

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KORTİZOL, DEHİDROKSİEPİANDESTERON, TESTOSTERON VE OKSİTOSİN
DÜZEYLERİ İLE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU,
YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI VE AGRESYON İLİŞKİSİ**

DR. ÜMİT IŞIK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KORTİZOL, DEHİDROKSİEPİANDESTERON, TESTOSTERON VE OKSİTOSİN
DÜZEYLERİ İLE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU,
YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI VE AGRESYON İLİŞKİSİ**

DR.ÜMİT IŞIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. AYHAN BİLGİÇ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Doç. Dr. Ayhan Bilgiç'e;

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren gelişimime çok büyük katkısı olan, bebek, çocuk ve ergen psikiyatri ilmini öğrenmem hususunda benden daha fazla çaba harcayan ve sabır gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Sabri Hergüner, Doç. Dr. Savaş Yılmaz ve Doç. Dr. Ömer Faruk Akça' ya;

Erişkin Psikiyatri rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Nazmiye Kaya ve Prof. Dr. Ali Savaş Çilli olmak üzere erişkin psikiyatrisi kliniğinde görev yapan tüm hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Hüseyin Çaksen hocama ve yan dal uzmanı arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, mutluluğu ve hüznü birlikte paylaştığımız başta Dr. Burak Açikel ve Dr. Necati Uzun ve eş kıdemlim Dr. Rukiye Çolak Sivri olmak üzere asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığımız tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personelimize ve hemşirelere;

Desteği ve sevgisini her zaman hissettiğim, hep yanımda olan sevgili eşim Habibe'ye, beni büyük bir sabırla bekleyen, birlikte oyun oynamaktan büyük keyif aldığım kızlarım Senem ve Beren'e;

Beni bu hayata getiren, büyüten ve varlığıyla beni mutlu eden anneme, maddi ve manevi olarak her zaman destekçim olan abime;

Benim bu günlere gelmemde emeği olan tüm sevdiklerime;

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine;

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında gerekli olan maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu tarafından sağlanmıştır.

NİSAN 2016

DR. ÜMİT IŞIK

ÖZET

KORTİZOL, DEHİDROKSİEPIANDESTERON, TESTOSTERON VE OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU, YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI VE AGRESYON İLİŞKİSİ, ÜMİT IŞIK, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2016

Amaç: Bu çalışmada çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), DEHB ve davranım bozukluğu (DB) ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum dehidroksiepiandesteron (DHEA), kortizol, oksitosin ve testosteron düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran 8-18 yaş arasında DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB bileşik tip (n=77) ve DEHB+DB (n=32) tanısı konan çocuk ve ergenler ve sağlıklı kontroller (n=45) alınmıştır. Araştırmacılar tarafından Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması uygulanmıştır. Çocukların depresyon, anksiyete ve agresyon düzeylerini belirlemek amacıyla çocuklara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçekleri verilmiştir. Ebeveynlere ve öğretmenlere de çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini belirlemeyi sağlayan ölçekler verilmiştir. Serum DHEA, kortizol ve oksitosin düzeyleri saat 8:00-10:00 arasında toplanan serum örneklerinden belirlenmiştir. Serum testosteron düzeyleri teknik nedenlerle sağlıklı olarak ölçülememiştir.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB+DB olan grupta serum oksitosin düzeyleri DEHB grubuna ve sağlıklı kontrollere göre, serum DHEA düzeyleri ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Çalışmada yer alan gruplar arasında kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Düşük serum DHEA ve oksitosin düzeyleri DB olan çocuk ve ergenler için bir nörobiyolojik bir belirteç olabilir. DHEA, oksitosin ve DB arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dehidroepiandrosteron, kortizol, oksitosin, DEHB, davranım bozukluğu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 141518013 sayılı çalışmamız için gerekli olan maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu tarafından sağlanmıştır.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN CORTISOL, DEHYDROEPIANDROSTERONE, TESTOSTERONE, OXYTOCIN LEVELS AND ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDERS AND AGGRESSION, UMIT ISIK, DISSERTATION, KONYA, 2016

Objective: In this study, it was aimed to determine whether there is a difference in serum DHEA, cortisol, oxytocin, and testosterone levels between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), ADHD and comorbid conduct disorder (CD), and healthy control groups in children and adolescents.

Materials and Methods: The study included children and adolescents aged 8 to 18 years with ADHD (n=77) and ADHD+CD (n=32) diagnosis on the basis of DSM-IV diagnosis criteria, who were seeking medical treatment for the first time at the child psychiatry outpatient unit, and healthy control group (n=45). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) was applied by training investigators. In order to determine children's depression, anxiety, and aggression levels participants filled out self-report scales. Additionally, parents and teachers of the children completed psychological questionnaires for the assessment of ADHD and disruptive behavior symptoms level of the children. DHEA, cortisol and oxytocin levels were determined from serum samples collected at between 08.00-10.00 h. Because of technical problems serum testosterone levels were not determined.

Results: Serum oxytocin levels were significantly lower in ADHD+CD group as compared to ADHD and control groups, and serum DHEA levels were significantly lower in ADHD+CD group as compared to control groups. Serum cortisol levels did not show significant difference among the study groups.

Conclusion: The low levels of serum DHEA and oxytocin may be a neurobiological marker for children and adolescents with CD. The causal relationship between DHEA, oxytocin and CD require further investigation.

Keywords: Dehydroepiandrosterone, cortisol, oxytocin, ADHD, conduct disorder

Financial support necessary for our work 'Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects No. 141518013' was provided by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Automation.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMA VE SİMGELER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	5
2.1.1.Tanım ve Tarihçe.....	5
2.1.2 Epidemiyoloji.....	6
2.1.3 Klinik Özellikler ve Sınıflandırma	8
2.1.4 Etyoloji.....	8
2.1.5 Ek Tanılar.....	16
2.1.6 DEHB ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları.....	17
2.1.7 DEHB ve Agresyon.....	18
2.2. Davranım Bozukluğu.....	19
2.2.1 Tanım ve Tarihçe.....	19
2.2.2 Epidemiyoloji	20
2.2.3 Etyoloji	22
2.2.4 Tanı ve Klinik Özellikler	27
2.2.5 Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı	28
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	30
3.1 Örneklem.....	30
3.2 Yöntem.....	31

3.3 Veri Toplama Araçları.....	31
3.3.1 Hasta Bilgi Formu.....	31
3.3.2 CDŞG-ŞY-T	32
3.2.3 Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği	32
3.3.4 Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	32
3.3.5 Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği.....	32
3.3.6 T- DSM- IV-Ö.....	33
3.3.7 Conners Anababa Dereceleme Ölçeği - Yenilenmiş Kısa.....	33
3.3.8 Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa.....	33
3.3.9 Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R.....	34
3.3.10 Tanner Evrelemesi.....	34
3.4 Uygulama.....	34
3.5 Hormonal İnceleme.....	35
3.5.1 DHEA.....	35
3.5.2 Oksitosin.....	35
3.5.3 Kortizol.....	36
3.5.3 Testosteron.....	36
3.6 Etik.....	37
3.7 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo-1: DEHB'ye Eşlik Eden Ek Tanılar

Tablo-2: DEHB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik özellikleri

Tablo-3: DEHB ve DEHB+DB Tanılı Olguların Ek Tanı Dağılımları

Tablo-4: DEHB, DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri

Şekil-1: DEHB, DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri



KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
KGB	Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
DB	Davranım Bozukluğu
YDB	Yıkıcı Davranış Bozukluğu
DHEA	Dehidroepiandrosteron
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
DA	Dopamin
SSRI	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
GABA	Gama amino-bütirik asit
PFK	Prefrontal Korteks
HPA	Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ASKB	Antisosyal Kişilik Bozukluğu
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
ÇATÖ	Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği
ÇDÖ	Çocuklar için Depresyon Ölçeği
RPAQ	Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği
CADÖ- YK	Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa
CÖDÖ-YK	Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa
WISC-R	Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
T- DSM- IV-Ö	Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk döneminde en sık rastlanan nörogelişimsel bozukluklardan biri olup, çocuk ve ergenlerde sıklığı % 8-10 arasında bildirilmektedir (1,2). DEHB, dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere iki temel belirti kümesinden oluşmakta ve dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, hiperaktivite/dürtüsellik baskın olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipe ayrılmaktadır (3). Yapılan çalışmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB bileşik tip ve DEHB hiperaktivite-dürtüsellik baskın tipin izlediği saptanmıştır (4).

DEHB, çocuk ve ergenin gelişiminin tüm basamaklarında ciddi sosyal, akademik ve psikolojik yetersizliklere yol açmaktadır. Bu yetersizlikler kişiler arası ilişkilerde, aile içi ilişkilerde bozulma ve ruhsal iyilik halinin olumsuz yönde etkilenmesi ile sonuçlanabilmektedir (3). DEHB olguların % 80' inde ek psikiyatrik tanı bulunmakta olup, psikiyatrik ek tanısı bulunan olgularda işlev kaybının daha belirgin olduğu görülmektedir. DEHB ile en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklar, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KGB) ve davranım bozukluğunu (DB) içeren yıkıcı davranış bozukluklarıdır (YDB). DEHB anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, öğrenme sorunları ve tik bozuklukları ile de sık birliktelik gösterir (5).

Günümüzde DEHB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik çalışmaları DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiş ve DEHB'de genetik etmenlerin rolünün yaklaşık olarak % 76 olduğu belirlenmiştir (6). Genetik faktörlerin yanı sıra annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki duygusal zorlukları, tıbbi durumu, alkol ve sigara kullanımı, doğum sırasında gerçekleşen komplikasyonlar, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve yetersiz anne sütü alımı gibi çevresel faktörlerde çocuktaki DEHB gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir (3). DEHB etyolojisi ile ilgili nörobiyolojik çalışmalarda ise hücre patofizyolojisi, nörotransmitterler ve nöral sistemler üzerine odaklanmıştır. Nöroendokrin hormonların da DEHB etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülmekle birlikte kortizol dışındaki hormonların DEHB ile ilişkisi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

Nöroendokrin hormonlar içerisinde yer alan nörosteroidlerin duygu ifadesini, enerji düzeyini, agresyonu ve genel aktiviteyi etkilediği bildirilmiştir (7). Dehidroepiandrosteron (DHEA) insanlarda dolaşımdaki temel nörosteroid hormonlardan biri olup, çeşitli yaşamsal

nörofizyolojik rollerde yer aldığı ve fizyolojik süreçlerden etkilendiği gösterilmiştir (8). Son yıllarda DEHB tanılı olgularda nörosteroid düzeyini inceleyen çalışmalara olan ilgi artmıştır. Wang ve arkadaşları (ark.) DEHB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin DHEA ve kortizol düzeylerini karşılaştırmış, DHEA düzeylerini DEHB tanılı olgularda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük tespit etmişlerdir. Yazarlar DHEA'nın nörogelişimin düzenlenmesi için önemli olduğunu, DEHB'ye karşı koruyucu olabileceğini bildirmişlerdir (9). Ancak bu çalışmada ek tanılar dışlama kriteri olarak yer almış, DEHB'ye sıklıkla eşlik eden KGB ve DB ile DHEA ilişkisi hakkında bir veri sunulmamıştır. Yapılan bir diğer çalışmada Strous ve ark. DEHB bileşik tip tanılı olgularda DEHB şiddeti ile DHEA ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş, DHEA düzeyleri arttıkça DEHB şiddetinde özellikle de hiperaktivite düzeylerinde azalma olduğunu ve DHEA'nın DEHB belirtileri için olası koruyucu etkisinin olabileceğini iddia etmişlerdir (10). DB tanılı olgularda DHEA düzeyleri ile ilgili araştırmalar ise sınırlıdır. Golubchik ve ark. DB tanılı erkek ergenlerde kan nörosteroid düzeylerini (11), Dorn ve ark. ise yıkıcı davranış bozukluğu tanılı olgularda tükrük gonadal ve adrenal hormon düzeyleri incelemiş (12) ve her iki çalışmada da DHEA düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (11, 12).

Bir diğer nörosteroid olan kortizolün; dikkat, duygu, bellek ve öğrenme gibi davranışları ve santral sinir sistemindeki nörotransmitterleri düzenlemede önemli bir rol oynadığı tanımlanmıştır (13). Düşük kortizol düzeylerinin düşük uyarılmışlığı veya stresörlerin tespiti için artmış eşiği yansıttığı düşünülmüş ve DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür (14, 15). Çeşitli çalışmalarda stres durumunda DEHB tanılı olgularda düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile anlamlı olarak korele olduğu bildirilmiştir (14, 16). Ma ve ark. stressiz durumda DEHB ve bazal kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş, DEHB tanılı olgularda özellikle hiperaktivite dürtüsellik alt grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük plazma kortizol düzeyleri tespit etmişlerdir (17). Wang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise stressiz durumda DEHB ve kontrol grubu arasında tükrük kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (9). Bu çalışmalarda ek tanılar dışlama kriteri olarak yer almıştır. Oysaki kortizol düzeylerindeki azalmanın DEHB'den dolayı mı yoksa DEHB'ye eşlik eden ek tanılardan dolayı mı olduğu tartışmalıdır. DEHB tanılı olgularda en yaygın ek tanılar KGB ve DB'yi içeren YDB olup, YDB'nin azalmış kortizol düzeyleri ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (15, 18). Freitag ve ark. DEHB+KGB olan olgularda DEHB+DB, sadece DEHB ve sağlıklı kontrollere göre azalmış kortizol düzeyleri tespit etmişlerdir (15).

Çeşitli çalışmalarda ise DEHB, DEHB+KGB, DEHB+DB ve kontrol grupları arasında bazal kortizol düzeyleri arasında farklılık tespit edilmemiş (19, 20), DEHB+KOKG grubundaki düşük kortizol düzeyinin strese yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

Oksitosin nöropeptid özellikte bir nörohormon olup sosyal biliş ve davranışla ilişkili önemli rollere sahip olduğu tanımlanmış; oksitosinin bağlanmayı, güveni ve duyguların tanınmasını etkilediği gösterilmiştir (22, 23). DEHB patogenezi ile ilgili araştırmalarda son yıllarda oksitosinin rolüne yönelik ilgi artmıştır. Taurines ve ark. otizm spektrum bozukluğu (OSB), DEHB ve kontrol grubunun plazma oksitosin düzeylerini karşılaştırmış ve DEHB grubunda oksitosin düzeyleri, hem OSB hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (24). Yapılmış olan bir diğer çalışmada Sasaki ve ark. DEHB tanılı olgular ile kontrol grubunun serum oksitosin düzeylerini karşılaştırılmış, DEHB grubunda serum oksitosin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (25). Bu çalışmalarda oksitosinin DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği iddia edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda artmış prenatal testosteron düzeyinin DEHB' ye yatkınlığı arttırdığı gösterilmesine rağmen (26, 27) serum testosteron düzeyi ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çok sınırlıdır. Serum testosteron ile yıkıcı davranış belirtisi olan saldırganlık arasındaki ilişkiye dikkat çeken çok sayıda araştırma yer almaktadır (28, 29) ve bu çalışmalarda testosteronun ödül arama, saldırganlık, şiddet, düşük empati ve psikopatik özellikler ve antisosyal davranışlarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (29).

DEHB tanılı olgularda DHEA, kortizol, oksitosin ve testosteron düzeyini inceleyen çalışmalar incelendiğinde bu çalışmalarda bazı kısıtlılıkların olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda DEHB olgularına eşlik eden ek tanılar çalışma dışı bırakılmış, eşlik eden YDB, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar yeterince taranmamıştır. Oysaki depresyon tanılı olgularda kortizol düzeylerinin arttığı, DHEA ve oksitosinin düzeylerinin ise düşük bulunduğu, anksiyete bozukluklarında da kortizol düzeyinin arttığı, DHEA ve oksitosinin anksiyete bozukluklarından koruyucu olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Öte yandan, DEHB olgularında YDB ek tanısı sıklığı çok yüksek olup DEHB ile nörohormon düzeyleri arasındaki ilişkinin DEHB'nin ana belirtileri ile mi, yoksa eşlik eden YDB'ye mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmaya DEHB, DEHB+DB ve kontrol olmak üzere üç grup dahil edilmiş, grupların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edilerek gruplar arasında serum DHEA, kortizol, oksitosin ve testosteron düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi

amaçlanmıştır. Ayrıca serum DHEA, kortizol, oksitosin ve testosteron düzeyleri ile klinik belirtiler ve agresyon şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Serum DHEA, kortizol ve oksitosin düzeylerinin DEHB+DB grubunda DEHB ve kontrol gruplarına göre, DEHB grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük olacağı, serum testosteron düzeyinin ise DEHB+DB grubunda DEHB ve kontrol gruplarına göre, DEHB grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek olacağı, klinik belirtiler ve agresyon şiddeti serum DHEA, kortizol ve oksitosin düzeylerinin negatif, serum testosteron düzeyinin ise pozitif bir ilişki göstereceği hipotezleri kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

DEHB dikkat sorunları, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize olup çocukluk çağının en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından birisidir (2). Bozukluk yıllar içinde olası nedenlerine ve klinik görünümüne göre farklı terimlerle tanımlanmıştır. Bin sekiz yüz altmış beş yılında Alman Hekim Heinrich Hoffman'ın yazdığı 'kıpır kıpır Phil' adlı şiir DEHB'ye ilişkin ilk kaynak olup, bu bozukluk 19. yüzyılın sonlarında ise 'çılgın aptallar', 'dürtüsel delilik', 'yetersiz engellenme' şeklinde adlandırılmıştır (30). İlk kez 1902 yılında George Still tarafından bugünkü tanımına en yakın şekilde tanımlanmıştır. Still; aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı, öğrenme güçlüğü ve davranım sorunları olan çocukları ele almış; bu çocukların 'ahlaki kontrolde bir bozukluk' taşıdığını ve bu duruma çevresel etkenlerin yanı sıra organik bozuklukların da neden olabileceğini ileri sürmüştür (31). 1919-1920 yılları arasındaki influenza pandemisi ve ensefalit salgınından sonra salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer özellikler saptanmış ve DEHB'ye olan ilgi artmıştır. Bunun üzerine bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüştür. 1947 yılında Strauss ve arkadaşları dürtüsellik, aşırı hareketlilik, perseverasyonları ve bilişsel yetersizlik olan çocuklarda beyin hasarı olduğunu belirtmiş ve hastalığı 'minimal beyin hasarı sendromu' olarak adlandırmıştır (32). Bin dokuz yüz altmışlı yıllarda hiperaktif davranışların organik bozukluk olmadan da ortaya çıkabildiği anlaşıncaya 'minimal beyin hasarı' terimi terk edilmiş ve 'minimal beyin disfonksiyonu' terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bin dokuz yüz altmışbeşte ICD-9 ve 1968'de DSM-II ile hastalığı bilimsel sınıflandırma çabaları başlamış ve hastalığın adı 'Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu' olarak değiştirilmiştir. Bu terim sendromun temel özelliği olarak hiperaktiviteyi vurgulamıştır. İlerleyen yıllarda dikkatin sürdürülmesi, dürtü kontrol ve yönetici işlevlerle ilişkili bozukluğun asıl sorunu oluşturduğu ve hiperaktivitenin bunlara sekonder olduğu düşünülmüştür. DSM-III sınıflandırmasında 'Dikkat Eksikliği Bozukluğu' olarak adlandırılmış ve 'Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği' ve 'Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği' şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. DSM-III'ün gözden geçirilmiş halinde (DSM-III-R) bozukluğun ismi "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak şimdiki kullanıldığı şekline değiştirilmiş ve tanı ölçütleri yeniden düzenlenmiştir. DSM-III-R'de belirtilerin 5'i dikkatsizlik, 5'i dürtüsellik ve 4'ü hiperaktivite olmak üzere 14 belirtiden söz edilmiş ve DEHB tanısının konulabilmesi için bu 14 belirtiden 8'inin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlamış olması ve en az 6 ay sürmesi gerekli tanı ölçütleri olarak sunulmuştur. DSM-IV ve DSM-IV-TR'de ise bu bozukluk 'Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı

Davranış Bozuklukları' başlığı altına alınmıştır. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları içinde Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğuna (KGB) da yer verilmiş, bu durumlar yüksek birlikteliklerine karşın farklı klinik durumlar olarak bildirilmiştir. Tanı ölçütlerinde dikkat eksikliği ile hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri birbirinden ayrılmış; DEHB, hiperaktivite ve dürtüsellğin baskın olduğu tip, dikkat eksikliğin baskın olduğu tip ve her iki gruptan belirti taşıyan bileşik tip olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır. DSM-IV ile tanımlamadaki değişiklik, kızlara daha fazla tanı konmasına, okul öncesi ve erişkin olguların daha fazla tanınmasına ve yaygınlığın artmasına yol açmıştır (33). Mayıs 2013 tarihinde yayımlanan DSM-5 ise bir önceki DSM-IV-TR ölçütlerine göre bazı değişiklikler içermektedir. DEHB; DSM-IV-TR'de 'Dikkat eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları' ana başlığı altındayken DSM-5'te ise 'Nörogelişimsel Bozukluklar' ana başlığı altında yer almaktadır. Belirti sayısı DSM-IV-TR'deki gibi 18 belirti şeklinde korunmuştur. Ancak, çocuk ve ergenlerde tanı koymak için kesim puanı her bölümde en az 6 belirti iken, DSM-5'te yetişkinler için en az 5 belirti tanı için yeterli bulunmuştur. DSM-IV'te belirtilerin 7 yaş öncesinde var olması şartı, DSM-5'te 12 yaş öncesi şeklinde değiştirilmiştir. Ayrıca, DSM-5'te otizm spektrum bozukluğunda ek tanı olarak DEHB konulabilmesine izin verilmiştir (34).

