



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



Metilfenidat Kullanan Hastalarda Plazma/İdrar  
Düzeyi Ritalinik Asit Düzeyi ile CES Geni  
Polimorfizmi İlişkisi

Doktora Tezi

Gül ÜNSEL BOLAT

Sinirbilim Anabilim Dalı

İzmir  
2024

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Metilfenidat Kullanan Hastalarda Plazma/İdrar  
Düzeyi Ritalinik Asit Düzeyi ile CES Geni  
Polimorfizmi İlişkisi

Gül ÜNSEL BOLAT

Danışman  
Prof.Dr.Ali Saffet GÖNÜL

Sinirbilim Anabilim Dalı

İzmir  
2024

## Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

**Başkan** : Prof.Dr. Ali Saffet GÖNÜL

.....

(Danışman)

Üye : Doç.Dr. Buket KOSOVA

.....

Üye : Doç.Dr. Gonca ÖZYURT

.....

Üye : Doç.Dr. Birsen PİLAN ŞENTÜRK

.....

Üye : Doç.Dr. Şermin YALIN SAPMAZ

.....

Üye : Doç.Dr. Berk ÖZYILMAZ

.....

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: 29.08.2024

## Önsöz

Uzmanlık eğitimimde, doktora eğitimimde ve tez aşaması olmak üzere bu uzun akademik yolculukta kıymetli vaktini bana ayıran, doktora tez danışmanım olmayı kabul eden ve aksaklıkların üstesinden gelmemde bana hep destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL'e,

Tez dönemim boyunca hiçbir konuda desteklerini, fikirlerini, tecrübelerini esirgemeyen, bana akademik ilerleme konusunda örnek olan ve teşvik eden değerli tez izleme komite üyelerim Prof. Dr. Neslihan İNAL ve Doç. Dr. Buket KOSOVA'ya, Proje Sürecimde önemli katkılarını sunan birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli araştırmacılar Doç.Dr. Hilmi Bolat, Psikolog Serkan KOSTAK ve Doç.Dr. Özgür BAYKAN'a,

Tüm akademik yolculuk boyunca beni destekleyen ve uygun şartlara ulaşmamda en büyük destekçi olan annem Mihriban ÜNSEL ve babam İbrahim ÜNSEL'e; bana çalışmanın ve emeğin önemini öğreten babannem Hatice ÜNSEL ve dedem Doğan ÜNSEL'e; tıbbi yaklaşımına her zaman hayran kaldığım örnek aldığım amcam Prof.Dr. Mehmet ÜNSEL'e ve sevgisini hep yanımda hissettiğim tüm aileme,

Bu doktora programına başlamam ve sürdürmem konusunda en büyük destekçim olan, motivasyonumun düşmesine ve pes etmeme asla izin vermeyen akademik yolda en büyük destekçim olan eşim Doç.Dr. Hilmi BOLAT'a, dünyanın en güzel hediyeleri olan kızım Gülce'ye ve oğlum Ali Doğa'ya sevgileriyle kalbimi sıcacık hissettirdikleri için,

Son olarak çalışmamızı destekleyen Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi de dahil olmak üzere tüm Balıkesir Üniversitesi'ne; öğrencilikten, tıpta uzmanlığa ve doktora uzanan yolculukta beni yetiştiren Ege Üniversitesi'nin tüm değerli hocalarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

“Bu çalışma, 2020/105 proje numarasıyla Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.”

İzmir, 01.05.2024

Gül ÜNSEL BOLAT



## Özet

### **Metilfenidat Kullanan Hastalarda Ritalinik Asit Düzeyleri ile CES1 Geni Polimorfizmi İlişkisi**

Psikostimülanlar, uluslararası kılavuzlarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) için ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Farmakogenetik kılavuzlara göre doz ayarlaması, tedaviye yanıt vermeyen hastaların yönetiminde ve yan etkileri olan hastaların yönetiminde önemlidir. Ancak bu kılavuz ve FDA onaylı farmakogenetik test imkanı DEHB tedavilerinde sadece atomoksetin için mevcuttur.

FDA onaylı bir psikostimülan olan metilfenidat esas olarak karboksilesteraz-1 (CES-1) tarafından hidrolize edilir ve inaktif metaboliti olan ritalinik aside dönüşür. Bu çalışmada, metilfenidat tedavisi altındaki çocuklarda CES1 geni p.G143E (rs71647871) varyantının kan/idrar metilfenidat ve ritalinik asit düzeyleri üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık.

Psikiyatrik tanıları DSM-5-TR tanı ölçütlerine göre konulmuştur. Güçler ve Güçlükler Anketi ve Klinik Global İzlenim Ölçeği değerlendirilmiştir. CES1 geni G143E varyantı Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) kullanılarak analiz edilmiştir. Kan ve idrardaki metilfenidat ve ritalinik asit düzeyleri Sıvı Kromatografisi/Tandem Kütle Spektrometresi (LC/MS-MS) kullanılarak analiz edilmiştir.

DEHB tanısı konmuş 100 hastadan alınan kan ve idrar örnekleri üzerinde biyokimyasal ve genetik analizler yapılmıştır. DEHB örneklerimizde p.G143E (c.428G>A) varyantının sıklığı %4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, CES1 geni p.G143E varyantının çocuklarda kan metilfenidat, kan ritalinik asit, idrar metilfenidat ve idrar ritalinik asit düzeylerini anlamlı olarak etkilemediğini bulduk. CES1 geni p.G143E taşıyan hastalarımızın klinik parametreleri, hastalık şiddeti ve yan etkileri diğer olgulardan anlamlı farklılık göstermemiştir. CES1 geni ve metilfenidat ile ilgili az sayıda çalışma vardır ve genellikle yetişkinlerde veya sağlıklı gönüllülerde yapılmıştır. Çalışmamızda, CES1 geni

p.G143E varyantı ile metilfenidat metabolitleri veya çocuklar için klinik parametreler arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. DEHB tanılı çocuklarda CES1 gen varyantlarının MPH tedavisi üzerindeki etkisini araştıran takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler;** DEHB, Metilfenidat, CES1 geni, Polimorfizm



## **Abstract**

### **Association of CES1 Gene Polymorphism with Ritalinic Acid Levels in Methylphenidate Treatment**

Psychostimulants are suggested as first-line treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in the international guidelines. Dose adjustment according to pharmacogenetic guidelines is important in the management of patients with no treatment response and in the management of patients with side effects. However, this guidance and the possibility of FDA-approved pharmacogenetic testing are only available for atomoxetine in ADHD treatments.

Methylphenidate that is a FDA approved psychostimulant is mainly hydrolyzed by carboxylesterase-1 (CES-1) and turns into its inactive metabolite ritalinic acid. In this study, we aimed to determine the effect of CES1 gene p.G143E (rs71647871) variant on blood/urine Methylphenidate and Ritalinic Acid levels in children under the treatment of Methylphenidate.

Psychiatric diagnoses were made according to DSM-5-TR diagnostic criteria. The Strengths and Difficulties Questionnaire and Clinical Global Impression Scale were evaluated. CES1 gene G143E variant was analyzed using Next Generation Sequence Analysis (NGS). Methylphenidate and ritalinic acid levels in blood and urine were analyzed using Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (LC / MS-MS).

Biochemical and genetic analyses were performed on blood and urine samples obtained from 100 patients diagnosed with ADHD. The frequency of the p.G143E (c.428G>A) variant was found to be 4% in our ADHD sample. In our study, we found that the CES1 gene p.G143E variant did not significantly affect blood methylphenidate, blood ritalinic acid, urinary methylphenidate and urinary ritalinic acid levels in children. Using clinical parameters, disease severity and side effects of our patients who carried the CES1 gene p.G143E did not differ significantly from other cases.

There are few studies on the CES1 gene and methylphenidate and generally conducted in adults or healthy volunteers. In our study, no statistical significance was found between CES1 gene p.G143E variant and methylphenidate metabolites or clinical parameters for children. Follow-up studies investigating the effect of CES1 gene variants on Methylphenidate treatment in children diagnosed with ADHD are needed.

**Keywords;** ADHD, Methylphenidate, CES1 gene, Polymorphism



## İçindekiler

Önsöz.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler.....	V
Tablolar Dizini.....	VI
Şekiller Dizini.....	VII
Grafikler Dizini.....	VIII
Kısaltma Listesi.....	IX
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım, tarihçe ve tanı ölçütleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.2. DEHB tedavisi.....	9
2.2.1. Metilfenidat.....	15
2.2.1.1. Metilfenidat Yan Etkileri.....	17
2.2.2. Atomoksetin.....	18
2.2.3. Klonidin ve guanfasin.....	20
2.3. DEHB Farmakogenetiği.....	22
2.3.1. Metilfenidat ve CES1.....	22
2.3.2. Atomoksetin ve CYP2D6.....	25
2.3.3. Karışık Amfetamin Tuzları ve CYP2D6.....	28
2.3.4. Guanfasin ve CYP3A4/5.....	28
2.3.5. Klonidin ve CYP2D6.....	29
3. Gereç ve Yöntem.....	30
3.1. Genetik Analiz.....	30
3.2. Hedef Bölgeye Özgü Primer Tasarımı.....	30
3.3. DNA izolasyonu.....	30

<b>3.4. PCR Çalışması ve Jel Görüntülenmesi.....</b>	<b>30</b>
<b>3.5. Hedef Bölgenin Dizilenmesi ve Analizi.....</b>	<b>31</b>
<b>3.6. Biyokimyasal Analizler.....</b>	<b>31</b>
<b>3.7. Veri Toplama Araçları.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1.Örneklem.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2. Örneklem demografik özellikleri.....</b>	<b>32</b>
<b>4.3. Genetik Analiz Sonuçları.....</b>	<b>32</b>
<b>4.4. Klinik Özellikler.....</b>	<b>33</b>
<b>4.5. Ölçek Puanları.....</b>	<b>33</b>
<b>4.6. Biyokimyasal Analizler.....</b>	<b>34</b>
<b>5. Tartışma ve Sonuç.....</b>	<b>36</b>
<b>6. Sonuç ve Öneriler.....</b>	<b>38</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>39</b>
<b>Ekler.....</b>	<b>65</b>
<b>Teşekkür.....</b>	<b>66</b>
<b>Özgeçmiş.....</b>	<b>67</b>

## Şekiller Dizini

Şekil-1: Jel görüntüsü.....32

Şekil-2: Hedeflenen varyantın IGV analiz görüntüsü.....33



## Kısaltma Listesi

CES1	: Karboksilesteraz 1 enzim geni
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
APA	: Amerikan Psikoloji Birliği
DSM	: Mental bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ICD	: Uluslararası Hastalıklar ve İlişkili Sağlık Sorunları Sınıflandırması
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
K-SADS	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
CPIC	: Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu
DPWG	: Hollanda Farmakogenetik Çalışma Grubu
NCBI	: Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
NGS	: Yeni Nesil Dizi Analizi
IGV	: Integrative Genomics Viewer programı
CGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği



## 1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsitive ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Hem günlük pratikte DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar hem de tedavi kılavuzlarında ilk sırada yer alan ilaçlar psikostimulanlardır. Etkinlik ve tolere edilebilirlik ile ilgili çocuk ve ergenlerde metilfenidat 6 yaş ve sonrasında FDA onayı almıştır. Ülkemizde bulunan ve en sık kullanılan psikostimulanlar ise ani salımlı metilfenidatlar (Ritalin® ve Medikinet® 10 mg tablet) ve kontrollü salımlı metilfenidatlardır (Medikinet Retard®10, 20, 30, 40 mg kapsül, Concerta® 18,27,36,54 mg kapsül ve Konsenidat® 18,27,36,54 mg kapsül). Metilfenidat, beyindeki presinaptik dopamin taşıyıcılarının üzerinden dopamin geri alımını engelleyerek beyindeki ekstraselüler dopamini arttırarak etki etmektedir (Stahl, 2014).

Metilfenidat, karboksilesteraz-1 (CES-1) ile hidrolize edilmektedir ve inaktif metaboliti ritalinik aside dönüşür. Bu, diğer metabolik enzimlerin de çok az katkısı ile Metilfenidat için birincil metabolik yoldur. İlacın %60 ila 80'i idrarda ritalinik asit olarak atılır. Hem d-MPH hem de l-MPH bu dönüşüme uğrar. Bununla birlikte, presistemik metabolizma ve MPH'nin atılımı, l-MPH'nin metabolizmasını destekleyen enantioselektif bir işlemdir. Terapötik olarak aktif izomer olan d-MPH'nin belirgin şekilde konsantrasyonun artmasıyla sonuçlanır. CES1 enziminin aktivitesini etkileyen CES1 genindeki çeşitlilik, metilfenidatın farmakokinetiğini etkileyebilir.

Farmakogenetik çalışmalar genetik çeşitliliklerin ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini nasıl etkilediğini aydınlatmaya çalışmaktadır. Enzimi kodlayan genlerdeki bireysel genetik değişiklikler enzimin etkinliğini değiştirmektedir. Genetik değişiklikler enzim aktivite düzeyini etkilemekte, enzim aktivite düzeyi ise ilaçtan faydalanma ya da yan etki görme durumunu belirlemektedir. Sonuç olarak, genetik polimorfizmler aynı ilaç dozunu kullanan kişilerde farklı plazma ilaç düzeyinin görülmesine ve dolayısıyla da klinik iyileşme derecesinde farklılıklara sebep olmaktadır. Bu yüzden uygun dozun ayarlanabilmesi için plazma düzeyinden yararlanılabileceği düşünülmektedir.

DEHB tedavisi, kişiler arasında farklılık gösteren klinik iyileşme ile ilişkilidir; bu, temel olarak metilfenidatın farmakokinetik ve farmakodinamik hedeflerindeki bireyler arası genetik değişkenlikten kaynaklanmaktadır. Metilfenidat metabolizmasında CES1 birincil enzimidir (Stage vd., 2019). Bu enzimi kodlayan gen olan CES1 geninde meydana gelebilecek olan polimorfizmler aynı ilaç dozunu kullanan kişilerde farklı plazma ilaç düzeyinin görülmesine ve dolayısıyla da klinik iyileşme derecesinde farklılıklara sebep olmaktadır (Brown vd., 2022). Bu çalışmanın amacı, Metilfenidat tedavisi kullanmakta olan hastalarda ilacın metabolitini (Ritalinik Asit) ve metaboliti oluşturan enzimi kodlayan gendeki polimorfizm yani bireysel değişiklikleri saptayabilmektir. Metilfenidat ile tedavi edilmekte olan hastalarda kan/idrar Metilfenidat ve Ritalinik Asit düzeyi ile CES1 geni polimorfizminin G143E (rs71647871) bu ilişki üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Yapılan önceki çalışmalarda, sağlıklı bireylerde gösterilmiştir ki, metilfenidat metabolizmasını sağlayan başlıca enzim CES1 enzimidir ve bu enzim metabolizmasındaki değişiklikler ilacı kullanan hasta grubunda ilacın etki düzeyini değiştirmektedir. Enzimin etki düzeyini ölçebilmek için ise ilacın metaboliti olan ritalinik asit düzeyleri ölçülmüştür. Bu enzim düzeyini etkileyen başlıca gen polimorfizmi de CES1 geni G143E (rs71647871) polimorfizmi olarak çalışmalarda tanımlanmıştır. Bu polimorfizm, CES1 enzimi ile yıkılan ilaçların düzeyini en fazla etkileyen polimorfizm olarak literatürde vurgulanmaktadır (Stage vd., 2019). Fakat, bu araştırmaların büyük kısmında sağlıklı yetişkinlerde tek doz ilaç kullanımı sonrası enzim aktivitesi belirlenmiştir. Bu alanda mevcut ilişkinin klinik örnekleme araştırarak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

#### 2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), toplum, okul veya çalışma hayatında bozulmalara yol açan gelişimsel düzey ile uyumsuz dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize bir hastalıktır (American Psychiatric Association, APA 2013). Dünya Sağlık Örgütü'nün, Uluslararası Hastalıklar ve İlişkili Sağlık Sorunları Sınıflandırmasının (ICD-11) Onbirinci Revizyonunun onaylanması ve DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 2013 versiyonunun yayımlanması ile diğer ruh sağlığı hastalıkları gibi DEHB tanılama kriterlerinde de bazı değişiklikler olmuştur (Dünya Sağlık Örgütü, 2019; APA, 2013).

