

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



DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
ALT TİPLERİ VE DAVRANIM BOZUKLUĞU BİRLİKTELİĞİNDE
OKSİTOSİN GENİ VE OKSİTOSİN RESEPTÖR GEN İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba DONUK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Burcu ÖZBARAN

İZMİR 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Ana Bilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Cahide AYDIN* başta olmak üzere, değerli hocalarım, *Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN*, *Prof. Dr. Serpil ERERMİŞ*, *Prof. Dr. Tezan BİLDİK* ve *Doç. Dr. Zeki YÜNCÜ*'ye,

Bana bu çalışmayı yapma fırsatı veren; uzun ve zorlu süreç boyunca bilgisini, zamanını, deneyimlerini özveriyle paylaşan, yeri geldiğinde bir abla kardeş yakınlığıyla desteğini hep yanımda hissettiğim değerli danışman hocam *Doç. Dr. Burcu ÖZBARAN*'a,

Çalışmanın en başından beri büyük destek olan, her aşamada bilgisini, yardımını, yakınlığını derinden hissettiğim, genetik alanında bilgisiyle zekasına hayran olduğum değerli hocam *Doç. Dr. Hüseyin ONAY*'a,

Tez süreci boyunca deneyimlerini, bilgisini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam *Doç. Dr. Sezen KÖSE*'ye,

Zorlu yolun her aşamasında bilgisiyle, desteğiyle, güveniyle her daim yanımda olan, en çıkmaz zamanlarda çözümleriyle umut veren kıdemlim *Uzm. Dr. Serkan SÜREN*'e,

Uzmanlık eğitimimin en başından beri manevi desteğini, dostluğunu hep yanımda hissettiğim enerji kaynağım *Psikolog Sinem DEMİREL BALCI*'ya,

Dört yıl boyunca asistanlık dönemini paylaştığım *tüm asistan arkadaşlarıma*,

Çalışmanın en zor süreçlerinden biri olan kan alımlarında, sabırla, ilgiyle, sevecenlikleriyle her zaman destek olan *Çocuk Psikiyatrisi ve Erişkin Psikiyatri hemşire arkadaşlarıma*,

Yoğun poliklinik ve yataklı servis koşullarında birlikte çalıştığım *tüm psikolog, sosyal hizmet uzmanı, sekreter ve personelimize*,

Son olarak, hayatım boyunca tüm zorlukları aşabilme gücü veren, bugünlere gelmemi sağlayan, biricik *annem* ve *anneannem* başta olmak üzere tüm aileme...

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İzmir, 2015

KISALTMALAR

DE : Dikkat Eksikliği

HA : Hiperaktivite

DEHB : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB-Bil. Tip: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Bileşik Tip

DEHB-DEB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu- Dikkat Eksikliği Baskın Tip

KOB : Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

DB : Davranım Bozukluğu

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

OSB : Otizm Spektrum Bozuklukları

DRD4 : Dopamin Reseptör D4

DRD5 : Dopamin Reseptör D5

DRD1 : Dopamin Reseptör D1

DAT1 : Dopamin Taşıyıcı Geni

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Zihinsel Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı)

APA: Amerikan Psychiatric Association (Amerikan Psikiyatri Birliği)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual Disorders-IV- Text Revision

K-SADS-PL : Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

SB : Sosyal Biliş

ÇDDÖ : 4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği

DDÖ: Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği

GAS : Global Assessment Scale (Genel Değerlendirme Ölçeği)

BST : Beklenmedik Sonuçlar Testi

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir Reaksiyonu)

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

MAF: Minor Allele Frequency (En küçük Allel Frekansı)

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SD : Standart sapma

ANOVA : Tek yönlü varyans analizi

MANOVA : Çok yönlü varyans analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. DSM-5'e Göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Şekil 2. DSM-IV-TR'ye Göre Davranım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Şekil 3. Oksitosin ve Vasopressin Aminoasit Dizilimi ve Gen dizilimi

Şekil 4. Transkripsiyon Faktörleri için Görüş Birliği Oluşturulan Sekansların Lokalizasyonu Dahil
İnsan Oksitosin Reseptör Gen Yapısı

Şekil 5. Oksitosin Salınımını Uyarıcı Sosyal Sinyaller ve Oksitosin Kaynaklı Davranışsal ve Fizyolojik Etkilerin Özeti

Şekil 6. Oksitosinerjik Yollar

Şekil 7. Gözler Testi

Şekil 8. Yüzler Testi

Şekil 9. Beklenmedik Sonuçlar Testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tanı Gruplarına Göre Dağılım