2.1.2 Epidemiyoloji

Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan DEHB'nin epidemiyolojisi konusunda tüm dünyada oldukça fazla araştırma yapılmıştır. DEHB yaygınlığı ile ilgili 1997-2007 arasında yapılmış, DSM (III, III-R, IV) ya da ICD (9, 10)'ye göre tanı konmuş, genel toplumu temsil eden 18 yaş ve altı deneklerden oluşan 71 çalışma sistematik olarak gözden geçirildiğinde DEHB yaygınlığının %0.2 ile %27 arasında değiştiği görülmektedir (35). Son yıllarda yapılan oldukça kapsamlı iki meta analiz çalışmasında DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5.29 ve %5.9-7.1 olduğu gösterilmiştir (36, 37). Bu iki meta analiz çalışması sonucunda yazarlar, daha önce çok sayıda yapılmış olan çalışmalarda elde edilen birbirinden oldukça farklı DEHB prevalanslarının coğrafi ve ırksal farklılıklardan değil, temelde metodolojik özelliklerden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Ülkemizde DEHB epidemiyolojisi alanındaki araştırmaların da son 20 yıl içerisinde artış gösterdiği görülmektedir. İstanbul'da 7-9 yaş grubunda 620 ilkokul çocuğunu kapsayan iki aşamalı (tarama ve klinik görüşme), iki tanı yaklaşımı (kategorik ve boyutsal) temel alınarak

ve iki bilgi kaynağından (ebeveyn ve öğretmen) yararlanılarak yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı ebeveynin boyutsal yaklaşımı ile %6.2, ebeveyn ile klinik görüşme ile %5, öğretmenlerin DSM-III-R kriterlerini değerlendirmeleri ile %10.6 olarak bulunmuş ve duruma bağlı DEHB prevalansı ise %2.9 olarak saptanmıştır (38, 39). DEHB yaygınlığı Sivas ilinde 6-15 yaş arasında 1425 olgu ile yapılan bir çalışmada %8.1 olarak (40), Trabzon ilinde 6-12 yaş grubunda 1226 ilkököl öğrencisi ile yapılan diğerk bir çalışmada ise %8.6 olarak bildirilmiştir (41). Ülkemizde DEHB sıklığı konusunda Ercan ve ark. tarafından yapılmış en kapsamlı çalışmalardan birinde ilkököl öğrencilerinde 2. sınıftan başlayarak iyi belirlenmiş ve yeteri sayıdaki bir okul örneklemiyle, iki kademeli değerlendirme (tarama yapılması sonrası olguların seçilmesi) yöntemiyle, DSM-IV tanı ölçütleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılarak, çocuk, ebeveyn ve öğretmenden bilgi alınarak, kısa WISC-R ile mental değerlendirme yapılarak ve bozulma kriteri göz önüne alınarak yapılan bu çalışmada DEHB prevalansı ilk yıl için %13.38, ikinci yıl için %12.53, üçüncü yıl için %12.22, dördüncü yıl için %12.55 olarak saptanmıştır (42).

Hem klinik hem de epidemiyolojik örneklemede DEHB'nin erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Yapılan oldukça geniş örneklemliler bir araştırmada DEHB'nin erkeklerde kızlardan 2,5 kat daha fazla görüldüğü bildirilirken (43); 1978-2005 yılları arasındaki araştırmaların derlendiğı bir meta analiz çalışmasında ise DEHB prevalansının erkeklerde kızlara göre 2.4 kat fazla olduğı gösterilmiştir (36). Epidemiyolojik örneklemede erkek-kız oranı 3/1 iken; klinik örneklemede 9/1 olarak bildirilmiştir (44). Bu farklılığın kızlarda dikkatsizliğin ve kognitif sorunların daha sık olmasından, davranışsal sorunlara erkeklerden daha az rastlanması nedeniyle tedavi başvuru sıklığının kızlarda daha düşük olmasından kaynaklanabileceğı düşünülmüştür (45).

Yapılan araştırmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğerk alt tiplere oranla daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB bileşik tip ve hiperaktivite-dürtüsellik baskın tipin izlediğı saptanmıştır. Erkeklerde her 3 alt tipin kızlara oranla daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Kızlarda DEHB dikkat eksikliği baskın tip diğerk alt tiplere oranla daha sık görülmektedir (46).

2.1.3 Klinik Özellikler ve Sınıflandırma

DEHB, üç ana belirtisi dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan, en az iki ortamda bu belirtilerin görüldüğü ve 12 yaşından önce başlayan çocuk ve ergen psikiyatrisinin sık rastlanılan bozukluklarından birisidir. Bozukluğun kronik seyri, tedavi ile

büyük oranda düzelebilir olması, pek çok psikiyatrik hastalıkla karışabilmesi ve tedavi edilmediği takdirde çok sayıda olumsuz sonuç doğuran doğası nedeniyle çocuk ve ergen ruh sağlığı hekimlerince tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Okul döneminde dikkatsizlik, ödevlere karşı isteksizlik, ders dinleyememe, uygunsuz ortamlarda aşırı hareketlilik, çok konuşma, kaza ve yaralanmalara yatkınlık, yaşlılarıyla sosyal ilişkilerde güçlük gibi belirtilerle karşımıza çıkarken ergenlik döneminde aşırı hareketlilik yerini huzursuzluğa bırakır. Bunun yanı sıra ergenlik döneminde dikkatsizlik, zamanı organize edememe, riskli cinsel davranışlar, alkol-madde kötüye kullanımı gibi tehlikeli aktiviteler, zayıf sosyal ilişkiler, depresif yakınmalar ve antisosyal davranışlar sergilenebilir. Erişkinde dikkatin çabuk dağılması, işe başlamada ve bitirmede zorluk çekme, iş ve evlilik ilişkilerinde zorluklar, depresif ve anksiyöz yakınmalar ve öfke kontrol gücü olabilir (47).

DEHB, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi klinik bir tanıdır. Tanıya özgü herhangi bir tıbbi tetkik bulunmamaktadır. Tanı araçları, aile ve çocuk ile yapılan görüşmeler, öğretmen gözlemleri, klinik gözlem, fizik ve nörolojik muayene, davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testlerdir (3).

2.1.4 Etyoloji

Biyopsikososyokültürel bir bozukluk olan DEHB’de etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili araştırmalarda bazı olası sebepler ileri sürülmektedir.

Genetik Geçiş ve Aile Çalışmaları: DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar DEHB’nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Yapılan ilk çalışmalarda; DEHB’li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (48, 49). Tek yumurta ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %29- 42’dir. DEHB’li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (49). DEHB’li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur (50). Kardeşlerde DEHB’nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının karşılaştırıldığı 20 ikiz çalışmasında; DEHB’nin kalıtılabilirliği %76 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu DEHB’nin en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (6).

DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çok az sayıda çalışma olmasına rağmen, yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak bulunan tek bölge 17p11 bölgesidir (6). Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerde elde edilen verilere dayanılarak daha önce çalışılmış 8 gen tanımlanmıştır. Bunlardan 7 tanesi (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Üzerinde en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir (51). DEHB'nin tek gen hastalığından ziyade poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir.

Psikososyal etkenler: Psikososyal etkilerin, DEHB gelişiminde hazırlayıcı ve ortaya çıkışı hızlandırıcı rol oynadıkları düşünülmektedir. Annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki duygusal zorluklarının, tıbbi durumunun, alkol ve sigara kullanımının ve doğum komplikasyonlarının çocuktaki DEHB için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığı ve çocuğun anne sütü alım süresinin az olması DEHB gelişim riskini arttırmaktadır. Prematüre doğum ve doğum öncesi toksik etmenler ve sinir sisteminde oluşan fiziksel hasarlar DEHB oluşumuna katkıda bulunabilir (3).

Bunlara ek olarak; bilimsel verilerle doğruluğu tam olarak desteklenmese de toksinler (kurşun zehirlenmesi vb.) ile vitamin ve mineral eksiklerinin de DEHB etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (52).

Nörokimyasal Çalışmalar: DEHB nörobiyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları; dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastalığın oluşumunda rolü olduğuna işaret etmektedir. DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterler arasında dopamin (DA) birinci sırada yer almaktadır. Kortiko-striato-talamik bölgeler olarak adlandırılan ve DEHB ile ilişkilendirilen bu bölgeler DA konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. Prefrontal korteks (PFK) fonksiyonlarında görev alan dopamin, bu işlevinin D1, D4 ve D5 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (51). PFK işlevleri için DA düzeylerinin yeterli bir seviyede olması gerekliken, strese maruz kalınım esnasında oluşan yüksek düzeyde DA salınımı, cAMP/protein kinaz A hücre içi sinyal mekanizmaları yoluyla çalışma belleğini bozar. DA seviyesindeki bozulmalar hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışlarını ortaya çıkarmaktadır. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özellikleri dopamin salınımı artırma ve indirekt olarak artmış locus coeruleus noradrenerjik

inhibisyonu yaparak etkilerini göstermeleridir. Norepinefrinin görevi, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik α_2 reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılan α_2 agonistleri, olası tedavi edici etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (50). Norepinefrin ve DA düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir. Locus coeruleus ve Ventral Tegmental Bölge (VTB) arasında karşılıklı bağlantılar mevcuttur, kortekste ise norepinefrin α_2 reseptörleri DA terminallerinde yerleşmiştir. Buna bağlı olarak DA girdisi alan nöronlar da norepinefrin nöronlarını etkiler (53). Serotonin hipotezi DEHB’de orta derecede etkili olan ve serotonin metabolizmasını etkileyen ilaçlar (örneğin trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz enzim inhibitörleri) temel alınarak ortaya atılmıştır. Bununla beraber seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) DEHB’de etkili bulunmamıştır. Bundan dolayı serotoninin DEHB’deki rolü olasılıkla diğer nörotransmitterler ile etkileşim şeklindedir. Gama amino-bütirik asit (GABA) ve histamin gibi diğer nörotransmitterlerin de bozukluğun etyolojisinde rolü olduğu öne sürülmüş olmakla beraber yeterince çalışılmamış ve DEHB’deki rolleri hipotetik düzeyde kalmıştır (53).

Nörogörüntüleme Çalışmaları: Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermektedir, fakat tanı koydurma özellikleri yoktur. Görüntüleme çalışmalarında DEHB tanılı bireylerde PFK, kaudat nukleus, globus pallidus, korpus kallosum ve serebellum hacminin düşük olduğu bulunmuştur. Yaşla değişen beyin hacimlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Stimulan tedavisi alan ve almayan gruplar kıyaslandığında tedavi almayan grupta hacim küçüklüğünün daha belirgin olduğu dolayısıyla stimulan tedavisi ile beyin gelişiminin olumlu etkileniyor olabileceği ileri sürülmüştür (54). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında PFK bölgeleri ve striatumda kan akımı ve metabolik hızda azalmanın olduğu gözlenmiştir (55, 56). Bir fonksiyonel MRI çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır. Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB’li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür (57). Zametkin ve ark. ilk büyük çaplı pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında ergen ve erişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığı göstermiştir (59). Bununla birlikte, metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalar frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (56, 57).

Nörofizyolojik Çalışmalar: DEHB’li çocukların elektroensefalografilerinde %5-7 oranında görülen epileptiform deşarjların nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (58).

Nöropsikolojik Çalışmalar: DEHB tanılı bireylerde yürütücü işlevler olarak bilinen inhibisyon kontrolü, dikkat düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (59). Özellikle yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada da bozukluk olduğu ifade edilmektedir (60).

Nöroplastisite kuramı ve nörotrofik faktörler: Nöroplastisite; beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturdukları sinapsların çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. DEHB gelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle nöronal sağkalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu karmaşık hastalığın etyolojisi için güçlü adaylar olduğu söylenebilir (61).

Nöroendokrin Çalışmalar: Nöroendokrin sistem aktivasyonun yaş ve cinsiyetle ilişkili olması, DEHB’nin yaşla giderek azalması ve erkeklerde daha sık görülmesi nedeniyle nöroendokrin sistemin nöral devre ve davranışsal sistem üzerinden DEHB’nin patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (62).

DEHB ve Kortizol

DEHB tanılı çocuklarda Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksının disfonksiyonu DEHB patofizyolojisindeki karmaşıklığı gidermek için önerilmiştir (14, 17). HPA aksı dikkat, emosyon, bellek ve öğrenme gibi davranışları ve santral sinir sistemi nörotransmitterlerini düzenlemede önemli rol oynar (13). HPA aksının fonksiyonu tipik olarak kortizol düzeyleri ile belirlenir. Düşük kortizol düzeyleri genel olarak düşük uyarılmışlığı veya stresörlerin tespiti için artmış eşiği yansıtır (14, 15). Çok sayıda klinik çalışma stres yanıtı veya uyanıklık yanıtı olarak kortizol düzeylerini araştırmıştır (15, 18, 63). Örneğin, Popma ve ark. yıkıcı davranış bozuklukları tanılı hastalarda normal kontroller ile karşılaştırıldığında standart topluluğa konuşma görevinden sonra kortizol yanıtında anlamlı olarak azalma gösterdiler (18). Yang ve ark. DEHB tanılı hastalarda agresyon eğilimi ile strese kortizol reaktivitesindeki artışın büyüklüğü arasında ters ilişki gösterdiler (63). Freitag ve ark. DEHB’ye ektanı KGB olan hastaların, ektanı olmayan DEHB tanılı çocuklarla ve kontrol

çocuklarla karşılaştırıldığında daha zayıf kortizol uyanma yanıtı gösterdiğini buldular (15). Stadler ve ark. yüksek duygusuzluk-eşduyum yoksunluğu özellikleri puanlayan DEHB tanılı hastaların deneysel olarak tetiklenen strese körelmiş HPA aks reaktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (64). Ayrıca, DEHB tanılı hastalarda başlangıçta strese kortizol reaktivitesi tedavi etkilerini öngördüğü ve bir yıllık sonuçla ilişkili olduğunu ileri sürdüler (65).

Öte yandan, bazı araştırmalar DEHB tanılı hastalarda sabah bazal kortizol düzeylerini ve DEHB ile ilişkili sosyal/davranışsal belirtiler ile kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladılar. Bunların arasında, Schulz ve ark. DEHB tanılı agresif ve agresif olmayan erkekler arasında bazal kortizol düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığını gösterdiler (19). Ek olarak, sabah bazal kortizol düzeyleri DEHB hiperaktivite/ dürtüsellik belirtilerinin şiddeti ile (10) ve nöropsikolojik testteki performans ile (9) anlamlı olarak ilişkili değildi. Ancak, ergenlerin toplum örnekleme arasında kortizol düzeylerindeki cinsiyet farklılığını gösteren sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada kortizol ve davranış bozuklukları belirtileri arasında kızlarda pozitif, erkeklerde negatif ilişki gösterilmiştir (66). DEHB alt tipleri için, Ma ve ark. DEHB grubunda kortizol düzeyleri, kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunduğunu bildirdiler (17). DEHB alttipleri arasında kortizol düzeylerinde anlamlı farklılıklar vardır: DEHB hiperaktivite dürtüsellik baskın tipin kortizol düzeyleri, DEHB dikkat eksikliği baskın tip ve DEHB bileşik tipine göre anlamlı olarak daha düşüktü (17). Ayrıca, son zamanlarda yapılan bir metanalizde çocukların yaşının bazal kortizol ve dışa yönelik davranış arasındaki ilişkiyi anlamlı olarak modere ettiği gösterilmiştir. Okul öncesinde dışa yönelik davranışlar daha yüksek bazal kortizol ile ilişkilidir ve okul çağı çocuklarında ise daha düşük bazal kortizol düzeyleri ile ilişkilidir (67).

Kortizol üzerine metilfenidatın etkisi ile ilgili, Lee ve ark. 12 haftalık metilfenidat tedavisi altında DEHB tanılı hastalarda kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını gösterdiler (68). Aksine, Chen ve ark. metilfenidat veya atomoksetin ile tedavi sonrasında bazal plazma kortizol düzeylerinde anlamlı artış bildirdiler (69). Ek olarak, Wang ve ark. DEHB tanılı hastalarda 1 aylık metilfenidat tedavisini takiben tükürük kortizolünün sabah düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gösterdiler (70). Nöroendokrin sistem üzerine metilfenidatın etkileri noradrenerjik ve dopaminerjik mekanizmaların bir kombinasyonu sonucu oluştuğu iddia edilmiştir. Dopamin ve norepinefrinin yüksek konsantrasyonları, kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımını artırır. Bu metilfenidatın tetiklediği kortizol yükselmesinin olası bir açıklaması

olabilir; ancak, metilfenidatın kortizol salınımı üzerine etkisi geçici olabilir. Bunu açığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (62).

DEHB ve Dehidroksiepiandesteron

DHEA, insanlarda dolaşımdaki temel nörosteroidlerden biridir. ACTH düzenleyici steroid de olan DHEA, androstenedion ve testosteron sentezi için bir substrattır (71). DHEA'nın sirkadiyen ritm, seksüel yanıt, immünolojik ve stres yanıtı, bellek ve uyku gibi çeşitli vital nöropsikolojik rollerde fonksiyon gördüğü ve çeşitli psikolojik süreçlerden etkilendiği gösterilmiştir (8).

