



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUGUNDA
FARMAKOGENETİK UYGULAMALARIN ETKİSİ**

Selda KARAHASAN

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL-2021

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUGUNDA
FARMAKOGENETİK UYGULAMALARIN ETKİSİ**

Selda KARAHASAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL-2021

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUGUNDA FARMAKOGENETİK UYGULAMALARIN ETKİSİ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide birlikte rol aldığı düşünülen, dikkatsizlik, gelişimsel düzeye uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik şeklinde ortaya çıkmaktadır. Çocuklukta başlayan, ömür boyu süren, akademik, sosyal ve iş hayatında yetişkin işlevselliği gibi birçok alanda günlük işleyişi ciddi şekilde bozan nöro-gelişimsel bir hastalıktır. DEHB, birey, aile ve toplum için önemli konuların temelini oluşturur, bu nedenle bozukluğu erken tanımak ve endişeye neden olan faktörleri anlamak önemlidir. Çalışmada, DEHB genetiği, ikizlerde yapılan çalışmalar, evlat edinme çalışmaları, aile çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar olarak sınıflandırılmış ve tanımlanmıştır. DEHB'yi tedavi etmek için kullanılan uyarıcılar arasında Atomoksetin, Alfa-2 agonistleri ve Trisiklik antidepresanlar, psikoeğitim, ebeveyn eğitim programları, bilişsel davranışçı tedavi ve uyanıklık eğitim konuları dikkatli şekilde ele alınmıştır. Yapılan literatür taramalarına göre; genetik çalışmalar, bu karmaşık hastalığın etiyolojisinin Dopaminerjik, Serotonerjik ve Noradrenerjik nörotransmisyondaki problemlerden kaynaklandığını ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışma, alandaki literatüre katkı sağlaması amacıyla planlanmış olup, DEHB'nin moleküler genetiğindeki en son keşifleri kapsamlı bir şekilde araştırıp, Sitokrom P450 (CYP450) genetik polimorfizminin hastalıkla ilişkili olduğuna inanılan ilaçlar üzerindeki etkilerini incelemiştir. DEHB'nin artmış kalıtımı birçok çalışmada gösterilmiştir ve moleküler genetik çalışmalarda DEHB'de karmaşık bir genetik yapı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: DEHB, Enzimler, Farmakogenetik, Sitimulanlar, Sitokrom P450

ABSTRACT

EFFECT OF PHARMACOGENETICS APPLICATIONS ON ATTENTION DEFICIT & HYPERACTIVITY DISORDER

Attention Deficit & Hyperactivity Disorder (ADHD) occurs in the form of inattention, excessive mobility, and impulsivity, whose etiology has not yet been clearly clarified, neurobiological, genetic, and environmental factors are thought to play a role together in etiology. It is a neurodevelopmental disorder which begins in childhood, lasts a lifetime, severely ruins daily process in many areas such as academic, social, and business adult functionality. ADHD forms the basis of subjects that are important to the individual, family, and society, therefore it is important to recognize the disorder early and understand the factors that cause concern. In the study, genetics of ADHD was classified and defined as studies in twins, adoption studies, family studies, and molecular genetic studies. Among the stimulants used to treat ADHD, Atomoxetine, Alpha-2 agonists and Tricyclic antidepressant drugs, psychoeducation, parental training programs, cognitive behavioral therapy, and alertness training topics have been carefully addressed. According to the literature search; genetics studies find out that the etiology of this complicated disorder results from problems in Dopaminergic, Serotonergic, and Noradrenergic neurotransmission. This study that was planned to contribute to the literature in the field, extensively investigated the latest discoveries in the molecular genetics of ADHD and analyzed the effects of Cytochrome P450 (*CYP450*) genetic polymorphism on drugs believed to be associated with the disorder. Increased inheritance of ADHD has been shown in many studies, and a complex genetic structure in ADHD has been found in molecular genetic studies.

Keywords: ADHD, Enzymes, Pharmacogenetics, Stimulants, Cytochrome P450

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada tüm sorularıma yanıt bulabildiğim tez danışman hocam Prof. Dr Korkut ULUCAN'a teşekkür ederim.



BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

21.12.2020

Selda KARAHASAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe ve tanı ölçütleri	6
2.1.3. Klinik görünüm ve değerlendirme	17
2.2. Epidemiyoloji.....	19
2.3. Etiyoloji	23
2.4. Genetik Nedenler	24
2.4.1. Aile çalışmaları	24
2.4.2. İkiz çalışmaları.....	25
2.4.3. Evlat edinme çalışmaları.....	25
2.5. Moleküler Genetik Çalışmalar	25
2.5.1. Dopamin d4 reseptör geni (drd4).....	28
2.5.2. Dopamin d5 reseptör geni (drd5).....	28
2.5.3. Dopamin taşıyıcı geni (slc6a3)	29
2.5.4. Katekol-o-metil transferaz geni (comt).....	30
2.5.5. Snap-25 (synaptosomal-associated protein)	30
2.5.6. Serotonin taşıyıcısı (<i>slc6a4</i>) ve reseptörünü (<i>5ht1b</i> , <i>htr1b</i> , <i>5ht2a</i>) kodlayan genler	31
2.6. Nörobiyolojik Faktörler	32

2.7. Norökimyasal Faktörler	33
2.8. Psikososyal Faktörler	33
2.9. Çevresel Faktörler	34
3. TEDAVİ	35
3.1. Farmakolojik Tedavi	35
3.1.1. Psikostimulanlar	36
3.1.2. Özgün noraadrenalin gerilim inhibitörü	42
3.1.3 Antidepresanlar	46
3.2. Psikososyal Tedaviler	50
3.2.1. Psikoeğitim	50
3.2.2. Aile terapisi	51
3.2.3. Bilişsel davranışçı terapi	51
3.2.4. Bilinçli farkındalık	52
3.2.4. Omega-3 yağ asitleri	52
3.2.5. Neurofeedback	53
3.3. Sitokrom P450 Enzim Ailesi (CYP450)	53
3.4. CYP450 Enzim Sisteminin Etki Mekanizması	55
3.5. CYP450 Enzimlerinin Sınıflandırılması ve İsimlendirilmesi	56
3.6. CYP450 Genetik Polimerimi	57
3.6.1. CYP2C9	58
3.6.2. CYP2C19	59
3.6.3. CYP2D6	61
3.6.4. CYP3A4	61
3.7. CYP450 Geni Klinik Önemi	62
3.8. Farmakoterapinin Etkileri	63
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	64
KAYNAKLAR	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun tarihi.....	5
Şekil 2: Dsm- 1v- tr dehb tanı ölçütleri	10
Şekil 3: Wender'in dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ölçütleri.....	12
Şekil 4: Dsm- 1v-tr tanı ölçütlerindeki kısıtlılıklar.....	13
Şekil 5: Kaudat çekirdek (sol tarafta) ve preforantal kortekste (sağ tarafta)	27
Şekil 6: Dehb'de yapılmış bazı tüm genom bağıntı çalışmaları	32
Şekil 7: 18 yaş altı dehb tedavisinde güncel algoritmalar	40
Şekil 8: Erişkin bireylerde dehb tedavisinde güncel algoritmalar	40
Şekil 9: Karbon monoksit bağlı cyp450'nin absorban eğrisi	53
Şekil 10: Sitokrom p450 enzim sistemi	55
Şekil 11: Sitokrom p450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesi	56
Şekil 12: Major insan karaciğer cyp450 enzimleri özellikleri	57
Şekil 13: Cyp2c amino asit homoloji profili.....	59
Şekil 14: Cyp2c19 substratlar	60
Şekil 15: Cyp3a substratı olan ilaçlar	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACAP	: Amerikan Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Akademmesi
ADHD	: Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADRA1C	: Adrenerjik a1C Reseptör Geni
ADRA2A	: Adrenerjik a2A Reseptör Geni
ADRA2C	: Adrejik a2C Reseptör Geni
AMF	: Karışık Amfetamin Tuzları
ATM	: Atomoksetin
A2AR	: Alpha-2 Adrenergic Receptor
BDT	:Bilişsel Davranışçı Tedavi
BPR	: Bupropion
CDC	: Hastalık Kontrol Ve Önleme Merkezi
CO	: Karbon Monoksit
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz Geni
CYP	: Cytochrom
DA	: Dopamin
DAT	: Dopamin Taşıyıcıları
DAT1	: Dopamin Transporter Geni
DBH	: Dopamin- β -Hidroksilaz Geni
DDC	: Dopa Dekarboksilaz
DEH-B	: Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu
DEX	: Dexamfetamin
DRD2-5	: Dopamine Reseptörleri
DSM	: The Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
DSM-II	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 2nd ed.
DSM-III	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
EEA	: Esansiyel Amino Asitler
EEG	: Elektroensefalogram

EKG	: Elektrokardiyografi
F⁺³	: Merkezi Demir İyonunun
FDA	: Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
GİS	: Gastro-İntestinal
GXR	: Guanfazin
H⁺	: Hidrojen
H₂O	: Su
HTR1B	: Serotonin 1B Reseptör Geni
HTR2A	: Serotonin 2A Reseptör Geni
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
İMP	: İmipramin
KLO	: Klonidin
LDX	: Lisdexamfetamin
MAO	: Monoamin Oksidaz
MDA	: Metilendioksiamfetamin
MDMA	: Metilendioksimetamfetamin
MAOA	: Monoamin Oksidaz A
MPH	: Metilfenidat
MR	: Manyetik Rezonans
NA	: Noradrenalin
NCS	: Sinir İletim Çalışması
NET	: Noradrenalinin
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
O₂	: Oksijen
OH	: Hidroksil
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
P	: Pigment
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RH	: Radikal Gruba Hidrojen Bağlanması
RR	: Relative risk
SLC6A	: Norepinefrin Transporter Geni
SLC6A4	: Serotonin Transproter Geni
SNAP25	: Sinaptozomal İlişki Proteim 25 Geni

SSRI	: Selektif Serotonin İnhibitorü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TSA	: Trisiklik Ve Tetrasiklik Antidepresanlar
TPH2	: Triptofanhidroksilaz-2-Geni
TMA	: Trimetoksiamfetamin



1. GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) giderek yaygınlaşan çevresel faktörlerin etkili olduğu bir hastalıktır. DEHB, yaşam boyunca kalıcı dağınıklık ile ve uygun olmayan hiperaktivite ile dürtüsellik seviyeleri ile karakterizedir. DEHB, nörobiyoloji ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan çok karmaşık bir hastalıktır. Çevre ve diğer karmaşık mekanizmalar arasındaki çoklu genetik etkileşim nedeniyle, nöropsikiyatrik ve gelişimsel hastalığın bireysel belirtileri, değişen derecelerde, ciddiyette ve komorbiditelerde görünmektedir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), işlevsiz beyin, aşırı aktivite ve hızlı duygu durum sendromu ile karakterize, ömür boyu süren ve en yaygın şekilde çocuklarda görülen bir hastalıktır. (Jensen, Hinshaw, & Swanson, 2001, s. 67). Son bilgilere bakıldığında ABD’de prevalansı %5-11 arasında değişmektedir. Takip faaliyetlere bakıldığında, DEHB olan çocukların ortalama %12’sinde olgunlukta da emareler sürmektedir. (Hill ve Schoener, 1996, s. 1142) . Kimi yazarlara bakıldığında DEHB sendromları yaşla beraber eksikliğinde bu rahatsızlık yetişkin ruh ve sinir hastalıkları açısından klinik ehemmiyeti olmayan bir vaziyettir. (Manuzza, 1993, s. 568) Bunun aksi fikre göre ise, çoğu veride çocukluktaki sendromlar olgun yaşlarda da problem oluşturmayı sürdürmekte olup yaşam boyu tanısallık bir süreklilik göstermektedir. (Woods, 2002, s. 18).

DEHB'nin tanısında nöropsikolojik değerlendirmelerin rolü tartışmalıdır. Çocukluk çağında DEHB davranışsal sendromlar hâkimdir. Dürtüsellik ve dikkatsizliğe paralel olarak, bilişsel bozuklukların yetişkinlerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. (Faraone & Biederman, 2000, s. 569). DEHB’i teşhis etmek için bir standart yoktur. Bu, testler arasındaki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. DEHB, sıklıkla gözden geçirilen yeni bir tanı türüdür. (Barkley R. M., 2008, s. 45) DEHB’li yetişkinlerle yapılan araştırma sayısı son yıllarda olabildiğince artmıştır ve araştırmalar bu DEHB çalışmalarının DEHB’in zihnini ve davranışını ve yaşı değiştirdiğini göstermektedir.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental (DSM-IV), kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada, 6-15 yaş grubunda DEHB görülme sıklığı % 8.1 olarak tespit edilmiştir. Bir meta-analiz çalışmada 20 ikiz üzerinde araştırma yapılmış ve DEHB'in ortalama % 76 ile en yüksek kalıtsal psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu bilgisine ulaşılmıştır. (Avunduk, 2018, s. 16). Aile genetiği, evlat edinme, ikiz genetik ve moleküler genetik alanında DEHB açısından yapılan çalışmalar, DEHB'nin önde gelen nedeninin genetik olduğunu göstermiştir.

Psikolojik ve tıbbi müdahaleler dâhil olmak üzere DEHB için çeşitli tedaviler vardır. DEHB'de ilk tedavi seçeneği farmakolojik tedavidir. DEHB'yi tedavi etmek için stimülan ve non-stimülan iki grup ilaç kullanılır. Seçici norepinefrin geri alım inhibitörü Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılır. Ancak hasta ve aile eğitimi, davranış ve anlama teknikleri de kullanılır.

Günümüzde DEHB ile ilgili çoğu moleküler genetik çalışma, fonksiyonel aday gen yöntemleri kullanılarak yürütülmektedir. Aday genlerin seçimi esas olarak Dopaminerjik ve daha az ölçüde Serotonerjik ve Noradrenerjik sistemleri kodlayan genlere odaklanır. Nörobiyolojik araştırmalarda bu nörotransmitterlerin DEHB patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 666). Dopamin (DA) ve bir kombinasyonu olan Noradrenalinin (NA) önemi, dikkat, odaklanma ve uyarılma ve uyanıklık gibi ilgili bilişsel işlevlerde fark edilmektedir. DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaç hem DA hem de NA sistemlerini etkilediğinden, her iki sistemde de bozuklukların olabileceğine yaygın olarak inanılmaktadır. (Şahin, 2013, s. 1). Norepinefrin, özellikle postsinaptik Alfa 2A reseptörleri yoluyla hafıza, dikkat düzenleme, davranışsal engelleme ve planlama dâhil olmak üzere birçok prefrontal kortikal işlevi düzenler. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 665). Çalışmalar, DEHB tedavisinde kullanılan Metilfenidat ve Atomoksetin gibi uyarıcıların hem kısa hem de uzun vadeli aktivitelerinin iyi miktarlarda olduğunu göstermiştir.

Metilfenat, merkezi sinir sistemindeki bilgilerin işlenmesini etkilediğinden şüphelenilen piperidin türevi bir uyarıcıdır ve taşıyıcılar tarafından DA ve NA'nın büyümesini engeller. Etki metilfenidat takviyelerinin etkisi benzerdir. (Şahin, 2013, s. 1). Atomoksetin, 2002 yılında FDD (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından çocuklarda,

yetişkinlerde ve yetişkinlerde DEHB tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ilk stimulan olmayan ilaçtır. (Koç, 2020, s. 13). Faydaları arasında uykusuzluğun daha az yan etkisi, gün boyunca etki süresi, geri dönüş olmaması, artan tikler ve bozukluk gibi komorbid durumlarda yararlılık sayılabilir. Anksiyete ve depresyon, DEHB'nin uzun süreli kullanımdan sonra psikostimulanlar ile karşılaştırıldığında uzun süreli kullanımlarda pozitif etkilerini gösterir. (Çınar Polat, 2015, s. 1). Atomoksetin, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen çekilir; taşınması gıdalardan etkilenmez. En yüksek plazma seviyesine 1-2 saatte ulaşır. Karaciğerde 5. 2 saatlik yarılanma ömrü ile *CYP2D6* enzim sistemi tarafından metabolize edilir. (Gürsoy, 2010, s. 3)

İlaçlar farklı şekillerde ortadan kaldırılabilir. Böbrekler ve karaciğer bunların en önemlisidir. *CYP* enzimleri vücuda dışarıdan giren ve endojen maddelerin metabolizmasında rol oynayan maddelerin (ilaçlar gibi) biyotransformasyonundan sorumludur. *CYP* enzimleri, farklı ailelerden oluşan bir grup enzimdir. *CYP1*, *CYP2* ve *CYP3* enzim aileleri, çoğu ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerdir. (Karaca, 2013, s. 1). P450 enzim sistemi; ilaç, kimyasal ve petrol ürünleri gibi maddeleri dışarıdan metabolize eden bir sistemdir. Melatonin biyolojik saati etkiler ve karaciğer *CYP450* monooksijenazları tarafından metabolize edilir ve ayrıca bu enzimlerin düzenlenmesini de etkiler. Bu nedenle, zamanlama tedavisi ve zamanlaması önemli olan ilaçlar, daha doğru sonuçlar elde etmek için karaciğerdeki ilaç metabolizmasının sirkadiyen ritminden kaynaklandığı söylenebilir. Deneysel araştırmada bu dikkate alınmalıdır. (Yurdakök ve Baydan, 2011, s. 157).

Bu çalışmada, DEHB'nin genetiğiyle ilgili araştırmalar ilk olarak ikiz araştırması, evlat edinme araştırması, aile araştırması ve moleküler genetik araştırma olarak ikiye ayrılmıştır. Amaç, DEHB'nin genetik yönlerini gözden geçirmek ve literatüre katkıda bulunmaktır. Çünkü bu nörotransmitterlerin nörobiyolojik araştırmalarda DEHB'nin patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu makale, DEHB aday genleri üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmaların sonuçlarını olabildiğince detaylı bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

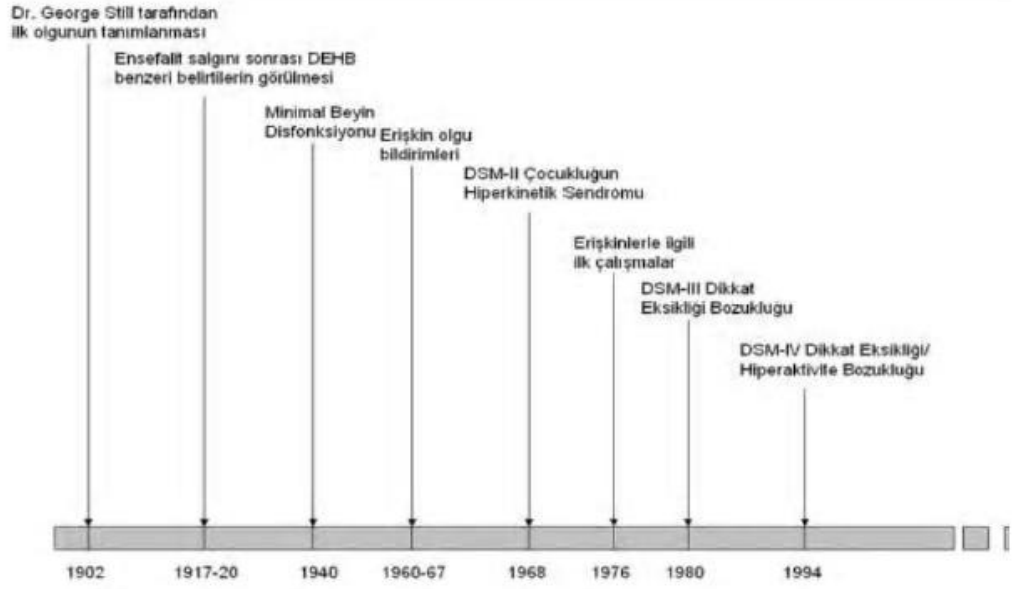
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

2.1.1. Tanım

İlgi alanlarındaki problemler, hareketlilik, konsantrasyon ve dürtü kontrolü ile karakterize olan DEHB, çocukluk çağında sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Tedavi sırasında elde edilen belirgin iyileşmeye, tedavi edilmediğinde psikiyatrik ve sosyal sorunlara neden olmasına ve zamanla bozukluğa ilişkin farkındalığın artmasına rağmen, etiyoloji ve patofizyoloji ile ilgili sınırlı verilerin önemi artmaktadır.

DEHB, yedi yaşından önce başlayan nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Aşırı hareket, dikkat eksikliği ve şevk eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk, psikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol oynamaktadır ve olgun psikiyatride önemi zamanla artmaktadır. DEHB'nin uzun bir süre sadece çocukluk çağı rahatsızlığı olduğuna inanılması nedeniyle erişkin dönem özelliklerini inceleyen çalışmaların kısıtlılığı, tanı koymada yaşanan güçlükler ve eşlik eden psikiyatrik tanılarının fazlalığı, bu bozukluğun erişkin dönemde yeterince tanınmaması ve tedavisiz kalmasıyla sonuçlanmaktadır. (Çoşkun, Tamam ve Demirkol, 2020, s. 313)

Teşhis edilecek spesifik biyolojik göstergelerin eksikliği ve beyin görüntüleme çalışmalarının tutarlı sonuçlar sağlayamaması, DEHB'nin genetik olarak kalıtsal nörolojik işlev bozukluğundan kaynaklandığını düşündüren tutumlardaki zayıflıklardır. DEHB'nin organik etiyojisini destekleyen çalışmalara rağmen, DEHB'yi bir beyin hastalığı olarak sınıflandırmak için yeterli kanıt yoktur. (Aras ve Şemin, 2005, s. 76). Semptomların şiddetinin nasıl değerlendirilebileceği çok net değildir, birden fazla semptomun “yoğunlukla” olması zorunludur fakat bu yoğunlukla teriminden ne anlatılmak istendiği tam olarak belirli değildir. Bir başka teşhis kriteri semptomların çok fazla alanda (ev, okul gibi) olması gerekli olduğudur, bu vaziyet semptomların belirli bir genellik belirtmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. (Hechtman ve Mcgough, 2007, s. 3196) DEHB'yi teşhis etme sürecinin uzun bir geçmişi vardır.



Şekil 1: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun tarihi

Kaynak: Akalın, H. (2017). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Hastalarda Aday Genlerin Ekspresyonlarının Araştırılması. *Doktora Tezi*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı.

Heinrich Hoffmann, Frankfurt'ta ilk psikiyatri kliniğini kurmuş ve 1846'da yayınlanan bir çocuk kitabında DEHB'nin tipik semptomlarını anlatmıştır. 1902'de George Still, az dikkat ve davranış sorunları olan çocuklara dikkat çekti. Hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, dikkat problemleri ve davranış problemleri olarak tanımlanır. Sebep "ahlaki kontrol eksikliği" ve çevresel faktörlerin rol oynamasına rağmen, büyük olasılıkla genetik nedenlerden kaynaklandığını söylenmektedir. 1934'te Kahn ve Cohen, influenza ensefaliti salgını sırasında ensefalitli çocuklarda beyin hasarı ile ilişkili hiperaktivite, anti sosyal davranış ve ruh hali değişikliklerini ortaya çıkarmışlardır. (Tuğlu ve Öztürk Şahin, 2010, s. 77)

20. yüzyılın başlarında George Still tarafından DEHB; çok aktif, konsantre olamayan, davranış ve öğrenme sorunları sergileyen çocuklarda bu genellikle "gelişmiş ahlaki kontrol eksikliği" olarak adlandırılmıştır. 1930'larda benzer özellikler gösteren çocuklar için "organik dürtüsellik" olarak tanımlanmış, psikostimülanlarla ilgili ilk çalışmalar 1937 yılında Bradley tarafından yapılmıştır.

Birinci Dünya Savaşı ensefalit salgını sonrasında bazı çocuklarda ve yetişkinlerde konsantrasyon bozukluğu, artan hareketlilik, öğrenme güçlükleri, dürtü kontrolü ile ilgili sorunlar ile agresif dikkat süresi ile postensefalitik davranışsal semptomlar geliştirdiği yönünde tespitler ortaya atılmıştır. 1960 yılına gelindiğinde “minimal beyin disfonksiyonu” olarak tanımlanacak durum 1947 senesinde Strauss tarafından; fazlasıyla hareketlilik, perseverasyon ve kognitif eksikliği ile dürtüsellik, olan çocuklarda sonradan gösterilemeyen beyin tahribatı olarak ifade etmiş ve buna o dönem “Minimal Beyin Zedelenmesi Sendromu” adını vermiştir. Hastalığı sınıflandırma çabaları 1965'te ICD-9'da ve 1968'de DSM-II'de başladı ve hastalık "Çocuklarda Evrensel Hipertansiyon" olarak yeniden adlandırıldı. 1980 yılında DSM-III'teki tanı kriterleri değiştirilerek hastalığın ana semptomları 'dikkat eksikliği', 'dürtüsellik' ve 'hiperaktivite' yeniden adlandırılmıştır. Öğretmenler ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüsellikğin hiperaktivite ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve sadece DSM-IV tarafından tanımlandığı görülmüştür. DSM-III-R'de "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" olarak adlandırılır ve bozukluk DSM-IV'te "yıkıcı davranış bozukluğu" olarak adlandırılır. (Öztürk, 2013, s. 18)

2.1.2. Tarihçe ve tanı ölçütleri

DEHB'nin teşhis süreci ve karakteristik semptomları, 1846'da H. Hoffman tarafından yazılan bir çocuk kitabında bildirildi. Dikkat ile davranış problemleri bulunan Çocukların davranışıyla ilgili sorunlar olduğu konusundaki ilk fikir 1902'de George Still tarafından ortaya atılmıştır. (Thome, 2004, s. 305). Still; “Defects in Moral Control” başlıklı yazısında DEHB’ı tarif etmiş ve sebeplerinde çeşitli faktörlerin rol aldığından bahsetmiştir. Böylelikle ilk defa DEHB’nin, çocukluk vakalarının olgun dönemde aynı semptomlara sahip olacağından bahsediliyordu. Still olgun DEHB ihtimalini belirtmesine karşın olgun kişilerin bu sürekli çocukluk dönemi bozukluğunun sendromlarını gösterebileceğine dair ilk araştırmalar 1960’ların bitimine doğru yayınlanmaya başlamıştır.

1937’de Bradley amfetamin tedavisi ile hiperaktif çocukların sendromlarında iyileşme tespit ederek bu vaziyeti minimum beyin disfonksiyonu veya tahribatı olarak tarif etmiştir. 1941’de Gesell beyin tahribatını daha fazla kalıtsal olan motor güçsüzlük

ve garip hareketlerle belli bir husus olarak tarif etmiştir. Knobloch ve Pasamanick 1959 senesinde, beyin disfonksiyonu olan çocukların sendromlarının, serebral palsi ve mental retardasyon, gibi önemli anormalliklere varmış olan geniş bir çerçevede olduğunu belirtmişlerdir. 1960'lara gelirken, hareket bozukluğu sergilemiş olan çocuklarda, klorpromazin gibi farklı anti psikotikler kullanılmıştır. Clements ve Peters 1960 yılında dikkat eksikliği ve dürtüsellliği bulunan sadece bir kısmı ile nörolojik tahribatın olduğunu ortaya koymuştur. (Schlander, 2007, s. 432).