DSM-5 ile DEHB'de gerçekleşen değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz: DSM-5 ile DEHB için en büyük değişiklik nörogelişimsel bozukluklar başlığı altına yerleştirilmesi olmuştur. Peki neden DEHB benzerlikleri bulunan yıkıcı davranım bozuklukları başlığı altında yer almamıştır? Nörogelişimsel bozukluklar beyin gelişiminde gecikme veya normalden sapma ile karakterize olan bozuklukları kapsamaktadır.

DSM-5 ile DEHB'de gerçekleşen bir diğer önemli değişiklik semptomların başlangıç yaşı kriterinin yedi yerine on iki yaş olarak değiştirilmesi olmuştur. Tarihsel açıdan bakıldığında; DEHB tanısında başlangıç yaşı kriteri ilk defa DSM-III ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalara bakıldığında; yedi yaş kriterinin eklenmesini sağlayacak herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bu kriter komisyonun görüşüne ve klinik gözleme dayalı olarak eklenmiştir. Fakat, bu zamana kadar yedi yaş kriteri bir gelenek olarak DSM sistemi içinde yerini almaya devam etmiştir. Sonrasında yayımlanan makalelerde ise eğer DEHB ilk defa erişkinlerde fark edilip araştırılıyorsa böyle bir kriter olmayacağını belirtmektedir (Barkley ve Biederman 1997). Başlangıç yaşı kriteri on iki olarak alındığında, DEHB olgularının % 95'inin tanı aldığının yapılan çalışmalarda belirtilmesi, bu kriterin son halini almasını sağlamıştır (Barkley ve Brown 2008; Kessler vd., 2006). Bu değişiklik ile, özellikle yedi yaş kriteriyle

yeterince tanı konulamayan dikkat eksikliği baskın tip DEHB için önem taşımaktadır (Machado vd., 2013). Barkley ve arkadaşları, uzun yıllar önce bu konuya dikkat çekmişlerdir ve yaptıkları çalışmada hangi alt tipte ne kadar DEHB olgusunun yedi yaş kriteri nedeniyle tanı alamadığını araştırmışlardır. Hiperaktivite ve impulsivite baskın tipin % 100'ü tanı alabilirken, bileşik tip olgularının % 18'i ve dikkat eksikliği baskın tip olgularının ise % 43'ü gibi yüksek bir oranının tanı alamadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, diğer yayınlarında da DEHB tanısı için başlangıç yaşı kriterinin klinik uygulamalardaki zararlarını vurgulamışlardır (Applegate vd., 1997; Barkley ve Biederman 1997). Takip eden yıllarda yürütülen yeni çalışmalar ise erişkinlikte başlayan DEHB olgularını bildirmektedirler (Moffitt vd., 2015; Caye vd., 2016). Bu yeni bulgular da benzer şekilde başlangıç yaşı kriterini sorgulamamıza sebep olmaktadır.

Bir diğer önemli değişiklik ise otizm spektrum bozukluklarının (OSB) dışlama kriteri olmaktan çıkarılması olmuştur. Çalışmalar DEHB'nin OSB'ye sıklıkla eşlik ettiğini ve işlevsellikte belirgin biçimde bozulmaya yol açtığını ve tedavi edilmesi gereken bir durum olduğunu vurgulamaktadır. Çünkü, DEHB % 28.2 oranıyla OSB'ye eşlik eden en sık ikinci psikiyatrik bozukluk olarak bildirilmektedir (Lamanna vd., 2017; Simonoff vd., 2008).

DSM-5 ile gelen diğer değişiklikler ise alt tip kavramının görünüm olarak değiştirilmesi ve tanı kriterleri için verilen örnekler olmuştur. Tanı kriterleri için birden çok örnek verilerek yapılan açıklamalar semptomları farklı gelişim özelliklerine uygun şekilde daha iyi anlamayı amaçlamaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki; DEHB tanısı için yıllar içerisinde tanısal geçerlilik sürse de DSM-IV'te yer alan üç alt tip için aynı durum söz konusu değildir. Takip sürecinde değişkenlik gösterebildiği için bir hastalığın farklı alt tipleri olarak değil de görünümleri olarak tanımlamak gerekliliği doğmuştur. Ek olarak, hiperaktivite ve dikkatsizlik semptom sayıları (örn. yedi dikkatsizlik ve dört hiperaktivite semptomu gibi) kaydedilerek yapılacak izlemlerin daha işlevsel olacağı çalışmalarda bildirilmektedir (Willcutt vd., 2012). Ek olarak, işlevsellikte bozulma kriterlerinin hafifletilmesi ve erişkinlerde gerekli semptom sayısının azaltılması ile ilgili değişiklikler yapılmıştır.

Bu değişikliklerin dışında, 2010 yılında DSM-5 ile ilgili ilk çalışmalar sırasında

yapılması planlanan bazı değişiklikler ise kanıt yetersizliği nedeniyle DSM-5'te yer almamıştır. Bunlardan biri, dikkatsizlik semptomlarının yanında iki veya daha az hiperaktivite semptomuyla karakterize olan DEHB'nin restriktif tipidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar restriktif görünümün diğerlerinden farklılık oluşturduğunu göstermiştir (Ercan vd., 2015). Fakat DSM sisteminde yer alabilmesi için daha fazla sayıda kanıt ihtiyacı duyulmaktadır. DSM-5, DEHB için semptomlara dair belirgin bir değişiklik getirmemiştir. 2010 yılında, APA dürtüsellik alt başlığını güçlendirebilmek için DEHB semptomlarına dört yeni madde eklenmesini önermiştir. Fakat 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te bu maddelerin klinik geçerliliğini gösteren yeterli kanıt olmadığı için dahil edilmemiştir. Sonrasında yapılan çalışmalar da göstermiştir ki DEHB tanısını daha iyi tanımlayan yeni dürtüsellik kriterlerine ihtiyacı duyulmaktadır. Fakat, 2010 yılında önerilen drtsellike yönelik semptomlar, yapılan analiz sonuçlarına göre bu yöndeki eksikliği giderecek güçte ve geçerlilikte değildir (nsel Bolat vd., 2016).

Zihinsel, Davranışsal veya Nörogelişimsel bozukluklar, güncellenmiş bölümüyle sınıflandırma sistemlerinden ICD-11'de yayınlanmıştır. ocuk psikiyatri alanında ve özellikle nörogelişimsel bozukluklarda önemli değişiklikleri kapsamıştır (Stein vd., 2020). ICD-10'da "ocuklukta veya ergenlikte başlayan davranışsal ve duygusal bozukluklar" başlığı altında yer alan "Hiperkinetik Bozukluk", ICD-11 içinde Nörogelişimsel Bozukluklar başlığının altında "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. Çoğu değişiklik DSM-5 ile uyumludur. DEHB ve OSB'nin bir arada bulunabileceğinin kabul edilmesi, OSB tanısı olan bireylerin DEHB tedavisine yönelik ilaçlardan yararlanabileceğine dair önemli kanıtlar bulunduğundan, son derece yararlı olan önemli bir iyileştirme olarak gösterilmektedir (Sturman vd., 2017).

DEHB'nin farklı şekillerde de olsa tanımlanması uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Alexander Crichton, 1798 yılında bir tıp ders kitabında benzer bir bozukluğu tanımladı. Amerika Birleşik Devletleri'nde Charles Bradley, 1937 yılında amfetamin türevinin DEHB semptomları üzerindeki etkisini keşfetti. FDA ocuklarda metilfenidatin (Ritalin) onaylanması ise 1960'lı yıllarda olmuştur.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

DEHB, gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak tüm dünyada görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bize bunu göstermektedir. Yaklaşık çeyrek milyon çocuk ve 135 çalışma dahil edilerek yapılan bir meta-analiz çalışmasında kıtalar karşılaştırıldığında epidemiyolojik açısından önemli bir fark bulunmamıştır (Polanczyk vd., 2014). Dünya genelindeki prevalansı %5.29 olarak belirlenmiştir (Polanczyk ve Rohde 2007). Bir başka meta-analiz çalışması ise prevalansı % 5.9-7.1 olarak belirtmektedir (Willcutt 2012). Daha katı metodolojik kriterler uygulayarak daha az sayıda çalışma dahil edildiğinde DEHB prevalansının azaldığını vurgulamaktadırlar. Sadece DEHB prevalansını etkileyen bu durum göstermektedir ki DEHB çalışmaları metodolojik farklılıklardan en çok etkilenen grubu oluşturmaktadır (Polanczyk vd., 2015). DEHB tanısı sıklığının artan yaş ile bağlantılı olarak azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yetişkinlerdeki DEHB sıklığını araştıran bir meta-analizde 13 ülkeden 26.000'den fazla olguda, yetişkinlerde DEHB sıklığı %2.8 olarak saptanmıştır (Fayyad vd., 2017). Ülkemizde ise prevalans çalışması sonuçları % 12.22 ila % 13.38 arasında değişmektedir (Ercan vd., 2013).

Bu çalışmanın devamında, Türkiye genelinde geniş bir çocuk örneklemini dahil edilerek DEHB ve diğer psikopatolojilerin sıklığı değerlendirilmiştir (Ercan vd., 2019, Ercan vd., 2022). Yöntemde dahil edilme kriteri olarak ülke genelinde istatistiksel analizlerle belirlenen okullarda 2., 3. veya 4. sınıf öğrencisi olmak olarak belirlenmiştir. Çalışmada 5.842 katılımcıyla yarı yapılandırılmış tanısız görüşme (K-SADS-PL) ve Turgay DEHB tarama ölçeği ve işlevsellikte bozulma değerlendirmesi (hem ebeveynler hem de öğretmenler ile) uygulanmıştır. DEHB prevalansı, işlevsellikte bozulma olmaksızın %19.5 ve işlevsellikte bozulma ile %12.4 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalar göstermektedir ki, ülkemizde DEHB prevalansının dünya genelinde yaklaşık % 5 olan değerlerin çok üstündedir.

### **2.2. DEHB tedavisi**

DEHB'nin yetersiz tedavisi uzun vadede düşük akademik başarı, eksik istihdam durumu, iş kaybı, trafik kazası gibi birçok uzun vadeli sonucu etkilediği için zamanında ve yeterli tedavi çok önemlidir (Faraone vd., 2015; Harpin vd., 2016; Vaa, 2014). Mevcut klinik kılavuzlar, bireyselleştirilmiş multimodal ve multidisipliner bir

tedavi yaklaşımı önermektedir. Kapsamlı psikoeğitim temelinde, hastanın yaşını, semptomların şiddetini ve bireysel ihtiyaçlarını dikkate alan müdahalelerden oluşan bir çerçeve oluşturulmalıdır. Yetişkin DEHB'de tedavi genellikle aynı multimodal ve multidisipliner yaklaşımı izlerken ideal olarak hastanın eşini, ailesini veya yakın ilişkilerini de içerir (de Crescenzo vd., 2017; Kooij vd., 2019).

Okul çağındaki çocuk ve ergenlerde farmakolojik tedaviye başlanıp başlanmayacağına karar vermede ana faktör, klinik kılavuzlarda vurgulandığı gibi DEHB semptomlarının şiddetidir. Bununla birlikte, kişisel faktörler (örn. başarı düzeyi), hastanın ailesinin durumu, komorbiditeler ve global psikososyal işlevsellik de dikkate alınmalıdır. Diğer tüm tedavi kararlarında olduğu gibi, bu süreç de ebeveynleri/bakıcıları ve çocuğu içeren ortak karar verme modelini takip etmelidir. Farmakolojik tedaviden sonra kalan semptomlara ve psikososyal işlevsellikteki eksikliklere göre uygun görüldüğü şekilde, davranış terapisi gibi diğer müdahaleler paralel olarak sağlanmalıdır (Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Birliği, 2017).

Okul öncesi çocuklarda DEHB öncelikle psiko-sosyal ve davranışsal müdahalelerle (örn. davranış yönetimi konusunda ebeveyn eğitimi) tedavi edilmelidir. Bu yaş grubunda farmakolojik tedavi okul çağındaki popülasyonlara kıyasla daha az etkili olduğu ve daha yüksek advers olay oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Greenhill vd., 2006). Bu nedenle, DEHB'li okul çocuklarına kıyasla daha dikkatli bir şekilde yaklaşılmalı ve yalnızca çok yüksek şiddete sahip vakalar için ayrılmalıdır (Wolraich vd., 2019). Semptomların şiddeti, komorbiditelerin varlığı, günün hangi dönemlerinde semptomların giderilmesine ihtiyaç duyulduğu ve hastaların tercihleri gibi ilgili tüm faktörlerin dikkate alınması gerekir (Faraone vd., 2015).

İlaç tedavisine uyum DEHB tedavisinde yaygın bir sorundur (MTA Cooperative Group, 2004; Osterberg & Blaschke, 2005). Uyum eksikliği, farmakolojik tedavinin seyrini engelleyerek etkinliğin azalmasına, advers olayların artmasına ve sonuçta ortaya çıkan diğer sorunlara yol açabilir (Hack ve Chow, 2001; Häge vd., 2018; Mechler ve Häge, 2019). Tedavi süresince ilaç uyumu düzenli olarak değerlendirilmeli ve uyuma ilişkin potansiyel sorunlar açıkça tartışılmalıdır. İlaç tedavisine uyumu mümkün olduğunca erken artırmak için, farmakolojik tedaviye başlanmadan önce ilgili faktörler değerlendirilmeli ve mümkünse iyileştirilmelidir. Bu faktörler arasında

hastaların ve ebeveynlerin farmakolojik tedaviye yönelik tutumları, güvenilir bir hekim-hasta ilişkisi, aile desteği ve hastalık ve amaçlanan ilaç etkileri hakkındaki bilgiler yer almaktadır (Ferrin vd., 2012; Niemeyer vd., 2018; Wolraich vd., 2019). İlaç seçiminin yanı sıra, dozaj rejimi de ilaca uyumu etkileyebilir. Günde bir kez dozlama genellikle günde iki kez dozlamaya tercih edilmelidir (Osterberg & Blaschke, 2005). DEHB tedavisinde onaylanmış ilaçlar uyarıcılar ve uyarıcı olmayanlar olarak iki sınıfa ayrılır (Mechler vd., 2021). Metilfenidat ve amfetamin gibi uyarıcı ilaçlar DEHB'li hastalar için birinci basamak farmakoterapilerdir (NICE kılavuzları, 2018). Uyarıcı olmayan ilaçlar arasında ise; Atomoksetin, Guanfasin ve Klonidin yer almaktadır (Mechler vd., 2021).

Uyarıcı olmayan gruptaki ilaçların faydalı olduğu gösterilse de plaseboya kıyasla etki büyüklükleri genellikle orta aralıkta ve uyarıcılarından daha küçüktür (Cortese vd., 2018). Nispeten daha küçük etki boyutları nedeniyle, DEHB tedavisine yönelik mevcut kılavuzlar genellikle uyarıcı olmayan ilaçları ikinci basamak tedavi olarak, uyarıcı ilaçları ise birinci basamak tedavi olarak önermektedir (NICE kılavuzları, 2018). ABD'de, guanfasin ve klonidin'in her ikisi de "uyarıcı ilaçlara ek tedavi olarak" onaylanmıştır, bu da tedavi etkilerinde bir artış ve uyku bozuklukları, kardiyovasküler etkiler (yüksek kan basıncı ve kalp atış hızı) gibi yan etkilerde azalma sağlar (Avrupa İlaç Ajansı, 2020; Kollins vd., 2011; Sallee vd., 2009; Shire Pharmaceuticals, 2019; ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2010).