Strous ve arkadaşları yaşları 7 ve 12 arasında olan DEHB tanılı çocuklarda hiperaktivite/dürtüsellik belirti şiddetinin kandaki DHEA ve DHEA-S düzeyleri ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir (10). Üç ay boyunca metilfenidat ile tedavi edilen DEHB tanılı hastalarda yapılan bir diğer çalışmada plazma DHEA ve DHEA-S düzeylerinin tedavi öncesi düzeye göre sırasıyla % 23 ve % 53.6 oranında arttığı bildirilmiştir (72). Lee ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada, 12 hafta metilfenidat ve bupropion tedavisi alan DEHB tanılı hastalarda plazma DHEA-S düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (68). Bu çalışmalar puberte öncesi DEHB tanılı hastalarda DHEA düzeylerinde anlamlı artış göstermiştir ancak bu çalışmalarda yaş ve cinsiyet ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrolleri için herhangi bir kontrol grubu ile ilgili veri yoktur. Wang ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada DEHB tanılı olgularda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde tükürük DHEA seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarlar düşük DHEA düzeylerinin DEHB için bir biyolojik marker olabileceği sonucuna varmışlardır (9).

DEHB'nin doğal seyri ile beyin gelişimi ve yaş ile ilgili DHEA/DHEA-S düzeylerindeki değişiklik oldukça benzerdir. Plazma DHEA düzeyleri yaş ile birlikte değişiklik gösterir, yaşamın ilk yıllarında en düşük düzeylerde. Daha sonra 8 yaş civarından puberteye kadar hızla bir yükselme gösterir ve erken erişkinlikte en yüksek düzeylerine ulaşır (73).

DHEA'nın anti-amnestik etkilerinin yanı sıra, anksiyolitik ve agresyonu önleyici özelliği vardır (74). Hem DHEA hem de DHEA-S rodent beyinde neokortikal nöronların gelişimini ve motilitesini düzenlendiği gösterilmiştir (75). DHEA'nın DEHB tanılı hastalarda GABA-A reseptörüne antagonistik etkisi olduğu, NMDA aktivitesini kolaylaştırdığı bulunmuştur (10, 76). DHEA'nın glutamat toksitesinden hipokampal nöronal hücreleri koruduğu ve antioksidan etkiyle nörogelişimsel ve nöroprotektif rol oynadığı iddia edilmektedir (77).

Metilfenidat kullanımının nöroendokrin etkileri dopaminerjik ve adrenerjik agonist aktivite ile ilişkili olabilir (78, 79). Hibel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uzatılmış salınlı metilfenidat tablet alanlarda, ilaç tedavisi almayanlara göre daha yüksek düzeyde DHEA tespit edilmiştir (78). Çeşitli çalışmalarda DEHB tanılı hastalarda 3 aylık metilfenidat tedavisi sonrası DHEA veya DHEA-S düzeylerinde artış gösterilmiştir (68, 70, 72). Bu durumun olası nörokimyasal açıklamalarından biri GABA-A antagonisti benzeri pregnenolon sülfatın düzeylerinde azalma ya da GABA-A agonisti benzeri progesteron metabolitlerin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabilir (80). DHEA veya DHEA-S'ın metilfenidatın tedavi edici etkilerinde bir aracı olarak rol oynayıp oynamadığının netleştirilmesi gerekir. Ayrıca, DEHB tanılı hastalarda DHEA veya DHEA-S'ın faydalı olup olmadığının araştırılması ilginç olacaktır.

DEHB ve Oksitosin

Oksitosin, emzirme ve doğumdaki rolünün yanı sıra anne-çocuk bağlanmasında da önemli rolü olan bir hormondur (81). Oksitosin başlıca hipotalamusun paraventriküler nükleus ve supraoptik nükleus magnoselüler nöronlarda sentezlenerek posterior hipofize taşınır ve buradan salgılanır. Bilinen tek reseptöre sahip olan oksitosin amigdala dahil olmak üzere limbik sistemdeki reseptörlerine bağlanmakta (82, 83) ve sosyal etkileşimlere bağlı gelişen strese nöroendokrin yanıtı HPA eksenini üzerinden düzenleyerek anksiyeteyi azaltmaktadır (84, 85).

Oksitosin sosyal gelişimde de önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında oksitosin azaldığında sosyal tanınma yetisinin devre dışı kaldığı (86), oksitosin verilenlerde ise kooperatif davranışlarda artış, anksiyetede azalma olduğu bildirilmiştir (86, 87). Oksitosinin başka bireylerin duygularını tahmin etme ve anlama yeteneğini geliştirdiği ve empatiyi artırdığı belirtilmiştir (87, 88). Yetişkinlerle yapılan çalışmalarda, burun içine oksitosin verilen erişkinlerin negatif ve pozitif duygu ifadelerini daha iyi tanımladıkları, sonrasında kızgın veya nötr yüzlerden ziyade mutlu yüzleri hatırladıkları bildirilmiştir (89, 90). İntraserebral oksitosin stresle indüklenen HPA aks yanıtını inhibe etmekte (91) ve amigdaladaki etkisiyle korkuya otonomik yanıtı düzenlemektedir (92). Netherton ve ark. oksitosinin doğal bir anksiyolitik gibi kendini yatıştırma mekanizmaları üzerinde etkili olduğunu, oksitosin mekanizmaları bozulduğunda sosyal, bilişsel ve duygusal açıdan güçlük yaşanabileceğini belirtmişlerdir (87). Erken yaşam travmalarında HPA dengesizliğinin oksitosin düzeylerini bozarak bireylerin kişisel uzlaşma yeteneklerini, duygusal

düzenlemesini ve güvenli bağlanma oluşturma yeteneklerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (93).

Oksitosin insan davranışı üzerindeki fizyolojik etkilerinden dolayı çeşitli psikiyatrik hastalıklarda da araştırılmıştır, ancak tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Erişkinlerde depresif belirtiler ve sosyal anksiyete semptomları ile oksitosin seviyeleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (94).

Son dönemlerde oksitosinin otizmdeki rolü üzerine birçok yayın yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada otistik çocukların plazma oksitosin seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu ve düşük oksitosin seviyeleri olan çocukların sosyal ve gelişimsel değerlendirmelerde daha az puan aldığı gösterilmiştir (95, 96). Otistik hastalardaki bilişsel sorunların periferik oksitosin eksikliğiyle (97) ve bunun düzeltilmesiyle bağlantılı olduğu iddia edilmiştir (98). Otizm spektrum bozukluğu tanılı yetişkinlere oksitosin verilmesiyle tekrar eden hareketlerin azaldığı, ancak uyku hali, anksiyete, depresyon ve baş ağrısı gibi plasebo tedavisine benzer yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir. 12-19 yaş arası otizm tanılı erkek hastalara intranazal oksitosin verilmiş ve başka bireylerin duygularını tanıyabilme yetilerinin geliştiği görülmüştür (87). Otistik hastalarda yüz ifadelerini değerlendirirken amigdala aktivasyonunun olmamasının, düşük oksitosin düzeyiyle ilişkili olabileceği ve oksitosin tedavisiyle sosyal fonksiyonların düzelebileceği düşünülmüştür (99).

Genetik araştırmalarda ise oksitosin reseptör gen polimorfizmlerinin otizm spektrum bozukluk riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (87). Park ve ark. spesifik oksitosin reseptör polimorfizmlerini, DSM-IV kriterine dayanarak tanı alan DEHB'li çocuklardaki sosyal bilişin az olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (100). Oksitosinin, otizm spektrum bozukluğu görülen popülasyonda da eşlik eden DEHB ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) semptomlarıyla ilişki gösterdiği bildirilmiştir.

İnsanlarda saldırganlık üzerine çalışma yapılması hayvan modellerine kıyasla daha zor olduğu için, dürtüsellik ve saldırganlıkla oksitosin arasındaki ilişki hakkında az miktarda bilgi bulunmaktadır. Bir çalışmada davranım bozukluğu olan erkeklerde kontrollerden farklı olarak oksitosin reaktif otoantikor seviyeleri daha yüksek bulunurken (101) başka bir çalışmada ise intranazal oksitosin verilen bir grupta, grup dışındaki bireylere karşı savunmacı saldırganlıkta artış olabileceği bildirilmiştir (87). Bu sonuç sosyal bağlılıkta oksitosinin rolünün doğal bir türevi olabileceği gibi anksiyete düzeyindeki değişikliklerle de bağlantılı olabilir.

Günümüzde DEHB ve oksitosin arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma yer almaktadır. Taurines ve ark. OSB, DEHB ve kontrol grubunun plazma oksitosin düzeylerini karşılaştırmış ve DEHB grubunda oksitosin düzeyleri, hem OSB hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (24). Yapılmış olan bir diğer çalışmada Sasaki ve ark. DEHB tanılı olgular ile kontrol grubunun serum oksitosin düzeylerini karşılaştırmış, DEHB grubunda serum oksitosin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (102). Bu çalışmalarda oksitosinin DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği iddia edilmiştir.

2.1.5 Ek Tanılar

DEHB, çocuk ve ergenlerde diğer psikiyatrik bozukluklarla sık birliktelik gösterir. DEHB olan çocuk ve ergenlerin önemli bir kısmında en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği görülmektedir. Ek psikiyatrik bozuklukların -en azından kliniğe başvurmış olgularda- DEHB için istisnai bir durum değil, neredeyse kural olduğu söylenebilir (5). DEHB’li çocuklara en sık eşlik eden bozukluk grubunu, “Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu” ve “Davranım Bozukluğu”nu içeren diğer yıkıcı davranım bozuklukları oluşturur. Anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, öğrenme bozuklukları, tik bozuklukları ve enürezis nokturna diğer birliktelik gösteren bozukluklar arasında yer almaktadır (5). Brezilya’da yapılan bir araştırmada DEHB tanısı alan 421 çocuk ve ergenin %70,1’inde psikiyatrik ek tanı tespit edilmiştir (103). Byun ve arkadaşlarının Kore’de DEHB tanısı almış 105 çocuk ve ergenle yaptıkları çalışmada grubun %76,2’sinde en az bir psikiyatrik tanının DEHB’ye eşlik ettiği bildirilmiştir (104). İran’da psikiyatri kliniğine başvuran DEHB tanılı 171 çocuk ve ergen ile yapılan başka bir çalışmada ise psikiyatrik bozukluk sıklığı %73 olarak bulunmuştur (105). Ülkemizde yapılan bir araştırmada da çocuk ve ergen psikiyatri ayaktan tedavi kliniğine başvuran olgularla yapılan bir çalışmada DEHB tanılı olguların %73,7’sinde en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği saptanmıştır (5). DEHB’ye en sık eşlik eden ek tanımlar Tablo 1’de verilmiştir (106).

Eşlik eden psikiyatrik durumların belirtilerin görünümünü ve şiddetini, bozukluğun uzun dönemde seyrini, tedaviye yanıtı ve yaşam kalitesi algısını etkilediği bilinmektedir (107, 108). Ek tanımlı olan DEHB’li çocuklarda psikopatoloji düzeyi daha yüksek bulunmuştur ve bazı çalışmalarda DEHB kalıcılığı ile ek tanımların ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (5).

Tablo 1. DEHB’ye Eşlik Eden Ek Tanılar

Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu	%40-80
Davranım Bozukluğu	%20-56
Anksiyete Bozuklukları	%10-40
Depresyon	%0-45
Bipolar Bozukluk	%0-27
Öğrenme Güçlükleri	%10-90
Tik Bozuklukları	%10-15
Obsesif Kompulsif Bozukluk	%3-4
Uyku Bozuklukları	%30-56

Spencer TJ (2006)

2.1.6 DEHB ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları

Ayaktan tedavi kliniklerinde DEHB'ye diğer bozuklukların eşlik etmesi istisnadan ziyade bir kuraldır (5). DEHB tanılı çocuklarda en yaygın psikiyatrik ek tanı KGB olup, olguların yaklaşık %60'ında bulunmaktadır (109). Diğer yıkıcı davranım bozukluklarından olan davranım bozukluğu ise DEHB tanılı olguların yaklaşık %20'sinde ek tanı olarak yer almaktadır (110). Bu ek tanıları DEHB'nin seyirini, prognozunu ve bozulmanın tipini değiştirerek DEHB tedavisini karmaşık hale getirebilir.

DSM-IV-TR'de 'Dikkat eksikliği ve Yıkıcı Davranış bozuklukları' başlığı altında DEHB ile birlikte KGB ve DB yer alırken (33), DSM-5 ile birlikte KGB ve DB 'Yıkıcı Bozukluklar, Dürtü Denetimi ve Davranım Bozuklukları' başlığı altında, DEHB ise nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında yer almaya başlamıştır (34). DEHB ve KGB birlikteliği oldukça sık olmasının yanı sıra ileride daha önemli davranış sorunlarına zemin oluşturabilmesi bakımından da son derece önemlidir. 'DEHB bileşik tip eşikteki DEHB+KGB'dur; DEHB+KGB eşikteki DEHB+DB'dur' görüşü son yıllarda Russel Barkley tarafından belirtilmekte ve DEHB olan olguların tedavisiz kalmaları durumunda daha ağır sorunlarla karşılaşabileceklerine dikkat çekmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar DEHB'ye eşlik

eden KGB olan durumlarda semptomların sadece DEHB olan olgulara göre daha şiddetli olduğu, klinik gidişin daha olumsuz olduğunu ortaya koymaktadır. DEHB ve KGB bir arada görüldüğü durumlarda DEHB için yüksek bir ailesel yüklülük olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca DEHB olan olgularda çevresel etkenlerin de KGB oluşumuna yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir. Yani DEHB olan olgularda KGB gelişimi genetik yatkınlıkla artmakta ve olumsuz çevresel etkenler bu genetik yatkınlığın ortaya çıkışını daha da kolaylaştırmaktadır (111).

DEHB olan olgularda DB görülme sıklığı ise yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir. DEHB ve DB'nin birlikte görüldüğü durumlarda klinik tablo sadece DEHB olan ve DEHB+KGB olan durumlardan çok daha ağır seyretmektedir. Sadece DB'nin ileriki yıllarda alkol madde kullanım bozuklukları ve antisosyal kişilik bozukluğu için önemli bir risk etkeni olduğu gösterilmiştir (109).

2.1.7 DEHB ve Agresyon

Agresyon (saldırganlık), bedensel ve ruhsal açıdan başkalarına zarar verme amacıyla, kızgınlık, öfke ve nefret dolu yıkıcı davranış olarak tanımlanır. Freud'a göre, insanın kendisine dönük yıkıcı eğilimlerini dış dünyadaki objelere yöneltmesidir (112). Ayrıca bir kişinin diğerine ya da kendine, fiziksel ya da psikolojik zarar verme, incitme ve yaralama amacı güden davranış olarak tanımlanmaktadır (113).

Reaktif ve proaktif olmak üzere 2 tip fiziksel agresif davranış tanımlanmıştır. Reaktif agresyon, algılanan tehdite karşı yoğun negatif duygular içeren dürtüsel düşmanca davranmadır. Proaktif agresyon, para elde etme veya sosyal statüsünü artırma gibi istenilen sonuca ulaşmak için gösterilen motivasyonla karakterizedir (114).

DEHB'li çocuklar karşılarındaki kişilerin davranışlarını aşırı yorumlamaya meyillidirler ve uygunsuz derecede saldırgan çıkışlar yapabilirler. Ancak bu belirtilerin DEHB'e eşlik eden KGB, DB veya davranış problemlerinin bir parçası mı veya eşlik eden bir semptom mu olduğu net değildir (115). Ergenlerde agresyonun sosyal beceri yoksunluğu ile ilişkili olduğu, agresif davranışlar gösteren ergenlerin yanlış sosyalleşme ve kendini kontrol etme problemleri olduğu bildirilmektedir (116). Ayrıca DEHB'li çocuklardaki saldırganlığın, ergenlikte antisosyal davranış ve yetişkinlikte suç davranışı için risk teşkil ettiği bildirilmesine rağmen (117), bu çocuklarda antisosyal davranışa özgü biyolojik gösterge saptanmamıştır (118). Agresyon ve öfke patlamaları gösterebilen DEHB'li çocuklar

kendilerini başkalarının yerine koymakta zorlanmaları nedeniyle sosyal durumlarda empatik yanıt vermede güçlükler göstermektedirler (119, 120). Agresif olan DEHB’li çocuklar karşılarındaki kişilerin davranışlarını aşırı yorumlamaya meyillidirler ve uygunsuz derecede saldırgan çıkışlar yapabilirler (121). Bu çocukların aynı zamanda sosyal ipuçlarını yorumlamada da güçlükleri mevcuttur. Özellikle DEHB’nin hiperaktivite/dürtüsellik alt tipinin duygusal yüz ifadelerini tanımada kontrol grubuna göre daha fazla hata yaptıkları tespit edilmiştir.

Bileşik tip tanımlı DEHB’li çocuklarda dikkatsizliğin baskın olduğu tipe göre agresyonun daha sık eşlik ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte dikkat eksikliği baskın tip DEHB’li çocuklar bileşik tip ve hiperaktif/impulsif tipe göre daha az agresif davranış gösterirler ve KGB ve DB daha az sıklıkta eşlik etmektedir (122).

2.2 DAVRANIM BOZUKLUĞU

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

DB başkalarının temel haklarının ve yaşa uygun toplumsal norm ve kuralların sürekli ve tekrarlayıcı biçimde ihlal edildiği saldırgan davranışlarla karakterize çocukluk ve ergenlik çağıının sık görülen bir psikiyatrik bozukluğudur. Fiziksel şiddet veya insanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık, eşyalara zarar verme, dolandırıcılık ya da hırsızlık ve kuralları ciddi biçimde bozma hastalığın semptom kategorileridir. Agresyon, yalan söyleme, çalma, evden ve okuldan kaçma ve yangın çıkarma en yaygın DB belirtileridir (33, 34). Davranışlardaki bu bozukluklar klinik olarak önemli derecede toplumsal, okuldaki ve mesleki işlevsellikte aksaklıklara neden olur. Düşük engellenme eşiği, irritabilite ve öfke atakları sergilerler. Tanı için gereken en az 12 ay boyunca sayısı, şiddeti ve ısrarcılığıyla durumu tanımlayan bir dizi davranış bulunması gereklidir. Bu davranışlar bazı gençler için suç iddiasıyla sonuçlansa da, davranım bozukluğu ‘kanuna aykırı davranış’ terimiyle karıştırılmamalıdır (34).

Bozukluk ilk kez DSM-II’ de ‘Çocukluk Çağı Sosyalize Olmayan Agresif Reaksiyonu’ olarak tanımlanmıştır. DSM-III sınıflama sisteminde “Davranım Bozukluğu” tanımlaması yapılarak bozukluğun 4 tipi (sosyalize olmayan agresif, sosyalize olmayan nonagresif, sosyalize agresif ve sosyalize nonagresif) tanımlanmıştır. DSM-III-R’de ‘Yıkıcı Davranış Bozuklukları’ genel başlığı altında tanımlanarak 3 alt tipi (bireysel agresif, grup ve ayrışmamış) tanımlanmıştır. DSM-IV’ de DB “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış

Bozuklukları” genel başlığı altında verilmiştir. Tanı için en azından bir tanı ölçütünün son 6 aydır bulunması koşuluyla tanı ölçütlerinden üçünün (ya da daha fazlasının) son 12 aydır bulunuyor olması ve başkalarının temel haklarına saldırıldığı ya da yaşa uygun başlıca toplumsal değerlerin ya da kuralların hiçe sayıldığı, yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak görülen bir davranış örüntüsü gerekliliği vurgulanmıştır. Tanı için belirtilerin bireyin günlük işlevselliğini bozması gerektiği belirtilmiştir. DB belirtileri 10 yaşından önce başlarsa “Çocuklukta Başlayan Tip”, 10 yaşından sonra başlarsa “Ergenlikte Başlayan Tip” olarak tanımlanır. Ayrıca DB başkalarına verdiği zarara göre hafif, orta ve ağır olmak üzere de üçe ayrılmıştır (33). DB, DSM-5’te ise ‘Yıkıcı Bozukluklar, Dürtü Denetimi ve Davranım Bozuklukları’ ana başlığı altında yer almaktadır (34).