Hartcollis'in 1968 yılında yayınlamış olduğu yazısına göre, DEHB vakalarında minimal beyin disfonksiyonunu işaret ediyordu. Still'in tanımına benzer olarak hareket profilleri ise tarif ettiği çocuk vakalara benzer biçimde fazlasıyla hareketlilik, dürtüsellik, duygu durumunda agresif hareketlere ve bunalıma yatkınlığı içermekteydi. Bu kişilerin kimileri bu hareketleri erken yaşlarından bu yana farklılaşmadan devam etmekteydi. Psikoanalitik çerçevede Hartcollis teoriye dayanarak bu vaziyetin egonun gelişimi içerisindeki erken ve ihtimalle konjenital hatanın başarıya odaklı ve çok meşgul olan anne-baba örüntüsüyle etkileşmesi neticesinde meydana geldiğini ileri sürmüştür. Yani belli çocuk yetiştirme örüntüsüne sahip, mükemmeliyetçi anne ve babaların yetiştirmiş olduğu, doğuştan gelen kognitif hatalar gösteren çocuklarda beyin disfonksiyonu meydana geliyordu. Bilimsel sınıflandırma çalışmaları 1968'de başladı ve DSM-II'nin tanı kriterlerinde "bebeklerin oldukça aktif bir tepkisi" olduğu ve yetişkin hastalığından bahsetmediği görülmüştür. Bahsedilen bu reaksiyonlar şayet davranış bozukluğu ile beraber ise "Hiperkinetik Davranış Bozukluğu" diye isimlendirilmiştir.

Quitkin ve Klein'in nörolojik bozukluğu olan hastalarda nörolojik hasarın fiziksel organik nedenlerini ve davranışsal göstergelerini araştırdıkları 1969 araştırmasında, hastalarda EEG anormallikleri ve zihinsel muayene bozuklukları buldular. Bu hastalıklar kontrol grubuna göre iki kat fazla organik rahatsızlığı olan hastalıkları içermekteydi. Hatta dikkati çeken bir başka konu erken yaşta hiperaktif dürtüsellik ve dikkat azlığı göstermenin olgun dönem içerisindeki dürtüsel-zararlı hareketleri öngördüğünü yani bozukluğun olgun döneme kadar devam ettiğini gösteren semptomlarıydı. Hartcollis'in psikoanalitik hipotezinde gösterdiği çocuk büyüme tarzını hastalarında gözlemediklerinden Still'in fikirlerini kabullendiler ve "anne ve babalarının bozukluğun neden olduğu problemleri arttırabileceğini ama bu dürtüsel-zararlı belirti meydana gelmesinde rolü olmadığını" ileri sürerek iyileşmede yapılandırılmış eğitim ile fenotiazin

ilaçların önemi üzerinde durdular. 1970- 1980 senelerinde yapılmış olan farklı araştırmalarda çocukluk minimal beyin disfonksiyonu veya hiperaktivitesi olgun dönemde devam ettiği ve iyileşmesinde uyarıcı ve antidepresanların yararlı olabileceği ifade edilmiştir. Fakat psikiyatristlerin çocukluk DEHB'sinin olgun görünüşlerinin farkına varması ve iyileşmede uyarıcıları tavsiye etmesi 1990'ları bulmuştur. (Greydanus, 2007, s. 95).

Mendelson ile Menkes 1970'li yıllarda yapmış oldukları takip araştırmalarında çok fazla vakada minimal beyin disfonksiyonu/hiperaktivite sendromlarının olgun dönem içinde devam ettiğini söylediler. 1970'li senelerde yapılmış olan 2 farklı araştırmada Cantwell ve Morison ise hiperaktif çocukların anne ve babalarının da benzer olduğunu ve olgun dönemlerinde sosyopat, sinir bozukluğu ile alkolizm problemleri olduğunu belirten çalışmalarını yayınladılar. (Barkley R. M., 2008, s. 245).

Shelley ve Reister, 1972 yılında vakalarda klinik olarak konsantre zorluğu, dürtü denetimlerini yitirme korkusu, duygusal labilite, irritabilite, bulantı ve özgüven yitimi tarif ederken EEG semptomları, silik nörointegratif bozukluklarını belirtmişlerdir. Motor gelişim ve koordinasyonla alakalı problemler günümüzde doğru tarif edilmiştir. (Öner ve Arsev, 2007, s. 399). 1973'te Pontius yüz olgun hastadaki bozukluğun, ön frontal lob ile kaudat disfonksiyonu kaynaklı olduğunu ileri sürmüştür. (Schneider, 2006, s. 33).

DSM-III'de (1980) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağı tanısı olarak tanımlanmış ve "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" ve "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmıştır. DSM-III tanı ölçütleri farklılaştırılarak hastalığın 'dürtüsellik', 'dikkat eksikliği' ve 'hiperaktivite' gibi temel belirtileri belirlenmiştir. Hatta rezidüel tip olarak çocuklukta teşhis konmuş olan vakalardan emareleri sürenlerde olgun teşhisine imkan verildi. Bu DSM-III grubu olgunların bütün DEHB semptomlarını göstermeyeceği fikrini kapsıyordu. Gözden geçirilmiş DSM-III-R, DEHB olan çocukların % 32'sinde belirtilerin olgunlaşmaya devam ettiğini belirtmektedir. Bu semptomların en az 180 gün sürdüğü bildirirken; semptomların belirgin olması için yaşı aşılması gerektiği konuna vurgu yapmıştır. (Hechtman & Mcgough, 2007, s. 3198). Zimetkin 1990'da olgun DEHB vakalarında ilk nöro görüntüleme araştırmasını duyurmuştur. Bu pozitron emisyon tomografisi (PET)

araştırmasında prefrontal korteksde ve anterior singulatta eksilmiş glikozdan bahsedilmiştir. (Spencer, Biederman ve Mick, 2007, s. 637).

Biederman ve Barkley (1997) teşhis koymak için semptomların çocukluğun erken zamanında tek bir belli noktada bulunmasının gerekli olduğunun doğru olmadığı ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun daha fazla yaygın olarak çocukluk döneminde başlayan bir bozukluk olarak kavramsallaştırılmasının uygun olacağını ifade etmişlerdir. (Barkley R. B., 2007, s. 1205) 7 yaşında başlama kriterinin bilimsel bir yardımı olmaması sebebiyle 14 yaşından önce DEHB olduğuna dair ispat varsa geriye dönük teşhis konmuş sayılması da öneriler arasında yer alır. (Faraone, Biederman ve Spencer, 2006, s. 1721). Doktorlara ayrıca çocukluk döneminde net bir biçimde DEHB hikayesi olan vakalarda geçerli teşhis için lazım olan en düşük 6 semptom karşılanmasa dahi bireyin DEHB ile bağlantılı süren zorlukları olduğunda iyileşme önerileri tavsiye edilmektedir. Bütün kriterleri karşılamayan fakat çocukluk döneminde DEHB hikâyesi olup şu an süren semptomları ve zorlukları olan hastalarda kısmen remisyonda DEHB teşhisi konulmasına onay verilmektedir.

ICD-10 (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması) “Çocukluk Dönemi Psikiyatrik Bozuklukları” başlığı altında DEHB’i ele almıştır. Ayrıca “Hiper kinetik bozukluk” olarak isimlendirilen vaziyetin beş yaş öncesinde başlamasının gerektiği, birçok ortamda dikkat yoğunluğu ve süresi ile bağlı problemlerin var olduğu ve çok fazla motor hareketlilik olduğu ifade edilmiş, ilave olarak dil gelişiminin geciktiği ifade etmiştir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV-TR olgun teşhisine onay vermektedir fakat yine de vakaların çoğunda semptomların genç ergenlik ve genç olgunlukta kaybolacağı söylemiştir. (McGough ve McCracken, 2006) (McGough, 2006, ss.1673-1676). Sayıları giderek çoğalan yeni araştırmaların gelecekteki Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı baskılarında teşhis kriterlerinin olgunlara daha uygun olmasını sağlaması beklenebilmektedir. (Martin, 2005, s. 1575).

DEHB teşhisini koyabilmek için farklı teşhis kriterleri mevcuttur. En önemli tanı kriteri olan DSM-IV-TR, ikinci tabloda listelenmiştir. DEHB teşhisi koyabilmek için listedeki bütün kriterlerin (A-E) karşılanmasıdır. Teşhis için dikkat noksanlığı ya da hiperaktivite ile dürtüsellik alanlarında bulunan dokuz semptomdan altısının karşılanması gereklidir. Bileşik tip DEHB teşhisi konulabilmesi için her iki alandan en düşük altı

semptomun yer alması gereklidir. Dikkat noksanlığının üstün olduğu DEHB teşhisi konulabilmesi için bu semptomlardan en düşük altı semptomun yer alması zorunludur. Teşhis konulması için semptomlar yüz seksen gündür sürüyor olması gerekir ve kesin fonksiyon kaybına sebep olmalıdır.

-
- A. Aşağıdaki dikkatsizlik ya da hiperaktivite/dürtüsellik ölçütlerinin en az 6'sı veya daha fazlasının gelişim düzeyine göre uyumsuz bir şekilde en az 6 ay sürmesi gerekir.
- Dikkatsizlik**
- a. Sıklıkla detaylara dikkat etmekte güçlük çeker veya okul ödevi, iş veya diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar
 - b. Verilen görevlerde veya oyun etkinliklerinde sıklıkla dikkatini sağlamada güçlük çeker
 - c. Çoğu zaman yönergelere uyamaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş-yerindeki görevlerini bitiremez (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değil)
 - d. Kendisiyle doğrudan konuşulduğunda sıklıkla dinlemiyormuş gibi gözükür
 - e. Çoğu zaman, üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker
 - f. Çoğu zaman sürekli zihinsel çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir
 - g. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder
 - h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır
 - i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unuttandır
- Hiperaktivite/dürtüsellik**
- a. Çoğu zaman hareket halindedir ya da içinde kurulu bir motor varmış gibi davranır
 - b. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar
 - c. Sıklıkla uygunsuz olan durumlarda aşırı koşuşturup durur ya da tırmanır (bu durum ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir)
 - d. Sıklıkla aşırı konuşur
 - e. Sıklıkla elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur
 - f. Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır
 - g. Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce yanıtını vermeye çalışır
 - h. Sıklıkla başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer
 - i. Sıklıkla sırasını beklemekte güçlük çeker
- B. İşlevsellikte bozulmaya neden olan bazı dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin 7 yaşından önce olması gereklidir
- C. Belirtilerin yol açtığı işlevsellik kaybı 2 veya daha fazla alanda gözlenmelidir (örn; evde ve okulda)
- D. Sosyal, akademik veya mesleki işlevsellikte klinik olarak belirgin bozulma olmalıdır
- E. Belirtiler yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozukluklar esnasında ortaya çıkmamalıdır veya başka bir zihinsel bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır (örn; duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, dissosiatif veya kişilik bozuklukları)
-

Şekil 2: Dsm- iv- tr dehb tanı ölçütleri

Kaynak: Tuğlu, C., & Öztürk Şahin, Ö. (2010). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(1), 75-116.

Zamanla DEHB tanısı koymak için kullanılan kriterlerdeki değişiklikler hastalığın yayılmasını etkiler. DEHB tanısı DSM-IV sonrası % 50 artmıştır. (Weiss ve Weiss, 2002, s. 662) . DSM-IV'te, DEHB tanısı için gerekli kılavuz sayısı 8'den 6'ya düşürüldü, sadece ihmal belirtilerinin olduğu bir alt tip ve "ADHD anonim" bölümü"ekledi. Ayrıca şiddetli semptomları olan kişiler için DEHB için tam bir modele sahip değillerdir. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, 'ihmal' gibi daha sübjektif semptomlar teşhis kriteri olarak ortaya çıktıkça, giderek daha fazla çocuk ilaç kullanımı açısından değerlendirilmektedir. (Aras ve Şemin, 2005, s. 75). Kapsamlı tanısal değerlendirme, ebeveynler ve çocuklarla görüşmelerden, teşhis ölçeklerinin kullanılmasından, gözlemden, okuldan bilgilerin alınmasından, eğitimin değerlendirilmesinden, tıbbi ve fiziksel muayene, medeni durum ve ebeveynlik yeteneklerinin zorunlu olduğu uygulamalardır.

Çoğu araştırmacı ve hekim birbirleri ile yarışan iki teşhis yöntemini, Wender aracılığıyla önerilmiş olan Utah kriterlerini veya DSM kriterlerinin uyarlamaları kullanmaktadır. (Wender, 2000, s. 25). Utah ölçeği hastanın ve muhtemel ise bir anne-babanın veya başka bilgi sahibi olan bir üçüncü kişiyle konuşularak geriye yönelik bir çocukluk DEHB teşhisi konulmasını gerektirmektedir. Hatta olgunlukta süren hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarının fonksiyonel bozukluğuna yol açtığına dair kanıt zorunludur. Son olarak, Wender aracılığıyla olgun DEHB hastaları için özgün olarak tanımlanmış olan birden fazla semptomun olması teşhis için gerekli olmaktadır.

Utah kriterleri ağır bunalım, psikoz veya önemli kişilik bozukluğu teşhislerinin DEHB teşhisine bakıldığında öncelikli teşhisler olduğunu söylemektedir. Utah kriterleri klinik uygulamada yoğunlukla kullanılmaktadır. Birincisi, DSM'nin yeni sürümüyle birlikte Utah standartları, mevcut DEHB çocuk kavramlarından kademeli olarak uzaklaştı. İkincisi, Utah standartları sadece hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite vakalarını teşhis ediyor. Utah standartları, diğer olası psikolojilerin varlığında teşhisi önler Standartlar, DEHB tedavisinden fayda görebilecek birçok hastayı dışlamak için çok kısıtlayıcıdır. (Rösler ve Retz, 2006, s. 9)

Wender, DSM-III'e dahil olması düşünülen DEHB teşhis kriterlerinin daha yaşça büyük hastalar için gelişimsel olarak uygunsuz olduğunu bilincindeydi. Klinik tecrübesine istinaden olgun DEHB için ampirik esaslı teşhis kriterleri geliştirmeye

çalışmıştı. Wender aracılığıyla geliştirilmiş olan Utah Erişkin DEHB teşhis kriterleri Şekil 3’de özetlenmiştir. (Tuğlu, Ayas ve Abay, 1995, s. 144).

I. Geriye dönük Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı
A. Dar ölçüt: Anne baba görüşmesinde DSM-IV tanı ölçütlerinin karşılanması*
B. Geniş ölçüt: Hasta tarafından hem (1) hem de (2)’nin ve (3)-(6) arası en az bir ölçütün belirtilmesi**
1. Çocukluk hiperaktivitesi
2. Çocukluk dikkat eksikliği
3. Okulda davranış sorunları
4. Dürtüsellik
5. Aşırı uyanıklık
6. Duygudurumda ani değişkenlikler
II. Erişkin Özellikleri: Halen devam eden dikkat eksikliği ve hiperaktivite güçlüklerini içeren ek 5 belirti
A. Dikkatsizlik
B. Hiperaktivite
C. Duygudurum labilitesi
D. İritabilite ve sinirlilik
E. Düşük engellenme eşiği
F. Organize olamama
G. Dürtüsellik
III. Dışlama ölçütü: Ağır depresyon, psikoz ya da ciddi kişilik bozukluğunda tanı konmaz

Şekil 3: Wender’in dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ölçütleri

Kaynak: Tuğlu, C., & Öztürk Şahin, Ö. (2010). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(1), 75-116.

Hastalarda kullanım için DSM kriterleri, klinik değerlendirmelerde ve araştırma ortamlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Doktorlar, çocuklarda DEHB'yi geriye dönük olarak teşhis etmek için DSM kriterlerini kullanır. Çocukluk çağı DEHB kanıtı varsa, hastalardan semptomların kalıcılığını yorumlamaları istenir. Hasta çocukluk döneminde DEHB teşhisi alıyor ve DSM semptomları süreklilik gösteriyor ise olgun DEHB teşhisi konulabilir. Bir kısım olgun hastada El Kitabı kriterleri net bir şekilde uygulansa dahi, Utah yaklaşımındaki gibi bu semptomların tedaviden yararlanacak net olarak bozukluk göstermiş olan bir kısım olgun hastayı dışlayacak şekilde katı olduğunu göstermektedir. El Kitabı-IV- TR olgun teşhis kriterlerinin sınırlılığı Şekil 4’te özetlenmiştir.

DSM-IV-TR Ölçütleri	Erişkinler İçin Kısıtlılıklar
A.Dikkatsizlik (A1) ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik (A2) belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının gelişimsel düzeyle uyumsuz bir şekilde 6 aydan uzun sürmesi	1. Belirtiler sadece çocuklar için alan çalışmasından geçmiştir ve erişkinler için gelişimsel olarak uygun olmayabilir. 2. Tanı için 6 belirti eşiğinin bilimsel temeli yoktur.
B.İşlev bozukluğuna yol açan bazı dikkat eksikliği ya da hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri 7 yaşından önce başlamıştır.	1. Başlangıç yaşının bilimsel temeli yoktur. 2. DSM-IV saha çalışmalarında olguların önemli bir kısmında 7 yaşından önce belirtiler başlamamıştır.
C.İki ya da daha fazla ortamda belirtilere bağlı işlev bozukluğu vardır (örn; evde ve okulda).	3. Geriye dönük tanının konması zordur 1. Erişkinler için daha uygun olabilecek işlev alanları tanımlanmamıştır.
D.Sosyal, akademik ya da mesleki alanlarda işlev bozulmasının açık kanıtları vardır.	1. Açık işlev bozukluğunu azaltabilecek uyumsal yaşam biçimlerinden söz edilmemiştir.
E.Belirtiler diğer bir zihinsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz.	1. Erişkin psikopatolojisi ile çocuklukta DEHB belirtilerinin ilişkisini inceleyen çalışma yoktur. 2. Diğer bozukluklar Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile birlikte olduğunda nasıl ortaya çıktıklarını gösteren erişkin çalışmaları yoktur.

Şekil 4: Dsm- iv-tr tanı ölçütlerindeki kısıtlılıklar

Kaynak: Tuğlu, C., & Öztürk Şahin, Ö. (2010). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(1), 75-116.

Gelişimsel olarak uygun teşhis kriterleri geliştirilene kadar doktorlar olgun DEHB yorumlamasında DSM kriterlerinin değerlendirmesini kullanmalıdır. DSM teşhis kriterleri uygulanır iken yalnızca yedi yaş öncesinde, semptomların başlamış olması ölçütüne iyice uyulmamış olması ve on iki yaşın altında semptomların başlamasının teşhis etmek için yeterli görülebileceği literatürde tartışma yaratmıştır. Pragmatik bazda, olgun hastalar semptomlarının başlamış olduğu net süre konusunda garanti veremez, yapabildikleri çok fazla semptomların önceden devam ettiği, semptomların yedi yaş öncesinde olup olmadığı hususunda garanti vermemize engel olur.

Yapılmış olan araştırmalar hasta hafızasının başka verilerle bir araya getirildiğinde tanı koyma amaçlı kullanım için yeteri derecede tutarlı olduğu söylenmektedir. Hastalık konusunda yapılan bildiriler yüksek oranda doğruluk taşımakta olup, yoğunlukla küçük yaştaki hastaların hayatları hususundaki hafızalarında boşluklar

mevcuttur ve bu yalnızca hiperaktivite bozukluğu için değil başka hususlar için de geçerli yaygın bir vaziyettir ve bundan bu tutumu göstermediklerinden çok bu hareketi hatırlamadıkları neticesi çıkarılabilmektedir (Murphy ve Schachar, 2000, s. 1158). Netice olarak yaş kriterini uyarlama neticesi hatalı teşhis koyulma riskinin iyileşmenin hayat kalitesinde ciddi farklılıklar doğurduğu bir vaziyete teşhis koyamama riskinden çok fazla az olduğu neticesine ulaşılmıştır.

2.1.2.1. Komorbite

Hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliği bozukluğu olan çocukların en az yarısının benzer bir tanı daha koyacağına inanılıyor. Davranış bozuklukları (% 15-20), muhalefet bozuklukları (% 33-60), depresyon (% 30), öğrenme bozuklukları (% 20-30), anksiyete bozuklukları (% 25-30), konuşma bozuklukları ve enürezis uruma ilişkin yoğunlukları gösterir. Yani az sayıda çocukta yalnızca Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu vardır. Davranış bozuklukları, karşıt gelme çok fazla görülür ve genelde erkek çocuklar için daha fazla başvuru yapılır. Yaş arttıkça bunalım hali ve davranış bozukluğu benzerlik oranları çoğalır. Öğrenme güçlüğü olan çocuklar tedirgin oldukları için akademik başarı düşük olmaktadır.

Bipolar bozukluk teşhisiyle benzerliği çok tartışılmaktadır. Fakat Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda yapılmış olan araştırmalarda bipolar bozukluk seyrek olarak tarif edilmiştir. Bu da son dönemlerde bipolar bozukluk için çocukluk dönemi teşhis kriterlerinde yapılmış olan farklılıkların rolü olduğu düşünülmektedir ve esasen bipolar bozukluğun yoğunluğu azdır. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu varlığında çocukluk dönemi içinde kaygı bozuklukları yoğunluğunun farklı araştırmalarda yüzde on üç ila yüzde elli oranlarında olup, bu çocukların iyileşme cevaplarının daha az olduğu ve uzun zaman fonksiyonellik yitimleri ile başka psikopatolojik risklerin ise daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ailile araştırmalarında kaygı benzer teşhisinin aileyadaki Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğundan çok kaygı bozuklukları ile bağlantısı gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan araştırmalarda kaygı varlığında Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun daha fazla akademik ve bilişsel zorluğa sebep olduğu gösterilmiştir. (Rickel ve Brown, 2007, s. 24; Manassis, 2007, s. 9).

Ülkemizde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarla yapılmış olan araştırmalarda da büyük oranda benzer teşhis belirlenmiştir. Pekcanlar'ın araştırmasında vakaların yüzde seksen yedilik kısmında en az bir bozukluk benzer teşhisi belirlenmiş olup, en yoğun yüzde yetmiş yedi karşı olma karşı gelme bozukluğu, yüzde on dört davranış bozukluğu ve yüzde 8 duygu-durum bozukluğu (distimi ve majör bunalım) belirlenmiştir. (Pekcanlar, 1998, s. 68). Soykan (1991)'ın yaptığı araştırmada ise, DEHB'li olan çocuklarda denetim grubundan istatistiksel olarak manalı seviyede daha çok bunalım olduğunu göstermiştir (Soykan, 1991, s. 55). Tahiroğlu (2003) ise, yüzde otuz bir karşı olma, yüzde on dört davranış bozukluğu, yüzde on üç özel öğrenme zorluğu ve yüzde dört bunalım belirlemiştir. (Tahiroğlu, 2003, s. 33).

Çocuklarda daha fazla davranım bozuklukları görülmekteyken gençlerde kaygı bozukluğu ve olgunlarda hem kaygı hem duygu-durum bozuklukları ehemmiyet kazanmaktadır. Çocukların uzunlamasına gözlemlendiği araştırmalarda benzer teşhis oranları daha azdır. (Adler, 2008, s. 17). Benzer teşhislerin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu gidişine uzun süredeki faydaları yeterince araştırılmamıştır. Yüzde otuz beş ile elli oranında distimik bozukluk veya majör bunalım benzer teşhisi, yüzde kırk ile elli oranında kaygı bozukluğu ve aynı oranda madde bağımlılığı bildirilmiştir. Yüzde yirmi yedi ile kırk altı oranında ise alkol bağımlılığı görülmüş olup, alkolü kötüye kullanımı olan hasta kişilerde DEHB'a daha sık rastlanmıştır. (Sobanski, 2006, s. 28).

Biederman'ın araştırmasında (2006) kadın ve erkeklerde sırası ile ömür boyu madde kötüye kullanımı yüzde yirmi yedi ile kırk üç, alkole bağımlılık ise yüzde yirmi iki ile otuz sekiz, toplumsal fobi yüzde on iki ile yirmi dört, genel kaygı bozukluğu yüzde yirmi yedi ile otuz beş, panik bozukluğu yüzde on dört ve sekiz, alkol kötüye kullanımı yüzde on iki ve yirmi üç, madde bağımlılığı yüzde on bir ve yirmi sekiz, agorafobi yüzde dokuz ve dokuz, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) yüzde yedi ve üç ile bipolar I ya da II yüzde on ve on karşılaşılmıştır. (Biederman, Monuteaux ve Mick, 2006, s. 175).

NCS'de yüzde seksen sekiz olan yaşam süresince gerçekleşen herhangi bir psikiyatrik bozukluk benzer teşhisini, yüzde otuz yedi ile duygu durum bozuklukları, yüzde kırk sekiz ile kaygı bozuklukları, yüzde on dört ile madde bağımlılığı takip etmiştir. Hatta duygu durum bozukluğu olan kişilerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu yüzde on üç (normal nüfusun üç katı), kaygı bozukluğu olan kişilerde %9,4 ve madde bağımlılığı olan kişilerde %12,4 olarak belirlenmiştir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite

Bozukluğu olan kişilerde duygu durum bozukluğu yüzde yirmi altı, kaygı bozukluğu yüzde otuz yedi ve madde bağımlılığı teşhisi yüzde on üç oranlarındadır.

Gerek çocuklarda yapılmış olan takip çalışmalarında, ya da erişkin çalışmalarında gerçekleşen anti sosyal hareketlerin oranları büyük bulunmaktadır. Anti sosyal kişilik bozukluğu yüzde on ila yirmi üç oranında olduğu görülmektedir. İki perspektif çalışmada, DEHB olan kişilerin kontrol grubuna kıyasla anti sosyal kişilik bozukluğu olduğu bulundu, üçte iki ila üçte iki ila yüzde sekiz yirmi üç olarak tespit edilmiştir. Hapishanede olan kişilerde yapılmış olan araştırmalarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu yoğunluğu yüzde dört ile yetmiş iki arasında olduğu ifade edilmiştir. (Sobanski, Brüggemann ve Alm, 2007, s. 718).

Kaygı bozukluklarından toplumsal korku yüzde yirmi ila otuz dört oranında izlenirken OKB oranları genel toplum içindeki oranları geçmez. Genel kaygı bozukluğu kimi araştırmalarda genel toplumla benzer oranda, kimi araştırmalarda da yüzde on ila kırk beş gibi büyük bir aralıkta ifade etmektedir. Bu oranlar eş teşhis konusunda net bir düşünce ortaya koymaktan çok ihtimalle DEHB'nin genel kaygı teşhisini hatalı olarak daha çok koyma eğilimine sebep olabileceğini yansıtır. (Sobanski, Brüggemann, & Alm, 2007, s. 718). Kaygı bozuklukları riskini genel toplumdan yüksek bulmayan araştırmalarda mevcuttur. (Mcgough, Smalley ve Mccracken, 2005, s. 715).

2.1.2.2. Ayırıcı tanı

Uzun yıllar süren dürtüsellik, dikkatsizlik veya hiperaktivite gibi yakınmaları olan bütün olgunlarda DEHB teşhisi düşünülebilir. DSM semptomlarının olgun DEHB'i başka psiko-patolojilerden ayırt edip etmediğini araştırmanın bir araştırma yoktur. Doktorlar DEHB semptomlarını başka psikiyatrik bozukluk semptomlarından ayırt edebilmelidir, fakat benzer sürede başka bozukluklarla birlikte görülme olasılığının da fazla olduğunu ihmal etmemelidir.