Bu potansiyel faydalar göz önüne alındığında, uyarıcı olmayan ilaçlar DEHB ve bazı komorbiditeleri olan hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Yıkıcı davranış bozuklukları, tik bozukluğu, Tourette sendromu ve özellikle madde kullanım bozukluklarında uyarıcı ilaçlar, nükleus akumbens ve striatumdaki dopaminerjik aktiviteleri nedeniyle uygun olmayan bir tedavi seçeneği olarak görülebilirler. Bu nedenle uyarıcı olmayan ilaçlar ilk basamak tedavi seçenekleri olarak düşünülebilirler (Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Birliği, 2017; Geller vd., 2007; Ghanizadeh, 2013). Uyku bozuklukları mevcut olduğunda, klonidin ve guanfasin düşünülebilir (Banaschewski vd., 2004). Klinik çalışmalar, atomoksetin ile tedavi altında tiklerin kötüleşmediğini bulmuştur (Allen vd., 2005; Spencer vd., 2008). Guanfasin tikleri azaltabilir, ancak DEHB'ye eşlik eden tikler üzerindeki yararlı etkilerine ilişkin

kanıtlar yetersiz kalmaktadır (Chappell vd., 1995; Cummings vd., 2002; Murphy vd., 2017; Scahill vd., 2001). DEHB'de komorbid anksiyete veya otizm spektrum bozukluğu olduğunda atomoksetin kullanımını destekleyen bazı kanıtlar vardır (Arnold vd., 2006; Geller vd., 2007; Ghanizadeh, 2013). Atomoksetinin bir antidepresan olarak geliştirilmesine yönelik ilk çabalara rağmen, şimdiye kadarki kanıtlar bu semptom alanında etkinliği desteklememektedir (Bangs vd., 2007). Hem uyarıcıların hem de uyarıcı olmayanların kısa vadeli etkinliği ve güvenliği çeşitli klinik çalışmalarda sağlam bir şekilde gösterilmiş olsa da (Banaschewski vd., 2006; Cortese vd., 2018; Faraone ve Buitelaar, 2009; Padilha vd., 2018; Reed vd., 2016; Savill vd., 2015), uzun vadeli sonuçlar için karşılaştırılabilir ölçüde sistematik değerlendirmelerin gelecekte daha fazla çalışma ile takip edilmesi gerekmektedir. Şu anda, bir DEHB ilacına ilişkin karar yalnızca klinik faktörlere dayanmaktadır. Farmakogenomik belirteçler, tedavi yanıtı ve yan etki olasılıklarını tahmin ederek gelecekte terapötik ilaç izleme farmakovijilansı geliştirebilir (Gerlach vd., 2016; Wehry vd., 2018). Nispeten çok sayıda çalışma, uyarıcı tedavinin etkinliği ile tek nükleotid polimorfizmleri (örneğin, dopaminle ilgili aday genlerde) ve DNA tekrar varyantları dahil olmak üzere DNA varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir (Myer vd., 2018; Pagerols vd., 2017). DEHB'de farmakolojik tedavi seçenekleri için güvenilir genetik belirleyiciler henüz tanımlanmamış olsa da, bu bulgular umut verici görünmektedir ve bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

### **2.2.1. Metilfenidat**

Dopamin ve norepinefrinin etkisini artırarak, prefrontal korteks aktivitesinin etkinliğini artırır ve DEHB tanılı hastalarda yürütme ve dikkat işlevini optimize eder (Arnsten, 2011; Arnsten ve Pliszka, 2011). Metilfenidatın; dopamin ve norepinefrin taşıyıcısını inhibe ettiği, serotonin tip 1A reseptöründe agonist aktivitesinin olduğu ve veziküler monoamin taşıyıcı 2'nin yeniden dağıtımında yer aldığı gösterilmiştir (Faraone, 2018).

Kısa etkili ve uzun etkili formülasyonlarda mevcuttur. Uzun etkili formülasyon; farklı kontrollü salımlı uyarıcı formülasyonları, ozmotik salımlı oral sistem metilfenidat ve lisdexamfetamin dimesilat ön ilacını kapsar (López & Leroux, 2013).

Araştırmalar uzun etkili formülasyonların daha iyi ilaç uyumu ve muhtemelen daha düşük rebound etki riski ile ilişkili olduğunu, kısa etkili formülasyonların ise dozlama sıklığı ve titrasyon konusunda daha fazla esneklik sağladığını göstermiştir (Hodgkins vd., 2012; Wilens ve Spencer, 2000).

Son yirmi yılda, ıĝnenebilir tabletler, sıvı formülasyonlar veya transdermal bantlar gibi çeşitli yeni dağıtım sistemleri de dahil olmak üzere mevcut uyarıcı formülasyonların sayısında güçlü bir artış görölmüştür (Steingard vd., 2019). Uzun etkili uyarıcı formülasyonlar, farmakokinetik profilleri açısından, özellikle de pik seviyelere ulaşma ve düşme hızları açısından farklılık gösterir. Hekimler, hastanın semptom profiline ve bireysel ihtiyaçlarına uygun bir formülasyon seçmek için bu farklılıkları dikkate almalıdır (Coghill vd., 2013; Maldonado, 2013; Steingard vd., 2019). 10.000’den fazla çocuk ve ergenin verilerini içeren çift kör, randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli bir ađ meta-analizi, klinisyenler tarafından derecelendirildiği üzere DEHB temel semptomlarını azaltmada psikostimulanların büyük etki boyutlarını ortaya çıkarmıştır (Cortese vd., 2018).

Diğer alışmalar, psikostimulanların yalnızca DEHB’in temel semptomlarını azaltmada değil, aynı zamanda genel yaşam kalitesini iyileştirmede ve işlevsel bozuklukları azaltmada da etkili olduğunu bulmuştur. (Banaschewski vd., 2014; Coghill, 2010). Dahası, psikostimulanların travma, intihar olayları, madde bağımlılığı, suç işleme ve kasıtsız yaralanmalar nedeniyle hastaneye acil başvuru riskini de azalttığını öne süren çalışmalar vardır (Man vd., 2017; Chen vd., 2014; Chang vd.,2013; Lichtenstein vd., 2012; Ghirardi vd., 2020; Ruiz-Goikoetxea vd., 2018).

Psikostimulanların kısa vadeli etkinliği iyi bilinmekle birlikte, uzun vadeli etkileri daha az araştırılmıştır. Multimodal Treatment of ADHD (MTA) alışmasından elde edilen takip gözlemleri, psikostimulanlara 10 yıldan uzun süre devam eden DEHB’li çocukların semptomların azaltılması açısından ilaçlarını bırakanlardan daha iyi olmadığını göstermektedir (MTA Cooperative Group, 1999; Swanson vd., 2017).

Etik hususlar nedeniyle uzun süreli plasebo kontrollü çalışmalar mümkün olmadığından, farklı metodolojik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, Matthijssen ve arkadaşları, yedi haftalık randomize plasebo kontrollü bir metilfenidatlı- metilfenidatsız devam çalışmasında, daha önce iki yıldan uzun süredir

düzenli metilfenidat ile tedavi edilen çocuk ve ergenlerde DEHB semptomlarındaki değişimi araştırmıştır. Yazarlar, zaman içindeki değişim açısından gruplar arasında metilfenidat tedavisine devam eden grup lehine anlamlı bir fark olduğunu bildirdiler (Matthijssen vd., 2019).

Bu tür veriler, DEHB'li hastaların psikostimülan tedaviye devam etme ihtiyacı olup olmadığını belirlemek için potansiyel olarak ilaçsız bir aralık da dahil olmak üzere periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiği yönündeki klinik kılavuz önerilerini desteklemektedir (NICE kılavuzları, 2018).

### **2.2.1.1. Metilfenidat Yan Etkileri**

Metilfenidatın yaygın yan etkileri arasında iştah azalması, uyku bozuklukları, kan basıncı ve nabız artışı, baş ağrısı, sinirlilik ve mide ağrısı yer almaktadır. Uyarıcı ilaçların ani ölüm veya intihar eğilimi gibi ciddi yan etki riskini artırıp artırmadığı hala tartışmalıdır. Büyük kayıt çalışmalarından elde edilen veriler dikkate alındığında, birçok yazar uyarıcı ilaçlar ile bu tür ciddi advers olaylar arasında nedensel bir ilişkinin olası olmadığını, ancak böyle bir riskin tamamen dışlanamayacağı sonucuna varmıştır (Graham & Coghill, 2008). Bununla birlikte, intihar eğilimi ile ilgili olarak, son kanıtlar daha ziyade psikostimülan ilaçların DEHB'li hastalarda intihar olayları riskini azalttığını göstermektedir (Chen vd., 2014; Man vd., 2017).

Metilfenidat, kan basıncı ve kalp atış hızında istatistiksel olarak anlamlı artışlarla ilişkilidir. Bu etkiler grup düzeyinde küçük olsa da, özellikle önceden kardiyovasküler hastalıkları olan küçük bir hasta alt grubu için klinik olarak önemli olabilir (Hennissen vd., 2017; Liang vd., 2018; Stiefel ve Besag, 2010; Vetter vd., 2008). Bu nedenle, klinik kılavuzlar genellikle psikostimülan ilaç reçete edilirken nabız ve kan basıncının izlenmesini önermektedir (Cortese vd., 2013; NICE kılavuzları, 2018).

Boylamsal çalışmalardan elde edilen bulgular, psikostimülanlarla tedavinin boy ve kilo alımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Cortese vd., 2018; Faraone vd., 2008; Greenhill vd., 2020; Swanson vd., 2017). Bu etkiler genellikle küçüktür, ancak yine de alt gruplarda klinik olarak önemli olabilir ve genellikle dikkatli bir izlem gerektirir. Etkilerin dozla ilişkili olduğu ve hem metilfenidat hem de amfetamin için benzer olduğu görülmektedir (Hodgkins vd.,

2012; Pliszka vd., 2006). Bugüne kadar, boy üzerindeki etkilerin geri döndürülebilir olarak kabul edilip edilmeyeceği belirsizliğini korumaktadır (Faraone vd., 2008; Greenhill vd., 2020). Stimülan tedavinin oldukça sık görülen bir yan etkisi olan iştah azalması, bu konuda kesinlikle önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, hormonal düzensizlik gibi kilo ve boy azalmasına katkıda bulunan diğer olası mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

### **2.2.2. Atomoksetin**

Atomoksetin, norepinefrin taşıyıcısına bağlanarak sinaptik noradrenalini artırır ve bu nedenle bir norepinefrin geri alım inhibitörü olarak sınıflandırılır. Prefrontal kortekste, norepinefrin taşıyıcıları aynı zamanda dopamin geri alımının düzenlenmesinden de sorumludur, çünkü bu bölgede dopamin taşıyıcıları azdır. Sonuç olarak, atomoksetin prefrontal kortekste hem noradrenalini hem de dopamini artırır (Bymaster, 2002).

Atomoksetin oral yoldan uygulanır ve öncelikle sitokrom P4502D6 (CYP2D6) yolu ile metabolize edilir. Bazı seçici serotonin geri alım inhibitörleri serum atomoksetin seviyelerini yükseltebileceğinden bu durum dikkate alınmalıdır (Eli Lilly and Company, 2020).

Atomoksetin 10, 18, 25, 40, 60, 80 veya 100 mg atomoksetin hidroklorür içeren kapsüller halinde ve oral çözelti (4 mg/ml) olarak üretilmektedir. Çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde önceden var olan kardiyovasküler hastalıklar/önemli kardiyak anormallikler, acil psikotik veya manik semptomlar, bipolar bozukluk, agresif davranışlar, olası alerjik reaksiyonlar, idrar çıkışı ve büyüme üzerindeki etkiler ve priapizm için de uyarılar mevcuttur (Eli Lilly and Company, 2020). Çocuk ve ergen klinik çalışmalarında atomoksetinin en yaygın yan etkileri bulantı, kusma, yorgunluk, iştah azalması, karın ağrısı ve uyku hali olmuştur (Therapeutic Goods Administration, 2020). Nüfusun yüzde yedisinin, önemli ölçüde daha yüksek plazma seviyeleri ve daha uzun yarı ömürleri ile atomoksetinin zayıf metabolizörleri olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum advers etkilerde artışa yol açabilir (ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2009).

### 2.2.3 Klonidin ve guanfasin

Klonidin ve guanfasin farmakolojik olarak çok benzerdir ve ana etki mekanizmaları beyindeki alfa-2 adrenerjik reseptörlerde agonistik etkidir. Prefrontal kortekste, postsinaptik alfa-2 agonizmi noradrenerjik nörotransmisyonun artmasına yol açar. Aynı etki mekanizmasını paylaşmalarına rağmen, klonidin ve guanfasin etki güçleri bakımından farklılık göstermektedir; guanfasin klonidinden yaklaşık on kat daha az etkilidir (Giovannitti vd., 2015).

Guanfasinin alfa-2A reseptörlerine olan belgelenmiş daha yüksek özgüllüğü, iki ajan arasında yan etki profiline ilişkin farklılıklara aracılık edebilir, örneğin guanfasinin daha az sedatif etkileri olduğu görülmüştür (Giovannitti vd., 2015; López, 2006; Newcorn vd., 1998). İki ajan metabolizasyon açısından da farklılık göstermektedir; klonidin öncelikle CYP2D6 yoluyla metabolize edilir ve eşit oranlarda renal ve hepatik olarak atılır. Guanfasin ise öncelikle CYP3A4 yoluyla metabolize edilir ve ağırlıklı olarak renal olarak atılır (Boellner vd., 2007).

Klonidin 0.1 ve 0.2 mg dozlarında tablet formunda mevcuttur. Önerilen başlangıç dozu yatmadan önce 0.1 mg tablettir, bu doz daha sonra günde iki kez uygulamaya ve ardından dikkatli bir şekilde yükseltmeye kadar artırılabilir. Günde 0.4 mg'dan daha yüksek dozlar önerilmemektedir. Ayrıca 0,1, 0,2 ve 0,3 mg dozlarında transdermal terapötik yamalar da mevcuttur (ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2010).

Guanfasin, 1, 2, 3 ve 4 mg dozlarında tablet formunda mevcuttur ve dozaj rejiminin günde bir kez uygulama ile vücut ağırlığına göre ayarlanması önerilir (temel kural olarak 0,1 mg/kg) (Avrupa İlaç Ajansı, 2020; Shire Pharmaceuticals, 2019).

Klonidin ve guanfasinin yan etkileri genellikle çok benzer olarak kabul edilir ve en yaygın görülen yan etkiler; somnolans, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk ve kabuslardır. Klonidin için ağız kuruluğu, sedasyon, bradikardi ve senkop da bildirilmiştir. Hem klonidin hem de guanfasinin etiketlerinde hipotansiyon, bradikardi, uyku hali, alerjik reaksiyonlar ile kardiyak iletim bozukluklarına dair uyarılar mevcuttur (Faraone vd., 2013; Huss vd., 2016; Ruggiero vd., 2014; ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2010; Wilson vd., 1986).

Temel DEHB semptomatolojisi üzerindeki etkilerinin ötesinde, atomoksetin ve guanfasinin her ikisinin de işlevsellik ve yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Childress, 2016; Hervas vd., 2014). Atomoksetin ve guanfasin için tedavi etkilerinin daha uzun süreli devamlılığı belgelenmişken, klonidin için bu durum

henüz sistematik olarak değerlendirilmemiştir (Dittmann vd., 2018; Newcorn vd., 2016; Song vd., 2004; ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2010).

Bununla birlikte, DEHB tedavisinde stimulan olmayan ilaçların dikkate alınması gereken başka kısıtlamaları ve faydaları da vardır. Tedavinin etkileri genellikle atomoksetin için tedaviye başlandıktan 6-12 hafta sonra, klonidin ve guanfasin için tedaviye başlandıktan 2-4 hafta sonra gözlemlenir ve tedavi etkileri hızlı başlangıçlı olan uyarıcılardan önemli ölçüde farklıdır (Childress, 2016; Dickson vd., 2011; Sallee vd., 2012).

Uyarıcı olmayan ilaçlar uyarıcılara kıyasla günün her saati etkilidir. Yan etkileri azaltmak için, günlük atomoksetin dozu sabah ve akşam uygulanan iki eşit doza bölünebilir. Gerekirse atomoksetin sadece akşamları da uygulanabilir (Banaschewski vd., 2004; ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2009). Klonidin ve guanfasin ile, bir çalışma ortamında sabah ve akşam uygulama arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, yan etki olarak nispeten sık görülen somnolans/yorgunluk nedeniyle akşamları uygulama genel olarak tercih edilir (Newcorn vd., 2013).

Atomoksetin, uyarıcılara benzer kardiyovasküler etkilere sahip gibi görünse de (daha az), kanıtlar daha az iştah azalması ve sonuç olarak daha az büyüme ve boy problemi ile ilgili olduğunu göstermektedir (McCarthy vd., 2018; Savill vd., 2015; Wernicke vd., 2003). Uyarıcı olmayanlar arasında, atomoksetinin yan etkilerinin klonidine ve guanfasine kıyasla daha az sıklıkta ve daha az belirgin olduğu düşünülmektedir (Dittmann vd., 2018).