Tablo 2. Cinsiyete Göre Dağılım

Tablo 3. Yaşa Göre Dağılım

Tablo 4. Anne-Baba Demografik Özellikler

Tablo 5. Anne Eğitim Düzeyi

Tablo 6. Baba Eğitim Düzeyi

Tablo 7. Olguların DEHB-Aile Ölçek Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 8. Olguların ÇDDÖ Ölçek Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 9. Olguların DDÖ Alt Ölçek ve Toplam Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 10. Olguların GAS Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 11. Grupların Gözler Testi Puanlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 12. Grupların Yüzler Testi Puanlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 13. Grupların BST Puanlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 14. DDÖ Puanları ve Sosyal Biliş Test Puanları Korelasyonları

Tablo 15. DEHB-Aile Ölçeği ve Sosyal Biliş Test Puanları Korelasyonları

Tablo 16. Sosyal Biliş Test Puanlarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Tablo 17. Davranım Bozukluğu Ek Tanısının Değerlendirilmesi

Tablo 18. OXTR Polimorfizmleri Hardy-Weinberg Uyumu Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 19. OXTR rs2228485 C/T Geni Allel Sıklıkları Dağılımı

Tablo 20. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs2228485 C/T Polimorfizmi ile DEHB Aile Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 21. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs2228485 C/T Polimorfizmi ile DDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 22. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs2228485 C/T Polimorfizmi ile ÇDDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 23. DEHB Grubunda rs2228485 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 24. Kontrol Grubunda rs2228485 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 25. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs2228485 C/T Polimorfizmi ile Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Karşılaştırılması

Tablo 26. OXTR rs237902 G/A Geni Allel Sıklıkları Dağılımı

Tablo 27. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs237902 G/A Polimorfizmi ile DEHB Aile Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 28. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs237902 G/A Polimorfizmi ile DDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 29. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs237902 G/A Polimorfizmi ile ÇDDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 30. DEHB Grubunda rs237902 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 31. Kontrol Grubunda rs237902 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 32. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs237902 G/A Polimorfizmi ile Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Karşılaştırılması

Tablo 33. OXTR rs4686302 C/T Geni Allel Sıklıkları Dağılımı

Tablo 34. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs4686302 C/T Polimorfizmi ile DEHB Aile Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 35. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs4686302 C/T Polimorfizmi ile DDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 36. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs4686302 C/T Polimorfizmi ile ÇDDÖ Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 37. DEHB Grubunda rs4686302 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 38. Kontrol Grubunda rs4686302 Polimorfizmi ile Allel Dağılımlarının Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 39. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Olgularının Tanı ve rs4686302 C/T Polimorfizmi ile Sosyal BilişTest Puanlarına Etkisinin Karşılaştırılması

Tablo 40. DEHB grubunda rs237902 G/A Genotipinin ve Cinsiyetin BST Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 41. DEHB grubunda rs237902 G/A Allel Sıklığının ve Cinsiyetin BST Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 42. Tanı Grupları ve OXTR rs2228485 (CC/ CT-TT), rs237902 (GG/ GA-AA), rs4686302 (CC/ CT-TT) Genotiplerinin BST Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Gözler Testi Puanları

Grafik 2. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Yüzler Testi Toplam Puanları

Grafik 3. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Beklenmedik Sonuçlar Testi Puanları

Grafik 4. ÇDDÖ Düşünce Alt Ölçek Puanına Tanı*rs2228485 Polimorfizminin Etkisi

Grafik 5. DEHB grubunda OXTR rs2228485 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 6. Kontrol grubunda OXTR rs2228485 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 7. DEHB-Aile Ölçeği Hiperaktivite/ İmpulsivite Belirti Şiddetine Tanı*rs2228485 Polimorfizminin Etkisi

Grafik 8. DEHB-Aile Ölçeği DE+HA belirti şiddetine Tanı*rs2228485 Polimorfizminin Etkisi

Grafik 9. DDÖ – Netlik Alt Ölçek Puanına Tanı*rs2228485 Polimorfizminin Etkisi

Grafik 10. DEHB grubunda OXTR rs237902 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 11. Kontrol grubunda OXTR rs237902 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 12. DEHB-Bil+DB Grubunda OXTR rs237902 C/T Genotipinin Beklenmedik Sonuçlar Test Puanlarına Etkisi

Grafik 13. Kontrol grubunda OXTR rs4686302 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 14. Kontrol grubunda OXTR rs4686302 Polimorfizmi Allel Dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının Karşılaştırılması

Grafik 15. DEB Grubunda OXTR rs4686302 Genotipinin Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisi

Grafik 16. DEHB grubunda rs237902 Genotipinin ve Cinsiyetin BST Puanlarına Etkisi

Grafik 17. DEHB grubunda rs237902 Allel Sıklığı ve Cinsiyetin BST Puanlarına Etkisi

Grafik 18. Tanı ve rs237902 Genotipinin BST Puanlarına Etkisi

Grafik 19. Tanı ve rs4686302 Genotipinin BST Puanlarına Etkisi

Grafik 20. Kontrol grubunda rs2228485 Genotipinin ve Cinsiyetin Gözler Testi Puanlarına Etkisi