Depresif semptomlar; DEHB semptomlarından motor huzursuzluğun ve odaklanma zorluğunun, yalnızca disforik duygu-durum, çoğalmış irritabilite ve anhedoni esnasında olması ile ayrılmaktadır. Uyku problemleri ve iştah değişimleri gibi somatovejetatif semptomların ayrı ayrı dönemler durumunda oluşması bunalım teşhisini

daha da destek verir. DEHB ve bunalımla beraber görülmüş olan hastalar temel DEHB semptomlarının duygu durum zamanları haricinde de mevcut olduğunu bildirirler. Daha da tartışmalı olan vaziyet DEHB'nin, süratli döngülü bipolar bozukluk ile hipomaninin örtüşmesidir. Hikâyede net bir biçimde belirli olan ayrı duygu-durum zamanları ve kuvvetli familya öyküsü teşhisin konmasına destek olabilir. Çok fazla hareketlilik bipolar bozuklukta zararlı neticelere sebep olabilecek faaliyetlerle bağlantılı, DEHB ise her ortamda geneldir ve benlik saygısında azalmaya yoğunlukla rastlanır iken manide bu gözlenmez. Kaygı bozuklukları DEHB'den genel ve denetimi zor veya belirli bir alan veya uyarana dair objektif kaygının varlığı ile ayrılmaktadır. (Tuğlu ve Öztürk Şahin, 2010, s. 120)

Dürtüsellik ve Hiperaktivitenin olmadığı vaziyetlerde okulda başarısızlık bazlı olarak dikkatsiz olan olgunlar özel öğrenim zorluğu yönünden değerlendirilir. Akademik seviyesini saptamak için nöropsikolojik test bataryası kullanımını gerektirir. Bariz biçimde sıra dışı, olağan dışı dikkat alanları, toplumsal fonksiyon eksikliği olanlarda, yüksek fonksiyonlu otizm veya asperger sendromu düşünülmelidir. (Hechtman ve Mcgough, 2007, s. 3191)

2.1.3. Klinik görünüm ve değerlendirme

Hiçbir şey, birlikte giderken dikkati dağılmış ve hiperaktif olan çocukların ve yetişkinlerin, çevrelerinde kendilerinden bekleneni tam olarak bilmedikleri ve mutsuz oldukları bir şekilde takip etmekte zorlanmaları gerçeğini değiştirmez. Dikkat sorunları her zaman görünür değildir ve çok yeni, ilginç uyarılarla karşılaşan çocukların dikkat sorunları yoktur. Bununla birlikte, odak sorunları genellikle sıkıcı, dikkat dağıtıcı, yorgun, tekrarlayan ve düşük stresli ortamlarda bulunur. (Tuğlu ve Öztürk Şahin, 2010, s. 95). DEHB tanısını netleştirmek için yapılan spesifik laboratuvar testleri yoktur. DEHB tanısı konulurken genellikle ebeveynler ve çocuklarla yapılan görüşmeler, görüşme sırasındaki klinik gözlemler, ebeveyn ve öğretmen ölçekleri ve nöropsikolojik testler kullanılır. (Koç, 2020, s. 32) Çocuklarda ana semptomlar dikkat, hiperaktivite ve dürtüsellik, gelişimde değişiklikler ve yetişkinlerin ruh halini ve ruh halini düzenlemede önemli zorluklardır.

2.1.3.1. Hiperaktivite

Ebeveynler ve öğretmenler tarafından kolaylıkla izlenebilen yüksek tansiyon, dinamik ölçüm ile özel olarak belirlenebilir. Ayrıca DEHB belirtilerinin kontrol grubuna göre hareketli olduğu görülmüştür. Hiperaktivitenin semptomları arasında sürekli hareket, oturamama, kolların ve bacakların sürekli hareketi, hareket etme isteği ve yerinde duramama yer alır. Hiperaktif çocuklarda diğer semptomlar konuşma ve okuma güçlüğüdür. (Mukaddes, 2015, s. 65).

DSM-IV-TR'a göre hiperaktivite tanı kriterleri aşağıdaki gibidir; (Öztürk, 2013, s. 8)

1. Çoğunlukla eller ve ayaklar yerinde hareket eder veya sallanır ve sınıfta veya oturması gereken diğer durumlarda ayağa kalkar.
2. Genellikle davranışlarını kontrol edemezler. Boş zaman faaliyetlerine sessizce katılamaz veya oyun oynamakta güçlük çeker.
3. Çok fazla konuşur ve çok fazla hareket eder.

2.1.3.2. Dikkatsizlik

Planlama, öncelik belirleme, izleme, çalışma hızı ve hafıza verimliliği, olayları hatırlama, geçici hafıza, özdenetim ve davranış ve hayal kırıklığı gibi birçok faktörle ilgili algısal bir süreç olarak tanımlanan dikkat eksikliği, belirtilerinin mutlaka sorgulanması gereken bir hastalıktır. Dikkatsizliğin neden olduğu sorunlardan bazıları önemli kalem ve belgelerin sık sık kaybolmasıdır. (Tuğlu ve Öztürk Şahin, 2010, s. 99). DEHB'li bireyler, sosyal yaşamlarını etkilediği ölçüde görev ve sorumluluklarla baş etmekte, dinlemekte, iş planlamakta veya belirli görevleri yapmakta zorluk çekmektedir.

DSM-IV-TR'a göre dikkatsizlik tanı kriterleri aşağıdaki gibidir; (Öztürk, 2013, s. 8)

1. Genellikle ayrıntıları dinleyemez veya okulda, işte veya diğer faaliyetlerde farkında olmadan hata yapar.
2. Genellikle sorumluluklarında ve yapmış olduğu aktivitelerde odaklanma problemi yaşar.
3. Çoğu zaman doğrudan onunla konuşurken duymuyor gibi görünüyor.

4. Sıklıkla sorumluluklarını ve okul ödevlerini takip edemez, işyerinde tuhaf işler veya görevler yerine getiremez. (muhelefet bozukluğu veya talimatların yanlış anlaşılması nedeniyle değil).
5. Genellikle üstlendiği görevleri ve faaliyetleri organize etmekte zorluk yaşar.
6. Sürekli dikkat ve odaklanma gerektiren faaliyetlerden kaçınarak, çoğu zaman katılmak istemez. Görev ve sorumlulukları için gerekli olan eşyalarını (oyuncak, kalem, kitap, alet gibi) çok sık kaybeder.
7. Günlük aktivitelerde unutkanlık sıklıkla görülür

2.1.3.3. Dürtüsellik

Çocuğun fiziksel olarak yaralanabileceği, acele edebileceği ve başkalarıyla konuşurken müdahale edebileceği etkinlikleri yerine getirme dürtüsel olarak tanımlanır. Bu tür davranışlar sergileyen DEHB'li kişiler, temas ettikleri kişilerle tartışabilir ve hatta arkadaşları tarafından kenara atılabilir. (Koç, 2020, s. 33).Dürtüler fiziksel olarak tehlikeli etkinliklere müdahale edebilir, sınıfta konuşabilir, sırada durabilir ve diğer insanların sözlerine veya oyunlarına müdahale edebilir. Figüratif eylem; arkadaşlar, akrabalar ve öğretmenlerle tartışmalara, arkadaşlar tarafından reddedilmeye ve ara sıra fiziksel savaşımlara neden olabilir. DEHB hastaları gecikmiş ödülleri tolere edemezler ve uzun vadeli davranışlar yerine dürtüsel davranışları ve kısa vadeli ödülleri tercih edemezler. Çocuklar yetişkinlerle birlikteyken dürtüsellik genellikle düşüktür. (Rickel ve Brown, 2007, s. 85)

DSM-IV-TR'a göre dürtüsellik tanı kriterleri aşağıdaki gibidir; (Öztürk, 2013, s. 8).

1. Sorulan sorunun tamamını duymadan cevap verme çabası içerisine girer.
2. Sırasını beklemek genellikle zordur.
3. Sık sık başkalarına veya yaptıklarına müdahale eder (örneğin, başkalarının konuşması veya oyunlarıyla alay etmek).

2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, okul çağındaki çocukların % 3-6'sının DEHB için tanı kriterlerini karşıladığını, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde psikostimülanların

nadiren kullanıldığını göstermiştir. (Hoagwood ve ark., 2000). DEHB teşhisi konan kişilerin yaklaşık yarısının uyuşturucu kullandığını gösteren araştırmalara ek olarak, 1/8 uyuşturucu kullanım oranını bildiren nüfus örnekleriyle yapılan çalışmalar bulunmaktadır (Jensen, Hinshaw ve Swanson, 2001, s. 62)

DEHB azalmış sürdürülebilir dikkat, artmış dürtüsellik ve hiperaktivite ile karakterize bir rahatsızlıktır. Çocukluk çağında DEHB tanısı alanların % 60-85'i ergenlik döneminde hastalık kriterlerini karşılamaya devam ederken, % 60'ı erişkinlikte semptomlar geliştirmeye devam etmektedir. Erişkinlerde DEHB ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, erişkin dönemde görülme sıklığının %1-6 oranında olduğu tahmin edilmektedir. (Çoşkun, Tamam ve Demirkol, 2020, s. 313)

Epidemiyolojik çalışmalar, DEHB'nin yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir. Tarifeye göre yoğunluk değişmekle birlikte DSM-IV-TR tanı kriterlerine bakıldığında çocuk ve ergenlerde yoğunluk % 5-10 civarındadır. Yeryüzünün farklı milletlerinde genelliği ortaya konmuştur ve yalnızca batı milletlerinde görülmekte olan bir bozukluk değildir. (Clarke ve Kohn, 2005, s. 722). Yaygınlık araştırmalarında aile ya da öğretmenlerden veri toplanması, teşhis araçları, tam veya yarı yapılandırılmış görüşme biçimleri, ölçeklerdeki kesim noktaları ile örneklem alınmış olan nüfusa bağlı olarak ve kullanılmış olan teşhis kriterlerinin zorluğuna göre yoğunluk oranları değişebilmektedir.

ICD teşhis kriterlerinin kullanıldığında çok az yoğunluk belirlenmektedir. Okul çocuklarından meydana gelen nüfusta Çin örneğinde ICD-10 kriterleri uygulandığı zaman %0,79, El Kitabı III kriterleri kullanıldığı zaman %6,2 ve DSM III -R kriterlerine göre %8,8 oranında DEHB belirlenmiştir. Prevelansının var olan bilgilerdeki yoğunluk oranlarından olabildiğince fazla olduğu ve çoğu vakanın uygun tedavi görmediği de tartışılmıştır. DSM-IV tanılı araştırmalarda yoğunluk %0,3-13,2 bandında olduğu bildirilmiştir. DSM-III teşhis yönteminin değişerek üç alt tip meydana getirilmesinin ardından çocuklardaki yaygınlığın %16,2 gibi değerlere çıkmış olduğu da belirtilmiştir. (Schlander, 2007, s. 433).

Türkiye'de yapılmış olan araştırmalarda; 1957–1978 seneleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Kliniğine başvurmuş olan vakalar yorumlandığında %4,8 (25.749 kişide) minimal beyin disfonksiyonu teşhisi konulmuş olduğu ifade

edilmiştir. İstanbul ilindeki ilkokul çocukları örnekleminde, DEHB yoğunluğu %6 olarak saptanmıştır. (Mukaddes, 1994, s. 41). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne çocuk psikolojisi için başvuranların değerlendirildiği deneysel modelde oran% 10'a ulaşmıştır. (Şenol, 1996, s. 21). Bursa şehrinde bir ilkokul örnekleminde %8,7 oranında yoğunluk belirlenmiştir. (Albayrak, 1998, s. 47). Öte yandan tedavi bakımından sayılara bakıldığında azalma vardır. Türkiye'de DEHB teşhisli çocuk ve olgunların en az %6 olduğunu, altı ila on sekiz yaş arası öğrenci popülasyonun ortalama on beş milyon olduğu ihtimalinde, bunların %1'inin tedavi görmesi gerektiği düşünülür ise DEHB tedavisi gereksiniminin yaklaşık yüz elli bin olduğu görülmektedir. Fakat Şubat 2004 bilgilerine bakıldığında dört bin birey ilaç tedavisindedir.

DEHB olan çocukların gereksiz tedaviyle tedavi edilebileceğine dair yaygın inanın aksine, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) alınan bilgilerin gözden geçirilmesi, DEHB olan çocuklar için tedavinin gerçekleşmez iyileşme oranları, hastalık oranlarından azdır. (Yazgan, 2006, s. 137). Olgunlarda ise tedavi alanlarda bozukluk %0,2 oranında gözlemlenmekte, bu da iyileşme ihtiyacı olduğu halde tedavi görmeyen bir hasta grubu varlığını ifade etmektedir. Olgunlarda iyileşme oranlarının azalma nedeni ergenlik döneminden genç olgun döneme geçen vakaların olgun psikiyatristlere aktarılmaması ve vakaların çoğalmış risk alma hareketi göstermiş olan bir bölümünün iyileşme için başvuru yapmamasıdır. İyileşme altındaki olgunların üçte birlik kısmı çocukluk dönemi içinde de tedavi görmüştür. (Martin, 2005, s. 1575).

Olgunlarda DEHB'nin oluşumu ile alakalı epidemiyolojik araştırmalar yeterli değildir ve uygun bir biçimde örneklenmesi güçtür. Başka bozukluklarla yoğunlukla karışabilmektedir, vakaların bir bölümünün evsizlerden veya hapis sürecinde olanlar olması sebebiyle genel gruba yansımıyor olması ihtimaldir. Elde bulunan bilgiler DEHB'nin olgun dönemlerde, düşünüldüğünden fazla oranlarda görüldüğünü ve olgunlarda sebep olduğu tesir ve neticelerin olabildiğince kötü olduğunu ifade etmektedir (Clarke ve Khon, 2005, ss.721-725).

Olgun yoğunluğunu oranlamaya yönelik gayretlerden birincisi çocukluktan olgunluğa geçen erişkinlerin gözlemlendiği uzunlamasına araştırmalar olmuştur. Gözlenen vakaların yarısından fazlasının çalışmayı devam ettirdiği uzunlamasına yalnız dört çalışma vardır. Montreal çalışmasında vakaların üçte ikisinde rahatsızlığın ana

emarelerinden en az bir tanesinin devam ettiği ve yüzde otuz üçünde şiddetli semptomların olduğu söylemiştir. (Rasmussen ve Gillberg, 2000, s. 1430). İsveç çalışmasında da aynı neticeler bulunmuş ve yirmi iki yaşında bariz rahatsızlık emarelerinin vakaların yüzde kırk sekizinde, denetim grubunda ise yüzde sekizinde olduğunu belirtmişlerdir. New York çalışmasında yirmi üç yaşına kadar gözlenen iki çeşit grup hastada vakaların yüzde otuz iki ve kırk ikisinin DSM-III kriterlerine bakıldığında DEHB teşhisi almışlardır.

Hem hasta, hem de anne ve baba değerlendirmelerinin kullanılmış olduğu ve vakaların yirmi bir yaşına kadar gözlendiği Milwaukee araştırmasında; bireyin kendi bildirimi ile ilgili DSM- III-R'ye bakıldığında yapılmış olan değerlendirmede genç olgun dönem içinde vakaların yalnızca yüzde üç ila beşi DEHB teşhisi konurken, anne ve baba görüşmeleri DSM -IV kriterlerinde değerlendirildiğinde bu oran yüzde kırk üçe çıkmaktadır. Bu çalışmada şayet teşhis kriterlerine anne ve baba değerlendirmeleri de ilave edilseydi, araştırma başındaki hiperaktif grubun en az yüzde altmış beşinin genç olgun dönem içinde rahatsızlık kriterlerini karşılayacağı ifade edilmiştir. (Barkley, Fischer, Smallish ve Fletcher, 2002, s. 286).

Çin'de yürütülmüş olan bir gözlem araştırmasında, on beş sene önce beyin disfonksiyonu teşhisi çocukların yüzde yetmiş birinde genç olgun dönem içinde DEHB semptomlarının sürdüğü gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar neticesinde çocukluk döneminde başlamış olan DEHB'nin yüzde elli ila yetmiş arasında süreklilik göstereceği beklentisi ile araştırmacılar olgunlardaki yaygınlığını yüzde iki ila dört arasında oranlamıştır.

Bir yetişkin çalışmasında, DSM-IV kriterleri incelendiğinde Massachusetts'de 17-84 yaş arası 720 hastada DEHB yoğunluğu %4.8 olarak belirlenmiştir. (Weiss, Hetchman ve Weis, 1998, s. 244). ABD'de üniversite öğrencilerinde yapılmış olan araştırmalarda; 1995 yılında yüzde yedi oranında, bir yıl sonra yüzde dört, 2001 yılında kız öğrencilerde %3,9, erkeklerde %2,9 DEHB yoğunluğu ifade edilmiştir. ABD'de yapılmış olan toplum esaslı bir araştırmada on dokuz yaşındaki kişilerde yoğunluk %7.5 olarak elde edilmişken, 2005 senesinde 965 rastgele seçilmiş olgunla yapılmış olan bir araştırmada DSM-IV'e bakıldığında DEHB yoğunluğu %3 olarak belirlenmiştir. Eşik altı kriterleri de

karşılayanlarda katıldığında bu araştırmada yaklaşık DEHB yoğunluğu %16.3 olarak elde edilmiştir. (Yargıç, 2008, s. 479).

Almanya’da, birinci kademede ICD-10 teşhis kriterlerine bakıldığında teşhis konmuş olup tedavi gören bireylerin geriye dönük olarak yorumlandığı bir araştırmada 7-12 yaş %4.98, 13-19 yaşta %1.32 ve 20+ için %0.03 olarak elde edilmiştir. (Schlander, 2007, s. 436). ABD’de NCS’nin (National Comorbidity Survey) yaptığı bir araştırmada ise toplumda olgun DEHB yaklaşık yoğunluğunun %4.3 olduğu belirlenmiştir. (Kessler, 2006, s. 721). On sekiz ila kırk dört yaş arası üç bin yüz doksan dokuz birey üzerinde yapılmıştır. Son zamanda geniş ölçekte yaygınlık oranının araştırılmış olduğu araştırmada Fayyad ve arkadaşları %3.3 yaklaşık yoğunluk belirlemişler ve gelişmiş milletlerde DEHB yoğunluğunun çok fazla (%4.3)olabileceğine vurgu yapmışlardır. (Fayyad, 2007, s. 405),

Türkiye’de olgunlarda DEHB yoğunluğu ile alakalı toplum araştırmalarından özel hasta grupları veya DEHB’li çocukların anne ve babalarındaki yoğunlukla alakalı bilgiler vardır. Bipolar teşhisi konmuş kişilerde %15.8 -16.4, alkol bağımlılığı teşhisli kişilerde %24, DEHB olan çocukların anne ve babalarında %24.4-43.4 oranında olgun DEHB bildirilmiştir. İstanbul’da yaygın olgun psikiyatri polikliniğine ilk defa başvuru yapan veya herhangi bir tanı ile gözlenmekte olan ardışık sekiz yüz elli hasta kişinin taranmış olduğu araştırmada DEHB yoğunluğu %1.7 belirlenmiştir (Tamam, Tuğlu, Karataş ve Özcan, 2006, s. 485).

2.3. Etiyoloji

DEHB'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Biyopsikososyol ve kültürel faktörlerin nedenlerinin, diğer ruh sağlığı sorunları gibi, DEHB'nin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. DEHB, genetik de dâhil olmak üzere etiyolojisine katkıda bulunan birçok önemli faktörün bulunduğu çok faktörlü bir bozukluktur. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 665) DEHB'nin etiyolojisini belirlemeye yönelik çalışmalar, genetik, nörokimyasal, nörogörüntüleme ve çevresel nedenlere odaklanmıştır. (Akgün, Tufan, Yurteri ve Erdoğan, 2011, s. 18)

2.4. Genetik Nedenler

Çocuklarda %5-10 arasında görülen yaygın bir psikiyatrik rahatsızlık olan DEHB'in en ciddi problemi genetik nedenler üzerindedir. Genetik faktörlerin DEHB etiyolojisindeki etkilerini incelemek için aile, reaksiyonlar, bozukluklar ve moleküler genetik bileşenler için bir kılavuz sağlanmıştır. Kalıtım ve birçok nedenler zincirinin etkisiyle özellikle çocukluk döneminde en fazla rastlanan hastalıklardan olan DEHB, multifaktöriyel bozukluktur. Dünya çapı baz alındığında çocukların %5 ile %10'u, yetişkinlerin %4.4'ü bu hastalık ile mücadele içerisinde. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 665). Bu heterojen rahatsızlığın ihtimalle en ciddi risk faktörü genlerdir. Aile araştırmaları aileden kalıtsal bir rahatsızlık olduğunu belirtmiştir.

DEHB'in teşhisi çocukluk döneminde gerçekleşmez ise erişkin dönemde teşhis koyulma durumu olmamaktadır. Psikiyatri polikliniklerine çeşitli ruhsal yakınmalarla başvuran birçok olguda altta yatan DEHB varlığı tanınmadığında, tedaviye yetersiz yanıt, lüzumsuz ilaç değişiklikleri, çeşitli işlevsellik alanlarında ortaya çıkan sorunlar ve yüksek psikiyatrik komorbidite oranları gözlenmektedir. Bu durum bireyi, hekimi ve toplumu ilgilendiren önemli bir ruh sağlığı sorunu haline dönüşmektedir. (Çoşkun, Tamam ve Demirkol, 2020, s. 313). DEHB'e dair genetik araştırmalar alt başlıklar halinde aşağıda belirtilmiştir.

2.4.1. Aile çalışmaları

Yapılan birçok çalışma verilerine dayanarak, ebeveynde görülen DEHB tanısı teşhisi olmuş ise, çocuklarda bu hastalığa yakalanma oranı %20 ile %54 arası olarak belirlenmiştir. DEHB'te bulunan genetik faktörler, şizofreni gibi yüksek psikiyatrik bozukluğundakinden çoktur. (Haberstick, 2008, s. 1059). Bu alanda çalışma yapan sekiz ayrı araştırma verilerine dayanarak meta-analizde DEHB teşhisi koyulan çocuk ya da çocukların ailelerinde teşhise dair göreceli riskin ("Relative risk", RR) iki ile sekiz kat kadar arttırdığı gözlemlenmiştir. (Akalin, 2017, s. 14). Bu sonuç göstermektedir ki DEHB kalıtsal olarak geçiş sağlamaktadır. Ülkemizde DEHB teşhisi koyulan çocukların ailelerinin psikopatolojik açıdan değerlendirilmesini ilişkin yapılan iki çalışmada ailelerin DEHB teşhisini kabullenme oranlarında cinsiyete göre farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir.

2.4.2. İkiz çalışmaları

İkiz çalışmalarına göre kalıtsallığın DEHB'e etkisi %80 oranındadır. Tek yumurta ikizlerinde DEHB, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinde ki konkordans, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerindeki konkordans %59-92, çift yumurta ikizlerinde ise %29-42 olarak tespit edilmiştir. (Şahin, 2013, s. 20). TEK yumurta ikizlerinde görece risk oranı 12-16, çift yumurta ikizlerinde ise 2 kat olduğu sonucuna varılmıştır. (İnci Kenar, 2011, s. 10).

2.4.3. Evlat edinme çalışmaları

DEHB'in psikiyatrik bozukluklar üzerindeki genetik faktör etkilerinin belirlenmesi için önemli bir araştırma niteliğindedir. Biyolojik ebeveynler, biyolojik çevre yoluyla çocuklarına hastalık riskini aktarırken, bunu ancak benimseyip çevresel faktörlerle çocuklarına aktarabilirler. Bu nedenle, DEHB'li kişilerin hem evlat edinen hem de biyolojik akrabalarını inceleyerek, aileden bulaşmanın kalıtsal ve çevresel faktörlerini ayırt edebiliriz. DEHB olan çocuk ve ergenlerde yapılan edimsel çalışmalar, genetik nedenlerin etkin rol oynadığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

İlk araştırmalar, etkileşimli çocukları evlat edinen ebeveynlerin, biyolojik akrabalarına göre hiperaktivite ve ilgili bozuklukları yaşama olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir. (Akalin, 2017, s. 17). DEHB olan evlat edinilmiş çocukların ebeveynlerinin % 6'sı, evlat edinilmemiş DEHB'li çocukların ebeveynlerinin% 18'i ve normal kontrol grubunun% 3'ü. benzer şekilde, hiperaktif çocukların biyolojik ebeveynlerinin, evlat edinilen ebeveynlerine göre daha fazla hiperaktivite ve bilişsel dikkat ölçümünde daha düşük performansa sahip olduğu bulunmuştur. (Şahin, 2013, s. 10).

2.5. Moleküler Genetik Çalışmalar

Genetik riskleri faktörlerinin tespit edilmesi için polimorfizm çalışmaları yapılmaktadır. Anlam itibariyle toplum içerisinde tekrar eden mutasyonların tekrarın mümkün olmadığı oranlarda, iki ya da daha fazla genin nadiren oluşma durumu poliforzmidir. Toplum içerisinde %1 ya da daha fazla ender bir aleli barındırıyorsa bu

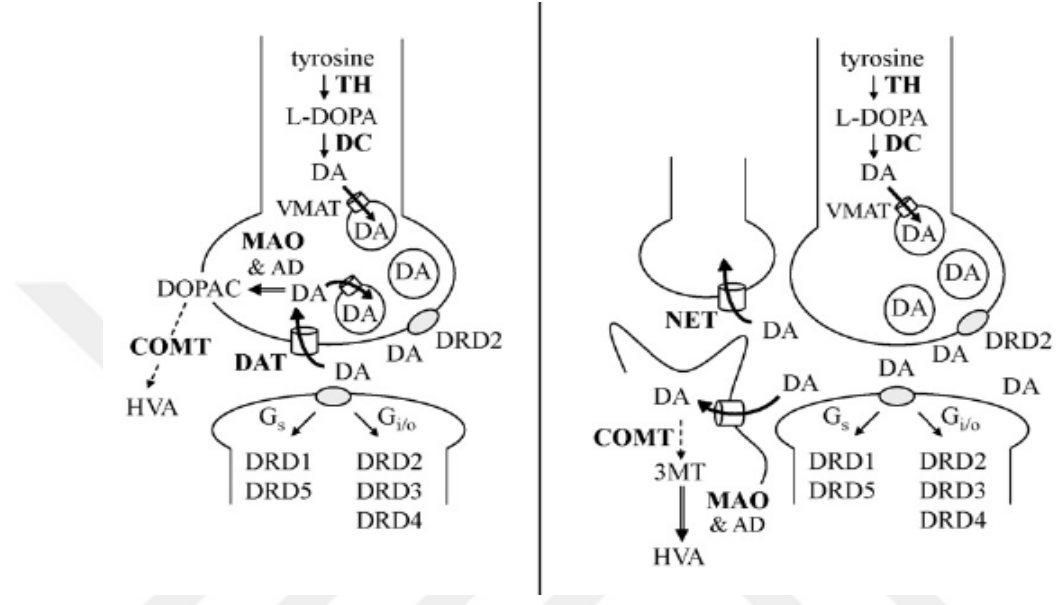
durum poliformik olarak değerlendirilmektedir. Aynı gen üzerinde meydana gelen değişik formlara ise alellerdir.

Genetik faktörlerin DEHB üzerinde çok az etkisi olan birçok gen içerdiği düşünülmektedir. Çalışmalar, bir genin önemli bir rol oynadığını bulamadığından kaynaklı bu durum DEHB'yi çok kutuplu bir durum haline getirmiştir. DEHB'nin genetik boyutlarını aydınlatabilmek için yürütülen moleküler genetik çalışmalar iki ana yaklaşımı kullanmaktadır. “Genom taramaları”, DEHB için yatkınlık oluşturan genlere yönelik herhangi bir öncül hipotezin varlığına dayanmadan tüm kromozomla yerleşkeleri tararken, “aday gen yaklaşımı” bozukluğun doğasına dair teorik ve deneysel kanıtların varlığında belirlenen bir veya birkaç geni değerlendirmektedir. (Akgün, Tufan, Yurteri, ve Erdoğan, 2011, s. 25).