### **2.3. DEHB Farmakogenetiği**

DEHB, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yaygın olarak görülen bir bozukluktur (Volkow vd., 2013). DEHB tedavisiyle ilgili zorluklar nedeniyle, ebeveynler, hastalar ve klinisyenler DEHB ilaçlarının farmakogenetik testlerine ilgi göstermektedir (Elsayed vd., 2020). Metilfenidat'ın dopamin reseptörlerinde sorumlu genlerdeki varyasyonlarla ilişkisini inceleyen geniş bir literatüre sahiptir. Ancak bugüne kadar yapılmış çalışmaların çelişkili sonuçları, düşük etki büyüklükleri vardır ve klinik uygulamaları belirsizdir (Stevens vd., 2019). Genotip bilgilerinin klinik kullanımıyla ilgili şu anda yalnızca atomoksetin için Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu (CPIC) kılavuzu mevcuttur (Brown vd., 2019).

### 2.3.1 Metilfenidat ve CES1

Metilfenidat, DEHB tedavisinde en çok reçete edilen uyarıcılardan biridir; çeşitli formülasyonları (örneğin, anında ve uzun süreli salınım gibi) mevcuttur ve d-izomeri deksmetilfenidat olarak kullanılmaktadır (Markowitz vd., 2003). Metilfenidat, karboksilesteraz 1 (CES1) tarafından ritalinik asite metabolize edilir (Stevens vd., 2019). CES1'in birçok varyantı vardır, yalnızca birkaçının fonksiyonel işlevi olduğu gösterilmiştir (Her vd., 2020; Merali Z vd., 2014). Bugüne kadar, CES1 genotipine göre metilfenidat dozunu belirleyecek bir farmakogenetik kılavuz bulunmamaktadır, ancak CES1 bazı farmakogenetik test şirketlerinin raporlarında yer almaktadır. (Brown vd., 2022).

CES1 genetik varyasyonlarının, metilfenidat farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin ilk rapor Zhu ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Etanol ve metilfenidatın etkileşimini inceleyen farmakokinetik çalışmada, 20 katılımcıdan bir kişide metilfenidat uygulanmasından sonra d- ve l-metilfenidat konsantrasyonlarının yaklaşık yedi kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu kişide diğer 19 katılımcıyla karşılaştırıldığında hemodinamik değişikliklerde daha fazla artış olduğu gözlenmiştir. Daha ileri araştırmalarda, biri daha nadir bulunan (rs71647871; Gly143Glu) ve diğeri bireye özgü (Asp260fs) olmak üzere iki varyant tanımlanmıştır (Zhu vd., 2008). Rs71647871 varyantının etkisi, CES1 enziminin substratı olan diğer ilaçların farmakokinetiği üzerinde daha fazla incelenmiştir (Lewis vd., 2013; Tarkiainen EK vd., 2012; Tarkiainen EK vd., 2015; Pare G vd., 2013).

Stage ve ark. tarafından yetişkin gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada 6 farklı CES1 genotipi ile metilfenidatın tek dozluk bir farmakokinetik çalışması yürütülmüştür. 6 farklı CES1 genotipi; kontrol (n = 16), dört kopya (n = 5), G143E alleli (daha önce Zhu ve diğerleri tarafından açıklanan rs71647871 varyantı) (n = 6), üç kopya aktif (n = 2), CES1A1c (n = 4) ve üç kopya normal (n = 10) şeklinde belirlenmiştir. Tüm katılımcılara 10 mg metilfenidat uygulanmış ve ardından 0'dan 24 saate kadar d-metilfenidat plazma konsantrasyonuna bakılmış. Bu çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında rs71647871 varyantı olan katılımcıların farmakokinetik parametrelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. rs71647871 varyantının bir kopyası olan bu katılımcılarda AUC<sub>0-inf</sub>, C<sub>max</sub> ve d-metilfenidatın

yarı ömrünün kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 2,5-, 1,8- ve 1,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca CES1'in dört kopyasına sahip grupta metilfenidatın farmakokinetik parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha büyük olması dikkat çekicidir; bu durum CES1'de bulunan genetik varyasyonun karmaşıklığına işaret edebilir (Stage C vd., 2017).

Lyauk ve ark. yaptığı bir çalışmada 10 mg metilfenidat dozunun ardından popülasyon-farmakokinetik analizi yapılmış ve 122 yetişkinden toplam 503 d-metilfenidat plazma konsantrasyonu elde edilmiştir. Bu analizde, dokuz CES1 varyantı da dahil olmak üzere çeşitli ortak değişkenler incelenmiştir. rs71647871 veya rs115629050 varyantının bulunmasının, d-metilfenidat maruziyetinde 2,4 ve 1,7 katlık artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu modele dayalı olarak hastaların büyük bir sanal simülasyonunda, CES1 varyantı veya varyant kombinasyonu olanlar, d-metilfenidat maruziyetini 2 ila üç kat daha yüksek bir şekilde deneyimlemişlerdir (Lyauk vd., 2016).

Bir başka çalışmada, Stage ve ark. 10 mg metilfenidat dozunu takiben 3. saatte d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranını (daha düşük oranların daha az CES1 enzim aktivitesi ile ilişkisini gösterdiği) birkaç CES1 varyantıyla karşılaştırmıştır. Önceki çalışmalarla benzer şekilde rs71647871 varyantının d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Medyan d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranı varyantın kopyası olan bireylerde 5,4 iken, olmayan bireylerde 15,4 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, aynı üç varyantı (rs2307235, rs2307233 ve rs76050868) olan ve medyan d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranı (8,2'ye karşı 16,4) daha az olan üç katılımcının saptanması dikkat çekicidir (Stage C vd., 2019).

Metilfenidat üzerindeki CES1 varyasyonuna ilişkin farmakokinetik araştırmaların çoğu yetişkinlerde yapılmış olsa da, devam eden bir girişimsel klinik çalışma (NCT03781752), iki CES1 varyantının (rs71647871 ve rs2307227) 6 ila 26 yaşları arasındaki DEHB'li gençlerde metilfenidat farmakokinetiği üzerindeki etkiyi araştırmaktadır. Bu çalışmanın birincil ve ikincil hedefleri, 500 katılımcının kaydıyla metilfenidat C<sub>maks</sub>, T<sub>maks</sub> ve maruziyeti belirlemektir (AUC<sub>0-son</sub> ve AUC<sub>0-inf</sub>). (ClinicalTrials.gov).

Metilfenidat DEHB tedavisi için en çok reçete edilen ilaçlardan biri olduğundan, CES1

genotipine göre dozajın nasıl ayarlanacağını bilmek gelecekte bir öncelik olacaktır. CES1 bazı ticari farmakogenetik test şirketlerinin gen listelerinde en çok test edilen rs71647871 varyantıyla birlikte yer almaktadır (Brown JT vd., 2022).

### 2.3.2 Atomoksetin ve CYP2D6

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında atomoksetinin farmakokinetiği üzerinde farmakogenetiğin etkisi en iyi tanımlananıdır. Atomoksetin seçici bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür ve DEHB tedavisi için onaylanan ilk uyarıcı olmayan ilaçtır. CYP2D6 tarafından 4-hidroksiatomoksetine metabolize edilir ve daha sonra glukuronidasyonla 4-hidroksiato-moksetin-O-glukuronide dönüştürülür. Atomoksetin ayrıca CYP2C19 ile biyotransformasyonla N-desmetilatometoksetine dönüştürülebilir (Brown JT vd., 2015).

Atomoksetin ve CYP2D6 için CPIC kılavuzuna ek olarak, CYP2D6'yı zayıf metabolize edenlere yönelik doz önerileri Strattera prospektüsünde de yer almaktadır (Brown JT vd., 2019). Prospektüs, CYP2D6'yı zayıf metabolize edenler için, atomoksetin dozunun 0,5 mg/kg/gün ile başlatılmasını ve 4 hafta sonra yalnızca başlangıç dozunu tolere edebilen ve semptomlarda yeterli iyileşme sağlanamayanlarda 1,2 mg/kg/gün'e kadar titre edilmesini önermektedir.

Atomoksetin ve CYP2D6 için CPIC kılavuzu dozun 0,5 mg/kg/gün ile başlatılmasını önermektedir ve doz ayarlamalarına rehberlik etmek için Cmaks konsantrasyonuyla terapötik ilacın izlenmesini önermektedir (Brown JT vd., 2019). Ek olarak, Hollanda Farmakogenetik Çalışma Grubu (DPWG), CYP2D6 ultra hızlı metabolizörlerinde azalan etkinliğe dikkat etmelerini ve alternatif bir ilacı değerlendirmelerini, zayıf metabolizörlerde ise yan etkileri yakından izlemelerini tavsiye etmektedir (Swen JJ vd., 2011). Atomoksetinin farmakokinetiği ilk olarak 1980'lerin ortasında, potansiyel bir antidepresan olarak araştırıldığı sırada tanımlanmıştır (Zerbe RL vd., 1985).

Sağlıklı erkek gönüllüler ile yapılan bir farmakokinetik çalışmada, diğer katılımcılarla karşılaştırıldığında iki katılımcıda maruziyet ve yarılanma ömründe farklılıklar gözlenmiştir. Çoğu katılımcıda ortalama yarılanma ömrü 4,5 saat olarak gözlenirken, iki katılımcının yarılanma ömrünün 17,1 saat ve 21 saat olduğu bunun da daha fazla atomoksetin maruziyetine yol açtığı saptanmıştır (Farid NA vd., 1985).

O zamandan beri, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde farklı CYP2D6 metabolize edici grupları ve allelleri karşılaştıran çeşitli farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır. Sauer ve ark. CYP2D6 genotipleme ( $*3$ - $*8$ ) ve dekstrometorfan ile fenotipleme yoluyla dördü normal veya hızlı metabolizör ve üçü zayıf metabolizör olarak belirlenmiş yedi sağlıklı erkek üzerinde tek dozlu bir farmakokinetik çalışma yürütmüştür. Katılımcılara 5 gün boyunca günde iki kez 20 mg atomoksetin verilmiştir. Zayıf metabolize edicilerin, normal metabolize edicilerle karşılaştırıldığında neredeyse dört kat daha uzun yarı ömrü (20 saate karşı 5,24 saat) ve neredeyse sekiz kat daha fazla maruziyeti olduğu gösterilmiştir. Oral klerensin, zayıf metabolize edicilerle karşılaştırıldığında normal olanlarda yaklaşık on kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sauer J-M vd., 2003). Normal metabolizör çocuklarda tanımlanan atomoksetin farmakokinetiğinin yetişkinlere benzer olduğu gösterilmiştir (Witcher JW vd., 2003).

Bunun üzerine Brown ve ark. tarafından CYP2D6 aktivite skorları olan DEHB tanısı alan çocuklarda 0,5 mg/kg atomoksetin ile tek doz farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Farklı CYP2D6 aktivite skoru grupları arasında önemli farklılıklar bulunmuştur; zayıf metabolize edicilerin en uzun yarı ömrü ( $t_{1/2} = 17,1$  saat) ve en yüksek maruziyeti (0,5 mg/kg başına  $AUC = 50,2$  uM\*saat) olduğu bulunmuştur. Normal metabolize ediciler, bu tek dozun ardından zayıf metabolize edicilere göre yaklaşık 11,4 kat daha fazla maruziyet göstermişlerdir (Brown JT vd., 2016).

Erişkinlerde atomoksetinin daha önceki farmakokinetik çalışmaları öncelikle normal ve zayıf metabolize edicilere odaklanırken, Çin (Cui YM vd., 2007) ve Japon (Matsui A. vd., 2012) popülasyonlarında yapılan iki çalışma ve Güney Kore'de (Byeon J-Y vd., 2015) yürütülen bir çalışma, CYP2D6  $*10$  allelinin atomoksetin farmakokinetiği üzerindeki etkisini incelemiştir.  $*10$  alleli, Doğu Asya popülasyonlarında daha yüksek sıklıkta bulunur ve normal işlevli allellerle (örneğin,  $*1$ ,  $*2$ ) karşılaştırıldığında fonksiyonu daha azdır (Bradford LD vd., 2002; Sistonen J vd., 2007).

Cui ve ark. Çinli yetişkinlerde atomoksetin ile ilgili tek doz (40 mg) ve çoklu doz (80 mg) farmakokinetik bir çalışma yürütmüştür.  $*10$ / $*10$  (n=7) CYP2D6 genotip grupları ile  $*1$ / $*10$  (n=7) veya  $*1$ / $*1$  (n=2) bireyler arasındaki farmakokinetik parametreleri karşılaştırmıştır. Tek bir 40 mg dozdan sonra  $*10$  alleli için homozigot olan kişiler ile

\*10 allelinin bir kopyası olan veya hiç kopyası olmayan kişiler karşılaştırıldığında, maruziyetin yaklaşık 2,2 kat daha yüksek (4962 ng/ml\*saat vs. 2242 ng/saat) ml\*saat), yarılanma ömrünün 1,6 kat daha uzun (5,4 saate karşı 3,4 saat) ve klerensin yaklaşık yarı yarıya olduğu saptanmıştır (Cui YM vd., 2007).

Matsui ve diğerleri. Japon katılımcılarda yaptığı çalışmada atomoksetin farmakokinetik parametreleri tek bir 10 mg veya 120 mg dozla CYP2D6 genotipleriyle karşılaştırmıştır. İki doz arasındaki AUC ve Cmaks oranlarının benzer olduğu; homozigot \*10 alleli olan katılımcıların, 1\*10 veya \*2/\*10 ve \*1/\*1 veya \*1/\*2 genotipleri ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2,2 ve 1,8 kat daha yüksek AUC<sub>0-inf</sub> ve 1,5 ve 1,3 kat daha yüksek Cmaks olduğu saptanmıştır.\*10/\*10 genotipi olan katılımcıların klerenslerinin de diğer iki genotip grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlenmiştir (Matsui A. vd., 2012).

Byeon ve diğerleri. daha büyük örneklem grubuyla katılımcılarda atomoksetin farmakokinetiğini karşılaştıran benzer bir çalışma yürütmüştür. CYP2D6 \*10/\*10 genotipine sahip olanlarda daha yüksek Cmaks, yarılanma ömrü ve AUC<sub>0-inf</sub> değerleri olduğu ve oral klerens değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Byeon J-Y vd., 2015).

CYP2D6 varyasyonunun atomoksetinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, özellikle \*10 allelinin etkisi ile ilgili olduğundan hem çocuklarda hem de yetişkinlerde iyi tanımlanmıştır. Atomoksetin başlanmadan önce CYP2D6 genotiplerinin olduğu durumlar için doz rehberliği mevcuttur ve değişkenliği azaltabilecek bir yaklaşıma olanak sağlamaktadır (Brown JT. vd., 2022).

### **2.3.3 Karışık Amfetamin Tuzları ve CYP2D6**

Karışık amfetamin tuzlarının farmakokinetiği üzerinde farmakogenetik etkiyle ilgili sınırlı sayıda yayınlanmış veri mevcuttur. Adderall'ın prospektüsünde CYP2D6'nın aktif 4-hidroksi-amfetamin metabolitine katkıda bulunduğu belirtilmektedir, ancak çok az veri mevcuttur (Adderall XR).

FDA Farmakogenetik İlişkiler Tablosu; CYP2D6 zayıf metabolizörlerinde, sistemik konsantrasyona etki ve advers reaksiyon riski nedeniyle karışık amfetamin tuzları için daha düşük bir başlangıç dozunun veya alternatif bir ajan kullanımının

değerlendirilmesini önermektedir (Sistonen J vd., 2007; Claessens AJ vd., 2010).

### **2.3.4 Guanfasin ve CYP3A4/5**

Guanfasin, DEHB tedavisinde uyarıcılara ek tedavi olarak kullanılan, uyarıcı olmayan bir ilaçtır. CYP3A4/5'teki genetik varyasyonun guanfasinin farmakokinetik yapısını nasıl etkilediğine dair bugüne kadar yapılmış çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

### **2.3.5 Klonidin ve CYP2D6**

Guanfasin'e benzer şekilde, klonidin uzatılmış salınımı da DEHB tedavisinde monoterapi olarak veya uyarıcılara ek olarak kullanılan, uyarıcı olmayan bir maddedir. Klonidinin in vitro ortamda CYP2D6 nin substratı olduğu saptanmıştır (Claessens AJ vd., 2010; Li X-Y vd., 2019).