2.2.2 Epidemiyoloji

DB çocukluk ve ergenlik döneminde hem epidemiyolojik çalışmalarda hem de çocuk psikiyatrisi kliniklerine yapılan başvurularda en sık görülen bozukluklardandır. DB mental ve yasal sorunlara yol açması; ileriki zamanlarda antisosyal kişilik bozukluğu, alkol-madde kullanım bozukluğu ve hatta daha kısa yaşam süresi göstermesi bakımından önemli bir bozukluktur (109, 123).

DB prevalansı yapılan çalışmalarda %1-16 olarak bildirilmiştir (124). Loeber ve ark. tarafından 10 yıl boyunca yapılan çalışmaların gözden geçirildiği bir araştırmada DB sıklığı toplum örnekleminde erkekler için %1.8-16, kızlar için %0.8- 9.2 olarak belirlenmiştir (125). Yaygınlık oranlarının çok geniş aralıklarda olması; yapılan çalışmalarda birbiri ile tutarsız tanı sistemlerinin kullanılmasına ve küçük, yetersiz örneklem sayısına bağlanmıştır (126). Son yıllarda yapılan sistematik gözden geçirme ve meta-regresyon analiz çalışmasında; DB prevalansındaki farklılıklara etki eden özellikler araştırılmıştır. 1987-2008 yılları arasında KGB ve DB prevalansı konusunda yapılmış araştırmalardan 39 araştırma çalışmaya alınma ölçütlerini karşılamış, ancak 25 araştırmanın yeterli verilerine ulaşılmış ve 25 araştırma değerlendirmeye alınmıştır. DB nokta prevalansı %3,2 olarak saptanmıştır. DB prevalansında bozulma kriterinin aranıp aranmaması ve kullanılan tanı sistemi (DSM-III-R veya DSM-IV) prevalans oranı ile ilişkili bulunmuştur. Coğrafik bölge DB prevalans oranı ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak araştırmaya alınan 25 araştırmadan 21’inin yani çok büyük bir çoğunluğunun Avrupa ve Amerika’dan çalışmalar olmasının bu sonuca neden olmuş olabileceği belirtilmiştir (127).

DB'nin yaşam boyu prevalansını, başlangıcını, gidişini ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisini gözden geçiren bir araştırmada yüz yüze hane halkı araştırmasına katılan Amerika'ya sınırdaş 18 yaş üstü 9,282 İngilizce konuşan yetişkin ile gerçekleştirilmiştir (katılım oranı 70.9%). Araştırma iki bölümden oluşmuştur. Bölüm I demografik ve tanısal değerleri bütün 9,282 katılan kişiye yöneltmeyi, Bölüm II ise en azından Bölüm I' deki görüşme boyunca bir ruhsal bozukluk kriterini karşılayan bunlara ek olarak diğer katılanların muhtemel alt örneklemini olan kişilere yöneltilmiş ek soruları içermektedir. DB sadece Bölüm II' ye katılan 18-44 yaş arası 3,199 kişi arasında değerlendirilmiştir. Çalışmada ruhsal bozukluklar Dünya Sağlık Örgütü Uluslar Arası Birleşik Tanı Görüşmesi (Composite International Diagnostic Interview-CIDI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün katılımcılar ilk olarak ergenlikleri ve çocuklukları boyunca her DB semptomu varlığını ve ardından başlangıç yaşını, bu semptomların iyileşmesini, bunlara ek olarak bu semptomların geçmiş 12 ay içinde olup olmadığını kendileri rapor etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda DB'nun yaşam boyu prevalansı %9.5 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde (%12) hastalığın kadınlara (%7.1) oranla daha sık görüldüğü belirlenmiştir. DB'nin ortalama başlama yaşı 11.6 olarak saptanmıştır (128).

Yapılan çalışmalarda bozukluğun hem çocukluk hem de ergenlik döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü bulunmuş, erkek kız oranı 4/1 olarak saptanmıştır. Çocuklukta başlayan alt tipin ergenlikte başlayan alt tipe kıyasla daha çok erkekte görüldüğü ve kızlarda davranım sorunlarının ergenlik öncesinde arttığı belirlenmiştir (110, 126). Bozukluğun sıklığının sosyal ve ekonomik faktörlerden etkilendiğini; daha çok alt sosyoekonomik sınıfa ait ailelerdeki ya da parçalanmış, bozuk işleyişe sahip ailelerdeki çocuklarda görüldüğü belirtilmiştir (110). DSM-IV ölçütlerine göre tanı konan; en iyi tahmin yöntemi kullanılarak yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. DB prevalansı Birleşik Arap Emirlikleri'nde 6-15 yaş grubunda %1.5 bulunmuştur (129). Brezilya'da 7-14 yaş grubu olguların değerlendirmeye alındığı bir çalışmada DB prevalansı %2.2 saptanmıştır (130). Ülkemizde Trabzon ilinde 6-12 yaş grubunda 1226 ilköğrencisinde aile ya da öğretmen ölçeklerine göre tanı konan bir çalışmada DB yaygınlığı %4.4 olarak bulunmuştur (41).

Bazı araştırmacılar antisosyal davranışları erkeklerden daha az saldırgan davranış gösterdiğinden, kızlar için tanı kriterlerinin modifiye edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Ancak kızlardaki antisosyal davranış oranlarının artmasıyla cinsiyete göre yaygınlıkta görülen farkın zamanla azalacağı ileri sürülmektedir (131). Tutarlı bir bulgu, düşük

sosyoekonomik durumu olan ailelerden ve daha yüksek suç oranına ve sosyal düzensizliğe sahip ailelerden gelen çocuk ve ergenler arasında davranım bozukluğunun daha yaygın olduğudur (132).

2.2.3 Etyoloji

Davranım bozukluğu tek bir özellikten ziyade geniş bir davranış kombinasyonunu içermesi nedeniyle tüm vakalar için sorumlu tutulacak spesifik bir neden henüz tanımlanmamıştır. Bunun yerine bozukluğun başlangıcı ve prognozu için risk faktörleri belirlenmiştir.

DB'nin ortaya çıkışında genetik yatkınlığın çok çeşitli çevresel etkenlerle etkileşiminin önemli olduğu düşünülmektedir. DB erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğünden ve ailesel yüklülük bulunduğundan etiyolojide genetik etkenlerin üzerinde durulmuştur. Ancak ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları genetik etkenlerin çok önemli oranda çevresel faktörlerle etkileşerek bozukluğun oluşumuna yol açtığını desteklemektedir.

Etyolojide yer alan psikolojik faktörler, sosyolojik ve çevresel faktörler ve biyolojik faktörler aşağıda değilmiştir.

2.2.3.1 Psikolojik Faktörler

Davranım bozukluğu olan gençlerdeki fonksiyon alanlarını inceleyen çalışmalardan elde edilen tutarlı bir bulgu düşük akademik başarıdır. Düşük okul başarısından hayal kırıklığına uğramış olan gençler antisosyal davranışlar gösterdiğinden ve yıkıcı davranışların varlığı da akademik başarıya olumsuz etki ettiğinden, bu bağlantı karşılıklı bir ilişkiyi yansıtır olabilir. Bir başka araştırma alanı düşük zeka kapasitesi ile anti sosyal davranış arasındaki ilişkidir. Birçok çalışma bunun sadece zamanla ortaya çıkan bir ilişki olduğunu bulmuştur. Okul öncesi çocuklarda hiçbir belirgin bağlantıya rastlanmazken okul çağındaki çocuklarda karışık bulgular elde edilmiş, ergenlikte pozitif bağlantı bulguları saptanmıştır. Daha dikkat çekici olan davranım bozukluğu ile zayıf sözel kabiliyet arasındaki ilişkidir. Düşük sözel zeka kapasitesi, ırk, sosyoekonomik durum ve akademik başarıyı kapsayan diğer etkenler kontrol edildikten sonra bile antisosyal davranışlarla belirgin olarak ilişkilidir (133). Nöropsikolojik testler, antisosyal davranışları olan gençlerde frontal ve temporal loblarda fonksiyon yetersizliği olduğunu göstermiştir (134). Farklı düşünüldüğünde anlaşılabilir konusunda yeti eksikliği vardır ve diğer gençlerle karşılaştırıldıklarında sosyal kavramada belirgin farklılıklar gösterirler. Genellikle diğer kişileri düşman olarak algılar, önemli sosyal ipuçlarını kaçırmaz, daha az sayıda alternatif yanıtlar üretir ve sosyal etkileşimlerde dürtüsel

tepkiler gösterirler. Davranım bozukluğu için artan riskle bağlantılı son bir bireysel özellik de kronik fiziksel hastalık veya sakatlıktır. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, kronik hastalığı olanların davranım bozukluğu gösterme olasılığı 3 kat daha fazladır ve eğer hastalık santral sinir sistemini kapsıyorsa risk 5 kat artmaktadır (135).

2.2.3.2 Sosyolojik ve Çevresel Faktörler

Davranım bozukluğu olan çocuklar çoğunlukla düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerden veya parçalanmış ya da bozuk işleyişe sahip ailelerden gelmektedir. Bu ailelerde alkol-madde bağımlılığı ve antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylere de sıklıkla rastlanmaktadır. Davranım bozukluğu olan çocukların çoğu tasarlanmayan ya da istenmeyen gebeliklerin sonuçlarıdır (133).

Ebeveyn reddi ve ihmali, huysuz bebeklik dönemi, bakımında ve eğitiminde tutarsızlıkların ve baskının olması, suçlu çocuk grupları ile arkadaşlık etme, komşuluk ilişkisinde şiddete maruz kalma ve çeşitli ailesel psikopatolojiler bireyde davranım bozukluğu gelişimine yol açabilirler (133). Psikodinamik varsayımlar, davranım bozukluğunda çocukların ebeveynlerinin antisosyal isteklerine karşı bilinçdışı eyleme vurumu olduğunu ileri sürmektedir.

Schuckit ve arkadaşları, 7 yaş ve üstü antisosyal davranış göstermeyen alkolik ailelerden ve alkolik olmayan ailelerden gelen 162 çocukla yaptıkları 15 yıllık takip çalışmasında DB, KGB ya da DEHB tanısı açısından anlamlı fark olmadığı, alkol kullanan akrabalara sahip çocukların madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı açısından daha yüksek riske sahip olduklarını saptamışlardır (136). Yani antisosyal davranış ve sosyoekonomik durum gibi faktörler dışlandığında çocukluk çağı yıkıcı davranış bozukluklarının ailede alkol kullanım öyküsünden etkilenmediği görülmektedir.

Kötü muameleye, katı disipline ve fiziksel ya da cinsel kötüye kullanıma maruz kalmış gençler davranım bozukluğu geliştirme konusunda daha fazla risk altındadır. Fiziksel kötüye kullanım ve ihmal, sonraki saldırgan ve şiddet içeren davranışlarla özellikle ilişkilidir. Yapılan bir çalışma, cinsel kötüye kullanıma maruz kalmış çocukların davranım bozukluğu göstermeye diğer faktörler kontrol edildiği durumda bile 12 kat daha yatkın olduklarını bulmuştur. Ebeveyn tarafından reddedilme, ihmal ve ilgi eksikliğini kapsayan diğer olumsuz ebeveynlik uygulamaları, davranım bozukluğunun gelişiminde özellikle etkindir (137). Ebeveyn çocuk ilişkisinin dışında; yoksulluk, evlilikte anlaşmazlık, aile içi şiddet, alkol ya

da madde bağımlısı ebeveyn ve ebeveynin zihinsel hastalığı gibi diğer aile sorunları davranım bozukluğunun giderek artan sayıda görülmesiyle ilişkilidir (138). Sosyolojik araştırmalar, düşük sosyoekonomik statünün hem aile hem toplum düzeyinde antisosyal davranışların gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Kötü yerleşim koşullarına sahip, suç, madde bağımlılığı ve organizasyon bozukluğuyla karakterize edilen dezavantajlı çevrelerde daha yüksek oranlarda davranım bozukluğuna rastlanmaktadır. Bu faktörler aileyi stres altına soktuğu gibi çocuklar için de olumsuz model ve etkiler sunmaktadır. İster aile içinde, ister yaşanan çevrede ya da televizyon ve filmler vasıtasıyla şiddete maruz kalma saldırganlık ve diğer antisosyal davranışların gelişiminde sürekli olarak bildirilen bir risk faktörüdür (139). Saldırgan davranışın bir diğer potansiyel kaynağı da antisosyal akranlar vasıtasıyla olandır. Kanıtlar davranış bozukluğu olan akranların ergenlikte başlayan davranım bozukluğunun gidişat ve gelişimini bariz şekilde etkileyebileceğini kanıtlamaktadır ancak çocuklukta başlayan davranım bozukluğu üzerinde etkisi daha azdır.

2.2.3.3 Biyolojik Faktörler

İkiz araştırmaları paylaşılan çevrenin davranım bozukluğu riski üzerinde genetik faktörlerden daha fazla etkisi olduğunu göstermiştir ancak son dönemdeki çalışmalar genetik ve çevresel etkilerin bozukluğun farklı unsurları için çeşitlilik gösterebileceğini ileri sürmüştür (140, 141). Bu konuda gelecek vadeden yeni bir alan da moleküler genetikdir. Kötüye kullanıma uğramış erkek çocuklar arasında MAO A geni aktivitesi düşük olanlar, diğerlerine oranla davranım bozukluğu geliştirmeye 2 kat daha yatkın görünmektedirler. Ancak bu genetik yatkınlık üzerindeki çevresel etkiler kritiktir. Çünkü geçmişlerinde tacize uğramamış MAO A geni aktivitesi düşük erkek çocuklar gelecekte anti sosyal davranış geliştirmek açısından tacize uğramış diğer grupla kıyaslandığında daha yüksek riske sahip değildir (142). Erkek çocuklar arasında yaygınlık göz önüne alındığında en açık kalıtsal risk faktörü cinsiyettir. Cinsiyete özgü androjenlerin rolü de özellikle saldırgan davranışlar açısından ilgi çekmektedir (118). Cinsiyet farklılıkları da sadece genetik değildir, diğer sosyal davranış ve koşulları yansıtmaktadır. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalardan, antisosyal davranışı etkileyen biyolojik faktörlerin anlaşılmasında özel önemi olan, ağır stres ve tacizden kaynaklanan beyindeki kalıcı fiziksel ve metabolik değişikliklerle ilgili giderek artan miktarda kanıtlar elde edilmektedir (143). Yetişkinlikte suç işleme ve antisosyal kişilik bozukluğu açısından yüksek risk taşımaları nedeniyle DB olan çocuk ve ergenlerde antisosyal davranışa özgü biyolojik göstergelerin önemli olduğu belirtilmiş ve son yıllarda YDB olan gençlerde biyolojik faktörler araştırılmıştır (118).

Biyolojik faktörlerden özellikle kortizol ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, DHEA ve oksitosin ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Davranım Bozukluğu ve Kortizol

Fairchild ve ark. 14-18 yaş aralığındaki erkek örneklemden oluşan grupta erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin kortizol düzeylerindeki farklılığı incelemiştir. DB tanılı olan grupta, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azalmış strese kortizol yanıtı tespit etmişler, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı DB grupları arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (144). Pajer ve ark. 15-17 yaş arası DB tanılı kız ergenler ile sağlıklı kontrollerin plazma kortizol düzeylerini karşılaştırdığı diğer bir çalışmada, DB tanılı kızlarda plazma kortizol düzeyini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (145). Lopez-Duran ve ark. yaptıkları çalışmada prepubertal olgularda reaktif ve proaktif agresyon ile kortizol arasındaki ilişkiyi incelemişler, reaktif agresyonu olan katılımcıların proaktif agresyonu olan ve agresyonu olmayan çocuklara göre daha yüksek kortizol reaktivitesi gösterdiğini tespit etmişlerdir (146). Bu bulgu daha önce erkek ergenlerden oluşan toplum örnekleminde bazal kortizol düzeyinin incelendiği çalışmanın sonuçları ile tutarlıdır. Ancak literatürde düşük kortizol düzeyleri ile YDB arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Marshman ve ark. 10-12 yaş arasındaki toplum örnekleminde kortizol ve dışa yönelim sorunları arasındaki ilişkiyi incelemişler ancak erkek örnekleminde sabah kortizol düzeyleri ile dışa yönelim sorunları arasında herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir. Kız örnekleminde ise pür dışa yönelim sorunları olan kızların, dışa yönelim sorunları olmayanlara göre ya da ek tanı içe yönelim sorunları olanlara göre daha yüksek kortizol düzeyleri gösterdiğini bulmuşlardır (147).

Artan kanıtlar ek tanı içe yönelim sorunları olan ve olmayan YDB olan olguların farklı kortizol paterni gösterdiğini göstermektedir. McBurnett ve ark. yaptıkları çalışmada DB ve ek tanı anksiyete bozukluğu olan olgularda sadece DB tanılı olgulara göre daha yüksek kortizol düzeyleri tespit etmişlerdir (148). Benzer şekilde Van den Bergh ve ark, ergenlerden oluşan toplum örnekleminde diüurnal kortizol profilleri ile duygudurum, trait anksiyete ve agresyon arasındaki ilişkiyi incelemişler. Trait anksiyeteyi artmış kortizol düzeyleri ile ilişki bulmuşlardır (149). Kortizol ve DB arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Davranım Bozukluğu ve DHEA

DHEA ve DB arasında ilişki kortizol ve DB arasındaki ilişkiye göre daha az dikkat çekmiş olup, literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Constantino ve ark. DB tanılı 18 agresif prepubertal erkekte dolaşımdaki DHEA düzeylerini incelemişler, agresif ve agresif olmayan çocuklar arasında DHEA düzeyleri arasında farklılık bulmamışlardır (150). Golubchik ve ark. DB tanılı olgular ile kontrollerin DHEA düzeylerini karşılaştırmışlar, anlamlı farklılık bulamamışlardır (11). Pajer ve ark. DB olan kızlarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlar, DHEA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmemişler (145).

Davranım Bozukluğu ve Oksitosin

Literatürde oksitosin düzeyleri ile DB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak oksitosinin single nucleotid polimorfizmi ve oksitosin reseptör geninin davranım sorunları ve pişmanlık ya da suçluluk duymama ile ilişkisi gösterilmiştir. Malik ve ark. yaptıkları çalışmada hem kızlarda hem de erkeklerde oksitosin geni single nucleotid polimorfizmi ile agresif davranışlar arasında ilişki gösterilmiştir (151). Fetissoff ve ark. agresif erkeklerde oksitosin reaktif otoantikorların kontrollere yüksek olduğunu bulmuşlardır (101). Lee ve ark. beyin omurilik sıvısındaki oksitosin düzeyleri ile agresyon arasında ters ilişki tespit etmişlerdir (152). Beitchman ve ark. yaptıkları çalışmada da agresif gençlerde yüksek pişmanlık ya da suçluluk duymama özellikleri ile oksitosin geni single nucleotid polimorfizmi arasında ilişki bildirmişlerdir (153). Sakai ve ark. DB olan ergenler ile kontrollerin oksitosin reseptör geni single nucleotid polimorfizmini karşılaştırmışlar, anlamlı farklılık tespit edememişlerdir (154).

