCTG 3'

reverse 5 'GCGACTACGTGGTCTACT 3'

5HTR2A genine ait -1438A>G polimorfizmi için (199)

forward 5'-AAGGTAGCAACAGCCAGGAG-3'

reverse 5'-TCATTACTGGTGGGGGAAAA-3'

5 HTR2A genine ait T102C polimorfizmi için (200)

forward 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3'

reverse 5'-CTGCAGCTTTTTCTCTAGGG-3'

3.4.5. Reaksiyon Şartları

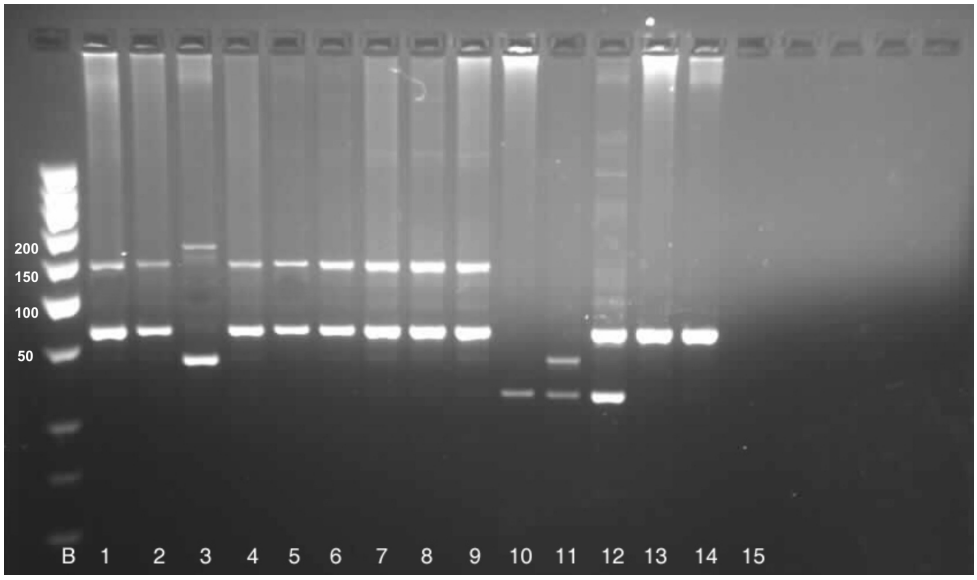
DRD4 genine ait 3. ekzondaki VNTR polimorfizmi için;

31.2 µl distile su, 5 µl PZR tamponu, 5 µl DMSO, 4 µl 25 mM'lık $MgCl_2$, 0.5 µl 10 mM'lık dNTP, 2 µl primer, 0.3 µl Tag DNA polimeraz, 2 µl DNA ile her bir ependorf için toplam hacim 50 µl olcak şekilde PZR karışımı hazırlanmıştır.

Bu karışımlar aşağıda belirtilen koşullarda çoğaltılmıştır:

1x	95 °C 10 dk		
2x	94 °C 30 s	65 °C 30 s	72 °C 60 s
2x	94 °C 30 s	63 °C 30 s	72 °C 60 s
2x	94°C 30 s	61 °C 30 s	72 °C 60 s

2x	94 °C 30 s	59°C 30 s	72 °C 60 s
2x	94 °C 30 s	57°C 30 s	72 °C 60 s
30x	94 °C 30 s	55 °C 30 s	72 °C 60 s
1x	72 °C 30 dk		
	4 °C		



Şekil 1: DRD4 genine ait 48 bç'lik VNTR polimorfizmi agaroz jel görüntüsü

B: belirteç (50bç'lik DNA Leader) 1,2,4,5,6,7,8,9=4/8
3= 3/8 10=2/2 11=2/3
12=2/4 13,14=4/4 15= negatif kontrol

2T alleli 323 bç'de, 3T alleli 371 bç'de, 4T alleli 419 bç'de, 5T alleli 467 bç'de, 6T alleli 515 bç'de, 7T alleli, 563 bç'de, 8T alleli 611 bç'de ve 10T alleli 707 bç'de görülmektedir.

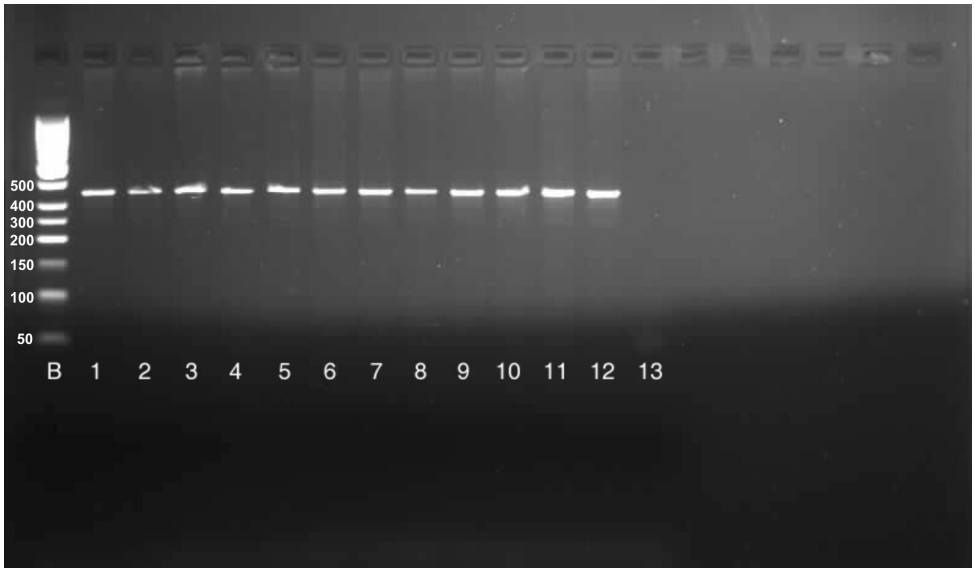
5HTR2A genine ait T102C ve A1438G polimorfizimleri için;

18.3 µl distile su, 2 µl PZR tamponu, 2 µl 25 mM'lık $MgCl_2$, 0.5 µl 10 mM'lık dNTP, 1µl primer, 0.2 µl Tag DNA polimeraz, 1 µl DNA ile her bir ependorf için toplam hacim 25 µl olcak şekilde PZR karışımı hazırlanmıştır.

Bu karışımlar aşağıda belirtilen programla çoğaltılmıştır.

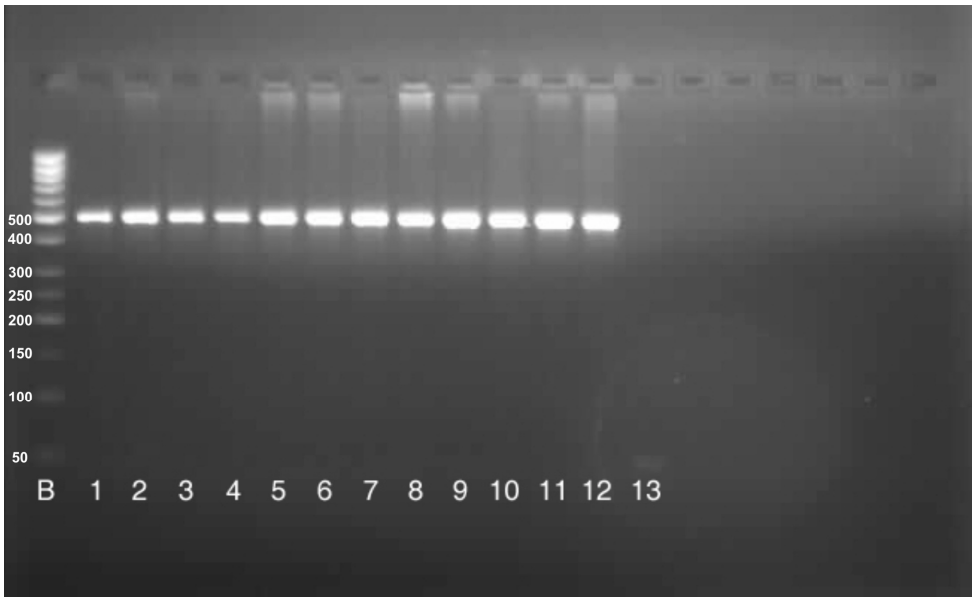
PZR programı 5HTR2A genine ait T102C ve -A1438G polimorfizimleri için;

1. **94ºC'de 2 dakika**	
2. **94ºC'de 30 saniye** **59 ºC'de 30 saniye** **72 ºC'de 30 saniye**	35 döngü
3. **72 ºC'de 5 dakika**	



Şekil 2: T102C polimorfizmi için çoğaltılan örneklerin enzim kesiminden önceki agaroz jel görüntüsü

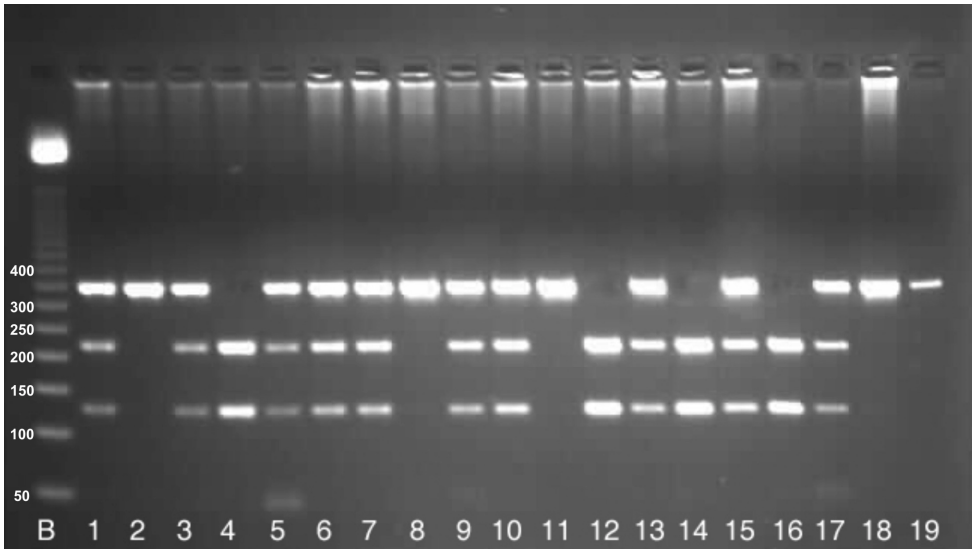
B: belirteç (50 bç) 1-12: hasta agaroz jel görüntüsü 13: negatif kontrol



Şekil 3: -A1438G polimorfizmi için için çoğaltılan örneklerin enzim kesiminden önceki agaroz jel görüntüsü

B: belirteç (50 bç'lik DNA Leader) 1-12 hasta agaroz jel görüntüsü
13: negatif kontrol

HTR2A genine ait T102C ve -A1438G polimorfizmleri için çoğaltılan ürünler 16 saat 37ºC'de MspI restriksiyon enzimi ile kesime bırakılmış ve sonrasında %3'lük agaroz jel elektroforezinde 120 V'de 2 saat yürütülerek hasta ve kontrol gruplarının genotiplendirilmesi yapılmıştır.



Şekil 4: T102C polimorfizminin MspI enzim kesimi jel görüntüsü

B: belirteç (50bç'lik DNA Leader) 1,3,5,6,7,9,10,13,15,17=CT
2,8,11,18=CC 4,12,14,16=TT 19=uncut



Şekil 5: -A1438G polimorfizminin Msp I enzim kesimi jel görüntüsü

B: belirteç (50bç'lik DNA Leader) 1,2,5=GG 3=GA
4,6=AA 7=uncut

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde kategorik verilerin ilişkilerinde Ki-Kare testi ve Fisher-Exact testi, iki kategorili değişken için sürekli verilerin karşılaştırmalarında bağımsız değişkenler için t testi, ikiden çok kategoriler için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Ayrıca riskleri tesbit edebilmek amacı ile Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sayı ve yüzdelikler, sürekli verilerde aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından, 24.09.2007 tarihli ve 279 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.7. Bütçe ve Kaynak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim dalında yapılan genetik analiz amacıyla, tüketime yönelik özel malzeme kapsanında alınan laboratuar malzemelernin toplam tutarı 3.888 Yeni Türk Lirasıdır. Bu araştırma bedeli, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (proje kod no: 01/2008-17) desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışma kapsamında 50 sağlıklı kontrol ve çocukluk döneminde DEHB tanısı konulan 50 ergen ve genç erişkin değerlendirilmiştir. DEHB grubunda yer alan 16-25 yaş aralığındaki ergen ve genç erişkinlerin yaş ortalaması 17,52±2,22'dir. Yaş aralığı benzer şekilde 16-25 olan kontrol grubunun ise yaş ortalaması 18.22±2.18'dir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması bağımsız değişkenler için t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş ortalaması yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (t:-1.58, p:0.116).

DEHB ve kontrol grubunun 18 yaş altı ve üstü yaş aralığına, cinsiyete ve eğitim durumlarına göre dağılımları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların yaş aralığı, cinsiyet ve eğitim durumlarına göre dağılımları

	Yaş Aralığı		**Cinsiyet**		**Eğitim Durumu**			
	18 yaş altı	**18 yaş üstü**	**Erkek**	**Kız**	**Lise Mezunu**	**Lisede Okuyor**	**Üniv. Mezun**	**Üniv Okuyor**
DEHB Grubu n=50	n=30 %60	n=20 %40	n=39 %78	n=11 %22	n=6 %12	n=32 %64	n=0 %0	n=12 %24
Kontrol Grubu n=50	n=22 %44	n= 28 %56	n=33 %66	n=17 %34	n=1 %2	n=27 %54	n=1 %2	n=21 %42

Ki Kare testi sonuçlarına göre DEHB ve kontrol grupları arasında cinsiyet (X^2: 1.786, p:0.181) ve eğitim durumları (X2:7.450, p:0.059) yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

DEHB gelişiminde çevresel risk faktörlerinin saptanmasına yönelik olarak doğum öncesi/ doğum / doğum sonrası döneme ilişkin özellikler ve doğum mevsimi sorgulanmıştır. DEHB ve kontrol grubunda doğum öncesi/ doğum/ doğum sonrası döneme ilişkin özellikler tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: DEHB ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların doğum öncesi/ doğum ve doğum sonrası döneme ilişkin risk faktörleri

	DEHB Grubu Sayı(%)	**Kontrol Grubu Sayı(%)**
Gebelik Süresi		
Prematür	3(6)	1(2)
Miad	47(94)	49(98)
Postmatür	-(0)	-(0)
Toplam	50(100)	50(100)
Doğum Biçimi		
Normal vajinal yol	39(78)	46(92)
Sezeryan	11(22)	4(8)
Doğum Kilosu		
2499 gr. ve altı	1(2)	1(2)
2500- 4000	45(90)	48(96)
4000 gr. ve üzeri	4(8)	1(2)
Doğumda sorun		
Sorun yok	28 (56)	49(98)
Travmatik-zor doğum	7(14)	1(2)
Annede psikososyal stres	5(10)	-(0)
Gebelikte sigara kullanımı	4(8)	-(0)
Hipoksi	3(6)	-(0)
Doğum sonrası sarılık	2(4)	-(0)
Gestasyonel Hipertansiyon	1(2)	-(0)

DEHB ve kontrol grupları arasında gebelik süresi, doğum biçimi, doğum kilosu ve doğumda yaşanan sorunlar Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre hasta grubunda doğum patolojsinin (X^2:25.227, p:000) ve sezeryan ile doğumun (X^2:3.843, p:0,05) kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Doğum zamanı (X^2:1.042, p: 0.30) ve doğum kilosu (X^2:1.897, p:0,38) açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Doğum mevsimi, gebelik süresince maruz kalınan güneş ışığı süresine temel alınarak ekinoks zamanlarına göre iki kategoriye ayrılmıştır. Buna göre 23 eylülden 21 marta kadar ki dönem sonbahar-kış; 22 marttan 22 eylüle kadarki dönem ilkbahar-yaz doğumu olarak belirlenmiştir. DEHB grubundaki katılımcıların doğum mevsimine ilişkin bulguları tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: DEHB grubunda Yer Alan Katılımcıların Doğum Mevsimi Özellikleri

		Sayı	**%**
Doğum Mevsimi	İlkbahar-yaz	24	48
	Sonbahar-kış	26	52

Katılımcılar ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü açısından sorgulandığında; hasta grubundaki katılımcıların 14'ünün (%32), kontrol grubundaki katılımcıların ise 3'ünün (%6) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun 1. derece yakınlarında DEHB (n=6), depresyon (n=3), tik bozukluğu (n=1), davranım bozukluğu (n=1); ikinci derece yakınlarında ise depresyon (n=1) ve şizofreni (n=2) öyküsü bulunmaktadır. Olguların %8'sinde (n=4) ebeveynlerin birinde, %4'ünde (n=2) ise bir ya da iki

kardeşte DEHB öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların birinci derece yakınlarında depresyon (n=2) ve DEHB (n=1) öyküsü tespit edilmiştir.

4.2.Okul Öncesi Dönem ve İlkokul Döneminde Klinik Bulgular

DEHB grubunda yer alan katılımcılar tanı yaşı açısından incelendiğinde; 6 -10 yaşları arasında tanı aldıkları ve ortalama tanı yaşının 7.98±1.13 olduğu saptanmıştır. Bu hastalardan 4'ü (%8) okul öncesi dönemde tanı alırken, 46'sı (%92) 1. ve 4. sınıflar arasında olmak üzere ilkokul döneminde tanı almıştır.

Tanı grubunda yer alan katılımcıların okul öncesi dönem ya da ilkokul döneminde DEHB alttipi tanı durumları (bileşik tip, dikkat eksikliği (DE) alttipi ve hiperaktivite-impulsivite (Hİ) alttipi tanıları kastedilmektedir) tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: DEHB Grubunun Okul Öncesi Dönem ve İlkokul Döneminde DEHB Alttipi Tanı Durumları

	Sayı	**%**
Bileşik Tip	38	76
DE Alttipi	9	18
Hİ Alttipi	3	6

DEHB'li hastalar içinde en büyük grubu bileşik tip DEHB tanısı alan hastalar (n=38, %76) oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla dikkat eksikliğinin önde geldiği tip (n=9, %18) ve hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip DEHB tanısı alan hastalar (n=3, %6) takip etmektedir. Kızların %54.5'i (n=6) bileşik tip, %45.5'i (n=5) dikkat eksikliği alttipi tanısı alırken; erkeklerin %82.1'inin (n=32) bileşik tip, %10.3'ünün (n=4) dikkat eksikliği alttipi, %7.7'sinin (n=3)

hiperaktivite-impulsivite alttipi tanısına sahip olduğu bulunmuştur. Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde kız ve erkek hastalar arasında Ki Kare testine göre DEHB tanı durumu (DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu kastedilmektedir) açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (X^2: 7,606; p: 0.02)

DEHB grubundaki katılımcıların okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde sahip oldukları ek tanılar tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Okul Öncesi Dönem Ve İlkokul Döneminde DEHB Grubuna Eşlik Eden Ek Tanılar

	Erkek		Kız		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ek Tanı Yok	21	58.3	6	54.5	27	54
KGB	8	20.5	-	0	8	16
Enürezis	4	10.3	3	27.3	7	14
ÖÖG	1	2.6	2	18.2	3	6
Fonolojik Bozukluk	1	2.6	-	0	1	2
Davranım Bozukluğu	1	2.6	-	0	1	2
Yaygın Anksiyete Boz.	1	2.6	-	0	1	2
KGB+ Enürezis	1	2.6	-	0	1	2
KGB+Tik Bozukluğu	1	2.6	-	0	1	2

DEHB grubunda okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde olguların %46'sında (n=23) DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik ek tanı saptanmıştır. Olguların %42'sinin (n=21) bir, %4'ünün (n=2) ise iki psikiyatrik eş tanıya sahip olduğu bulunmuştur. Kız ve erkek hastaların psikiyatrik ek tanı sıklığı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Cinsiyetler arasında ek tanı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 8.930, p:0.38). KGB tanısı alan olguların %80'inin bileşik tip DEHB, %20'sinin dikkat eksikliği alttipi

DEHB tanısına sahip olduğu bulunmuştur. DEHB bileşik tip, dikkat eksikliği alttipi ve hiperaktivite- impulsivite alttipleri arasında çocukluk dönemindeki ek tanı sıklığı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (X^2: 5.099, p:0.99).

DEHB grubu, okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanımı ve tedaviye başlama yaşı açısından incelendiğinde; tanı alma ve tedaviye başlama yaşı arasında geçen sürenin 0-7 yıl arasında değiştiği, ortalama olarak 0.80±1.79 yıl olduğu bulunmuştur. Bu grupta 6 -14 yaşları arasında tedaviye başlandığı ve ortalama tedavi başlangıç yaşının 8.90±2.05 olduğu saptanmıştır. DEHB grubunun okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanma durumları tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: DEHB grubunda okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanma durumları

	Sayı	**%**
İlaç Kullanımı yok	9	18
İlaç Kullanımı var		
İmipramin	7	14
Metilfenidat	32	64
Reboksetin	1	2
Tiyoridazin	1	2
Toplam	50	100

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB'li olguların %18'ine ilaç tedavisi başlanmamış, %82'si tedavi almıştır. Tedavi alan hastalarda kullanılan ilaçlar kısa etkili metilfenidat (%78, n=32), imipramin (%17.1, n=7), reboksetin (%2.4, n=1) ve tiyoridazindir (%2.4, n=1) .

Çalışmada DEHB'li olguların tedaviden yararlılık durumları "yarar var/yarar yok" şeklindeki ebeveyn bildirimleri ve DEHB'nin temel belirtilerinde en az %50 düzelme göz önünde bulundurularak çocuk psikiyatrisi hekiminin klinik kararı doğrultusunda verilmiştir. Kullanılan ilaçların DEHB alt tiplerine göre yararlılık durumları tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde kullanılan ilaçların DEHB alttiplerine göre yararlılık durumları

	Bileşik Tip Sayı (%)	**DE Alttipi Sayı (%)**	**Hİ Alttipi Sayı (%)**	**Toplam Sayı (%)**
İmipramin				
Yarar var	1 (20)	-	1 (100)	2 (28.6)
Yarar yok	4 (80)	1 (100)	-	5 (71.4)
Toplam	5 (100)	1 (100)	1(100)	7 (100)
Metilfenidat				
Yarar var	19 (76)	7 (100)	- (0)	26 (81.3)
Yarar yok	6 (24)	- (0)	- (0)	6 (18.8)
Toplam	25 (100)	7 (100)	- (0)	32 (100)
Reboksetin				
Yarar var	1(100)	-	-	-
Yarar yok	-	-	-	-
Toplam	1(100)	-	-	1(100)
Tiyoridazin				
Yarar var	-	- (0)	- (0)	-
Yarar yok	1(100)	- (0)	- (0)	1(100)
Toplam	1(100)	- (0)	- (0)	1(100)

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanan 41 DEHB'li hastadan 29'unun (%70.7) tedaviden yararlandıkları, 12'sinin (%29.2) kullanılan tedaviden yararlanmadığı saptanmıştır. Çalışmada metilfenidat tüm olgularda 10-30 mg/gün doz aralığında kullanılmıştır. Metilfenidat kullanan hastaların %81.2'si

(n=26) tedaviden yararlanmış, %18.8'i (n=6) yararlanmamıştır. İmipramin 10-35 mg/gün doz aralığında kullanılmıştır. İmipramin kullanan hastaların %28.6'sı (n=2) yararlanmış, %71.4'ü (n=5) yararlanmamıştır. Reboksetin kullanan hasta ilaçtan yararlanmış, tiyoridazin ile yararlılık sağlanmamıştır.

Kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler incelendiğinde; metilfenidat kullanan hastalardan 25'inde (%78.1) yan etki gelişmediği; 2'sinde (%6.3) baş ağrısı, 2'sinde (%6.3) bulantı, 1'inde (%3.1) sersemlik, 1'inde (%3.1) çarpıntı, 1'inde (%3.1) de huzursuzluk geliştiği bulunmuştur. İmipramin kullanan hastalardan ise 2'sinde (%28.6) sedasyon gelişmiş, 5'inde (%71.4) herhangi bir yan etki görülmemiştir. Reboksetin ve tiyoridazin kullanan 2 hastada da yan etki bildirilmemiştir.

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde tedavi alan hastalardan 11'inde (%26.8) düzenli tedaviye devam edilmiş, 6'sında (%14.6) ilaç doktor tarafından sonlandırılmıştır. İlaç kullanımı doktor tarafından sonlandırılan hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 16.1±16.2 (1-48 ay) aydır. Bu hastalarda tedavinin sonlandırılma nedeni 3 hastada (%50) tedaviden yararlılığın olmaması, 2 hastada (%33.3) DEHB belirtilerinin ortadan kalkması, 1 hastada (%16.7) ise yan etki gelişmesidir. 24 hastada (%58.5) ise tedavinin ebeveyn ya da çocuk tarafından sonlandırıldığı bulunmuştur. Ebeveyn ya da çocuk tarafından ilaç kullanımı sonlandırılan hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 18.2±15.9 (1-48 ay) aydır. Bu hastalardan 18'si (%75) metilfenidat kullanan grupta yer almaktadır. Metilfenidat kullanan hastalardan 15'i (%83.3) düzenli takibe devam etmemiş; 2'si (%11.1) yararlanmadığı için ve 1'i (%5.6) yan etki nedeniyle tedaviyi

sonlandırmıştır. İlaç uyumu bozuk hastalardan imipramin kullanan grupta ise; 5 (%20.8) hastadan 2'si (%40) düzenli takibe gelmemiş, 3 hasta (%60) yararlanmadığı için tedaviyi sürdürmemiştir. Tiyoridazin kullanan hasta da düzenli takibe devam etmeyerek tedaviyi bırakmıştır.

4.3.Ergenlik ve Erişkinlik Döneminde Klinik Bulgular

Hasta grubundaki katılımcıların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: DEHB grubunun ergenlik ve erken erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu

	Sayı	**%**
Remisyon var	6	12
Remisyon Yok		
Bileşik tip	15	30
DE Alttipi	29	58
Hİ Alttipi	-	0
Toplam	50	100

DEHB grubunda yer alan ergen ve erişkinlerde DEHB tanısı 18 yaş altındaki hastalar için ÇDŞG-ŞY ile; 18 yaş ve üstündeki erişkin hastalar için DEHB belirtilerine yönelik ÇDŞG-ŞY temelli yarı yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilmiştir. Okul öncesi ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulan hastalardan 44'ü (%88) ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ederken; 6 (%12) hastada ise DEHB belirtilerinin

remisyona girdiği bulunmuştur. DEHB tanı ölçütlerini karşılayan 44 hastadan %34,1'i (n= 15) bileşik tip, %65.9'u (n=29) dikkat eksikliği alttipi tanısı almıştır. 18 yaş altı ve üstü hasta gruplarında DEHB alttipi tanı durumlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan Ki Kare testi sonuçlarına göre, DEHB alttipi tanı durumları yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 1.643, p:0.44).