Hollanda Farmakogenetik Çalışma Kılavuzları, klonidin ve CYP2D6'yı bir gen-ilaç etkileşimi olarak tanımlamaktadır, şu anda bu gen-ilaç çifti için başka farmakogenetik kılavuz mevcut değildir (Sven JJ vd., 2011).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Metilfenidat monoterapisi ile Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde tedavi edilmekte olan 100 DEHB tanılı olgu ve ebeveyninden bilgilendirilmiş onam alınarak elde edilecek olan kanlardan ve idrardan biyokimyasal ve genetik analizleri yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'nde DEHB tanısıyla takip edilen olgular oluşturmaktadır. Araştırmaya daha önceki poliklinik başvurularında DEHB tanısı almış ve Metilfenidat kullanımına başlanmış ve çalışmaya dahil edilme sürecinde Metilfenidat kullanımına devam etmekte olan olgular dahil edilmiştir.

#### Dahil Edilme Kriterleri:

- Yaş aralığının 6 ila 18 arasında olması.
- DSM-5 kriterleri ile DEHB tanısı almak ve Metilfenidat monoterapisi kullanıyor olmak.
- Klinik olarak normal mental kapasite işlevselliğinde olmak.
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

#### Dışlama Kriterleri:

- DSM-5 kriterleri ile DEHB veya KOKGB dışında ek psikiyatrik hastalığa sahip olmak.
- Nörolojik ve/veya ağır kronik tıbbi hastalığa sahip olmak.
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak.

#### 3.2 Psikiyatrik Tanı ve Veri Toplama Araçları

Olguların psikiyatrik tanıları DSM-5-TR tanı ölçütlerine göre konulmuştur. Psikiyatrik veri toplama aracı olarak olguların rutin poliklinik koşullarında kullanılan Güçler ve Güçlükler Anketi ile Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılmıştır.

Güçler Güçlükler Anketi (GGA): Çocuklar ve gençler için bir duygusal ve davranışsal belirtileri tarama anketidir. GGA, klinik değerlendirme, sonuçların değerlendirilmesi ve takibi, araştırma ve tarama dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için kullanılabilir. GGA'daki 25 madde, her biri 5 maddeden oluşan 5 alt ölçeği taramaktadır. Ölçekler şunları içerir:

1) Duygusal belirtiler alt ölçeği

2) Davranış sorunları alt ölçeği

3) Hiperaktivite/dikkatsizlik alt ölçeği

4) Akran ilişkileri sorunu alt ölçeği

5) Sosyal davranış alt ölçeği

Ölçeğin orijinali Robert Goodman tarafından gerçekleştirilmiştir (Goodman, 1997). GGA'nın Türkçe uyarlaması versiyonunun psikometrik özellikleri değerlendirilmiştir (Güvenir vd., 2008). Yapılan çalışmada Türkçe versiyonunun tutarlılık ve güvenilirlik değerlerinin kullanıma uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI): CGI, NIMH destekli klinik çalışmalarda kullanılmak üzere, bir çalışmada klinisyenin hastanın global işlevselliğine ilişkin görüşünün kısa, bağımsız bir değerlendirmesini sağlamak için geliştirilmiştir (Guy, 1976). Klinisyenler için hastanın zaman içindeki ilerlemesini ve tedavi yanıtını ölçmek ve izlemek için kolay uygulanan bir değerlendirme aracıdır. Diğer psikiyatrik derecelendirme araçları, klinik araştırmacılar tarafından klinik çalışmalar sırasında seri değişimi ölçmek için kullanılabilir. Bu klinisyen derecelendirmeli araçların çoğu, özel derecelendirme bilgisi ve bunları uygulamak için uygun zaman gerektirir. Gerçek uygulamalardaki bariz zaman kısıtlamaları bunların kullanımını kısıtlamaktadır. CGI ölçeği, tüm psikiyatrik bozukluklara uygulanabilen ve bu ihtiyacı karşılamak için uygulayıcı klinisyen tarafından kolayca kullanılabilen bir

derecelendirme aracıdır. CGI şiddet ve iyileşme ölçekleri, yoğun bir klinik uygulama ortamında bir klinisyen tarafından rutin uygulama sırasında kolayca uygulanabilecek, kolay anlaşılır, pratik bir ölçüm aracı sunmaktadır. (a) 1'den 7'ye kadar psikopatolojinin şiddeti. (b) benzer bir yedi puanlık ölçekte tedavinin başlangıcından itibaren değişim. (c) yan etki bölümü ise 4 puanlık bir ölçekle değerlendirilir.

### **3.3 Genetik Analiz**

Elde edilecek kan örneğinden CES1 geni polimorfizmi analizi yapılmıştır. Metilfenidat metabolizmasında rol oynayan CES1 enzimi kodlayan CES1 geninde hedeflenen rs71647871 numaralı polimorfizminin analiz edilmesi için izlenen yöntem aşağıda belirtilmiştir.

#### Hedef Bölgeye Özgü Primer Tasarımı

Transkript numarası NM\_001266.5 olan, "CES1" geninin 4. Ekzonunda yer alan, NCBI veri tabanında "rs71647871" numarasıyla kayıtlı ve kromozomal lokasyonu "chr16:55857570" olan p.143V (c.428G>T) / p.143E (c.428G>A) varyantın çalışılması planlanmıştır. Çalışma için öncelikle hedef bölgeye yönelik "https://primer3.ut.ee/" uzantısı yardımı ile primer dizayn edilmiş ve ilgili pozisyon "https://genome.ucsc.edu/" adresinden kontrol edilmiştir. Dizayn edilen primerlerin melting temperature'ı 60 °C olarak seçilmiştir. Seçilen primerlerin Guanin-Sitozin (GC) yüzdesinin %55 üzerinde olmamasına dikkat edilmiştir.

#### DNA izolasyonu

Periferik kan numunesinden (2 ml) DNA izolasyonu Roche High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılarak yapılmıştır.

#### PCR Çalışması ve Jel Görüntülenmesi

Hedef bölgenin amplifikasyonu için amaR OnePCR (Cat No:SM213-0250) pcr master mix kullanılmıştır. 10 µl amaR OnePCR master mix, 1 µl F primer, 1 µl R primer, 1-5 µl DNA (80-100ng DNA). Çalışmada kullanılan PCR içeriği aşağıda belirtilmiştir;

95 °C- 5dk Denatürasyon

94 °C-30sn Denatürasyon

60 °C-30sn	Annealing
72°C-1dk	Elongation
72°C-10dk	Final Extansion

PCR ürününde amplifiye olup olmadığının kontrolü için, %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü.

### Hedef Bölgenin Dizilenmesi ve Analizi

Amplifiye ürünler Nextera XT kiti Miseq (Illumina) Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) çalışması için farklı havuzlara paylaştırılmıştır. Miseq platformundan çıkan “.bam ve .bambai” uzantılı dosyalar Integrative Genomics Viewer (IGV) programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Analiz aşamasında sonuç verilen olguların hedef bölge için ortalama 1000x okumalar elde edilmiştir.

### **3.4 Biyokimyasal Analizler**

Kan ve idrarda Metilfenidat ve ritalinik asit düzeylerinin Sıvı Kromatografi/ Tandem Kütle Spektrometrisi (LC/MS-MS) ile ölçülmesi hedeflenmiştir.

### **3.5 İstatistiksel Analizler**

Histolojik gruplar arasında kategorik değişkenlerin düzeylerinin dağılımı Fisher'in kesin olasılık testi ile analiz edilmiştir. Nümerik değişkenlerin histolojik grupları arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ 'te değerlendirildi ve analizler R yazılımı (R yazılımı, sürüm 4.0.5, paket: arsenal, R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya; <http://rproject.org>) kullanılarak yapılmıştır.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Örneklem

Projenin evrenini Balıkesir Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde takip ve tedavi altında olan olgular oluşturmaktadır. Çalışmanın örneklemini bu polikliniklerde DEHB tanısı nedeniyle takibi ve Metilfenidat tedavisi devam eden 6-18 yaş arası olgular oluşturmaktadır. Bu kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 100 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

### 4.2 Örneklemin demografik özellikleri

Çalışmaya katılan 100 olgunun yaş aralığı 7-18 aralığındaydı. Olguların yaş ortalaması  $11.3 \pm 3.2$  idi. Olguların %59'u erkek, %41'i kız cinsiyetteydi.

### 4.3 Genetik Analiz Sonuçları

Genetik analizler sırasında elde edilen PCR ürününün örnek agaroz jel görüntüsü şekil 1'de verilmiştir. Miseq platformundan çıkan dosyanın analizi IGV programı örnek analiz görüntüsü şekil 2'de verilmiştir. Yapılan genetik analizler sonucunda *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) heterozigot varyantı taşıyan 4 olgu tespit edildi. DEHB örnekleminizde p.G143E (c.428G>A) varyantının sıklığı %4 olduğu saptandı.



Şekil-1: Jel görüntüsü



Şekil-2: Hedeflenen varyantın IGV analiz görüntüsü

#### 4.4 Klinik Özellikler

Hastalık Şiddeti:

*CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların hastalık şiddeti ortalaması  $4.75 \pm 0.47$  iken *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların hastalık şiddeti ortalaması  $4.15 \pm 0.08$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.238$ ).

Yan Etki Şiddeti:

*CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların yan etki şiddeti ortalaması  $2.25 \pm 0.75$  iken *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların hastalık şiddeti ortalaması  $1.64 \pm 0.94$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.48$ ).

#### 4.5 Ölçek Puanları

Duygusal sorunlar:

*CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların GGA duygusal alt ölçek puanı ortalaması  $0.5 \pm 0.5$  iken *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan

olguların hastalık şiddeti ortalaması  $3.9 \pm 0.29$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ( $p=0.002$ ).

Davranış sorunları:

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların GGA davranış sorunları alt ölçek puanı ortalaması  $2.5 \pm 0.64$  iken *CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların davranış sorunları alt ölçek puanı ortalaması  $3.66 \pm 0.25$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.26$ ).

Dikkat eksikliği / aşırı hareketlilik:

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların GGA DEHB dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik alt ölçek puanı ortalaması  $8.25 \pm 0.47$  iken *CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik alt ölçek puanı ortalaması  $6.9 \pm 0.27$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.28$ ).

Akran sorunları:

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların GGA akran sorunları alt ölçek puanı ortalaması  $4.25 \pm 1.49$  iken *CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların akran sorunları alt ölçek puanı ortalaması  $3.84 \pm 0.25$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.81$ ).

Sosyal davranış:

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşıyan olguların GGA sosyal davranış alt ölçek puanı ortalaması  $8.0 \pm 0.57$  iken *CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların sosyal davranış alt ölçek puanı ortalaması  $7.2 \pm 0.25$  idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ( $p=0.56$ ).

#### **4.6. Biyokimyasal Analizler**

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların kan metilfenidat medyan değeri 3.67 iken, bu gen varyantını taşıyan olguların kan metilfenidat

düzeyle medyan değeri 3.19 idi. *CESI* geni varyantı taşıyan ve taşımayan olguların idrar metilfenidat düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.781$ ).

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların kan ritalinik asit düzeyleri medyan değeri 29.19 iken, bu gen varyantını taşıyan olguların idrar ritalinik asit düzeyleri medyan değeri 31.01 idi. *CESI* geni varyantı taşıyan ve taşımayan olguların idrar ritalinik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.984$ ).

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların idrar metilfenidat medyan değeri 29.44 iken, bu gen varyantını taşıyan olguların idrar metilfenidat düzeyleri medyan değeri 5.95 idi. *CESI* geni varyantı taşıyan ve taşımayan olguların idrar metilfenidat düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.4$ ).

*CESI* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı taşımayan olguların idrar metilfenidat metaboliti olan ritalinik asit düzeyleri medyan değeri 3802.8 iken, bu gen varyantını taşıyan olguların idrar ritalinik asit düzeyleri medyan değeri 12420.4 idi. *CESI* geni varyantı taşıyan ve taşımayan olguların idrar ritalinik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.6$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Metilfenidat, DEHB tedavisinde en çok reçete edilen, hızlı ve etkin olması nedeniyle kılavuzlarda ilk sırada yer alan ilaçtır. Yaygın kullanımına rağmen ilaca yanıt vermeyen ya da yanıt vermesine rağmen yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen olgular bulunmaktadır. Metilfenidat kullanımına yanıtındaki değişkenlik ve advers olayların ortaya çıkışı, ilaç-ilaç etkileşimlerinin yanı sıra genel popülasyonda farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özelliklerde değişkenlik yaratan farmakogenetik farklılıklar etkili olmaktadır (Brown vd., 2022). Bu çalışmanın amacı, DEHB tanılı ve metilfenidat tedavisi kullanan çocuklarda *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantının sıklığını ve kan/idrar metilfenidat ve metilfenidatın metaboliti ritalinik asit değerlerinin genetik varyantlarla nasıl değiştiğini analiz etmektir.

DEHB tanısında *CES1* geni sıklığını araştıran literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde 2018 yılında yayınlanan DEHB ve sağlıklı kontrol grubunda *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantını araştıran bir çalışma bulunmaktadır (Çetin vd., 2018). Çalışmaya dahil edilen çocuklardan hem DEHB tanılı (114 olgu) hem de sağlıklı kontrollerde (83 olgu) hedeflenen varyantı taşıyan hiç olgu saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma literatürde yayınlanmış bu varyantı taşıyan DEHB olgularının ülkemizde de bulunduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Genetik veri tabanlarından gnomAD veri tabanında *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı toplum sıklığı yaklaşık %1'dir. Diğer ülkelerdeki çalışma sonuçlarını incelediğimizde ise Macar toplumunda yapılan bir çalışmada hem DEHB hem de sağlıklı kontrol grubunda *CES1* geni p.G143E (c.428G>A) varyantı araştırılmıştır (Nemoda vd., 2009). Bu varyantta Glu/Glu homozigotluğu bizim çalışmamızda olduğu gibi her 2 grupta da saptanmamıştır. Gly/Glu heterozigot frekansı kontrol grubunda %4.1 (268 kişiden 11'i) ve DEHB grubunda %5.8 (173 üzerinden 10) olarak saptamışlardır. İstatiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda DEHB grubunda saptadığımız %4'lük heterozigot oranıyla benzer oranlar saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda, metilfenidat kullanmakta olan çocuklarda *CES1* geni G143E varyantının kan metilfenidat, kan ritalinik asit, idrar metilfenidat ve idrar ritalinik asit

düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmediğini saptadık. Literatüre bakıldığında CES1 geni G143E varyantı, CES1 geninin kodladığı karboksilesteraz enziminin metabolizmasına bağımlı ilaçların in vivo metabolizması üzerinde etkisi olan en iyi belgelenmiş polimorfizmdir (Zhu vd., 2008; Tarkiainen vd., 2015a; Tarkiainen vd., 2015b; Lewis vd., 2013). Bozulmuş CES enziminin aktivitesiyle ilişkilendirilmiş literatürde başka polimorfizmler de bulunmakla birlikte, bunların hiçbirinin etki düzeyinin G143E varyantı kadar güçlü olmadığı literatürde vurgulanmıştır (Paré vd., 2013; Oh vd., 2017). Fakat, CES1 geni varyantlarının metilfenidat metabolizması üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır. Literatürde bulunan çalışmaların büyük kısmı da yetişkinler veya sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilmiştir. DEHB tanılı olan çocuklar üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır.

CES1 genetik varyasyonlarının, metilfenidat farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin ilk rapor Zhu ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Zhu vd., 2008). Etanol ve metilfenidatın etkileşimini inceleyen farmakokinetik çalışmada, 20 katılımcıdan bir kişide metilfenidat uygulanmasından sonra d- ve l-metilfenidat konsantrasyonlarının yaklaşık yedi kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu kişide diğer 19 katılımcıyla karşılaştırıldığında hemodinamik değişikliklerde daha fazla artış olduğu gözlenmiştir. Daha ileri araştırmalarda, biri daha nadir bulunan (rs71647871; Gly143Glu) ve diğeri bireye özgü (Asp260fs) olmak üzere iki varyant tanımlanmıştır (Zhu vd., 2008). CES1 geni G143E varyantının etkisi, CES1 enziminin substratı olan Metilfenidat dışındaki diğer ilaçların farmakokinetiği ile ilişkisi daha fazla incelenmiştir (Lewis vd., 2013; Tarkiainen EK vd., 2012; Tarkiainen EK vd., 2015; Pare G vd., 2013). Metilfenidat ile ilişkili çalışmalar ise oldukça azdır.