Bugüne kadar, fonksiyonel aday gen yöntemi kullanılarak DEHB ile ilgili yayınlanmış birkaç moleküler kalıtsal çalışma yapılmıştır. Aday genlerin seçimi temel olarak Dopaminerjik ve küçük miktarlarda ilgili proteinleri Serotonerjik ve Noradrenerjik yöntemlerle kodlayan genlere odaklanır. Nörobiyolojik çalışmalar, bu Nörotransmitterlerin DEHB patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. (Bobb, 2006, s. 555). DEHB'nin farmakolojik çalışmasında değerlendirilen genler aşağıdaki gibidir: (Akalin, 2017, s. 23)

- Dopamin Transporter (*DAT1*) Geni
- Dopamine Reseptörleri (*DRD2-5*)
- Dopa Dekarboksilaz (*DDC*)
- Dopamin-Hidroksilaz Geni (*DBH*)
- Monoamin Oksidaz A (*MAOA*)
- Norepinefrin Transporter Geni (*SLC6A, 2NET1*)
- Adrenerjik 1C (*ADRA1C*) , 2A (*ADRA2A*) Ve 2C (*ADRA2C*) Reseptör Geni
- Serotonin 1B Reseptör Geni (*HTR1B*) Ve Serotonin2a Reseptör Geni (*HTR2A*)
- Serotonin Transproter Geni (*SLC6A4, 5-HTT*)
- Triptofanhidroksilaz-2-Geni (*TPH2*)
- Katekol-O-Metiltransferaz Geni (*COMT*)
- Sinaptozomal-İlişkili Protein 25 Geni (*SNAP25*)

Literatürde DEHB ile ilgili çeşitli moleküler genetik çalışmalar aktif aday genlerin kullanılmasıyla ortaya çıkartılması amaçlanmıştır. Aday gen seçimi, Dopaminerjik ve en azından Serotonerjik ve Noordinerjik sistemlerle ilgili genlerin proteinlerini kodlamaya dayanır. Buradaki amaç, nörobiyolojik çalışmalarda bu Nörotransmitterlerin DEHB patolojisi ile yakından ilişkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Dopaminerjik yol ve bu yola katılıp uyum sağlayan genler Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 5: Kaudat çekirdek (sol tarafta) ve preforantal korteksteki (sağ tarafta)

Kaynak: Akalın, H. (2017). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Hastalarda Aday Genlerin Ekspresyonlarının Araştırılması. *Doktora Tezi*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı.

Dopamin D2 reseptör geninin $\alpha 1$ alleli, DEHB olan hastaların % 46,2'sinde saptanmış ve bu genin, DEHB'de etiyolojik bir faktörden çok değiştirici bir rol oynadığı bulunmuştur. Başka bir çalışma, bu genin dürtüsellik ve madde kullanımı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. (İnci Kenar, 2011, s. 11). *DRD2* geninin alkol tedavisinde daha fazla araştırılmasından dolayı DEHB açısından daha az incelenmiştir. (Akgün, Tufan, Yurteri, & Erdoğan, 2011, s. 666). En çok çalışılan genler, Dopaminreseptör 4 (*DRD4*) geni ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (*DAT1*) genleridir. Ancak bu genlerin etkisi hakkında kesin bir yargıya varmak mümkün değildir.

DRD4 genine dair yapılan araştırmalarda bu alandaki moleküler genetik araştırmalardan elde edilen verilere dayanarak, daha önce çalışılmış 7 gen tanımlanmıştır. DEHB'nin, tek bir gen hastalığı yerine poligenik bir kalıtım yoluyla miras kaldığı

düşünülmektedir. (Şahin, 2013, s. 20). Bu genin, Dopamin D3 reseptörü (*DRD3*) geni ile dürtü davranışı arasındaki bağlantıdan sonra DEHB etiyolojisinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, sonraki çalışmaları değerlendiren bir meta-analiz, DEHB ile *DRD3* geni arasında bir bağlantı olmadığını ortaya çıkarmıştır.

2.5.1. Dopamin d4 reseptör geni (*drd4*)

DEHB'nin patofizyolojisiyle en çok ilişkili olan nörotransmitterler *DA*, *NA* ve *5-HT*'dir. Dopamin reseptör fonksiyonunu veya Sinaptik Dopamin seviyelerini etkileyen kalıtsal farklılıklar prefrontal kortikal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Dopamin gibi, ölçülen norepinefrin seviyeleri de prefrontal korteksin karşılık gelen işlevlerine yanıt verir. Norepinefrin, özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri tarafından işlenen hafıza, dikkat düzenleme, tutum engelleme ve tasarım dâhil olmak üzere bir dizi prefrontal kortikal işlevi düzenler.

Serotoninin DEHB'deki rolünün diğer nörotransmitterlerle etkileşime girdiği görüşü mevcuttur. (Hecthman, 2005, s. 2689). *DRD4* geni (166), kromozom 11p15 üzerinde bulunur. Noradenalin ve Dopamin D4 reseptörlerinin 5 güçlü agonisti şunlardır: Değişken tandem tekrar sayısı (*VNTR*'ler) olarak bilinen ekson 3'teki *DRD4* geni, en yaygın okunan mutasyonlardır. Bazı *in vitro* çalışmalar, bu 48 bp replikasyon oranının 7 replike allelden keskin bir *DA* tepkisi ortaya çıkardığı ortaya çıktığında bu *VNTR* çokluğuna yorumlanmıştır. (Akalin, 2017, s. 24)

Ön çalışmalar, 7R allelinin yeni değer aradığını ve DEHB ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu iki fenotip birbiriyle ilişkili olsa da, yenilik araştırmalarıyla ilişki tartışmalıdır ve meta-analizler ve takip çalışmalarıyla doğrulanamaz. Bu sonuçlar, büyük ölçüde yeniden üretilebilir DEHB ile 7Ralleles arasındaki bağlantıyla çelişmektedir. (Akgün, Tufan, Yurteri ve Erdoğan, 2011, s. 27)

2.5.2. Dopamin d5 reseptör geni (*drd5*)

Kromozoml 4p 16.3 yerleşimli *DRD5* geninin 148 bç aleli, artış gösteren DEHB hastalığı ile ortay paydada örtüştürülmüştür. Birçok çalışmada 148 bç aleli ile DEHB arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklinde sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Ancak bu araştırmalarının bazıları bu bağlantıyı onaylanamamıştır. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 669). *DRD5* geni ile DEHB arasında olası bir bağlantı varmış gibi görünse de, deınüklid rekürrensının işlevsel rolü için ispat niteliğinde bir veri elde edilememiştir. (Hawi Z,

2003, s. 305). *DRD5*'in analizi, 'nükleotidler'' arasındaki yüksek homolojiden kaynaklı kolay değildir. DEHB ve komorbid bozukluklar arasındaki ilişkiyle ilgili olabilecek bir çalışmada, temel çiftlik alerjisi *DRD5* 148, DEHB'li çocuklarda ve ergenlerde görülen karşıtlık karşıtlığı bozukluğuna, yaygın komorbiditelere de bağlanmıştır. (Akgün, Tufan, Yurteri ve Erdoğan, 2011, s. 31). DEHB teşhisinde *DRD5* geni arasında bulunan durumun değerlendirilebilmesi için ülkemizde yapılan iki çalışma yapılmıştır. İlk çalışmada korelasyona rastlanmazken, farklı ülke verileri ölçüt alınarak yapılan ikinci çalışmada ise DEHB'in baskın ve bileşik tip formunda olduğu gözlemlenmiştir.

2.5.3. Dopamin taşıyıcı geni (*slc6a3*)

SLC6A3, 5p15'te lokaze olarak *DA* taşıyıcısına kodlama işlevini gerçekleştirir. Uyarıcıların etki mekanizmaları düşünüldüğünde *SLC6A3*, DEHB'e dair en önemli gen olma özelliği taşımaktadır. Çoğu çalışma, genin 480 bç ve 10 replikatını gösteren (10R) aleliyle ilişkili olduğu gösterilen 3'UTR'nin *VNTR*'sine odaklanmıştır. (Akalin, 2017, s. 26). Bu konuyla ilgili yayınlanmış üç meta-analiz ve havuz çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmaların iki tanesi 9 ve 11 çalışmaya göre gerçekleşmiştir. (664 ve 824 bilgilendirici transmisyon). Bu örnekler arasındaki karışıklığı yalnız ilişki yönelimi için ortaya koymuştur. (OR=1.16, p=0.063 ve OR=1.27, p=0.06). Metaz analizi ile yapılan önceki çalışmalarda DEHB ile arasında anlamlı bir ilişki durumunun olduğu görülmüştür. (OR=1.13, %95 CI (Güvenirlilik Aralığı-Confidence Interval):1.03-1.24). (Akgün, Tufan, Yurteri ve Erdoğan, 2011, s. 29)

Bazı sonuçlar, ilgili *VNTR*'nin nörogörüntüleme ile ölçülebilen *DAT1* miktarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. 10 replike allel tarafından üretilen *DAT1* proteini, DEHB ile bağlantılı olduğu ortaya çıkmıştır. DEHB'de sinaptik bölgedeki *DA* hızlı ve büyük oranda miktarlarda uzaklaştırılmasını destekleyen bu bulgunun ek çalışmalarda tekrarına rastlanamamıştır. Ek olarak, kanıtlanmış arama, yinelemelerin sayısı ve *MRNA* miktarı doğrudan ilişkili olmayabileceğinden dolayı bir ilişkinin mümkün olduğu söylenebilir. (Akalin, 2017, s. 27). Bir çalışmadan elde edilen veriler, *SLC6A3* geninin proksimal promotor bölgesindeki alel intronları 1 ve intron 14'ün in vitro transkripsiyonu etkileyebileceğini göstermektedir. (Greydanus, 2007, s. 515). Aynı zamanda DEHB ve proksimal destekleyici bölge türleri arasında geçerli bir ilişki gösterilmemiştir.

2.5.4. Katekol-o-metil transferaz geni (comt)

DEHB için nörokimyasallar arasında katekolaminler önemli kabul edilir. Moleküler genetik ve nöropsikolojik testler arasındaki ilişki çalışmaları *COMT-val allele* ve Monoamin Oksidaz A (MAOA) geninin disfonksiyonla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu katekolaminler; DA, Epinefrin, Norepinefrindir. (Akalin, 2017, s. 28). Katekol-O-metiltransferaz, katekolamin nörotransmitterlerinin inaktivasyonunda etkili bir faktördür. Postsinaptik nöronlarda bulunan hücresel bir enzim olan *COMT*, 22q11 kromozomundaki bir gen tarafından kodlanır. *COMT* geni 6 eksondan oluşur. *COMT* geninin ekson 1 ve 2'si gösterilmemiştir. İnsanlarda bulunan enzim varyantlarının ilk kodonları 3. eksondadır. 1. 3 ve 1. 5 kb'lik kopyalar çeşitli insan çalışmalarında elde edilmiştir. (Comings, Chen ve Blum, 2005, s. 57).

Katekol-O-metiltransferaz ayrıca DEHB için önemli bir aday gendir. Val158 Metpolimorfizmin *COMT*'nin enzimatik aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmektedir. (Akalin, 2017, s. 28). Val aleli *COMT* aktivitesini ve katekolamin yıkımını artırabildiğinden, çalışmalar bu gene odaklanmalıdır. DA ve diğer nörotransmitterlerin degradasyonunda rol oynayan MAO enziminin bir işareti olan X kromozomundaki ADHD ile DXS7 lokusu arasında bir bağlantı olduğu ifade edilmiştir. (Güney, Ceyhan, ve İşeri, 2011, s. 31) Val ile DEHB arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olsa da Manor ve ark. Yaptıkları çalışmalarda aralarında ilişki olmadığını ifade eden çalışmalar ortaya koymuştur. Bu çok biçimlilik aynı zamanda bilişsel işlevdeki değişikliklerle de ilişkilidir

2.5.5. Snap-25 (synaptosomal-associated protein)

SNAP-25 kromozom 20p11.2'de haritalanır. Bu gen tarafından kodlanan protein, sinaptik sonlanmada nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salınmasında rol oynayan voltaja duyarlı kalsiyum kanalları ve veziküller arasında yer alan kenetleme proteinlerinden biridir. Colobomo farelerinde *SNAP-25* kopyası olmadığı için, spontan hiperaktivite ve motor gelişimsel gecikmeler *SNAP-25* geninin çalışmasını arzu edilir hale getirdiğini ifade etmiştir. (Çetin ve Işık, 2018, s. 32). Hiperaktivite üretmede etkili olan DA ve Serotonin disfonksiyonunun azalmış *SNAP25* ekspresyonundan kaynaklandığına dair kanıtlar vardır.

İnsanlarda *SNAP25* 20p11.2 ile eşleşmektedir. Hess ve ark.; farelerdeki koloboma delesyon bölgesinin insanlardaki eşleniği olan 20p11-p12 üzerindeki işaretleyicileri kullanarak, DEHB'li bireyleri içeren ailelerde bağıntı araştırmaları yürütmüştür. (Akalın, 2017, s. 30). Bu çalışmada DEHB tanısından etkilenebilecek aynı genden kaynaklandığı düşünülen beş aile ayrı ayrı incelenmiş ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

2.5.6. Serotonin taşıyıcısı (*slc6a4*) ve reseptörünü (*5ht1b*, *htr1b*, *5ht2a*) kodlayan genler

Serotonin reseptörleri, serotonerjik sinir taşınmasını düzenler. Gainetfinov ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan deneyleri ile Serotonerjik sistemin, *DAT* geninde işlevsel olup stimulanlarda olumlu bir uyarıcı etki bıraktığı ifade edilmiştir. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 33). Serotonin (*5-HT*) alım sistemi, karmaşık bir şekilde diğer birçok nörotransmitter sistemiyle etkileşime girer ve bazı nöronlarda diğer nöronlarla birlikte bulunur. Serotonin reseptörleri, nöronlarda veya kök hücrelerde (lenfositler gibi), presinaptik veya postsinaptik bir durumda merkezi veya çevresel olarak konumlandırılmaları bakımından birbirinden farklıdır. (Akalın, 2017, s. 32). İlişki çalışmaları bağımsız ve tekrar tekrar DEHB tanısı ile *SLC6A4* ve *HTR1B* arasında bir bağlantı olduğunu bildirmesine rağmen, vaka sayısı hala meta-analiz için yeterli seviyede bulunmamaktadır. 17p11.1-q12 konumlanan *SLC6A4*'ün (*SERT*, *HTT* veya *5THIT* olarak da bilinir) bulguları, promoter bölgesinde 6 ila 8 replikat içeren 44 bp ekle/çıkar polimorfizmleri (*5-HTTLPR*) içerir. (Akgün, Tufan, Yurteri ve Erdoğan, 2011, s. 33)

Kromozom 6q13 yerleşimli olan *5-HT1B* geni Serotonin salınımını düzenlemekle sorumludur. Hiperaktivite ile doğrudan bir ilişkisi olacağı görüşü vardır. Yapılan birçok çalışmada *5-HT1B* geninde G861C TNP ve DEHB arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. (Güney, Ceyhan ve İşeri, 2011, s. 671). *5-HT2A* reseptör geni, kromozom 13q14-q21 üzerinde bulunur. Azalan merkezi serotonerjik aktivite, olumsuz duygular, zayıf amnezi kontrolü, saldırgan davranış, artan alkol ve nikotin tüketimi ve artan gıda tüketimi ile ilişkilidir. (Halperin ve ark. 1997, s. 687). Ülkemizde DEHB ile *5HT2A* genindeki iki polimorfizm (T102C ve 1438 G/A) arasındaki ilişki 100 DEHB'li hastada, Zoroglu ve ark. tarafından incelenmiş ve bu polimorfizm ile DEHB tanısı arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Kromozom	A.B.D [157] (n=270)	Hollanda[158] (n=164)	Kolombiya[159] (n=16)
5p13	1.77 - 2.55*	1.43	
6q12	3.3**		
7p13		3.04*	1.42
17p11	2.98* - 3.63**		
16p13	3.73**		
15q15.1		3.54*	

LOD= Bağlantı Dengesizliği (Linkage Disequilibrium); * Olası bağlantı ; ** Anlamlı bağlantı

Şekil 6: Dehb’de yapılmış bazı tüm genom bağlantı çalışmaları

Kaynak: Akgün, G. M., Tufan, E., Yurteri, N., & Erdoğan, A. (2011). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3, 15-48.

2.6. Nörobiyolojik Faktörler

Etrafımızdan devamlı ve çok miktarda uyaran gelir fakat beynimiz bunları hemen kaydedemez. Uyaranlardan faydalanabilmemiz için seçilebilen, zihnimizde süzgeçten geçirmeli ve veriyi anlaşılabilir kademelere paylaştırmalıyız. Dikkat, bu mekanizmanın kognitif aracıdır. Odaklanma ve dikkatin toplanması için herkesin belli bir kapasitesi mevcuttur. Bu kapasiteyi çok fazla sebep etkilemektedir. Bir uyarının üstümüzde ne kadar zorluk meydana getirdiği veya kaç tane uyaran olduğu gibi harici faktörlerin yanında farklı yapısal ya da enerjik içsel faktörler vardır. Uyarılma, his durum, uyarım ve güdü enerjik faktörleri meydana getirir ve kişisel farklılıklar göstermektedir. Yapısal faktörler işleme sürati, hafıza kapasitesi ile yöntemin uzamsal ve zamansal hareketleridir. Yoğunlukla işleme sürati çoğaldıkça belirli bir süre aralığı içerisinde daha çok çalışabilir. Odaklanmada dikkat belli bir görev için aktif kaynak tahsis etmemizi gerektirmektedir. Uyaranlar veya görev güçleştikçe dikkat başarıımız azalır. (Wolf ve Wasserstein, 2001, s. 398).

Dikkatin seçiciliği görevle bağlantılı veriye yanıt olarak sürecin çalışmasıdır. Belli uyaranları seçtikçe başkalarını baskılarız ve idare edebilir sayıda tutulur. Seçici dikkat, en önemli uyaranlara odaklanmamızı sağlamaktadır. Yoğunlukla, dikkat hedefe yöneliktir. Bir uyaran karşısında vermiş olduğumuz cevap, ihtimallerden bir tanesidir. Hedefimiz hareketlerimizi biçimlendirir. Cevabın belirlenmesindeki dikkat süreci

yürütücü fonksiyonlarla bağlantılıdır. Yönetici işlevleri arasında hedefleme, seçme, başlatma, durdurma, basitleştirme ve değiştirme bulunur. Bunların arkasında sınıflandırma, organizasyon ve soyutlama gibi karmaşık süreçler vardır. Sinir işlevleri, hedef uyarana yanıt artırabilir ve hedef olmayan uyarıyı bastırabilir. Yürütme işlevleri iyi çalıştığında, gerektiğinde bastırılır ve güçlendirilir.

Dikkatini sürdürmek zor bir iştir. Bu, önceki adımlardan olumlu ve olumsuz geri bildirimlerin sürekli olarak işlenmesini gerektirir ve sürdürülebilirlik için sınırlı kapasiteye sahibiz. Teyakkuz, belirli hedeflere özel önem vermekle ilgilidir. Teyakkuz, çevremizdeki küçük rastgele farklılıkları tanımlamamıza ve bunlara yanıt vermemize olanak tanır. Veri işleme, dikkatin 4 temel unsuru olan uyarıların seçimini, dikkatin örtüşmesini, yanıt seçiminin kontrolünü ve dikkatin sürdürülmesini içerir. (Rommelse, Altink ve Desonneville, 2007, s. 962)

2.7. Norökimyasal Faktörler

Tedavi için kullanılan ilaçların etki mekanizmalarıyla nörotransmitterler incelenmektedir. Günümüzde sık kullanılan ilaçlardan stimülanların Norepinefrini ve *DA*'i etkilemesi nedeniyle her iki sistemde de bozukluk olabileceği belirtilmekle birlikte tek başına bir nörotransmitterin sorumlu olduğu düşünülmemektedir. *NA* ve *DA* en çok çalışılan nörotransmitterlerdendir. Özellikle 12 Dopamin limbik ve motor işlevlerin düzenlenmesinde rol almaktadır, bu sistemin etkilenmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. Birçok çalışmada, DEHB olan çocukların beyin omurilik sıvısı, miaga ve kanda *DA*, *NA* ve bunların üretkenliklerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu doğrulanmıştır. Noradrenalin geri alım inhibitörlerinin DEHB tedavisinde kullanılmış olması, vücudun frontal lobundaki *DA* ve *NA* düzeylerini artırmada etkilidir. (Akalin, 2017, s. 11)

2.8. Psikososyal Faktörler

Kafa travması gibi frontal kortekste hasara neden olan koşullar, genlerin neden olduğu semptomlara çok benzer semptomlara neden olur. Özellikle gebelikte sigara ve alkol tüketimi, yaşlanma sonrası, erken ve doğum öncesi doğum gibi çevresel değişkenler, düşük doğum ağırlığı, gebelik ve doğum komplikasyonları, doğum sonu

kanama) çocukluk çağı DEHB gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Aile içi çatışmalar, yoksulluk ve hasta yakınların varlığı diğer risk faktörleridir. Yetişkinlikte DEHB'nin kalıcılığına katkıda bulunan faktörler henüz tam olarak açıklanamamıştır. (Pineda, ve ark, 2007, s. 345)

Olgunlukta süreklilik için risk faktörleri bulunduğu müddetçe, engel olma ve uzun zamanlı gidişte iyileşme için sistemler geliştirilebilecektir. DEHB beynin serebellum bölgesinden prefrontal kortekse doğru uzanan dikkat sistemlerinin farklı bölgelerinde oluşan ve homojen olmayan fonksiyon bozukluğudur. (Knopik, ve ark. 2006, s. 1480). Yönelim, aktivasyon, isteklendirme ile uyanıklık yürütücü fonksiyonlarla ve DEHB ile bağlantılıdır. Biyolojik esasları üstünde çok çalışılmış fakat hiçbir modelde, bozukluğa sebep olan patofizyolojiyi bildirimde tam manasıyla başarı sağlanamamıştır. DEHB tanısı almış olan bireylerle tanı almamış herhangi bir insanın frontal lobları karşılaştırıldığında değişik olduğu nettir, bu da DEHB'in genetik temelli olduğunu bize göstermektedir.

2.9. Çevresel Faktörler

DEHB gelişiminde çevresel faktörlerin temel neden olmaktan çok hazırlayıcı ve ortaya çıkışı hızlandırıcı etken olarak belirtilmektedir. Bir izlem çalışmasında ailesel işlev bozuklukları ve düşük gelir seviyesinin bir ya da daha fazla psikiyatrik bozukluk varlığının DEHB'in ortaya çıkışı ve kalıcılığının göstergesi olabileceği saptanmıştır. DEHB ile ailede kronik anlaşmazlık, ebeveynlerde psikopatoloji veya suç öyküsünün varlığı, düşük sosyoekonomik seviye, koruyucu aile tarafından yetiştirilme gibi bazı psikososyal güçlükler arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

Parçalanmış aile çocukları ve tek çocuk olanlarda da DEHB'in daha fazla olduğu saptanmıştır. DEHB ile eklampsi, fetal distres, düşük doğum ağırlığı, antepartum kanama, uzamış doğum eylemi, anne hijyeninin kötü olması gibi gebelik ya da doğum komplikasyonları arasındaki ilişkileri değerlendiren araştırmalarda farklı sonuçlar ifade edilse de bu komplikasyonların hastalık için risk oluşturdukları düşünülmektedir. Beyinde hipoksik hasara çok duyarlı ve metabolik olarak en aktif yapılardan biri olan bazal gangliyonlar da DEHB ile yaygın olarak ilişkilendirilmiştir. Ayrıca perinatal dönemde frontal lobda oluşan hasarın da dikkat, plan yapma, isteklendirme gibi bilişsel süreçleri etkileyebileceği bildirilmektedir . (Akalin, 2017, s. 5)

3. TEDAVİ

DEHB'in birçok nedene bağılı olarak ortaya çıkması ve kişide davranışsal problemlerle psikiyatrik bozukluklara neden olması genellikle DEHB ile bağlantılı olması sebebiyle tedaviye yönelik geniş bir perspektifi yaklaşıma ihtiyaç olmaktadır. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa yetişkinlik döneminde hastalıktan kaynaklı olan şikâyetler bir o kadar azalmakta, ebeveyn ve eğitimcilerin görüşleri olumlu şekilde seyretmektedir. DEHB; hem ilaç tedavi hem de davranış terapisi ile her iki tedavinin kombinasyonları aracılığıyla tedavi edilebilir. Tedavi farmakolojik ve psikososyal tedavi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İlk etapta davranış terapisi aracılığıyla problem çözülme yoluna gidilmiş olsada rahatsızlığın nörokimyasal nedenlerinin ortaya çıkartılmasına ilişkin araştırmalar ilaç kullanımının davranışsal terapiye kıyasla etkisinin daha fazla olabileceğine dair görüşler ortaya atılmışlardır. (Koç, 2020, s. 34). Davranışçı tedavi yaklaşımı ilaç tedavisine yönelik bakış açıları olumsuz olan anne ve babaların daha az belirti gösteren çocuklarda kullanılabilecek olan bir tedavi şeklidir.

FDA tarafından; DEHB tedavisinde kullanılmak üzere stimulan olarak adlandırılan Metilidenidat ve Amfetaminler, stimulandışı olan Atomoksetin, hızlı salımlı Alfa 2 agonistleri, Trisiklik antidepressanlar ile tedavide kullanılan diğer tedavi aşamasında kullanılamaması ve ya iyileşmeye dair olumlu sonuçların alınamaması durumunda Bupropion tedavisi uygun görülmektedir. (Koç, 2020, s. 34).

3.1. Farmakolojik Tedavi

DEHB çocukluk döneminde %5-10, yetişkinlik döneminde ise %4 bandında tespit edilen oldukça geniş bir yayılıma sahip olan bir hastalıktır. (Ercan, Çuhadaroğlu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009, s. 113). DEHB hastalığına yakalanan kişilerde yüksek oranda anti sosyal kişilik bozukluğu ile kontrolsüz alkol tüketimi gibi rahatsızlıklar ortaya çıkabilmektedir. Olması gereken seviyenin altında olan okul başarısı, disiplin suçları, sürekli kavga etme, erken yaşta cinsel ilişki ve hamilelik, sosyal yaşantıda ve iş yaşantısında başarısızlık gibi durumlar ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu durum hem bireyi hem de toplumu ilgilendirmesi sebebiyle erken tanı ve tedavide oldukça önemli hale gelmiştir.

Nörobiyolojik rahatsızlıklar olarak adlandırılan DEHB'in tedavisinde başta stimulan ilaçlar kullanılmakla beraber stimulan dışı tedavilerde gereksinim duyulmaktadır. Yüksek dozda tesirli olması veya ilaç kullanımından sonra ortaya çıkan belirtilerin başlamasıyla stimulan dışı ilaçlar tercih edilmektedir. (Michelson, Allen, Busner ve ark., 2002, s. 1898) Tedaviye yönelik kullanılan ilaçlar iki kategoride ele alınmaktadır. Stimulan ve non-stimulanlar. Stimulan ilaç olarak kullanılması önerilen Metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi SSS uyarıcısı olan ilaçların (psikostimulanlar) ve uyarıcı olmayan bir Noradrenalin gerilim inhibitörü olan Atomoksetinin, (Aydoğan Avşar, 2019, s. 14) birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmış belirgin klinik düzenlemeleri bulunmaktadır. Tedavide en önemli standart Metilfenidattır.

DEHB, tedavisinde kullanılan ilaçlar şu şekildedir: Psikostimulan ilaçlar; Metilfenidat (MPH), Dekstroamfetamin, Metamfetamin, Dekstroamfetamin / Amfetamin tuzları, Transdermal Metilfenidat, Deksmetilfenidat ve Lisdeksamfetamindir. Özgün Noradrenalin Gerilim İnhibitörü; Atomoksetin (ATM). Antidepresanlar; Bupropion, Venlafaksin, Trisiklik antidepresanlar (İmipramin, Nortriptilin), Alfa-2 adrenerjik ajanlar (Klonidin, Guafasin) ve Dopaminerjik ajanlardan olan Modafinil'dir. (Kapubağlı, 2016, s. 40). Farmakolojik durumlarda en çok tercih edilen ilaç türü stimulanlardır. Eğer farklı psikolojik bir rahatsızlığı yoksa hastaya önerilen ilk ilaç psikostimulanlardır.