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumunun cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde; kız hastaların 1'nde (%9.1) remisyon, 3'ünde (%27.3) bileşik tip DEHB, 7'sinde (%63.6) dikkat eksikliği alttipi DEHB; erkek hastaların ise 5'inde (%12.8) remisyon, 12'sinde (%30.8) bileşik tip DEHB, 22'sinde (%56.4) dikkat eksikliği alttipi saptanmıştır. Ki Kare testi sonucuna göre; DEHB alttipi tanı durumu açısından kız ve erkek hastalar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 0.212, p:0.90)

Doğum dönemi özellikleri ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; doğum dönemi risk faktörleri (X^2: 0.315, p:0.45), doğum mevsimi özellikleri (X^2: 0.011, p:0.62) ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü (X^2: 0.096, p:0.54) ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamını yordayan çevresel değişkenlerin saptanması amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde; doğum patolojisi varlığının (p: 0.5.78, RO:1.667, %95 Güven Aralığı (GA): 0.276-10.064) ve sonbahar-kış mevsimi doğumunun (p:0.917, RO: 1.095, %95 GA:0.199-6.032)

ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devam etme riskini arttırdığı ancak bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Hasta grubundaki katılımcıların okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB alt tipi tanı durumlarının ergenlik ve erişkinlik dönemdeki DEHB alt tiplerine göre değişimi tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Çocukluk döneminde DEHB alttipi tanılarının ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB alttiplerine göre değişimi

		Ergenlik ve erişkinlik Döneminde DEHB Tanı Durumu				
		Remisyon Sayı (%)	**Bileşik Tip Sayı (%)**	**DE Alttipi Sayı (%)**	**HA Alttipi Sayı (%)**	**Toplam**
Çocukluk Döneminde DEHB Tanı Durumu	**Bileşik Alttip**	1 (2.6)	15 (39.5)	22 (57.9)	- (0)	38 (100)
	DE Alttipi	2 (22.2)	- (0)	7 (77.8)	- (0)	9 (100)
	HA Alttipi	3 (100)	- (0)	- (0)	- (0)	3 (100)

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB alt tipi tanı durumları ile ergenlik ve erişkinlik dönemindeki DEHB alt tipi tanıları arasında Ki Kare testine göre anlamlı bir ilişki bulunmuştur (X^2:30.007, p:0.00). Çocukluk döneminde DEHB bileşik tip tanısı alan hastaların %57.9'u ergenlik ve erişkinlik döneminde dikkat eksikliği alttipi tanı ölçütlerini karşılarken, %2.6'sı remisyona girmiş, %39.5'inde bileşik tip DEHB tanısı devam etmiştir. Çocukluk döneminde dikkat eksikliği alttipi tanısı alan hastaların ise %22.2'sinde remisyon gelişirken, %77.7'sinde DEHB dikkat eksikliği alttipi tanısı devam etmiştir. Çocukluk

döneminde hiperaktivite-impulsivite tanısı alan 3 hastanın tümünde remisyon saptanmıştır.

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanımı ve ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çocukluk döneminde 1 yıl ve daha fazla süreyle okul tatili dönemleri dışında aralıksız ilaç kullanımı olan hastalar "düzenli ilaç kullanımı" olarak kabul edilmiştir. Tedavisi doktor ya da kendisi tarafından sonlandırılan bu grubun (n=18; %26) ortalama ilaç kullanım süresi 25.3±15.3 aydır (12-48 ay). 1 yıldan daha kısa süre ilaç kullanan ya da okul tatili dönemleri dışında aralıksız ilaç kullanımı olmayan hasta grubu ise "düzensiz ilaç kullanımı" olarak kabul edilmiştir. Bu grubun (n=12, %24) ortalama ilaç kullanım süresi 5.5±5.6 aydır (1-12 ay). Ki Kare testi sonucuna göre; çocukluk döneminden bu yana devamlı olarak ilaç kullanımı olan grup (n=11, %22), ortalama 25 ay düzenli ilaç kullanımı olan grup (n=18, %36), düzensiz ilaç kullanan grup (n=12, %24) ve ilaç kullanımı olmayan hasta grubu (n=9; %18) arasında ergenlik ve erişkinlik dönemindeki DEHB tanı durumu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 6.381, p: 0.13).

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ek tanı varlığı ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasına yönelik yapılan Ki Kare testi sonuçlarına göre; çocukluk döneminde ek tanı varlığı ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır (X^2: 12.582, p: 0.70).

DEHB grubundaki ergen ve erişkinlerde ek tanılar 18 yaş altındaki hastalar için ÇDŞG-ŞY ile; 18 yaş ve üstündeki hastalar için SCID I ile değerlendirilmiştir. DEHB grubunun tümünde saptanan ek tanıların yaş grubuna ve cinsiyete göre dağılımları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: DEHB grubuna ergenlik ve erken erişkinlik döneminde eşlik eden ek tanıların cinsiyete göre dağılımları

	Erkek		**Kız**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ek Tanı Yok	29	74.4	8	72.7	37	74
KGB	2	5.1	-	0	2	4
ÖÖG	1	2.6	1	9.1	2	4
Yaygın Anksiyete Boz.	2	5.1	-	0	2	4
Sosyal Fobi	3	7.7	-	0	3	6
Major depresyon	-	0	1	9.1	1	2
Enürezis Nokturna	1	2.6	-	0	1	2
ÖÖG+Major Depresyon	-	0	1	9.1	1	2
Davranım Bozukluğu+ Esrar Bağımlılığı	1	2.6	-	0	1	2

DEHB grubundaki katılımcıların 13'ünde (%26) ek bir ya da birden fazla tanı saptanmışken, 37'sinde (%74) ek tanı bulunmamıştır. Ek tanı sıklığı açısından kız ve erkek hastalar arasında (X^2:10.546, p:0.22) ve 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hasta grupları arasında (X^2: 9.384, p:0.31) anlamlı farklılık bulunmamıştır.

DEHB grubundaki ergen ve genç erişkinlerin 6'sı (%12; 5 kız, 1 erkek) izlem süreci içinde major depresyon epizodu geçirmiştir. Bu hastalardan 1'inin (%16.7) değerlendirme sırasında major depresyon tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiği, diğer 5'inin (%83.3) remisyonda olduğu bulunmuştur.

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu ve ek tanı sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ergenlik ve erişkinlik periyodunda remisyon saptanan 6 hastanın tümünde herhangi bir ek tanının bulunmadığı, DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların ise %70.5'inin (n=31) ek tanı almadığı; %25'inde (n= 11) bir, %4.5' inde (n=2) iki ek tanı varlığı bulunmuştur. Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden ve remisyonda olan hastalar arasında ek tanı varlığının karşılaştırılmasına yönelik yapılan Ki Kare testi sonuçlarına göre bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir (X^2: 2.396, p:0.14). Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB bileşik alttip ve dikkat eksikliği alttipleri arasında ek tanı sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 0.702, p:0.30). Bileşik tip DEHB tanısı olan olguların %40'ında en az bir ek tanı saptanmışken, dikkat eksikliği altipinde bu oran %27.6 olarak bulunmuştur.

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde ilaç kullanımı ile ergenlik ve erişkinlik dönemindeki ek tanı durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; çocukluk döneminde düzenli ilaç kullanan, düzensiz ilaç kullanan, ilaç kullanımı olmayan ve çocukluk döneminden itibaren ilaç kullanmaya devam eden hasta grupları arasında Ki Kare testi sonuçlarına göre erişkin dönemde ek tanı sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2: 6.381, p:0.38).

Ergenlik ve erken erişkinlik döneminde yapılan değerlendirmede, hastaların 16'sının (%32) medikal tedavi aldığı bulunmuştur. Bu hastalar içinde okul öncesi dönem ve ilkokul döneminden itibaren düzenli takip ve tedavisi süren 11 (%68.75) hastadan 4'ünde (%36.4) kısa etkili metilfenidata devam edilmiş;

6'sında (%54.5) kısa etkili metilfenidattan yavaş salınımlı metilfenidata, 1'inde (%9.1) ise reboksetinden atomoksetine geçilmiştir. Kısa etkili metilfenidattan yavaş salınımlı metilfenidata geçilen hastalardan 1'ine (%16.7) ek olarak SSRI başlanmıştır. İlaç tedavisine devam eden 16 hastadan 5'inin (%31.25) düzenli takibi yapılmamıştır. Değerlendirmede bu hastalardan 4'ünün (%80) selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ), 1'inin (%20) ise risperidon kullandığı bulunmuştur. SSGİ kullananlardan 1'ine (%25) kısa etkili metilfenidat eklenmiştir. İlaç kullanımı olmayan 34 hastanın 15'ine (%44.1) ise tedavi başlanmıştır. Yeni başlanan ilaçlar kısa etkili metilfenidat (n=8; 53.3), atomoksetin (n=2, %13.3), imipramin (n=2, %13.3), SSGİ (n=2, %13.3), yavaş salınımlı metilfenidattır (n=1,% 6.7). Tedavi başlanmayan 19 hastanın DEHB belirtileri devam eden 13'ü (%68.4) ilaç kullanmayı reddettiği için tedavi başlanamamıştır.

WUDÖ erişkin bireylerde çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye dönük sorgulamak amacıyla kullanılmasına karşın, çalışmada ölçek devamlılığının sağlanması amacıyla 16 yaş ve üstü katılımcıların tümüne uygulanmıştır. Sonuçları 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. WUDÖ'den alınan puanların karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız değişkenler için t testi sonuçlarına göre 18 yaş altı ve üstü hasta grubu (t: -0.046, p: 0.96) arasında ve 18 yaş altı ve üstü kontrol grubu (t: 0.323, p:0.74) arasında WUDÖ puanları yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle WUDÖ toplam puanının değerlendirilmesinde 18 altı ve üstü yaş gruplarının dahil edildiği DEHB ve kontrol grupları bir arada ele alınmıştır.

WUDÖ sonuçlarının 18 yaş altı ve üstü DEHB ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: 18 yaş altı ve üstü DEHB ve kontrol grupları arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması

	DEHB Grubu		Kontrol Grubu		T	p
	ort.	ss	ort.	ss		
18 yaş altı	32.93	21.95	13.27	11.38	3.832	0.00*
18 yaş Üstü	33.20	17.39	12.46	6.04	5.854	0.00*
Tüm	33.04	20.06	12.82	8.70	6.536	0.00*

***p<0.01 için istatistiksel olarak anlamlı**

18 altı ve üstü yaş gruplarının birarada ele alındığı analiz sonuçlarında, hasta grubunun WUDÖ toplam puanının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olguların WUDÖ toplam puanlarının kontrol grubuyla karşılaştırılması tabloda 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden katılıcılar ve kontrol grupları arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması

	DEHB Tanılı Hasta Grubu		Kontrol Grubu		T	p
	ort.	ss	ort.	ss		
WUDÖ	35.20	19.90	12.82	8.70	7.210	0.00*

***p<0.01 için istatistiksel olarak anlamlı**

DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olguların WUDÖ toplam puanının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olguların WUDÖ toplam puanlarının remisyondaki katılımcılarla karşılaştırılması tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13: DEHB grubunda yer alan ve DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden katılıcılar ve remisyondaki katılımcılar arasında WUDÖ sonuçlarının karşılaştırılması

	DEHB Tanılı Hasta Grubu (n=44)		**Remisyon Grubu (n=6)**		**t**	**P**
	ort.	**ss**	**ort.**	**ss**		
WUDÖ	35.20	19.90	17.16	13.94	-2.140	0.03*

***p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı**

DEHB grubunda ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların WUDÖ toplam puanının remisyondaki hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

DEHB grubundaki hastalardan 28'inin (%56) WUDÖ'nün kesme noktası olan 36 puandan daha düşük puan aldığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 18 yaş altı grupta yer alan 1 hasta, kesme noktasının üzerinde puan almıştır.

Katılımcıların WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları tablo 14'da özetlenmiştir.

Tablo 14: DEHB ve kontrol gruplarının WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları

		DEHB Grubu Sayı(%)	Kontrol Grubu Sayı(%)
18 yaş altı	**<36**	18(60)	21(95,5)
	≥36	12 (40)	1(4,5)
	Toplam	30 (100)	22(100)
18 yaş üstü	**<36**	10(50)	28(100)
	≥36	10(50)	-(0)
	Toplam	20(100)	28(100)

DEHB grubunda ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısı devam eden ve remisyonda olan katılımcıların WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15: DEHB grubunda DEHB tanı ölçütlerini karşılama devam eden ve remisyonda olan olguların WUDÖ kesme noktası olan 36 puan düzeyine göre dağılımları

	DEHB Tanılı Hasta Grubu Sayı(%)	Remisyon Grubu Sayı(%)
<36	23(52.3)	5(83.3)
≥36	21 (47.7)	1(16.7)
Toplam	44 (100)	6(100)

DEHB grubunda ergenlik ve erişkinlik döneminde tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olgulardan 23'ü (%52.3), remisyondaki olguların ise 5'i (%83.3) WUDÖ kesme noktası olan 36 puandan daha düşük puan aldığı saptanmıştır.

DEHB grubundaki ergen ve erişkinlerin, uyumu bozacak derecede belirgin olup, sorun yaratacak ölçüde devam ettiğini düşündükleri DEHB belirtilerine yönelik bireysel bildirimleri kendileri tarafından doldurulan "DSM-IV DEHB tanı ölçütleri" aracılığıyla sorgulanmıştır. DE ya da Hİ belirtilerinden 6'dan daha az belirtinin işaretlenmesi durumunda "ergen ve erişkinin kendi bildirimi doğrultusunda remisyon"; 6 ve daha fazla sayıda belirtinin işaretlenmesi durumunda ise "ergen ve erişkinin kendi bildirimi doğrultusunda tanı" kabul edilmiştir. ÇDŞG-ŞY ve "18 yaş ve üstündeki erişkin hastalar için DEHB belirtilerine yönelik ÇDŞG-ŞY temelli yarı yapılandırılmış görüşme" doğrultusunda konulan DEHB tanı durumu ile ergen ve erişkinin kendisi tarafından doldurulan "DSM-IV DEHB tanı ölçütleri" doğrultusunda ortaya çıkan DEHB tanı durumlarının karşılaştırılması tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: DEHB grubunda yer alan ergen ve erişkinlerin DEHB tanı durumu ile ergen-erişkinin kendisi tarafından doldurulan DSM-IV DEHB tanı ölçütleri doğrultusunda ortaya çıkan DEHB tanı durumlarının karşılaştırılması

	Ergen ve Erişkinlerin DEHB Tanı Durumları			
		Remisyon **Sayı(%)**	**Bileşik Alttip** **Sayı(%)**	**DE Alttipi** **Sayı(%)**
DSM-IV DEHB tanı ölçütleri doğrultusunda ergen ve erişkinin öz bildirimi	**Remisyon**	6(100)	5 (33.3)	12(41.4)
	DE Alttipi	-	2(13.3)	14(48.3)
	Hİ Alttipi	-	2(13.3)	2(6.9)
	Bileşik Tip	-	6(40)	1(3.4)
	Toplam	6(100)	15(100)	29(100)

Sadece bireyin öz bidirimi göz önünde bulundurulduğunda 23'ünün (%46) remisyonda, 16'sının (%32) DE alttipi, 4'ünün Hİ alttipinde, 7'sinin (%14) bileşik tip DEHB olarak tanı aldığı bulunmuştur. Ergen ve erişkinlerin öz bildirimlerinin, "ÇDŞG-ŞY" ve "18 yaş ve üstündeki erişkin hastalar için DEHB belirtilerine yönelik ÇDŞG-ŞY temelli yarı yapılandırılmış görüşme" doğrultusunda konulan tanı durumuyla karşılaştırılmasında Ki Kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Bu sonuca göre ergen ve erişkinlerin DEHB tanı durumları ve kendilerinin doldurduğu "DSM-IV DEHB tanı ölçütleri" ile saptanan öz bildirimleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (X^2: 21.862, p:0.01).

DEHB ve kontrol grubundaki ergen ve erişkinlerin tümü DEHB belirtilerini sorgulamak amacıyla Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğinin 16 yaş ve üzeri örneklem grubunda yapılmış olmasına karşın, erişkin bireylerde kullanılması nedeniyle, 18 yaş altı ve üstü DEHB ve kontrol grubunda saptanan sonuçlar bağımsız değişkenler için t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

18 yaş altı ve üstü DEHB grupları arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği DE bölümü (t:-1.141, p:0.25), AH bölümü (t:0.385, p:0.70), sorun bölümü (t:0.374, p:0.71), genel toplam puanları (t:0.095, p:0.92) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

18 yaş altı ve üstü kontrol grupları arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan analiz sonucunda; iki grup arasında DE bölümü (t:-1.440, p:0.15), AH bölümü (t:0.976,

p:0.33), sorun bölümü (t:-0.708, p:0.48) ve genel toplam puanları (t:-0.559, p:0.57) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

18 yaş altı ve üstü DEHB ve kontrol grupları arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği alt bölümü puanları ve genel toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olması nedeniyle DEHB ve kontrol gruplarının karşılaştırılması tüm yaş grupları dahil edilerek yapılmıştır. DEHB ve kontrol gruplarının Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçları, bağımsız değişkenler için t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. DEHB ve kontrol gruplarının Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçları tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17: DEHB ve kontrol gruplarında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Erişkin DEHB Ölçeği Alt Başlıkları	DEHB Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=50)		t	P
	ort.	ss	ort.	ss		
DE Bölümü	10.98	5.17	5.56	3.26	6.262	0.00*
AH Bölümü	9.16	6.10	5.38	3.68	3.749	0.00*
Sorun Bölümü	30.22	15.61	16.22	9.14	5.471	0.00*
Genel Toplam	50.36	24.75	27.16	13.41	5.826	0.00*

***p<0.01 için istatistiksel olarak anlamlı**

DEHB grubunda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği DE bölümü, AH bölümü, sorun bölümü ve genel toplam puanlarının, kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.01).

DEHB grubunda tanı ölçütlerini karşılayan ve remisyondaki hastaların Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18: Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan ve remisyonda olan hastalar arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Erişkin DEHB Ölçeği Alt Başlıkları	DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)		Remisyon Grubu (n=6)		t	P
	ort.	ss	ort.	ss		
DE Bölümü	11.52	5.07	7.00	4.42	-2.074	0.04*
AH Bölümü	9.59	6.25	6.00	3.89	-1.364	0.17
Sorun Bölümü	32.02	15.36	17.00	11.02	-2.306	0.02*
Genel Toplam	53.13	24.48	30.00	16.91	-2.233	0.03*

***p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı**

DEHB grubunda ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden katılımcıların (n=44) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği DE bölümü, sorun bölümü ve genel toplam puanlarının remisyondaki katılımcılardan (n=6) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). İki grup arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği HA bölümü puanları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

DEHB grubunda tanı ölçütlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubunun Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19: Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubu arasında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Erişkin DEHB Ölçeği Alt Başlıkları	DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)		Kontrol Grubu (n=50)		t	P
	ort.	ss	ort.	ss		
DE Bölümü	11.52	5.07	5.56	3.26	6.855	0.00*
AH Bölümü	9.59	6.25	5.38	3.68	4.034	0.00*
Sorun Bölümü	32.02	15.36	16.22	9.14	6.145	0.00*
Genel Toplam	53.13	24.48	27.16	13.41	6.481	0.00*

***p<0.01 için istatistiksel olarak anlamlı**

DEHB grubunda dikkat eksikliği alttipi tanısı alan hastaların %3.4'ü (n=1) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği DE bölümünden 3'ten düşük, %41.4'ü (n= 12) 3.01-10.99 arasında, %55.2'si (n=16) 11 ve üzerinde puan almıştır. Bileşik tip DEHB grubunda yer alan hastaların %46.7'si (n=7) DE bölümünden 3.01-10.99 arasında, %53.3'ü (n= 8) 11 ve üzerinde puan almıştır.

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği HA bölümünden alınan puanlar değerlendirildiğinde, dikkat eksikliği alttipi DEHB tanı grubunda yer alan hastaların %20.7'si (n= 6) 3'ten düşük, %48.3'ü (n=14) 3.01- 10.99 arasında, %31'i (n=9) 11 ve üzerinde puan almıştır. Bileşik tip DEHB grubunda yer alan hastaların %6.7'si (n=1) 3'ten düşük, %33.3'ü (n=5) 3.01- 10.99 arasında, %60'ı (n=9) 11 ve üzerinde puan almıştır.

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği sorun bölümünden alınan puanlar değerlendirildiğinde ise, dikkat eksikliği alttipi DEHB tanı grubunda yer alan hastaların %10.3'ü (n= 3) 13'ten düşük, %55.2'si (n=16) 13- 35 arasında,

%34.5'i (n=10) 35 üzerinde puan almıştır. Bileşik tip DEHB grubunda yer alan hastaların %6.7'si (n=1) 13'ten düşük, %33.3'ü (n=5) 13-35 arasında, %60'ı (n=9) 35 üzerinde puan almıştır.

DEHB tanı ölçütlerini karşılayan hastaların %9.1'i (n=4) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği toplam bölümünden 20'den düşük, %54.5'si (n=24) 20-59 arasında, %36.4'ü (n=16) 59 ve üzerinde puan almıştır. Remisyondaki hastaların ise %16.7'si 20'den düşük, %83.3'ü (n=5) 20-59 arasında puan almıştır. Kontrol grubunda ise olguların %30'u (n=15) 20'den düşük, %68'i (n=34) 20-59 arasında, %2'si (n=1) 59 ve üzerinde puan almıştır.

Katılımcılardan lisede okuyan öğrencilerin (n=32, %64) halen bulunduğu sınıf düzeyine kadar sınıf geçme not ortalamaları, lise mezunu (n=6, %12) ve üniversite öğrencisi (n=12, %24) olan bireylerin ise lise bitirme not ortalamaları değerlendirildiğinde; DEHB grubunda not ortalamalarının 5 üzerinden 1 ile 4.90 arasında değiştiği, ortalama olarak 3.30±0.91 olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise not ortalamalarının 3.60 ile 5.00 arasında değiştiği ve ortalama olarak 4.57±0.36 olduğu saptanmıştır. İki grubun not ortalamalarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız değişkenler için t testi sonuçlarına göre; DEHB grubunda lise not ortalamalarının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (t: -9.048, p: 0.00).

Tanı grubunda yer alan lise öğrencisi 32 kişinin 14'ü (% 43.7) meslek lisesinde okumaktadır.

DEHB'li katılımcıların lise döneminde sınıf tekrarı durumlarına göre dağılımları tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20: DEHB grubunda yer alan katılımcıların lisede sınıf tekrarı durumlarına göre dağılımları

	Sınıf Tekrarı yok Sayı (%)	Sınıf Tekrarı Var Sayı (%)	Toplam Sayı(%)
Düz Lise Öğrencisi	16 (32)	2 (4)	18 (36)
Meslek Lisesi Öğrencisi	10 (20)	4 (8)	14 (28)
Lise mezunu	4 (8)	2 (4)	6 (12)
Üniversite Öğrencisi	0 (0)	12 (24)	12 (24)
Toplam	30(60)	20(40)	50(100)

Lise mezunu ve üniversite öğrencisi olan hastalar üniversite giriş sınavı deneyimleri açısından incelendiğinde; lise mezunu 6 hastanın 1'inin (%16.6) bir kez; 3'ünün (%50) 2 kez ve 2'sinin (%33.3) de 3 kez girdiği üniversite giriş sınavında başarısız olduğu saptanmıştır. Üniversitede okuyan 12 hastanın ise 10'u (%83.3) üniversite sınavını ilk denemede kazanmışken, 2'si (%16.6) ikinci denemede kazanmıştır; üniversite giriş sınavını ilk denemede kazanan hastalardan 3'ü (%30) üniversitede üst üste 3 kez sınıf tekrarı yapmıştır.

DEHB grubundaki bireylerin İGD ölçeğine göre işlevsellik dereceleri değerlendirildiğinde; ortalama işlevsellik derecesinin 67.70±12.74 (50-100) olduğu saptanmıştır. Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların (n=44) ortalama işlevsellik derecesi 64.31±9.18 iken, remisyon saptanan hastaların (n=6) ortalama işlevsellik derecesi 92.50±5.24'dür. İki grubun işlevselliklerinin bağımsız değişkenler için t testi kullanılarak yapılan karşılaştırılması sonucunda; DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların işlevsellik derecesinin remisyondaki

hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (t:7.310, p:0.00).

Ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip ve dikkat eksikliği alttipleri arasında işlevsellik derecesi yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (t: -1.392, p: 0.17).

Okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde düzenli ilaç kullanımı olan, düzensiz ilaç kullanan, ilaç kullanmayan ve halen ilaç kullanmaya devam eden hasta gruplarının işlevsellik derecesi Tek Yönlü Anova testi kullanılarak karşılaştırılmış, gruplar arasında ergenlik ve erişkinlik dönemindeki işlevsellik derecesi yönünden anlamlı ilişki bulunmamıştır (F: 2.378, p:0.08).

Ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı alan ve almayan olguların işlevsellik derecesi açısından karşılaştırılmasına yönelik kullanılan bağımsız değişkenler için t testi sonucunda ek tanıya sahip hastaların (n=14) işlevselliklerinin (60.00±10.37) ek tanısı olmayan (n=36) hastalardan (70.69±12.42) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (t:2.851, p:0.00). Ergenlik ve erişkinlik döneminde remisyon saptanan hastaların hiçbirinde herhangi bir ek tanının bulunmaması nedeniyle analiz DEHB belirtileri devam edenlerle sınırlandırıldığında, ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB belirtileri devam edenlerden psikiyatrik ek tanısı olanların işlevsellik derecesinin ek tanısı olmayanlardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (t: 2.226, p: 0.03).

DEHB grubundaki kadın ve erkek olgular arasında işlevsellik dereceleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (t: 1.219, p:0.22).

4.4.DRD4 Geninin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi

DRD4 geni 3. eksonundaki VNTR polimorfizmine ait genotip sıklıkları tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21: DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 genotip sıklıklarının dağılımı

DRD4	DEHB Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)
4/4	26 (%52)	27(%54)
4/8	16(%32)	9(%18)
2/4	5(%10)	9(%18)
2/2	1(%2)	1(%2)
2/3	1(%2)	-(%0)
2/8	-(%0)	1(%2)
3/4	-(%0)	1(%2)
3/10	1(%2)	-(%0)
4/6	-(%0)	1(%2)
4/10	-(%0)	1(%2)
Toplam	50(%100)	50(%100)

DEHB ve kontrol grupları arasında DRD4 genotiplerinin sıklığı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 4/4, 4/8, 2/4 ve diğer nadir genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (X^2:3.622, p: 0.30).

DRD4 genine ait allel sıklıkları tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 genine ait allel sıklıklarının dağılımı

DRD4	DEHB Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)
4T	73	75
8T	16	10
2T	8	12
3T	2	1
6T	0	1
10T	1	1

DEHB ve kontrol grubunda DRD4 genine ait allel sıklıklarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan testi sonuçlarına göre, iki grup arasında 4, 8, 2, 3, 6 ve 10 tekrar allellerinin sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2 : 3,93 p:0,56).

DEHB ve kontrol gruplarında en sık allelin 4 tekrar alleli olması nedeniyle örneklem grubu 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (+/+), heterozigot taşıyıcı (+/-) olma ve 4 tekrar allelini taşımama (-/-) durumuna göre gruplandırılmıştır.

Tablo 23: DEHB ve kontrol gruplarında 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların dağılımı

DRD4	DEHB Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)
+/+	26(%52)	27(%54)
+/-	21(%42)	21(%42)
-/-	3(%6)	2(%4)

DEHB ve kontrol grupları arasında DRD4 genine ait 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olma ya da 4 tekrar allelini taşımama

sıklıkları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2 :0.219, p: 0.89).