Stage ve ark. tarafından yetişkin gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada 6 farklı CES1 genotipi ile metilfenidatın tek dozluk bir farmakokinetik çalışması yürütölmüştür. 6 farklı CES1 genotipi; kontrol (n = 16), dört kopya (n = 5), G143E alleli (daha önce Zhu ve diğerleri tarafından açıklanan rs71647871 varyantı) (n = 6), üç kopya aktif (n = 2), CES1A1c (n = 4) ve üç kopya normal (n = 10) şeklinde belirlenmiştir. Tüm katılımcılara 10 mg metilfenidat uygulanmış ve ardından 0'dan 24 saate kadar d-metilfenidat plazma konsantrasyonuna bakılmış. Bu çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bizim de çalışmamızda incelediğimiz G143E varyantı

olan katılımcıların farmakokinetik parametrelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. G143E varyantının bir kopyası olan bu katılımcılarda AUC<sub>0-inf</sub>, C<sub>max</sub> ve d-metilfenidatın yarı ömrünün kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 2.5, 1.8 ve 1.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca CES1'in dört kopyasına sahip grupta metilfenidatın farmakokinetik parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha büyük olması dikkat çekicidir; bu durum CES1'de bulunan genetik varyasyonun karmaşıklığına işaret edebileceği belirtilmiştir (Stage C vd., 2017).

Lyauk ve ark. yaptığı bir çalışmada 10 mg metilfenidat dozunun ardından popülasyon-farmakokinetik analizi yapılmış ve 122 yetişkinden toplam 503 d-metilfenidat plazma konsantrasyonu elde edilmiştir. Bu analizde, dokuz CES1 varyantı da dahil olmak üzere çeşitli ortak değişkenler incelenmiştir. G143E veya rs115629050 varyantının bulunmasının, d-metilfenidat maruziyetinde 2.4 ve 1.7 katlık artışa neden olduğu saptanmıştır. CES1 varyantı veya varyant kombinasyonu olanlar, d-metilfenidat maruziyetini 2 ila üç kat daha yüksek bir şekilde deneyimlemişlerdir (Lyauk vd., 2016).

Bir başka çalışmada, Stage ve ark. 10 mg metilfenidat dozunu takiben 3. saatte d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranını (daha düşük oranların daha az CES1 enzim aktivitesi ile ilişkisini gösterdiği) birkaç CES1 varyantıyla karşılaştırmıştır. Önceki çalışmalarla benzer şekilde G143E varyantının d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Medyan d-ritalinik asit/d-metilfenidat oranı varyantın kopyası olan bireylerde 5.4 iken, olmayan bireylerde 15.4 olduğu saptanmıştır (Stage C vd., 2019).

Metilfenidat üzerindeki CES1 varyasyonuna ilişkin farmakokinetik araştırmaların çoğu yetişkinlerde yapılmış olsa da, devam eden bir girişimsel klinik çalışma (NCT03781752), iki CES1 varyantının (rs71647871 ve rs2307227) 6 ila 26 yaşları arasındaki DEHB'li gençlerde metilfenidat farmakokinetiği üzerindeki etkisini araştırmaktadır. Bu çalışmanın birincil ve ikincil hedefleri, 500 katılımcının kaydıyla metilfenidat C<sub>maks</sub>, T<sub>maks</sub> ve maruziyeti belirlemektir (AUC<sub>0-son</sub> ve AUC<sub>0-inf</sub>). (ClinicalTrials.gov).

Yakın zamanda yapılan bir tez çalışmada, DEHB tanısı alan ve metilfenidat tedavisi kullanan 5-17 yaş arası çocuklarda *CES-1* rs71647871 (G143E), rs3815583 ve

rs2307227 varyantları çalışıldı. Bu çalışmada metilfenidat kullanımı ile yan etki olan ve olmayan grupta *CESI* geni varyantlarının sıklığı karşılaştırıldı. *CES-1* geni rs 2307227 varyantının dağılımında yan etki (+) ve yan etki (-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptarken ( $p = 0,003$ ), rs71647871 (G143E) ve rs3815583 varyantlarının dağılımında anlamlı farklılık saptanamamışlardır ( $p>0,05$ ) (Marzoukah ve ark., 2023). Metilfenidat kullanımı ile yan etki potansiyelinin rs71647871 (G143E) varyantı ile ilişkisi arasında istatistiksel anlamlılık bulunamaması bizim çalışmamızın bulguları ile de uyumludur.



## Sonuç ve Öneriler

Metilfenidat DEHB tedavisi için en çok reçete edilen ilaçlardan biri olduğundan, CES1 genotipine göre dozajın nasıl ayarlanacağını bilmek önemli bir fayda sağlayacaktır. CES1'in birçok varyantı vardır, yalnızca birkaçının fonksiyonel işlevi olduğu gösterilmiştir (Her vd., 2020; Merali Z vd., 2014). Bugüne kadar, CES1 genotipine göre metilfenidat dozunu belirleyecek bir farmakogenetik kılavuz bulunmamaktadır, ancak CES1 bazı ticari farmakogenetik test şirketlerinin gen listelerinde en çok test edilen rs71647871 (G143E) varyantıyla birlikte yer almaktadır (Brown JT vd., 2022). CES1 geninin, kodladığı enzimin metabolize ettiği Metilfenidat dışındaki diğer ilaçlarla ilişkisi daha net tanımlanmıştır. Fakat, CES1 geni ve metilfenidat için yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük kısmı yetişkinler veya sağlıklı gönüllülerin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda CES1 geni p.G143E varyantı ve metilfenidat metabolitleri arasında istatistiksel düzeyde bir anlamlılık saptanmamıştır. Örneklem sayısının küçük olması, p.G143E varyantının güçlü bir aday varyant olmasına karşın sıklığının toplumda az olması, verilerin kesitsel olarak değerlendirilmiş olması kısıtlılıkları oluşturmuştur. CES1 geni p.G143E varyantı ve diğer CES1 geni varyantlarının DEHB tanılı çocuklarda araştırılan izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.



## **Kaynaklar**

Allen, A. J., Kurlan, R. M., Gilbert, D. L., Coffey, B. J., Linder, S. L., Lewis, D. W., et al. (2005). Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65(12), 1941–1949.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

APA (2013). *Mental bozuklukların tanılmal ve sayımsal el kitabı*, 5. Baskı (DSM 5).

Applegate B, Lahey BB, Hart EL, ve ark. (1997). Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep; 36(9): 1211-21. PMID: 9291722.

Arnold, L. E., Aman, M. G., Cook, A. M., Witwer, A. N., Hall, K. L., Thompson, S., & Ramadan, Y. (2006). Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: Placebo controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45(10), 1196–1205.

Arnsten, A. F. T. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biological Psychiatry* 69(12), e89–e99.

Arnsten, A. F. T., & Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 99(2), 211–216.

Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., et al. (2006). Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *European Child & Adolescent Psychiatry* 15(8), 476–495.

Banaschewski, T., Johnson, M., Lecendreux, M., Zuddas, A., Adeyi, B., Hodgkins, P., et al. (2014). Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized

withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 28(12), 1191–1203. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0193-z>.

Banaschewski, T., Roessner, V., Dittmann, R. W., Santosh, P. J., & Rothenberger, A. (2004). Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry* 13(Suppl. 1), I102–I116.

Bangs, M. E., Emslie, G. J., Spencer, T. J., Ramsey, J. L., Carlson, C., Bartky, E. J., et al. (2007). Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 17 (4), 407–419. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0066>.

Barkley RA, Biederman J (1997). Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep; 36(9): 1204-10. PMID: 9291721.

Barkley RA, Brown TE (2008). Unrecognized attention-deficit/ hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*, 13: 977-984.

Boellner, S. W., Pennick, M., Fiske, K., Lyne, A., & Shojaei, A. (2007). Pharmacokinetics of a guanfacine extended-release formulation in children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy* 27(9) from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17723079/>.

Bradford LD (2002) CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 3: 229–243

Brown JT, Abdel-Rahman SM, van Haandel L et al (2016) Single dose, CYP2D6 genotypestratified pharmacokinetic study of atomoxetine in children with ADHD. *Clin Pharmacol Ther* 99:642–650.

Brown JT, Beery N, Taran A, Stevens T, Henzler C, Badalamenti J, Regal R, McCarty CA. Associations between CES1 variants and dosing and adverse effects in children taking methylphenidate. *Front Pediatr.* 2023 Jan 18;10:958622. doi: 10.3389/fped.2022.958622. PMID: 36741090; PMCID: PMC9890192.

Brown JT, Bishop JR (2015) Atomoxetine pharmacogenetics: associations with pharmacokinetics, treatment response and tolerability. *Pharmacogenomics* 16:1513–1520

Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K et al (2019) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (CYP)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 106:94–102.

Brown JT. The Pharmacogenetic Impact on the Pharmacokinetics of ADHD Medications. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:427-436. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6\_15. PMID: 36068472.

Byeon J-Y, Kim Y-H, Na H-S et al (2015) Effects of the CYP2D6\*10 allele on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Arch Pharm Res* 38:2083–2091.

Bymaster, F. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27(5), 699–711.

Caye A, Rocha TB, Anselmi L et al. (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry.* Jul 1; 73(7): 705-12. doi: 10.1001/jamapsychiatry. 0383. PMID: 27192050.

Cetin, F. H., Isık, Y., Torun, Y. T., Alp, E., Yılmaz, A., & Onen, I. H. (2018). Carboxylesterase1, alpha 2a adrenergic receptor and noradrenalin transporter gene polymorphisms and their clinical effects in attention deficit hyperactivity disorder in Turkish children. *Gene Reports*, 11, 58-68.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S. E., et al. (2013). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 55(8), 878–885. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12164>.

Chappell, P. B., Riddle, M. A., Scahill, L., Lynch, K. A., Schultz, R., Arnsten, A., et al. (1995). Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: Preliminary clinical experience. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 34(9), 1140–1146.

Chen, Q., Sjölander, A., Runeson, B., D'Onofrio, B. M., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2014). Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *The BMJ*, 348.

Childress, A. C. (2016). A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12, 27–39.

Claessens AJ, Risler LJ, Eyal S et al (2010) CYP2D6 mediates 4-hydroxylation of clonidine in vitro: implication for pregnancy-induced changes in clonidine clearance. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 38:1393–1396.

Clements SD, Peters JE (1962). Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 6: 185-197.

ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 15 Sep 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

Coghill, D., Banaschewski, T., Zuddas, A., Pelaz, A., Gagliano, A., & Doepfner, M. (2013). Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 13, 237.

Coghill, D. (2010). The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyper activity disorder. *CNS Drugs* 24(10), 843–866.

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., et al. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 5(9), 727–738.

Cui YM, Teng CH, Pan AX et al (2007) Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the CYP2D6\*10 allele. *Br J Clin Pharmacol* 64:445–449.

Cummings, D. D., Singer, H. S., Krieger, M., Miller, T. L., & Mahone, E. M. (2002). Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild tourette syndrome: A pilot study. *Clinical Neuropharmacology* 25(6), 325–332.

de Crescenzo, F., Cortese, S., Adamo, N., & Janiri, L. (2017). Pharmacological and non pharmacological treatment of adults with ADHD: A meta-review. *Evidence-Based Mental Health* 20(1), 4–11.

Dickson, R. A., Mak, E., Gibbins, C., Gutkin, S. W., Turgay, A., & Weiss, M. D. (2011). Time courses of improvement and symptom remission in children treated with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder: Analysis of Canadian open-label studies. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 5(1), 1–8.

Dittmann, R. W., Häge, A., Pedraza, J. D., & Newcorn, J. H. (2018). *Non-stimulants in the treatment of ADHD. Vol. 1.* Oxford University Press.

Dobrosavljevic, M., Solares, C., Cortese, S., Andershed, H., Larsson, H. (2020). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 118, 282–289.

Dursun, O. B., Durukan, İ., Perdahli Fiş, N., ... Ünal, F. (2022). Effect of Impairment on the Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a

National Survey: Nation-Wide Prevalence and Comorbidities of ADHD. *Journal of attention disorders*, 26(5), 674–684.

Dünya Sağlık Örgütü (2019). *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*, 6A05 Attention deficit hyperactivity disorder.

Eli Lilly and Company (2020). *Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Prescribing information*. Retrieved October 29, 2020, from <http://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf>.

Elsayed NA, Yamamoto KM, Froehlich TE (2020) Genetic influence on efficacy of pharmacotherapy for pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: overview and current status of research. *CNS Drugs* 34:389–414.

Ercan ES, Bilac O, Uysal Ozaslan T, Rohde LA (2015). Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 50(7): 1145-52. Epub 2015/05/24. doi: 10.1007/s00127-015-1071-9. PubMed PMID: 26002410.

Ercan ES, Kandulu R, Uslu E ve ark. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* Aug 7; 7(1): 30.

Ercan, E. S., Polanczyk, G., Akyol Ardıc, U., Yuce, D., Karacetin, G., Tufan, A. E., Tural, U., Aksu, H., Aktepe, E., Rodopman Arman, A., Başgöl, S., Bilac, O., Coşkun, M., Celik, G. G., Karakoc Demirkaya, S., Dursun, B. O., Durukan, İ., Fidan, T., Perdahlı Fiş, N., Gençoğlan, S., ... Yıldız, N. (2019). The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nordic journal of psychiatry*, 73(2), 132–140. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1574892>

Ercan, E. S., Unsel-Bolat, G., Tufan, A. E., Karakoc Demirkaya, S., Bilac, O., Celik, G., ... & Ünal, F. (2022). Effect of impairment on the prevalence and comorbidities of

attention deficit hyperactivity disorder in a national survey: nation-wide prevalence and comorbidities of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 26(5), 674-684.

European Medicines Agency (2020). Intunive®, INN-guanfacine - Product information. Retrieved October 29, 2020, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information_en.pdf).

Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos Quiroga, J. A., et al. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers* 1 from.

Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., ... & Wang, Y. (2021). The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 789-818.

Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2009). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry* 19(4), 353–364. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>.

Faraone, S. V., McBurnett, K., Sallee, F. R., Steeber, J., & López, F. A. (2013). Guanfacine extended release: A novel treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Clinical Therapeutics* 35(11), 1778–1793 from <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.005>.

Faraone, S.V., Rostain, A.L., Blader, J., Busch, B., Childress, A.C., Connor, D.F., Newcorn, J.H. (2019). Practitioner Review: emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J. Child Psychol. Psychiatry* 60, 133–150.

Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87, 255–270.

Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA et al (1985) Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomoxetine in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 25:296–301.

Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., Ten Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *Atten. Defic. Hyperact. Disord.* 9, 47–65.

Ferrin, M., Ruiz-Veguilla, M., Blanc-Betes, M., Abd, S. E., Lax-Pericall, T., Sinclair, M., & Taylor, E. (2012). Evaluation of attitudes towards treatment in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Child & Adolescent Psychiatry* 21(7), 387–401.

Geller, D., Donnelly, C., Lopez, F., Rubin, R., Newcorn, J., Sutton, V., et al. (2007). Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46(9), 1119–1127.

Gerlach, M., Egberts, K., Dang, S. -Y., Plener, P., Taurines, R., Mehler-Wex, C., & Romanos, M. (2016). Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opinion on Drug Safety* 15(11), 1477–1482.

Ghanizadeh, A. (2013). Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: A systematic review. *Journal of Attention Disorders* 17(8), 635–640.

Ghirardi, L., Larsson, H., Chang, Z., Chen, Q., Quinn, P. D., Hur, K., et al. (2020). Attention deficit/hyperactivity disorder medication and unintentional injuries in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 59 (8), 944–951.

Giovannitti, J. A., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesthesia Progress* 62(1), 31–38.

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581-586. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>

Graham, J., & Coghill, D. (2008). Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: Epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs* 22(3), 213–237.

Greenhill, L., Kollins, S., Abikoff, H., McCracken, J., Riddle, M., Swanson, J., et al. (2006). Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45 (11), 1284–1293.