2.2.3.4 Koruyucu Faktörler

Koruyucu faktörler üzerine, risk faktörleri üzerine yapılandan daha az sayıda çalışma yapılmıştır. Çok sayıdaki çocuğun yüksek risk faktörlerine rağmen davranım bozukluğu geliştirmemesi koruyucu faktörlerin varlığını araştırmaya itmiştir. Kadın cinsiyet, yüksek zeka kapasitesine sahip olmak, yüksek otonomik uyarıma ya da sakin bir yapıya sahip olmak gibi koruyucu faktörler, risk faktörlerinin tam tersidir. Koruyucu faktörlerin bazıları ise risk faktörlerini dengeleyen faktörlerdir, örn: en az bir ebeveyn ya da yetişkinle olumlu bir ilişkiye sahip olmak gibi. Davranış bozukluğu olmayan ve destekleyici bir partner ya da eşle yaşanan bir ilişki de olumlu ve düzeltici bir etki sağlamaktadır. Diğer koruyucu faktörler;

okul dışı beceri alanlarına ve iyi akademik becerilere sahip olma ve farklı durumlarla başa çıkabilmek için planlamayı kullanmayı kapsar. Korumanın önemli bir alanı da başkalarıyla ilişki kurabilmek gibi karşılıklı kişiler arası ilişkiler geliştirmek olarak görülmektedir (155).

2.2.4 Tanı ve Klinik Özellikler

Davranışların tipi ve inceleme koşulları davranım bozukluğunun değerlendirmesini karmaşılaştırır, çalışmalar farklı bilgi kaynakları arasında düşük bir bağlantı olduğunu göstermektedir, ancak bilgi veren her bir kaynak durumun bütününe anlamaya katkıda bulunmaktadır (156, 157). Bu nedenle, gençleri, ebeveyn ya da gözetmenleri ve öğretmenleri içeren mümkün olduğunca çok sayıda gözlemciyle görüşmekte fayda vardır. Yalan söylemenin yaygın bir özellik olmasından dolayı gençlerin verdiği bilgilere güvenilmemesi anlaşılabilir bir durumdur, ancak araştırmalar öz bildirimin antisosyal davranış ve özellikle örtük davranışlarla ilgili kritik bilgiler sağladığına, ayrıca bozukluğun değerlendirilmesi için gerekli bilgileri verdiğiine işaret etmektedir (157). Antisosyal gençlerin incelenmesini kolaylaştıran görüşme teknikleri, yargılayıcı olmayan bir tavır içermekte, küçük düşürücü terimlerden sakınıp görüşmenin amacını netleştirerek gencin hikayeyi kendi açısından anlatmasına izin vermektedir. Okullar, sosyal kurumlar veya mahkeme tarafından yapılması emredilen değerlendirmeler sorunlu olmaktadır. Tehdit altında emredilerek yapılan değerlendirmeler de aileler de çoğunlukla işbirliği yapmamakta ve şüpheli olmaktadır. Daha fazla bilgi edinmek için gençlerin verdiği tarifleri kullanarak, önemsiz davranışlarla ilgili sorulardan başlayarak daha ciddi davranışlara doğru ilerlemekte fayda vardır. Davranışların içsel mi yoksa kötü muameleden kaçmak gibi sosyal ortama reaksiyon olarak mı ortaya çıktığını belirlemek gerekir.

2.2.5 Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı

Antisosyal davranışlar dikkatle değerlendirmeyi hak eden pek çok durumun parçası olabilir. Yıkıcı davranışın ilk kez ortaya çıkışı ya da ufak tefek yanlış davranışlar izole antisosyal davranışları ya da normatif risk alma davranışlarını temsil ediyor olabilir. Psikotik bozukluklar bazen fiziksel saldırganlık ve diğer antisosyal davranışlarla ortaya çıkarak davranım bozukluğunu taklit edebilirler. KGB’nda antisosyal davranışlar yoktur ancak tanı kriterlerini henüz karşılamayan bu tip davranışların görülmesi de DB’nin başlangıcını işaret edebilir. DEHB, kurallara ya da beklentilere uymayan aşırı derecede yıkıcı davranışlarla belirlenir ve DB ile DEHB arasındaki ilişki geniş çaplı araştırmaların ilgi odağındaki bir konudur. İki bozukluğun birlikte ortaya çıkmasına bakılarak bunların tek bir durumu temsil

ettikleri ileri sürülmüştür, ancak klinik araştırmalar, genel olarak kabul gören, ikisinin ayrı ayrı ancak bağlantılı bozukluklar olduğu görüşüyle sonuçlanmıştır. DEHB'li çocuklarda DB gerçekten ortaya çıktığında antisosyal davranışların başlangıcının normalden daha erken ve takip eden sürecin de daha ciddi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Çok sayıda araştırma madde kullanımıyla davranım bozukluğu arasında güçlü bir bağlantıya işaret ederek karşılıklı bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Birçok araştırma davranım bozukluğunun madde kullanımının başlangıcından önceye veya onunla aynı döneme rastladığını göstermektedir. Duygudurum ve anksiyete bozuklukları da önemli etkileşime sahiptir. Davranışsal sorunları olmaksızın kaygı bozukluğu olan çocukların ergenlikte DB geliştirme riski daha düşük olmasına rağmen davranım bozukluğu bulunan çocuk ve ergenler kaygı bozukluklarına karşı artan bir risk taşımaktalar. Ergenlerde depresyon belirtileri ve antisosyal davranışlar sıklıkla birlikte ortaya çıkar ancak asıl depresyon ve DB için ek tanı riskle ilgili bildirimler karışıktır. Depresif belirtilerin çözümüyle birlikte antisosyal davranışlarda azalma olduğuna dair raporlar ikisinin birlikte ortaya çıktığı durumda karşılıklı etkileşimler olduğunu göstermektedir. Bipolar bozukluk ve DB için belirti sunumunda benzer bir örtüşme olsa da bu iki teşhis arasındaki ilişkiye dair sınırlı bir bilgi bulunmaktadır. Çocuklukta başlayan DB bulunan gençlerin ergenlikte başlayan DB bulunan gençlere göre daha yüksek DEHB, daha düşük zeka kapasitesi ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukları içeren farklı bir risk grafiği bulunmaktadır. Davranım bozukluğu olan kızlar DEHB, anksiyete bozuklukları, mizaç bozuklukları ve madde kullanımını kapsayan ek tanı bozukluklar için daha büyük risk taşırlar.

Ek tanısı çocukluk çağı DEHB ile en iyi tanımlanmış bozukluk DB'dir. DB ve KGB'nin DEHB ile ek tanısının %50-60 oranında olduğu öne sürülmüştür (158). Kliniğe başvuran DEHB tanılı ergenlerle kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB'li ergenlerin antisosyal eylemlere katılmaya erken başladıkları; bu tür eylemlerin DEHB'li grupta belirgin olarak daha yaygın olduğu bulunmuştur (159). DEHB tanısı olan bireylerde, olmayanlara göre DB, KGB ve ASKB sıklığı daha fazladır. Bunun yanında agresyon ve yıkıcılıkla ilgili olan bozukluklar DEHB tanısı olan erkekler için kadınlara göre daha çok problem üretmektedir. DB erkeklerde daha fazla görülür. Benzer etki ASKB'de de görülür, erişkin DEHB'li erkeklerde daha siktir. Çocuk ve erişkin kadın örnekleme karşı gelme bozukluğu ek tanısı oranı hemen hemen aynıdır, fakat erkek çocuklarda erişkinlere göre daha fazladır (160). DEHB tanılı bir grubun %25-45'inde antisosyal davranışların olduğu ve %25'inin ASKB tanısı aldığı bildirilmiştir (117). On altı ile altmış dört yaş arası 100 erkek mahkum

ile yapılan bir çalışmada ise % 25 oranında DEHB tanısı konmuştur ki bu oran toplum sıklığına göre çok yüksektir (161).

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1 Örneklem

Araştırma grubuna; Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ayaktan tedavi birimine başvuran, Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanarak DEHB bileşik tip ve DEHB bileşik tip + Davranım Bozukluğu tanısı konulan ve son üç ay içinde psikofarmakolojik tedavi almamış 8-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna ise çalışmaya katılmaya gönüllü olup CDŞG-ŞY-T uygulanarak herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile dengelenmiş olan yerel nüfustan olgular dahil edildi.

Araştırma İçin İçleme Ölçütleri:

1. Sekiz ile on sekiz yaş aralığında olmak
2. Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu bileşik tip ve DEHB bileşik tip + Davranım Bozukluğu tanısı almak
3. Fiziksel olarak sağlıklı olmalı
4. Çalışmaya katılan ebeveynler en az ilkokul mezunu olmalı
5. Çocuk en az bir biyolojik ebeveyni ile yaşamalı
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Araştırma İçin Dışlama Ölçütleri:

1. Mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı
2. Major fiziksel (diabetes mellitus, kanser gibi) veya nörolojik (nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi gibi) hastalık varlığı
3. Oral kontraseptif kullanıyor olmak
4. Polikistik over sendromu varlığı
5. Son 1 ay içerisinde alkol, madde kullanım öyküsü varlığı
6. Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmak
7. Son 3 ay içerisinde psikofarmakolojik tedavi kullanmış olmak

3.2 Yöntem

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ayaktan tedavi birimine başvuran ve çalışma için içleme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgulardan ve / veya ailelerinden imzalı onam formu alınarak, psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün sabah saat 8:00-10:00 arasında serum dehidroepiandrosteron, oksitosin, testosteron ve kortizol düzeylerinin çalışması amacıyla yaklaşık 10 ml venöz kan düz ve içinde koruyucu içeren plastik tüpler içerisine alınmıştır. Katılımcılara kendi dolduracağı öz bildirim ölçeği olan Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) ve Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAQ) uygulanmıştır. Ayrıca katılımcıların kendilerini Tanner pubertal evrelemesine göre değerlendirmeleri istenmiştir. Ebeveynler ve öğretmenler çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini

belirlemeyi sağlayan bir ölçek olan Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeğinin (T- DSM- IV-Ö) yanı sıra ebeveynler Conners Anababa Dereceleme Ölçeği - Yenilenmiş Kısa (CADÖ- YK) formunu, öğretmenler ise Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CÖDÖ- YK) formunu doldurmuşlardır. Ayrıca tüm çocuklara Weschsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) uygulanmış ve katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna klinisyen tarafından kaydedilmiştir.

3.3 Veri Toplama Araçları

3.3.1 Hasta Bilgi Formu

Araştırmaya alınan kişilerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini tespit etmeye yönelik tarafımızca hazırlanan bir formdur. Form hastalara ait cinsiyet, yaş, sınıf, boy, kilo, vücut kitle indeksi persentili, anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyi, aile yapısı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, anne sütü alma süresi, sigara ve alkol kullanımı varlığı, uyku düzeni bilgilerini içermektedir.

3.3.2 Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T):

CDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (162). CDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (163).

3.3.3 Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocukluk çağı kaygı bozukluklarını taramak amacıyla Birmaher ve arkadaşları tarafından geliştirilen Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği'nin (ÇATÖ) Türkçe geçerlilik güvenirliği Çakmakçı tarafından yapılmıştır. Bu ölçek çalışmamıza katılan gençlerin kaygı düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmıştır (164, 165).

3.3.4 Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (CDÖ)

Bu ölçek çocuklarda depresyon düzeyini ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeği olup, 6-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılabilir. Ölçek toplam 27 maddeden oluşmaktadır. Kovacks tarafından geliştirilmiştir (166). Her madde çocuğun son iki haftasını değerlendirerek, aralarında seçim yapacağı üç cümle bulunmaktadır. Verilen cevaplara 0 ile 2 arasında cevaplar verilir. Bu puanların toplamı ile depresyon puanları elde edilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'dür. Toplam puanın yüksekliği, depresyon düzeyinin şiddetini gösterir. Kesim noktası 19'dur. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Öy tarafından yapılmıştır (167).

3.3.5 Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAQ)

Reaktif proaktif agresyon ölçeği kişinin kendini değerlendirme ölçeği olup, reaktif ve proaktif agresyonu ayırt etmek için kullanılmaktadır. Yirmi üç soru ve iki alt ölçekten oluşmaktadır. On bir soru reaktif agresyonu ve on iki soru proaktif agresyonu sorgulamaktadır. Sorular üçlü cevaplar şeklinde değerlendirilmektedir (0 asla, 1 bazen 2 sıklıkla). Her alt test ve toplam test için yüksek skorlar yüksek derecede agresyonu belirtmektedir. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Aslı Uz Bas tarafından yapılmıştır (168).

3.3.6 Turgay-DSM-IV' e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö)

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır (169). Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (170).

3.3.7 Connors Anababa Dereceleme Ölçeği - Yenilenmiş Kısa (CADÖ- YK)

Connors Anababa Dereceleme Ölçeği Yenilenmiş Kısa (CADÖ- YK), DEHB'nin yaygınlığının belirlenmesinde ve tanı koyulmasında, tedavinin ve eğitimin etkisinin

değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yenilenmiş formlar ise normlarının gücü, güvenilirlik ve geçerlik özellikleri açısından birbiriyle neredeyse özdeşler. CADÖ-YK, Conners tarafından, yenilenmiş uzun formlar için toplanan verilere uygulanan açımlayıcı faktör analizi sonucunda en yüksek faktör yükü veren maddelerin seçilmesi ile oluşturulmuştur (171). CADÖ-YK, 27 maddeden oluşmaktadır. Maddeler, üç alt ölçekte (Karşı Gelme-KG, Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik- BP-D, Hiperaktivite-H) ve bir yardımcı ölçekte (DEHB İndeksi- DEHB) toplanmıştır. Her madde için puan değeri 0-3 arasında değişen 4 yanıt seçeneği vardır. Hiçbir zaman doğru değil (hiçbir zaman, çok ender), 0 puan; biraz doğru (bazen), 1 puan; oldukça doğru (sık sık, oldukça çok), 2 puan; çok doğru (çok sık), 3 puan. Yüksek puan, çocuğun CADÖ-YK’da tanımlanan problemlere o kadar çok sahip olduğunu göstermektedir. CADÖ-YK’nın özgün yapısının, çocuk ve gençlerdeki problem davranışları değerlendirmek açısından kullanılabilir psikometrik özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Türkçe uyarlaması Kaner tarafından gerçekleştirilmiştir (172).

3.3.8 Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CÖDÖ-YK)

Conners tarafından geliştirilen ve 17 maddeden oluşan yenilenmiş öğretmen kısa formunda da yenilenmiş anababa kısa formdaki alt ölçekler bulunmaktadır: Karşı Gelme (KG), Bilişsel Problemler- Dikkatsizlik (BP-D), Hiperaktivite (H) ve DEHB İndeksi (DEHB). CÖDÖ-YK’da, tıpkı CADÖ-YK’da olduğu gibi yenilenmiş uzun öğretmen formunda faktör yükü en yüksek olan maddelerin seçilmesiyle oluşturulmuştur. Puanlaması, CADÖ-YK’daki gibidir. Türkçe uyarlaması Kaner tarafından gerçekleştirilmiştir (173).

3.3.9 Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R)

Bu test, sözel ve performans testi olup, 6-16 yaş arası çocuklara bireysel olarak uygulanır. Sözel ve performans becerileri içeren 12 alt testten oluşur. Sözel test; “genel bilgi”, “benzerlikler”, “aritmetik”, “sözcük dağarcığı”, “yargılama”, “sayı dizisi” olarak 6 alt testten oluşur. Performans testi ; “resim tamamlama”, “resim düzenleme”, “küplerle desen”, “parça birleştirme”, “şifre”, “labirentler” olarak üzere 6 alt testten oluşmaktadır. Wechsler tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin, Türkçe’ ye uyarlaması Savaşır ve Şahin tarafından gerçekleştirilmiştir (174, 175).

3.3.10 Tanner Evrelemesi

Pubertal evre, pubertal gelişimin 5 Tanner evrelemesi ile ilişkili ikincil seks karakterlerinin şematik çizimi kullanılarak değerlendirildi (176). Bir anket içinde bireylerin cinsiyetine

uygun çizimler verildi ve kendilerine en çok benzeyen çizimleri seçmeleri istendi. Bu derecelendirme yaygın olarak kullanılmış olup iyi geçerlilik ve güvenilirlik göstermiştir (177, 178).

3.4 Uygulama

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ayaktan tedavi birimine Ocak 2015 – Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran ve çalışma için işleme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgulardan ve / veya ailelerinden imzalı onam formu alınarak, katılımcılara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçeği olan ÇATÖ, ÇDÖ ve RPAQ verilmiştir. Ebeveynlere ve öğretmenlere çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini belirlemeyi sağlayan bir ölçek olan T- DSM- IV-Ö yanı sıra ebeveynlere CADÖ-YK formunu, öğretmenlere ise CÖDÖ-YK formu verilmiş ve doldurmaları istenmiştir. Katılımcıların sabah 08:00 – 10:00 arasında aç karna, fiziksel egzersizden ve stresten uzak durarak, dinlenmiş bir şekilde ayaktan tedavi birimine başvurmaları ve kan vermeleri istenmiştir. Başvuran olgulardan antekubital venden yaklaşık 10 ml venöz kan antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış, alınan kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar eppendorflara alınarak çalışma gününe kadar -80°C’de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında belirlenmiştir. Çalışmada hiçbir parametreye dilüsyon uygulanmamıştır.

3.5 Hormonal İnceleme

3.5.1 DHEA

Serum DHEA düzeyi, yarışmalı bağlanma temelinde ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (DRG- katalog numarası; EIA-3415) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar, 0; 0,37; 1,1; 3,3; 10; 30 ng/mL konsantrasyonlarında kullanıma hazır şekildeydi. Human DHEA poliklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 20’şer µL konulduktan sonra tüm kuyucuklara 100’er µL HRP kompleksi (enzim) eklendi, üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3’er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 100’er µL substrat eklenip, üzeri

kapatılarak karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar DHEA konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Standart DHEA konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin DHEA konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 0-30 ng/mL idi. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.2 Oksitosin

Serum oksitosin düzeyi, sandviç ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (CUSABIO-katalog numarası; CSB-E08994h) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar, liyofilize şekildedir ve her birine 500 µL distile su eklenerek 0, 8, 20, 60, 160 ve 400 µIU/mL konsantrasyonlar elde edildi. Human oksitosin antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 50'şer µL konulduktan sonra tüm kuyucuklara 50'şer µL HRP kompleksi (enzim) eklendi, üzeri kapatılarak 37 °C'lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 50'şer µL kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B eklenip, üzeri kapatılıp karanlık ortamda ve 37 °C'lik inkübatörde 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50'şer µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar oksitosin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart oksitosin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin oksitosin konsantrasyonları µIU/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 8-400 µIU/mL idi. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.3 Kortizol

Serum kortizol düzeyi, yarışmalı bağlanma temelinde ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (DRG- katalog numarası; EIA-1887) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar, 0, 20, 50, 100, 200, 400 ve 800 ng/mL konsantrasyonlarında kullanıma hazır şekildedir. Human kortizol poliklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara,

standart ve serum örneklerinden 20'şer µL konulduktan sonra tüm kuyucuklara 200'er µL HRP kompleksi (enzim) eklendi, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL substrat eklenip, üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar kortizol konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Standart kortizol konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin kortizol konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 0-800 ng/mL idi. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.4 Testosteron

Serum testosteron düzeyi, yarışmalı bağlanma temelinde ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (DRG- katalog numarası; EIA-1559) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar, 0; 0,2; 0,5; 1; 2; 6 ve 16 ng/mL konsantrasyonlarında kullanıma hazır şekildeydi. Human testosteron monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 25'er µL konulduktan sonra tüm kuyucuklara 200'er µL HRP kompleksi (enzim) eklendi, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 200'er µL substrat eklenip, üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar testosteron konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Standart testosteron konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin testosteron konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralığı 0,083-800 ng/mL idi. Ölçüm aralığının altında kalan konsantrasyonlar <0,083 ng/mL şeklinde ifade edildi. Çalışmaya katılan örneklemin çoğunluğunda serum testosteron düzeyleri ölçülebilir değerin altında olduğundan testosteron verileri analiz edilmemiştir.