Örneklem grubunun tümünün en az bir kısa allel taşıması nedeniyle DEHB ve kontrol grubu uzun allel taşıma durumlarına göre gruplandırılmıştır. Her iki grupta uzun allel taşıma sıklıkları tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24: DEHB ve kontrol grubunda uzun allel sıklıklarının karşılaştırılması

DRD4	**DEHB Grubu (n=50)**	**Kontrol Grubu (n=50)**
Uzun allel -	33 (%66)	38(%76)
Uzun allel +	17(%34)	12(%24)

DEHB ve kontrol grupları arasında uzun allel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (X^2 :1.214, p: 0.18).

DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplerin çocukluk döneminde metilfenidat tedavisinden yararlanma ya da yararlanmama durumuna göre dağılımı tablo 25'de özetlenmiştir.

Tablo 25: DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplere sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımları

DRD4	**Metilfenidat Yararı**		
	Var (n=26)	**Yok (n=6)**	**Toplam**
4/4	13 (%76.5)	4 (%23.5)	17 (%100)
4/8	10 (%90.9)	1(%9.1)	11(%100)
2/4	3(%100)	-(%0)	3(%100)
2/2	-(%0)	1(%100)	1(%100)

DEHB grubunda 4/4, 4/8, 2/4 genotipleri ve diğer nadir saptanan genotipler arasında metilfenidat yanıtı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (X^2:5.954, p: 0.11).

DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplerin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26: DEHB grubunda DRD4 genine ait genotiplerin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı

DRD4	**DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)**	**Remisyon Grubu (n=6)**	**Toplam**
4/4	21 (%80.8)	5 (%19.2)	26(%100)
4/8	15 (%93.8)	1(%6.3)	16(%100)
2/4	5(%100)	-(%0)	5(%100)
Diğer	3(%100)	-(%0)	3(%100)

DEHB grubunda 4/4, 4/8, 2/4 genotipleri ve diğer nadir saptanan genotipler arasında ergenlik ve erişkinlik dönemindeki tanı durumu yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (X^2:2.879, p: 0.41). Buna karşın ergenlik ve erişkinlik döneminde remisyonda olan hastaların %83.3'ünün (n=5) 4/4 genotipine, %16.6'sının (n=1) 4/8 genotipine sahip olduğu bulunmuştur.

DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların metilfenidat yanıtı açısından dağılımı tablo 27'de özetlenmiştir.

Tablo 27: DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot veya heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımları

DRD4 4 Tekrar Alleli	Metilfenidat Yanıtı		
	Var (n=26)	Yok (n=6)	Toplam
+/+	13 (%76.5)	4 (%23.5)	17(%100)
+/-	13 (%92.9)	1 (%7.1)	14(%100)
-/-	-(%0)	1 (%100)	1(%100)

DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastalar metilfenidat yanıtı açısından karşılaştırıldığında 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı olanların metilfenidat yanıtının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte heterozigot taşıyıcı olanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur (X^2 :5.826, p: 0.054).

DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı tablo 28'de özetlenmiştir.

DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan gruplar arasında ergenlik ve erişkinlik dönemindeki tanı durumu yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (X^2 :2.738, p: 0.25).

Tablo 28: DEHB grubunda 4 tekrar alleli için homozigot veya heterozigot taşıyıcı olan ve 4 tekrar allelini taşımayan hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı

DRD4 4 Tekrar Alleli	DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)	Remisyon Grubu (n=6)	Toplam (n=50)
+/+	21 (%80.8)	5 (%19.2)	26(%100)
+/-	20 (%95.2)	1(%4.8)	21(%100)
-/-	3(%100)	-(%0)	3(%100)

Uzun allel taşıyan ve taşımayan gruplar arasında çocukluk döneminde metilfenidat yanıtı (X^2 :1.151, p: 0.28) ve ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu (X^2 :0.913, p: 0.32) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

DEHB grubunda her bir alleli taşıyan ve taşımayan hastaların çocukluk döneminde kullanılan metilfenidata yanıtına göre dağılımı tablo 29'da özetlenmiştir.

Tablo 29: DEHB grubunda DRD4 genine ait allellerin metilfenidat yanıtına göre dağılımları

DRD4	Metilfenidat Yararı		
	Var (n=26)	Yok (n=6)	Toplam
4 alleli -	- (%0)	1 (%100)	1 (%100)
4 alleli +	26 (%83.9)	5(%16.1)	31(%100)
8 alleli -	16 (%76.2)	5 (%23.8)	21(%100)
8 alleli +	10 (%90.9)	1(%9.1)	11(%100)
2 alleli -	23 (%82.1)	5 (%17.9)	28(%100)
2 alleli +	3 (%75)	1 (%25)	4(%100)

DEHB grubunda 4 tekrar alleli (X^2:4.473, p: 0.18), 8 tekrar alleli (X^2:1.027, p: 0.30) ve 2 tekrar alleli (X^2:0.416, p: 0.48) ile metilfenidat yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. 3 tekrar allelini ve 10 tekrar allelini taşıyan hastalarda metilfenidat kullanımı olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

DEHB grubunda her bir alleli taşıyan ve taşımayan hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı tablo 30'da özetlenmiştir.

Tablo 30: DEHB grubunda DRD4 genine ait her bir alleli taşıyan ve taşımayan hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı

DRD4	**DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)**	**Remisyon Grubu (n=6)**	**Toplam (n=50)**
4 alleli -	3 (%100)	- (%0)	3 (%100)
4 alleli +	41 (%87.2)	6(%12.8)	47(%100)
8 alleli -	29(%85.3)	5 (%14.7)	34(%100)
8 alleli +	15 (%93.8)	1(%6.3)	16(%100)
2 alleli -	37 (%86)	6 (%14)	43(%100)
2 alleli +	7 (%100)	- (%0)	7(%100)
3 alleli -	42 (%87.5)	6 (%12.5)	48(%100)
3 alleli +	2 (%100)	- (%0)	2(%100)
10 alleli -	43 (%87.8)	6 (%12.2)	49(%100)
10 alleli +	1 (%100)	-(%0)	1(%100)

DEHB grubunda 4 tekrar allelini taşıyan (n=47, %94) ve taşımayan (n= 3, %6) hastalar (X^2 :0.435, p: 0.67), 8 tekrar allelini taşıyan (n= 16, %32) ve

taşımayan (n=34, % 40) hastalar (X^2 :0.737, p: 0.36), 2 tekrar allelini taşıyan (n= 7, %14) ve taşımayan (n= 43, % 86) hastalar (X^2 :1.110, p: 0.38), 3 tekrar allelini taşıyan (n= 2, %4) ve taşımayan (n= 48, %96) hastalar (X^2 :0.284, p: 0.77) ve 10 tekrar allelini taşıyan (n= 1, %2) ve taşımayan (n= 49,%98) hastalar (X^2 : 0.139, p: 0.88) arasında ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ve remisyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her bir allelin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB bileşik tip ve DE alttipi tanı durumu ile ilişkisi araştırıldığında 2 tekrar allelini taşıyanlarda ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip DEHB görülme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (X^2:6.849, p: 0.033). 2 tekrar allelini taşıyan grupta çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısı alanların %71'inin (n=5) ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiği, %28.6'sının (n=2) ise bu dönemde dikkat eksikliği alttipi tanısı aldığı bulunmuştur. 2 tekrar allelini taşımayan grupta çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısı alanların %64.5'i ergenlik ve erişkinlik döneminde dikkat eksikliği, %32.2'si bileşik tip DEHB tanısı almıştır. 2 tekrar alleli taşıyan hastalarda çocukluk dönemindeki bileşik tip DEHB'nin ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip şeklinde devam etme oranının 2 tekrar allelini taşımayanlardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (X^2: 7.213, p: 0.02). 4 tekrar alleli (X^2 :2.148, p:0.34), 8 tekrar alleli (X^2:2.813, p:0.24), 3 tekrar alleli (X^2 :551, p:0.75) ve 10 tekrar alleli (X^2:0. 739, p:0.69) ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB bileşik tip ve DE alttipi tanı durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamını yordayan genetik değişkenlerin saptanması amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Uzun allel varlığının (p: 0.35, RO: 2, 85, %95 GA: 0.306- 26.655) ve 8 tekrar alleli varlığının (p: 0.40, RO: 2.58, %95GA: 0.277-24.189) ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının kalıcı olma riskini arttırdığı saptanmıştır, ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2 tekrar alleli taşıyanların (n=7) ve 4 tekrar alleli taşımayanların (n=3) hepsinde DEHB tanısının devam etmesi nedeniyle, sıklığı fazla olan bu iki allel için risk durumu belirlenememiştir. 8 tekrar allelini de içeren uzun allel ve doğum patolojisinin varlığı bir arada değerlendirildiğinde ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devam etme riskini uzun allel varlığının 2,94 kat (p:0.34, GA:0.313- 27.666) ve doğum patolojisinin varlığının 1,74 kat arttırdığı (p:0.54, GA:0.284-10.715) bulunmuş, bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devam etme durumu üzerine uzun allel varlığı ve doğum mevsiminin etkisi bir arada değerlendirildiğinde uzun allel varlığının riski 2,89 kat (p:0.35, GA:0.308-27.111) ve sonbahar-kış mevsimi doğumun riski 1,16 kat (p:0.86, GA:0.208-6.549) arttırdığı bulunmuş, ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

4.5. 5HT2A reseptör geni T102C ve -1438 A>G Polimorfizmlerinin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi

5HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait genotip sıklıkları tabloda 31'de özetlenmiştir.

Tablo 31: DEHB ve kontrol gruplarında T102C polimorfizmine ait genotip sıklıklarının dağılımı

T102C	DEHB Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)
CC	11(%22)	11(%22)
CT	31(%62)	26(%52)
TT	8(%16)	13(%26)

DEHB ve kontrol grupları arasında T102C polimorfizmine ait genotiplerin sıklığı Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. CC, CT ve TT genotip sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (X^2:1.629, p: 0.44).

5HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait allel sıklıkları tablo 32'de özetlenmiştir.

Tablo 32: DEHB ve kontrol gruplarında T102C polimorfizmine ait allel sıklıklarının dağılımı

T102C	DEHB Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)
C Alleli	48	53
T Alleli	52	47
Toplam	100	100

DEHB ve kontrol grubunda A ve G allel sıklığının karşılaştırılmasına yönelik yapılan Ki Kare testi sonuçlarına göre, iki grup arasında A alleli sıklığı ve G alleli sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2:0.500, p: 0.28).

5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait genotiplerin metilfenidat yanıtına göre dağılımı tablo 33'de özetlenmiştir.

Tablo 33: 5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait CC, CT ve TT genotipine sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımı

T102C	Metilfenidat Yanıtı		
	Var (n=26)	Yok (n=6)	Toplam
CC	3 (%100)	- (%0)	3(%100)
CT	17 (%73.9)	6 (%26.1)	23(%100)
TT	6(%100)	- (%0)	6(%100)

DEHB grubunda CC, CT ve TT genotiplerine sahip hastalar arasında metilfenidat yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2:2.890, p:0.23).

DEHB grubunda T102C polimorfizmine ait genotiplerin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumuna göre dağılımı tablo 34'te özetlenmiştir.

Tablo 34: 5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmine ait CC, CT ve TT genotipine sahip hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı

T102C	DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)	Remisyon Grubu (n=6)	Toplam (n=50)
CC	10 (%90.9)	1 (%9.1)	11(%100)
CT	27 (%87.1)	4(%12.9)	31(%100)
TT	7(%87.5)	1(%12.5)	8(%100)

DEHB grubunda CC, CT ve TT genotiplerine sahip hastalar arasında bozukluğun sonlanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (X^2:0.114, p:0.94). Yine ergenlik ve erişkinlik döneminde CC, CT ve TT

genotipleri arasında DEHB alttipi tanı durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (X^2:0.376, p:0.98).

5HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait genotip sıklıkları tablo 35'da özetlenmiştir.

Tablo 35: DEHB ve kontrol gruplarında -1438A>G polimorfizmine ait genotip sıklıklarının dağılımı

-1438A>G	DEHB Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)
AA	11(%22)	11(%22)
GA	28(%56)	29(%58)
AA	11(%22)	10(%20)

DEHB ve kontrol grupları arasında Ki Kare testi kullanılarak karşılaştırılan -1438A>G polimorfizmine ait genotiplerin sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (X^2 : 0.065, p: 0.96).

5HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait allel sıklıkları tablo 36'da özetlenmiştir.

Tablo 36: DEHB ve kontrol gruplarında -1438A>G polimorfizmine ait allel sıklıklarının dağılımı

-1438A>G	DEHB Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)
A Alleli	51	50
G Alleli	49	50
Toplam	100	100

DEHB ve kontrol grubunda A ve G allel sıklığının karşılaştırılmasına yönelik yapılan Ki Kare testi sonuçlarına göre, iki grup arasında A alleli sıklığı ve

G alleli sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2:0.020, p: 0.50)

-1438A>G polimorfizmine ait genotiplerin çocukluk döneminde metilfenidat yanıtı açısından dağılımı tablo 37'de özetlenmiştir.

Tablo 37: 5-HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait AA, AG ve GG genotipine sahip hastaların metilfenidat yanıtına göre dağılımı

-1438A>G	Metilfenidat Yanıtı		
	Var (n=26)	Yok (n=6)	Toplam
AA	3 (%100)	- (%0)	3(%100)
AG	17 (%85)	3 (%15)	20(%100)
GG	6 (%66.7)	3 (%33.3)	9(%100)

Ki Kare testi sonuçlarına göre; DEHB grubunda AA, AG ve GG genotiplerine sahip hastalar arasında metilfenidat yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (X^2 : 2.133, p:0.34).

Tablo 38: 5-HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmine ait AA, AG ve GG genotipine sahip hastaların ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devamı ya da remisyon durumu yönünden dağılımı

-1438A>G	DEHB Tanılı Ergen ve Erişkin Grup (n=44)	Remisyon Grubu (n=6)	Toplam (n=50)
AA	10 (%90.9)	1 (%10.1)	11(%100)
AG	25 (%89.3)	3(%10.7)	28(%100)
GG	9(%81.8)	2(%18.2)	11(%100)

DEHB grubunda AA, AG ve GG genotiplerine sahip hastalar arasında bozukluğun sonlanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır

(X^2:0.530, p:0.76). Yine ergenlik ve erişkinlik döneminde AA, AG ve GG genotipleri arasında DEHB alttipi tanı durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (X^2: 1.256, p:0.86).

5. TARTIŞMA

5.1. Sosyodemografik Özellikler

DEHB çocukluk çağının en yaygın nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Çocukların gelişim sürecinde bozukluğun klinik belirtilerinde değişiklikler olabilmekte ve bu değişiklikler tanı sürecini güçleştirebilmektedir. Ergenlik ve erişkinlik döneminde belirtiler kısmen veya tamamen ortadan kalkabildiği gibi, akademik ve sosyal uyum güçlükleri ile devam edebilmekte ya da diğer psikiyatrik bozuklukların eklenmesiyle duygusal ve davranışsal problemlerde artış olabilmektedir (146). Bu nedenle ergen ve erişkinlerde belirtilerin ne ölçüde devam ettiğinin ve bozukluğun sonlanımına doğrudan ya da dolaylı etki edecek risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulmuş çocuklarda, ergenlik ve erken erişkinlik döneminde klinik belirtilerdeki değişiklikler ve yazında yer alan çalışmalar incelendiğinde hastalığın uzun dönem seyrini etkileyebileceği düşünülen risk faktörleri araştırılmıştır. İncelenen risk faktörleri içinde genetik faktörlerden DRD4 ve 5 HT2A aday genleri ve çevresel faktörlerden doğum dönemi yaşanan sorunlar ve doğum mevsimi yer almıştır.

Çalışmada DEHB grubunun %78'ini erkek olgular, % 22'sini kız olgular oluşturmuştur. Yazında DEHB'nin sıklığının erkeklerde kızlardan fazla olup, erkek/kız oranı 3/1 ile 5/1 arasında bildirilmektedir (5). *Bu çalışmada DEHB grubunda erkek/kız oranının yaklaşık 3,5/1 olması yazın bilgisiyle uyumludur.*

Gebelik, doğum ve yenidoğan komplikasyonları DEHB patofizyolojisiyle en sık ilişkilendirilen çevresel risk faktörleridir. Doğum öncesinde, doğum

sırasında ya da doğum sonrasında yaşanan sorunların DEHB gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Kritik dönemlerde beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyecek risk faktörlerinin bilişsel işlevler ve davranışlar üzerinde uzun dönemli etkilerinin olacağı düşünülmektedir (201). Annenin gebelikte sigara ya da alkol kullanımı, duygusal zorluğu, tıbbi hastalıkları ve gebelikte yaşanan komplikasyonlar yanında; doğum sırasındaki komlikasyonlar, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum, postmatür doğum, erken çocukluk döneminde beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilecek fiziksel travmalar, psikososyal zorluklar da DEHB ile ilişkilendirilmiştir (126, 142, 202, 203). Şenol ve arkadaşları tarafından (2001) yapılan bir çalışmada DEHB tanısı konulan 121, KGB tanısı konulan 50 ve DB tanısı konulan 99 hastanın prenatal ve perinatal öyküsü geriye dönük olarak sorgulanmış; olguların %5.6'sında hipoksi, %9.3'ünde preterm doğum, %4.4'ünde postterm doğum, %22.6'sında plansız gebelik öyküsü saptanmıştır (204). *Mevcut tez çalışmasında yer alan DEHB grubundaki olguların %44'ünde doğum öncesi, doğum veya doğum sonrası döneme ilişkin risk faktörü tespit edilmiştir. DEHB grubundaki olgularda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında doğumsal risk faktörleri daha fazladır. Bu bulgu düşük doğum ağırlığının, gebelik ve yenidoğan komplikasyonlarının DEHB için risk faktörü olduğunu bildiren daha önceki çalışma bulgularıyla uyumludur (201, 205-207).*

Amerika'da doğum yapan annelerin yaklaşık %25'inin sigara içtiği, bunların çok küçük bir oranının hamile olduğunu öğrendikten sonra sigarayı bıraktığı bildirilmektedir (208). Türkiye'de ise gebelikte sigara içme sıklığı farklı çalışmalarda %3-%37 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (209-213). *Bu*

tez çalışmasında DEHB grubundaki katılımcıların annelerinin gebeliklerinin herhangi bir döneminde sigara kullanma oranı toplum temelli daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur, farklı olarak kontrol grubundaki katılımcıların annelerinde gebelik döneminde sigara kullanımının olmadığı belirlenmiştir. Çalışmada DEHB'li hastaların sağlıklı bireylere göre intrauterin dönemde daha çok nikotine maruz kaldıkları saptanmıştır. Bu bulgu DEHB olan çocuklarda prenatal nikotin maruziyetinin daha fazla olduğu yönündeki çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir (203, 214, 215). Nikotine prenatal maruziyetin nöronal yolaklara hasar verdiği, hücre çoğalması ve farklılaşmasında anormalliklere yol açtığı ve kolinerjik ve katakolaminerjik sistemlerin gelişimini engellediği belirtilmektedir (216). Ancak nikotin ile DEHB arasındaki ilişkiye yönelik olası mekanizmalar arasında direk bir neden- sonuç ilişkisinin varlığı yanında, annede sigara kullanımı ile birlikte bulunabilecek diğer risk faktörlerinin (genç yaş, düşük eğitim düzeyi, kötü prenatal bakım, annede davranışsal problemler gibi) de etkisinin olabileceğinden söz edilmektedir (217).

DEHB olan çocukların annelerinde gebelikte daha fazla psikososyal stres öyküsü bildirilmektedir (203, 218). *Bu çalışmada DEHB'li hastaların annelerinde gebelikte kontrol grubundaki olguların annelerinden daha fazla stres öyküsünün olması daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur.* Prenatal stres maruziyetinin kortikotropin salgılatıcı hormon düzeylerini arttırarak ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksen işlevlerinde bozulma yoluyla çocuğun davranışlarında değişikliğe yol açtığı ileri sürülmektedir. HPA ekseni işlev bozukluğu, nörobiyolojik gelişimle ve psikiyatrik hastalık riski ile yakından

ilişkilendirilmiştir (219, 220). Yine stres sırasında aktive olan sempatik sinir sisteminin, uterin arter direncini artırarak fetuse giden kan akımını azalttığı ve kan akımında ki azalmanın beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (221). Bu bulgular strese maruziyetin DEHB gelişimiyle ilişkisini açıklayabilir.

DEHB'nin, bu bozukluğu olan çocukların birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında daha sık olduğu gösterilmiştir. Aile temelli çalışmalarda DEHB'li çocukların ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığı bildirilmiştir (222-225). *Bu tez çalışmasında DEHB grubundaki olguların %8'inde ebeveynlerin birinde, %4'ünde ise bir ya da iki kardeşte olmak üzere DEHB grubunun %12'sinde ailede DEHB öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubundaki olguların ise %2'sinin kardeşinde DEHB öyküsü tespit edilmiştir.* Çalışmada DEHB grubundaki olguların ailesinde DEHB sıklığı daha fazla iken, bu sıklığın DEHB'li çocukların ebeveynlerinden birinde DEHB olma riskinin %40 olduğu yönündeki yazında bildirilen oranlardan daha düşük olduğu görülmektedir (146).

Birinci ve ikinci derece akrabalarla yapılan aile çalışmaları hiperaktif çocukların ailelerinde DEHB dışında diğer psikiyatrik bozuklukların sıklığında da artış olduğunu ortaya koymaktadır (11, 226). *Bu verilerle uyumlu olarak çalışmada DEHB grubundaki olguların birinci ve ikinci derece akrabalarının başta depresyon olmak üzere daha fazla psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu belirlenmiştir. Farklı olarak bu çalışmada hiperaktif çocukların ailelerinde daha*

sık olduğu bildirilen antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol ve madde kötüye kullanımına (226) sahip aile üyesi bulunmamıştır.

5.2.Okul Öncesi Dönem ve İlkokul Döneminde Klinik Bulgular

DEHB'nin alttiplere göre dağılımına yönelik toplum temelli örneklemlerle yapılan çalışmalarda bileşik tipin oranı %70-80, dikkat eksikliği baskın tipin oranı %10-20, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tipin oranı % 2-10 olarak bildirilmektedir (226-228). *Mevcut tez çalışmasında tanı aşamasında okul öncesi dönem ya da ilkokul döneminde ve 6-10 yaş aralığında olan DEHB'li olguların %76'sının DEHB bileşik tip, %18'inin dikkat eksikliğinin önde geldiği tip ve %6'sının hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip DEHB tanısı aldığı belirlenmiştir.* Çalışmadaki olguların çocukluk döneminde DEHB alttipi tanı dağılımları yazın bilgisiyle oldukça uyumludur. Bu bulgu DEHB'nin üç alttipi içinde en az sıklıktaki alttipin hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olduğunun gösterildiği çalışma sonuçlarını desteklemektedir (230-232). Türkiye'de yapılan yayınlanmamış bir tez çalışmasında 6-12 yaş aralığındaki örneklem grubunun %10'una DEHB dikkat eksikliği baskın tip tanısı, %90'ına DEHB bileşik tip tanısı konulmuşken, DEHB hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip tanısı alan hasta bulunmamıştır (233). Elia ve arkadaşları (2008) tarafından klinik örneklem grubunda yapılan farklı bir çalışmada ise bileşik tip DEHB sıklığı %59.4, dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB sıklığı %31 ve hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip DEHB %9.1 olarak bulunmuştur (230). Elia ve arkadaşlarının çalışmasında (2008) bizim çalışmamıza benzer

şekilde en büyük grubu bileşik alttipin oluşturmasına karşın, dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB oranının daha fazla olmasının; aynı çalışmada dikkat eksikliği alttipinde yer alan hastaların ortalama yaşının (11.7), bileşik tip DEHB tanısı alan hastalardan (9.6) ve bizim çalışmamızdaki örneklem grubunun ortalama tanı yaşından (7.9) daha büyük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yaş ilerledikçe bileşik tip DEHB sıklığı azalırken, dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB sıklığında artış olması nedeniyle (150) DEHB'nin alttiplere göre dağılımında yaş aralığı önem taşımaktadır. Benzer şekilde çalışmalarda araştırılan örneklem grubundaki farklılıklar da değişik sonuçları açıklayabilir. DEHB'li çocuklarda en yaygın alttipin dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB olduğunu bildiren toplum temelli örneklem gruplarında yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (234, 235). Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB'nin diğer alttiplere göre aileler için ev ve okulda daha az sorun teşkil etmesi nedeniyle tedavi için kliniğe başvuru oranların daha düşük olması (6) toplum temelli ve klinik temelli çalışmalardaki farklı bulgulardan sorumlu olabilir.

Çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB alttipi tanı dağılımı açısından kız ve erkek öğrenciler arasında farklılık olduğu bulunmuştur. Kızların %54.5'i bileşik tip, %45.5'i dikkat eksikliği alttipi tanısı alırken; erkeklerin %82.1'inin bileşik tip, %10.3'ünün dikkat eksikliği alttipi, %7.7'sinin hiperaktivite-impulsivite alttipi tanısına sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgu her iki cinsiyet için de en sık görülen alttipin bileşik tip DEHB olmasına karşın, dikkat eksikliğinin önde geldiği alttipin kızlarda erkeklerden daha sık olduğu ve

hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği alttipin ise erkeklerde daha sık olduğu yönündeki bulgu yazın bilgisiyle uyumludur (227, 236, 237).

DEHB'ye eşlik eden tanılar çeşitli çalışmalarda %46-%100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (238- 243). *Bu çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde olguların %46'sında DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik ek tanı saptanmıştır. Bir ve iki psikiyatrik eş tanı alan olgular birlikte değerlendirildiğinde olguların %20'si KGB tanısı almıştır.* Genel toplumda KGB'nin ortalama olarak %3-10 sıklıkta görüldüğü ve erkeklerde kızlardan daha sık olduğu bildirilmektedir (244- 247). Yazına göre KGB'nin DEHB'ye eşlik eden en sık psikiyatrik bozukluktur ve DEHB ve KGB eş tanı sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı örneklem ve yaş gruplarında %30-60 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (11, 12). Erşan ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan toplum temelli bir çalışmada 6-15 yaş aralığındaki DEHB'li hastaların %52.2'sinin eş zamanlı olarak KGB tanısı aldığı bulunmuştur (248). Elia ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan çalışmada ise DEHB'li çocuk ve ergenlerde (6-18 yaş) KGB eş tanı sıklığının %40.6 olduğu ve bozukluğun dikkat eksikliği alttipi ile karşılaştırıldığında bileşik tip ve hiperaktivite-impulsivite alttipinde daha yaygın olduğu bulunmuştur (230). *Mevcut tez çalışmasında ise DEHB'ye eşlik eden en sık bozukluğun KGB olmasına karşın eş tanı oranının önceki çalışmalardan daha düşük olduğu bulunmuştur*. KGB'nin DEHB'de belirti şiddetinin bir göstergesi olabileceği ya da KGB'nin eşlik etmediği DEHB formundan farklı olarak ağır bir varyant göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir. Subklinik DEHB'de KGB sıklığının genel toplumdan farklı olmadığının

gösterildiği çalışma sonuçları bulunmaktadır (249). *Mevcut çalışmada KGB eş tanı sıklığının genel toplumdan daha fazla iken, DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalardan daha az olması, çalışmaya dahil edilen klinik örneklem grubuna özgü bir bulgu olabileceği gibi örneklem grubunda DEHB'nin daha hafif belirti şiddetinin göstergesi de olabilir. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KGB tanısı alan olguların tümü erkektir ve %80'i bileşik tip DEHB, %20'si dikkat eksikliği alttipi DEHB tanısına sahiptir.* Bu bulgu KGB tanısının bileşik tip DEHB'de ve erkeklerde daha sık görüldüğü şeklindeki daha önceki çalışma bulgularıyla uyumludur (12, 244- 247).