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	1
Kısaltmalar.....	2
Tablo Listesi	3
Şekil Listesi.....	4
Grafik Listesi.....	5
İçindekiler.....	6
1. Giriş	9
2. Genel Bilgiler.....	11
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperkativite Bozukluğu	
✓ 2.1.1 Genel bakış, Tarihçe.....	11
✓ 2.1.2 Tanı Kriterleri.....	12
✓ 2.1.3 Epidemiyoloji.....	16
✓ 2.1.4 Etiyoloji.....	16
• Çevresel ve Biyolojik Faktörler.....	17
• Psikososyal Faktörler.....	18
• Genetik Faktörler.....	19
• Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleme Bulguları.....	20
✓ 2.1.5 Davranışsal özellikler ve Klinik.....	22
✓ 2.1.6 DEHB ve Komorbidite.....	23
• Davranım Bozukluğu.....	23
✓ 2.1.7. DEHB ve Sosyal işlevsellik Alanlarında Bozulma.....	27
✓ 2.1.8. DEHB ve OSB Arasında Klinik Belirtiler Kapsamında Örtüşen Bulgular.....	29
✓ 2.1.9. DEHB ve OSB Arasında Genetik Örtüşmeye Dayalı Bulgular.....	31
2.2. Oksitosin	
• Genel Bakış.....	33
2.3. Oksitosin Geni ve Oksitosin Reseptör Gen Polimorfizmleri.....	37
2.4. DEHB Olan Çocuklarda Sosyal Sorunların Prognostik Önemi.....	39
3. Amaç.....	39
4. Hipotezler.....	40
5. Gereç ve Yöntem.....	40
✓ Araştırmanın Tipi.....	40
✓ Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	40
✓ Araştırmanın Evreni.....	40
✓ Araştırmanın Örneklemi.....	41

✓ Örneklemen Seçimi.....	41
✓ Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler.....	45
6. Moleküler Çalışmalar.....	52
✓ PCR Aşaması.....	52
✓ Primerlerin Sulandırılması.....	52
✓ İzlenecek PCR Programı.....	53
✓ Agaroz Jel Elektroforezi.....	54
✓ PCR Ürünlerinin 1. Saflaştırma İşlemi.....	54
✓ PCR Ürünlerinin 2. Saflaştırma İşlemi.....	55
✓ Örneklerin Cihaza Yükleme Aşaması.....	55
7. Uygulama.....	56
8. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	57
9. Bulgular.....	58
Bölüm 1.	
✓ Örneklemen Değerlendirilmesi.....	58
• Cinsiyet.....	58
• Yaş.....	59
• Anne-baba Demografik Özellikler.....	60
• Anne Eğitim Düzeyi.....	61
• Baba Eğitim Düzeyi.....	62
✓ Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	64
• Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Aile Ölçeği.....	64
• (ÇDDÖ) 4-18 Yaş Davranış Değerlendirme Ölçeği.....	65
• Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği (DDÖ).....	68
✓ Sosyal Biliş Test Puanlarının Değerlendirilmesi.....	73
• Gözler Testi.....	74
• Yüzler Testi.....	74
• Beklenmedik Sonuçlar Testi.....	76
Bölüm 2.	
✓ Genetik Analiz Sonuçları.....	85
10. Tartışma.....	112
11. Sonuçlar	126
12. Öneriler.....	127
13. Kısıtlılıklar.....	127
14. Özet/ Abstract.....	128
Kaynaklar.....	132
Ekler.....	162

1.GİRİŞ:

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite ile karakterize, genç popülasyonun en sık psikiyatrik bozukluklarından biri olan (American Psychiatric Organisation [APA] 2000) ve dünya geneli okul çağı çocuklarında %3.5 olarak etkileyen bir bozukluktur (Polanczyk, de Limas, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). DEHB olanların yaşlılarıyla kıyasla daha çok okul problemleri yaşadıkları, aile ilişkilerinde, meslek yaşamlarında, sosyal hayatlarında sorunlarının daha fazla olduğu, madde kullanım bozukluğu ve antisosyal davranışların ve diğer psikiyatrik bozuklukların daha fazla görüldüğü çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Barkley,1997). DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle karakterize olsa bile en azından fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle klinik heterojeniteye sahip olan farklı vakaların olasılıkla etyolojik olarak da heterojen olduğu, tüm bu değişkenlerin de bozukluğun seyri ve sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Rohde & Halpern, 2004). Akademik hayatta yaşanan sıkıntıların yanı sıra, özellikle son yıllarda üzerinde çokça durulan duygu düzenleme alanında DEHB olan hastaların sıklıkla duygusal bir kararsızlık yaşadıkları, tepkisellik, ani öfke patlamaları ve duygulanımda nedensiz ani değişiklikler sergilemeleri olmuştur. Her alanda, özellikle çocuklarda akran ilişkilerinde bozulmalara yol açması nedeniyle gelişimin erken basamaklarında tanının konması önem taşımaktadır. Artan davranış sorunları, dürtüsellik ve sosyal ipuçlarına cevap verememe gibi zayıf sosyal beceriler nedeniyle, sosyal dışlanma görülebilir. Çalışmalar DEHB'li çocukların sosyal işlevsel alanlarda yaşadığı zorluklar, DEHB'nin çekirdek belirtilerinden kaynaklanabileceği gibi, Karşı Olma - Karşı Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu gibi eş tanıların varlığının da yüksek oranda etkileyeceğini bildirmektedir (Nijmeijer ve ark., 2008). Bunların yanı sıra, DSM-IV tanı sisteminde 'Yaygın Gelişimsel Bozukluklar' olarak yer alan sınıflamanın sosyal iletişim alanlarında yer alan belirtileriyle örtüşen semptomlarının olabileceği, hem gözlemsel çalışmalar hem de genetik araştırmalarla sunulmaktadır.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda sosyal biliş bozuklukları olduğu bilinmektedir. Sosyal bilişin alt birimleri olan yüz okuma, empati yeteneği gibi birimlerin oksitosin ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu özelliklerden daha yoksun olan DEHB tanılı bireylerin arkadaş ilişkileri, sosyal alanda iletişim kurma becerileri yönünden daha zayıf oldukları düşünülmektedir.