3.1.1. Psikostimulanlar

Çocukluk çağında en sık teşhis edilen ruhsal bozukluk olan DEHB için tedavi sürecinde ilk seçenek ve en sık kullanılan ilaçtır grubudur. 18 yaşından küçüklerde yaygın olarak kullanılan psikostimulanlar, neredeyse 70 yılı aşkındır tercih edilmesine rağmen, beyin üzerinde bırakmış olduğu etkiye dair çok fazla bilgi sahibi olunamamıştır. Bradley, ilk olarak 1937'de benzedrinin (rasemik amfetamin sülfat) hiperaktif çocuklar için faydaları olduğunu keşfetmiştir. (Atkaya, 2014, s. 17). 1950'li yıllardan itibaren, davranış sorunları olan çocuklarda klorpromazin gibi antipsikotikler kullanılmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri tarafından öncelikli amacı depresyon olan Metilfenidat (MPH), 1970 yılından sonra DEHB tedavisinde kullanılan yaygın olarak reçete edilen bir psikostimulan olarak bilinmeye başlamıştır. (Atkaya, 2014, s. 17) . ABD'de psikostimulanların kullanımı 1987 ile 1996 arasında% 0. 6'dan% 2. 4'e yükseldi. (Aras ve Şemin, 2005, s. 75).

Beynin kullandığı olası mekanizmalardan birisi, monoamin düzeylerindeki değişimlerdir. *DA*, *NA* ve *5-HT* gelişimin erken döneminde aksonal büyüme ve sinaps oluşumunu artırabilmektedir. Psikotropoların beyin gelişimi esnasında nörotransmitteri etkilemesiyle oldukça büyük değişimler ortaya çıkmaktadır. Nörotransmitter düzeylerindeki değişimin en büyük etkileri sinaptik seçim işleminin doruğa ulaştığı çocukluk ve ergenlik sırasında olmaktadır. (Durukan, Erdem, Koray ve Dursun, 2013, s. 531). FDA (Amerika Gıda ve İlaç Birliği) tarafınca uyarıcı ilaç olarak kabul edilen Dekstroamfetamin 3 yaşını doldurmadan, Menrilfenidat ise 6 yaşını doldurmadan kullanılmaması kararını almıştır. Beyin 0-3 yaş itibariyle en yüksek seviyede olan sinaptik dansite, sinaptik budama ile azalma göstererek 10 yaş gibi yetişkin seviyeye çıkarken, beyin metabolik hızı doğum sonrası 3-4 yaşa kadar artış göstererek, farazi 9 yaşa kadar yüksek kalarak 10 yaşına doğru yetişkin düzeye doğru gelir.

Kronik bir problem teşkil etmesinden dolayı ilaç tedavisine küçük yaşlar itibariyle başlayarak, uzun yıllar boyunca devam etmektedir. Bu süreç içerisinde gelişimini sürdüren beyinde, ilaçlara karşı duyarlı olması nedeniyle bazı yan etkiler oluşabilmektedir. Gelişim aşamasında uzun süren psikostimülan tedavisinin beyne olan etkisi konusunda ki ortaya atılan görüş ve araştırmalar yetersiz kalmaktadır. Öneri olarak psikotropoların kimyasal ve yapısal değişikliklere sebep olması nedeniyle kullanımı ve dozunun oldukça titizlikle belirlenmesi gerektiğidir. Öbür taraftan ise psikopatolojinin de nörotoksik olma durumu; güvenilir ve teshiri güçlü olup olmadığı ispatlanmış ilaçlar bulunuyorsa, tedavinin sürdürülmesinin zorunluluğunu vurgulayan başka bir görüştür.

Bilişsel mental fonksiyonlarda kendisini ortaya çıkartan psikostimülasyon, hızlanma şeklinde görülen ilginç bir durumdur. Afori hali genel şekilde gözlemlenmekte ve kişinin kendisine olan güveninin arttığı görülmektedir. Durum değerlendirildiğinde bireyin riskli olarak davranışları yapma ihmali artmaktadır. Bunun yanı sıra kendisini başkalarının yerine koyma durumu azalır. BKognitif performansının artmasıyla birlikte anlama ve kavrama yetisi ile dikkat ve odaklanmada artış görülürken açlık ya da uykusuzluk hislerinin algısı düşer. İlacın etkisi altında kalındığı sürece yorgunluk hissi saklanırken, etkinin azalması ile birlikte yorgunluk ve depresyon durumu tekrar belirginleşir. Yani psikostimüanlar DEHB belirtileri üzerinde baskı kurar ama onları ortadan kaldırmaz. Sosyal becerilerde oldukça az bir ilerleme gözle görülebilir. Eğitim yaşantısında başarı oranı biraz artar. Sürdürülebilir bir etkisi olduğu söylenemez. Yıkıcı davranışların en aza indirgenmesi ve akademik etkinliğin onarılması sonuçları

psikostimanların aktivite düzeyi ve dürtü selliği düzeltilmesiyle ortaya çıkan durumdur. Elde edilen verilere göre DEHB hastalıklarının iyileştirilme oranlarına bakıldığında, plase ile %5-30 iken, Metilenidir, Dekstroamfetamin ve Pemolin ile %65-75 bulunduğu gözlemlenmiştir. (Aras ve Şemin, 2005, s. 78).

DEHB tedavisinde önemli rol oynayan ilaçlar olarak ve ilk başvuru olan yöntem olarak bilinen stimülanlar; Metildenidat (Methilfenidat, Deksmetilfenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat) ve Amfetaminler (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamfetamin) olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Stimülan olan iki grubunda etkisinin büyüklüğü ve yan etki durumlarının eşit şekilde olması tedavi sırasında Metildenidat veya Amfetaminden birinin seçilebileceğini ifade etmektedir. (Pliszka, 2007, s. 915) Uyaranların etki mekanizması, katekolaminlerin taşınması ve bir dereceye kadar artan *DA* ve Norepinefrinin taşınmasıdır. Katekolamin transferini artırma yolları; *DA*, Noradrenalin geri alınımını engellemek, presinaptik *DA*, *NA* ve *5-HT* salınımını artırmak ve *MAO*'i inhibe etmek şeklindedir. (Çınar Polat, 2015)

3.1.1.1. Metilfenidat

1858 yılında sentezlenen Metilfenidat (Methylphenidat, Dexmethylphenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat), katekolamin olmayan sempatomimetik bir ilaçtır, ilaç taşınmasını (*DAT-1*) ve Norepinefrini (*NET*) inhibe ederek farmakolojik etkiyi inhibe ederek striatumda hücre dışı *DA* seviyelerinde artışa yol açar. (Atkaya, 2014, s. 18). En önemli etkisinde *DAT* blokajında gözle görülür iyileşme sağlamasıdır. Öte yandan MPH'nin Noradrenalin blokajında da etkili olduğu söylenebilir. Sempatomimetik olmayan psikostimulan etkiye sahip olan bir ilaçtır. (Çınar Polat, 2015, s. 12).

DEHB'li çocukların %75'i üzerinde Metilfenidat oldukça etkili sonuçlar vermektedir. Ülkemizde kırmızı reçete ile anca temin edilen Metildenidat (MPH) denetime bağlı olması yanı sıra en fazla tercih edilen stimülan ilaçtır. Psikostimülanlar aynı zamanda katekolamin olmayan sempatomimetikler olarak da bilinirler ve adrenerjik reseptörler üzerinde doğrudan (Dopamin veya Norepinefrin gibi) dolaylı agonistler olarak hareket ederler. (Atkaya, 2014, s. 19) Noradrenalin ve *DA* taşıyıcılarında gösterdiği etki gerilimi engelleme şeklindedir. Bu nedenle hücre dışında kalan *DA* ve *NA* kesafetinde artma söz konusu olur. *NA* ve *DA* metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bilinen *MAO* enzimi üzerinde de inhibe edici bir etkiye sahiptir. (Kapubağlı, 2016, s. 44)

Psikostimulanlar DEHB'nun iyileşmesinde, ABD'de en yoğun kullanılmakta olan ilaçlardır. (Şenol, 2007, ss.822-837). DEHB yönelik tedavide oldukça önemli etkiye sahip olan MHP'nin en önemli özelliği belirtilerde iyileşmeye yönelik sonuçlar vermesi ve bunu *DAT* blokajı ile sağlamasıdır. Noradrenalin blokajına olan etkisi de efektif olarak sonuçlandığı bilinen bilgiler arasında yer almaktadır. Hem *NA* hem de *DA* taşıyıcıları üzerinde gerialım engelleyici olarak etki göstermektedir. (Kapubağlı, 2016, s. 23)

Tablet formuyla tüketilen MPH ülkemizde kısa etkili (Ritalin®), diğeri de uzun etkili (Concerta®)iki çeşit olarak temin edilebilmektedir. (Şahin, 2013, s. 51). Oral olarak alındıktan sonra hızlı bir şekilde emilir. Plazma proteinlerine bağlanmadığı ve kan ve beyin bariyerini kolayca geçerek yağ dokusunda depolanmadığı için hızla metabolize olur (Weiss ve Weiss, 2002, s. 657). Yavaş salınımlı form için ortalama 11 ila 12 saati bulmaktadır. Hızlı salınım için ise yaklaşık 4 ila 6 saati bulur. (Çınar Polat, 2015, s. 25). Standard tablet kullanımı sonucunda yaklaşık olarak 2 saate en üst değere ulaşır. Bu değerın yarılanma ömrü ise yaklaşık 3 ya da 4 saattir. MPH'ın etkisi oral olarak alındıktan sonra 30 dakika içerisinde başlar. Sabah ve öğle saatlerinde standart dozlarla okulda sakin, normal ve olgun davranışlar için zaman tanımaktadır. Takviye edilen günlük doz miktarı ise 0,3-1mg/kg'dır. (6,168,169) (William, 2006, s. 305).

Mentilfenidat, Korkikal bölgelerde asetilkolin seviyesini yükseltmektedir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve yağ dokuda depolanmayarak %90'ı idrar yoluyla atılmaktadır. Hepatik ve periferik esterazlarla metabolize edilmesinden dolayı, P450 enzimleri ile metabolize edilen ilaçlara oranla ilacın etkileşim olasılığı daha azdır. (Anıl Şahin, 2019, s. 14). Yan etkilerine arasında iştahsızlık(%8), düzensiz uykusuzluk (%4), çarpıntı, kilo kaybı(%2.3), sersemlik, vasomotor, baş ağrısı (%12), disfori ve kaygının artmasıdır. (Şahin, 2013, s. 36) Ani ölüm, karaciğer yetmezliği, epileptik nöbetler gibi semptomlar oldukça nadir görülen durumlar olmakla birlikte ilaç ile bir bağlantısı olup olmadığına dair kesin bir yargıya varılamamıştır. (Çoşkun Ş. , 2016, s. 13). Gelişimsel erken dönem içerisinde olması gereken bedensel ve fizyolojik gelişim hızını düşürürken, yetişkinlikte herhangi bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir. Aslında bu konu oldukça tartışmalıdır.

	NICE 2018			CADDRA 2018			AACAP 2007		
	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA
LDX		✓		✓			0		
MPH	✓			Uzun etkili	Kısa etkili		✓		
ATX			✓		✓			✓	
DEX			✓		✓		✓		
GXR			✓		✓				+
AMF				✓			✓		
BPR						✓			+
KLO			+			✓			+
İMP			+			✓			+

LDX: lisdexamfetamin, MPH: Metilfenidat, ATX: Atomoksetin, DEX: Dexamfetamin, GXR: Guanfazin, AMF: Karışık Amfetamin tuzları, BPR: Bupropion, KLO: Klonidin, İMP: İmipramin

+ : İyileşmeye cevap alınamayan DEHB'li kişilerde tercih edilebilir

Şekil 7: 18 yaş altı dehb tedavisinde güncel algoritmalar

Kaynak: Çalışkan, Y., & Tarakçıoğlu, M. C. (2019). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Güncel Algoritmalar Tedavide Ne Öneriyor? *İKSSTD*, 16-23

	NICE 2018			CADDRA 2018			AACAP 2007		
	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA	1.SIRA	2.SIRA	3.SIRA
LDX	✓			✓			0		
MPH	✓			Uzun etkili	Kısa etkili		✓		
ATX		✓			✓			✓	
DEX		✓			✓		✓		
GXR			✓		✓				+
AMF				✓			✓		
BPR						✓			+
KLO			+			✓			+
İMP			+			✓			+

Şekil 8: Erişkin bireylerde dehb tedavisinde güncel algoritmalar

Kaynak: Çalışkan, Y., & Tarakçıoğlu, M. C. (2019). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Güncel Algoritmalar Tedavide Ne Öneriyor? *İKSSTD*, 16-23

2 yılı aşkın psikostimül ilaç kullanan çocukların fiziksel gelişimlerinde duraksama olduğu öne sürülmüştür. Metilfenidat başta olmak üzere diğer stimulan ajanların iştahı bastırması neden olarak baş gösteren büyüme geriliği problemi oldukça tedirginlik yaratmakla birlikte yapılan çalışmalarda da görüş farklılıkları gözlemlenmektedir. Bazı çalışmalar bu etkinin tedavi ile değil, DEHB'nin kendisi ile ilişkili olduğunu, “büyüme” (growth) sisteminde disregülasyon sonucu geliştiğini ve geç

adölesan-erken erişkinlik döneminde beklenen nihai boy uzunluğunun etkilenmeyeceğini vurgulamaktadır (Spencer T. , Biederman, Wilens ve ark., 1998, s. 29)

Hızlı salınımlı form kullanımı sonucunda DEHB belirtilerinin aşırı şekilde artış göstermesi durumunda yavaş salınımlı forma ya da bölünmüş doza geçilmesi gerektiği ifade edilmektedir. (Çınar Polat, 2015, s. 12). Tedavi sürecinin yavaş ilerlemesi ve düzenli DA artışının oluşması nedeniyle ilaca karşı herhangi bir bağımlılığın olmadığı düşüncesi yaygındır. Yapılan nitel ve nicel araştırma sonuçlarına göre ilaç tedavisi aynı zamanda psikososyalterapi ile birlikte sürdürülmesi 7 yaş civarında olan 579 çocuk ilaç kullanımından 14 ay sonra tedaviye yanıt vermiş ve hem ilaç hem de kombine tedavinin etkin sonuçlar doğurduğu saptanmıştır. DEHP'li kişilerin zamanı zor bir şekilde kullanmalarını sağlamak, uzun süreli ilaçların etkilerini daha iyi yönetme yetenekleri ve daha iyi ilaç performansı, kliniklerde uzun etkili formlara göre tercih edilmektedir. (Şahin, 2013, s. 36)

3.1.1.2. Amfetamin

1887 yılında keşfedilen, fenilizopropilamin yapısına sahip non-katekolamin, sempatomimetik aminlerdir. (Şahin, 2013, s. 42). Ülkemizde de temini mümkün olan bu ilaç kullanımı için onaylanan yaş sınırlaması 3 yaştır. Merkezi sinir sisteminin kortikal, striatal ve limbik düğümlerindeki Dopaminerjik ve Noradrenerjik sinir uçlarından DA ve NA salınımını artırarak ve bu Nörotransmitterlerin geri alımını engelleyerek etki eder. (Şahin, 2013, s. 42). Amfetamin (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamphetamine) presinaptik DA ve NA terminallerinde katekolamin salınımını arttırması ile ortaya çıkar. (Öztürk, 2013, s. 14). Sinaptik monoamin seviyelerini artırmasıyla etkisini gösteren Amfetaminler, bu gösterdikleri etkileri membran yaşayıcılarına yükleyerek monamin geri alımını inhibe eder ve monaamin salınımını uyararak ortaya çıkmasına neden olur. (Çalışkan ve Tarakçıoğlu, 2019, s. 19).

Amfetamin grubu içerisinde yer alan ilaçlar; d-amfetamin tuzları (Dextrostat®), Deksamfetamin (Dexedrine® Dexedrine® Spansules), karışık Amfetamin tuzları (Adderall® ve Adderall® XR, d-metamfetamin tuzları (Desoxyn®) ve D-amfetamin ön ilacı, lisdexamfetamin dimesilat (Vyvanse®) örnek gösterilebilir. (Çalışkan &

Tarakçıoğlu, 2019, s. 19). Amfetamin tuzları ise dekstroamfetamin ve metamfetamindir. Amfetaminler sinaptik aralıkta DA gerilimin önüne geçmesinden ziyade sinaptozomlardaki DA'nın sinaptik aralığa salınımını artırarak da etki gösterir. (Çoşkun Ş. , 2016, s. 13). Bu ilaçların temini şuan için ülkemizde sağlanmamaktadır.

Uyanık tutucu etkisine dair tam bilgiye sahip olunmayan Amfetaminler, uyarıcılar nukleus akumbesntetki DA seviyelerinin yükselmesinde etkili oldukları tespit edilmiştir. Öte yandan bu alanda beliren korkitopedal kolinerjik sinir projeksiyonların kortesteki asetilkolin düzeyinde artışı meydana getirmesi ve belirginleşen retiküler aktive edici sistem üzerinde nörotarnsmmitterler üzerinde artış gözlemlenmesi temel alınarak bireyin dikkat düzeyinde olumlu etkiler ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

D2 reseptörlerini uyaran ve striatumba GABA-erjik nörotarnsmisyonu düşürmesinden yola çıkarak psikostimulan belirtileriyle ilişkilendirilmektedir. (Şahin, 2013, s. 43). Doz ayarının doğru bir şekilde yapılmasıyla sinaptik aralıktaki DA artış göstermektedir. Aynı zamanda sinir uyarımı sonrası salınan sinaptik DA düzeyinde de azalma durumu söz konusudur. Uyarıcı şiddetinin kontrol altına alınmasıyla postsinaptik DA reseptörlerinin aktivasyonunda meydana gelen azalımdan yola çıkarak hiperaktiviteyi kontrol altına almaktadır.

3.1.2. Özgün noraadrenalin gerilim inhibitörü

DEHB'in tedavisinde stimulan dışı ilaçlara gereksinim duyulmasını etken olan nedenlerden birisi vakaların %75 oranında etkisinin ortaya çıkması ile birlikte, vakarların %25'inde yeterli etkilerin görülmemesi ve yan etkilerin ortaya çıkması dolayısıyla tedavi devam etmemektedir. Bu ilaçların tedarik aşamasında kırmızı reçete ile temini ailelerin stimulan ilaç kullanımına karşı ön yargısını daha fazla arttırmaktadır. Ayrıca DEHB ile komorbid olarak alkol içeren maddelerin düzensiz kullanımı, anksiyete ya da tik bozukluğu gibi durumları olan vakaların bazılarında stimulan dışı ilaç kullanımı zorunlu olabilmektedir. (Ercan, Çuhadaroğlu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009, s. 114).

3.1.2.1. Atomoksetin

(FDA), DEHB tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ve stimulan dışı ilk ilaç olarak kabul edilen Atomoksetin (ATX) selektif Noradrenalin geri alım inhibitörüdür. (Öztürk, 2013, s. 14). İn vivo, in vitro çalışmalar, presinaptik Noradrenaline yüksek

selektif antagonist etki gösterdiğini, diğer nörotransmitter taşıyıcılarına, reseptörlere veya diğer Noradrenalin reseptörlerine affinitesinin az olduğu yada hiç olmadığını göstermektedir. (Öztürk, 2013, s. 14). Prefrontal kortekste yüksek oranda presinaptik Noradrenalin taşıyıcısını inhibe ederek Noradrenalin (NA), daha düşük oranda Dopamin taşıyıcısını inhibe ederek de Dopamin (DA) sinaptik aralıktaki düzeyini artırarak etki göstermektedir. (Zhou, 2004, s. 1235). Bununla birlikte subkortikal alanda NA düzeyini artırırken, DA düzeyini etkilemez. (Şan, 2017, s. 15). Bu durum son zamanlarda DEHB etiyolojisinde noradrenalin sisteminin önemini daha fazla artmasına ve daha anlaşılır bir düzeye getirmesine neden olurken, stimunal dışı ilaç olan Atomokseti'nin tedavi açısından önemini arttırmıştır.

Uluslararası tedavi kaynakçalarında, kötü madde kullanımı, kaygı bozukluğu ve tik tanılarında, uykuya geç dalma ve kısa süreli uyku problemi olan çocuk ve yetişkinlerde belirtilerin artması ve kontrolün sağlanmasında güçlük yaşama durumlarında sıkça tercih sebebi olmaktadır. Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü olarak bilinen ilaç Türkiye'de Steattera adıyla piyasada yer almaktadır. DEHB tedavisinde kullanılmakla birlikte uyarıcılar grubu içerisinde kategorize edilmemektedir. Ülkemizde Strattera® 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg kapsül ve 4mg/ml oral çözelti, Atomineks® 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg kapsül, Attex® 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg kapsül, Setinox® 10, 18, 25, 40, 60 mg kapsül formları bulunmaktadır. (Çalışkan & Tarakçıoğlu, 2019, s. 19)

Spencer vd. (1998) ortaya koyduğu yetişkin DEHB rahatsızlığı olan hastalar üzerinde yapılan ilk kontrollü çalışmada Atomoksetinin DEHB vakalarının tedavisinde destek olacağı düşüncesi son derece önemli bir destek sağlamıştır. (Spencer T. , Biederman, Wilens ve ark., 1998, s. 5). Atomoksetinin, ilk kullanımda ortaya çıkardığı olumlu semptomlar, güvenilir sonuçlar ve olgusal bilgileri ile çocuklarda görülen DEHB tedavisi aşamasında destek verici bir ilaç olmuştur. (Spencer ve ark., 2006, ss.689-699). Sonrasında yapılan kontroller ve bilimsel araştırmalar çevresinde stimunal dışı ilaç olan Atomoksetinin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde DEHB tedavisinde kullanılmaya başlayan FDA tarafından kabul edilen ilk ilaç olmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan kontrollü araştırmaların 2 İsveç ve Japonya'da bulunan DEHB'li çocuklarda olumlu etkisinin görüldüğü ve sonuçları itibarıyla güven onayını aldığı ifade edilmektedir.

Plasebo bir ilaca göre daha fazla etki gücü olduğu kabul edilen Atomoksetin, salınma hızı açısından Metilfenidatla eşit seviyede değerlendirilmesi bir araştırma sonucu kabul görmüştür. Günlük kullanım miktarı açısından tek doz tüketilebileceği gibi eşit parçalara bölünerekten kullanımı mümkündür. Atomoksetin 10, 18, 25, 40 ve 60 mg'lık formları ile piyasada bulunmaktadır. . 70 kg altındaki çocuklarda 0.5 mg/kg/gün dozda tedaviye başlanıp, üç gün içinde etkin doz olan 1.2 mg/kg/gün'e çıkılır. Maksimum günlük doz 1.4 mg/kg ya da 100 mg/gün'dür. 70 kg üzerindeki çocuklarda ise 40 mg/gün ile tedaviye başlanır ve üç gün içerisinde 80 mg/gün'e çıkılır. (Şahin, 2013, s. 44) Bir günde tek doz kullanımı tedavi için uygun kullanım olarak görülmektedir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde meydana gelecek bir problem, suisid görüşü ve uzun vadede gelişime dair semptomlar Atomoksetinin güvenli olduğu düşüncesi bakımından önemli noktalardan birisini teşkil etmektedir. Karaciğerde bulunan *CYP2D6* ismini taşıyan enzimin çalışma sistemi az olan vakada vücuttan dışarı atılması diğer vakalara oranla daha yavaş olması sebebiyle ilacın etkisi fazla olabilir. P450 enzim sistemi; dışarıdan tedarik edilen ilaçlar ve kimyasal maddeleri metabolize eden sistem olarak ifade edilmektedir. Birçok sisteminde bilgisine henüz erişilemediği düşünülmektedir. (Yüksel, 2001, s. 6)

Atomoksetin, hepatik enzim sistemi *2D6* tarafından metabolize edildiğinden, *2D6* inhibitörleri (fluoksetin, paroksetin, kinin, vb.)eklemeye özen gösterilmelidir. (Ercan, Çuhadaroglu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009, s. 114). *CYP2D6* ile büyük oranda metabolize olan desipramin gibi ajanların metabolizmasını inhibe edebilmektedir. Kendi metabolizması içerisinde paroksetinin olduğu bazı SSRI'ler tarafından inhibe edilir. (Süzer, Neşetoğlu , Baruksal ve Deniz Dedeoğlu, 2008, s. 50)

Yüksek dozda selektif ve potent bir presinaptik Noradrenalin taşıyıcısı olan bu ilacın etki mekanizması olarak kabul edilen Serotin ve Dopamin taşıyıcılarına direk bir etkisinin olmadığı görüşü kabul görmektedir. Psikostimülan ve Amferaminin bir türevi olmayan Atomoksetin, diğer reseptörlere göre daha küçük bir afiniiteye sahiptir. Yetişkinler üzerinde yapılan araştırmalarda Atomoksetinin stimülan ve öfori oluşturucu özelliklerine rastlanmamıştır. Farmakokinetiği yetişkinlerde nasılsa ergen ve çocuklarda da benzerdir. 6 yaş altı çocuklarda genetiğine dair araştırmaya rastlanmamıştır. Atomoksetin, hepatik *2D6* enzim sistemi tarafından üretilirken, *2D6*'yı inhibe eden

ilaçlarla (fluoksetin, paroksetin, kinin, vb.) takviye edilirken dikkatli olunmalıdır. (Ercan, Çuhadaroğlu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009)

Oral şekilde kullanımı sonrası kolayca emilerek *CYP450* enzimatik yolak aracılığıyla oksidatif metabolizme ve sonrasında glukuronidasyon ile özdeşleşir. Ömrü 5 saat kadardır. *CYP2D6* enzimatik yolağı üzerinden metabolize edilen Atomoksetin yolakta azalmış bir aktiviteye sahip olan kişilere göre daha yavaş metabolize etmektedir. Normal metabolize eden kişilere göre 10 katı kadar daha fazla EAA değerine neden olur. Aynı zamanda 5 katı daha fazla doruk plazma konsantrasyonuna sebep olur.

Karaciğerde *P450 CYP2D6* enzimi az çalışan vakalarda ilacın vücuttan atılım hızının az olması nedeniyle az miktarda ilaç etkisi daha fazla olabilir. (Aras & Şemin, 2005, s. 76) Akşam saatlerinde tüketilirse etkinsin daha iyi görüleceği ifade edilmektedir. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı neredeyse olmadığı için yeşil ya da kırmızı reçete ile temini söz konusu değildir. Bu durum nedeniyle ilaça karşı bağımlılık durumu olan vakaların tedavisinde anksiyete ve tikli hastalarda daha fazla tercih edilmektedir. Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (AACAP), Atomoksetinin DEHB ile birlikte sorun teşkil eden anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu olan hastalarda tedaviye yönelik tercih edilecek ilk seçenek olarak kabul etmektedir. Ayrıca psikostimulan kullanımı etkisi görülen duygu durum bozukluğunda da ATM kullanımı önerilmektedir (Kapubağı, 2016, s. 23)

İlacı kullanacak kişide var olan kalp rahatsızlığı dikkat edilmesi gereken noktalardan biridir. Yan etkileri olarak uykusuzluk, iştahsızlık, sinirlilik, hipertansiyon, ağız kuruluğu ve taşikardi şeklindedir. (Önal, 2006, s. 19) Yan etki durumu olan hastalarda bu ayrıntı göz ardı edilmemelidir ve doz artışına gidilmelidir. Karaciğer yetmezliği tanısı koyulmuş vakalarda ve karaciğerde *CYP2D6* enzimini engelleyen paroksetin (Paxil) gibi ilaçlarında reçete eden hastaların dışarı atılımının azalması ilaç etkisinin küçük dozlarda sonuç vermesi mümkün olabilir. Kullanım sonrası yan etkiler arasında sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar, karın bölgesinde ağrı gibi belirti olması durumunda doktor ile iletişime geçmesi zaruridir. Spencer ve arkadaşları tarafından beş yıl süren bir araştırma sonrasında Atomoksetin kullanımı sonrası kan basıncı artışı görülmüştür. (Ercan, Çuhadaroğlu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009, s. 115). Büyüme

üzerinde etkisinin çok olmadığı kullanımda ki ilk 18 ay içerisinde bir etki gösterdiği ancak 2 yıllık sürede normal gelişimin sürdüğü ifade edilmektedir.