Çalışmada olguların %16'sı enürezis nokturna tanısı almıştır. Genel toplumda 7 yaşındaki çocukların %1,5-7,5'inde enürezis nokturna görüldüğü bildirilmektedir (250, 251) .DEHB'li hastalarda enürezis sıklığı artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda DEHB'li olgularda enürezis nokturna sıklığı %16.9-26.8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (16, 233, 252, 253). *Bu çalışmada saptanan bulgu daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur.*

Çalışmada olguların %6'sının ÖÖG ek tanısı aldığı bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda ÖÖG'nin %5-70 arasında değişen oranlarda DEHB'ye eşlik ettiği bildirilmektedir (16- 18). Çalışmada okul öncesi dönem ya da okul döneminde DEHB'li olgularda elde edilen bulgu daha önceki çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Genel toplumda çocukların %5-15'inde anksiyete bozuklukları görülürken, DEHB'de anksiyete bozukluğu oranı %25-33 olarak bildirilmektedir (13). *Bu tez çalışmasında 6-10 yaş döneminde DEHB'li hastaların %2'si yaygın anksiyete*

bozukluğu tanısı almıştır. Bu oran bu konuda yapılan diğer çalışmalardan oldukça düşüktür (230, 233, 254, 255). Şenol (1997) tarafından yapılan yayınlanmamış tez çalışmasında ise DEHB'li hastalarda anksiyete bozuklukları oranı %0,8 olarak bulunmuştur (16). Üneri ve arkadaşları (2009) tarafından DEHB'li çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada, anksiyete ve/veya depresyon eş tanısı çocuklarda %8.3 olarak saptanmışken bu oranın ergenlerde %41.7 olduğu bildirilmiştir (256). Anksiyete bozukluklarının kızlarda ve hiperaktivite olmaksızın dikkat eksikliği olan çocuklarda daha fazla olduğunu ve anksiyete belirtilerinin daha geç yaşlarda ortaya çıktığını bildiren çeşitli çalışma sonuçları doğrultusunda (257- 260), çalışmalarda saptanan farklı bulguların örneklem grubundaki cinsiyet, yaş aralığı ve DEHB alttipi tanı durumu gibi farklı değişkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada 6-10 yaş aralığında olan, okul öncesi dönem ve ilkokul dönemindeki DEHB'li çocukların %2'si davranım bozukluğu tanısı almıştır. Yazında DEHB ile birlikte davranım bozukluğu oranı %30-50 olarak bildirilmektedir (11). *Bu çalışmada davranım bozukluğu oranının belirgin olarak daha düşük olmasının DEHB'li örneklemin tanı aşamasında yaş grubunun küçük olmasına ve öyküsünde antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol ve madde kötüye kullanımına sahip aile üyesinin bulunmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.* Antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol ve madde kötüye kullanımına yönelik ailesel yüklülük, genetik yatkınlık oluşturarak ve çocuğun içinde bulunduğu aile işleyişini olumsuz yönde etkileyerek davranım bozukluğu gelişme riskini arttır (261). Yine ebeveynler tarafından çocuğun izlenmesi ve kontrolünün sağlanması

davranım bozukluğu için koruyucu bir faktördür (262). *Çalışmada çocukların okul öncesi ve ilkokul döneminde olmak üzere erken bir aşamada klinik başvurusunun gerçekleştirilmiş olması, ailenin çocuğuna yönelik izlemi açısından olumlu bir fikir sağlayabileceği gibi, erken müdahalelerle çevresel risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınmasını da kolaylaştırmış olabilir.*

Tik bozuklukları genel toplumun %1-2'sini etkilemekle birlikte DEHB'li hastalarda daha sıktır. DEHB ile tik bozukluğu birlikteliğinin %3-34 oranında olduğu bildirilmektedir (15). Yang ve arkadaşları (2007) tarafından DEHB'li hastalarda yapılan bir çalışmada tik bozukluklarının 6-8 yaş grubunda %13.4, 9-11 yaş grubunda % 12.5, 12-14 yaş grubunda % 20.8 oranında DEHB'ye eşlik ettiği bulunmuştur (19). *Bu tez çalışmasında DEHB'li olguların %2'sinde kronik motor tik bozukluğu saptanmıştır.* Çalışmada yer alan örneklem grubunda tik bozukluğu birlikteliği genel toplumdaki oranlara daha yakın olarak bulunmuştur.

Çalışmada olguların %2'sinde fonolojik bozukluk saptanmıştır. Yazında iletişim bozukluklarının % 15-75 oranında DEHB'ye eşlik ettiği bildirilmektedir (15). Okul dönemindeki çocuklarda fonolojik bozukluğun genel toplumdaki sıklığı ise %2 olarak belirtilmektedir (10). Çalışmada saptanan fonolojik bozukluk sıklığının genel toplumda bildirilen oranlarda olması çalışma örneklemine özgü bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Yazında DEHB ile birlikte major depresyon oranı %3-75 olarak bildirilmektedir (13). *Çalışmada DEHB'li çocukların hiçbirinde depresyon tanısı saptanmamıştır.* Öncü ve arkadaşları (2002, 2004) tarafından yapılan iki ayrı çalışmada DEHB olgularında ergenlik döneminde içe yönelim sorunlarının ortaya

çıkma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (160, 161). Benzer bir çalışmada Erman ve arkadaşları (1999) tarafından DEHB'li olgularda duygudurum bozukluğu sıklığının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (255). Toros ve Tataroğlu (2002) DEHB'li çocuk ve ergenlerin depresyon düzeyleri ile yaş ve anksiyete düzeyleri arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (263). Mevcut tez çalışmasında DEHB'li çocuklarda depresif bozukluk tanısının saptanmamış olmasının, tanı aşamasında olguların yaşının küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada okul öncesi dönem ya da ilkokul döneminde olguların hiçbirinde bipolar bozukluk tanısı saptanmamıştır. Yazında DEHB'ye bipolar bozukluğun %0-27 arasında değişen oranlarda eşlik edebileceği belirtilmektedir (15). Bipolar bozukluğun genel toplumda 10 yaşın altında görülmesinin çok ender rastlanan bir durum olduğu, yine bipolar bozuklukla ilgili aile öyküsünün erken başlangıçlı bipolar bozukluk için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (227, 264). *Bu çalışmada da ilk değerlendirmede yaş grubunun küçük olması ve bipolar bozukluğa sahip aile üyesinin olmaması tanı aşamasında bipolar bozukluk saptanmamasını açıklayabilir.* Çalışma sonucu DEHB'de bipolar bozukluk eş tanısının saptanmadığı daha önceki çeşitli çalışma sonuçlarıyla uyumludur (16, 230).

DEHB tedavisinde uygun ilaç kullanımının tedavinin temelini oluşturduğu bildirilmektedir (6). Baysal ve Gökler (1996) DEHB'de %80.4 oranında ilaç tedavisinin tercih edildiğini ve %60 oranla imipraminin en fazla kullanılan ilaç seçeneği olduğunu bildirmişlerdir (265). Ancak son yıllarda DEHB tedavisine

yönelik ilaç seçiminde belirgin değişiklikler gerçekleşmiştir. Genel olarak DEHB'nin ilaçla tedavisinde ilk seçenek ilaçların uyarıcılar olduğu kabul edilmektedir. Şenol tarafından yapılan bir çalışmada (1998) DEHB'li olguların %94'üne ilaç tedavisi başlandığı ve metilfenidat kullanımının %49.6 oranla ile ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir (266). Kılıç ve arkadaşları (2007) tarafından, DEHB'li çocuklarda ilaç kullanım oranı %97.5 olarak bildirilmiştir (267). *Mevcut tez çalışmasında okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB'li olguların %82'sine ilaç tedavisi başlanmıştır. Kullanılan ilaçlar arasında ilk sırayı kısa etkili metilfenidat almıştır. Bunu imipramin, reboksetin ve tiyoridazin izlemiştir.* İmipramini içeren trisiklik antidepresanlar DEHB'de ikinci basamak tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Yine DEHB'de selektif norepinefrin gerialım inhibitörü olan reboksetininin olumlu etkilerinden söz edilmektedir. Tiyoridazin gibi antipsikotiklerin tek başına kullanımının ise sınırlı etkinliğinin olduğu bildirilmektedir (13, 180). *Bu çalışmada DEHB grubunda yer alan birer olguda reboksetin ya da tiyoridazin kullanılmıştır. Olguların sayısının tedaviden yararlılık durumlarını genelleyemeyecek kadar sınırlı olmasına karşın reboksetin kullanan olgunun tedaviden yararlanırken, tiyoridazin kullanan olguda yararlılığın olmamasının daha önceki bulguları destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür. Çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde olguların büyük bir kısmına ilaç tedavisi başlanması ve ilaç kullanan hastalar içinde en büyük grubu metilfenidat kullananların oluşturması yazınla uyumludur.*

Olguların %18'ine ise ilaç tedavi başlanmamış, davranışsal sorun ve çatışma alanlarına yönelik davranışçı yaklaşımlar tercih edilmiştir. DEHB'de

psikososyal müdahaleler tedavinin temel bileşenlerindendir (12). Ancak izlemde bu olguların hiçbiri takibe devam etmemiştir. Çeşitli çalışmalarda ailelerin düzenli takibi sürdürmek yerine daha çok kriz durumlarında başvuru yapma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (267). *Bu çalışmada ilk planda medikal tedavi başlanmayan olguların olasılıkla akademik performansının ya da işlevselliğinin daha iyi olduğu ve bu nedenle takibe devam etmemenin düzenli devamı sağlayacak sorun alanlarının daha az olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşülmüştür.*

Stimülanların aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkatsizlik gibi DEHB'nin temel belirtileri düzeltme yanında; sosyal işlevler, akademik başarı ve benlik saygısı üzerinde de olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (13, 269). DEHB olan çocukların %75-80'inin stimülanlara olumlu yanıt verdiği bildirilmektedir. *Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde metilfenidat kullanan olguların %81.2'si tedaviden yararlanmıştır.* Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperaktivite belirtileri olmayan DEHB'li çocukların düşük doz metilfenidata daha iyi yanıt verirken, hiperaktivite belirtilerinin varlığı durumunda daha yüksek metilfenidat dozlarının gerekli olduğu bildirilmiştir (270, 271*). Bu çalışmada da bileşik tip DEHB'de metilfenidata yanıt oranı %76 iken, dikkat eksikliği alttipinde olguların tümü tedaviden yararlanmıştır. İmipramin başlanan olgulardan ise DEHB dikkat eksikliği bileşenine sahip olanların (bileşik tip+dikkat eksikliği alttipi) çoğunun imipraminden yararlanmaması, imipraminin davranışsal belirtilerde bilişsel belirtilere göre daha etkili olduğu şeklindeki daha önceki bulguları destekler niteliktedir (272).*

Kısa dönemde metilfenidat kullanımına bağlı en sık yan etkiler iştah azalması, kilo kaybı, uykuda gecikme, bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı, sersemlik, nabız ve kan basıncında hafif artışlar ve huzursuzluk olarak bildirilmektedir (11). *Çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde metilfenidat kullanan olgularda ortaya çıkan yan etkiler baş ağrısı, bulantı, sersemlik, çarpıntı, huzursuzluk olarak belirlenmiştir.* İmipramin kullanan hastalarda da en sık görülen yan etkiler arasında yorgunluk ve sedasyon yanında kabızlık, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı gibi antikolinerjik yan etkiler ve kardiyak aritmi ve kalp bloğu gibi daha ciddi yan etkiler sayılmaktadır (11). *Çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde imipramin kullanan olguların %28.6'sında sedasyon gelişmiştir. Çalışmada yer alan ve imipramin ya da metilfenidat kullanan DEHB'li olgularda ortaya çıkan bu yan etkiler genellikle beklenen ve sıklıkla zaman içinde azaldığı bildirilen yan etkilerdir (11). Olguların hiçbirinde beklenmeyen bir yan etki bildirilmemiştir.*

Araştırmalar zaman içinde daha fazla çocuğun ilaç kullanmayı bıraktığını göstermektedir. Kılıç ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'li çocuk ve ergenlerde (ort. yaş: 11.8) tedaviye uyum oranı 1. yılın sonunda %80.3 olarak bulunmuştur (267). 3 yıllık farklı bir izlem çalışmasında ilaç uyum oranının 1. yılda %81 olduğu; bu oranın 2. yılda %67'ye, 3. yılda ise %52'ye düştüğü bulunmuştur (273). 8 yıllık bir izlem çalışmasında ise 14 aylık tedavi periyodunun ardından, izlem sürecinde olguların %62'sinin tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir (274). *Mevcut çalışmada da 2 yıllık zaman periyodu içinde*

olguların %58.5'inin ilaç kullanmayı bıraktığı bulunmuştur. Bu bulgu bu konuda yapılan önceki çalışmalarla uyumludur.

Çalışmada metilfenidat kullanımını bırakan olguların çoğunluğunun düzenli takibi sağlayamadığı, ilaca bağlı nedenlerle tedaviyi sonlandırma oranının ise düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu metilfenidatın kısa dönem yan etkilerinin genellikle hafif ve tolere edilebilir olduğu şeklindeki yazın bilgisiyle uyumludur (11). Çeşitli çalışmalarda metilfenidattan yararlanılmasına ve ilacın avantajlarına rağmen süreç içinde ilaç uyumunun bozulduğu; ilaç hakkında kuşkulu ebeveynlerin çocuklarında ilaç uyumunun daha düşük olduğu bildirilmektedir (267, 274). Metilfenidat kullanan olgularda tedavi uyumunda hastaya ya da ebeveyne özgü bireysel faktörler öne çıkmaktadır. *İmipramin kullanan grupta ise yararlanılmadığı için tedaviyi sonlandırma oranının daha yüksek olmasının, örneklem grubunda imipraminin yararlılık oranının düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.* İlaç uyumunu arttırmada ilaca bağlı etkinlik ve yan etkilerin yakından takip edilmesinin yanı sıra, tedavi motivasyonunu artırmak amacıyla yapılacak psikososyal müdahalelerin önem taşıdığı bildirilmektedir (274).

5.3.Ergenlik ve Erişkinlik Döneminde Klinik Bulgular

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların % 20-85'inde bozukluğun ergenlik döneminde (8, 275), % 4-66'sında ise yetişkinlik döneminde sürdüğünü gösteren izlem çalışmaları bulunmaktadır (148, 276-278). Hill ve Schoener (1996) 7-10 yaş aralığındaki DEHB'li çocuklarda 13 yaşında

bozukluğun devam etme riskinin %40 iken; bu riskin 18 yaşında %15-30 oranına indiğini ileri sürmüşlerdir (279). Ancak ardından yapılan çalışmaların birçoğunda hastaların daha büyük bir oranının ergenlik döneminde DEHB tanısı almaya devam ettiği gösterilmiştir (8, 280, 281). August ve arkadaşları (1998) 5 yıllık izlem çalışmalarında bozukluğun %69 oranında devam ettiğini bildirmişlerdir (280). Genç erişkinlerde birinci basamak bir kurumunda yapılan farklı bir izlem çalışmasında ise olguların sadece %5.5'inde erişkin dönemde DEHB tanısı saptanmıştır (282). Steinhausen ve arkadaşları (2003) 2,6 yıllık izlem periyodunun ardından bozukluğun %46 oranında devam ettiğini bildirmişlerdir (283). Çalışmalarda remisyon oranlarının geniş bir aralıkta farklılıklar göstermesinin, bozukluğun doğal gidişindeki farklılıklardan çok, tanı koymadaki ve izlem sürelerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (284). Benzer şekilde, hastaların kendi öz bildirimine dayalı konulan tanıların izlemde DEHB oranının daha düşük olarak saptanmasına yol açabileceği ileri sürülmektedir. Hart ve arkadaşları (1995) DEHB belirtilerinin 1. yılda %84, 4. yılda %77 oranında devam ettiğini bulmuşlardır (285). Biederman ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan 4 yıllık bir izlem çalışmasında ise DEHB tanısı konulan çocukların yaklaşık %85'inde DEHB belirtilerinin ergenlik döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (8). Barkley ve arkadaşları (1990) tarafından yapılan 8 yıllık bir izlem çalışmasında DEHB'li erkeklerin ergenlik döneminde %72'sinin DEHB ölçütlerini karşılamaya devam ettiği bulunmuştur (281). *Mevcut çalışmada okul öncesi ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulan hastalardan %88'i ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ederken;*

hastaların %12'sinde ise remisyon saptanmıştır. Bu bulgu DEHB'li çocukların büyük bir oranının ergenlik ve erken erişkinlik döneminde DEHB belirtilerinin devam ettiğini gösteren daha önceki çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

DEHB'li ergenlerde en yaygın alttipin dikkat eksikliği alttipi iken; en az sıklıktaki alttipin ise hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olduğu bildirilmektedir. Özellikle dikkat eksikliği alttipinde DEHB tanısının yüksek oranda kalıcı olduğunu gösteren çalışma sonuçlarının, dikkat eksikliği belirtilerinin bozukluğun devamıyla ilişkisini yansıttığı belirtilmiştir (150, 234). Hart ve arkadaşları (1995) ergenlikte hiperaktivite/ impulsivite belirtilerinin azalma gösterdiğini, buna karşın dikkat eksikliği belirtilerinin azalmaksızın devam ettiğini bildirmişlerdir (285). Benzer şekilde Hurtig ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada da hiperaktif/impulsif çocuklarda diğer alttiplerle karşılaştırıldığında belirtilerin ergenlik döneminde daha büyük oranda kaybolma eğilimi gösterdiği, bileşik tip DEHB tanısı konulan çocukların ergenlikte sıklıkla dikkat eksikliği alttipi tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir (150). *Mevcut çalışmada ise ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan olguların %65.9'u dikkat eksikliği alttipi DEHB, %34.1'i bileşik tip DEHB tanısı almıştır. Çocukluk döneminde DEHB bileşik tip tanısı alan hastaların %57.9'u ergenlik ve erişkinlik döneminde dikkat eksikliği alttipi tanı ölçütlerini karşılarken, %39.5'inde bileşik tip DEHB tanısı devam etmiştir. Çocukluk döneminde dikkat eksikliği alttipi tanısı alan hastaların ise %77.8'i DEHB dikkat eksikliği alttipi tanı ölçütlerini karşılamaya devam etmiştir. Çocukluk döneminde hiperaktivite-impulsivite alttipi tanısı alan 3 hastanın tümünde remisyon*

saptanmıştır. Çalışma sonucu DEHB'li olgularda en yaygın alttipin dikkat eksikliği alttipi olduğunu; çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısı alanların ergenlik ve erişkinlik döneminde daha sıklıkla dikkat eksikliği olarak devam ettiğini ve hiperaktivite belirtilerinin yaşla birlikte kaybolma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu bulgu daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur (11, 150).

Çocukluk döneminde belirgin dikkat eksikliği belirtileri, ek tanı varlığı ve DEHB'nin ailesel olması bozukluğun ergenlik ve erişkinlikte devamını öngören faktörler arasında yer almaktadır. Klinik sonlanımla ilişkilendirilen ek tanılar özellikle erken-başlangıçlı depresyon, anksiyete bozukluğu, KGB ve DB'dir (8). *Bu tez çalışmasında çocukluk döneminde ek tanı varlığı ile ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu ve klinik sonlanım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.* Bu farklı sonucun örneklem grubunda çocukluk döneminde KGB ek tanı oranının önceki çalışmalardan (230, 248) daha düşükken, anksiyete bozukluğu ve davranım bozukluğu ek tanı oranlarının genel toplumdaki oranlara (13, 261) daha yakın olmasına ve olguların hiçbirinde depresyon saptanmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada ergenlik ve erişkinlik döneminde bozukluğun sonlanımı ile ailede DEHB öyküsü arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamış olması, örneklem grubundaki olgularda DEHB'ye sahip aile üyesi sayısının bozukluğun sonlanımını yordamayı sağlayacak kadar geniş sayıda olmamasına bağlanmıştır.

Biederman ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan çalışmada tedavi yoğunluğunun bozukluğun devamı ya da remisyonu üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (8). Farklı çalışmalarda DEHB'li olguların kontrollerle

karşılaştırıldığında tedavi alsalar da almasalar da daha kötü sonlanıma sahip oldukları bulunmuştur (164, 281). Bu durumun birçok olgunun sadece 2-3 yıl ilaç kullanmasına ve ilaç uyumunun bozuk olmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir (286). Bu bulgulardan farklı olarak Kessler ve arkadaşları (2005) çocukluk döneminde alınan tedavi ile erişkin dönemde belirtilerin devamı ve olumsuz işlevsellik arasında anlamlı ilişki bulmuşlar ve tedavi uygulamasının belirtilerin şiddetiyle ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmadan yola çıkarak olumsuz sonuçlanmanın daha şiddetli belirtileri olan çocukların olasılıkla daha fazla tanı ve tedavi almasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (151). Powers ve arkadaşları (2008) diğer çalışmalardan farklı olarak DEHB belirti şiddeti kontrol altına alındığında çocukluk döneminde stimülan tedavinin ergenlik döneminde akademik başarıyı arttığını göstermişledir (152). 4 yıllık bir izlem çalışmasında ise Hart ve arkadaşları (1995) hiperaktivite-impulsivite belirtilerinde yaşla birlikte görülen azalmanın kullanılan tedavinin tipi ya da miktarından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (285). *Mevcut çalışmada da ergenlik ve erişkinlik döneminde bozukluğun sonlanımının tedavi durumundan bağımsız olması daha önceki çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.*

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB'li olguların yaklaşık %40-75'inin eşlik eden ek tanıya sahip olduğu bildirilmektedir (146, 158, 159). Aysev ve Öner (2002) çocukluk döneminde DEHB tanısı almış 13 olgunun ergenlik dönemindeki psikiyatrik durumunu değerlendirmiş ve DEHB tanısıyla izlenen bu ergenlerin 10'unda ek tanı (major depresyon, distimi, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk) saptanmışlardır (162). Farklı bir çalışmada DEHB'de

herhangi bir eksen bir bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı % 46.4 olarak bildirilmiştir (168). *Bu tez çalışmasında DEHB grubundaki ergen ve genç erişkinlerde değerlendirme sırasında psikiyatrik ek tanı oranı %26 olarak bulunmuştur. Bu oran yazında bildirilen psikiyatrik ek tanı oranlarından daha düşüktür.* Hiperaktif çocuklarda yapılan uzunlamasına izlem çalışmalarında, klinik başvurusu olan olgulardan daha düşük ek tanı oranları bildirilmektedir (287). *Mevcut çalışmada da olguların %78'inin çocukluk döneminden sonra klinik başvurusu devam etmemiştir. Örneklemin çoğunun klinik takibe devam etmeyen olgulardan oluşmasının ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı oranlarının daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.*

Çalışmada çocukluk döneminde ÖÖG tanısı alan hastaların tümü ergenlik ve erişkinlik periyodunda ÖÖG tanı ölçütlerini karşılamaya devam etmiştir. Bu bulgu öğrenme bozukluğu ya da izlerinin yaşam boyu süreceği şeklindeki yazın bilgisiyle uyumludur (288).

Çocukluk döneminde KGB tanı oranı %16 iken, bu oran ergenlerde %4'e gerilemiştir. Yazında KGB'nin devamlılığının belirtilerin şiddetine göre arttığı ve ailede antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol-madde kullanım bozukluğu bulunmasının KGB olan olgularda erişkin dönemde DB gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir (261). Buna karşın, DB gelişiminden önce hastalarda sıklıkla KGB tanısı bulunurken, tek başına KGB varlığının ise ergenlik döneminde DB gelişimiyle ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (8). *Mevcut çalışmada KGB belirtilerinde remisyon oranının yüksek olması ve olguların hiçbirinde DB gelişmemiş olması; çalışma örnekleminde yer alan olguların çocukluk döneminde*

ılımlı KGB olarak değerlendirilen (271) görece daha az şiddette belirtilere sahip olduğunun bir göstergesi olabileceği gibi, ailede risk faktörü olduğu bildirilen psikopatolojilerin bulunmamasıyla da ilişkili olabilir. Çocukluk döneminde davranım bozukluğu ek tanısı konulan olgu ise ergenlik dönemde davranım bozukluğu ve alkol/esrar bağımlılığı tanısı almıştır. Bu bulgu erken başlangıçlı (10 yaşından önce) davranım bozukluğunun kötü sonlanımla ilişkili olduğu ve erişkin dönemde antisosyal kişilik bozukluğu ve alkol-madde kullanım riskini arttırdığı (289- 291) şeklindeki yazın bilgisiyle örtüşse de, örneklem grubunda çocukluk döneminde davranım bozukluğu tanısı alan 1 hasta bulunması nedeniyle çalışma kapsamında davranım bozukluğunun erişkin sonlanımına dair genel bir yorum yapmak mümkün değildir. Erişkin DEHB'nin madde kullanma riskini 2 kat arttırdığı bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda %50'ye varan oranlarda madde kullanım bozukluğu ek tanısı bulunmuştur. Davranım bozukluğu veya antisosyal kişilik bozukluğunun varlığı ya da genetik yatkınlık, alkol/madde kullanım bozukluğu ile ilişkilendirilen temel risk faktörleridir (142, 292). *Mevcut çalışmada alkol/madde kullanım bozukluğuna sahip bir hastanın bulunması; davranım bozukluğu ek tanı sıklığının düşük olması ve olguların hiçbirinde antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol/ madde kullanım bozukluğuna yönelik aile öyküsünün bulunmamasıyla ilişkilendirilmiştir.*

DEHB grubundaki ergen ve genç erişkinlerin %12'sinin izlem süreci içinde major depresyon epizodu geçirdiği bulunmuştur. Değerlendirme esnasında tüm olguların %4'ünde major depresyon saptanmıştır. DEHB'li ergenlerde major depresyon sıklığının %9-32 olduğu (158, 159); DEHB'li erişkinlerin ise % 35-

50'sinin yaşamlarının herhangi bir döneminde bir veya daha çok depresif epizod geçirdiği (166-169) bildirilmektedir. *Bu tez çalışmasında saptanan yaşam boyu major depresyon oranlarının yazında ergenlerde bildirilen major depresyon eş tanı oranlarıyla uyumluyken, erişkinlerde bildirilen oranlarından daha düşük olmasının, çalışmada yaş ortalaması 17,5 olan ergen ve genç erişkinlerden oluşan örneklem grubunun yer almasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Mevcut major depresyon oranının daha düşük olması DEHB'li çocuklarda genç erişkinlik döneminde duygudurum bozukluğu yaygınlığında artışın saptanmadığı çeşitli izlem çalışmalarıyla uyumludur (293, 294).* DEHB'ye KGB ve DB'nun eşlik ettiği durumlarda major depresyon sıklığının arttığı ve DEHB ile major depresyon arasındaki ilişkiye bu iki bozukluğun KGB/DB ile ilişkisinin aracılık ettiği bildirilmiştir (295). *Bu çalışmada çocukluk döneminde DB sıklığının, erişkin dönemde ise DB ve KGB sıklığının düşük olması, major depresyon gelişme riskini düşürmüş olabilir.*

Yazında DEHB'li ergen ve erişkinlerdeki oranlar birlikte değerlendirildiğinde anksiyete bozukluğu sıklığı %10-60 olarak bildirilmektedir (158, 159, 166-168). Jacob ve arkadaşları (2007) tarafından klinik örneklem grubunda yapılan bir çalışmada DEHB'li erişkinlerde yaşam boyu anksiyete bozukluğu sıklığı %27.2 olarak bulunmuş, %21.5'inde ise devam eden anksiyete bozukluğu saptanmıştır (296). *Mevcut çalışmada ergenlik ve erişkinlik döneminde olguların %10'unda anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Bu bulgu yazın bilgisiyle kısmen uyumlu olsa, çalışmada yer alan örneklem grubunda çocukluk döneminde de içe atım bozuklukları sıklığının düşük olmasının ergenlik ve erişkinlik dönemde*

içe atım bozuklukları sıklığını da azaltmış olabileceği düşünülmüştür. Yazında DEHB'li erişkinlerde anksiyete bozukluğu sıklığında artış bildirilmeyen çeşitli izlem çalışmaları da yer almaktadır (278,287).