3.6 Etik

Araştırmanın uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2014/93 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmanın örnekleme alınan katılımcılara ve ebeveynlerine, anketler uygulanmadan önce araştırmanın amacı anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan DHEA, oksitosin, testosteron ve kortizol hormon kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi 141518013 nolu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Projesi kapsamında sağlanmıştır.

3.7 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Bütün değişkenler dağılımın normal olup olmadığının tespiti için Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen DHEA ve oksitosin düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Gruplar (DEHB, DEHB+DB ve kontrol) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare analizi kullanılarak test edildi. Grupların demografik ve klinik verileri ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Çoklu testlerden kaçınmak için aşamalı veri analizi yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan ve hormonal değerleri etkilediği bilinen depresyon ve anksiyete belirtilerini değerlendiren ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kovaryant olarak alınıp grupların serum log-DHEA, log-oksitosen ve kortizol düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldı. Etki büyüklüğü; 0.01, 0.06 ve 0.14 parsiyel η^2 değerlerine karşılık olarak küçük, orta ve büyük etki büyüklüğü belirlendi. Ayrıca DHEA, oksitosin ve kortizol değerleri ile klinik değişkenler (T- DSM- IV-Ö, CADÖ- YK, CÖDÖ- YK, ÇATÖ, ÇDÖ, RPAQ) arasındaki korelasyona bakıldı. Parametrik değerler için pearson korelasyon, parametrik olmayan veriler için spearman korelasyon testi yapıldı. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Yetmiş yedi DEHB bileşik tip (60 erkek, 17 kız), 32 DEHB bileşik tip + DB tanılı olgu (27 erkek, 5 kız) ve 45 kontrol (30 erkek, 15 kız) çalışmaya dahil edilmiştir. Tablo 1'de grupların demografik ve klinik özellikleri verilmiş olup gruplar arasında yaş, cinsiyet, persentil (ağırlık, boy, BMI) ve Tanner evrelemesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. WISC-R skorları karşılaştırıldığında kontrol grubunun hem DEHB hem de DEHB+DB grubuna göre sözel, performans ve tüm zeka bölümü puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.001$). T-DSM-IV-Ö öğretmen DE ve HA-D alt ölçek puanları, T-DSM-IV-Ö ebeveyn DE alt ölçek puanı, CÖDÖ-YK BP-D, H, DEHB indeksi dikkat ve DEHB indeksi hiperaktivite alt ölçek puanları, CADÖ-YK DEHB indeksi alt ölçek puanı, reaktif agresyon alt ölçek puanı ve ÇDÖ toplam puanı hem DEHB hem de DEHB+DB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.001$) ancak DEHB ve DEHB+DB arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen DB alt ölçek puanı, T-DSM-IV-Ö ebeveyn HA/D, KOKG ve DB alt ölçek puanları, CÖDÖ-YK KG alt ölçek puanı, CADÖ-YK KG, BP-D ve H alt ölçek puanları, proaktif agresyon ve toplam agresyon alt ölçek puanları DEHB+DB grubunda diğer iki gruba göre, DEHB grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.001$). ÇATÖ

toplam puanı ise DEHB grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup ($p<0.001$), DEHB+DB grubunda DEHB ve kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. DEHB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	DEHB (N:77) (Grup 1)		DEHB + DB (N:32) (Grup 2)		Kontrol (N:45) (Grup 3)		İstatistiksel Analiz			Post Hoc İkili karşılaştırmalar ^a
	N	%	N	%	N	%	X ²	df	p	
Erkek/Kız	60/17	78/22	27/5	84/16	30/15	67/33	3.533	2	.171	-
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F	df	p	
Yaş (Yıl)	10.3	2.2	10.1	1.8	11	2.8	1.639	2	.198	-
WISC-R										
Sözel	94.5	14.6	92.3	16	109.7	14.6	16.543	2	<0.001	3>1, 3>2
Performans	100	15.5	95.8	14.3	110.2	17	8.179	2	<0.001	3>1, 3>2
Tüm	96.9	14.8	93.4	14.9	111.1	16.2	14.677	2	<0.001	3>1, 3>2
Persentil										
Ağırlık	57.6	29.1	59	28.6	60.9	28.7	.182	2	.834	-
Boy	54.9	28.2	48.6	29.9	63.9	24.1	3.046	2	.051	-
BMI	57.4	28.5	60.3	27.7	58.4	31.5	.111	2	.895	-
Tanner	1.6	1	1.7	1.1	2	1	1.063	2	.348	-
T-DSM-IV-Ö Öğretmen										
DE	14.8	6	16	4.6	2.6	3.6	83.481	2	<0.001	1>3, 2>3
HA/D	14.1	6.9	13.7	5.6	1.6	3.2	63.723	2	<0.001	1>3, 2>3
KOKG	8.8	5.5	13	5.1	1.2	1.5	59.641	2	<0.001	2>1>3
DB	2.4	2.5	6.5	7.1	.0	.3	24.997	2	<0.001	2>1>3
T-DSM-IV-Ö Ebeveyn										
DE	15.3	5.9	17	4.5	4.2	4.4	77.813	2	<0.001	1>3, 2>3
HA/D	17	5.2	20	5.1	3.2	3.3	156.044	2	<0.001	2>1>3
KOKG	10.6	4.2	16.3	4.5	3.6	2.5	103.336	2	<0.001	2>1>3
DB	2.0	1.8	8.3	2.8	.4	.8	180.129	2	<0.001	2>1>3
CÖDÖ-YK										
KG	4.4	4	7.6	3.7	.5	.9	39.066	2	<0.001	2>1>3
BP-D	6.4	3.8	7.3	3.4	.7	1.2	49.095	2	<0.001	1>3, 2>3
H	10.8	5.4	11.8	5	1.1	2.2	65.511	2	<0.001	1>3, 2>3
DEHB indeksi Dikkat	11	4	11.8	4.1	1.9	3.0	83.152	2	<0.001	1>3, 2>3
DEHB indeksi	7.6	4.2	8.8	4.2	.8	1.7	54.736	2	<0.001	1>3, 2>3

Hiperaktivite										
CADÖ-YK										
KG	9	4	13.4	3.3	3	2.6	84.769	2	<0.001	2>1>3
BP-D	11.1	4.6	13.6	3.8	2.4	3.3	84.665	2	<0.001	2>1>3
H	9.2	4.1	12.2	3.8	1.4	2.3	97.398	2	<0.001	2>1>3
DEHB İndeksi	22.3	7.3	25.7	5.7	6.5	6.4	99.529	2	<0.001	1>3, 2>3
RPAÖ										
Reaktif Agresyon	9.2	4.8	11.2	4.9	5	3.6	19.877	2	<0.001	1>3, 2>3
Proaktif Agresyon	2.8	3.1	4.7	3.7	.5	.8	21.392	2	<0.001	2>1>3
Toplam Agresyon	12.1	7.4	16	8	5.5	4.1	24.027	2	<0.001	2>1>3
ÇDÖ Toplam	14	6.4	15.3	6.9	9.8	4.2	9.999	2	<0.001	1>3, 2>3
ÇATÖ Toplam	30.7	12.3	26.6	11.4	21.7	11.5	8.098	2	<0.001	1>3

BMI Vücut Kitle İndeksi, *DE* Dikkat Eksikliği, *HAD* Hiperaktivite Dürtüsellik, *KOKG* Karşıt olma karşıt gelme, *DB* Davranım Bozukluğu, *CÖDÖ-YK* Connors Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa, *CADÖ-YK* Connors Anababa Dereceleme Ölçeği Yenilenmiş Kısa, *KG* Karşı gelme, *BP-D* Bilişsel problemler-dikkatsizlik, *H* Hiperaktivite, *RPAÖ* Reaktif proaktif agresyon ölçeği *ÇDÖ* Çocuklar için depresyon ölçeği, *ÇATÖ* Çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği

^aBonferroni, p <0.05

ÇDŞG-ŞY uygulanarak çalışmaya dahil edilen olguların ek tanıların dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. DEHB grubunda en yaygın üç ek tanı sırasıyla KGB (%49), özgül fobi (%26) ve enürezis (%15). DEHB+DB tanılı grupta ise en yaygın ek tanılar özgül fobi ve enürezis (%25) ile enkoprezis ve tik bozukluğudur (%9). DEHB ve DEHB+DB grupları ek tanıları açısından karşılaştırıldığında KGB dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. DEHB ve DEHB+DB Tanılı Olguların Ek Tanı Dağılımları

Ek Tanılar	DEHB (N:77)	DEHB+DB (N:32)	İstatistiksel Analiz		
			X ²	df	p
Depresif Bozukluk	1 (%1)	1 (%3)	.367	1	.545
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	4 (%5)	1 (%3)	.286	1	.593
Özgül Fobi	20 (%26)	8 (%25)	.087	1	.768

Yaygın Anksiyete Bozukluğu	11 (%14)	1 (%3)	3.206	1	.073
OKB	1 (%1)	0 (%0)	.443	1	.506
Enürezis	12 (%15)	8 (%25)	1.058	1	.304
Enkoprezis	4 (%5)	3 (%9)	.543	1	.461
KGB	38 (%49)	0 (%0)*	24.244	1	<0.001
Tik Bozukluğu	3 (%4)	3 (%9)	1.145	1	.285

OKB Obsesif kompulsif bozukluk, KGB Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu

* ÇDŞG-ŞY DSM-IV-TR'ye göre uyarlandığı için DB tanısı varlığında KGB tanısı konulamamıştır.

Ortalama serum DHEA düzeyleri DEHB grubunda 4.49 ± 3.30 ng/mL, DEHB+DB grubunda 3.15 ± 2.48 ng/mL ve kontrol grubunda 5.20 ± 4.07 ng/mL olarak, ortalama serum oksitosin düzeyleri DEHB grubunda 72.43 ± 47.60 μ IU/mL, DEHB+DB grubunda 47.37 ± 42.83 μ IU/mL ve kontrol grubunda 79.19 ± 64.02 μ IU/mL olarak, ortalama serum kortizol düzeyleri ise DEHB grubunda 189.60 ± 113.70 ng/mL, DEHB+DB grubunda 140.38 ± 114.69 ng/mL ve kontrol grubunda 195.24 ± 137.70 ng/mL olarak ölçüldü. DHEA ve oksitosin değerleri pozitif eğimli olduğundan dolayı logaritmik dönüşüm uygulandı. Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılım doğrulandı. Grup karşılaştırmaları DHEA ve oksitosinin logaritmik değerleri ile yapıldı. Grupların serum log-DHEA, log-oksitosin ve kortizol düzeyleri ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kovaryant olarak alınıp MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (Pillai's trace $V=0.105$, $F(6, 296) = 2.730$, $p = 0.013$, $h_p^2 = 0.052$). Sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldığında serum log-DHEA ($F(2, 149) = 4.305$, $p = 0.015$, $h_p^2 = 0.055$), serum log-oksitosin ($F(2, 149) = 4.953$, $p = 0.008$, $h_p^2 = 0.062$) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Ancak serum kortizol düzeyleri ($F(2, 149) = 1.672$, $p = 0.191$, $h_p^2 = 0.022$) açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum log-DHEA, log-oksitosin ve kortizol düzeyleri gruplar arasında post hoc ikili karşılaştırıldı. Serum log-DHEA düzeyi DEHB+DB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.012$), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı. Serum log-oksitosin düzeyi DEHB+DB grubunda hem DEHB grubuna göre ($p = 0.013$) hem de kontrol grubuna göre ($p = 0.019$) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Ancak log-oksitosin düzeyleri DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

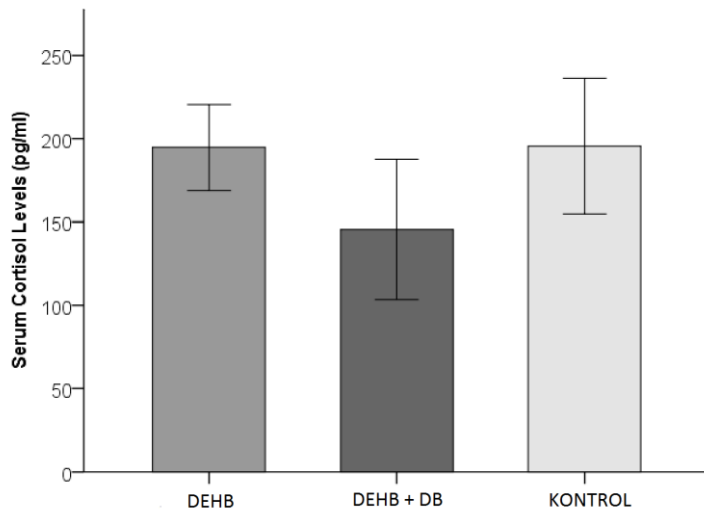
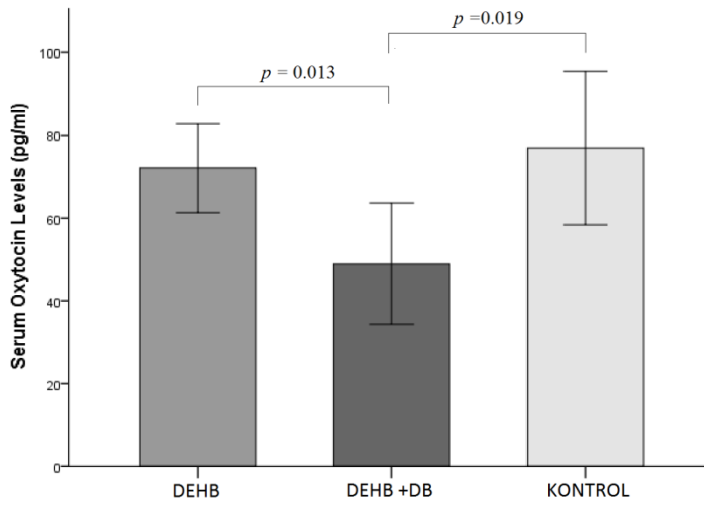
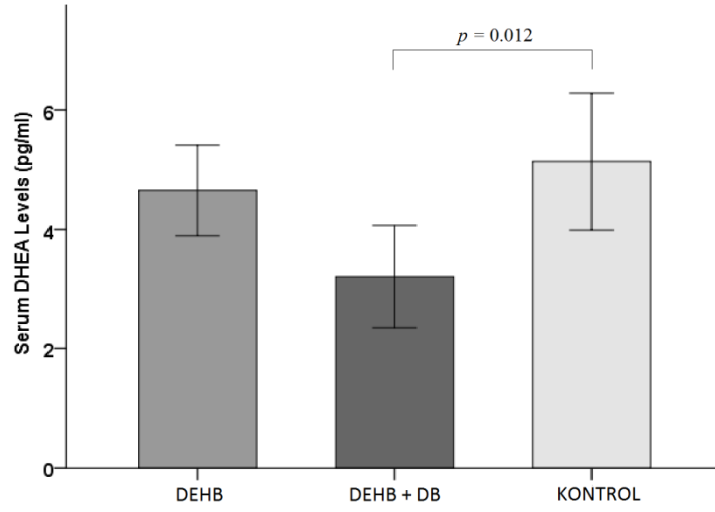
farklılık göstermedi. Post hoc değişkenli analizler ve çift yönlü karşılaştırmalar Tablo 4'de verilmiş, Şekil 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. DEHB, DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri												
Ölçümler	DEHB (N:77) (Grup 1)		DEHB+DB (N:32) (Grup 2)		Kontrol (N:45) (Grup 3)		ANOVA		ANCOVA (düzeltilmiş)			Post hoc ikili karşılaştırmalar
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F (2,151)	P	F (2,149)	p	h _p ²	
DHEA (ng/mL)	.66	.27	.55	.23	.71	.25	3.623	.029	4.305	.015	.055	3>2
Oksitosin (μIU/mL)	1.73	.36	1.49	.42	1.75	.37	5.375	.006	4.953	.008	.062	3>2, 1>2
Kortizol (ng/mL)	189.6	113.7	140.3	114.6	195.2	137.7	2.295	.104	1.672	.191	.022	-
DHEA ve oksitosin değerleri analiz öncesi log-tranforme edilmiştir. Bonferroni post hoc testi kullanılmıştır. Düzeltilmiş analizlerde kovaryant olarak ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kullanılmıştır.												

Çalışmamızda yer alan DEHB ve DEHB+DB olgularının tümünün ortalama DHEA, oksitosin ve kortizol düzeylerinin T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, CÖDÖ-YK alt ölçek puanları, CADÖ-YK alt ölçek puanları, RPAÖ alt ölçek ve toplam puanları, ÇDÖ ve ÇATÖ toplam puanları ile arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmıştır. Tüm grupta serum DHEA düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö öğretmen DE alt ölçeği (Spearman korelasyon: $r = -0.255$, $p = 0.014$) ve CADÖ-YK hiperaktivite alt ölçeği (Spearman korelasyon: $r = -0.206$, $p = 0.032$) arasında, serum kortizol düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn DB alt ölçeği (Pearson korelasyon: $r = -0.210$, $p = 0.032$) arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Diğer klinik değişkenlerle serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon yoktu. DEHB ve DEHB+DB tanılı olguların serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri ile klinik değişkenler arasındaki korelasyon kız ve erkek cinsiyette ayrı ayrı incelendiğinde, erkek cinsiyette sadece serum DHEA düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö öğretmen DE alt ölçeği (Spearman korelasyon: $r = -0.278$, $p = 0.017$) arasında anlamlı negatif korelasyon varken, kız cinsiyette serum oksitosin düzeylerinin T-DSM-IV-Ö ebeveyn DE alt ölçeği (Spearman korelasyon: $r = -0.437$, $p = 0.042$), serum kortizol düzeylerinin CÖDÖ-YK KG (Pearson korelasyon: $r = -0.526$, $p = 0.030$), BP-D (Pearson korelasyon: $r = -0.519$, $p = 0.033$), DEHB indeksi hiperaktivite (Pearson korelasyon: $r = -0.558$, $p = 0.020$) alt ölçek puanları ve CADÖ-YK KG (Pearson korelasyon: $r = -0.439$, $p =$

0.041) alt ölçek puanları ile serum DHEA düzeyinin ise proaktif agresyon (Spearman korelasyon: $r = -0.613$, $p = 0.002$) ve toplam agresyon puanları (Spearman korelasyon: $r = -0.465$, $p = 0.029$) ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu var.