3.1.3 Antidepresanlar

DEHB tedavisinde tek başına veya stimulanlar ile kullanılan farmakolojik ajanlardan biride antidepresanlardır. Davranış bozukluğu, zihinsel yetersizlik ve gelişimsel bozukluğu olan hastalarda DEHB ile kontrollü kullanılabildiği gibi tek başına da kullanılabilmektedir. Anderenerjik ajanlar, Trisiklik Antidepresan, Bupropion, Dopaminerjik Ajanlar başlıkları altında ilaçlar incelenecektir.

Bütün antidepresanların, rasemik şekil ve metabolik enzimsel etkileri aynı değildir. Örneğin; Fluoksetinin 2D6'daki metaboliti olan Norfloksasinin S-enantiyomer etkisi, ana ilacından 5-6 kat daha fazladır. Bu nedenle her ilaçla ilgili kısa bilgiler ortaya çıkaracaktır. (Yüksel, 2001, s. 9)

3.1.3.1. Anderenerjik agonistler

Esas olarak üç Noradrenerjik reseptör grubuna ayrılırlar: Feniletilaminler (alfa-metilnorepinefrin), İmidazolin (klonidin, deksmedetomidin), Oksaloazepinler (azepeksol). A2 AR Agonistleri, langerhans adacıklarına yaptığı doğrudan etki ile insülin salgımasına neden olur. Bu etkinin süresi uzun olmadığı için hiperglisemiye neden olmamaktadır. A2 AR agonistleri ayrıca büyüme hormonlarının salgılanmasını hızlandırır. Bu etkilerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte tahmin edilen görüş hipofiz hücrelerindeki postsinaptik etki ile açıklanmaktadır. (Hoshiga, ve ark., 2006, s. 282) $\alpha 2$ AR'ler, oto-reseptör olarak bilinmektedir. SSS ve böbreküstü bezlerinde ki sinirlerde fazladan kalsiyum oluşmasını engeller. Yaygın olarak bir nöronal hücre modeli olarak kullanılan bir sıçan feokromositoma hücre hattı olan PC12'nin bu reseptörleri ve anormal şekilde salgılanan kalsiyumu üretmediği bulundu ve bu nedenle $\alpha 2$ AR, böbreküstü bezde baskın bir rol oynadı. (Sakuma, ve ark., 2001, s. 164)

Huzursuz veren durumlar karşısında kognitif davranışı ve aktif hafıza ile alakalı olan $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ ve $\alpha 2C$ olmak üzere 3 alt tipten oluşmamaktadır. $\alpha 2A$ AR ve $\alpha 2C$ AR, yabancı nöronlarda NE salınımını inhibe ederek kalpte oto-reseptör görevi görür. Özellikle, $\alpha 2C$ AR alt tipi, düşük nöronsal aktivitede rolünü sürdürürken, $\alpha 2A$ AR, yüksek stimülasyon frekanslarında hormonların salgılanmasını önler. A2 adrenerjik agonistlerden olan Klonidin ve Guanfasin, stimulanlara tepki vermeyen ya da

yan etki gösteren kronik tik bozukluğu olan vakalarda kullanılması uygun olan ajanlardır. (Şahin, 2013, s. 62).

6 yaş üstü kişilerin kullanımı FDA tarafınca onaylanan Guanfazin ve Klodininin stimulanlara göre etkisi daha azdır terapötik tesirleri geç başlamaktadır. (Sibley , Kuriyan, Evans, Waxmonsky ve Smith, 2014, s. 235). Bunun dışında stimulan tedavi ile birlikte sürdürüldüğünde plaseboya oranla %25 daha fazla klinik düzelme bildirilmiştir. (Şan, 2017, s. 16). Stimulanlara oranla tesir ölçüsü daha az olup, Alfa-2 agonistleri, DEHB olan hastalarda hem DEHB hem de tik bozukluklarını iyileştirebilir. (Bloch, Panza ve Landeros-Weisenberger, 2009, s. 886). Çalışmalar, Norepinefrinin postsinaptik Alfa 2A adrenerjik reseptörleri üzerindeki etkisi, prefrontal korteks dikkatinin düzenlenmesi, verimli hafıza ve yanıt baskılama gibi bilişsel işlevleri iyileştirdiğini göstermiştir. Alfa-2 reseptör agonistleri (guanfazin ve klonidin), merkezi sinir sistemindeki alfa-2 Noradrenalin reseptörlerini uyarır. DEHB semptomları üzerindeki etki; dolaylı olarak, prefrontal kortekste noradrenalin artışı ile lokus seruleustaki noradrenarik proliferasyonla kendini gösterir. (Arnsten, 2010, s. 1598).

Klinik bulgulara aşırı hareketli olan, empilsivite ve agresyonun önce olduğu erken tanı vakalarda veya aksini iddia etme ve davranış bozukluğu olan vakalarda etkisi oldukça yüksektir. Antihipertansif bir ilaç olma özelliği taşıyan Klodininin, yan etkileri arasında en önemlisi ortostatik hipotansiyondur. Bu etki dışında ilacın zaman açısından kullanımına etki edecek herhangi bir problem bulunmamaktadır. Ortostatik hipotansiyon Guanfasinde daha az gözlemlenen yan etkilerdendir. Baş ağrısı, uyku bozukluğu, hayal kurma ve ağız kuruluğu diğer etkiler olarak sıralanabilir. (Şahin, 2013, s. 45) Özellikle, a2-AR agonistleriyle deksmedetomidin; Klonidinden daha seçici ve spesifik olduğu gösterildiğinden anestezi kullanımı yaygındır. (Ruuskanen , ve ark., 2004, s. 19)

3.1.3.2. Trisiklik antidepressan

Uyarıcı ve Atomoksetinden sonra çocukların ve ergenlerin tedavisinde en popüler ilaçlardan biri, DEHB için tedavi standardıdır. Stimulan ajanlara dönüt alınamadığı durumlarda, stimulan ilaçların kullanımının tercih edilmemesi ve zararlı madde kullanımı şüphesinin olması ya da familyaların stimulan ilaç kullanılmasını arzu etmediği vaziyetlerde TSA'lar kullanılabilir. Yapılan bir araştırmada DEHB'in temel belirtilerini ortadan kaldırdığı ve etki büyüklüğünün orta ile yüksek arasında olduğunu tespit etmiştir. Bupropion ve Trisiklik antidepressanların tedavide kullanımı için FDA tarafından

onayının bulunmaması bu ilaçları tercih dışı bırakmaktadır. (Kapubağlı, 2016, s. 24). Duygu durum bozukluğu olan vakalarda önleyici etkisi daha az olduğu bilinmektedir.

Trisiklik antidepreselanlar; Amitriptilin, İmipramin, Klomipramin, Opipramol, Maprotilin olarak 5 ana gövdede toparlanabilir. Birçok yan etkisi bulunan Trisiklik antidepresanlarda en çok dikkat edilecek husus kardiyolojik etkilerdir. Amitriptilin en popüler ilaçlardan biri olmasına rağmen FDA tarafından onaylanmamıştır. Ucuz maliyete sahip olması nedeniyle birçok ülkede geniş çapta kullanımı mevcuttur. Alfa adrenerjik ve Muskarinik reseptörleri bloke ederek bazı otonomik yan etkilere neden olabilir. (Aşkın ve Özkan, 2017, s. 126). Amitriptilin, genellikle kalp rahatsızlığı olan vakalarda kullanılması için önerilmektedir.

Mental ve fiziksel performansa olumsuz etkisi olduğu söylenebilir. Dikkat ve yoğunlaşma etkisi olumsuzdur. Simetidinle kullanılması durumunda karaciğer metabolizmasında meydana gelen azalma sonrası toksisite neden olabilir. 1A2, 2C9, 2D6 ve 3A4 tarafından dönüştürülür. Bu enzimlerin inhibitörler ve inhibitörler ile etkileşime girmesi beklenir. (Yüksel, 1999, s. 4) Kinidin benzeri etkileri ile QTC uzaması ve kalp bloğuna neden olabilen ajanlardır. Bundan dolayı tedaviye başlamadan önce mutlaka EKG çekilmesi istenmektedir. Depisramin kullanan bazı çocuklarda ani ölüm bulgularına rastlanmıştır.

Kalp hastalığı olan hastalarda İmipramin kullanılmamalıdır. 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 tarafından metabolize edilir. Bu enzimlerin indükleyici ve inhibitör olarak hareket etmesi beklenir. 2D6 ile daha güçlü bir etkileşime sahiptir. (Yüksel, 1999, s. 4). 10 yaşın altındaki çocuklar için tavsiye edilmeyen Klomipramin, güçlü bir Anti-depresan etkiye sahiptir. Karaciğer enzimlerini artırabilir. 1A2, 2C9, 2D6 ve 3A4 tarafından metabolize edilir. Enzimler, indükleyiciler ve inhibitörler ile etkileşime girecektir. (Yüksel, 1999, s. 4). En çok izlenen yan etkileri uyku uyuyamama, rahatsızlık, kışkırtma, kilo alımı, kan basıncı değişikliği, ağız kuruluğu ve tremor olarak belirlenmiştir. (Şahin, 2013, s. 44). Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin ve Sitalopram gibi SSRI'lar dikkat eksikliği bozukluğunun ana semptomlarında aktivite göstermemekle birlikte, özellikle eşlik eden durumlarda uyarıcı ilavesi ile güvenle kullanılabilirler.

3.1.3.3. Bupropion

Norepinefrin, Depomin ve Serotonin geri alımını önleyen Bupropiyon kimyasal yapısı itibariyle psikostimulanlara benzetilmektedir. Dolaylı Dopaminerjik etkileri sebebiyle depresyonun yanı sıra motor kabiliyetine de olumlu etkisi vardır Trisiklik Antidepresan (TCA) göre Kalp hızını, iletimini ve ventiriküler aritmine etkisi daha düşüktür. (Yüksel, 1999, s. 5) Aşırı doz alımlarında ölümle sonuçlanan etkilere rastlanmıştır. Ülkemizde 150 mg'lık tabletleri (Zybanr) nikotin bağımlılığı için kullanılmaktadır. Ağız yoluyla kullanımından 3 saat sonra en yüksek konsantrasyon olan 140 mg/L'a erişebilir. Hedef konsantrasyona ulaşma süresi yaklaşık olarak 8 gündür. (Şahin, 2013, s. 45)

Çoğunlukla plazma proteinlere bağlanan ilaç metabolizesini karaciğerde gerçekleştirirken hidroksibupropion, teohidrobupropion, eritrohidrobupropion olmak üzere 3 farklı aktif metabolite ayrılmaktadır. Biopropion ve metabolitleri, idrarda metaklorohiperik aside maruz kalır ve metabolitleri oluşturmak için daha fazla biyo-dönüşüm ve bileşenlere maruz kalır. In vitro çalışmalar, Buproponun hidroksipropen'e dönüşümünün, *CYP450* tarafından katalize edilen aktif bir metabolit, *CYP2B6* izoenziminin ise ana iyonizma olduğunu göstermiştir. (Hezer, 2016, s. 109) Genetiğine bakıldığında sigara kullanımını azaltma hatta bırakmada oldukça etkili olduğu görülürken bu kısımda etkili olan faktörün *CYP2B6* genindeki meydana değişimler olduğu görüşü hâkimdir. *CYP1A2*, *2A6*, *2C9*, *2E1* VE *3A4*'ün etkisi yok denecek kadar azdır. *CYP2B6* ayrıca mianserin, temazepam, diazepam, siklofosfamid, halotan, nikotin ve stiren metabolizmasında etkilidir. Orfenafridinin inhibisyonu ile bupropyan seviyesinde artış gözlenir. Hidroksi Bupropion enzimi tarafından nasıl metabolize edildiği tam olarak bilinmemektedir. Hidroksi Biyopropiyon, İmipramin ve Desipramindeki artışlar, fluoksetin ve *2D6* ile kombinasyon halinde daha fazla görünmektedir. (Yüksel, 2001, s. 14).

3.1.3.4. Modafinil

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri de Modafinilin'dir. Dermatolojik etkileri sebebiyle FDA tarafından onay almamıştır. Farmakolojik olarak metildenidat ve amfetaminden farklı olan Modafinil, daha az yan etki ile DEHB belirtilerini azaltabilmektedir. Yaklaşık olarak %90'ı karaciğerde metabolize edilen Modafilin, idrar

yoluyla dışarı atılırken %10'dan daha azı olduğu şeklinde bilimsel araştırmalar mevcuttur. (Kokaçya, Çöpoğlu, Şahpolat ve Arı, 2016, s. 45). 7 farklı meaboliti bulunmakla birlikte sadece Modafinil asit ve Modafinil sülfon dikkati istenilen seviyeye getirmekte ve ilacın uyanıklığa destek verici performansında ikisininde başarısız olduğu görüşü mevcuttur.

Modafinil bir ilaç ve ruh hali geliştiricidir. İlaç tedavisi, önlenebilir uykusuzluk ve uzun süreli uyku semptomları için onaylanmıştır. Saatlerce çalıştıktan sonra çalışmalarının odağını korumak isteyen kişiler tarafından teslim edilebilir. 170-425 mg arası çalışmalarda kullanılmıştır. Yan etkiler olarak uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı, mide ağrısı, baş ağrısı, kaşıntı, bademcik iltihabı ve farenjit 5'ten fazla yoğunlukta görülebilmektedir. Nadiren anksiyete, huzursuzluk, duygusal zayıflık, titreme, libido azalması, hiperglisemi, eozinofili, lökopeni, adet bozuklukları, lökopeni, miyalji ve kaşıntı meydana gelebilir. (Şahin, 2013, s. 45)

3.2. Psikososyal Tedaviler

Erken dönemde başlayarak uzun yıllar boyunca tedavisi süren DEHB, nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Davranışın esas problemi beyinin yapısıyla yakından ilişkilidir. DEHB'in tedavisine ilişkin kognitif, davranışsal, toplumsal ve ailesel faktörlerde meydana gelen problemlerin çözülmesi önem arz eder. Geçerli bir tedavi ilaç, psikoeğitim, aile terapisi gibi yönelimleri de kapsamalıdır.

3.2.1. Psikoeğitim

DEHB tedavisinde öne önemli aşama hataya ilişkin gerekli bilgi aktarımının sağlanmasıdır. Psikoeğitimin en temel amacı gerek aile gerek çocuk için anlaşılabilir seviyede şikâyetler ve kullanılacak tedavi yöntemlerine ilişkin ayrıntılı şekilde bilgilendirme yapılır. Psikoeğitimin en temel amacı hem çocuk hem de ebeynlere destek olmaktır. Hem bilimsel hem de davranışsal performansın sürdürülebilir düzeyde artışını sağlayabilmek açısından bazı önerilerde bulunarak, ailelere DEHB teşhisi koyulan çocukların gündelik hayatta yaşayacağı zorluklara karşı daha duyarlı olmaları ve onlara destek olmalarını kapsayan bir eğitim faaliyetidir. Uygun koşulların sağlanmasıyla, tedavi sürecine okul öğretmenleri de katılmaktadır. (Pliszka, 2007, s. 912)

Türkiye sahası içerisinde yapılan araştırmaya göre, DEHB teşhisi koyulduktan sonra ilaç kullanımına başlayan bireylerde tedavi içerisine eklenen Üç P Olumlu Ebeveynlik Eğitimi programının semptomların şiddetini azaltırken, davranışsal ve duygusal sorunların daha kolay tedavisi ve çocukların işlevselliği üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. (Öztürk, 2013, s. 54) Bu araştırma sonucunda genel bir yargı olarak söylenebilir ki anne ve baba eğitim programının ilaçlı tedavi aşamasına dahil edilmesi DEHB belirtileri üzerinde etkin rol oynamaktadır. (Ercan, Ardic, Kutlu ve Durak, 2014, s. 145)

3.2.2. Aile terapisi

Bu süreçte en önemli araç olan iletişimi güçlendirme ve birbirlerine destek olma durumunu geliştirmeyi amaçlayan aile terapisi yöntemleri, DEHB problemleriyle mücadelede yardımcı bir teknik olarak kullanılmaktadır. Anne ve babanın DEHB sonrası çocuğun yaşadığı problemlere ilişkin eğitilmesi ve yaşanılanı çok muhtemel olan suçluluk duygusu ya da hayal kırıklıklarını önlemeyi ve bununla mücadeleyi kapsamaları açısından önem arz etmektedir. (Şahin, 2013, s. 47)

3.2.3. Bilişsel davranışçı terapi

Bireyin kendisini anlama, duygu ve düşünceleri arasında ki bağlantıya yönelik Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) (Solanto, 2011), öncelikle saman kullanımı ve organizasyon yönetimi konularına öncelik vermektedir. (Beck, 2011 , s. 58). Yapılan araştırmada, BDT'nin DEHB'li erişkin kişilerde beyine yönelik işlevsel bir etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır. (Cherkasova, ve ark., 2016, s. 889). Hastaların yakındıkları en temel rahatsızlıklar; başlanan işin tamamlanamaması, önem arz eden birçok eşya ve belgelerin düzenli korunumunun sağlanamaması ve takip etmede yaşanan güçlükler olarak ifade edilebilir. Hedefleme ve kontrolü sağlamaya yönelik yaşanan sıkıntılar, kolayca pes etmeye, işin içinden sıyırmaya çalışmaya, kaygı durumunun artmasına ve öz güven problemlerinin ortaya çıkmasıyla iş gücünün kaybıyla sonuçlanan durumları ortaya çıkartabilir. (Çoşkun, Tamam ve Demirkol, 2020, s. 313) Bu problemlerin tedavi aşamasında kullanılan stimulan ilaçlar ile desteklendiği ve etkili olduğu kısımlar olarak ifade edilmektedir. (Wang, ve ark., 2016, s. 35).

Farklı bir araştırmaya göre, DEHB üzerinde etkili olduğu kabul edilen BDT tedavisinin ilaç tedavisi ile birlikte sürdürülmeye çalışılması durumunda etkisinin daha fazla olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. (Mongia ve Hechtman, 2016, s. 12) Teşhis koyulan çocuk ve yetişkinlerde BDT tedavisinin sonuçlarına ilişkin farklı durumlar söz konusu olmaktadır. Hem DEHB hem kaygı durum bozukluğu olan yetişkinlerin aldığı BDT tedavisi sonucunda karşı gelme semptomları gösterenlere oranla daha fazla olumlu etkisi olduğu söylenebilir. (Antshel, Faraone ve Gordon, 2012, s. 336). Yapılan bir başka araştırma sonucuna göre medikal tedavi ile ortak sürdürülen BDT, DEHB belirtilerinde azalmaya neden olmuştur. (Vidal, Richarte, Palomar, Castells ve García, 2015, s. 278)

3.2.4. Bilinçli farkındalık

Bilinçli Farkındalık; kişinin kendi düşünce ve davranışlarındaki yoğunlaşmayı arttırmak üzere tasarlanmış, kognitif esasa dayalı olan terapidir. Dikkat dağınıklığı, duygu-durum bozukluğu ve hiperaktivite gibi bozuklukların etkilerini azaltırken, öz düzenleme yeteneklerini geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bunun dışında yapılan birçok araştırma sonucuna göre DEHB belirtisi gösteren çocuk ve ergen ve erişkinlerin kaygı durumlarında azalma ile birlikte toplumsal adaptasyon yeteneklerinde olumlu gelişmeler gözlemlenmiş ve bu pozitif etkilerin sürdürülebilir şekilde zamana yayıldığı ifade edilmektedir. (Zylowska, ve ark., 2008, s. 739). Öte yandan bilinçli farkındalık ebeveynlerin DEHB problemi ile karşı karşıya kalan çocukları ile kurdukları iletişimi sağlıklı şekilde sürdürmeleri içinde faydalı bir yöntem olduğu düşünülmektedir. (Van der Oord, Bögels ve Peijnenburg, 2012, s. 1142).

3.2.4. Omega-3 yağ asitleri

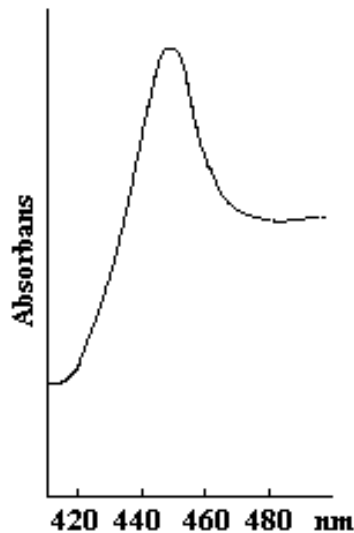
Anti-enflamatuvar niteliklere sahip olan Omega-3 yağ asitleri yeterli dozda günlük alım için kişinin diyetine uygulanması gerekmektedir. Çünkü kişi tarafından sentezlenmemektedir. (Bloch ve Qawasmi, 2011, s. 999). Araştırma sonuçlarına göre DEHB tedavisinde omega-3 takviyesinin etkisi gözlemlenmemiştir. Meta-analiz çalışmasının verilerine dayanarak Omega-3 yağ asidi desteğinin büyük olmadığı ama şaşırtıcı derece fayda sağladığını delillere dayandırarak, tedavide kullanılacak yöntemlerden biri haline gelmesi amacıyla öneriye sunulmasını ve bu takviye ile ihtimalleri daha olanaklı çıkacağı vurgulanmaktadır. (Bos, 2015, s. 2298). Ancak Omega-3 yağ asitlerinin DEHB tedavisinde ek bir araç olarak kullanılması konusunda bilimsel anlamda yeterli kanıt bulunmamaktadır. (Searight, 2012, s. 840).

3.2.5. Neurofeedback

Edimsel koşullanma tekniği ile hastalığın zaman içerisinde etkisinin azalması ve geçmesi amacıyla eğitim verilmektedir. Bu sonuca ulaşmak için kişiye, ilgili Elektrocerrahi Blogger Göstergelerine (EGG) ve gözlem veya arama işaretlerine bağlanarak gerçek zamanlı olarak otomatik bir yanıt verilir. Bir çalışmanın sonuçlarına göre, neurofeedback'in DEHB tedavisinde yararlı olduğu gösterilmemiştir. (Cortese, 2016, s. 449)

3.3. Sitokrom P450 Enzim Ailesi (CYP450)

1958 yılında Garfinkel tarafından karbon monoksit (CO) bağlanan ve pigmenti ifade eden P ve absorpsiyon spektrumunda pik değeriyle literatüre giren bir pigment olarak tanımlanan *CYP450* (Göktaş, 2013), DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların% 90'dan fazlasının metabolizmasından sorumlu olan *CYP1*, *CYP2* ve *CYP3* enzimleri bulunmaktadır. (Karaca, 2013, s. 15) Şekil 9 ise karbon monoksit bağlı *CYP450*'nin absorbans eğrisi gösterilmiştir. *CYP450* monoksijenaz enzim sistemi; karsinogenlerin, mutantların ve ilaçların yanı sıra steroidlerin, yağ asitlerinin, prostaglandinlerin, lökotenlerin ve diğer birçok bileşiğin oksidatif değişiminde rol oynayan "gem-tiyolat" protein enzimlerinden oluşur. (Özerol, 1996, s. 258)



Şekil 9: Karbon monoksit bağlı cyp450'nin absorbans eğrisi

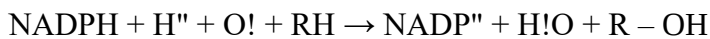
Kaynak: Özerol, E. (1996). Sitokrom P450 Monooksijenaz Enzim Sistemleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 3(3), 257-275.

Enzimleri metabolize eden Faz I enzimi ve Faz II enzimleri olmak üzere iki tip enzim grubu bulunmaktadır. Faz I enzimleri oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demitailasyon sonrası xenobiotic olarakda bilinen yabancı maddelerin metabolizma aracılığı ile Faz II'ye gönderimini sağlamaktadır. Glukronat ya da fulfat ile kontugasyon ve asetilastın işlemei yapan Faz II enzimleri, (Yüksel, 2001, s. 5), süper familyadır. Büyük ölçüde *CYP450* enzimleri ile aktivasyona giren Faz I aşamasında enzimler karaciğerde bulunur ve heme içeren proteinlerden oluşmaktadır. “450” rakamı; “heme” içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmokside bağlanmasıyla absorbe ettiği ışığa ait dalganın boyutun en yüksek değerini ifade etmektedir. (Yüksel, 2001, s. 5).

Dışarıdan alınan maddelerin metabolize edildiği sistem olarak tanımlanan *CYP450* enzimleri tüm canlılarda 1992 yılında 221, 1995'te 481 adet şeklinde gözlemlenmiştir. (Yüksel, 2001, s. 5). Hemoprotein yapısında bulunan mikozumla pigmentlerin çalışmaları 1958, *CYP* enzimlerine dair ilk çalışmalar ise Omura ve Sato tarafından 1962 yılında gerçekleşmiştir. 1963 yılında adrenal korteks mikro zomlarında monoksijenaz aktivesine rastlanmıştır. (Karaca, 2013, s. 15).

Tedavide kullanılan ilaçların karaciğerde oksitlenmesiyle ortaya çıkan steroid hormonların biyolojisi ilk kez hayvanlarda izole edilse de bitki ve mantarlarda da bulunmaktadır. Bu enzim sistemine dair bilinen 14 familya, 36 subfamilyaya ait 36 izoformdan meydana gelmektedir. (Kortunay & Atila, 1997, s. 203). Bunlar, membrana bağımlı bir bileşen olan *CYP450* enziminin içerdiği Flavin Adenin Dinükleotid (FAD) ve Flavin Mono Nükleotid (FMN) içeren enzimlerdir. Enzimin önemli parçalarından biriside merkezi demir iyonunun (Fe^{+3}) oluşturduğu hemoprotein yapıdır. (Göktaş, 2013, s. 28). Fe^{+3} durumundayken substrat ile substrat kompleks oluşturan Sitokromin enzimleri, Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) çıkan enzimleri *CYP450* redüktaz aracılığıyla kompleksini yükseltmektedir. Bu durumda Fe^{+3} , Fe^{+2} 'ye çekilmiş olur. Sonrasında O_2 ile enzimin tekrar indirgenimi sağlanır. Sonuç itibariyle enzimin substrat kompleksi oluşur. Enzimin kompleksten ayrılma sonrası serbest kalmasıyla tepkimeye hazır hale gelmektedir. (Koç, 2020, s. 40).

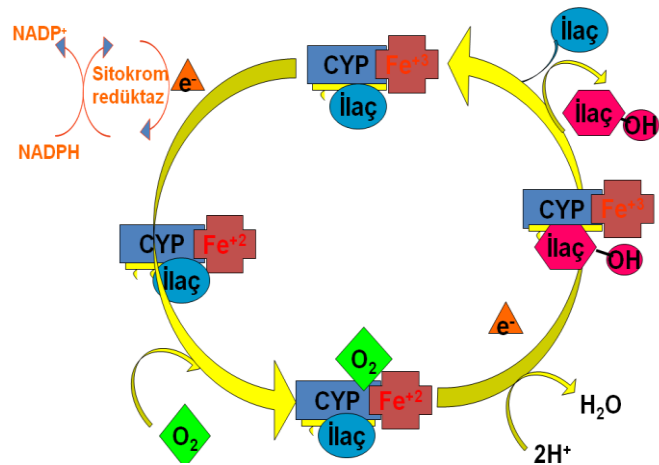
CYP450 enzimleri ile katalizle nen reaksiyon aşağıdaki gibidir;



Substrata, iki oksijen atomundan sadece bir tanesi katıldığı için bu reaksiyona monooksijenaz reaksiyonu ve bu enzime de *CYP450* monooksijenaz adı verilmektedir. (Özerol, 1996, s. 256). Bu enzim grubunda kendi içerisinde tip I ve tip II olarak sınıflandırılmaktadır. Bilindiği üzere ilaçların enzimler ile metabolizesi akciğer, karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve ciltte gerçekleşmektedir. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda yer almaktadır. Genel bir ifade ile mikrozomal enzim şeklinde isimlendirilmektedir. Vücuttan dışarı atılımı, metabolize sonrasında hidrofilik bileşiklere dönüşmesi ile mümkün hale gelir. Seçici olmadığı gibi bir takım konfigürasyonları tanımlayabilirler. Fakat bazı kimyasal maddeler ile bir nebze özgülükleri bulunabilir. Bu enzim yoksunluğunda, değişen metabolik yol sonrası metabolizmanın tümüyle kaybolma durumu söz konusu olmamakla birlikte etkisinin azalması mümkündür. Bu şekilde vücudun zehirlenmelere karşı kendi koruması sağlanır.