Çalışmada çocukluk döneminde primer enürezis nokturna tanısı alan olguların tümünde ergenlik ve genç erişkinlik döneminde sorunun ortadan kalktığı, sadece 1 olguda sekonder enürezis nokturna geliştiği tespit edilmiştir. Bu bulgu yaş arttıkça enürezis nokturna sıklığının azaldığının gösterildiği çalışma sonuçlarıyla uyumludur (293).

Çalışma kapsamında değerlendirilen ergen ve erişkinlerin hiçbirinde bipolar bozukluk saptanmamıştır. Bu bulgu DEHB'de bipolar bozukluk eş tanı sıklığında artış saptanmayan çeşitli izlem çalışmalarıyla örtüşmektedir (287). Bu sonuç DEHB'li olgularda bipolar bozukluk eş tanı sıklığını arttırdığı bildirilen (298) major depresyon oranının çocukluk döneminde daha düşük olması ile de ilişkili olabilir.

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı durumu ve ek tanı varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ergenlik ve erişkinlik periyodunda remisyon saptanan hastaların hiçbirinde ek tanının bulunmadığı, DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların ise %29.5'inde bir ya da iki ek tanı varlığı bulunmuştur. Remisyon gelişen olguların hiçbirinde psikiyatrik eş tanı saptanmamış olması devam eden DEHB belirtilerinin ergenlik ve erişkinlik döneminde daha fazla bozulmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (299, 300). Bileşik tip DEHB tanısı olan olguların %40'ında en az bir ek tanı saptanmışken, dikkat eksikliği altipinde bu oran %27.6 olarak

bulunmuş, ancak bileşik alttip ve dikkat eksikliği alttipleri arasındaki bu fark istatistiksel açısından anlamlı çıkmamıştır. DEHB'li erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmada dışavurum bozuklukları dışında ek tanı sıklığının alttipler arasında farklılık göstermediği, buna karşın dışavurum bozukluklarının bileşik alttipte daha fazla olduğu bildirilmiştir (301, 302). *Mevcut çalışmada ergenlik ve erişkinlik döneminde KGB veya DB ve alkol/madde kullanımı bozukluğu tanısı alan olgular bileşik tip DEHB tanısına sahiptir, ancak çalışmada bu ek tanılara sahip hasta sayısının kısıtlı olması bu bulgunun genelleştirilmesini güçleştirmektedir. Bu durumun örneklem grubunda ek tanı sıklığının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.*

DEHB'li ergen ve erişkinlerde ek tanıların cinsiyetle ilişkisini inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Millstein ve arkadaşları (1997) DEHB'li erkeklerde KGB ve madde kullanım bozukluğu eş tanısının daha sık olduğunu bildirmişlerdir (299). Farklı bir çalışmada ise Grevet ve arkadaşları (2006) tarafından DEHB'li erkeklerde antisosyal kişilik bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu daha fazla iken, kadınlarda anksiyete bozukluğunun daha fazla olduğu bildirilmiştir (302). Benzer şekilde, Sobanski ve arkadaşları (2007) erkeklerde madde kullanımı bozukluğu eş tanı sıklığının, kadınlarda ise depresif bozukluk sıklığının daha fazla olduğunu bulmuşlardır (300). Biederman ve arkadaşları (2004) DEHB'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psikiyatrik hastalık sıklığındaki artışın kadın ve erkeklerde benzer oranlarda olduğunu bildirmişlerdir (303). *Mevcut çalışmada ergenlik ve erişkinlik döneminde KGB veya DB ve alkol/madde kullanımı bozukluğu tanısı alan*

olguların tümünün erkek olmasına ve yaşam boyu major depresyon sıklığının kadınlarda daha fazla olmasına karşın, örneklem grubunda bu eş tanı oranlarının düşük olması nedeniyle cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışma sonucu ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı varlığı açısından kız ve erkek olgular arasında anlamlı farklılığın bulunmadığı daha önceki çalışma sonuçlarını (303) destekler niteliktedir.

Çalışmada çocukluk dönemindeki tedavi durumunun ya da ilacın düzenli ya da düzensiz kullanımının ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı sıklığını etkilemediği gösterilmiştir. Ek tanıların tümünün DEHB belirtileri devam eden olgularda saptanmış olması göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgunun çalışmada çocukluk dönemindeki tedavinin DEHB'nin devamı ya da remisyonu üzerinde anlamlı etkisinin olmamasına ikincil bir sonuç olabileceği düşünülmüştür.

Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının konulmasında bireyin klinik doğrulama olmaksızın kendi bildiriminin tanı için yeterli olmadığı bildirilmektedir (14) Özellikle ergenlerde DEHB tanısı için kişinin kendine yönelik bildiriminin yeterli bir ölçüm yöntemi olmadığı, çünkü ergenlerin kendi dikkat ve öz-kontrollerine yönelik iyi bir izlem yapamayacakları bildirilmektedir. (304) DEHB'li ergen ve erişkinlerin günlük yaşamla başa çıkmak amacıyla belirtilerini gizlemeye adapte olabilecekleri ya da kendi davranışlarına uygun çevresel ortamları tercih edebilecekleri ileri sürülmüştür. Ergen ve genç erişkinlerde öz bildirime dayalı tanı koymanın remisyon oranını arttırırken, tanı oranını düşüreceği bildirilmektedir (305). Barkley ve arkadaşları (2002) yaptıkları

bir izlem çalışmasında genç erişkinlerde (19-25 yaş) öz-bildirime dayalı tanı oranının ebeveyn bildirimiyle karşılaştırıldığında gerçek oranlardan daha düşük olduğunu bulmuşlardır (148). Bu nedenle aileden alınan bilgi ve klinik değerlendirme önem kazanmaktadır. Bireyin öz bildirimine dayanan Wender-Utah ölçeğinin erişkin olgularda DEHB tanısının konulmasında ya da tanı geçerliliğinin araştırılmasında kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (306-308). Murphy ve Barkley (1996) tarafından yapılan bir çalışmada 17-84 yaşları arasındaki 720 erişkinin çocukluktaki ve mevcut belirtileri için DSM-IV'e dayalı DEHB belirtilerini ölçen ölçekler doldurmaları istenmiştir. En az %20'sinin çocukluktaki belirtiler için 18 maddeden 10'unu "sık ya da çok sık" olarak değerlendirdikleri, bozukluğun bazal sıklığı göz önünde bulundurulduğunda çocukluk belirtileri için bildirilen bu düzeyin yüksek olduğu bildirilmiştir (309). Farklı bir çalışmada çocukluk döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılayan ve karşılamayan erişkinler çocukluktaki DEHB belirtilerine yönelik olarak geriye dönük sorgulanmışlardır. Çocukluk döneminde DEHB tanısı olmayan kontrol grubunun %11'inde geriye dönük olarak olası ya da kesin DEHB tanısı bildirilmiştir. Genel toplumdaki değerlerle karşılaştırıldığında öz-bildirime dayalı çocukluk belirtilerinin küçümsenemeyecek kadar yüksek olarak bildirildiği belirtilmiştir (310). Erişkinlerde çocukluk dönemlerindeki DEHB belirtilerine yönelik alınan bilgiyle ilgili en büyük sorun DEHB benzeri belirtilerin genel toplumda da yüksek oranda görülmesinden kaynaklanmaktadır (311). Roy-Byrne ve arkadaşları (1997) DEHB ile ilgili değerlendirme için başvuran ama DEHB ölçütlerini karşılamayan olgularda WUDÖ ile %40-60 oranında yanlış pozitif

sonuç bulmuşlardır (312). Suhr ve arkadaşları (2009) tarafından WUDÖ kullanılarak yapılan bir başka çalışmada çocukluk belirtilerini sorgulamaya yönelik erişkinlerden alınan öz-bildirimlerin DEHB'ye sensitif ya da spesifik olmadığı ve yanlış tanılara yol açabileceği gösterilmiştir (311). *Mevcut çalışma kapsamında DEHB grubundaki ergen ve erişkinlerde çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye dönük sorgulamak amacıyla kullanılan WUDÖ, yaş grupları arasındaki devamlılığı sağlamak için hastaların tümüne uygulanmıştır. Ölçekten alınan puanların 16-18 yaş grubu ve 18-25 yaş grubundaki hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiş olması nedeniyle, ölçeğin 16-18 yaş grubunda da çocukluktaki DEHB belirtileri yönünden fikir verebileceği düşünülmüştür. Tüm yaş gruplarının dahil edildiği analizde DEHB grubunun WUDÖ toplam puanının kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak DEHB'li hastanın %56'sının WUDÖ kesme noktası olan 36 puandan daha düşük puan aldığı saptanmıştır. Özellikle ergenlik ve erişkinlik döneminde remisyon saptanan olguların ölçekten aldıkları toplam puanlar DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olgulardan anlamlı derecede daha düşüktür. Bu olguların %83.3'ü WUDÖ kesme noktası olan 36 puandan daha düşük puan almıştır. Özellikle ergenlik ve erişkinlik döneminde remisyonda olan bireylerden, çocukluklarındaki belirti ve bulgularına yönelik alınan bilgi çocukluktaki DEHB tanı durumunu yordamayı güçleştirmektedir. Bu boylamsal çalışmanın sonuçları, WUDÖ ile sağlıklı kontrollerde DEHB yönünde yanlış tanı oranının arttığını gösteren çalışmalardan farklı olarak, çocukluk döneminde DEHB tanısı almış*

olguların erişkinlik dönemde geriye dönük olarak sorgulanması ile yanlış negatif tanı oranının da arttığını göstermesi yönünden önemlidir.

Benzer şekilde erişkin dönemde tanı amacıyla, çocuklar için geliştirilmiş DSM-IV gibi ölçütlerin kullanımının, DEHB'nin gerçek sıklığının belirlenmesini güçleştirdiği gibi, olgularının bir kısmının gözden kaçırılmasına yol açabileceği gösterilmiştir (284). *Bu çalışmada örneklem grubunda yer alan ergen ve erişkinlerin kendisi tarafından doldurulan DSM-IV DEHB tanı ölçütleri ile ortaya çıkan DEHB tanı durumları doğrultusunda sadece bireyin öz bildirimi göz önünde bulundurulduğunda remisyon oranının %46'ya yükseldiği bulunmaktadır. Remisyon saptanan olguların tümünün öz bildirimi klinik tanı ile uyumludur. Buna karşın, öz-bildirime dayalı DSM-IV DEHB tanı ölçütlerinin ergen ve erişkinin DEHB tanı durumunu güvenilir olarak yansıtmadığı düşünülmüştür. Bu bulgu kişinin kendi belirtilerine yönelik bildiriminin tanı için yeterli bir ölçüm aracı olmadığı şeklindeki bulguları desteklemekle birlikte, çocuklar için geliştirilmiş DSM-IV ölçütlerinin ergen ve erişkinlere uygun olmadığı şeklinde de yorumlanabilir. Bu nedenle çalışmada ek olarak DSM-IV ölçütleri temel alınarak geliştirilmiş ve DEHB temel belirtileri yanı sıra klinik gözlemlere göre oluşturulan DEHB ile ilgili özellikler ve sorunların da araştırıldığı Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği uygulanmıştır. DEHB grubunda ölçeğin DE, AH, sorun bölümü ve genel toplam puanlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olgular ölçeğin DE ve sorun bölümlerinden remisyondaki olgulardan daha yüksek puan almıştır. Yine DEHB tanısı devam*

eden olguların AH bölümünden aldığı puanlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da remisyondaki olgulardan yüksektir. DSM-IV DEHB tanı ölçütleri ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin her ikisi de bireyin kendi öz bildirimi esasına dayanmaktadır. Çalışma sonucu Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin ergenlik ve erişkinlik dönemindeki DEHB tanı durumunu pür DSM-IV DEHB tanı ölçütlerine göre daha iyi belirlediğini ve DEHB grubunu kontrol grubundan; DEHB belirtileri devam edenleri ise remisyondaki olgulardan kısmen daha iyi ayırt edebildiğini göstermektedir. Yine de ölçeğin toplam puanı açısından DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden olguların %63.6'sı ölçek aracılığıyla "düşük-orta düzeyde DEHB belirti düzeyine" sahip olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu tanı aşamasında ergen ve genç erişkinler için çoklu kaynaklardan bilgi almanın yanı sıra, klinik gözlem ve değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır (305). Ergenlerde, öğretmen sayısının artması ve her birinin öğrenciyle geçirdiği sürenin kısalması nedeniyle öğretmenlerden alınacak bilgi ve değerlendirme zorlaşmaktadır (313). Bu nedenle aile kaynaklı bilgi ve klinik değerlendirme önem kazanmaktadır. Yine erişkin dönemde DSM-IV doğrultusunda formal tanı için gerekli olan en az 6 belirti ölçütünün aranmasının tedaviden yararlanacak açıkça bozukluk gösteren bazı hastaları tanıdan dışlayabildiği, bu nedenle klinik olarak yargıya varırken DEHB ile ilgili devam eden güçlüklerin ve işlevsellikteki bozulma derecesinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır (6, 147). *Bu tez çalışmasının sonucu DSM ölçütleri doğrultusunda konulan formal tanının ergen ve erişkin olgular için uygun olmadığını göstermesi yanında, tanı aşamasında DEHB ile ilgili devam*

eden sorun alanları ve işlevsellik derecesinin değerlendirilmesi ve başta aile olmak üzere çoklu kaynaklardan bilgi alınması ve klinik yargıya varırken tüm bu basamakların göz önünde bulundurulması gerekliliğini vurgulaması açısından önemlidir.

DEHB'li olguların ergenlik ve erişkinlik döneminde daha çok sınıf tekrarı yaptıkları ve akademik performanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (166, 281, 309). Yine işlerini sürdürmekte zorluk, rutinleri devam ettirememe, zamanı organize edememe sıklıkla görülmektedir (305). Gelecek için daha az plan yapmaları ve öz-yararlılıklarının daha zayıf olmasının akademik performanslarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (314). İzlem çalışmalarında DEHB'li çocuklarda akademik zorlukların yaşamın erken döneminde başladığı ve ergenlik ve erişkinlik döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (315, 316). Barkley ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada DEHB çocuklukların erişkin dönemde (19-25 yaş) daha az eğitim yılına sahip oldukları, ders notu ortalamalarının daha düşük olduğu, bunların %32'sinin liseyi tamamlayamadığı bulunmuştur. Özellikle sınıf tekrarının öğrenme motivasyonunu ve akademik performansı azaltarak ve anksiyöz ve yıkıcı davranışları artırarak sonuçlanmayı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (317). Galera ve arkadaşları (2009) tarafından son dönemde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde DEHB'nin ergenlik ve erişkinlik döneminde sınıf tekrarı ve daha düşük diploma derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (318). *Mevcut tez çalışmasında DEHB grubunda sınıf geçme not ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucu DEHB'li olguların ergenlik ve erişkinlik döneminde*

akademik başarılarının düşük olduğunu, lisede daha çok sınıf tekrarı yaptıklarını ve meslek lisesi tercihlerinin daha çok olduğunu göstermektedir. Bu bulgu daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

DEHB'li erişkinlerin akademik zorluklara ek olarak daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip oldukları ve daha çok çalışma güçlükleri, sık iş değişikliği ve psikolojik uyumsuzluk yaşadıkları bildirilmektedir (309, 319). *Mevcut çalışmada ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB grubundaki olguların işlevsellik derecelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular DEHB tanısı alan çocukların ergenlik ve erişkinlik döneminde günlük yaşam işlevlerinin birçok alanında bozulma yaşadığı yönündeki yazın bilgisiyle uyumludur (300, 317). Yine ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam eden hastaların işlevsellik derecesinin remisyondaki hastalardan daha düşük olması, işlevsellikteki bozulma derecesinin belirtilerin kalıcı olmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmada işlevsellik derecesi yönünden bileşik tip ve dikkat eksikliği alttipleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır*. Çeşitli çalışmalarda erişkin dönemde bileşik tip DEHB'nin işlevsellikte daha belirgin bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (299, 301). Ancak bu bulguların saptandığı çalışmalarda bileşik tip DEHB tanısı olan örneklem gruplarında aynı zamanda dışavurum bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu ek tanı oranlarının yüksek sıklıkta olması (299, 301) nedeniyle işlevsellikteki bozulmanın bu ek tanıların varlığıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. *Çalışmada okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde düzenli ilaç kullanımının erişkin dönem işlevselliği üzerine anlamlı etkisi*

bulunmamıştır. Bu bulgunun DEHB grubunda çocukluk döneminde uygulanan tedavinin bozukluğun devamı ya da remisyonu üzerinde ya da ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı sıklığı üzerinde anlamlı etkisinin olmamasına ikincil olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla ilaç kullanımının işlevsellik üzerinde de direkt ya da dolaylı bir etkisi olmamıştır. DEHB'li olgularda erişkin dönem sonlanım, ek tanı sıklığı ve işlevselliğin tedaviden bağımsız olması; farklı çalışmalarda DEHB'li olguların kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi alsalar da almasalar da daha kötü sonlanıma sahip oldukları şeklindeki bulguları destekler niteliktedir (164, 281). *Ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanıya sahip hastaların ek tanısı olmayan hastalardan daha düşük işlevsellik derecesine sahip oldukları bulunmuştur. Çalışma grubunda ergenlik ve erişkinlik döneminde ek tanı saptanan hastaların tümü aynı zamanda DEHB belirtileri devam eden olgulardır.* DEHB'li erişkinlerde ek tanı varlığının günlük yaşam işlevlerinde daha belirgin bozulmayla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar (296, 320) yanında zayıf psikososyal sonlanımın ek psikiyatrik hastalıklardan çok asıl olarak DEHB belirtileri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar (300) da bulunmaktadır. *Mevcut çalışmada ek tanısı olmayan olgular DEHB belirtileri devam edenlerle sınırlandırıldığında ergenlik ve erişkinlik döneminde psikiyatrik ek tanısı olan ve olmayan olgular arasında işlevsellik derecesi yönünden saptanan farklılığın devam etmesi, bu olgulardaki düşük işlevsellik derecesinin ek tanı varlığıyla da ilişkili* olduğunu göstermektedir.

Çalışmada cinsiyetler arasında işlevsellik dereceleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgunun ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB

tanı durumu ve ek tanı dağılımının kadın ve erkek olgular arasında benzer sıklıklarda olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

5.4.DRD4 Geninin DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi

Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları ile DEHB'nin yüksek oranda kalıtımsal bir bozukluk olduğu gösterilmiştir. Genetik faktörlerin bozukluğun gelişiminde ve seyrinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır (7, 321). DEHB'de dopaminerjik nöroiletimde bozukluk olduğu gösterilmiştir. DA'nın ılımlı düzeyleri uygun prefrontal kortikal fonksiyonlar için kritiktir. Düşük DA aktivitesi impulsivite, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi DEHB'nin temel belirtileriyle ilişkilidir. Beyin monoamin düzeylerinde genlerle belirlenmiş değişikliklerin santral monoaminerjik fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığının gösterilmesinin ardından moleküler genetik çalışmalar dopaminerjik genler üzerine odaklanmıştır. DRD4 nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB ile ilişkilendirilmiş frontal-subkortikal bağlantıda yaygın olarak bulunmaktadır Bu nedenle araştırmalar DRD4 genine ve özellikle yüksek düzeyde değişkenlik göstermesi nedeniyle bu genin 3. ekzonda 48 bç'lik tekrar ünitesinden oluşan bir VNTR polimorfizmine odaklanmıştır (52, 53). En yaygın varyantlar olan 4, 7 ve 2 tekrar allellerinin dünya çapında sıklıkları sırasıyla %64.3, %20.6 ve %8.2 olarak bildirilmektedir (57). 4 alleli sıklığı için 0.16 ile 0.96 arasında, 7 allelli sıklığı için ise 0.01 ile 0.78 arasında değişen oranlarda olmak üzere, her iki allel sıklığı toplumlar arasında oldukça büyük oranlarda değişkenlik göstermektedir (57, 59). İn-vitro çalışmalarda 7 tekrar allelinin dopamine körelmiş yanıta aracılık ettiğinin gösterilmesinin ardından

DEHB ile ilişkili araştırmalar özellikle 7 tekrar alleli üzerine yoğunlaşmıştır (52). Çocuk ve erişkin hastalarda yapılan çalışmaların bazılarında DEHB ve 7 tekrar alleli arasında ilişki gösterilmiştir (61, 63-67, 69-71). Fakat diğer bazı çalışmalarda bu ilişki desteklenmemiştir (72-75, 77). DEHB ve 7 tekrar alleli arasında ilişki bildirilen çalışmaların birçoğu Amerika ve Avrupa toplumlarında yapılan çalışmalardır (61, 63- 65, 67, 70). Asya toplumunda (Çin, Kore) yapılan çalışmalarda ise 7 tekrar alleli sıklığının oldukça düşük oranlarda bulunmuş olması nedeniyle DEHB ile anlamlı ilişki bildirilmemiştir (58, 59, 83, 88). Bu çalışmaların birçoğunda örneklem grubunda 7 tekrar alleli saptanmamıştır (58, 59, 88). Bu nedenle çeşitli çalışmalarda alleller uzun ve kısa tekrarlar olarak iki gruba ayrılarak incelenmiş, ancak negatif ilişki tekrarlanmıştır (59). Leung ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında DEHB ve 2 tekrar alleli arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (58). 2 tekrar allellerinin 7 tekrar alleli gibi dopamine körelmiş yanıt ile ilişkili olabileceği, yanıt düzeyinin 7 ve 4 tekrar allelleri arasında bir düzeyde olduğu bildirilmiştir (60). Bu nedenle Leung ve arkadaşları (2005) Çin toplumunda 2 tekrar alleli sıklığında görülen artışın, Avrupalı çocuklardaki DEHB'nin 7 tekrar alleli hipotezi ile uyumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (58). Bu görüşten yola çıkarak 4 tekrar alleli dışında herhangi bir allel sıklığındaki artışın etnik gruplar arasında farklılık gösterecek ve etnik kökenler boyunca devam edecek şekilde DRD4 geninin DEHB ile ilişkisini açıklayabileceği hipotezi yapılmıştır (58, 60). Ancak çeşitli çalışmalarda 2 tekrar alleli ile DEHB arasındaki ilişkiye dair bulgular tekrarlanmamıştır (59, 84). *Mevcut tez çalışmasında DEHB grubunda en sık saptanan alleller 4, 8 ve 2 tekrar*

allelleri olmuştur. Allel sıklıkları 4 tekrar alleli için %73, 8 tekrar alleli için %16, 2 tekrar alleli için %8 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise allel sıklıkları 4 tekrar alleli için % 75, 8 tekrar alleli için % 10 ve 2 tekrar alleli için % 12 olarak bulunmuştur. Yazınla uyumlu olarak en sık saptanan allel 4 tekrar alleli (59, 84, 88) olmasına karşın, en sık ikinci allel olan 8 tekrar alleli sıklığı bu konuda yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek olarak bulunmuştur (59, 88). Asya toplumunda yapılan çeşitli çalışmalarda 8 tekrar alleli saptanmamıştır (84, 86, 88). Avrupa toplumunda ise 8 alleli sıklığının %1'den daha az olduğu bildirilmiştir (57, 322). *Bu tez çalışmasında saptanan 2 alleli sıklığı ise Asya toplumunda bildirilen oranlardan (%15-33) daha düşükken (58, 88), dünya çapında bildirilen oranlarla (57) benzerdir.*

Bu çalışmada saptanan allellerden hiçbirinin DEHB ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. 8 allel sıklığının dünya çapında bildirilen oranlardan daha yüksek olmasına karşın, DEHB ile anlamlı ilişkisinin bulunmamış olması nedeniyle; Leung ve arkadaşları (2005) tarafından ileri sürülen, farklı etnik gruplarda 4 tekrar alleli dışında herhangi bir allel sıklığındaki artışın, bu grupta DRD4 geninin DEHB ile ilişkisini açıklayabileceği şeklindeki hipotez (58) bu çalışmada desteklenmemiştir. *Mevcut çalışmada örneklem sayısındaki kısıtlılık nedeniyle alleller uzun (6-10) ve kısa (2-4) olmak üzere iki gruba ayrıldığında da uzun allel taşıyıcılığı ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmada hiçbir olguda 7 tekrar alleli saptanmamıştır.* Bu bulgu Asya toplumunda yapılan çeşitli çalışma sonuçlarıyla uyumlu (58, 59, 88) olmasına karşın, 7 tekrar allelinin DEHB

için risk faktörü olduğunun bildirildiği Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalardan farklılık göstermektedir (61, 63- 65, 67).

DRD4 7 tekrar allelinin daha şiddetli klinik belirtilerle ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışma sonuçları bulunmaktadır. DRD4 geninin yalnızca DEHB belirtileriyle ilişkili olmayabileceği; DRD4 ve DEHB arasındaki ilişkiye davranım bozukluğu ek tanısının aracılık edebileceği ileri sürülmüştür Holmes ve arkadaşları (2002) tarafından DRD4 7 tekrar allelinin DEHB'ye eşlik eden davranım sorunları (KGB belirtileri ve en az bir DB belirtisi) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (79). Bu bulguların aksine Türkiye'de Tahir ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan aile temelli bir çalışmada 7 tekrar allelinin belirti şiddeti ve DB/KGB ek tanısı varlığıyla ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu beklenmedik sonucun erkeklerin davranışsal belirti ölçeklerinden daha yüksek puan alma ve DB/KGB ek tanı olasılıklarının daha yüksek olmasına karşın, Tahir ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında 7 alleli için genetik geçişin öncelikli olarak kızlarda görülmüş olması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (66). Ardından, Kirley ve arkadaşları (2004) DRD4 7 tekrar alleli ile DEHB'ye eşlik eden KGB ve DEHB için pozitif aile öyküsü arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bu bulgular doğrultusunda, davranım sorunlarının olduğu durumların DEHB'nin daha kalıtımsal alt tipi olduğu hipotezi yapılmıştır (80). *Mevcut tez çalışmasında örneklem grubunda 7 tekrar allelinin saptanmamış olması etnik değişkenlikler yanında, örneklem grubunda DEHB'ye yönelik aile öyküsünün ve çocukluk döneminde ya da izlem sürecinde DB ek tanı oranlarının oldukça düşük sıklıkta olması nedeniyle örneklem grubuna özgü bir bulgu olabilir ya da 7 tekrar alleline*

örneklem sayısının kısıtlılığı nedeniyle ulaşılamamış olabilir. Comings ve arkadaşları (1999) tarafından DRD4 geninin rolü sadece 7 tekrar alleli ile sınırlandırıldığı zaman diğer tekrar allelleri ya da genotiplerin etkilerinin ihmal edilmiş olacağını ve DRD4 geninin fenotipik etkisinin önemli bir oranının kaybedileceği bildirilmiştir (65). Bu nedenle çalışmalar arasındaki farklılıklar, etnik değişkenler yanında metodolojik değişkenlerle de ilişkilendirilmiştir (87).