Greenhill, L. L., Swanson, J. M., Hechtman, L., Waxmonsky, J., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., et al. (2020). Trajectories of growth associated with long-term stimulant medication in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 59(8), 978–989.

Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.

Güvenir, T., Özbek, A., Baykara, B., Arkar, H., Şentürk, B. ve İncekaş, S. (2008). Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 15(2), 65-74.

Hack, S., & Chow, B. (2001). Pediatric psychotropic medication compliance: A literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11(1), 59–67.

Häge, A., Weymann, L., Bliznak, L., Märker, V., Mechler, K., & Dittmann, R. W. (2018). Non adherence to psychotropic medication among adolescents - a systematic review of the literature. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 46(1), 69–78.

Harpin, V., Mazzone, L., Raynaud, J. P., Kahle, J., & Hodgkins, P. (2016). Long-term outcomes of ADHD: A systematic review of self-esteem and social function. *Journal of Attention Disorders* 20(4), 295–305.

Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., et al. (2017). Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 31(3), 199–215.

Her L, Zhu H-J (2020) Carboxylesterase 1 and precision pharmacotherapy: pharmacogenetics and nongenetic regulators. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 48:230–244.

Hervas, A., Huss, M., Johnson, M., McNicholas, F., van Stralen, J., Sreckovic, S., et al. (2014). Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled, phase III trial. *European Neuropsychopharmacology : the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(12), 1861–1872.

Hodgkins, P., Shaw, M., Coghill, D., & Hechtman, L. (2012). Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: Complementary treatment options. *European Child & Adolescent Psychiatry* 21(9), 477–492.

Huss, M., Chen, W., & Ludolph, A. G. (2016). Guanfacine extended release: A new pharmacological treatment option in Europe. *Clinical Drug Investigation* 36(1), 1–25.

Kessler RC, Adler L, Barkley R vd (2006). Prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163: 716-723. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.716.

Kollins, S. H., Jain, R., Brams, M., Segal, S., Findling, R. L., Wigal, S. B., & Khayrallah, M. (2011). Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 127(6) from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555501/>.

Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., et al. (2019). Updated European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry* 56, 14–34.

Lamanna AL, Craig F, Matera E ve ark. (2017). Risk factors for the existence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Jun 15; 13: 1559-1567. doi: 10.2147/NDT.S132214. eCollection 2017. PMID: 28670125.

Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(1):1-8.

Liang, E. F., Lim, S. Z., Tam, W. W., Ho, C. S., Zhang, M. W., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder

(ADHD): Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(8).

Lichtenstein, P., Halldner, L., Zetterqvist, J., Sjölander, A., Serlachius, E., Fazel, S., et al. (2012). Medication for attention deficit–hyperactivity disorder and criminality. *New England Journal of Medicine* 367(21), 2006–2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203241>.

Li X-Y, Hu X-X, Yang F et al (2019) Effects of 24 CYP2D6 variants found in Chinese population on the metabolism of clonidine in vitro. *Chem Biol Interact* 313:108840.

López, F. A. (2006). ADHD: New pharmacological treatments on the horizon. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 27(5), 410–416.

López, F. A., & Leroux, J. R. (2013). Long-acting stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: A focus on extended-release formulations and the prodrug lisdexamfetamine dimesylate to address continuing clinical challenges. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 5(3), 249–265.

Lyauk YK, Stage C, Bergmann TK et al (2016) Population pharmacokinetics of methylphenidate in healthy adults emphasizing novel and known effects of several carboxylesterase 1 (CES1) variants. *Clin Transl Sci* 9:337–345.

Machado JD, Caye A, Frick PJ, Rohde LA (2013). DSM-5. Major changes for child and adolescent disorders. In Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.

Maldonado, R. (2013). Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 9(8), 1001–1014. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.786041>.

Man, K. K. C., Coghill, D., Chan, E. W., Lau, W. C. Y., Hollis, C., Liddle, E., et al. (2017). Association of Risk of suicide attempts with methylphenidate treatment. *JAMA Psychiatry* 74(10), 1048–1055.

Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS (2003) Advances in the pharmacotherapy of attention deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy* 23: 1281–1299.

Marzoukah Z, Demet Akın (2022). Evaluation of the Effect of Carboxylesterase-1 Gene Polymorphisms on Methylphenidate (MPH) Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. (Yüksek Lisans Tezi).

Matsui A, Azuma J, Witcher JW et al (2012) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of atomoxetine and effect of CYP2D6\*10/\*10 genotype in healthy Japanese men. *J Clin Pharmacol* 52:388–403.

Matthijssen, A. -F. M., Dietrich, A., Bierens, M., Kleine Deters, R., van de Loo-Neus, G. H. H., van den Hoofdakker, B. J., et al. (2019). Continued benefits of methylphenidate in ADHD after 2 years in clinical practice: A randomized placebo-controlled discontinuation study. *American Journal of Psychiatry* 176(9), 754–762.

McCarthy, S., Neubert, A., Man, K. K. C., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Carucci, S., et al. (2018). Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: Results of the German health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *BMC Psychiatry* 18(1), 327.

Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & therapeutics*, 230, 107940.

Mechler, K., & Häge, A. (2019). Drugs Don't work in patients who Don't take them. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 47(6), 528–534.

MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA cooperative group. Multi modal treatment study of children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 56(12), 1073–1086.

Merali Z, Ross S, Pare' G (2014) The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect. *Drug Metabol Drug Interact* 29:143–151.

Moffitt TE, Houts R, Asherson P ve ark. (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry*. Oct; 172(10): 967-77. doi: 10.1176/ appi.ajp.2015.14101266. Epub 2015 May 22. PMID25998281.

MTA Cooperative Group (2004). National institute of mental health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 113(4), 754–761. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.754>.

Murphy, T. K., Fernandez, T. V., Coffey, B. J., Rahman, O., Gavaletz, A., Hanks, C. E., et al. (2017). Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 27(9), 762–770.

Myer, N. M., Boland, J. R., & Faraone, S. V. (2018). Pharmacogenetics predictors of methyl phenidate efficacy in childhood ADHD. *Molecular Psychiatry* 23(9), 1929–1936. Nageye, F., & Cortese, S. (2019). Beyond stimulants: A systematic review of randomised controlled trials assessing novel compounds for ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics* 19(7), 707–717.

National Institute for Health and Care Excellence (2018). NICE guideline - Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management. Retrieved October 31,

2020, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>.

Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*. 2009 Dec;57(7-8):731-3. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.014. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19733552.

Newcorn, J. H., Harpin, V., Huss, M., Lyne, A., Sikirica, V., Johnson, M., et al. (2016). Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17-year olds with ADHD: A randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 57(6), 717–728.

Newcorn, J. H., Schulz, K., Harrison, M., DeBellis, M. D., Udarbe, J. K., & Halperin, J. M. (1998). Alpha 2 adrenergic agonists. Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatric Clinics of North America* 45(5), 1099–1122 (viii).

Niemeyer, L., Schumm, L., Mechler, K., Jennen-Steinmetz, C., Dittmann, R. W., & Häge, A. (2018). “When I stop my medication, everything goes wrong”: Content analysis of interviews with adolescent patients treated with psychotropic medication. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 28(9), 655–662.

Oh J, Lee S, Lee H, et al. The novel carboxylesterase 1 variant c.662A>G may decrease the bioactivation of oseltamivir in humans. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0176320.

Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *New England Journal of Medicine* 353(5), 487–497.

Padilha, S. C. O. S., Virtuoso, S., Tonin, F. S., Borba, H. H. L., & Pontarolo, R. (2018). Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A network meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry* 27(10), 1335–1345.

Pagerols, M., Richarte, V., Sánchez-Mora, C., Garcia-Martínez, I., Corrales, M., Corominas, M., et al. (2017). Pharmacogenetics of methylphenidate response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Pharmacogenomics Journal* 17(1), 98–104.

Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404-1412.

Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46(7), 894–921. <https://doi.org/10.1097/CHI.0B013E318054E724>.

Polanczyk G, Rohde LA (2007) Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 20: 386-392. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 56(3): 345-65. Epub 2015/02/05. doi: 10.1111/jcpp.12381. PubMed PMID: 25649325.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. Apr; 43(2): 434-42. doi: 10.1093/ije/dyt261. Epub 2014 Jan 24. Review. PMID: 24464188.

Reed, V. A., Buitelaar, J. K., Anand, E., Day, K. A., Treuer, T., Upadhyaya, H. P., et al. (2016). The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 30(7) from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27290715/>

Ruggiero, S., Clavenna, A., Reale, L., Capuano, A., Rossi, F., & Bonati, M. (2014). Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: A systematic

review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(10), 1578–1590.

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallón, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E. O., et al. (2018). Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 84, 63–71.

Sallee, F. R., Kollins, S. H., & Wigal, T. L. (2012). Efficacy of Guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 22(3), 206–214.

Sallee, F. R., Lyne, A., Wigal, T., & McGough, J. J. (2009). Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(3), from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19519256/>.

Sauer J-M, Ponsler GD, Mattiuz EL et al(2003) Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 31:98–107.

Savill, N. C., Buitelaar, J. K., Anand, E., Day, K. A., Treuer, T., Upadhyaya, H. P., & Coghill, D. (2015). The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs* 29(2) from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698145/>.

Scahill, L., Chappell, P. B., Kim, Y. S., Schultz, R. T., Katsovich, L., Shepherd, E., et al. (2001). A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry* 158(7), 1067–1074.

Shire Pharmaceuticals (2019). Intuniv®(guanfacine) extended-release tablets - Prescribing information. Retrieved October 29, 2020, from [http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Intuniv\\_USA\\_ENG.pdf](http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Intuniv_USA_ENG.pdf).

Simonoff E, Pickles A, Charman T *et al*. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 47(8): 921-929.

Sistonen J, Sajantila A, Lao O *et al* (2007) CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics* 17:93–101.

Song, Z. M., Abou-Zeid, O., & Fang, Y. Y. (2004). alpha2a adrenoceptors regulate phosphorylation of microtubule-associated protein-2 in cultured cortical neurons. *Neuroscience* 123(2) from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698748/>.

Spencer, T. J., Sallee, F. R., Gilbert, D. L., Dunn, D. W., McCracken, J. T., Coffey, B. J., *et al*. (2008). Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *Journal of Attention Disorders* 11(4), 470–481.

Stage C, Dalhoff K, Rasmussen HB, Schow Guski L, Thomsen R, Bjerre D, Ferrero-Miliani L, Busk Madsen M, Jürgens G. The impact of human CES1 genetic variation on enzyme activity assessed by ritalinic acid/methylphenidate ratios. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Jul;125(1):54-61. doi: 10.1111/bcpt.13212. Epub 2019 Apr 24. PMID: 30801959.

Stage C, Jurgens G, Guski LS *et al* (2017) The impact of CES1 genotypes on the pharmacokinetics of methylphenidate in healthy Danish subjects. *Br J Clin Pharmacol* 83:1506–1514.

Stahl, S. M. (2014). *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*. Cambridge university press.

Stein, D. J., Szatmari, P., Gaebel, W., Berk, M., Vieta, E., Maj, M., ... & Reed, G. M. (2020). Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC medicine*, 18(1), 1-24.

Steingard, R., Taskiran, S., Connor, D. F., Markowitz, J. S., & Stein, M. A. (2019). New formulations of stimulants: An update for clinicians. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 29(5), 324–339.

Stevens T, Sangkuhl K, Brown JT et al (2019) PharmGKB summary: methylphenidate pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 29:136–154.

Stiefel, G., & Besag, F. M. C. (2010). Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Safety* 33(10), 821–842.

Still G (1902). Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, 1: 1008-1012.

Strattera [Package insert]. Eli Lilly and Company, Indianapolis.

Sturman N, Deckx L, van Driel ML (2017). Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*.

Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Sibley, M. H., Hechtman, L. T., Hinshaw, S. P., et al. (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: Symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 58(6), 663–678.

Table of Pharmacogenetic Associations [Internet]. [cited 15 Sep 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogeneticassociations>

Tarkiainen EK, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Schwab M, Niemi M. Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(1):68-71.

Tarkiainen EK, Holmberg MT, Tornio A, et al. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(6):650-658.

Tarkiainen EK, Tornio A, Holmberg MT, et al. Effect of carboxylesterase 1 c.428G > A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1131-1138.

Therapeutic Goods Administration (2020). Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Australian prescribing information. Retrieved October 29, 2020, from <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI04269-3&d=202008041016933&d=202010291016933>.

US Food and Drug Administration (2010). Kapvay® (clonidine hydrochloride) extended release tablets - Prescribing information. Retrieved October 29, 2020, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022331s001s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022331s001s002lbl.pdf).

US Food and Drug Administration (2009). Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Prescribing information. Retrieved October 29, 2020, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021411s035lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021411s035lbl.pdf).

Ünsel Bolat G, Ercan ES, Salum GA ve ark. (2016).

Validity of proposed DSM-5 ADHD impulsivity symptoms in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Oct; 25(10): 1121-32. doi: 10.1007/s00787-016-0839-0. Epub. Mar 15. PMID: 26979524.

Vaa, T. (2014). ADHD and relative risk of accidents in road traffic: A meta-analysis. *Accident; Analysis and Prevention* 62, 415–425.

Vetter, V. L., Elia, J., Erickson, C., Berger, S., Blum, N., Uzark, K., & Webb, C. L. (2008). Car diovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder corrected: A scientific state ment from the American heart association council on cardiovascular disease in the young congenital cardiac defects committee and the council on cardiovascular nurs ing. *Circulation* 117(18), 2407–2423.

Volkow ND, Swanson JM (2013) Clinical practice:adult attention deficit-hyperactivity disorder.N Engl J Med 369:1935–1944.

Wehry, A. M., Ramsey, L., Dulemba, S. E., Mossman, S. A., & Strawn, J. R. (2018). Pharmacogenomic testing in child and adolescent psychiatry: An evidence-based re view. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 48(2), 40–49.

Wernicke, J. F., Faries, D., Girod, D., Brown, J., Gao, H., Kelsey, D., et al. (2003). Cardiovas cular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Safety* 26(10), 729–740.

Wilens, T. E., & Spencer, T. J. (2000). The stimulants revisited. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 9(3), 573–603 (viii).

Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF ve ark. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* Nov; 121(4): 991-1010. doi: 10.1037/a0027347. Epub 2012 May 21. PMID: 22612200.

Willcutt EG (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Ne- urotherapeutics.* Jul; 9(3): 490-9.

Wilson, M. F., Haring, O., Lewin, A., Bedsole, G., Stepansky, W., Fillingim, J., et al. (1986). Comparison of guanfacine versus clonidine for efficacy, safety and occurrence of withdrawal syndrome in step-2 treatment of mild to moderate essential hyperten sion. *The American Journal of Cardiology* 57(9), 43E–49E.

Witcher JW, Long A, Smith B et al (2003) Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:53–63

Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., et al. (2019). Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 144(4).

Zerbe RL, Rowe H, Enas GG et al (1985) Clinical pharmacology of tomoxetine, a potential antidepressant. *J Pharmacol Exp Ther* 232:139–144.

Zhu H-J, Patrick KS, Yuan H-J, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 2008;82(6):1241-1248.





## EKLER



## EK-1 Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'de yürütülen “Metilfenidat Kullanan Hastalarda Ritalinik Asit Düzeyleri ile CES1 Geni Polimorfizmi İlişkisi” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız riskler bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Gül Ünşel-Bolat ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No: 05416262953, 0(266) 612 10 10-Dahili:231015)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri

siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu nedeniyle Metilfenidat tedavisi kullanmakta olan çocuklarda ilacın metabolitini (Ritalinik Asit) ve ilacı metabolize eden enzimi kodlayan gendeki polimorfizm yani bireysel değişiklikleri saptayabilmek ve bunun sonucunda da kişiler arasında farklı olabilen optimal tedavi dozunu belirleyebilmektir.

Siz bu araştırmanın **gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım.** **Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (ocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) alışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../....

Açıklamaları Yapan Araştırıcının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....



## GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur)

AB 4-16

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı: .....

Kız / Erkek

Doğum Tarihi: .....