3.4. CYP450 Enzim Sisteminin Etki Mekanizması

CYP450 enzimlerinin üretimi ilk olarak 1970'lerde Estabrook ile ortaya çıktı. Fe^{+3} + sitokrom enziminin karmaşık sentezine rağmen, NADPH, elektron substratını NADPH'den bağlayan *CYP450*, redüktaz enzimi tarafından salınmaktadır. Bu nedenle Fe^{+3} , Fe^{+2} 'e indirgenir İndirgenmiş substrat, *CYP450* enzim kompleksi O_2 'ye entegre edilir ve O_2 atomu, daha fazla indirgeme ile suya bağlanır. Sonuç olarak, enzim substrat- O_2 kompleksi oluşur. Alt tabakayı kompleksten ayırarak enzim bir sonraki reaksiyon için hazır olarak tekrar salınır. Şekil 10'da gösterilmiştir. (Göktaş, 2013, s. 30).

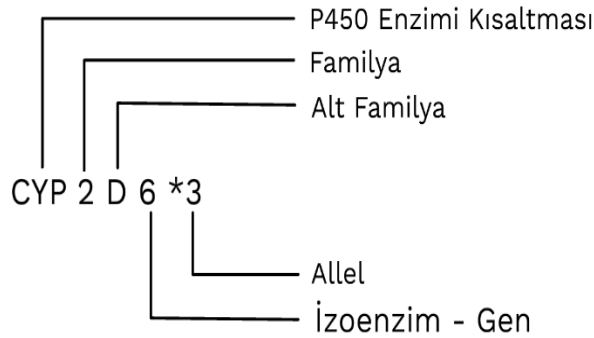


Şekil 10: Sitokrom p450 enzim sistemi

Kaynak: Göktaş, M. T. (2013). Behçet Hastalarında Sitokrom P450 2C ve P-Glikoprotein Genetik Polimorfizm Ve Aktivitelerinin İncelenmesi. *Tıbbi Farmakoloji Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

3.5. CYP450 Enzimlerinin Sınıflandırılması ve İsimlendirilmesi

CYP450 süper familyası altında çok fazla izozimi olmasından dolayı sistematik bir adlandırmaya ihtiyaç duyulmuştur. Adlandırma yaparken aminoasit dizisinde bulunan benzerlikler göz ardı edilmeden aile ve alt aile ayrımı yaparak gruplama yapılmıştır. Bu gruplamada aminoasit dizilimine benzerliği %40 olan proteinler aynı familyada, %55 benzerlik gösterenler ise alt familyada kategorize edilmiştir. (Koç, 2020, s. 42). İlaçların emilimasyonda görev alan *CYP* enzimlerinde, metabolizasyondan sorumlu olan asıl enzimler *CYP1*, *CYP2* ve *CYP3* 'tür. Tedavide kullanılan *CYP3A* ve *CYP2C* enzimlerinde metabolizasyon %75 civarındadır. Karaciğerde dışa vurulan sitokrom enzimlerinin ortalama %50 kadarı bu enzimlerdir. (Karaca, 2013, s. 15). *CYP*'nin adlandırılması *CYP450* tarafından belirlenir. Sonra aileyi ifade eden bir sayı (*CYP1*, *CYP2*...) ve bunu takip eden harf de alt aileyi ifade eder. (*CYP2D* gibi) Alt aile içerisinde yer alan enzimler ise bir sayı ile belirtilmektedir. (*CYP2C9* vb.) *CYP450* enzimini ifade eden gen ve aileler italik yazılmaktadır. (*CYP2C9* gibi). Enzim için ise normal font ile ifade edilir. (Göktaş, 2013, s. 30). Şekil 11'de *Sitokrom P450* enzimlerini kodlayan genlerin adlandırmasında kullanılan sistem gösterilmiştir.



Şekil 11: Sitokrom p450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesi

Kaynak: Göktaş, M. T. (2013). Behçet Hastalarında Sitokrom P450 2c ve P-Glikoprotein Genetik Polimorfizm Ve Aktivitelerinin İncelenmesi. *Tıbbi Farmakoloji Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İlaçlara dair biyotransformasyonu etkileyen önemli kriterler olarak; genetik polimorfizm, etkileşimler, hastalıklar ve yaş faktörü ele alınmaktadır. Bu faktörler klinikte, farmakolojide ve toksisiteyi de farklılık gösterebilir.

3.6. CYP450 Genetik Polimerimi

CYP1 iki gen ailesinden oluşmaktadır. Bunlardan ilki olan *CYP1A1* karaciğerde bulunmazken, ikincisi olan *CYP1A2* yüksek oranda bulunmaktadır. İndüklenme ve bastırılma durumları olan *CYP1A2*, kanserojen ve mutajenik maddelerin ortaya çıkmasında etkisi büyük olan ana enzimdir. Bu duruma göre indüksiyonun kanserojen özellikler barındırdığı ve inhibe edici rolünün de kanser önleyici olduğu ifade edilebilir. (Yüksel, 2001, s. 6). Melatonin hormonu uyuma ve uyanma zamanları ile sirkadiyen ritimle alakalı en önemli rolü oynayan hormondur. Karaciğer *CYP450*, monooksijenaz ile hidroksillenir ve sülfat ile birleştikten sonra 6-sülfatlama ile yumuşayarak idrar ile atılır.

CYP1A1, *CYP1A2* ve *CYP1B1* Melatonin 6-hidroksilasyonunda etkin rol oynar. *CYP2C19* ve *CYP1A2* de melaton açısından önemli enzimlerdir. Bu enzimler ile katalizasyona maruz kalan ilaçlar eksojen melatonin metabolizmasını yavaşlatır. içenlerin içmeyenlere göre daha düşük bir düzeyde melatonine sahip olmasının nedeni olarak karaciğerde bulunan *CYP1A2*'nin fazla olmasıdır. Şekil 12 de enzimler ve özellikleri gösterilmiştir. (Yurdakök ve Baydan, 2011, s. 14)

ENZİM	SUBSTRATLARI	İNDÜKLEYİCİLERİ	İNHİBİTÖRLERİ
CYP1A2	Asetaminofen, teofilin, kafein, fenasetin, trikarboksilik asidin demetliasyon yolu	Sigara içme, kızartma, omeprazol, Deksametason, fenobarbital	Siprofloksasin, enoksasin, norfloksasin, fluvoksamin,
CYP2C	Dapson, diazepam warfarin, tolbutamid, fenitoin	Deksametason, fenobarbital	Amiodaron, simetidin, sertralin,
CYP2D6	Beta blokerler, debrisoquine, omeprazol, dekstrometorfan, trisiklik antidepresanlar	Bilinmiyor	Klomipramin, desipramin, fluoksetim, paroksetin, kinidin, sertralin, tiordazin
CYP2E1	Asetaminofen, etanol	Etanol, isoniazid	Disulfiram
CYP3A4	Sisaprid, kortikosteroidler, siklosporin, dapson, dekstrometorfan, diazepam, diltiazem, analapril, itrakonazol, ketokonazol, lovastatin, makrolidler, midazolam, nifedipine, kinidin, gonafal hormonlar takrolimus(FK506),terfenadine, teofilin, triazolam, verapamil, warfarin	Karbamazepin, glukokortikoidler fenobarbital, fenitoin, rifampin	Simetidin, itrakonazol, ketokonazol, makrolidler, nifedipin, verapamil, sertralin, fluoksetin

Şekil 12: Major insan karaciğer cyp450 enzimleri özellikleri

Kaynak: Özerol, E. (1996). Sitokrom P450 Monooksijenaz Enzim Sistemleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 3(3), 257-275.

Bireyler arasında bulunan metabolizmik farkların ana nedeni olarak genetik etmenler gösterilmektedir. Bu genetik farklar polimorfizm olarak ifade edilmektedir. Otozomal resedif kalıtım ile aktarılan polimorfizm, hızlı metabolize ediciler ve yavaş metabolize ediciler olmak üzere iki alt başlıkta ele alınmaktadır. İlk form olan hızlı metabolize edicilerin enzim aktivitesi oldukça yüksektir ve yan etki görülümü daha azdır. Yavaş metabolize edicilerde ise enzim aktivitesi düşükken yan etkilere karşı duyarlılık fazla görülmektedir.

CYP2; *CYP2A*, *CYP2B*, *CYP2C*, *CYP2D6* VE *CYP2E1* olmak üzere 5 alt gruptan oluşmaktadır. *CYP2A* kumarin 2A6'nın substratıdır ve alt grupları çok fazla bilinmemektedir. Çalışmaları hayvan deneyleri ile sürdürülen *CYP2B*, insanın karaciğerinde ilaca karşı olan metabolik rolü kısıtlıdır. *CYP2C* grubunda 4 adet enzim mevcuttur. *CYP2D6* ise iki formdan meydana gelmektedir. Bu enzimlerin etkileri farklılık göstermekle birlikte metabolizmada önemli etkilere sahiptirler. Karaciğerin dışında 22. Kromozomda bulunmaktadır.

Enzimler parkinson, bazı kanser türleri, Alzheimer gibi hastalıklar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Etanol ile indüklenen ve 5. alt dal olan *CYP2E1*'in polimorfizmi açıklanabilmiştir. 10. Kromozomda yer alır ve N-nitrozamin karsinojen bir madde yapısına sahiptir. Enzimin sorumlu olduğu alan alkol metabolizmasıdır. Bu sebeple alkole karşı direnci ile önem arz etmektedir. *CYP3A4* enzimi içeren ilaçların metabolizasyonda ki etkisi oldukça önemlidir. Sadece karaciğerde değil, aynı zamanda gastrointestinal sistemde de mevcut olması sebebiyle siklosporin vb. ilaçların biyotransformanunda ki önemi büyüktür. (Yüksel, 2001, s. 6)

3.6.1. CYP2C9

Karaciğer mikro zomlarında bulunan ve klinik tedavi aşamalarında tercih edilen ilaçların neredeyse 18'i *CYP2C* alt gurubuna aittir ve bu enzimler metabolizmanın %20'si üzerinde kontrolü sağlamaktadır. *2C8*, *2C9*, *2C8* ve *2C19* enzimlerini içermektedir. Bu ailenin amino asit dizisi kozmolojisi %82 ila %95 aralığında oldukça yüksek bir değer almıştır. (Göktaş, 2013, s. 33)

	CYP2C9	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C18
CYP2C9		% 93,9 % 95.7	% 82.8 % 89.4	% 85,6 % 92,7
CYP2C19	% 93,9 % 95.7		% 82.6 % 90.6	% 85.7 % 92.7
CYP2C8	% 82.8 % 89.4	% 82.6 % 90.6		% 83.7 % 88.7

Şekil 13: Cyp2c amino asit homoloji profili

Kaynak: Göktaş, M. T. (2013). Behçet Hastalarında Sitokrom P450 2c ve P-Glikoprotein Genetik Polimorfizm Ve Aktivitelerinin İncelenmesi. *Tıbbi Farmakoloji Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

CYP2C9 ve *CYP2C19* enzimleri arasındaki amino asit jeolojisi % 93 ile % 95 arasındadır. Substrat özgüllüğü neredeyse yok denecek kadar az olmasına rağmen bu ailenin tüm üyelerinde genetik polimorfizm bulunmaktadır. *CYP2C* ve *CYP2C19* toksisiteye ve ters ilaç etkilerine sebebiyet olması durumu tedavi değişikliğini de beraberinde getirebilir. *CYP2C* alt grubuna ait olan aile üyeleri 10. Kromozomun 10q.24.1 bölgesinde kodlanmıştır. *CYP2C9* geninin 490 amino asitlik protein kodu ile 6 substrat tanıma bölgesi bulunmaktadır. (Göktaş, 2013, s. 34)

3.6.2. CYP2C19

Çalışmalara dair ilk verilerin 1980 yılında debrizokin ve antiaritmik olan Spartein'in okidasyon ve hidroksilasyonun poliformik olduğu şeklinde ilanından sonra sonraki senelerde mefenitoin hidrotoksilasyonun genetik etkisi raporlaştırılmıştır. Nakamura, mefenitoin hidroksilasyondan S-mefenitoin hidroksilazın sorumlu olduğunu ve bu enzimin polimorfik özellik taşıdığını söylemiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar bu S-mefenitoin hidroksilazın *CYP2C19* enzimi olduğunu ortaya çıkarmıştır. (Göktaş, 2013, s. 37).

CYP2C19 enzimi 10q.24.1 bölgesinde 10. Kromozomda bulunmaktadır. 9 ekson, 490 aminoasit enzim kodlanmasından oluşan *CYP2C19* enzimi, anti-ülser, anti-kanser,

anti-depresan, anti-hipertansif ve anti-platelet ilaçlar dâhil olmak üzere oldukça fazla ilacın biyotransformasyonunu üzerinde görevlidir. *CYP2C19*'un substratı olan ilaçlar; Şekil 14 (Karaca, 2013, s. 16)

CYP2C19 SUBSTRATLARI		
PPI	DİĞERLERİ	
Lansoprazol	Klomipramin	Amitriptilin
Omeprazol	Siklofosfamid	Karisoprodol
Pantoprazol	Heksobarbital	Sitalopram
Rabeprazol	İmipramin	Kloramdenikol
	İndometasin	Progesteron
Antiepileptikler	R-Mefobarbital	Proguanil
Diazepam	Moklobemid	Propranolol
Fenitoin	Nelfinavir	Teniposid
S-Mefenitoin	Nilutamid	Varfarin
Fenobarbiton	Primidon	

Şekil 14: Cyp2c19 substratlar

Kaynak: Karaca, R. Ö. (2013). Pantoprazol Metabolizmasında Sitokrom P450 Enzimleri 2c19, 3a4, 3a5 Ve İlaç Transporteri Mdr1'in Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri Ve Tedavi Yanıtındaki Önemi. *Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.

Araştırma sonuçlarından elde edilen verilere göre *CYP2C19* enzimi ve ilaç tedavileri üzerine yapılan çalışmada kardiyovasküler rahatsızlığı olan bir kişinin ilaç anerjisinin *CYP2C19*-2 ve 3 alellerini taşıyan yavaş metabolizmalarda daha fazladır. Ortak paydaşları olan başka bir çalışmada kalp krizi sonrası antitrombosit uygulanan hastaların *CYP2C19*-2 alleli uygulansa dahi yüksek kardiyovasküler hastalık insidansına sahip olduğu gözlemlenmiştir. *CYP2c19*'un 2 ve 3 alelleri olan hastalara pantoprazal artışı önemlidir. (Karaca, 2013, s. 32).

3.6.3. CYP2D6

CYP450 sisteminin en meşhur polimorfizmi debrizokin ve mefenitoin biyotransformasyon ile yakından ilişki içerisinde olan *CYP2D6* enzimi Debrizokin hidroksilasyon aktivitesi ile alakalıdır. Metabolik yöntemleri değişen bu enzimlerde düşük aktiviteye sahip olan enzim substratların metadilasyonunda zorluk yaşamaktadır. Metabolik yöntemi değişiklik gösteren ilaçların polimorfizm sorun teşkil etmemektedir. Kodeinin bazı insanlarda analjezik etkisinin olmaması polimorfizm ile ifade edilmektedir. Morfin yöntemi ile *2D6* vasıtasıyla insan vücuduna enjekte edilen kodein, inaktif olduğu zaman morjin oluşturmaz ve analjezik etki görülmez. Enzim aktif hale gelmez çünkü ağrı kesici kullanan kişilerde morfin istenilen etkiyi göstermemektedir. Beklenen etki *2D6* ile metabolizasyon sonunu ortaya çıkması beklenir. Enkainid ve Flekainid'in antiaritmik ilaçlarla ortaya çıksak kalp krizleri plaseboda farklıdır. Bu *2D6* polimorfizminden kaynaklanabilir. (Yüksel, 2001, s. 7).

3.6.4. CYP3A4

Polimorfizm göstermeyen ama kişiler arasında ki aktivite seviyesi değişiklik gösteren *CYP3A4* karbamazepin ile hızlı bir şekilde indüklenebilmektedir. Farklı kişilerde gösterdiği farklı etkiler nedeniyle enzim sistemi tam olarak tanınmamaktadır. Bu sebeple ilacın yazılımına hususiyetle dikkat edilmeli ve bilgiler göz ardı edilmemelidir. Bazı ilaçların metabolizasyonu *CYP450* sirkadiyen ile örtüşmeyebilir. Bu gibi örnekler bakıldığında kalsinörin Takrolimus ve 5-florouesil gibi *CYP3A4* aracılığı ile metabolize edilen sirkadiyen ile uyumlu olan ilaçları baz almaktadır. (Yurdakök ve Baydan, 2011, s. 160).

CYP3A ailenin önemli üyesi olan *CYP3A5* enzimi 502 aminoasitli bir proteindir. Çoğu insanların karaciğerinde bulgularına rastlanmasına karşın, bazı insanlarda enzim ekspresyonu bulgusuna rastlanamamıştır. Tüm enzimlerin %30'unu oluşturan ve insanın karaciğerinde en çok bulunan sitokrom enzimi olan *CYP3A*, insan gen ailesinin *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* VE *CYP3A4* olarak tanımlanan 4 üye ve 7q22.1 gen bölgesinde bulunan 7. Kromozomdur. Tablo 3'te *CYP3A4-5-7* enzimlerinin substratı olan ilaçlar yer almaktadır. (Karaca, 2013, s. 21).

CYP3A4-5-7 substratları		
Makrolidler	Prokinetikler	Proton pompa inhibitörleri
Klaritromisin	Sisaprid	Pantoprazol
Eritromisin		Lansoprazol
	İmmünosupresifler	
Antiarritmikler	Siklosporin	Steroidler
	Takrolimus	Östradiol
Benzodiazepinler		Hidrokortizon
Alprazolam	Kalsiyum Kanal Blokörleri	Progesteron
Diazepam	Amlodipin	Testesteron
Midazolam	Diltiazem	
Triazolam	Verapamil	
		Diğerleri:
Klorfeniramin	Antihistaminikler	Alfentanil
Terfenadin	Astemizol	Buspiron
İndinavir	Klorfeniramin	Kodein
		Dapson
Nelfinavir	HMG CoA Redüktaz inh.	Metadon
Ritonavir	Atorvastatin	Propranolol
Sakuinavir	Serivastatin	Tamoksifen

Şekil 15: Cyp3a substratı olan ilaçlar

3.7. CYP450 Geni Klinik Önemi

Genetik Polimorfizm sergileyen sitokrom enzimlerinin, tedavi açısından uygunluğu ve klinikte bireye yönelik tedavi uygulanmasına izin verilmesi insanlar için önemli bir unsurdur. Farmakogenetik, ilaçlara cevap niteliğinde ortaya çıkan değişiklikleri genlerin yapılarına göre ele alan bir bilim dalıdır. Warfarin, Fenitoin gibi terapötik indekse sahip olan ilaçların klinikliklerde kullanımı bilim dalı olan farmaogenetiğin önemini vurgulamaktadır. Hastanenin prosedürde yapması gereken hastanın polimorfizmini çözmek ve tedavi öncesi ilaç dozunu hastaya uygun şekilde belirlemektedir. (Göktaş, 2013, s. 32).

Klinikte yaşanan en önemli problemlerden birisi olan ters ilaç reaksiyonu, CYP450 problemleri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Faz I de bulunan enzimlerin metabolizasyona maruz bıraktığı enzimlerin %56 kadarında ters ilaç durumu ortaya

çıkıldığı görülmüştür. Bu durumdan CYP450 enzimlerinin sorumluluk oranı %86'dır. ABD'de tedavi görmek amacıyla hastaneye yatan kişilerin %6.7'sinde ters ilaç rahatsızlığı görülmektedir. Yılda yaklaşık 100.000 kişiden fazlasının ters ilaç durumu nedeniyle hayatını kaybettiği ifade edilmektedir. (Göktaş, 2013, s. 32).

3.8. Farmakoterapinin Etkileri

Yakın zamanda yapılan bir araştırma, 5 yılın sonunda 5 yıl boyunca izlenen okul çağındaki 126 DEHB'li çocuğun % 70'inin DEHB tanısı için kriterleri karşıladığını ve örneklerin çoğunun anti sosyal olduğunu bulunmuştur. Klinik uygulamada, DEHB ilaçlarının erken başlamasının hem anormalliklerin başlangıcını bir dereceye kadar önlediği hem de küçük komplikasyonların ortaya çıkmasını engellediği bilinmektedir. (Andersen S. , 2003, s. 11). Psikostimülanların yan etkileri, Adrenerjik agonistler gibi pozitif adrenerjik agonist etkilerle ilişkilidir. Davranış, alkol ve madde kullanımı oranı oldukça fazla olduğu gözlemlenmiştir. (Carlezon, 2003, s. 1335). Psikostimülanlar ve antipsikotikler, ergenlik veya yetişkinlikte meydana gelmeyen yapısal ve işlevsel etkilere sahiptir. (Andersen S. D., 2002, s. 41).

Bu yan etkiler arasında uyku bozuklukları, kilo kaybı, iştahsızlık, kalp çarpıntısı, uykusuzluk, baş ağrısı, uykusuzluk, korku ve vasküler bozukluklar bulunur. Bu yan etkilerin çoğu, ilacın dozunun kısa sürede azaltılmasıyla ortadan kalkar. Okul gününün sonunda bir psikolojik uyarıcıya ihtiyaç duyan çocuklarda 'davranışsal toparlanma' olarak bilinen bir yan etki ortaya çıkar. Bu çocuklarda son dozdan 5-15 saat sonra öğleden sonra sinirlilik, gevezelik, uyumsuzluk, sinirlilik, hiperaktivite ve uykusuzluk belirlenir. Bu davranışsal belirtiler ana şikâyetlerde büyütülür. (Andersen S. D., 1997, s. 180). DEHB'si olan kişilerde sorunlar vardır, uzun süreli ilaçlar semptomları daha iyi yönetebilir ve ilaç kullanımı daha iyidir ve klinik ilaç seçiminde uzun vadeli seçenekler daha çok tercih edilir. Hastaların yaklaşık % 90'ı bir veya daha fazla uyarıcı tedaviye yanıt verir. Psikostimülanların akademik başarı, sosyal ilişkiler, saldırgan davranış ve muhalefet semptomlarının yanı sıra dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi önemli DEHB semptomları üzerinde olumlu etkileri vardır. (Şahin, 2013, s. 1)

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

DEHB, çocuklarda ve ergenlerde yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur. DEHB, çocuklarda zihinsel engellilik, hiperaktivite ve dürtüsellik karakterize edilen ve yaşa ve kendini geliştirmeye uygun olmayan zihinsel engelliliğin en yaygın biçimlerinden biridir. DEHB, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları ile karakterize olmasına rağmen, fenotipik düzeyde en azından heterojendir. Sadece dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun baskın olduğu düşünülürse; hiperaktivite vakaları da vardır. DEHB, sadece bireyin sağlığını değil aynı zamanda aile sağlığını ve hatta bir bütün olarak toplumun sağlığını etkileyen ciddi bir ruh sağlığı sorunudur. (Ercan, Çuhadaroğlu, Mukaddes, Nahit ve Yazgan, 2009, s. 115). Hastalığa yakalanan kişilerde ömür boyu görülen belirtiler, bireyin ekonomisini etkilerden domino etkisi yaratarak toplumsal ekonomiye dahi zarar vermektedir.

Tedavi basittir ve iyileşme için altın çağ okul öncesi ve erken okul çağıdır. DEHB tedavisi olmadan çocuk veya ergende yapısal zorluklar nedeniyle hareket sorunları ve okul başarısızlığı devam eder. Çevresindekilerden olumsuz eleştiri alma riski artar. Bütün bunlar çocuğun veya ergenin ikincil sorunlar yaratmasına neden olur. Başka bir deyişle, okuldaki başarısızlık mesleki yaşamda gelecekte başarısızlığa yol açar; Arkadaşlarla ve aile üyeleriyle ortaya çıkan sorunlar, sosyal ilişkilerinde ve hatta gelecekteki evlilik hayatlarında da sorunlara neden olabilir. Yine depresyon, davranış bozuklukları gibi diğer çeşitli psikiyatrik bozuklukların gelişmesine yol açar.

Günümüzde tıbbi tedavi, DEHB için en popüler tedavi yöntemidir. Ayrıca semptomları en etkili şekilde azaltmak ve genel işleyişi iyileştirmek için tedaviye ilaç kullanımının eklenmesi önerilmektedir. Tıp literatüründe en özenle incelenen hastalıklardan biri olmasına rağmen etiyojisi hala bilinmemektedir. (Wolraich, 2001, s. 890; Thapar, 1999, s. 108) Tanıdaki diğer bir kafa karışıklığının nedeni de psikolojik komorbiditenin varlığıdır. Hastanın DEHB semptomları daha az işlevsel bozukluğa yol açsa da, DEHB tanısı net değildir. DEHB kronik bir hastalık olarak kabul edilmeli ve psikoeğitimsel, psikofarmakolojik ve/veya davranışsal terapileri içeren bir tedavi planı geliştirilmelidir. Önceki çalışmalar DEHB'nin ailesel ve kalıtsal geçişi yansıttığını göstermiş olsa da, diğer birçok psikiyatrik hastalık gibi, aile ağacı testi kalıtsaldır. DEHB

çalışmalarında incelenen genler arasında DRD4, DRD5, *DAT1* ve SNAP-25 genleri en iyi tanımlanmış genlerdir ve iyi sonuçlara sahiptir. DEHB'de depresif bozuklukların sık görülmesi ve Dopamin işlevi üzerinde Serotonin etkisinin olmaması nedeniyle son çalışmalarda *5-HT2A*, *5-HT1B*, *5HTT* bildirilmiştir.

2005 yılında yapılan bir ABD çalışması, 0-19 yaş arasındaki çocukların % 4.4'ünün ve yetişkinlerin % 0.8'inin DEHB tanısı aldığını bulmuştur. (Castle, 2007, s. 335). Adolesan dönemde semptomların kalıcılığını sorgulayan çalışmalarda, ergenlik döneminde hiperaktivite semptomlarının önce azaldığı, ardından hızla azaldığı bulunmuştur. (Çoşkun, Tamam ve Demirkol, 2020, s. 313). Ancak bozukluğun en örtük belirtileri olarak kabul edilen dikkatsizlik belirtileri yüksek oranda devam etmektedir. Çalışmalar, psikostimülanlar arasında önemli bir yer tutan Metilfenidatın, DEHB tedavisinde plasebodan önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiğini ve hastalar tarafından iyi sonuçlar doğurduğunu göstermiştir. (Wolraich, 2001, s. 92).

Çocukların uzun vadeli tedavi ihtiyacıyla birlikte, DEHB tedavisinde etkili psikostimülanların kullanımına yönelik kanıta dayalı yaklaşımlar giderek daha önemli hale gelmiştir Stimulanlar tedavide ilk tercihtir. Uyarıcı olarak MPH veya Amfetamin seçilebilir. Ancak Atomoksinin madde bağımlılığı, komorbid bozuklukları veya tik bozuklukları olan kişilerde DEHB için ilk ilaç olarak onaylanabileceği belirtilmiştir. (Biederman J. F., 2004, s. 694).