Sosyal biliş, kişinin, diğerleri ile arasındaki ilişkinin tasarımlarını yapılandırabilmesi ve bu tasarımları sosyal davranışları esnek bir şekilde yönlendirebilmek için kullanabilmesi, diğer insanların inançları ve eğilimleri ile ilgili doğru çıkarımlar oluşturabilmesi, bu çıkarımlar oluşturulurken sosyal

faktörlerin ağırlıklarına göre kullanılabilmesi açısından çok önemlidir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, sosyal biliş gelişiminde oksitosin sisteminin etkisi olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada oksitosin (OXT) ve oksitosin reseptör geni (OXTR) SNP'leri (tek nükleotid polimorfizmi) ile DEHB arasında ilişki olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır. Bu çalışmanın hipotezi OXT ve OXTR genlerinde sık bulunacak olan SNP'lerin DEHB'ye yatkınlık sağlayabileceği, bu nedenle de hasta ve kontrol gruplarında farklı sıklıklarla sonuçlanacağıdır. Ayrıca DEHB alt tipleri ve Davranım Bozukluğu eştanı durumunda sosyal bilişsel işlevsellik alanlarındaki bozulmalar ve araştırılan genlerin polimorfizmleri arasında ilişki olduğunun gösterilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Genel Bakış ve Tarihçe:

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivite semptomları ile karakterize kişinin gelişimini sosyal, duygusal ve bilişsel alanlarda etkileyen, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde başka psikiyatrik sorunların eklenmesine zemin hazırlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (APA 2000).

DEHB ile ilgili bilinen ilk veriler Dr. Henrich Hoffman'ın 19. yy'da yazdığı çocuk kitabında yer alan kahramanların benzer tanımlanan özelliklerine dayanmakla birlikte (Spette & Arnold, 2007) , klinik bir durum olarak tıp literatüründe yer alması 20.yy başlarında George Frederich Still tarafından 'Moral Kontrol Defekti' adı altında, hareketlilik, dikkat sorunları, davranım bozuklukları ve öğrenme güçlüklerini kapsayan bir tanı şeklinde olmuştur. Birinci Dünya Savaşı döneminde influenza pandemisinin ardından ensefalit gelişen çocuklarda DEHB belirtilerinin görülmesi nedeniyle 'Minimal Beyin Hasarı Sendromu' olarak adlandırılmış, ancak ilerleyen yıllarda organizme saptanmayan vakaların da olmasıyla 'Minimal Beyin Disfonksiyonu' olarak değiştirilmiştir (Stubbe, 2000). Dünya Sağlık Örgütü'nün 'Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması' (International Classification of Diseases, ICD) 'nın 9. Düzenlenmesinde ve 'Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı' (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM) 'nin 2. düzenlenmesinde bozukluk 'Çocukluk Çağı Hiperkinetik Sendromu' olarak yer almıştır. DEHB, DSM-III'te hiperaktivitenin varlığına göre iki alt gruba ayrılarak tanımlanmış; DSM-IV'te (1994) 'Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları' başlığı altında dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tip ve birleşik tip olmak üzere üç alt tipte sınıflandırılmıştır. ICD-10'da 'Hiperkinetik Sendrom' olarak isimlendirilmekte ve dürtüsellik temel belirtiler arasında yer almamaktadır. DSM-5 (2013)'in düzenlenmesine kadar tanı sınıflandırılmalarında belirtilerin başlangıç yaşının 7 yaş altında olması şartı yer almaktayken, bu durum 12 yaş olarak değiştirilmiştir.