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huzursuz, aşırı hareketli, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdan yakınıır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyecek, oyuncak, kalem v.s.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle söz dinler, erişkinlerin isteklerini yapar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En az bir yakın arkadaşı vardır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıdır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dikkati kolayca dağılır. Yoğunlaşmakta güçlük çeker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kendinden küçükler iyi davranır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer çocuklar ona takarlar yada onunla alay ederler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erişkinlerle çocuklardan daha iyi geçinir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

Lütfen sayfayı çeviriniz - arka sayfada birkaç soru daha var

Genel olarak, çocuğunuzun aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlükleri olduğunu düşünüyor musunuz: Duygular, dikkati toplama, davranış yada başkaları ile geçinebilme?

Hayır	Evet-Biraz	Evet-Oldukça Ciddi	Evet-Çok Ciddi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklerle ilişkin soruları yanıtlayınız.

- Bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	Bir yıldan fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler çocuğunuzu sıkıntıya sokuyor yada moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, çocuğunuzun günlük yaşamını etkiliyor mu?

	Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
Ev yaşamı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arkadaş ilişkileri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sınıf içi öğrenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boş zaman etkinlikleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler size ya da ailenize zorluk yaşıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

İmza: .....

Tarih: .....

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):

**Yardımanız için teşekkür ederiz**

© Robert Goodman, 2005

### **EK-3 KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)**

Hastanın Adı, Soyadı: Tarih:

Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti: Değerlendirici:

#### **HASTALIK ŞİDDETİ**

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

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

#### **DÜZELME**

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

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

#### **YAN ETKİ ŞİDDETİ**

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

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

## Teşekkür

Uzmanlık eğitimimde, doktora eğitimimde ve tez aşaması olmak üzere bu uzun akademik yolculukta kıymetli vaktini bana ayıran, doktora tez danışmanım olmayı kabul eden ve aksaklıkların üstesinden gelmemde bana hep destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ali Saffet GÖNÜL'e,

Tez dönemim boyunca hiçbir konuda desteklerini, fikirlerini, tecrübelerini esirgemeyen, bana akademik ilerleme konusunda örnek olan ve teşvik eden değerli tez izleme komite üyelerim Prof. Dr. Neslihan İNAL ve Doç. Dr. Buket KOSOVA'ya,

Proje Sürecimde önemli katkılarını sunan birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli araştırmacılar Doç.Dr. Hilmi Bolat, Psikolog Serkan KOSTAK ve Doç.Dr. Özgür BAYKAN'a,

Tüm akademik yolculuk boyunca beni destekleyen ve uygun şartlara ulaşmamda en büyük destekçi olan annem Mihriban ÜNSEL ve babam İbrahim ÜNSEL'e; bana çalışmanın ve emeğin önemini öğreten babannem Hatice ÜNSEL ve dedem Doğan ÜNSEL'e; tıbbi yaklaşımına her zaman hayran kaldığım örnek aldığım amcam Prof.Dr. Mehmet ÜNSEL'e ve sevgisini hep yanımda hissettiğim tüm aileme,

Bu doktora programına başlamam ve sürdürmem konusunda en büyük destekçim olan, motivasyonumun düşmesine ve pes etmeme asla izin vermeyen akademik yolda en büyük destekçim olan eşim Doç.Dr. Hilmi BOLAT'a, dünyanın en güzel hediyeleri olan kızım Gülce'ye ve oğlum Ali Doğa'ya sevgileriyle kalbimi sıcacık hissettirdikleri için,

Son olarak çalışmamızı destekleyen Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi de dahil olmak üzere tüm Balıkesir Üniversitesi'ne; öğrencilikten, tıpta uzmanlığa ve doktora uzanan yolculukta beni yetiştiren Ege Üniversitesi'nin tüm değerli hocalarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İzmir, 01.05.2024

Gül ÜNSEL BOLAT

## Özgeçmiş

### A. PERSONAL INFORMATION

<b>NAME</b>	Gül
<b>SURNAME</b>	ÜNSEL BOLAT
<b>E-MAIL</b>	
<b>ADDRESS</b>	Balıkesir University, Department Child and Adolescent Psychiatry, Balıkesir, TURKEY

### B. TRAINING

	<b>UNIVERSITY</b>	<b>DEPARTMENT</b>	<b>DATE</b>
<b>FACULTY</b>	Ege University	Faculty of Medicine	September 2006- July 2012
<b>RESIDENCY</b>	Ege University	Department of Child and Adolescent Psychiatry	July 2013- November 2017
<b>DOCTORA</b>	Ege University	Neuroscience	September 2018-
<b>Residency exam for medical doctors</b>		6 th Best Rank through 10,000 Medical Doctors for Applying Residency Program	April 2013

### C. INSTITUTIONS and POSITIONS

POSITION	INSTITUTION	DATE
Child and Adolescent Psychiatry Specialist	İzmir Dr. Behçet Uz Pediatrics Research and Training Hospital	19 January 2018- 23 January 2019
Child and Adolescent Psychiatry Specialist	Elazığ Fethi Sekin City Hospital	23 January 2019- 17 November 2019
Assistant Professor	Balıkesir University, Faculty of Medicine	19 November 2019- 29 September 2021
Associate Professor	Balıkesir University, Faculty of Medicine	29 September 2021-

### D. INTERNATIONAL COLLABORATIONS

POSITION	LOCATION	DATE
Erasmus Program for Internship	Porto University, Porto/PORTUGAL	October 2011-January 2012
Research Program for ADHD (Supervisor: Prof. Luis Augusto Rohde)	Hospital de Clinicas, Federal University of Rio Grande do Sul, BRAZIL	June 2015- September 2015
Helmut Remschmidt Research Seminar Award	Prague, Czech Republic	September 2017
13th HOPE Meeting with Nobel Laureates	Organized by Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)	7-11 March 2022
Management Committee Member	COST Action-CA22114-Maternal Perinatal Stress and Adverse Outcomes in the Offspring: Maximising infants' development	
Working Group Member	COST Action-CA21123- Cancer-Understanding Prevention in Intellectual Disabilities	
Working Group Member	COST Action-CA21130-P2X receptors as a therapeutic opportunity	

Working Group Member	COST Action- CA20137-Making Young Researchers' Voices Heard for Gender Equality	
Working Group Member	COST Action- CA19117-Researcher Mental Health	
Working Group Member	COST Action- CA19133-Fostering and Strengthening Approaches to Reducing Coercion in European Mental Health Services	

## E. PUBLICATIONS

1. **Ünsel Bolat G**, Ercan ES, Salum GA, et al. Validity of proposed DSM-5 ADHD impulsivity symptoms in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(10):1121-32.
2. Franz AP, **Bolat GU**, Bolat H, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;141(1):e20171645.
3. Baytunca MB, Inci SB, Ipci M, Kardas B, **Bolat GU**, Ercan ES. The neurocognitive nature of children with ADHD comorbid sluggish cognitive tempo: Might SCT be a disorder of vigilance?[published online ahead of print, 2018 Mar 21]. *Psychiatry Res*. 2018;S0165-1781(17)31315-X. doi:10.1016/j.psychres.2018.03.038
4. **Ünsel-Bolat, G.**, Ercan, E.S., Bolat, H. et al. Comparisons between sluggish cognitive tempo and ADHD-restrictive inattentive presentation phenotypes in a clinical ADHD sample . *ADHD Atten Def Hyp Disord* (2019) 11: 363. <https://doi.org/10.1007/s12402-019-00301-y>
5. Bolat H, Ercan ES, **Ünsel-Bolat G**, Tahillioğlu A, Yazici KU, Bacanlı A, Pariltay E, Aygüneş Jafari D, Kosova B, Özgül S, Rohde LA, Akin H. DRD4 genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish

cognitive tempo. *Braz J Psychiatry*. 2020 Nov-Dec;42(6):630-637. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0630. PMID: 32491038; PMCID: PMC7678899.

6. Firat S, **Unsel Bolat G**, Gul H, Baytunca MB, Kardas B, Aysev, Ayla, and Eyup Sabri Ercan. "Barkley Child Attention Scale Validity and Reliability Study." *Neurological Sciences* 31 (2018): 284-293.

7. **Ünsel-Bolat G**, Baytunca MB, Kardaş B, İpçi M, İnci İzmir SB, Özyurt O, Çallı MC, Ercan ES. Diffusion tensor imaging findings in children with sluggish cognitive tempo comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Nord J Psychiatry*. 2020 Nov;74(8):620-626. doi: 10.1080/08039488.2020.1772364. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32543999.

8. **Ünsel Bolat G**. Case report: diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in patients diagnosed with oculocutaneous albinism. *Neurocase*. 2020 Dec;26(6):360-363. doi: 10.1080/13554794.2020.1853174. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33241980.

9. **Ünsel Bolat G.**, Bolat H. (2021). The Role of Copy Number Variations and FHIT Gene on Phenotypic Characteristics of Cases Diagnosed with Autism Spectrum Disorder  
*Mol Syndromol* DOI:10.1159/000512171.

10. **Bolat, G. U.**, Bolat, H., Ozgul, S., Suren, S., Yazici, K. U., Bacanlı, A., ... & Ercan, E. S. (2020). Sluggish Cognitive Tempo and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Similarities and Differences. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 27(3), 170-180.

11. Baytunca MB, de Frederick B, **Bolat GU**, Kardas B, Inci SB, Ipci M, Calli C, Özyurt O, Öngür D, Süren S, Ercan ES. Increased cerebral blood flow in the right anterior cingulate cortex and fronto-orbital cortex during go/no-go task in children with ADHD. *Nord J Psychiatry*. 2021 Jan 7:1-9. doi: 10.1080/08039488.2020.1864775. Epub ahead of print. PMID: 33411645.

12. Bacanlı A, **Unsel-Bolat G**, Suren S, Yazıcı KU, Callı C, Aygunes Jafari D, Kosova B, Rohde LA, Ercan ES. Effects of the dopamine transporter gene on neuroimaging findings in different attention deficit hyperactivity disorder presentations. *Brain Imaging Behav.* 2021 Apr;15(2):1103-1114. doi: 10.1007/s11682-020-00437-w. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33469789.

13. Ercan ES, **Unsel-Bolat G**, Tufan AE, Karakoc Demirkaya S, Bilac O, Celik G, Kılıç BG, Akyol Ardic U, Yalin Sapmaz S, Aksu H, Yolga Tahiroglu A, Karacetin G, Tural U, Aktepe E, Rodopman Arman A, Başgöl S, Coşkun M, Dursun OB, Durukan İ, Perdahli Fiş N, Gençoğlan S, Gökçen C, Sarı Gokten E, Görker I, Görmez V, Yıldız Gündoğdu Ö, Hesapçioğlu ST, Kandemir H, Mutluer T, Nasiroğlu S, Özcan Ö, Şahin N, Toros F, Perçinel Yazıcı İ, Yazıcı KU, Yulaf Y, Yüksel T, Bilgic A, Altun H, Akdemir D, Mazlum B, Çakın Memik N, Foto Özdemir D, Üneri Ö, Ünal F. Effect of Impairment on the Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a National Survey: Nation-Wide Prevalence and Comorbidities of ADHD. *J Atten Disord.* 2021 May 25:10870547211017985. doi: 10.1177/10870547211017985. Epub ahead of print. PMID: 34032170.

14. **Bolat, G. U.**, & Yuncu, Z. (2021). Factors Associated with Suicide Attempt in Adolescents who Applied for Drug use/Uyusturucu Madde Kullanımı Nedeniyle Basvuran Ergenlerde Ozkiyim Girişimi ile İlişkili Etkenler. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 28(1), 20-25.

15. **Bolat, G. Ü.**, Çelik, D., Özgül, S., & Ercan, E. S. (2021). Psychiatric Correlates of Internet Gaming Disorder in Children. *The Turkish Journal on Addictions*, 8(1), 45-50.

16. Özgen, M. H., **Bolat, G. Ü.**, Spijkerman, R., Brink, W. V. D., Hendriks, V., Ercan, E. S., & Emiroğlu, N. İ. (2021). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı olan ergenlerin taranması, tanısı ve tedavisi için uluslararası fikir birliği beyanı. International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention Deficit

Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 28(2), 79-88.

17. Kardaş, B., Baytunca, B., **Bolat, G. Ü.**, Çallı, C., & Ercan, E. S. (2021). An investigation of cranial functional magnetic resonance imaging results in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo (SCT). *International Journal of Child Health and Human Development*, 14(1), 21-33.

18. Bolat, H. & **Ünsel Bolat, G.** (2022). Down Sendromu Tanılı Olgularda Aile ve Çocuğa Ait Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi . *Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children with Down Syndrome and Their Families. Balıkesir Health Sciences Journal / Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* , 11 (1) , 109-113 . DOI: 10.53424/balikesirsbd.1010904

19. Bolat, H., **Ünsel-Bolat, G.**, Derin, H., Şen, A., & Ceylaner, S. (2022). Distinct Autism Spectrum Disorder Phenotype and Hand-Flapping Stereotypes: Two Siblings with Novel Homozygous Mutation in TRAPPC9 Gene and Literature Review. *Molecular Syndromology*, 13(4), 263-269.

20. Bolat, H., **Ünsel-Bolat, G.**, Özgül, S., Parıltay, E., Tahılhoğlu, A., Rohde, L. A., ... & Ercan, E. S. (2022). Investigation of possible associations of the BDNF, SNAP-25 and SYN III genes with the neurocognitive measures: BDNF and SNAP-25 genes might be involved in attention domain, SYN III gene in executive function. *Nordic Journal of Psychiatry*, 76(8), 610-615.

21. Bolat, H., Derin, H., & **Ünsel-Bolat, G.** (2022). Phenotypic and Brain Imaging Findings Associated With a 10p Proximal Deletion Including the WAC Gene: Case Report and Literature Review. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 35(3), 221-226.

22. Bolat, H., Celebi, H. B. G., **Ünsel-Bolat, G.**, Geniş, E. Ç., Demircan, Ö., & Sırrı, Ç. A. M. (2022). Current Situation in Planning and Evaluation of Etiological Genetic Tests in Children with Developmental Delay/Intellectual Disability: Single Center

Experience. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(2), 305-309.

23. Bolat, H., Sağer, S. G., Türkyılmaz, A., Çebi, A. H., Akın, Y., Onay, H., ... & **Ünsel-Bolat, G.** (2022). Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH) and Novel Pathogenic Variants in ASPM and WDR62 Genes. *Molecular syndromology*, 13(5), 363-369.

24. Gerik-Celebi, H. B., Aydın, H., Bolat, H., & **Ünsel-Bolat, G.** (2023). Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Unexplained Intellectual Disability/Developmental Delay without Epilepsy. *Molecular Syndromology*, 1-11.

25. Gerik-Celebi, H. B., **Ünsel-Bolat, G.**, & Bolat, H. (2023). Association of ABCA13 Gene Variants with Autism Spectrum Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders. *Molecular Syndromology*, 1-8.

26. Gerik-Celebi, H. B., Bolat, H., & **Ünsel-Bolat, G.** (2024). Rare heterozygous genetic variants of NRXN and NLGN gene families involved in synaptic function and their association with neurodevelopmental disorders. *Developmental neurobiology*, 10.1002/dneu.22941. <https://doi.org/10.1002/dneu.22941>

27. Tahıllıoğlu, A., Bilaç, Ö., Kardaş, B., Kardaş, Ö., **Ünsel-Bolat, G.**, Duman, N., ... & Ercan, E. (2024). The Prevalence, Sociodemographic, and Comorbidity Characteristics of Turkish Children with Cognitive Disengagement Syndrome. *Neuropsychiatric Investigation*, 62(1).

28. Gerik-Celebi, H. B., Dokurel Çetin, \_I., Bolat, H., & **Ünsel-Bolat, G.**(2024). Investigation of patients with childhood epilepsy in single center: Comprehensive genetic testing experience. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 1–11. <https://doi.org/10.1002/jdn.10360>

## **F. INTERNATIONAL CONGRESS**

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2016)
2. Helmut Remschmidt Research Seminar (2017; Prague, Czech Republic)
3. 23 rd International Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry (2018)
4. International World ADHD Congress (2019)
5. 24 th International Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry (2020)
6. 11th IBRO World Congress of Neuroscience, Granada (9-13 September 2023)
7. 26 th International Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry (2024)



Evrak Tarih ve Sayısı: 13.01.2021-E.1979

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metilfenidat Kullanan Hastalarda Ritalinik Asit Düzeyleri ile CES1 Geni Polimorfizmi İlişkisi.
-----------------------	--

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-6707
	FAKS	
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.om

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Gül ÜNSEL BOLAT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etil  
Unv.  
İmza: Prof.Dr.Fuat EREL

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