Şekil 1. DEHB, DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri



5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya DB ek tanısı olmayan DEHB bileşik tip, DB ek tanısı olan DEHB bileşik tip olguları ve kontrol grubu olmak üzere üç grup dahil edildi. Çalışmada grupların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edilerek gruplar arasında serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri ile klinik belirtiler ve agresyon şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflendi. Çalışmamızda DEHB+DB olan grupta serum oksitosin düzeyleri DEHB grubuna ve sağlıklı kontrollere göre, serum DHEA düzeyleri ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Çalışmada yer alan gruplar arasında kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar DHEA, oksitosin ve kortizolün DEHB ile ilişkili olduğu hipotezini doğrulamamış, buna karşın DHEA ve oksitosinin DB ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

DHEA dolaşımdaki temel nörosteroidlerden biri olup; sirkadiyen ritm, uyku, bellek, immünolojik ve stres reaksiyonu gibi çeşitli yaşamsal nörofizyolojik görevlerde rol oynamaktadır (8). Son yıllarda bazı araştırmacılar DEHB ve/veya DB ile DHEA arasındaki ilişkiye odaklanmışlardır. Bu bağlamda Wang ve ark. yaptıkları çalışmada DEHB ve kontrol grubunun tükürük DHEA düzeylerini karşılaştırmış, DEHB grubunda DHEA düzeylerini kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada DEHB şiddetini değerlendiren ölçekler ile DHEA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmezken, Computerized Continuous Performance (CPT) testindeki dikkatin kolay dağılabilirliği ve dürtüsellik performansı ile ters ilişki bulunmuştur. Yazarlar düşük sabah DHEA düzeylerinin DEHB için biyolojik bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (9). Strous ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DEHB tanılı çocuklarda DHEA düzeylerinin hiperaktivite/dürtüsellik belirti şiddeti ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması kısıtlılık olarak yer almıştır (10). Bizim çalışmamızda DEHB grubunun serum DHEA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, Wang ve ark. DHEA düzeylerinin DEHB'li olgularda daha düşük olduğu ile ilgili verileri ile uyumlu değildir. Bununla birlikte, çalışmamızda daha önceki bildirimler ile uyumlu olarak, DEHB ve DEHB+DB bulunan olgular bir bütün olarak incelendiğinde serum DHEA düzeylerinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite ölçek puanları ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır.

DB tanılı olgularda DHEA düzeylerini inceleyen araştırmalar sınırlıdır. Golubchik ve ark. yaptıkları çalışmada DB tanılı erkek ergenlerle kontrol grubu arasında DHEA düzeyleri açısından farklılık tespit etmemiş, agresyon skorları ile DHEA düzeyleri arasında da bir ilişki bulamamışlardır (11). Dorn ve ark. YDB tanılı olgularda sağlıklı kontrollerin tükürük DHEA

düzeylerini karşılaştırmış, anlamlı farklılık bulmamışlardır (12). Bizim çalışmamızda DEHB grubunun serum DHEA düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık gösterememesine karşın, DEHB+DB grubunda serum DHEA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu ilişkinin depresyon ve anksiyete puanlarından bağımsız olduğu görülmüştür. Bu bulgu düşük serum DHEA düzeylerinin davranım bozukluğu açısından bir biyolojik marker olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, DEHB tanılı tüm olgular bir bütün olarak ele alınıp erkek ve kız cinsiyet ayrı ayrı incelendiğinde, DHEA düzeylerinin kız cinsiyette proaktif ve toplam agresyon skorları ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu da düşük DHEA düzeylerinin özellikle kızlarda agresif davranışlar açısından biyolojik bir marker olabileceği varsayımı ile uyumludur.

Strous ve ark. DEHB belirti şiddetini azaltmak için koruyucu etkileri olan DHEA'nın belirli bir eşik düzeyde olması gerektiği hipotezini öne sürmüşler ve eşik DHEA düzeylerine ulaşamaması durumunda, DHEA'nın koruyucu etkisinin kaybolabileceğini ve DEHB belirtilerinin görülebileceğini belirtmişlerdir (10). Golubchik ve ark. ise DHEA'nın beyin gelişimini etkileyen bazı biyolojik mekanizmalar aracılığıyla DEHB'ye karşı koruyucu olabileceğini bildirmişlerdir. Önerilen en popüler nörobiyolojik mekanizmalar ise DHEA'nın GABA_A reseptörleri ve NMDA aktivitesi üzerine olan etkileridir. DHEA GABA_A reseptörlerinde antagonist aktivite gösterir ve GABA_A input aracılığıyla striatal dopaminerjik nöronal ileti düzenlenir (68, 72). Ayrıca hipokampüste NMDA'nın tetiklediği norepinefrin salınımı da DHEA ile ilişkilidir (179). Bu biyolojik mekanizmalar aracılığıyla DHEA'nın DEHB'ye karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda DHEA düzeyleri DEHB+DB olan grupta kontrollere göre anlamlı olarak düşük gelmiş, DEHB grubu ile kontroller arasında ise fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular DHEA'nın DEHB'den ziyade DB için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DEHB+DB olan grupta, DEHB olan grubu göre hem proaktif hem de toplam agresyon skorları yüksek gelmiştir. Agresyon ile çeşitli kortizol, testosteron gibi biyolojik belirteçler arasında ilişki yazında yaygın olarak incelenmiş ancak DHEA ile ilişkisini inceleyen çalışma ise sınırlı sayıda kalmıştır. Hayvan çalışmalarında DHEA uygulamasının agresyonu azalttığı bildirilmiş, DHEA'nın agresyonu önleyici özelliklere sahip olduğu iddia edilmiştir (7). Golubchik ve arkadaşlarının DB tanılı erkek ergenlerle yaptıkları çalışmada agresyon skorları ile DHEA düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda da ek tanı DB olan ya da olmayan tüm DEHB olguları kız ve erkek cinsiyet olarak ayrı ayrı incelendiğinde erkek cinsiyette DHEA ile agresyon skorları arasında ilişki tespit edilmezken, kız cinsiyette DHEA ile proaktif ve

toplam agresyon skorları arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu veriler DHEA ile agresyon arasındaki ilişkiyi teyit etmekte olup bunun özellikle kız cinsiyette daha da önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Oksitosin nöropeptid yapıda olup, emzirme ve doğum üzerine etkisi iyi bilinmektedir (81). Son yıllarda oksitosinin empati ve prososyal davranışların nörobiyolojisinde rol aldığı ile ilgili artan kanıtlar bulunmaktadır (87, 88). İnsan dışındaki memelilerde oksitosin anksiyete regülasyonu, ebeveynlik bakımı, bağlanma, sosyal bellek ve agresyon gibi davranışlar ile ilişkili beyin bölgelerinde aktiftir (180). İnsanlarda yapılan araştırmalarda da oksitosinin prososyal davranışlarda ve sosyal bilişte rol oynadığı gösterilmiştir (181, 182). Ancak sosyal biliş ve davranışlarda yetersizlikler ile kendini gösteren DEHB ve DB gibi psikiyatrik bozukluklarla ile oksitosin arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, Taurines ve ark. OSB, DEHB ve kontrol grubunun plazma oksitosin düzeylerini karşılaştırmış, DEHB grubunda oksitosin düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük tespit etmiş, OSB grubunda ise kontrollere göre anlamlı farklılık bulmamışlardır. Yazarlar oksitosinin DEHB patofizyolojisinde yer alabileceğini düşünmüş ancak çalışma örnekleminin küçük olması (n: OSB:19, DEHB:19, Kontrol:17), yaşlar arasında farklılık bulunması ve ek ilaç kullanıyor olmaları çalışmanın kısıtlılıkları olarak yer almıştır (24). Sasaki ve ark. ise DEHB ve kontrol grubunun serum oksitosin düzeylerini karşılaştırmış, DEHB grubunda oksitosin düzeyleri daha düşük tespit edilmiş ve serum oksitosin düzeyleri ile DEHB derecelendirme ölçeği toplam puanı ve dikkat eksikliği alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada periferik oksitosin düzeylerinin dikkat eksikliği belirtileri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (25). Davranım sorunları olan çocuk ve ergenlerde callous unemotional özellikler (duygusuzluk-eş duyum yoksunluğu) ile oksitosin kan düzeyleri ve gen metilasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada, duygusuzluk-eş duyum yoksunluğu skorları ile oksitosin kan düzeyleri negatif korelasyon tespit edilmiş ve bu bulgunun DB olan çocuklardaki empati eksikliği ile ilişki olabileceği bildirilmiştir (183). Levy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise davranım sorunları olan ergenlerde tükürük oksitosin düzeyleri değerlendirilmiş, davranım sorunları ile oksitosin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada oksitosinin DB için bir biyomarker olabileceği ifade edilmiştir (184). Oksitosin ile ilgili yapılmış olan yukarıdaki çalışmalar incelendiğinde bu çalışmalarda DEHB ile DB'nin ikili karşılaştırılması yapılmamış, ayrıca depresyon ve anksiyete gibi ek psikiyatrik bozukluklar kontrol edilmemiştir.

Bizim çalışmamız çocuk ve ergenlerde DEHB, DB ve oksitosin arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, grupların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edilmiştir. Çalışmamızda serum oksitosin düzeyi DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı farklılık göstermezken, DEHB+DB grubunda hem DEHB grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları düşük oksitosin düzeylerinin DEHB'den ziyade DB ile ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Oksitosin ile bağlanma arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup, periferik oksitosin eksikliğinin erken ebeveyn ihmaliyle ilişkili olduğu ve bağlanmayı azalttığı gösterilmiştir (95). Çocukluk çağındaki güvensiz bağlanma da erişkinlik döneminde davranım bozukluğunu öngörmektedir (185, 186). Ayrıca düşmancıl, tutarsız ve mesafeli ebeveynlik de bağlanmayı bozmakta olup DEHB tanılı çocuklarda DB belirtileri ile ilişkilidir (187, 188). Bu bilgiler bir arada değerlendirildiğinde çalışmamızdaki DB grubunda düşük serum oksitosin düzeylerinin bağlanmada bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca oksitosin empati ile ilişkili olup, empati skorları düşük olanlarda oksitosin düzeyleri de düşüktür (88). Empati düzeyi azaldıkça davranış sorunları artmakta olup, çalışmamızda DB olan grupta diğer gruplara göre oksitosin düzeylerinin daha düşük tespit edilmesi DB'de empatinin daha az olması ile ilişkili olabilir.

Tipik olarak kortizol düzeyleri ile fonksiyonu belirlenen HPA aksının; dikkat, emosyon, bellek ve öğrenme gibi davranışları ve santral sinir sistemi nörotransmitterlerini düzenlemede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (13). DEHB ve YDB patofizyolojinde de HPA aksında disfonksiyon olabileceği öne sürülmüş ve çalışmalarda yaygın olarak kortizol düzeyleri incelenmiştir. DEHB tanılı olgularda düşük kortizol düzeyini bildiren çalışmaların (16, 17, 189) yanı sıra DEHB tanılı olgularda kortizol düzeyinin kontrollerle aynı olduğunu (9, 15, 19, 63), düşük kortizol düzeyinin DEHB'den ziyade eşlik eden davranış sorunları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da yer almaktadır (15, 20, 21, 148). Bu çalışmaların yanı sıra davranım bozukluğu ile düşük kortizol düzeyi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (19, 144, 190). Çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde DEHB ve kortizol arasındaki ilişki karmaşık olup, net bir veri bulunmamaktadır.

Çeşitli çalışmalarda anksiyete ve depresyonun artmış bazal kortizol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup (20, 191), DEHB ve kortizol arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunda DEHB ve DB ile sık birliktelik gösteren anksiyete ve depresyon gibi değişkenlerin genel olarak kontrol edilmemiş olması kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda DEHB, DEHB+DB ve kontrol gruplarının anksiyete ve depresyon değişkenleri kontrol edilmiş, grupların serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak

anlamli sonuç tespit edilmemiştir. Wang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da DEHB ve kontrol grubunun DHEA ve kortizol düzeyleri karşılaştırılmış, gruplar arasında kortizol düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir (9). Ancak bu çalışmada DB grubu yer almamakta olup, DEHB ile ikili karşılaştırılması yapılamamıştır. Freitag ve ark.'nın yaptığı çalışmada da ek tanısı olmayan DEHB grubu ile kontrol grubu arasında kortizol düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir (15). Schulz ve ark. DEHB tanılı olguları ek tanı DB olan ve olmayan olarak ikiye ayırıp yaptıkları çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde DEHB ve DB ile kortizol düzeyleri arasında bir ilişki bildirmemiş ancak çalışmada kontrol grubunun bulunmaması kısıtlılık olarak yer almıştır (19). Fairchild ve ark. DB ile kontrol grubunun kortizol düzeylerini karşılaştırmış, bazal kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık bildirmemişlerdir (144). Feilhauer ve ark. yaptıkları çalışmada da davranış sorunları olan ergenler ile kontroller arasında kortizol düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir (190). Çalışmamızın bulguları yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile uyum göstermekte olup, mevcut bulgular bazal kortizol düzeyinin DEHB ya da DB ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmaya sadece bileşik tip tanılı DEHB olgularının dahil edilmesi, örneklem sayısının az olması, pratik sebeplerden dolayı hormonal değerlendirmelerin günde bir kez yapılmış olması, hormonal parametrelerin sadece serumda incelenmesi, hormonal parametreleri etkileyebileceği düşünülen olumsuz erken yaşam olaylarının ve sosyoekonomik düzeyin değerlendirilmemiş olması, kesitsel bir çalışma olması, örneklemenin sadece niversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak yer almaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sınırlılıklarının yanı sıra gl yönleri de bulunmaktadır. Çalışmamıza DEHB, DEHB+DB ve kontrol grubu olmak üzere üç grup dahil edilmiş olup, grupların

serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kortizol ile ilgili DEHB ve DB'yi karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen, grupların DHEA ve oksitosin düzeyini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, daha önce yapılmış olan çalışmalardaki DHEA ve oksitosin düzeylerindeki farklılığın DEHB'den dolayı mı, yoksa eşlik eden davranım bozukluğundan mı olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda serum DHEA, oksitosin ve kortizol düzeyleri ile klinik belirtiler ve agresyon şiddeti arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Bu amaçla diğer çalışmalardan farklı olarak olguların klinik belirti şiddetleri ebeveynlerden ve öğretmenlerden gelen verilerle güçlendirilmiştir. Yine diğer çalışmalarda göze çarpan kısıtlılıklardan olan ve DHEA, kortizol ve oksitosin düzeylerini etkileyebilecek olan depresyon ve anksiyete gibi klinik değişkenler çocuğun doldurduğu öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmiş, istatistiksel analizde depresyon ve anksiyete düzeyleri kontrol edilerek sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda DEHB+DB olan grupta serum oksitosin düzeyleri DEHB grubuna ve sağlıklı kontrollere göre, serum DHEA düzeyleri ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmada yer alan gruplar arasında kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular DHEA ve oksitosinin DEHB'den ziyade DB için koruyucu olabileceğini ve düşük serum DHEA ve oksitosin düzeylerinin DB olan çocuk ve ergenler için nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular literatürdeki ilk bulgular olup; DHEA ve oksitosin düzeyleri ile DB arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barkley RA (2006) Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. Guilford Press, New York

2. Biederman J, Faraone SV (2005) Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237–248
3. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Çetin Çuhadaroglu F (ed), Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008; 293-311.
4. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117–123.
5. Hergüner S, Hergüner A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2012; 49: 114-118.
6. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
7. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. 1999. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156:646 – 649.
8. Herbert J. 1998. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp Gerontol* 33:713 – 727.
9. Wang LJ, Huang YS, Hsiao CC, Chiang YL, Wu CC, Shang ZY, Chen CK: Salivary dehydroepiandrosterone, but not cortisol, is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 12:99–109, 2011.
10. Strous RD, Spivak B, Yoran–Hegesh R, Maayan R, Averbuch E, Kotler M, Mester R, Weizman A: Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:259–264, 2001.
11. Golubchik P, Mozes T, Maayan R, Weizman A (2009). Neurosteroid blood levels in delinquent adolescent boys with conduct disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 19: 49–52
12. Dorn LD, Kolko DJ, Susman EJ, Huang B, Stein H, Music E, Bukstein OG (2009) Salivary gonadal and adrenal hormone differences in boys and girls with and without disruptive behavior disorders: contextual variants. *Biol Psychol* 81:31–39
13. Talge, N.M., Neal, C. & Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry*, 48, 245-261.

14. Kaneko, M., Hoshino, Y., Hashimoto, S., Okano, T. & Kumashiro, H. (1993). Hypothalamic- pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*, 23, 59-65.
15. Freitag, C.M., Hanig, S., Palmason, H., Meyer, J., Wust, S. & Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1019-1028.
16. Blomqvist, M., Holmberg, K., Lindblad, F., Fernell, E., Ek, U., Dahllof, G., 2007. Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur. J. Oral Sci.* 115, 1–6.
17. Ma, L., Chen, Y.H., Chen, H., Liu, Y.Y. & Wang, Y.X. (2011). The function of hypothalamus- pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Res*, 1368, 159-162.
18. Popma, A., Jansen, L.M., Vermeiren, R., Steiner, H., Raine, A., Van Goozen, S.H., et al. (2006). Hypothalamus pituitary adrenal axis and autonomic activity during stress in delinquent male adolescents and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 948-957.
19. Schulz KP, Halperin JM, Newcorn JH, Sharma V, Gabriel S. 1997. Plasma cortisol and aggression in boys with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:605 – 609.
20. Hastings PD, Fortier I, Utendale WT, Simard LR, Robaey P. Adrenocortical functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: examining subtypes of ADHD and associated comorbid conditions. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37:565e78.
21. Kariyawasam SH, Zaw F, Handley SL (2002) Reduced salivary cortisol in children with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Neuroendocrinol Lett* 23: 45–48
22. Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., Herpertz, S.C., 2007. Oxytocin improves “mind reading” in humans. *Biol. Psychiatry* 61, 731–733.
23. Heinrichs, M., von Dawans, B., Domes, G., 2009. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 30, 548–557.
24. Taurines, R., Schwenck, C., Lyttwin, B. et al. (2014). Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder:

- correlation with autistic symptomatology. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 231–239.
25. Sasaki, T., Hashimoto, K., Oda, Y., et al. (2015). Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Research*, 1–6.
 26. Cohen-Bendahan, C., Buitelaar, J. K., van Goozen, S., Orlebeke, J. F., & Cohen-Kettenis, P. T. (2005). Is there an effect of prenatal testosterone on aggression and other behavioral traits? A study comparing same-sex and opposite-sex twin girls. *Hormones and Behavior*, 47, 230–237.
 27. Fink, B., Manning, J. T., Williams, J. H. G., & Podmore-Nappin, C. (2007). The 2nd to 4th finger-length and developmental psychopathology in school-age children. *Personality and Individual Differences*, 42(2), 369–379.
 28. Archer, J., The influence of testosterone on human aggression, *Br J Psychol*, 82, 1–28, 1991.
 29. Coccaro E.F., Beresford B., Minar P., Kaskow J., Geraciotti T., CSF testosterone: Relationship to aggression, impulsivity, and venturesomeness in adult males with personality disorder, *Journal of Psychiatric Research*, 41 (6) 488-492, 2007.
 30. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood: clinical characteristics. *Br J Psychiatry*. 1984 Jan; 144:16-24.
 31. Still, G.F. (1902). Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, 1: 1008-1012.
 32. Weis, M., Weis, G. (2002). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, Lewis M (third ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 645-670.
 33. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C.
 34. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C.
 35. Polanczyk G, Jensen PS. Epidemiologic considerations in inattention deficit hyperactivity disorder: A review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17(2): 245-60.
 36. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence Of ADHD: A Systematic Review And Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 942-948.

37. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9 (3): 490-9.
38. Mukaddes NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993; 30(1): 226-31.
39. Mukaddes NM, Zoroğlu S, Kora M, Aydoğmuş K. Sympmtoms and factor analysis results of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children determined by teacher ratings. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1998; 35: 171-6.
40. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13: 354-361.
41. Gul N, Tiryaki A, Kültür SEÇ, Topbaş M, Ak İ. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20(1):50-7.
42. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013; 7 (1): 30.
43. Mental Health in the United States: Prevalence of Diagnosis and Medication Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder --- United States, 2003. *MMWR Mortal Wkly Rep* 2005; 54 (34): 842-7.
44. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20 (4): 386-92.
45. Staller J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiyoloji and management. *CNS Drugs* 2006; 20 (2): 107-23.
46. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117–123.
47. Işık, E, Işık Taner Y. (2009). Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Türkiye Klinikleri Yayınları.
48. Faraone SV, Biederman J, (2000) Nature, nurture, and attention deficit Hyperactivity Disorder, *Dev Rev*, 20: 568-581. 48.
49. Hectmann L. (2005) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2679-2692.

50. Arnsten Amy FT. (2003) Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. Pediatric Psychopharmacology Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Pres.
51. Spencer TJ, Biederman J, Mick E., (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. J Pediatr Psychol., 32(6): 631-642.
52. Cantwell DP. (1996) Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 35: 978–986.
53. Pliszka SR. (2005) The neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder, Biol Psychiatry, 57: 1385-1390.
54. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 607-16.
55. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252: 219-25.
56. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2003; 9: 184-95.
57. Ernest M, Zametkin AJ, MAtochik JA ve ark. (1994) Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. Psychopharmacol Bull., 30: 219-225.
58. Dunn DW.(2006) Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition
59. Castellanos FX, Tannock R, (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neeurosci, 3: 617-628.
60. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF., (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a metaanalytic review.' Biol Psychiatry, 1;57(11): 1336-46.
61. Marta Ribasés, Amaia Hervás et al.(2008) Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry, 63: 935–945.

62. Wang, L.-J. and C.-K. Chen, The Potential Role of Neuroendocrine in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. 2013.
63. Yang, S.J., Shin, D.W., Noh, K.S. & Stein, M.A. (2007). Cortisol is inversely correlated with aggression for these boys with attention deficit hyperactivity disorder who retain their reactivity for stress. *Psychiatry Res*, 153, 55-60.
64. Stadler, C., Kroeger, A., Weyers, P., Grasmann, D., Horschinek, M., Freitag, C., et al. (2011). Cortisol reactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behavior problems: the impact of callous unemotional traits. *Psychiatry Res*, 187, 204-209.
65. King, J.A., Barkley, R.A. & Barrett, S. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder and the stress response. *Biol Psychiatry*, 44, 72-74.
66. Young, R., Sweeting, H. & West, P. (2012). Associations between DSM-IV diagnosis, psychiatric symptoms and morning cortisol levels in a community sample of adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47, 723-733.
67. Alink, L.R., Van Ijzendoorn, M.H., Bakermans-Kranenburg, M.J., Mesman, J., Juffer, F. & Koot, H.M. (2008). Cortisol and externalizing behavior in children and adolescents: mixed meta-analytic evidence for the inverse relation of basal cortisol and cortisol reactivity with externalizing behavior. *Dev Psychobiol*, 50, 427-450.
68. Lee, M.S., Yang, J.W., Ko, Y.H., Han, C., Kim, S.H., Joe, S.H., et al. (2008). Effects of methylphenidate and bupropion on DHEA-S and cortisol plasma levels in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*, 39, 201-209.
69. Chen, Y.H., Lin, X.X., Chen, H., Liu, Y.Y., Lin, G.X., Wei, L.X., et al. (2012). The change of the cortisol levels in children with ADHD treated by methylphenidate or atomoxetine. *J Psychiatr Res*, 46, 415-416.
70. Wang, L.J., Huang, Y.S., Hsiao, C.C., Chen, C.K. (2012). The Trend in Morning Levels of Salivary Cortisol in Children with ADHD during 6 Months of Methylphenidate Treatment. *J. Attention Disorders*.
71. Gurnell, E.M. & Chatterjee, V.K. (2001). Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*, 145, 103-106.
72. Maayan, R., Yoran-Hegesh, R., Strous, R., Nechmad, A., Averbuch, E., Weizman, A., et al. (2003). Three-month treatment course of methylphenidate increases plasma levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulfate

- (DHEA-S) in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 48, 111-115.
73. De Peretti, E. & Forest, M.G. (1978). Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab*, 47, 572-577.
 74. Wolf, O.T. & Kirschbaum, C. (1999). Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 30, 264-288.
 75. Compagnone, N.A. & Mellon, S.H. (1998). Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 4678-4683.
 76. Davies, W., Humby, T., Kong, W., Otter, T., Burgoyne, P.S. & Wilkinson, L.S. (2009). Converging pharmacological and genetic evidence indicates a role for steroid sulfatase in attention. *Biol Psychiatry*, 66, 360-367.
 77. Strous, R.D., Maayan, R. & Weizman, A. (2006). The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16, 155-169.
 78. Hibel, L.C., Granger, D.A., Cicchetti, D. & Rogosch, F. (2007). Salivary biomarker levels and diurnal variation: associations with medications prescribed to control children's problem behavior. *Child Dev*, 78, 927-937.
 79. Lurie, S. & O'quinn, A. (1991). Neuroendocrine responses to methylphenidate and d-amphetamine: applications to attention-deficit disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3, 41-50.
 80. Robel, P. & Baulieu, E.E. (1995). Neurosteroids: biosynthesis and function. *Crit Rev Neurobiol*, 9, 383-394.
 81. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young III WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009;88: 127-151.
 82. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young III WS. Vasopressin: behavioral roles of an “original” neuropeptide. *Prog Neurobiol* 2008;84: 1–24.
 83. Raggenbass M. Vasopressin- and oxytocin-induced activity in the central nervous system: electrophysiological studies using in-vitro systems. *Prog Neurobiol* 2001;64: 307–326.
 84. Carter CS, Altemus M, Chrousos GP. Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res* 2001;133: 241–249.

85. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000;12: 235–243.
86. Choleris E, Little SR, Mong JA, Puram SV, Langer R, Pfaff DW. 2007 Mar 13. Microparticle-based delivery of oxytocin receptor antisense DNA in the medial amygdala blocks social recognition in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(11): 4670–4675.
87. Netherton E, Schatte D, Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 271–281.
88. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Hollander E, Ludwig NN, Klevzon A, Ochsner KN. 2010. Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol Sci*. 21(10): 1426–1428.
89. Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F. 2008 Aug 1. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 64(3): 256–258. Epub 2008 Mar 17.
90. Di Simplicio M, Massey-Chase R, Cowen PJ, Harmer CJ. 2009 May. Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 23(3): 241–248. Epub 2008 Sep 18.
91. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30: 924–929.
92. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005;308: 245–248.
93. Modahl C, LeeAnne Green LA., Fein D., Morris M., Waterhouse L., Feinstein C., Levin H., Plasma Oxytocin Levels in Autistic Children *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270-277
94. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neuroscience Therapy* 2008;14: 165–170.
95. Fries AB, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Nov 22. 102(47): 17237–17240.

96. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2005 Oct.30(9): 924–929.
97. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43: 270–277.
98. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61: 498–503
99. Dalton KM, NacewiczBM, Johnstone T, et al. 2005 Apr. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* 8(4): 519–526. Epub 2005 Mar 6.
100. Park J, Willmott M, Vetuz G, et al. 2010. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 697–702.
101. Fetissov SO, Hallman J, Nilsson I, Lefvert AK, Orelund L, Hokfelt T. Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 799–802.
102. Sasaki, T., Hashimoto, K., Oda, Y., et al. (2015). Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Research*, 1–6.
103. Souza I, Pinheiro MA, Denardin D, Mattos P, Rohde LA. Attentiondeficit/hyperactivity disorder and comorbidity in Brazil: comparisons between two referred samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:243-248.
104. Byun H, Yang J, Lee M, Jang W, Yang JW, Kim JH, Hong SD, Joung YS. Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: psychopathology according to subtype. *Yonsei Med J* 2006; 47:113-121.
105. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Moini R. Comorbidity of psychiatric disorders and parental psychiatric disorders in a sample of Iranian children with ADHD. *J Atten Disord* 2008; 12:149-155.
106. Spencer TJ (2006) ADHD and comorbidity in childhood. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (Suppl 8): 27-31.
107. Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010; 2:267-289.

108. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1215-1220.
109. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional Defiant and Conduct Disorder: A Review of the Past 10 Years, Part I. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000; 39 (12): 1468-1484.
110. Lahey BB, Miller TL, Gordon RA & Riley A. Developmental epidemiology of the disruptive behavior disorders. In H. Quay & A. Hogan (Eds.), *Handbook of the disruptive behavior disorders* (pp. 23-48). New York: Plenum. 1999.
111. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Uzman Görüşü Raporu 2013.
112. Gençtan E. Psikanaliz ve Sonrası. 8. Basım, İstanbul: Remzi Kitapevi, 1998.
113. Eron LD. The development of aggressive behavior from the perspective of a developing behaviorism. *American Psychologist* 1987. 42 (5), 435-442.
114. Miller JD, Lynam DR. Reactive and proactive aggression: Similarities and differences. *Personality and Individual differences*, 2006. 41 (8), 1469-1480.
115. King, S., & Waschbusch, D. A. (2010). Aggression in children with attention-deficit / hyperactivity disorder, 1581–1594.
116. Şahin H. Öfke denetimi eğitiminin çocuklarda gözlenen saldırgan davranışlar üzerindeki etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı. Yayınlanmamış Doktora Tezi.2004.
117. Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. New York, Guilford Press, 1993
118. Van Goozen SHM, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Thijssen JHH, Van Engeland H. Increased adrenal androgen functioning in children with oppositional defiant disorder: A comparison with psychiatric and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1446-1451
119. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive function: Constructing a unified theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
120. Braaten E, Rosen LA. Self-regulation of affect in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: Differences in empathic responding. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000; 68: 313-321.
121. Westby CE, Cutler SK. Language and ADHD: Understanding the bases and treatment of self-regulatory deficits, *Topics in language disorders* 1994; 14(4): 58-76.

122. Willcutt EG, Pennington BF, Chhabildas NA, Friedman MC, Alexander J, Psychiatric comorbidity associated with DSM-IV ADHD in a nonreferred sample of twins. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38(11): 1355–1362.
123. Rowe R, Maughan B, Pickles A, Costello EJ, Angold A (2002). The relationship between DSM-IV oppositional defiant disorder and conduct disorder: findings from the Great Smoky Mountains Study. *J Child Psychol Psychiatry*, 43: 365-373.
124. Sadock BJ, Sadock VA (2012b). Yıkıcı Davranış Bozuklukları. Türkbay T (ed.), Kaplan ve Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış El Kitabı, Birinci Basım, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 92-100.
125. Loeber R, Green SM, Keenan K, Lahey BB (1995). Which boys will fare worse? Early predictors of the onset of conduct disorder in a six-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 499-509.
126. Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H (2004). Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 609-621.
127. Canino G, Polanczyk G, Bauermeister J, Rohde L, Frick P (2010). Does the prevalence of CD and ODD vary across cultures? *Soc Psychiat Epidemiol*, 45: 695-704.
128. Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC (2006). Prevalence, subtypes, and correlates of DSM-IV conduct disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med*, 36: 699-710.
129. Eapen V, al-Gazali L, Bin-Othman S, Abou-Saleh M (1998). Mental health problems among schoolchildren in United Arab Emirates: prevalence and risk factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 880-886.
130. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R (2004). Prevalance of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43: 727-734.
131. Moffitt T, Caspi A, Rutter M, Silva P. Sex differences in antisocial behaviour. Conduct disorder, delinquency, and violence in the Dunedin longitudinal study. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
132. Hecthman D, Offord DR: Long term outcome of disruptive disorders. *Child Adolescent Psychiatry Clinic North America*, 1994;3:379

133. Hill J, Maugham B: Conduct disorders in childhood and adolescence. Cambridge UK, Cambridge University Press 2001
134. Raine A. The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;43:417-434.
135. Loeber R, Farrington DP, Stouthamer-Loeber M, Van Kammen WB. Antisocial behavior and mental health problems: explanatory factors in childhood and adolescence. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates;1998
136. Schuckit M.A, M.D, Smith T.L Ph.D, Radzinski S, B.A, Heyneman E.K, M.D. Behavioral symptoms and psychiatric diagnoses among 162 children in nonalcoholic or alcoholic families, *Am J Psychiatry* 2000; 157:1881–1883.
137. Terr LC. Childhood traumas : an outline and overview. *Am J Psychiatry* .1991;148:10.
138. Kazdin AE. Conduct disorders in childhood and adolescence. 2nd ed. Thousand Oaks, CA:Sage;1995.
139. Sege R, Dietz W. Television viewing and violence in children: the pediatrician as agent for change. *Pediatrics*.1994;94:600.
140. Caspi A, Moffitt TE, Newman DC, Silva PA. Behavioural observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 1033-9.
141. Bock G, Goode J. Genetics of criminal and antisocial behavior. Ciba Foundation Symposium 194. Chichester, UK: John Wiley and Sons;1996.
142. Yehuda R. Neuroendocrinology of trauma and posttraumatic stress disorder. *Psychological Trauma*.1998.
143. Rubinow D, Schmidt P. Androgens, brain and behavior. *Am J Psychiatry*.1996;153:974
144. Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, et al. Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 599–606.
145. Pajer K, Gardner W, Rubin RT, Perel J, Neal S: Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:297–302, 2001.
146. Lopez-Duran NL, Olson SL, Hajal NJ, et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis functioning in reactive and proactive aggression in children. *J Abnormal Child Psychol* 2009; 37:169–182.

147. Marsman R, Swinkels SHN, Rosmalen JGM, et al. HPA-axis activity and externalizing behavior problems in early adolescents from the general population: the role of comorbidity and gender – The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:789–798.
148. McBurnett K, Lahey BB, Capasso L, Loeber R. Aggressive symptoms and salivary cortisol in clinic-referred boys with conduct disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;20:169-178.
149. Van den Bergh BR, Van Calster B, Pinna Puissant S, Van Huffel S. Self-reported symptoms of depressed mood, trait anxiety and aggressive behavior in postpubertal adolescents: associations with diurnal cortisol profiles. *Hormones Behav* 2008; 54:253–257.
150. Constantino, J.N., Grosz, D., Saenger, P., Chandler, D.W., Nandi, R., Earls, F.J., 1993. Testosterone and aggression in children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.* 32, 1212–1222.
151. Malik AI, Zai CC, Abu Z, Nowrouzi B, Beitchman JH. The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. *Genes Brain Behav* 2012;11:545–51.
152. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1567–73.
153. Beitchman JH, Zai CC, Muir K, Berall L, Nowrouzi B, et al. Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012 Feb 1. Epub ahead of print.
154. Sakai JT, Crowley TJ, Stallings MC, McQueen M, Hewitt JK, et al. Test of association between 10 single nucleotide polymorphisms in the oxytocin receptor gene and conduct disorder. *Psychiatr Genet* 2012;22:99–102.
155. Hoge R, Andrews D, Leschied A: A investigation of risk and protective factors in a sample of youthful offenders. *J Child Psychol Psychiatry*,1996; 37:419
156. Loeber R,Lahey BB, Thamas C: The Diagnostic Conundrum of oppositional defiant disorder and conduct disorder *J Abnormal Psychology* 1991;100: 379
157. Steiner H: Practice parameters fort the assesment and treatment of children and adolescents with conduct disorder *J Am Academy Child Adolescent Psychiatry* 1997; 37

158. Lalonde J, Turgay A, Hudson J. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorder in a child and adolescent mental health clinic. *Can J psychiatry* 1998;43:623-628.
159. Barkley RA, Anastapulos AD, Guevremont DC, et al. Adolescent with ADHD: Patterns of behavioral adjustment, academic functioning and treatment utilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:752-761.
160. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *biological psychiatry* 2004;55(7):692-700.
161. Eyestone L.L., Howel R.J. An epidemiological study of attention deficit hyperactivity disorder and major depression in a male prison population. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1994; 22: 181-193.
162. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School - Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988.
163. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11:109-116.
164. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L ve ark. Psychometric properties of the screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A replication study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1230-1236, 1999
165. Çakmakçı FK (2004) Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 11(2)
166. Kovacks M. The Children's Depression Inventory. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 995-998, 1985
167. Öy B. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2, 132-136, 1991
168. Baş A (2012). Factor Structure of the Reactive-Proactive Aggression Questionnaire in Turkish Children and Gender, Grade-Level, and Socioeconomic Status Differences in Reactive and Proactive Aggression. *Journal of Psychoeducational Assessment*.

169. Turgay A. The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale. Ontario, Integrative Therapy Institute, Canada, 1995 (Unpublished form).
170. Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2001; 8:132-144.
171. Conners CK. Conners' Rating Scales-Revised. Instruments for use with children and adolescents. Toronto: MHS; 1997.
172. Kaner, S. , Büyüköztürk, Ş., İşeri, E. (2012). Conners Ana-baba Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa'nın Türkiye Uyarlama Çalışması.
173. Kaner S, Buyukozturk Ş, İşeri E. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa'nın Türkiye Uyarlama Çalışması. Eğitim ve Bilim 2013; 167;81-97.
174. Wechsler D. WISC-R Manual: Wechsler intelligence scale for children revised. The psychological Corp, New York, 1974.
175. Savaşır İ, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği. Türk Psikologlar Derneği yayını, 1994, Ankara.
176. Tanner J. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of heredity and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
177. Brooks-Gunn J, Warren MP, Rosso J, Gargiulo J. Validity of self-report measures of girls' pubertal status. Child Development 1987;58:829-41.
178. Dorn L, Susman E, Nottelman E, Inoff-Germain E, Chrousos G. Perceptions of puberty: adolescent, parent, and health care personnel. Developmental Psychopathology 1990;26:322-9.
179. Monnet, F.P., Mahe, V., Robel, P., Baulieu, E.E., 1995. Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [3H] norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92, 3774-3778.
180. Landgraf R, Neumann ID (2004) Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. Front Neuroendocrinol 25(3-4):150-176
181. Fischer-Shofty M, Shamay-Tsoory SG, Harari H, Levkovitz Y (2010) The effect of intranasal administration of oxytocin on fear recognition. Neuropsychologia 48(1):179-184.

182. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC (2007) Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 62(10):1187–1190
183. Dadds MR, Moul C, Cauchi A et al (2014) Polymorphisms in the oxytocin receptor gene are associated with the development of psychopathy. *Dev Psychopathol* 26(1):21–31.
184. Levy T, Bloch Y, Bar-Maisels M, Gat-Yablonski G, Djalovski A, Borodkin K, Apter A: Salivary oxytocin in adolescents with conduct problems and callous-unemotional traits. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015.
185. Soysal Ş, Bodur Ş, İşeri E, Şenol Ş, Bebeklik Dönemindeki Bağlanma Sürecine Genel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri (Electronic Journal)*, 2005; 8: 88-99.
186. Scott S, Briskman J, Woolgar M et al (2011) Attachment in adolescence: overlap with parenting and unique prediction of behavioural adjustment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:1052-1062.
187. Burt SA, Krueger RF, McGue M, Iacono W (2003) Parent-Child Conflict and the Comorbidity Among Childhood Externalizing Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 60:505–513.
188. Thapar A, van den Bree M, Fowler T, Langley K, Whittinger N: Predictors of antisocial behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:118–125, 2006.
189. Maldonado EF, Trianes MV, Cortés A, Moreno E, Escobar M: Salivary cortisol response to a psychosocial stressor on children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: differences between diagnostic subtypes. *Span J Psychol* 12:707–714, 2009.
190. Feilhauer J, Cima M, Korebrits A, Nicolson N a.: Salivary cortisol and psychopathy dimensions in detained antisocial adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 38:1586–1595, 2013.
191. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, Hoogendijk WJG, Smit JH, Penninx BWJH (2010) Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 72:340–347