2.1.2. Tanı Kriterleri

DEHB tanısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde DSM-IV'te "Yıkıcı Davranım Bozuklukları" kategorisi altında (APA, 1994; APA,2000); Avrupa'da ise, ICD-10'da (International Classification of Disease; World Health Organization: WHO, 1993) "Hiperkinetik Bozukluk" başlığı altında ele alınmaktadır (WHO, 1993). Ülkemizde DEHB tanısının konulmasında, DSM-5 yayınlanana dek DSM-IV-TR ölçütleri kullanılmaktaydı. Hem DSM-IV-TR hem DSM-5'e göre ; DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın Alt Tip, DEHB-Hiperaktivite/İmpulsivite Baskın Alt Tip ve DEHB-Bileşik Alt Tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. Alt tipler açısından farklılık bildirilmemekle beraber, DSM-IV'te 'alt tip' olarak yapılan tanımlama, DSM-5'te 'görünüm' (presentation) olarak değiştirilmiştir. DSM-IV'te DEHB, 'Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Koyulan Bozukluklar' kategorisinde, 'Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları' başlığı altında bulunurken, DSM-5'te 'Nörogelişimsel Bozukluklar' kategorisinin altına yerleştirilmiştir. Yapılan en belirgin ve önemli değişikliklerden bir tanesi DEHB tanısı koyulması için, başlangıç yaşının 7'den 12'ye değiştirilmesi olmuştur. 7 yaşın herhangi bir geçerliliği olmadığı belirtilmekte ve literatürdeki araştırmalar DEHB tanısı alan kişilerin %96'sının bu tanıyı (7 değil) 12 yaşından önce almış olduklarını göstermektedir. Daha fazla netleştirmek adına, semptomların yanına örnekler eklenmiş, var olan örnekler değiştirilmiştir. Dışlama ölçütlerinden DEHB ve Otizm Spektrum Bozukluklarının birlikte görülebilir oluşu nedeniyle, 'Yaygın Gelişimsel Bozukluk' kaldırılmıştır.

DSM-5-A06 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	
DEHB farklı ortamlarda ortaya çıkan, sosyal , akademik ve iş performansında zorluklara neden olan davranış örüntüleridir.	
A. (A1) ve/veya (A2)'nin var olması gerekir.	
A1. Dikkatsizlik: Aşağıdaki semptomlardan altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay uyumsuzluk doğurucu ve/veya gelişim düzeyine aykırı bir derecede varlığını sürdürerek, sosyal ve akademik/mesleki aktivitelerde doğrudan bozucu etki göstermiştir.	A2. Aşırı hareketlilik ve Dürtüsellik: Aşağıdaki semptomlardan altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay uyumsuzluk doğurucu ve/veya gelişim düzeyine aykırı bir derecede varlığını sürdürerek ve sosyal ve akademik/mesleki aktivitelerde doğrudan bozucu etki göstermiştir.

a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.(ör: detayları kaçırabilir veya atlayabilir, yaptığı görev hatalıdır) . b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da katıldığı oyun vb etkinliklerde dikkati dağılır. (ör: derslerde, ikili konuşmalar sırasında veya uzun paragraflar okurken odağını korumada zorluk) c. Doğrudan kendisine hitap edilerek konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür. (ör: apaçık bir dikkat dağıtıcı unsur olmadığı halde bile akli başka yerdeymiş gibi görünür). d. Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (ör: bir göreve başlar ama odağını çabuk kaybeder ve kolaylıkla dikkati kayar; okul ödevlerini ev işlerini veya iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz). e. Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker (ör: sırayla yapılması gereken görevleri yönetmekte zorlanma, materyalleri ve eşyaları belli bir düzende tutmakta zorlanır; işleri dağınık ve dezorganizedir; zaman yönetimi zayıftır; ödevlerin teslim tarihini kaçıır) . f. Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir (ör: okulda verilen ödevler veya ev ödevleri; yaşça daha büyük ergen ve yetişkinler için; rapor	a. Çoğu zaman elleri,ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur. b. Çoğu zaman oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar (ör: sınıfta, işyerinde veya oturulması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar) . c. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir). d. Çoğu zaman sakın bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır. e. Çoğu zaman hareket halindedir ya da adeta bir motor takılmış gibi davranır. (ör: uzun bir zaman boyunca lokanta veya toplantılarda yerinde rahat bir şekilde duramaz; başkaları tarafından huzursuz ve ayak uydurulması zor olarak algılanabilir). f. Çoğu zaman çok konuşur. g. Çoğu zaman sorulan soruları tamamlamadan cevabını yapıştırır (ör: başkalarının cümlelerini tamamlar veya konuşmalarda başkalarının sözünü keser, konuşma sırasını bekleyemez) . h. Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır (ör:kuyrukta) . i. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da başkalarının yaptıklarının arasında girer (ör: başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar; sormadan veya izin almadan başkalarının eşyalarını kullanır, ergen veya yetişkinler başkalarının yaptıklarına karışır veya üstlenirler) .
--	--