DRD4 geninin polimorfik varyantlarının DEHB gelişimi ve klinik seyri yanında tedavi yanıtını da etkileyebileceği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda 7 tekrar allelinin daha kötü metilfenidat yanıtıyla ilişkili olduğu ve bu alleli taşıyan hastaların optimal tedavi yanıtı için daha yüksek metilfenidat dozlarına gereksinin duyduğu bulunmuştur (82, 182). Ancak ardından yapılan farklı çalışmalarda 7 tekrar alleli ile tedavi yanıtı arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (183, 184). Van Der Meulen ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan bir çalışmada ise bir ya da iki adet 7 tekrar alleli taşıyan hastalarda olumlu metilfenidat yanıtına eğilim olduğu bildirilmiştir (323). Türkiye'de yapılan benzer bir çalışmada Tahir ve arkadaşları (2000) tarafından 7 tekrar alleli daha iyi metilfenidat yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (66). McGough ve arkadaşları (2006) 4 tekrar alleli için homozigot olan bireylerde ise metilfenidat yanıtının arttığını bildirmişlerdir (82). Cheon ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada 4 tekrar alleli ile metilfenidat yanıtı arasındaki bu pozitif ilişki desteklenmiştir (181). *Bu tez çalışmasında 4, 2 ya da 8 tekrar allelleri ile metilfenidat yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak 4 tekrar alleli için homozigot olanlarda metilfenidat yanıtının heterozigot olanlardan daha düşük olma*

eğiliminde olduğu bulunmuştur. Bu sonuç 4 tekrar alleli için homozigot olan bireylerde metilfenidat yanıtının arttığının bildirildiği daha önceki çalışma sonuçlarından farklılık göstermektedir (82, 181). Bu farklı sonuçlar metilfenidat yanıtındaki bireysel varyasyonlar yanında metilfenidat yanıtının değerlendirilme yöntemlerindeki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Daha önce 4 alleli ile daha iyi metilfenidat yanıtı arasında anlamlı ilişki bildirilen çalışmalardan birinde "Swanson, Conners, Milich ve Pelham Ölçeği" ve "Yan Etki Derecelendirme Ölçeği", diğerinde ise "DEHB Derecelendirme Ölçeği-IV" gibi ölçekler kullanılmış ve ebeveyn ve öğretmenlerden bilgi alınmıştır (82, 181). *Bu çalışmada ise DEHB'li olguların tedaviden yararlılık durumları ebeveynlere yönelik yarar var/yarar yok şeklindeki sorgulama ve DEHB'nin temel belirtilerinde en az %50 düzelme göz önünde bulundurularak çocuk psikiyatrisi hekiminin klinik kararı doğrultusunda verilmiştir.* Yazında bu şekilde ebeveynlere yönelik sorgulama ve ebeveynlerin evet/hayır şeklindeki bildirimleri ile ya da ebeveynlerin verilerine dayalı olarak tedavi yanıtının değerlendirildiği farklı çalışmalar da yer almaktadır (183). *Aynı zamanda, bu çalışmada çocukluk dönemindeki metilfenidat yanıtı değerlendirildiği için hastaların kullandıkları metilfenidat dozları değerlendirmeye alınmamıştır. Tedavi yanıtıyla ilişkili tüm bu kısıtlılıklar dışında bu çalışmadaki örneklem sayısının kısıtlılığının da sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.*

DEHB'nin çocukluktan ergenlik ve erken erişkinlik dönemine dek devam eden seyrinin oldukça kalıtımsal olduğu ve çocukluktaki belirtilerin gelişmesinden sorumlu olan aynı genlerin gelişim boyunca belirtilerin kalıcılığından da sorumlu

olduğu düşünülmektedir (324). DEHB belirtilerinin seyrinde genetik etkenlerin rolünü belirlemeye yönelik olarak yapılan çalışmalarda sıklıkla 7 tekrar allelinin etkisi araştırılmıştır. Ergenlik ve erişkinlik dönemimde DRD4'ün 7 tekrar alleli taşıyan DEHB'li hastalarda daha iyi klinik sonlanım olduğunu gösteren çalışmalar (174) yanında, bu hastalarda kinik sonlanımın daha kötü olduğunu gösteren çalışma sonuçları da (176, 177) bulunmaktadır. Bu sonuçların aksine Barkley ve arkadaşları (2006) tarafından DRD4 7 tekrar allelini taşıyan ve taşımayan hastalar arasında erişkinlik dönemde davranışsal belirtilerin şiddeti, akademik ya da iş performansı ve nöropsikolojik test bulguları yönünden anlamlı farklılık bildirilmemiştir (172). Shaw ve arkadaşları (2007) tarafından çocukluk döneminden ergenlik sürecine kadar yapılan bir izlem çalışmasında ise DRD4 7 tekrar alleli taşıyan hastaların %21'inde bileşik tip DEHB tanısı devam ederken, 7 tekrar allelini taşımayanların %51'inde bileşik DEHB tanısının bulunduğu ve DRD4 7 tekrar alleli taşıyan hastalarda işlevselliğin daha iyi olduğu bulunmuştur (55). *Mevcut çalışmada 8 tekrar alleli tek başına ya da uzun alleller bir arada değerlendirildiğinde DEHB'nin klinik sonlanımı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde 4 tekrar alleli varlığının klinik sonlanım üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Buna karşın ergenlik ve erişkinlik döneminde remisyonda olan hastaların %83.3'ünün 4/4 genotipine, %16.6'sının 4/8 genotipine sahip olduğu bulunmuştur. 4 allelini taşımayan hiçbir hastada remisyon saptanmamıştır. Ancak remisyon gelişen hasta sayısının ve 4 allelini taşımayan hasta sayının kısıtlı olmasının bu bulguların istatistiksel anlamlılığını engellemiş olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgu 4 allelininin özellikle homozigot*

taşıyıcılık durumunda olumlu klinik sonlanımla ilişkili olabileceğine dair fikir vermektedir, ancak bu konuda daha geniş klinik örneklemlerde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada 2 tekrar allelini taşıyanlarda ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip DEHB görülme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. 2 tekrar allelinin çocukluk dönemindeki DEHB alttipi tanılarının ergenlik ve erişkinlik dönemindeki değişimi ile ilişkisi araştırıldığında, 2 tekrar allelinin varlığında çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısının ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip şeklinde devam etme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. 2 tekrar allelini taşıyan grupta çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısı alanların %71'i ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip tanısı almaya devam etmiş, %28.6'sı ise bu dönemde dikkat eksikliği alttipi tanısı almıştır. 2 tekrar alleli taşımayanlarda bu oranlar sırasıyla %64,5 ve %32.2 olarak bulunmuştur. İzlemde 2 tekrar alleli taşıyan olguların hiçbirinde remisyon gelişmemiştir. Bu çalışma sonucu 2 tekrar alleli varlığının daha kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğunu göstermesi yönünden önem taşımaktadır. Bu bulgunun farklı etnik gruplarda ve daha geniş örneklemlerde tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

DEHB'nik klinik görünümü ve gelişimsel seyrinde genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşimi önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda doğum dönemine ilişkin risk faktörlerinin DRD4 geniyle etkileşimi araştırılmıştır (95, 96, 103). Neuman ve arkadaşları (2007) tarafından DRD4 7 tekrar allelini taşıyan olgularda prenatal sigara maruziyetinin daha şiddetli DEHB belirtilerine yol açtığı

bildirilmiştir (95). Ardından Altink ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan benzer bir çalışmada anlamlı gen-çevre etkileşimi bulunmamıştır (96). DRD4 geninin doğum mevsimi ile etkileşiminin araştırıldığı çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. 7 tekrar allelinin sadece yaz mevsiminde doğanlar için DEHB+DB için risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar (101) yanında 7 tekrar allelinin kış doğumunda DEHB riskinde artışla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (102). Farklı olarak Brookes ve arkadaşları (2008) DEHB riski için yaz doğumu ile 2 tekrar alleli arasında etkileşim bildirmişlerdir (102). *Mevcut çalışmada DRD4 geni allellerinin doğum dönemine ilişkin risk faktörleriyle DEHB'nin seyri üzerindeki etkileşimi araştırılmış, ancak DEHB tanısının ergenlik ve erişkinlik döneminde devamı üzerinde 8 allelinin veya bir arada uzun allellerin doğum patolojisinin varlığı ya da doğum mevsimi ile anlamlı etkileşimi bulunmamıştır. 2 alleli taşıyanların tümünde ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB tanısının devam etmesi, buna karşın 4 alleli taşımayan hastaların hiçbirinde remisyon gelişmemesi nedeniyle 2 ve 4 alleleri için bozukluğun sonlanımı üzerinde çevresel faktörlerle etkileşimi ve risk saptaması yapılamamıştır.*

5.5. 5HT2A reseptör geni T102C ve -1438 A>G Polimorfizmleri ve DEHB Grubunda Klinik Bulgularla İlişkisi

DEHB ile ilişkilendirilen başlıca sistemlerden bir diğeri serotonin nörotransmitter sistemidir. Serotonerjik sistem psikolojik, davranışsal ve biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Santral serotonerjik

aktivitedeki azalma, negatif emosyonel durum yanında, zayıf dürtü kontrolü, agresif davranışlar gibi belirtilerle ilişkilendirilmiştir (104). 5-HT düzeyini değerlendiren çalışmaların temel olarak 5-HT2A reseptör fonksiyonunu yansıttığı ileri sürülmektedir (114, 115). Çeşitli çalışmalarda DEHB etyolojisinde 5HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizminin rolü araştırılmıştır. Zoroğlu ve arkadaşları (2003) tarafından Türkiye'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında 5HT2A geninin -1438A>G polimorfizmi ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (117). Ardından farklı etnik gruplarda (Brezilya, Almanya, Çin) yapılan aile temelli çalışmalarda negatif sonuçlar tekrarlanmıştır (116, 118, 119). *Mevcut çalışmada 5-HT2A reseptör geni -1438A>G polimorfizmi ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu negatif sonuç bildirilen daha önceki çalışmalarla uyumludur.*

Çalışmada -1438A>G polimorfizminin ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB'nin sonlanımı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Li ve arkadaşları (2006) tarafından DEHB'li çocuklarda yapılan 3-5 yıllık (ortalama 3.8 yıl) bir izlem çalışmasında -1438A>G polimorfizminin ergenlik dönemdeki sonuçlanmaya katkısı ve remisyon ile ilişkisi araştırılmıştır. -1438A>G polimorfizmi A allelinin remisyon ile, özellikle de fonksiyonel remisyon (tanısal belirtilerden bazılarının kaybolması yani her bir alt sınıftan 4'den az belirtinin olması ile birlikte fonksiyonel düzelme varlığı) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178). Li ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında mevcut çalışmadan farklı olarak örneklemin yaş grubunun daha küçük ve izlem süresinin daha kısa olmasının ve olguların %29.3'ünde değerlendirmeye yönelik görüşmenin telefon aracılığıyla

yapılmış olmasının DEHB'nin klinik görünümüne yönelik bulguları ve dolayısıyla çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

5HT2A reseptör geninde araştırılan diğer bir polimorfizm T102C polimorfizmidir. Li ve arkadaşları (2002) tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada bileşik tip DEHB için T102C genotipinin risk faktörü olduğu bulunmuştur (122). Ardından yapılan çalışmalarda farklı etnik gruplarda 5HT2A reseptörü T102C polimorfizminin DEHB ile ilişkisi incelenmiş, ancak anlamlı ilişki bildirilmemiştir (117, 119- 121). Levitan ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan bir çalışmada mevsimsel duygudurum bozukluğu olan (kış mevsimine özgü major depresyonu olan) erişkin kadınlarda Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilen çocukluk DEHB'sinin, 5HT2A reseptör geni T102C polimorfizmiyle ilişkisi araştırılmıştır. CC genotipine sahip katılımcıların diğer genotiplerle karşılaştırıldığında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ortalama puanının daha yüksek olduğu saptanmıştır. 5HT2A reseptör genindeki değişikliklerin çocukluk döneminde DEHB ile, erişkin dönemde ise mevsimsel duygudurum bozukluğu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (200). Reuter ve arkadaşları (2006) sağlıklı erişkinlerden oluşan bir örneklem grubunda T102C polimorfizmi ile Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeğinin (Adult ADHD self-report Scale) dikkat eksikliği ve hiperaktivite/impulsivite alt skalaları arasındaki ilişkiyi incelemişler ve yüksek hiperaktivite/impulsivite skoru ile TT genotipi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır, aynı ilişki dikkat eksikliği skoru ile gösterilememiştir (123). Levitan ve arkadaşları (2002) ve Reuter ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan ve

anlamlı ilişkinin bildirildiği bu iki çalışmada da örneklem grubu DEHB tanısı olmayan hastalardan oluşmaktadır ve DEHB belirtileri öz-bildirime dayalı ölçekler aracılığıyla sorgulanmıştır (123, 200). Levitan ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca DEHB belirtileri geriye dönük olarak sorgulanmıştır ve sonuçların durumsal depresyondan etkilenmiş olma riski bulunmaktadır (200). Tüm bu kısıtlılıkların her iki çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. *Mevcut çalışmada 5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmi ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.* DEHB belirtileri ergenlik ve erişkinlik döneminde devam eden olguların remisyon gelişenlerle karşılaştırıldığında genetik faktörlerden daha çok etkilendiği ileri sürülmüştür (325). *Ancak bu çalışmada T102C polimorfizminin ergenlik ve erişkinlik döneminde bozukluğun sonlanımı üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır*. Tüm bu bulgular T102C polimorfizmi ve DEHB arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı daha önceki çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir (120- 122).

Çalışmada 5HT2A reseptör geni -1438A>G ve T102C polimorfizimleri ve metilfenidat yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu metilfenidatın asıl etki mekanizmasının noradrenerjik ve dopaminerjik nöroiletimi arttırma yönünde (326) olduğu şeklindeki yazın bilgisiyle uyumludur.

Bu çalışmada 5HT2A reseptör geni -1438A>G ve T102C polimorfizmlerinin DEHB etyolojisinde ve seyrindeki rolü desteklenmemektedir. Bu bulgular araştırılan polimorfizimlerin DEHB'de majör yatkınlık genleri olmadığını göstermekle birlikte bu alanda daha geniş örneklem gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

1. Bu çalışmada okul öncesi ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulan olguların büyük bir oranının ergenlik ve erken erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiği; ergenlik ve genç erişkinlik döneminde hiperaktivite/ impulsivite belirtileri azalma gösterirken, dikkat eksikliği belirtilerinin devam etme eğiliminde olduğu gösterilmiştir.
2. DEHB ergenlik ve erişkinlik döneminde daha fazla ek psikiyatrik tanı ve işlevsellikte daha belirgin bozulmayla ilişkilidir.
3. Bu dönemde DEHB tanısının konulmasında çocuklar için geliştirilmiş DSM-IV gibi ölçütlerin kullanılması ya da sadece bireyin öz bildirimine dayalı tanı konulması olgularının bir kısmının gözden kaçırılmasına yol açabileceği gibi gerekli tıbbi desteğin sağlanmasını engelleyebilir.
4. Çalışmada doğum dönemine ilişkin risk faktörlerinin DEHB gelişiminde rol oynadığı desteklenmiş ancak bu risk faktörlerinin ve doğum mevsiminin bozukluğun sonlanımı üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.
5. Çocukluk döneminde uygulanan tedavinin, bozukluğun devamı ya da remisyonu üzerinde ya da ergenlik ve erişkinlik dönemde ek tanı sıklığı ve işlevsellik üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır.
6. Farklı toplumlarda DRD4 geninde saptanan en yaygın allellerin 2, 4 ve 7 tekrar allelleri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada saptanan en sık alleller ise 4, 8 ve 2 tekrar allelleri olmuştur. İlginç olarak çalışmada DEHB ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde 7 tekrar alleli

saptanmamış buna karşın 8 tekrar alleli sıklığının dünya çapında bildirilen oranlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

7. Saptanan allellerden hiçbirinin DEHB ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde 4, 2 ya da 8 tekrar allellernin metilfenidat yanıtı üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır.
8. 2 tekrar allelinin varlığında çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısının ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip şeklinde devam etme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. İzlemde 2 tekrar alleli taşıyan olguların hiçbirinde remisyon gelişmemiştir. Bu sonuç 2 tekrar alleli varlığının daha kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğunu göstermesi yönünden önem taşımaktadır.
9. Mevcut çalışmada 5-HT2A reseptör genine ait -1438A>G ve T102C polimorfizmleri ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu iki polimorfizmin çocukluk döneminde tedavi yanıtı ve ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB'nin sonlanımı üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.
10. Çalışma sonucu DEHB'nin gelişimi ve seyrinde serotonerjik sistemin rolünü desteklememekte, ancak DRD4 geninin DEHB'nin gelişimsel seyrinde rol oynayabileceğini göstermektedir.
11. Çalışma okul öncesi dönem ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulan çocukların ergenlik ve genç erişkinlik dönemindeki değerlendirmesini içerdiği ve izlem niteliği taşıdığı için örneklem sayısı kısıtlı kalmıştır. Bu alanda daha geniş örneklem gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldman L, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. J Am Med Assoc 1998; 279(14):1100-1107.

2. Biederman J, Wilens T, Spencer T. Diagnosis and treatment of adult ADHD. In: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, editors. Challenges in clinical practice: pharmacologic and psychosocial strategies. New York: Guilford Pres,1996; 380-406.

3. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worlwide prevalence of ADHD: is it an American condition? World Psychiatry 2003; 2(2):104-113.

4. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2006; 163(4):716–723.

5. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 5nd ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1994; 1063-1069.

6. Rohde LA, Halpern R. Recent advences on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal de Pediatria 2004; 80 Suppl 2:61-70.

7. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick J, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hypeactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57:1313-1323.

8. Biederman J, Faraone S, Mılberger S, Curtis S, Chen L, Marrs A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow up study. J Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1996; 35(3):343-351.

9. Biederman J, Mick E, Faraone S. Normalized functioning in youths with persistent ADHD. J Pediatrics 1998; 133(4):544-551.

10. Amerikan Psikiyatri Birliği. Çev.:Köroğlu E. Psikiyatrik hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırması el kitabı. Gözden geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000.

11. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2679-2692.

12. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Rastam M, et al. Co-existing disorders in ADHD-implications for diagnosis and intervention. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13(1):180-92.

13. Stubbe DE. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Cheng K, Myers KM, editors. Child and adolescent psychiatry. The Essentials. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 53-72.

14. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. J Pediatr Psychology 2007; 32(6):631-642.

15. Barkley RA. History. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. 3rd ed. New York: Guilford Pres, 2006; 3-75.

16. Şenol S. Dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozukluklarının klinik özellikleri, aynı grup ve diğer DSM-IV tanılarıyla birliktelikleri, risklerin ve tedavi eğiliminin belirlenmesi. Tıpta uzmanlı tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi,1997.

17. Wiśniewska B, Baranowska W, Wendorff J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. Adv Med Sci 2007; 52(1):215-7.

18. Bilgiç A, Kılıç BG, Gürkan K, Aysev A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan bir klinik örneklemde yıkıcı davranış bozuklukları ve özgül öğrenme bozuklukları. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2006; 13 (2):54-59.

19. Yang L, Ji N, Guan LL, Chen Y, Qian QJ, Wang YF. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in different age group. Beijing Da Xue Xue Bao 2007; 39(3):229-32.

20. Oades RD, Slusarek M, Velling S, Bondy B. Serotonin platelet-transporter measures in childhood attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical versus experimental measures of impulsivity. World J Biol Psychiatry 2002; 3:96-100.

21. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, et al. Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. J Psychiatr Res 2007; 41(11):934-941.

22. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. Biol Psychiatry 2005; 57:1273-1284.

23. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:607-616.

24. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 1997; 48: 589-601.

25. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. Human Brain Mapping 2005; 24(3):157-164.

26. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999;11:190 –208.

27. Öncü B, Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etyolojisi: Bütüncül yaklaşım. Klinik Psikiyatri 2002; 5:111-119.

28. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attention-deficit and hyperactivity. Br J Psychiatry 1999; 174:105-111.

29. Himelstein J, Schulz KP, Newcorn JH, Halpern JM. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. Frontiers in Bioscience 2000; 5:461-478.

30. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture and attention deficit hyperactivity disorder. Dev Rev 2000; 20:568-581.

31. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: A preliminary investigation. Dev Neuropsychol 2000; 17:273–287.

32. Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. J Abnorm Child Psychol 1992; 20:303–315.

33. Gjone H, Stevenson J, Sundet J. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a norwegian general population twin sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:588–598.

34. Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, Todd RD. A twin study of inattentive, aggressive and anxious/depressed behaviors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39(4):469–476.

35. Martin N, Scourfield J, McGuffin P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. Br J Psychiatry 2002; 180:260–265.

36. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003; 117B(1):102–113.

37. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Muncy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39:1432-1437.

38. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. Biol Psychiatry 2005; 57:1215-1220.

39. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B. Etiologic subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: Brain imaging, molecular genetic and environmental factors and dopamine hypothesis. Neuropsychol Rev 2007; 17:39-59

40. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet 2002; 70:1183–1196.

41. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. Am J Hum Genet 2002; 71:959–963.

42. Bakker SC, Van Der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. Am J Hum Genet 2003; 72:1251–1260.

43. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, et al. Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. Mol Psychiatry 2004; 9:252–259.

44. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL. Molecular genetic studies of ADHD:1991 to 2004. Am J Med Genet Part B 2006; 141B:551-565.

45. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin Pediatr 1997; 36: 381-393.

46. Castellanos, FX. Neuroimaging Studies of ADHD. In: Solanto MV, Tarnsten AFT, Castellanos FX, editors. Stimulant Drugs and ADHD. UK: Oxford University Press, 2001; 243–258.

47. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. Am J Psych 2003; 160:1909–1918.

48. Tan S, Hermann B, Borrelli E. Dopaminergic Mouse mutants: İnvestigating the roles of the different dopamine receptor subtypes and the dopamine transporter. Int Rev Neurobiol 2003; 54:145–197.

49. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Oaulus MP, Geyer, MA. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. J. Neurosci 1999; 19(21):9550–9556.

50. Barr CL. Genetics of childhood disorders: XXII. ADHD, Part 6: The dopamine D4 receptor gene. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(1):118-121

51. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Human Mol Genetics 2005; 14:275-282.

52. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. J Neurochem 1995; 65:1157–1165.

53. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. Nature 1992; 358:149–152.

54. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: One decade of research. Eur J Pharmacol 2000; 405:303–327.

55. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the Dopamine D4 Receptor, Clinical Outcome and Cortical Structure in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64(8):921-931.

56. Szekely A, Ronai Z, Nemoda Z, Kolmann G, Gervai J, Sasvari-Szekely M. Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5 HTTLPR polymorphisms. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 126B(1):106-10.

57. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The worlwide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. Hum Genet 1996; 98:91-101.

58. Leung PW, Lee CC, Hung SF, Ho TP, Tang CP, Kwong SL, et al. Dopamine receptor D4(DRD4) gene in Han Chinese children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Increased prevalence of the 2-repeat allele. Am J Med Genet (Neuropsychiatry Genet) 2005; 133:54-56.

59. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese Attention Deficit Hyperactivity Disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2004;128B:84–89.

60. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL, et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. Am J Hum Genet 2004; 74(5):931-944.

61. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1996; 1:121- 124.

62. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A family-based approach. Mol Psychiatry 1998; 3:38–41.

63. Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del'Homme MA, et al. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1998; 3:427–430.

64. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1999; 156:768–770.

65. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling and substance abuse. Am J Med Genet 1999; 88:358–368.

66. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. Mol Psychiatry 2000; 5:396–404.

67. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 2000; 5:523–530.

68. Mill J, Curran S, Kent L, Richards S, Gould A, Virdee V, et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: Evidence of association but no linkage in a UK sample. Mol Psychiatry 2001; 6:440–444.

69. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. Am J Med Genet 2001; 105:471–478.

70. Curran S, Mill J, Sham P, Rijsdijk F, Marusic K, Taylor E, et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. Am J Med Genet 2001; 105:387–393.

71. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder and the Dopamine D4 Receptor Gene. American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) 2000; 96:273–277.

72. Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: Genetic and brain morphometric analyses. Mol Psychiatry 1998; 3:431–434.

73. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Am J Med Genet 2000; 96:258–261.

74. Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. Am J Med Genet 2000; 96:268–272.

75. Marino C, Giorda R, Vanzin L, Molteni M, Lorusso ML, Nobile M, et al. No evidence for association and linkage disequilibrium between dyslexia and markers of four dopamine-related genes. Eur Child Adolesc Psychiatry 2003; 12:198–202.

76. Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, et al Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: Confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. Mol Psychiatry 2003; 9:711–717.

77. Johansson S, Halleland H, Halmøy A, Jacobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, et al. Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2008; 147B:1470–1475.

78. Rowe DC, Stever C, Giedinghaen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, et al. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1998; 3:419-426.

79. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffinP, OwenM, et al. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. Am J Med Genet Neuropsychiatr 2002; 114:150–153.

80. Kirley A, Lowe N, Mullins C, McCarron M, Daly G, Waldman I, et al. Phenotype Studies of the DRD4 Gene Polymorphisms in ADHD: Association With Oppositional Defiant Disorder and Positive Family History. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2004; 131B:38–42.

81. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Human Molecular Genetics 2006; 15:2276-2284.

82. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Scott K, Greenhill L, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(11):1314-1322.

83. Brookes KJ, Xu X, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P. No evidence for the association of DRD4 with ADHD in a Taiwanese population within-family study. BMC Med Genet 2005; 6:31.

84. Cheuk DKL, Li SYH, Wong V. Exon 3 Polymorphisms of Dopamine D4 Receptor (DRD4) Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Chinese Children. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2006; 141B:907–911.

85. Bakker SC, Meulen EM, Oteman N, Schelleman H, Pearson PL, Buitelaar JK, et al. DAT1, DRD4 and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2005; 6132B:50–52.

86. Bhaduri N, Das M, Sinha S, Chattopadhyay A, Gangopadhyay PK, Chaudhuri K, et al. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphisms with attention deficit hyperactivity disorder in Indian population. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2006; 141B:61–66.

87. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito M, Sugawara N, Kaneko S. Minor genetic variants of the dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphism are associated with novelty seeking in healthy Japanese subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33(7):1232-35.

88. Kim YS, Leventhal BL, Kim SJ, Kim BN, Cheon KA, Yoo HJ, Kim SJ, Badner J, Cook EH. Family-based association study of DAT1 and DRD4 polymorphism in Korean children with ADHD. Neurosci Lett 2005; 390(3): 176–181.

89. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Mol Psychiatry 2000; 5:531–536.

90. Barr CL, Feng Y, Wigg KG, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet 2001; 105:84–90.

91. Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, et al. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: Genetics and molecular analyses. Am J Med Genet Part B 2007; 144B:231-236.