NA ve *DA*, beyindeki paralel ancak birbirine bağlı devrelerde farkındalığı, motor aktiviteyi, yürütme işlevlerini ve motivasyonu düzenler. Periferik çalışmalar, Norepinefrinin frontal lobda bir geri alım inhibitörü (*NET*) *DA* düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Atomoksetin, DEHB kaynaklı madde kullanım bozuklukları, dikey bozukluklar ve anksiyete bozuklukları için ilk farmakoterapötik seçenek olabilir. Stimülan ilaçlar DEHB'yi gidermede etkili olsa da hastaların en az % 30'u ilaçtan yeterince fayda sağlayamamaktadır. (Spencer, T.J, ve diğerleri, 1996, s. 32). DEHB'de kullanım için onaylanan Atomoksetinin (*ATX*) piyasaya sürülmesi, psikostimülanlar dışında çeşitli seçenekleri kullanmamızı sağlamıştır. Ek olarak, Metilfenidata bakıldığında, Atomoksetin hafif bir uyku bozukluğuna neden olmuştur. (Spencer T. J., Biederman, Wilens ve Faraon, 2002, s. 523). Bupropion, TCA'lar ve Alfa agonistlerin, stimulan ve Atomoksetin tedavisinden iyi bir sonuç alınamayan hastalarda kullanılabilirler.

Atomoksetinin kısa ve uzun vadeli etkinliği ve olumlu yan etkilerinin iyi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, nadir karaciğer disfonksiyonu ve intihar dűřüncesi yakından izlenmelidir. İlaç ve zehirlerin gün içindeki etkinlik ve toksisitesindeki farklılıkların, özellikle deneysel çalışmalarda dikkate alınması gereken, karaciğerdeki ilacın metabolizmasındaki sirkadiyen değişikliklerden kaynaklandığı söylenebilir. Sirkadiyen ritimler, biyokimyasal ve fizyolojik yollarla ilaçların ve ksenobiyotiklerin emilimine, dağılımına, metabolizmasına ve salım kinetiğine dahil olan detoksifikasyon enzimlerini etkiler. *CYP* enzimleri, ilaç metabolizmasından sorumlu büyük bir enzim grubudur. Bu enzimlerden *CYP2C9*, oral antikoagűlanlar, oral antidiyabetikler ve losartan gibi seçici anjiyotensin II reseptör antagonistlerini metabolize eder. *CYP2C19* enzimi kliniklerde proton pompa inhibitörleri ve antiepileptik ilaçlar gibi ilaçların yerini almak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

CYP450 sistemi, hastalığın tutulması ve tedavinin olumlu etkisi açısından insan metabolizmasında önemli roller oynar. *CYP450* enzim ailesi, önemli steroid hormonların oluşumundan, tedavi edici ilaçların kan seviyesi kontrolünden, lipofilik özelliklerinden dolayı vücutta biriken gereksiz kimyasalların ortadan kaldırılmasından ve hücrelere zarar veren tümörlerin oluşumundan sorumludur. Deneysel sonuçları incelerken, laboratuvar personelinin doğru bir tanı koymak için kimyasal reaksiyon geçmişine ek olarak ek bir dizi kullanması önemlidir. Bu konuda güvenilir varsayımlar için vaskűler saat ile *CYP-450* enzimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik birçok ayrıntılı çalışmaya ihtiyaç vardır. DEHB, genetik olarak araştırılan yeni bir alan çalışması olarak ortaya çıkıyor. DEHB genetiğiyle ilgili çalışmalarda derinlemesine incelenmelidir. Genetik araştırmanın bir diğer önemli yönü, bir adım daha ileri giderek manyetik rezonans gen polimorfizminin etkilerinin ve eylemlerinin genetik ifadesinin daha belirgin olduğu ve çok değerşkenli bir şecere olduğu noktaya gelmektir.

KAYNAKLAR

- Adler, L. S. (2008). Best Practices İn Adult ADHD: Epidemiology, İmpairments, And Differential Diagnosis. *CNS Spectr*, 13, 2-19.
- Akalın, H. (2017). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Hastalarda Aday Genlerin Ekspresyonlarının Araştırılması. *Doktora Tezi*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı.
- Akgün, G. M., Tufan, E., Yurteri, N., & Erdoğan, A. (2011). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3, 15-48.
- Albayrak, C. (1998). Bursa İlinde Bir İlkokul Örnekleminde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı Ve İlgili Sosyodemografik Özellikler . *Uzmanlık Tezi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Andersen, S. (2003). Trajectories Of Brain Development: Point Of Vulnerability Or Window Of Opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 3-18.
- Andersen, S. D. (1997). Developmental Differences İn Dopamine Synthesis İnhibition By 7-OHDPAT. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 356, 173-181.
- Andersen, S. D. (2002). Differences İn Behavior And Monoamine Laterality Following Neonatal Clomipramine Treatment. *Dev Psychobiol*, 41, 50-57.
- Anıl Şahin, Z. (2019). Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Alan Çocuk Ve Ergenlerde Uzun Süreli Metilfenidat Kullanımının Kemik Yoğunluğu Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., & Gordon, M. (2012). Cognitive Behavioral Treatment Outcomes İn Adolescent ADHD. *Journal of Lifelong Learning in Psychiatry*, 10(3), 334-345. <https://doi.org/10.1177/1087054712443155> adresinden alındı
- Aras, Ş., & Şemin, S. (2005). Çocuklarda Psikostimülan Tedavinin Etik ve Toplumsal Boyutu. *Klinik Psikiyatri*, 8, 74-87.
- Arnsten, A. F. (2010). The use of α -2A Adrenergic Agonists For The Treatment Of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(10), 1595-1605. <https://doi.org/10.1586/ern.10.133> adresinden alındı
- Aşkın, A., & Özkan, A. (2017). Fibromiyaljide Farmakolojik Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(1), 124-141.
- Atkaya, H. Ç. (2014). Yeni Depresyon Ve/Veya Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Erişkinlerde Psikotrop İlaçların (Psikostimülan, Antipsikotik, Antidepresan İlaçların) Periferik Lökositlerde Erken Dna Hasarına Etkisinin Comet Analizi Kullanılarak İnceleme. *Uzmanlık Tezi*. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Avunduk, S. (2018). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Oreksin A, Adiponektin Ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Denizli : Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Aydoğan Avşar, P. (2019). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda Zonulin Ve Claudin-5 Kan Düzeylerinin Değerlendirilmesi Ve Hastalığın Patogenezindeki Potansiyel Rolü. *Uzmanlık Tezi*. Isparta : Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher. (2002). The Persistence Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Into Young Adulthood As A Function Of Reporting Source And Definition Of Disorder. *J Abnorm Psychol*, 11, 279-289.

- Barkley, R. B. (2007). Toward A Broader Definition Of The Age-Of-Onset Criterion For Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 1204-1210.
- Barkley, R. M. (2008). Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Adults. What The Science Says. 1st Ed (s. 1-467). içinde Newyork, London: The Guilford Press:.
- Beck, J. (2011). *Cognitive Behavior Therapy, Second Edition: Basics and Beyond*. New York: NY:Guilford Press.
- Biederman, J. (2004). *Impact Of Comorbidity In Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Available: The Journal Of Clinical Psychiatry. <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2004/v65s03/v65s0301.aspx> adresinden alındı
- Biederman, J. F. (2004). Gender Effects On Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder In Adults: Revisited. *Biol Psychiatry*, 55, 692–700.
- Biederman, J. M., Monuteaux, M. C., & Mick, E. (2006). Young Adult Outcome Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Controlled 10-Year Follow-Up Study. *Psychol Med*, 36, 167-179.
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 Fatty Acid Supplementation For The Treatment Of Children With Attentiondeficit/ Hyperactivity Disorder Symptomatology: Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal Of The American Academy Of Child And Adolescent Psychiatry*, 50(10), 991-1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008> adresinden alındı
- Bloch, M. H., Panza, K. E., & Landeros-Weisenberger, A. (2009). Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Com id Tic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(9), 884-893. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b26e9f> adresinden alındı
- Bobb, A. C. (2006). Addington AM, Rapoport JL. Molecular Genetic Studies Of ADHD:1991 To 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B, 551-565.
- Bolanos, C. B.-B. (2003). Methylphenidate Treatment During Pre- And Periadolescence Alters Behavioral Responses To Emotional Stimuli At Adulthood. *Biol Psychiatry*, 54, 1317–1329.
- Bos, D. O. (2015). Reduced Symptoms Of Inattention After Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation In Boys With And Without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(10), 22-98. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.73> adresinden alındı
- Carlezon, W. J. (2003). Enduring Behavioral Effects Of Early Exposure To Methylphenidate In Rats. *Biol Psychiatry*, 54, 1330– 1337.
- Castle, L. A. (2007). Trends In Medication Treatment For ADHD. *J Atten Disorders*, 10, 335-342.
- Cherkasova, M. V., French, L. R., Syer, C. A., Cousins, L., Galina, H., & Ahmadi-Kashani, Y. (2016). Efficacy Of Cognitive Behavioral Therapy With And Without Medication For Adults With ADHD: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Attention Disorders*, 889-906. <https://doi.org/10.1177/1087054716671197> adresinden alındı
- Clarke, S., & Kohn, H. M. (2005). Attention Deficit Disorder: Not Just For Children. *Int Med J*, 35, 721-725.
- Comings DE, C. T. (2005). Neurogenetic Interactions And Aberrant Behavioral Co-Morbidity Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Dispelling Myths. *Theoretical Biology And Med Modelling*, 20(2), 50-65.
- Cortese, S. F. (2016). Neurofeedback For Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis Of Clinical And Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal Of The American Academy Of Child And Adolescent Psychiatry*, 55(6), 444-455. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007> adresinden alındı
- Çalışkan, Y., & Tarakçıoğlu, M. C. (2019). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Güncel Algoritmalar Tedavide Ne Öneriyor? *İKSSTD*, 16-23.

- Çetin , F. H., & Işık, Y. (2018). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Genetik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 19-30.
- Çınar Polat, N. (2015). Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunda Atomoksetin Kullanımının P Dalga Dispersiyonu Üzerine Etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Ve Sağlığı Anabilim Dalı.
- Çınar Polat, N. (2015). Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunda Atomoksetin Kullanımının P Dalga Dispersiyonu Üzerine Etkisi . *Uzmanlık Tezi*. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Çoşkun, F., Tamam, L., & Demirkol, M. E. (2020). Erişkin Tip Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Kronotip ve Klinik Özellikler. *Dicle Tıp Dergisi*, 47(2), 312-323.
- Çoşkun, Ş. (2016). Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Ve olmayan Çocuklarda Mikro RNA Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Doyle, B. (2003). Understanding And Treating Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *1st Ed* (s. 1-313). içinde Washington, London: American Psychiatric Publishing.
- Durukan, İ., Erdem, M., Koray , K., & Dursun, K. (2013). Psikostimülan İlaçların Gelişen Beyin Üzerindeki Etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(4), 528-539.
- Ercan, E. S., Ardic, U. A., Kutlu, A., & Durak, S. (2014). No Beneficial Effects Of Adding Parent Training To Methylphenidate Treatment For ADHD+ ODD/CD Children: A 1-Year Prospective Follow-Up Study. *Journal Of Attention Disorders*, 18(2), 145-157.
- Ercan, E. S., Çuhadaroglu, F., Mukaddes, M., Nahit, & Yazgan, Y. (2009). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Atomoksetin. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 113-118.
- Faraone, S. B. (2000). Attention Deficit/ Hyperactivity In Adults: An Overview. *Biol Psychiatry*, 9-20.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (2000). Nature, Nurture And Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Dev Rev*, 20, 568-581.
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Spencer, T. (2006). Diagnosing Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Are Late Onset And Subthreshold Diagnoses Valid. *Am J Psychiatry*, 160, 1720–1729.
- Fayyad, J. D. (2007). Cross-National Prevalence And Correlates Of Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Br J Psychiatry*, 190, 402-409.
- Göktaş, M. T. (2013). Behçet Hastalarında Sitokrom P450 2c (Cyp2c9 Ve Cyp2c19) Ve P-Glikoprotein Genetik Polimorfizm Ve Aktivitelerinin İncelenmesi. *Tıbbi Farmakoloji Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.
- Greenwood TA, K. J. (2003). Promoter And Intronic Variants Affect The Transcriptional Regulation Of The Human Dopamine Transporter Gene. *Genomics* 2003, 82, 511-520.
- Greydanus, D. P. (2007). Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across The Lifespan. *The Child, Adolescent, And Adult Dis Mon*, 53, 70-131.
- Güney, E., Ceyhan, M. F., & İşeri, E. (2011). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(4), 664-682.
- Gürsoy, T. (2010). Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-Ometiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması. Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı .
- Haberstick, B. T. (2008). Genetic And Environmental Contributions To Retrospectively Reported DSM-IV Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychol Med*, 38, 1057–1066.

- Halperin , J. M., Newcorn , J. H., Schwartz, S. T., Sharma , V., SiEVER, L. J., & Koda, V. H. (1997). Age Related Changes İn The Association Between Serotonin Function And Aggression İn Boys With ADHD. *Biol Psychiatry*, 41, 682-689.
- Hawi Z, L. N. (2003). Linkage Disequilibrium Mapping At DAT1, DRD5 And DBH Narrows The Search For ADHD Susceptibility Alleles At These Loci. . *Molecular Psychiatry*, 8(3), 299-308.
- Hechtman, L., & Mcgough, J. J. (2007). Dikkat Eksikliği Bozuklukları. B. A. Aydın H, Ö. Öner, & A. Aysev (Dü) içinde, *In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry* (s. 3183-3205..). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- Hechtman, L. (2005). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. B. J. Saddock, & V. A. Saddock içinde, *In Comprehensive Textbook Of Psychiatry, 8th Edition* (s. 2679-2692). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hezer, H. (2016). Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Bupropion. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 4(1), 108-113.
- Hill, J. V. (1996). Age Dependent Decline Of Attention Deficit Disorder. *Am J Psychiatry*, 153, 1143-1146.
- Hoshiga, M., Negoro, N., Nakaboh, A., Nakakoji, T., Nakajima, D., Nariyama, J., & Nakahimana, D. (2006). Effectiveness Of Low Dose Denopamine, A Beta1-Adrenoceptor Agonist, İn A Patient With Vasospastic Angina Refractory To İntensive Medical Treatment. *Int J Cardio*, 108(2), 281-283.
- İnci Kenar, A. N. (2011). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Sinaptobrevin-2 (VAMP2), Sinapsin III ve Sintaksin 1A Genleri İle ilişkisi Ve Bu Genlerin Nöropsikolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı.
- Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., & Swanson, J. M. (2001). Findings From The NIMH Multimodal Treatment Study Of ADHD (MTA): Implications And Applications. *J Dev Behav Pediatr*, 22(1), 60-73.
- Kapubağlı, N. (2016). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri, İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salınlımlı Reseptörü Ve S100a9 Düzeylerinin Etyopatogenezdeki Yeri. *Uzmanlık Tezi*. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Karaca, R. Ö. (2013). Pantoprazol Metabolizmasında Sitokrom P450 Enzimleri 2c19, 3a4, 3a5 Ve İlaç Transporteri Mdr1'in Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri Ve Tedavi Yanıtındaki Önemi. *Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.
- Kessler, R. A. (2006). The Prevalence And Correlates Of Adult ADHD İn The United States: Results From The National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 16,, 716-723.
- Knopik, V. S., Heath, A. C., Jacob, T., Slutske, W. S., Bucholz, K. K., & Madden, P. A. (2006). Maternal Alcohol Use Disorder And Offspring ADHD. Disentangling Genetic And Environmental Effects Using A Children-Of-Twins Design. *Psychol Med*, 36, 1461-1471.
- Koç, H. İ. (2020). Atomoksetin Tedavisi Gören Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Cyp2d6 Gen Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtına Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kokaçya, M. H., Çöpoğlu, Ü. S., Şahpolat, M., & Arı, M. (2016). Psikiyatrik Bozukluklarda Modafinil Kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(1), 42-51.
- Kortunay, S., & Atila, B. (1997). Hepatik İlaç Metabolizmasının Klinik Yönden Değerlendirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji*, 203-212.
- Kratochvil, J. N. (2005). Atomoxetine Alone Or Combined With Fluoxetine For Treating ADHD With Comorbid Depressive Or Anxiety Symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(9), 915-924.

- Lidow, M. V. (2001). Primates Exposed To Cocaine In Utero Display Reduced Density And Number Of Cerebral Cortical Neurons. *J Comp Neurol*, 435, :263–275.
- Manassis, K. T. (2007). Cognition In Anxious Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Comparison With Clinical And Normal Children. *Behav Brain Func*, 3, 4-14.
- Manuzza, S. K. (1993). Adult Outcomes Of Hyperactive Boys: Educational Achievement, Occupational Rank, And Psychiatric Status. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 565-576.
- Martin, A. (2005). The Hard Work Of Growing Up With ADHD. *Am J Psychiatry*, 162, 1575-1577.
- Mcgough, J. J., & Mccracken, J. T. (2006). Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Moving Beyond DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 1673-1675.
- Mcgough, J. J., Smalley, S. L., & Mccracken, J. T. (2005). Psychiatric Comorbidity In Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings From Multiplex Families. *Am J Psychiatry*, 162, 1621–1627.
- Michelson, D. F. (2001). Amotoxetine In The Treatment Of Children And Adolescents With Attention-deficit/hyperactivity Disorder: a Randomized, Placebo-Controlled, Dose Response Study. *Pediatrics*, 108, 1-9.
- Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J., & ark. (2002). Once- Daily Atomoxetine Treatment For Children And Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*, 159, 1896-1901.
- Millichap, J. (2008). Etiologic Classification Of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 121, 358-365.
- Mongia, M., & Hechtman, L. (2016). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder across the lifespan: Review of literature on Cognitive Behavior Therapy. *Current Developmental Disorders Reports*, 3(1), 7-14. <https://doi.org/10.1007/s40474-016-0072-z> adresinden alındı
- Mukaddes, M. (1994). Kentsel Kesimde Türk İlkokul Çocuklarında “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun” Nozolojik Bağlamda Prevalansının Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi.
- Mukaddes, M. (2015). *Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar Kitap Açıklaması*. İstanbul: Nobel Tıp.
- Murphy, P., & Schachar, R. (2000). Use Of Self-Ratings In The Assessment Of Symptoms Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Adults. *Am J Psychiatry*, 157, 1156–1159.
- Önal, S. A. (2006). Analjezik adjuvanlar. *Derleme*, 18(4), 10-23. Ağrı: Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Algoloji Bilim Dalı.
- Öner, Ö., & Arsev, A. S. (2007). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. A. S. Arsev, & Y. L. Taner içinde, *Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları 'nda* (s. 397-421). İstanbul: Golden Print.
- Özerol, E. (1996). Sitokrom P450 Monooksijenaz Enzim Sistemleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 3(3), 257-275.
- Öztürk, Y. (2013). Triple P Olumlu Anne Babalık Eğitimi'nin Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan 7-12 Yaş Arası Çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri Üzerine Etkilerinin Araştırıldığı Randomize Kontrollü Bir Çalışma. *Uzmanlık Tezi*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ruh sağlıkları Anabilim Dalı .
- Pekcanlar, A. (1998). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Komorbidite, DSM-IV Belirti Sıklığı Ve Aile İşlevleri. *Uzmanlık Tezi*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Pineda, D. A., Palacio, L. G., Puerta, I. C., Mercha, V., Arango, C., Galvis, A. Y., . . . Arango, C. P. (2007). Environmental Influences That Affect Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Study Of A Genetic Isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16, 337–346.

- Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Issues AWGoQ*, 46(7), 894-921.
- Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural Outcome Of ADHD With Developmental Coordination Disorder At Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39, 1424-1431.
- Rickel, A. U., & Brown, R. T. (2007). Attention Deficit Hyperactivity Disorder İn Children And Adults. 1st Ed (s. 1-57). içinde Germany: Hogrefe Huber Publishers.
- Rietveld, M. H. (2003). Heritability Of Attention Problems İn Children: I. Cross-Sectional Results From A Study Of Twins, Age 3-12 Years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 117B, 102-111.
- Rommelse, N. J., Altink, M. E., & Desonneville, L. M. (2007). Are Motor İnhibition And Cognitive Flexibility Dead Ends İn ADHD. *J Abnorm Child Psychol*, 35, 957-967.
- Rösler, M., & Retz, W. (2006). Thome J. Psychopathological Rating Scales For Diagnostic Use İn Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 3-11.
- Ruuskanen , J. O., Xhaard , H., Marjamaki, A., Salaneck , E., Salminen, T., & Yan , Y. L. (2004). Identification Of Duplicated Fourth Alpha2-Adrenergic Receptor Subtype By Cloning And Mapping Of Five Receptor Genes İn Zebrafish. *Mol Biol Evo*, 21(1), 14-28.
- Sakuma, T., Hida, M., Nambu , Y., Osanai, K., Toga , H., & Takahashi , K. (2001). Beta1-Adrenergic Agonist İs A Potent Stimulator Of Alveolar Fluid Clearance İn Hyperoxic Rat Lung. *Jpn J Pharmacol*, 85(2), 161-166.
- Schlender, M. S. (2007). Who Cares For Patients With Attentiondeficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16, 430-438.
- Schneider, M. R. (2006). Anatomical And Functional Brain İmaging İn Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) – A Neurological View. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 32-34.
- Searight, H. R. (2012). Complementary And Alternative Therapies For Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Descriptive Review. *ISRN Psychiatry*, 840-1270. <https://doi.org/10.5402/2012/804127> adresinden alındı
- Sibley , M. H., Kuriyan, A. B., Evans, S. W., Waxmonsky, J. G., & Smith, B. H. (2014). Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature. . *Clinical Psychology Review*, 34(3), 218-232.
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric Comorbidity İn Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 26-31.
- Sobanski, E., Brüggemann, D., & Alm, B. (2007). Psychiatric Comorbidity And Functional İmpairment İn A Clinically Referred Sample Of Adults With Attentiondeficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 11, 712-718.
- Solanto, M. ((2011). Targeting Executive Dysfunction: Guilford Press.).
- Soykan, A. (1991). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Ruhsal Ve Organik Yönden Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. Ankara : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Spencer, J. T., Kratochvil, J. C., SangaL, R. N., & ve ark. (2006). Effects of Atomoxetine on growth in children with Attention Deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17(5), 689-699.
- Spencer, T. B. (2002). A Double-Blind Comparison Of Desipramine And Placebo İn Children And Adolescents With Chronic Tic Disorder And Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 649-656.

- Spencer, T. H. (2002). Results From 2 Proof Of Concept, Placebo-Controlled Studies Of Atomoxetine İn Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*, 63, 1140-1147.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Wilens, T. E., & Faraon, S. V. (2002). Novel Treatments For ADHD İn Children. *J Clin Psychiatry*, 63, 16-22.
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. J. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, And Neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32, 631-642.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., & ark. (1998). Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 155(5), 5-693.
- Spencer, T.J, T. J., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell,, D., Griffin, S., & Spencer, T. J. (1996). Pharmacotherapy Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across The Life Cycle: A Literature Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 409-432.
- Süzer, Ö., Neşetoğlu , R., Baruksal, G., & Deniz Dedeoğlu, B. (2008). İlaç Grupları ve İlaçlar İçin İlaç Etkileşim Örnekleri. *Klinik Gelişim*, 21(2), 49-67.
- Şahin, S. (2013). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Ve Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin İştah Ve Leptin, Ghrelin, Adiponektin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Şan, Z. (2017). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Ve Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin İştah Ve Leptin, Ghrelin, Nöropeptit Y, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Nesfatin 1 Düzeylerine Etkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı.
- Şenol, S. (1996). Dikkat Eksikliği Yıkıcı Davranış Bozukluklarının Klinik Özellikleri, Aynı Grup Ve Diğer DSM-IV Tanılarıyla Birlikte İlişkileri, Risklerin Ve Tedavi Eğiliminin Belirlenmesi. *Uzmanlık Tezi*. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Şenol, S. (2007- 822-837). *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*. *Psikiyatri Temel Kitabı* (2. Baskı b.). (G. C. Köroğlu E, Çev.) Ankara: Hekimler Yayım Birliği,.
- Tahiroğlu, Y. (2003). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Alan Çocukların Sosyodemografik Özellikleri, Eşlik Eden Bozukluklar Ve Tedavi Yaklaşımları. *Uzmanlık Tezi*. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Tamam, L., Tuğlu, C., Karataş, C., & Özcan, S. (2006). Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder İn Patients With Bipolar I Disorder İn Remission: Preliminary Study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60, 480-485.
- Thapar, A. H. (1999). Genetic Basis Of Attention Deficit And Hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 174, 105-111.
- Thome, J. J. (2004). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) İn A 19th Century Children's Book. *Eur Psychiatry*, 19, 303-306.
- Tuğlu, C., Ayas, M., & Abay, E. (1995). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu. *Psikiyatri Bülteni*, 3, 142-144.
- Tuğlu, C., & Öztürk Şahin, Ö. (2010). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*, 2(1), 75-116.
- Van der Oord, S., Bögels, S. M., & Peijnenburg, D. (2012). The Effectiveness Of Mindfulness Training For Children With ADHD And Mindful Parenting For Their Parents. *Journal Of Child And Family Studies*, 21(1), 139-147. <https://doi.org/10.1007/s10826-011-9457-0> adresinden alındı
- Vidal, R., Richarte, V., Palomar, G., Castells, J., & García, M. (2015). Group Therapy For Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal Of The*

- American Academy Of Child And Adolescent. *Psychiatry*, 54(4), 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.016> adresinden alındı
- Wang, X., Cao, Q., Wang, J., Wu, Z., Wang, P., & Sun, L. (2016). The Effects Of Cognitive-Behavioral Therapy On İntrinsic Functional Brain Networks İn Adults With Attentiondeficit/ Hyperactivity Disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 7, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.11.003> adresinden alındı
- Weiss, M., & Weiss, G. (2002). Attention Defi cit Hyperactivity Disorder. (M. P. Levis, Dü.) *Child and Adolescent Psychiatry Comprehensive Testbook*, 645-670.
- Weiss, M., Hetchman, L. Y., & Weis, G. (1998). *ADHD İn Adults. A Guide To Current Theory, Diagnosis And Treatment*. Maryland: John Hopkins University Pres.
- Wender, P. (2000). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder İn Children, Adolescents And Adults*. Newyork: Oxford University Pres.
- William, W. (2006). Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu. J. M. Jacobson JL (Dü.) içinde, *Psikiyatrinin Sırları* (D. B. Kayaalp M.L, Çev., s. 302-309). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Wolf, L. E., & Wasserstein, J. (2001). Adult ADHD-Concluding Thoughts. *Ann NY Acad Sci*, 931, 396-408.
- Wolraich, M. G. (2001). Randomized Controlled Trial Of OROS Methylphenidate İn Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 108, 889-893.
- Woods, S. L. (2002). Neuropsychological Characteristics Of Adults With ADHD: A Comprehensive Review Of İnital Studies. *Clin Psychol*, 16(1), 12-34.
- Yargıç, İ. Ö. (2008). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu. E. Işık , E. Taner, & U. Işık içinde, *Güncel Klinik Psikiyatri 'de* (s. 477-493.). İstanbul: Golden Print.
- Yazgan, Y. (2006). Hiperaktif Çocuk Büyüdüğünde: Erişkinlikte Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Galenos*, 121, 135-143.
- Yurdakök, B., & Baydan, E. (2011). Sirkadiyan Ritim ve Sitokrom p450 Enzimleri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 6(2), 157-162.
- Yüksel, N. (1999). Genel TIpta Antidepresan Kullanımı. 35. *Ulusal Psikiyatri Kongresi* (s. 3-16). Trabzon: Klinik Psikiyatri.
- Yüksel, N. (2001). Sitokrom P450 Enzim Sistemi veİlaç ve Etkileşimleri. 35. *Ulusal Psikiyatri Kongresi* (s. 5-19). Trabzon: Klinik Psikiyatri.
- Zhou, J. (2004). Norepinephrine Transporter İnhibitors And Their Therapeutic Potential. *Drugs of the Future*, 29(12), 1235.
- Zylowska, L., Ackerman, D. L., Yang, M. H., Futrell, J. L., Horton, N. L., & Hale, T. S. (2008). Mindfulness Meditation Training İn Adults And Adolescents With ADHD: A Feasibility Study. *Journal of Attention Disorders*, 11(6), 737-746. <https://doi.org/10.1177/1087054707308502> adresinden alındı