hazırlama, form doldurma veya uzun rapor veya makaleleri gözden geçirmek) g. Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler) (ör: okul gereçleri, kalem, kitap, ödev, cüzdan, anahtar, gözlük veya cep telefonu). h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır (yaşça daha büyük ergen ve yetişkinler için akla gelen ilgisiz düşünceleri içerir) . i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır (ör: gündelik işleri yaşça büyük ergen ve yetişkinler için telefon çağrılarına geri dönmek, fatura ödemek, randevuları unutmak)	
B. Bozulmaya yol açmış olan bazı aşırı hareketlilik, dürtüsellik semptomları ya da dikkatsizlik semptomları 12 yaşından önce de vardır.	
C. İki yada dah fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin evde, işte ya da okulda, arkadaşlar veya akrabalarla veya başka aktivitelerde).	
D. Toplumsal okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları olmalıdır.	

E. Bu semptomlar şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluk çerçevesinde ortaya çıkmamıştır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin duyudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, disosiyatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu).
Mevcut duruma göre görünümü belirtiniz: Bileşik Görünüm: Son 6 ay boyunca hem A1 (Dikkatsizlik), hem de A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) Tanı Ölçütü karşılanmıyorsa Dikkatsizliği önde geldiği görünüm: Son 6 ay boyunca A1 (Dikkatsizlik) Tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) Tanı ölçütü karşılanmamışsa Aşırı hareketlilik-dürtüsellik Önde Geldiği Görünüm: Son 6 ay boyunca A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) Tanı Ölçütü karşılanmış, ancak A1 (Dikkatsizlik) Tanı Ölçütü karşılanmamışsa
A 07 Başka Türü Adlandırılmayan Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Başka Türü Adlandırılmayan Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, DEHB tanısı almak için eşiğin altında kalan vakalar veya bütün tanı ölçütlerini karşılamak için yeterli olanakların olmadığı kişiler için kodlanabilir. Ancak, DEHB'ye ilişkin semptomlar işlevsellikte bozulmaya yol açmış olmalıdır ve başka bir ruhsal bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

Şekil 1. DSM-5'e Göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapında çocukların %8-12'sini etkileyen DEHB, çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerden biridir (Biederman & Farone, 2005). DSM-IV-TR'da belirtilen kriterler göz önüne alındığında okul çağındaki çocuklar arasında DEHB sıklığı % 3-5 olarak bildirilmektedir (Sciutto & Eisenberg, 2007). Normal gelişimi, akademik ve sosyal alanlardaki fonksiyonelliği olumsuz etkilemesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Ülkemizde DEHB sıklığı ile ilgili DSM-IV-TR tanı ölçütleri kullanılarak yapılan boylamsal bir çalışmada DEHB sıklığı % 13,8 olarak belirtilmiştir (Ercan, 2010). Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasında ise DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansı % 5,29 saptanmıştır (Polanczyk, 2007).

DEHB'de cinsiyet dağılımına bakıldığında klinik örneklerde erkek kız oranı 4:1 ve 9:1 oranında değişmekte; klinik olmayan örneklerde 2:1 ve 3:1 oranında değiştiği bildirilmektedir (APA, 2000; Gaub & Carlson, 1997). Kız çocuklarda yıkıcı belirtiler daha az sıklıkta gözlenmesine rağmen, depresyon ve kaygı gibi içselleştirme sorunları ve dikkat sorunları daha sık saptanmaktadır. Erkek çocuklar ise klinik başvuruya neden olan yıkıcı davranışları daha sık sergilemektedirler (Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard EA, Marino T, Cole H., 2005).

2.1.4. Etiyoloji

DEHB'nin etiyojisini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın, bu bozukluğa yol açan kesin etkenler halen tam olarak bilinmemektedir. DEHB patofizyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin etkileri olduğu kabul edilen heterojen bir bozukluktur. Fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluk olan DEHB'nin, klinik olarak tek tip bir klinik bozukluk şeklinde olmaması olasılıkla etyolojik olarak da heterojen oluşundan kaynaklandığı ve tüm bu değişkenlerin de bozukluğun seyri ve sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Rohde, L. A., & Halpern, R., 2004). Birçok psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklara oranla genetik geçişi (kalıtılabilirlik) oranı oldukça yüksek olan DEHB klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen karmaşık bir bozukluktur. Farklı çevresel faktörlere ek olarak, birçok genin bozukluğa olan genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir.

- ***Çevresel ve Biyolojik Faktörler***

Yapılan çalışmalar DEHB ile birçok prenatal ve postnatal faktörün ilişkisine dair veriler sunmaktadır. Eklampsi, anne yaşı, annenin sağlığının bozuk olması, fetal post-maturite, doğumun uzun sürmesi, fetal sıkıntı ve ante-partum hemoraji bunların başında sayılabilmektedir (Saigal ve ark., 2003; Hack ve ark., 2004).