92. Yang JW, Jang WS, Hong SD, Ji YI, Kim DH, Park J, et al. A case-control association study of the polymorphism at the promoter region of the DRD4 gene in Korean boys with attention deficit-hyperactivity disorder: Evidence of association with the −521 C/T SNP. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32:243–248.

93. Guan LL, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L, Qian QJ. Association analysis of dopamine D4 receptor gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder with/without disruptive behavior disorder. Beijing Da Xue Xue Bao. 2007; 39(3):233-6.

94. Todd RD, Neuman RJ. Gene–Environment Interactions in the Development of Combined Type ADHD: Evidence for a Synapse-Based Model. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2007; 144B:971–975.

95. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. Biological Psychiatry 2007; 61:1320–1328.

96. Altink ME, Arias-Va´squez A, Franke B, Slaats –Willemse DIE, Buschgens CJM, Rommelse NNJ, et al. The dopamine receptor D4 7-repeat allele and prenatal smoking in ADHD-affected children and their unaffected siblings: No gene–environment interaction. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2008; 49(10):1053–1060.

97. Mick E, Biederman J, Faraone SV. Is season of birth a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35(11):1470-1476.

98. Chotai J, Serretti A, Lattuada E, Lorenzi C, Lilli R. Gene-envirenment interaction in psychiatric disorders as indicated by season of birth variations in tryptophan hydroxylase (TPH) serotonin transporter (5-HTTLPR) and dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism. Psychiatric Res 2003; 119:99-111.

99. Liederman J, Flammery KA. Fall conception increases the risk of neurodevelopmental disorder in offspring J Clin Exp Neuropsychol 1994; 16:754-768.

100. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: İn vitro evidence. Neurosci Lett 2000; 286(2):119–122.

101. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH, Rüter-Jungfleisch A, Henn FA. Gene–environment interaction in hyperkinetic conduct disorder (HD+CD) as indicated by season of birth variations in dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism. Neurosci Lett 2004; 366(3):282–286.

102. Brookes KJ, Neale B, Xu X, Thapar A, Gill M, Langley K, et al. Differential Dopamine Receptor D4 Allele Association With ADHD Dependent of Proband Season of Birth. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2008; 147B:94–99.

103. Sheese BE, Voelker PM, Rothbart MK, Posner MI. Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. Dev Psychopathol. 2007;19(4):1039-46.

104. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH. Age related changes in the association between serotonin function and aggression in boys with ADHD. Biol Psychiatry 1997; 41:682–689.

105. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E,et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. ActaPsychiatr Scand 1999; 99:300–304.

106. Ruotsalainen S, Sirvio J, Jakala P, Puumala T, MacDonald E, Riekkinen P Sr. Differential effects of three 5-HT receptor antagonists on the performance of rats in attentional and working memory tasks. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(2):99–108.

107. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, JaberM, CaronMG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. Science 1999; 283:397–401.

108. Norton N, Owen MJ. HTR2A: Association and expression studies in neuropsychiatry genetics. Ann Med 2005; 37:121–129.

109. O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G. 5-HT2 receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine and Mk-801 but not D1 agonist C-APB. Pharmacol Biochem Behav 1999; 63:237–243.

110. Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: the serotonin system. J Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:253-256.

111. Kelland MD, Chiodo LA. Serotonergic modulation of midbrain dopamine systems. In: Ashby CR Jr., editor. The modulation of dopaminergic neurotransmission by other neurotransmitters. Florida: CRC Pres, 1996;87-122.

112. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A potential susceptibility locus at the 5-HT 1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. Mol Psychiatr 2002; 7:718-725.

113. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88(22):10218–10221.

114. Biegon A, Greuner N. Age-related changes in serotonin 5HT2 receptors on human blood platelets. Psychopharmacology (Berl) 1992; 108:210–212.

115. Pick LH, Halperin JM, Schwartz ST, Newcorn JH. A longitudinal study of neurobiological mechanisms in boys with attention-deficit hyperactivity disorder: Preliminary findings. Biol Psychiatry 1999; 45:371–373.

116. Guimaraes APM, Zeni C, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Rohde LA, et al. Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a brazilian sample: Preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. Am J Med Genet Part B 2007; 144B:69-73.

117. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/ hyperactivity disorder in a Turkish population. Neuropsychobiology 2003; 47:17–20.

118. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiefl H, et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. J Neural Transm 2007; 114:513–521.

119. Li J, Wang Y, Zhou R, Wang B, Zhang H, Yang L, Faraone SV. No association of attention-deficit/hyperactivity disorder with genes of the serotonergic pathway in Han Chinese subjects. Neuroscience Letters 2006; 403:172–175.

120. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, MaloneM, Tannock R, et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Mol Psychiatry 2000; 5(5):537–541.

121. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1 Am J Med Genet B Neuropsyciatr Genet 2005; 134:67-72.

122. Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002; 82:1173–1176.

123. Reuter M, Kirsch P, Hennig J. Inferring candidate genes for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). J Neural Transm 2006; 113:929–938.

124. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. Am J Psychiatry 1999; 156:1456–1458.

125. Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity and violence. J Clin Psychiatry 1990; 51 [Suppl]:31–41.

126. Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Lehman BK. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:1032–7.

127. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Pediatrica 2007; 96:1269-1274.

128. Levy F, Barr C, Sunohara G. Directions of aetiologic research on attention deficit/hyperactivity disorder. Aust N Z J Psychiatry 1998; 32:97-103.

129. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30:24–41.

130. Wasserman RC, Kelleher KJ, Bocian A, Baker A, Childs GE, Indacochea F, et al. Identification of attentional and hyperactivity problems in primary care: A report from pediatric research in office settings and the ambulatory sentinel practice network. Pediatrics 1999; 103(3):38.

131. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: Findings from a high-risk sample of siblings. J Clin Child Psychol 1998; 27:352–8.

132. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42:826–33.

133. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. Am J Obstet Gynecol 1980; 136:1009–13.

134. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? J Pharmacol Exp Ther 1998; 285:931–45.

135. Seidler FJ, Levin ED, Lappi SE, Slotkin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. Brain Res Dev Brain Res 1992; 69:288–91.

136. Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? Nutr Rev 1994; 52(5):173-175.

137. Needleman HL. Lead and impaired abilities. Dev Med Child Neurol 1982; 24:196–8.

138. Anderson RJ, Hart GR, Crumpler CP, Lerman MJ. Clonidine overdose: Report of six cases and review of the literature. Ann Emerg Med 1981; 10:107–12.

139. Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S. Manganese in infant formulas and learning disability. Ann Nutr Metab 1983; 27:488–94.

140. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Psychiatric diagnoses of maltreated children: Preliminary findings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:863–7.

141. McLeer SV, Callaghan M, Henry D, Wallen J. Psychiatric disorders in sexually abused children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33: 313–9.

142. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:464–70.

143. Weiss G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Lewis M, editor. Child and Adolescent Psychiatry. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 544-563.

144. Gimpel GA, Kuhn BR. Maternal report of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in preschool children. Child Care Health Dev 2000; 26:163–76.

145. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, Weaver AL, Weber KJ, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156(3):217–24.

146. Adler LA, Newcorn JH, Faraone SV, autors. The impact, identification and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. CNS Spectrums 2007; 12 (12 supp 23): 1-19.

147. McGough JJ. Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğunun Erişkindeki Belirtileri. In: Saddock BJ, Saddock VA, editors (Aydın H, Bozkurt A, çev. editors). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ankara: Öncü basımevi, 2007; 3198-3204.

148. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. J Abnorm Psychol 2002; 111(2):279–89.

149. Cantwell DP. Hyperactive children have grown up. What have we learned about what happens to them? Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1026-1028.

150. Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley SL, McGough JJ, et al. ADHD symptoms and subtypes: Relationship between childhood and adolescent symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(12):1605-1613.

151. Kessler RC, Adler RA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, et al. Patterns and predictors of attention deficit hyperactivity disorder persistence into adulthood: Results from the national comorbidity survey replication. Biol Psychiatry 2005; 57:1442-1451.

152. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder moderates adolescent academic outcome. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; 18(5):449-59.

153. Langberg JM, Epstein JN, Altaye M, Molina BS, Arnold LE, Vitiello B. The transition to middle school is associated with changes in the developmental trajectory of ADHD symptomatology in young adolescents with ADHD. J Clin Child Adolesce Psychool 2008; 37(3):651-663.

154. Steinhoff KW. Special issues in the diagnosis and treatment of ADHD in adolescents. Postgrad Med. 2008; 120(3):60-8.

155. Akdemir D, Çuhadaroğlu Çetin F. Çocuk ve ergen psikiyatrisine başvuran ergenlerin klinik özellikleri Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2008; 15 (1):5-14.

156. Fettahoglu Ç, Özatalay E. Çocuklarda Hareketlilik ve/veya Dikkatsizlik Yakınmaları ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2006; 13 (1):13-18.

157. Öner Ö, Öncü B, Sağduyu G, Canat S. Dikkatsizlik yakınmasıyla başvuran ergenlerin aldıkları tanılar. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2002; 9(3):167-171.

158. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: An overview. J Clin Psychiatry 1998;59 (suppl 7):50-58.

159. Wiener JM. Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press; 1997.

160. Öncü B, Öner Ö, Öner P, Erol N, Aysev A, Canat S. Symptoms defined by parents' and teachers' ratings in attention-deficit hyperactivity disorder: Changes with age. Can J Psychiatry 2004; 49(7):487-91.

161. Öncü B, Öner Ö, Öner P, Aysev A, Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aile ve öğretmenlerin bildirdiği belirtiler: Yaşa göre değişim. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 2002; 10(2):123-128.

162. Aysev A, Öner Ö. Çocuklukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almış olguların ergenlik dönemindeki psikiyatrik durumlarının incelenmesi. Kriz Dergisi 2002; 10(2):41-48.

163. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: Predictors of psychiatric, academic, social and emotional adjustment J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:324-332.

164. Mannuza S, Klein A, Bessler P, Malloy P, LaPadula M. Adult autcome of hyperactive boys: Educational achievement, occupational rank and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:565-576.

165. Galera C, Bouvard MP, Messiah A, Fombonne E. Hyperactivity-inattention symptoms in childhood and substance use in adolescence: The youth gazel cohort. Drug and Alcohol Dependence 2008; 94:30–37.

166. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatric comorbidity and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993; 150:1792–1797.

167. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large double-blind, randomized trial of methylphenidate in the treatment of adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57:456–46.

168. Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled trial. Psychol Medicine 2004; 34:973–982.

169. Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K,Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention-deficit hyperactivity disorder, residual state. Compr Psychiatry 1990; 31:416–425.

170. Biederman J, Wilens T, Mick E, Millberger S, Spencer TJ, Faraone SV, et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. Am J Psychiatry 1995; 152:1652–1658.

171. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. Arch Dis Child. 2005; 90(supp l):2-7.

172. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An Examination of the Behavioral and Neuropsychological Correlates of Three ADHD Candidate Gene Polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in Hyperactive and Normal Children Followed to Adulthood. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2006; 141B:487–498.

173. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A, Vöhringer L, Schmidt MH. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit=hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: A longitudinal study from birth to 11 years of age. J Neural Transm 2004; 111: 883–889.

174. Gornick MC, Addington A, Shaw P, Bobb AJ, Sharp W, Greenstein D, et al. Association of the Dopamine Receptor D4 (DRD4) Gene 7-Repeat Allele With Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): An Update. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2007; 144B:379–382.

175. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. Am J Psychiatry 2002; 159:36–42.

176. Langley K, Fowler TA, Grady DL, Moyzis RK, Holmans PA, Van Den Bree MBM, et al. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009; 18:26–32.

177. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M, et al. Prediction of Heterogeneity in Intelligence and Adult Prognosis by Genetic Polymorphisms in the Dopamine System Among Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:462-469.

178. Li J, Kang C, Wang Y, Zhou R, Wang B, Guan L, et al. Contribution of 5-HT2A receptor gene -1438 A>G polymorphism to outcome of attention deficit /hyperactivity disorder in adolescents. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141:473-476.

179. Greenhill LL, Halperin JM, Ağabeykoff H. Stimulant medications. L Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:503-512.

180. Cohen-Yavin I, Yoran-Hegesh R, Strous RD, Kotler M, Weizman A, Spivak B. Efficacy of reboxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with intolerance to methylphenidate: an open-label, 8-week, methylphenidate-controlled trial. Clin Neuropharmacol. 2009;32(4):179-82.

181. Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(6):1377-83.

182. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14:564–574.

183. Tharoor H, Lobos EA, Todd RD, Reiersen AM. Association of Dopamine, Serotonin and Nicotinic Gene Polymorphisms With Methylphenidate Response in ADHD. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2008; 147B:527–530.

184. Zeni CP, Guimaraes AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, et al. No significant association between response to methyphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 114B:391-394.

185. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36(7):980-988.

186. Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi 2004;11(3):109-116.

187. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV). Washington: American Psychiatric Pres; 1997.

188. Çorapçıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme klinik versiyonu. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.

189. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IV-Based Diagnostic Screening and Rating Scale) Dilsel Eşdeğerlilik, Geçerlik Güvenirlik ve Norm Çalışması. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8(2):98-107.

190. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psych 1993; 50(6): 885-890.

191. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Erişkin Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16(4):252-259.

192. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Arch Gen Psychiatry 1976; 33:766-771.

193. Lüleyap HÜ. Moleküler Genetiğin Esasları. Ankara:Nobel Tıp Kitabevi, 2008;188-206.

194. Dilsiz N. Moleküler biyoloji. Ankara: Palme yayıncılık, 2004; 61-63.

195. Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö. Renkli Genetik Atlası. Ankara: Nobel Tıp kitabevi,1995; 72-3.

196. Hartwell HL, Hood L, Goldberg LM, Reynolds EA, Silver LM, Veres CR. Genetics from genes to genome. 2nd ed. Boston: McGraw Hill, 2004; 297-302.

197. Gelehrter TD, Collins SF, Ginsburg D. Principles of Medical Genetics. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins,1998;73-77.

198. Öner C. Genetik kavramlar. Ankara: Palme yayıncılık, 2000;515-522.

199. Sorlí JV, Francés F, González JI, Guillén M, Portolés O, Sabater A, et al. Impact of the -1438G>A polymorphism in the serotonin 2A receptor gene on anthropometric profile and obesity risk: A case-control study in a Spanish Mediterranean population. Appetite. 2008; 50(2-3):260-5.

200. Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lma RW, Jain U, Kaplan AS, et al. Polymorphism of the serotonin -2A gene (5-HT2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity dissorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. J Affec Disord 2002; 71:229-233.

201. Amor LB, Grizenko N, Schwartz G, Lageix P, Baron C, Ter-Stepanian M, et al. Perinatal complications in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and their unaffected siblings. Rev Psychiatr Neurosci 2005; 30(2):120-126.

202. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995; 34(11):1495-503.

203. McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. Int J Neurosci 1995; 81(1-2):35-46.

204. Şenol S, Şener Ş, Ergenekon E, Gücüyener K. The Impact of Pre- and Perinatal Factors on Attention-Deficit and Disruptive Behavior Disorders. The Turkish Journal of Pediatrics 2001; 43:231-236.

205. Sasaluxnanon C, Kaewpornsawan T. Risk factor of birth weight below 2,500 grams and attention deficit hyperactivity disorder in Thai children. J Med Assoc Thai 2005; 88(11):1514-1518.

206. Pineda DA, Puerta IC, Merchan V, Arango CP, Galvis AY, Velasquez B, et al. Perinatal factors associated with attention deficit/hyperactivity diagnosis in Colombian Paisa children. Rev Neurol 2003; 36(7):609-613.

207. Hultman C, Torrang A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson JO, Lichtenstein P. Birth weight and attention deficit/hyperactivity symptoms in cildhood and early adolescence: A prospective Swedish twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(3):370-377.

208. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. Acta Paediatr 2008;97(10):1331-7.

209. Üstün C ve Malatyalıoğlu E. Gebelikte sigara kullanımının fetüs ve plasenta üzerine etkileri. On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi 1990; 7(1): 43-8.

210. Özsoy S. Gebelikte sigara içme alışkanlığı ve evde sigara içilmesinin doğum şekli ve bebeğin doğum tartısı üzerine etkisi. Hemşirelik Bülteni 1992; 6:25-6.

211. Alp H, Selimoğlu MA, Yaman S ve ark. Gebelikte sigara kullanımının fetüse etkileri. İst Çocuk Klin Derg 1995; 30:80-3.

212. Semiz S, Sözeri C, Cevahir R, Şahin S, Kılıçoğlu SS. Sakarya'da Bir Sağlık Kuruluşuna Başvuran Gebelerin Sigara İçme Durumlarıyla İlgili Bazı Özellikler. 2006; 15(8):149-152.

213. Marakoğlu K, Sezer RE. Sivas'ta Gebelikte Sigara Kullanımı. C Ü Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 25(4):157-164.

214. Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, Vik T. Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence. Acta Paediatr 2007; 96(3):377-82.

215. Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring Pediatrics 2005;116(2):462-7.

216. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001; 40:630–641.

217. Button TM, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. Early Hum Dev 2007; 83(11):727-32.

218. Grizenko N, Shayan R, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joober R. Relation of maternal stres during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. Rev Psychiatr Neurosci 2008; 33(1):10-16.

219. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and why? The Journal of Child Psychology and Psychiatry 2007; 48:245–261.

220. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. Progress in Neurobiology 2001; 65:427–451.

221. Teixeira JMA, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. BMJ 1999; 318:153-7.

222. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29:526-533.

223. Cantwell DP. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. Arch Gen Psychiatry 1972; 27:414-417.

224. Faraone S, Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K,Moore C, et al Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder: Evidence for single gene transmission. Psychiatr Genet 1992; 2:257-275.

225. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 1998; 44:951-958.

226. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M, editors. Text book of child and adolescent psychiatry. 3rd ed. Washington:American Psychiatric Pres, 2004; 485-509.

227. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, editor. Child and adolescent psychiatry. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 645-670.

228. Hartung CM, Willcutt EG, Lahey BB. Sex differences in young children who meet criteria for attention deficit hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychol 2002; 31:453-464.

229. Wolraich ML. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder and in county-widy sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:319-324.

230. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2008; 2(15): 1-9

231. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL: Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37(2):185-193.

232. Eiraldi RB, Power TJ, Karustis JL, Goldstein SG. Assessing ADHD and comorbid disorders in children: The Child Behaviour Checklist and the Devereux Scales of Mental Disorders. J Clin Child Psychol 2000; 29:3–16.

233. Yüce M. Bir üniversite hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu bulunan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik komorbidite. Uzmanlık Tezi. Gaziantep:Gaziantep Üniversitesi, 2006

234. Gaub M, Carlson CL. Behavioural characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. J Abnorm Child Psychol 1997; 25:103–111.

235. Graetz BW, Sawyer MG, Hazell PL, Arney F, Baghurst P. Validity Of DSM-IV ADHD Subtypes in a nationally representative sample of australian children and adolescents. J Am Acad Chıld Adolesc Psychıatry 2001; 40(12): 1410-1417.

236. Carlson CL, Shin M, Booth J. The case for DSM–IV subtypes in ADHD. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews 1999; 5:199–206.

237. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 1994; 53:13-29.

238. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA DSM-III disorders in preadolescent children: Prevalence in a large sample from the general population. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 69-76.

239. Bird HR, Canino G, Rubio-Stipec M, Gould MS, RiberaJ, Sesman M, et al. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. The use of combined measures. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:1120-1126.

240. Offord DR, Boyle MH, Racine YA. Ontario Child Health Study correlates of disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 28:856.

241. Gillberg C, Melander H, Von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hagglöf B, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:857-864.

242. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:1065-1079.

243. Spencer T, Biederman M, Coffey B, Geller D, Wilens T, Faraone S. The 4 year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:842-847.

244. August GJ, Realmuto GM, MacDonald AW, Nugent SM, Crosby R. Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary scool children screened for disruptive behavior. J Abnorm Child Psychol 1996; 24:571-595.

245. Bird HR, Canino GJ, Davies M, Duarte CS, Febo V, Ramiez R, et al. A study of distruptive behavior dizorders in Puerto Rican youth: I. Background, design and survey methods. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45:1032-1041.

246. Bird HR, Davies M, Duarte CS, Shen S, Loeber R, Canino GJ, et al. A study of distruptive behavior dizorders in Puerto Rican youth: II. Baseline prevalence, comorbidity and correlates in two sites. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45:1042-1053.

247. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Am J Psychiatry 1994; 151:1673-1685.

248. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13:354-361.

249. Kadesjö C, Kadesjö B, Hagglöf B, Gillberg C. ADHD in Swedish 3-7 year old cildren. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:1021-1028.

250. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: A population-based survey. J Pediatr 2000; 137:814-818.

251. Koff SA, Jayanthi VR. Nocturnal enuresis. In:Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders, 2002; 2273-2280.

252. Elia J, Takeda T, Deberardinis R, Burke J, Accardo J, Ambrosini PJ, et al. Nocturnal Enuresis: A Suggestive Endophenotype Marker for a subgroup of inattentive Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Pediatr 2009; 155(2): 239-244.

253. Zavadenko NN, Suvorinova NI. Disorders comorbid to attention deficit hyperactivity syndrome in children. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2007; 107(7):30-5.

254. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Moini R. Comorbidity of psychiatric disorders and parental psychiatric disorders in a sample of Iranian children with ADHD. J Atten Disord. 2008; 12(2):149-55.

255. Erman Ö, Turgay A, Öncü B, Urdarivic V. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Gençlerde Komorbidite: Yaş ve Cinsiyet Farklılıkları. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi 1999; 6(1):12-18.

256. Üneri ÖŞ, Vatandaş N, Atay G . Ergenlik döneminde DEHB bozukluğu tanısı konan bir grubun özellikleri ve altı-on yaş grubunda tanı konan çocuklarla karşılaştırılması. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2009; 10(1):48-54.

257. Lahey BB, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G, et al. Dimensions and types of attention deficit disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988; 27: 330-335.

258. American academy of child and adolescent psychiatry. Practise parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. J Am Acad Adolesc Psychiatry 1997; 36(1): 69-84.

259. Connor DF, Edwars G, Fletcher KE, Baird J, Barklet RA, Steingard RJ. Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42(2):193-200.

260. Adewuya AO, Famuyiwa OO. Attention deficit hyperactivity disorder among Nigerian primary school children: Prevalence and co-morbid conditions. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007; 16(1):10-5.

261. Ercan ES. Davranım bozukluğu. Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivantürk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F, editörler. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları:3; 2008; 312-315.

262. Perepletchikova F, Kazdin AE. Oppositional defiant disorder and conduct disorder. In: Cheng K, Myers KM, editors. Child and adolescent psychiatry. The Essentials. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 73-88.

263. Toros F, Tataroğlu C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Sosyodemografik Özellikler, Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi 2002; 9(1):23-31.

264. Gökler B. Bipolar duygudurum bozukluğu. Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivantürk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F, editörler. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları:3, 2008; 383-393.

265. Baysal ZB, Gökler B. Çocuk ve ergen ruh sağlığı hekimlerinin ilaç seçimleri ve karşılaştıkları yan etkiler. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 1996; 3:9-14.

266. Şenol S. Bir üniversite kliniğinin dikkat eksikliği yıkıcı davranış bozukluklarında tedavi eğilimi ve ilaç seçimi. 3P dergisi 1998; 6:28-33.

267. Kılıç BG, Bilgiç A, Gürkan K, Aysev A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda metilfenidat tedavisine uyumda etkili olan sosyodemografik ve klinik etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(3):207-214.

268. Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009;18(1):53-9.

269. Öztürk M, Sayar K, Tüzün Ü, Kandil ST. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nda metilfenidat ve benlik saygısı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:139-143.

270. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levels of MPH. Pediatrics 1991; 87:519-531.

271. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID. A dose response study of OROS methyphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2003; 112:404-413.

272. Öner Ö, Aysev A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Aysev A, Işık Taner Y, editörler. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları. İstanbul: Asimetrik paralel, 2007; 399-419.

273. Thiruchelvam D, Charach A, Schachar RJ. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 922-928.

274. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. J Am Acad Adolesc Psychiatry 2009; 48(5): 484-500.

275. Taylor E, Chadwick O, Heptinstall, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:1213-1226.

276. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15- year follow-up of 63 hyperactive children. J Am Acad Child Psychiatry 1985; 24:211-220.

277. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:937-947.

278. Mannuzza S, Klein RG, Besler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. Am J Psychiatry 1998; 155:493-498.

279. Hill JC, Schoener EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1996; 153:1143-1146.

280. August GJ, Braswell L, Thuras P. Diagnostic stability of ADHD in a community sample of school-aged children screened for disruptive behavior. J Abnorm Child Psychology 1998; 26(5):345-356.

281. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29:546-557.

282. McCormick LH. Adult outcome of child and adolescent attention deficit hyperactivity disorder in a primary care setting. South Med J 2004; 97(9):823 826.

283. Steinhausen HC, Drechsler R, Földenyi M, Imhof K, Brandeis D. Clinical course of attention deficit/hyperactivity disorder from childhood toward early adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42(9):1085-1092.

284. Brasset-Harknett A, Butler N. Attention deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. Clin Psychol Rev 2007; 27:188-210.

285. Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: A four-year longitudinal study. J Abnorm Child Psychol. 1995; 23(6):729-49.

286. Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD J Pediatric Psychology 2007; 32(6):643-654.

287. Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: Self-reported psychiatric disorders, comorbidity and the role of childhood conduct problems and teen CD. Journal of Abnormal Child Psychology 2002; 30(5): 463–475.

288. Reid G, Kirk J. Dyslexia in adults. Education and employment. West Sussex England: John Wiley& Sons Ltd, 2001.

289. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters BA, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: A review of the past 10 years, part I. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39:1468-1484.

290. Lahey BB, Loeber R, Burke J, Rathouz PJ. Adolescent outcomes of childhood conduct disorder among clinic-referred boys: Predictors of improvement. J Abnorm Child Psychology 2002; 30(4):333-348.

291. Satterfield JH, Schell A. A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: Adolescent and adult criminality. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:1726-1735.

292. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? Biol Psychiatry. 1998; 44(4):269-73.

293. Klein RG, Mannuzza S. Long-term outcome of hyperactive children: A review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1991;30(3):383-7.

294. Weiss G, Hechtman LT. Hyperactive children grown up. New York: Guilford Pres, 1993; 74-77.

295. Spencer T, Wilens T, Biederman J, Wozniak J, Harding-Crawford M. Attention-deficit/hyperactivity disorder with mood disorders. In Brown TE, editor. Attention deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults Washington, DC: American Psychiatric Pres, 2000; 79–124.

296. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivitiy disorder in a tertiary referral center. Eur Arch Psychiatric Clin Neurosci 2007; 257:309-317.

297. Thiedke CC. Nocturnal enuresis. Am Fam Physician 2003; 67:1499-1506.

298. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. Arch Gen Psychiatry 1996; 53(5):437-446.

299. Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. J Attention Dis 1997; 2:159-166.

300. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults withattention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007; 257(7):371-377.

301. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: Subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. J Nerv Ment Dis 2002; 190(3):147-157.

302. Grevet E, Bau CHD, Salgado CAI, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Support fort he validity of subtypes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256:311-319.

303. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Revisited Biol Psychiatry 2004; 55:692-700.

304. Danckaerts M, Heptinstall E, Chadwick O, Taylor E. Self-report of attention deficit and hyperactivity diaorder in adolescents. Psycholopathology 1999; 32:81-92.