Perinatal dönemde maruz kalınan toksik, metabolik ve dolaşımla ilgili nedenler, fenilketonüri gibi metabolik bozukluklar beyin gelişimini etkileyerek DEHB'ye neden olabilen durumlardır (Milberger ve ark., 1996; Milberger ve ark., 1997; Kotimaa ve ark., 2003). Ayrıca perinatal anoksiye neden olan komplikasyonlar, kafa travması, menenjit, kurşuna maruz kalma ve demir eksikliği de DEHB'nin etiolojisinde rolü olduğu düşünülen etmenler olarak bildirilmektedir (Max ve ark., 1998; Konofal ve ark., 2004). Prenatal dönemde alkole maruz kalmış çocuklar hiperaktivite, yıkıcı suça yönelik veya impulsif davranışlar yanında psikiyatrik bozukluklar için artmış riske sahiptirler (Huizink, 2006). Gebelikte nikotine maruziyet ise fetal pre-sinaptik yüksek afiniteli $\alpha 4\beta 2$ nöronal nikotinik reseptör kompleksinde uyarılmaya yol açar ve gelişmekte olan dopaminerjik nöronlardan artan DA salınımına neden olması sonucu, DRD4 reseptörleri aracılığıyla nörit (neurite) büyüme ve dallanmasında değişiklikler meydana gelir. Nöronal maturasyondaki bu gelişimsel değişiklikler nöronal organizasyon ve fonksiyonlarda kalıcı değişikliklerle sonuçlanır (Todd & Neuman, 2007). Prenatal nikotin maruziyeti sonrası dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerin hipoaktif ve eksojen stimülasyona yanıtsız olduğu bulunmuştur (Slotkin, 1998). Prenatal nikotin kullanımının aynı zamanda nikotinle tetiklenen norepinefrinin salınımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Seidler ve ark., 1992). Katekolaminerjik sistemin gelişimindeki bu bozulmanın DEHB sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Banerjee ve ark., 2007).

Her ne kadar boya maddeleri, koruyucu gıda katkıları, yüksek sukroz içeren diyetler, yüksek kurşun maruziyeti, düşük çinko düzeyleri gibi birçok çevresel faktör ile DEHB'nin olası ilişkisini öne sürse de bunların neden olma, etkileme dereceleriyle ilgili yeterli bilimsel veri yoktur (Faraone ve Biederman, 1998; Şenol, 2008).

• **Psikososyal Faktörler**

Psikososyal etmenler temel bir rol üstlenmekten çok bozukluğun ortaya çıkmasına zemin hazırlayıcı ve kolaylaştırıcı bir role sahiptirler. DEHB etiyolojisinde birincil neden olmaktan daha çok, DEHB'ye sıkça eşlik ettiği bilinen KOB ve DB etiyolojisinde çok önemli bir etmen oldukları bildirilmektedir (Cantwell, 1996). Yapılan bir çalışmada DEHB olanların ailelerinde kontrol grubu aileleriyle kıyaslandığında kronik çatışma, ebeveynde (özellikle annede) psikopatoloji varlığının daha sık olduğu gösterilmiştir (Biederman ve ark., 2002; Biederman ve ark., 2005). Olumsuz psikososyal koşullar, genetik zeminde yer alan DEHB'nin erken yaşlarda çocukların işlevselliğini etkileyecek düzeyde gelişmesine, ilerleyen yaşla birlikte ek psikiyatrik tanılarının da eşlik etmesine neden olduğu düşünülmektedir.

• **Genetik Faktörler**

DEHB genetik ağırlığı en yüksek psikiyatrik bozukluklardan birisidir (Fisher ve ark., 2002). DEHB etiyolojisinde genetik geçiş yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, genetik geçişin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. DEHB'de genetik geçiş evlat edinme, aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır (Smalley ve ark., 2002). DEHB'li çocuklarda yapılan aile çalışmalarında, bu çocukların anne, baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin kontrollere göre 2-8 kat artmış olduğu bildirilmiştir (Bakker ve ark., 2003). Evlat edinilmiş DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda; bu çocukların biyolojik olmayan ebeveynlerinde DEHB riski kontrollerle aynı bulunmuştur. Yine biyolojik kardeşlerinin, nöropsikolojik testlerde dikkatle ilgili daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (Ercan, 2010; Faraone ve Biederman, 1998). Annelerinde DEHB riski %15-20 oranında iken, babalarında bu risk oranı %25-30 olarak bulunmuştur (Ogdie ve ark., 2003). DEHB'de yapılan ikiz çalışmalarında; monozigotik ikizlerde %50-84, dizigotik ikizlerde %30-40 eş hastalanma oranı bulunmuştur (Arcos-Burgos ve ark., 2004). Eş hastalanım oranının monozigotlarda %50-80 olması, çevresel etkenlerin de etyolojide önemini vurgulamaktadır (Castellanos, 1997). Yapılan ikiz çalışmalarında hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte kalıtsallık oranı %64-77 iken, dikkat eksikliğinin önde geldiği tipte ise %76-98 oranında bulunmuştur (Volkow ve Swanson, 2003).