305. Wasserstein J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. J Clin Psychol 2005; 61(5):535-47.

306. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258:385–393.

307. Mackin RS, Horner MD. Relationship of the Wender Utah Rating Scale to objective measures of attention. Comprehensive Psychiatry 2005; 46:468–471.

308. Hill BD, Pella RD, Singh AN, Jones GN, Gouvier WD. The Wender Utah Rating Scale Adult ADHD Diagnostic Tool or Personality Index? J Atten Disord 2009; 13(1):87-94.

309. Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: Comorbidities and adaptive impairment. Compr Psychiatry 1996; 37:393-401.

310. Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, Bessler A, Shrout P. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2002; 159(11):1882-8.

311. Suhr J, Zimak E, Buelow M, Fox L. Self-reported childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are not specific to the disorder. Comprehensive Psychiatry 2009; 50:269–275.

312. Roy-Byrne R, Scheele L, Brinkely J, Ward N, Wiatrak C, Russo J, et al. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: assessment guidelines based on clinical presentation to a specialty clinic. Compr Psychiatry 1997; 38(3):133-40.

313. Evans S, Youngstrom E. Evidence-based assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Measuring outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(9):1132-1137.

314. Young S, Heptinstall E, Sonuga-Barke EJS, Chadwick C, Taylor E. The adolescent outcome of hyperactive girls: Self-report of psychosocial status. J Child Psychology and Psychiatry 2005: 46(3); 255-262.

315. Gadow KD, Sprafkin J, Nolan EE. DSM-IV symptoms in community and clinic preschool children J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 1383-1392.

316. Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorder. Dev Neuropsychol 1997; 13:111-129.

317. Barkley R, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactivite children: Adaptive functioning in major life activities. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(2):192-202.

318. Galera C, Melchior M, Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: The Gazel Youth study Psychol Med 2009;1:1-12.

319. Borland BL, Heckman HK. Hyperactive boys and their brothers: A 25 year follow-up study. Arh Gen Psyciatry 1976; 33:669-675.

320. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65(3):3-7.

321. Kuntsi J, Rijsdijk F, Ronald A, Asherson P, Plomin R. Genetic influences on the stability of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. Biol Psychiatry 2005; 57:647-654.

322. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:309-314.

323. Van der Meulen EM, Bakker SC, Pauls DL, Oteman N, Kruitwagen CL, Pearson PL, et al. High sibling correlation on methylphenidate response but no association with DAT1-10R homozygosity in Dutch sibpairs with ADHD. J Child Psychol Psychiatry 2005; 46(10):1030-8.

324. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartelsor M, Van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: Longidutinal results from a study of twins age 3 to 12. J Child Psychol Psychiatry 2004; 45(3):577-588.

325. Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotoninergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DCC and MAOB. Mol Psychiatry 2009; (14):71-85.

326. Berridge CW, Devilbiss DM, Andzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. Biol Psychiatry 2006; 60(10):1111-1120.

8. ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İzlem: Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik Korelasyon

Genetik ve çevresel faktörlerin DEHB'nin gelişiminde ve seyrinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu izlem çalışmasında, çocukluk döneminde DEHB tanısı konulmuş hastaların, ergenlik ve erken erişkinlik döneminde klinik belirtilerindeki değişikliklerin incelenmesi; DRD4 ve 5-HT2A genlerinin ve doğum dönemine ilişkin çevresel risk faktörlerinin klinik değişkenler ve hastalığın sonlanımı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 1994- 2001 yılları arasında DEHB tanısı konulmuş ve takibe alınmış olan ve şuan 16-25 yaş grubunda bulunan 50 ergen-genç erişkin ve benzer yaş aralığında 50 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastaların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinin ardından DRD4 ve 5HT2A gen analizi yapılmıştır.

Okul öncesi ve ilkokul döneminde DEHB tanısı konulan hastalardan %88'inin ergenlik ve genç erişkinlik döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiği ve bu olguların işlevsellik derecelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Doğum dönemi risk faktörlerinin ve doğum mevsiminin bozukluğun sonlanımı üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 geninde en sık saptanan alleller 4, 8 ve 2 tekrar allelleri olmuştur. 8 allel sıklığının dünya çapında bildirilen oranlardan daha yüksek olmasına karşın saptanan allellerden hiçbirinin DEHB ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Ancak, 2 tekrar allelinin varlığında çocukluk döneminde bileşik tip DEHB tanısının ergenlik ve erişkinlik döneminde bileşik tip şeklinde devam

etme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 5-HT2A genine ait -1438A>G ve T102C polimorfizmlerinin çocukluk döneminde tedavi yanıtı ve ergenlik ve erişkinlik döneminde DEHB'nin sonlanımı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, DRD4, 5-HT2A

9. SUMMARY

A Follow Up Study of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Variations of Clinical Features, Prognostic Factors and Genetic Correlation

Genetic and environmental factors are thought be played important role in development and progression of ADHD. In this follow-up study it is intended to investigate changes in symptoms in adolescence and young adulthood period of ADHD patients who diagnosed in childhood; to investigate the relationship between DRD4, 5-HT2A genes and prenatal environmental risk factors with clinical variations and disease outcome.

Fifty patients who diagnosed and followed up between 1994-2001 years now included in the study 7-14 years later. Fifty healthy same-aged people included as control group of this study. DRD4 and 5HT2A gene analysis of patients were performed after detailed clinical evaluation.

Eighty- eight percent of patients who were diagnosed in pre-school and primary school period continued to meet the diagnosis criteria of ADHD in adolescence and young adulthood and functionality degrees of those cases were found lower. The relationshıp between prenatal risk factors and birth season with disease outcome found statistical insignificant. The most determined DRD4 gene alleles among ADHD and control groups were 4, 8 and 2 repeat alleles. Although the frequency of 8 repeat allele were higher than reported estimation rates worldwide neither of alleles were found significant for ADHD. However, in presence of 2 repeat alleles for the combined type ADHD diagnosed in childhood persistance ratio was found statistical significant in adolescence and young

adulthood. The relationship between -1438A>G and T102C polymorphisms of 5-HT2A gene with treatment response in childhood and ADHD outcome in adolescence and adulthood were found statistical insignificant.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, DRD4, 5-HT2A

10.EKLER

Ek-1 Yerel Etik Kurulu Kararı

Ek-2 Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Protokolü

Ek-3 Onam Formu

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSTY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İzlem:Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik Korelasyon"	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Prof.Dr.Selahattin Şenol	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 279	Tarih: 24 Eylül 2007	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya incelenmiş, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden bütçe dışında uygun olduğuna karar verilmiştir. Etik Kurul kararı projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Etik Kurula bildirilmesi gerekmektedir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, İA YÖNETMELİĞİ, BİYOETİK SÖZLEŞMESİ
ÜYELER	

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)		Katılım (**)		İmza
Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Leyla MEMİŞ ÜYE	Patoloji	G.Ü.T.F Patoloji A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Ayla GÜLEKON ÜYE	Dermatoloji	G.Ü.T.F Dermatoloji A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Fatma AKAR ÜYE	Ecz.Fak. Farmakoloji	G.Ü.E.F Ecz.Fak. Farmakoloji	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Candan TUNCER ÜYE	Gastroenteroloji	G.Ü.T.F İç Hast. A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E		E	xx	E	
				x	H		H	
Prof.Dr.E.Ferda PERÇİN ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	K	X	E	xx	E	Oylamaya katılmadı
					H		H	
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K		E	xx	E	
				x	H		H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K		E		E	Katılmadı
				x	H	X	H	
Doç.Dr.Kenan HIZEL ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	E		E	xx	E	
				x	H		H	
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E		E	xx	E	
				x	H		H	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E		E	xx	E	
				x	H		H	

* Araştırma İle İlişki
** Toplantıda Bulunma

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
PROTOKOLÜ

Proje Kod No : 01/2008-17

Proje Yöneticisi : Prof.Dr.Selahattin ŞENOL

Proje Adı : Dikkat Eksikliği Hiperaktivete Bozukluğunda İzlem: Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik korelasyon

TARAFLAR

1. Resmi Gazete'nin 10.04.2002 tarih ve 24722 sayılı nüshasında yayınlanan 2547 sayılı Kanun'un 4684 sayılı Kanun'la değişik 58. maddesi gereğince kurulan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) İta Amiri **Prof. Dr.Tülin OYGÜR** ile yukarıda adı ve soyadı yazılı Proje Yöneticisi **Prof.Dr.Selahattin ŞENOL** arasında aşağıdaki şartlarla bir araştırma projesi protokolü yapılmıştır.

SÖZLEŞMENİN KONUSU

2. Bu sözleşmenin konusu, ekli araştırma projesi başvuru formunda ayrıntıları verilmiş olan projenin Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesidir.

PROJE YÖNETİCİSİNİN GÖREVLERİ

3. Projenin Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nde belirtilen esaslara bağlı kalarak protokole ekli araştırma projesi başvuru formunda belirtilen program içinde, protokoldeki süre, amaç ve şartlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasından proje yöneticisi sorumludur.

Desteklenmesi kabul edilmiş projenin amaç, kapsam, süre, program, araştırmacılar ve bütçesinde Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

Proje Yöneticisinin emekli olması veya Üniversiteden herhangi bir sebeple ayrılması halinde, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu proje yöneticilik görevini ilgili birimin (Bölüm, Yüksekokul veya Fakülte) önerisiyle proje personelinden birine veya bir başka öğretim üyesine verir.

ARAÇ, GEREÇ VE DONANIM

4. Yurt içinden veya yurt dışından temin edilerek projeye tahsis edilen sarf malzemesi dışındaki, demirbaş niteliğindeki her türlü teçhizat Gazi Üniversitesi'nin malı olup ayniyat kaydına müteakip ilgili birimin ayniyat mutemedine zimmetlenir.

RAPORLAR

5. Proje Yöneticisi projenin yürürlükte olduğu yılların 30 **Haziran ve 31 Aralık** tarihlerine kadar proje çalışmalarının gidişi ve proje harcama durumlarıyla ilgili altı aylık dönemlerde birer gelişme raporunu ve ayrıca istenildiğinde projeye ilişkin ayrıntılı bilgileri ilgili birimin Uzmanlar Grubuna vermekle yükümlüdür.

6. BAP Komisyonunun gerekli görmesi halinde, BAP Komisyonu Başkanı projeyle ilgili çalışmaları yerinde inceleyebilir veya inceletebilir. Bu durumlarda proje yöneticisi projeyle ilgili her türlü teknik, idari ve mali bilgileri ve belgeleri incelemeye hazır bulundurmak ve incelemeyi kolaylaştıracak bütün yardımları yapmakla yükümlüdür.

7. Proje yöneticisi projenin sona ermesini izleyen **4 ay içerisinde** Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nin 13. maddesinde belirtilen esaslar dahilinde hazırlanacak, tüm araştırma sonuçlarını içeren Kesin Raporu, ayrıca araştırma devam ederken bilimsel toplantılara sunulan bildiri metinleri ile varsa ara yayınların birer örneğini de ilgili birimin Uzmanlar Gurubuna vermekle yükümlüdür.

Proje kapsamında yapılacak yayınlarda çalışmanın Gazi Üniversitesi tarafından desteklendiğinin açık bir şekilde belirtilmesi zorunludur.

GÜVENLİK ÖNLEMLERİ

8. Proje yöneticisi, proje yerinde kazaları önleme ve sağlık şartlan bakımından gerekli her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından ve etik kurallarının uygulanmasından sorumludur.

Klinik veya canlı hayvan türleri üzerinde uygulanacak deneysel çalışmalarda ilgili Etik Kurul(lar)dan onay alınması zorunludur. Bu konuda tüm sorumluluk proje yöneticisine aittir.

GİZLİLİK

9. Proje yöneticisi, projeyle ilgili olarak elde edilecek bilgilerin gizliliğinin korunması bakımından Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na karşı sorumludur. Ulusal güvenlik, milli ekonomi ve ülke çıkarları aleyhine kullanılabilecek proje sonuçları üzerinde proje yöneticisi ve yardımcı araştırmacılar tarafından haber ya da beyanat verilemez ve yayın yapılamaz.

MUTEMET ELİ İLE HARCAMALAR

10. Harcamalar ilgili birimlerin (Fakülte/Y.Okul) avans ve kredi işlemleri için görevlendirilen mutemetler tarafından alınacak avanstan kanıtlayıcı evrak karşılığı yapılır. Verilen bu avansın usulüne uygun olarak mahsubu yapılmadan yeniden avans verilmez.

PATENT HAKLARI

11. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmek suretiyle ele alınan bir projenin sonucunda 17.07.1963 tarih ve 278 sayılı Kanun'un 2/a maddesine göre bir ihtira meydana gelmesi halinde, bu ihtira aynı Kanun'un 21. maddesi uyarınca Gazi Üniversitesi'ne ait olacaktır. Ancak Gazi Üniversitesi bu ihtiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edineceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'unu ihtirayı yapana veya yapanlara verecektir.

Bilgisayarlarla ilgili araştırmalarda yazılan programlar CD veya disketleri ile teslim

edilir.

DESTEK MİKTARI

12. Projeye, ayrıntıları protokolde ekli, araştırma projesi öneri formunda belirtilen ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabul edilen toplam 3.888.-YTL. destek sağlanacak olup, bu destek bütçenin serbest bırakıldığı oranda kullanılabilecektir.

ÖDEMENİN KESİLMESİ, HARCAMALARIN GERİ ALINMASI VE TAZMİNAT

13. Protokol gereğince yapılan ödemelerin, protokol şartlarına uygun olarak kullanılmadığının gelişme raporlarındaki ayrıntılı bilgilerden veya yapılan incelemelerden anlaşılması, proje gelişme raporlarının öngörülen tarihlerde verilmemesi veya proje yöneticisinin Gazi Üniversitesinden ayrılması hallerinde başkaca bir uyarıya gerek kalmadan protokol gereğince yapılan ödemeler her *zaman* durdurulabilir.

Başka talepler saklı kalmak üzere verilmiş araç, gereç ve donanım derhal geri alınır ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından gerekli görüldüğü taktirde, proje başka bir araştırmacıya veya araştırma grubuna verilebilir. Projenin bu yolla sonuçlanması ile sağlanacak yararlardan proje ile ilişkisi kesilenler hiçbir hak talep edemezler.

Projenin durdurulması veya yönetmelik ve yasal gereklerin yerine getirilmeden bırakılması halinde, proje yöneticisi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından proje kapsamında yapılan yolluk, hizmet alımı ve tüketim malzemesi harcamalarını, uygulamada bulunan yasal faizi ile birlikte Bilimsel Araştırma Projelerine geri ödemekle yükümlüdür. Bu durumda desteklenen proje iptal edilmiş ve protokol feshedilmiş sayılacaktır.

YÜRÜRLÜK SÜRESİ

14. Bu protokol **01.04.2008** tarihinden **31.03.2009** tarihine kadar yürürlüktedir.

PROTOKOL SÜRESİNİN UZATILMASI

15. Protokol süresinin uzatılması; proje yöneticisi tarafından protokol süresinin bitimi tarihinden en az l (bir) ay önce ilgili Uzmanlar Grubu'na teklif edilmesi ve Uzmanlar Grubu'ndan alınacak olumlu görüşün Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nca uygun görülmesine bağlıdır.

Ek süre l (bir) yılı, ek ödenek ise proje toplamı bütçesinin % 50'sini geçemez.

YETKİLİ MERCİ

16. Anlaşmazlık halinde yetkili merci, Ankara Mahkemeleri ve İcra Daireleridir.

GAZi ÜNİVERSİTESİ

Adına
Prof. Dr.Tülin OYGÜR
Rektör Yardımcısı

PROJE YÖNETİCİSİ

Prof.Dr.Selahattin ŞENOL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ARAŞTIRMALAR BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Biyobankalama Etkinliklerinde Ulusal Ağ Kurulması (BIYONET)
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. E. Ferda Perçin
Diğer Araştırıcıların Adı: Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik AB Dalı Öğretim Görevlileri,Asistan Doktorları ve Biyologları
Destekleyici (varsa):T.C Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı (Proje No: 2006K120040)

"**Biyobankalama Etkinliklerinde Ulusal Ağ Kurulması (BIYONET)**" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amacı ile yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

1. Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

a. Neden özellikle bu kişi / hasta seçilmiştir?

Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni size Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu hastalığı tanısı konmasıdır. Katılımınız ile bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir.

b. Çalışmanın önemi ve gerekliliği nelerdir?

Genler, DNA olarak isimlendirilen genetik materyalden oluşurlar. DNA hücrenin bir bölümüdür ve kalıtsal özelliklerin (göz rengi gibi) oluşmasından sorumludur."Dikkat Eksikliği iperaktivite Bozukluğu" hastalığı ile ilişkilendirilen çeşitli genler bulunmuştur. Bu araştırma ile sizin DNA'nızı çalışmak ve genlerinizde herhangi bir anormallik olup olmadığını ya da bu soruna neden olabilecek yeni genler olup olmadığını bulmak istiyoruz.

c. Çalışmaya toplam kaç kişinin katılması planlanmaktadır?
Çalışmaya 50 hasta grubu, 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişinin katılması planlanmaktadır.

2. Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Böyle bir karar vermeniz durumunda tıbbi bakımınız bu durumdan etkilenmeyecektir.

3. Genetik araştırma nasıl yapılacak?

a. Hangi örnek (ler) alınacak ve nasıl alınacak ?
(Örnek: Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz kolunuzdan 1 tüp (10ml) kan alınacaktır.. Genellikle bir tek örnekleme yeterlidir ancak bu aşamada başarısız olunduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.)

b. Örnekte neler araştırılacak ?

Örnekte Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile ilişkilendirilen Dopamin taşıyıcısı geni,dopamin D4 reseptör geni ve serotonin 2A reseptör geni araştırılacaktır.
c. Örnekler nerede çalışılacak?
Toplanan kanlar öncelikle yurt içinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesı Genetik labratuvarında tetkik edilecektir.

Uluslararası Biyoloji Materyal Nakil Formu (Türkçe – İngilizce)

(Örnek: Toplanan kanda yeterli genetik materyal elde edilemediği durumda ya da farklı bir metod ile çalışılma gerekliliğinde toplanan kandan hücre çoğaltması yoluna gidilebilir. Bu işlem "hücre kültürü" olarak adlandırılır ve bu yolla hücreleriniz ölümsüz olarak çoğaltılabilir.

d. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor ?
Hastalardan alınan kanın tamamı genlerin araştırılmasında kullanıacağı için imha edilmesi gerekmemektedir.

4.Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilecek mi?

(Bu bölümde katılımcıdan "Tabakalandırılmış olur" olarak isimlendirilen bir onay alınmalıdır. Aşağıda yazılı olan bölüm aynen korunarak katılımcının aşağıdaki 4 seçenekten birini işaretlemesi istenmelidir.)

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1- Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
2- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
3- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
4- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırıcı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırıcı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

5. Çalışmanın riskleri nelerdir?

a. *Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır.*
b. *Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kulanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.*

6. Çalışmanın yararları nelerdir?

Bu çalışma ile, araştırılan genlerin Türk toplumunda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkisi ve hastalığın sonuçlanması üzerine etkisi incelenecektir. Böylece konuyla ilgili bilgilerin artmasını sağlayarak ileride bu hastalıktan etkilenen kişilere yararlı olabilecektir. Ayrıca, tüm katılımcılara uygulanacak testlerle zeka düzeyleri ve eş tanıları belirlenecek ve takipte gelişim ve değişikliklerin gözlemi sağlanabilecektir.

7. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak ?

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırıcılar ve destekleyici kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için

kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Kendinizle ilgili genetik bilgiyi öğrenmeyi seçmeniz durumunda size (varsa) sağaltım ile ilgili bilgiler ve genetik danışmanlık hizmeti verilecektir.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

(Çalışma için eğer gerekiyorsa aşağıdaki standart durumlar açıklanmalıdır)

- *Örnek: Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.)*

8. Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

9. Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tibbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

10. Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?

- *Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda bunun sorumluluğunu üstlenilecek ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak; bu konudaki tüm harcalamalar tarafımızca üstlenilecektir.*

11. Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

Araştırma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.
ADI : Esra Güney
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 0312-2025426-5445-5446

(Katılımcının/Hastanın Beyanı) GÜTF Tıbbi Genetik Anabilim dalında, Dr Esra Güney tarafından genetik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.
Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.
İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi girişimin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi girişimlerle ilgili olarak parasal bir yük altına girmeyeceğim).
Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Esra Güney'i, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalından 0312-2025426-5446'ten arayabileceğimi biliyorum.
Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Esra

Soyadı: Güney

Doğum Yeri ve Tarihi: Burdur, 08.11.1980

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, 2004-2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1998-2004,

Ankara Alparslan Süper Lisesinde 1991-1998

Mustafa Kemal İlkokulu, 1986-1991

Yabancı Dili: İngilizce (orta)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Uzmanlık Tezi: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İzlem: Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik Korelasyon

(Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2008-17 proje numarası ile desteklenmiştir),

Yayınlar

-Güney E, Kuruoğlu AÇ, Şener Ş. Ergenlik Döneminde Kimlik Karmaşasından Tanı Karmaşasına: Bir Vaka Sunumu. Türkiye'de Psikiyatri 2009; 11(1):39-44.

-Güney E, Şenol S, Şener Ş. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nörogörüntüleme Yöntemleri. Klinik Psikiyatri Dergisi 2008; 11(2):84-94.

-Güney E, Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Şener Ş, İşeri E. Epileptik Psikoz: Bir Olgu Sunumu Klinik Psikiyatri Dergisi 2008; 11(2):95-100.

-**Güney E**, İşeri E, Atak A, Aral A, Bodur Ş, Şener Ş. Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda TNF-Alfa Düzeyi Türkiye'de Psikiyatri 2008; 10(2):52-56.

-Güney E, Kuruoğlu AÇ. Yeme Bozukluklarında Beyin Görüntüleme Yöntemleri Klinik Psikiyatri Dergisi 2007; 10(2):93-101.

-Güney E, Kuruoğlu AÇ. Yeme Bozukluklarının Nörobiyolojisi. Türkiye'de Psikiyatri 2007; 9(2):108-116.

-Aslan S, Türkçapar H, **Güney E**, Eren N, Akkoca Y, Uğurlu M, Karataş G.Beck Bilişsel İçgörü Ölçeği Türkçe Formunun Şizofrenik Hastalar için Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. Klinik Psikiyatri Dergisi 2005;8:186-196.

-Ceylan MF, **Güney E**, Serdaroğlu A, İşeri E, Arhan E. Kronik Başağrısı ve Epilepsisi Olan Çocuklarda Psikiyatrik Eş Tanılar Türkiye'de Psikiyatri 2009; 11(1):8-13.

Bildiriler ve Posterleri

41.Ulusal Psikiyatri Kongresi, Erzurum, 2005

- **Özcan(Güney) E,** Aslan S. Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Bir Olguda izlenen Yapay Bozukluk ve Sınırda Kişilik Bozukluğu. Özetler Kitabı Poster No: p: 4-2, sayfa 182.

- Aslan S, Türkçapar H, **Güney E**, Eren N, Akkoca Y, Uğurlu M, Karataş G . Beck Bilişsel İçgörü Ölçeği Türkçe Formunun Şizofrenik Hastalar için Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. Özetler Kitabı Poster no: p 13-18, 246-247.

17. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, Nisan 2007, Çeşme-İzmir.

- **Güney E**, Şener Ş, İşeri E. Yüksek işlevli otizm ve Asperger sendromonun benzerlik ve farklılıkları: Bir olgu sunumu. Özet Kitabı, sayfa:161.

- **Güney E,** Sarıpınar GE, İşeri E, Şener Ş.Bilişsel Gelişim Geriliğinin Eşlik Ettiği Selektif Mutizm: Bir Olgu Sunumu. Özet Kitabı, sayfa:167.

- Güney E, Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Şener Ş, İşeri E. Epileptik psikoz: Bir olgu sunumu. Özet Kitabı, sayfa:175.

18. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, Nisan 2008, İstanbul

-**Esra Güney**, Elvan İşeri, Ayşegül Atak, Arzu Aral, Şahin Bodur, Şahnur Şener.Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda TNF-Alfa Düzeyi. Konuşma metinleri ve poster sunumları kitabı, poster no: PS-18, Sayfa 64.

18th World Congress of the International Association for child and adolescent psychiatry and allied professions (IACAPAP), Nisan-Mayıs 2008, İstanbul

- **Esra Guney**, Elvan Iseri, Ayşegül Yücel, Arzu Arak, Şahin Bodur, Şahnur Şener. Increased serum levels of epidermal growth factor in children with autism. Program Book, Poster No: p-134, sayfa: 115

- **Esra Güney**, Esin Gökçe Sarıpınar, Özhan Yalçın, Şahnur Şener. The Difficulty in classification of pseudologica fantastica as factitious disorder: three adolescent cases. Program Book, Poster no: p-192, sayfa:119.

- **Esra Güney**, Özhan Yalçın, Burcu Akın Sarı, Selahattin Şenol, Elvan İşeri, Şahnur Şener. Amenorrhea induced by sertraline: an adolescent girl case report. Program Book. Poster nu: p-199, satfa no: 120.

- Aslı Çepik Kuruoğlu, **Esra Guney**, Şahnur Şener. The Confused Adolescent. Program Book, Poster No: p-105, sayfa: 112

- Özhan Yalçın, **Esra Güney**, Burcu Akın Sarı, Elvan İşeri, Selahattin Şenol. Aripiprazole monotherapy can be promising in treatment-resistant Tourette syndrome: two adolescent cases. Program Book, Poster No: p-182, sayfa: 118.

- Özhan Yalçın, **Esra Güney**, Burcu Akın Sarı, Şahnur Şener. An adolescent voyeurism case: the importance of the primak scene.. Program Book, Poster no:193, sayfa 119.

- Burcu Akın Sarı, Özhan Yalçın, **Esra Özcan Güney**, Esin Gökçe Sarıpınar, Şahnur Şener. Burn-out syndrome of mothers of children with attention deficit and hypeareactivity disorder. Program Book, poster no: p-324, sayfa 130.

19. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, Nisan 2009, Antakya.

- **Esra Güney**, Elvan İşeri, Oruç Rahmi Güvenç, Azize Andrea Güvenç, Erşan Çırak, Banu Çaycı, Burak Bahar, Şahnur Şener, Tümata Grubu.Otistik Bozukluklu Çocuklarda Müzik Terapisi. Özet Kitabı poster no: p027, sayfa 153

- İsmet Esra Zeytinci, **Esra Güney**, Şahnur Şener.Renal Transplantasyon Sonrası Çocukluk Çağı Psikozu: Bir Buçuk Yıllık Takip. Özet Kitabı poster no: p040, sayfa 166.

- Mehmet Fatih Ceylan, **Esra Güney**, Ayşe Serdaroğlu, Elvan İşeri, Ebru Arhan Kronik Başağrısı Olan Çocuklarda Psikiyatrik Eş Tanılar.. Özet Kitabı poster no: p046, sayfa 172.

- Mehmet Fatih Ceylan, **Esra Güney**, Ayşe Serdaroğlu, Elvan İşeri Ebru Arhan.Epilepsisi Olan Çocuklarda Psikiyatrik Eş Tanılar. Özet Kitabı poster no: p047, sayfa 173.

- Mehmet Fatih Ceylan, **Esra Güney**, Ayşe Serdaroğlu, Elvan İşeri Ebru Arhan. Travma ve Cinsel Kimlik Bozukluğu: Olgu Sunumu. Özet Kitabı poster no: p048, sayfa 174.