Moleküler Genetik Çalışmalar

DEHB’de moleküler genetik risk etkenlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip olan iki çalışma yöntemi vardır. Bunlar bağlantı (*linkage*) ve ilişkilendirme (*association*) çalışmalarıdır (Giros ve ark., 1996; Gainetdinov ve ark., 2001). Bağlantı analizleri, belirli bir soy ağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (*locus marker*) birlikte görülmesinin hastalığa yatkınlıkta o odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Basit anlamda bağlantının saptanması, aynı kromozomda hastalık geniyle işaretleyici lokusun birbirine yakın olduğunu gösterir (Jaber ve ark., 1999).

Genetik ilişkilendirme çalışmaları hasta ve sağlıklı kontrol birey genlerinde alel sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bütün genomu ilişkilendirme çalışması ile taramak günümüzde mümkün olmadığı için test etmek üzere spesifik genlerin ve lokusların seçilmesi gerekmektedir (Shaywitz ve ark., 1978).

Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşum durumudur. Eğer toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir aleli taşıyorsa, bu durum polimorftir. Aynı genin değişik formları aleller olarak adlandırılır (Faraone ve Biederman,1998).

DEHB’de gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerinedir. Aday genlerden Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT) ile DEHB etyolojisi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Stimülanlarla tedavinin, dopamin taşıyıcısının inhibisyonu ve dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alımının engellenmesi esasına dayandığı düşünülmektedir (Maher ve ark., 2002). DAT 1, stimülanların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir (Jay ve ark., 1993). Dopamin D2 reseptör geninin a1 alleli DEHB’de %46,2 oranında saptanmıştır. Bu genin etyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığı bildirilmektedir (Schneider ve ark., 1994). Dopamin D3 reseptör geninin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı ve bu reseptör geni ile dürtüsel davranışlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Russell ve ark., 1995). Çocuk ve erişkin DEHB hastalarında yapılan çalışmalarda Dopamin D4 reseptör geni 7 tekrar aleli ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (Carey ve ark., 1998; Durston ve ark., 2009). DRD4 7 tekrar alelinin klinik belirtilerin şiddetiyle, Davranış Bozukluğu ve Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu ek tanılarının varlığıyla ve aile öyküsü varlığıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır (Li ve ark., 2006). Bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (Purper - Ouakil ve ark., 2005).

DEHB'nin genetik etyolojisini açıklamak amacıyla, tirozin hidroksilaz geni, alfa 2A noradrenerjik reseptör geni, norepinefrin taşıyıcısı geni ve tiroid reseptör β geni üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır (Fraone ve ark., 2005; Smith ve ark., 2003; Thapar, 2003).

Genom tarama yönteminde tüm genom boyunca yayılan hangi kromozomda lokalize olduğunu kesin olarak bildiğimiz genetik belirleyiciler (DNA marker) kullanılır. Burada hastalığın hangi kromozomda ya da hangi aday gen ile ilişkili olacağına dair bir öngörü yoktur. Genomu belli aralıklarla tarayan, kromozom lokalizasyonları belli marker panelleri kullanılarak tüm genom rastgele taranmaya başlanır ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunacak kromozom parçasına rastlanılmaya çalışılır (Biederman, 2005; James ve ark., 2007). DEHB ile ilişkili olabilecek genlerin incelenmesi için tüm genom taraması yönteminin kullanıldığı az sayıda çalışma yapılmıştır. DEHB için yürütülen bir genom taramasında 126 kardeş çiftini 404 adet marker ile değerlendirilmiş ve 5p13, 10q26, 12q23 ve 16p13 için iki genin birbirleri ile rastlantısal olmayacak şekilde, ilişkili olarak aktarıldığı saptanmıştır (Fisher ve ark., 2002). İki yüz üç aileden oluşan daha geniş bir örnekleme yürütülen takip çalışmasında ise 16p13 ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir (Smalley ve ark., 2002). Bakker ve arkadaşlarının 164 kardeş çiftini 402 marker ile değerlendirdikleri çalışmada ise 7p13, 9q33, 15q15 bölgeleri belirlenmiştir (Bakker ve ark., 2003). Ogdie ve arkadaşları ise 2002'de yapılan çalışmayı genişleterek yaptıkları yayında, ek olarak 17p11 bölgesiyle olan bağlantıdan bahsetmişlerdir (Ogdie ve ark., 2003). Kolombiya'da yapılan diğer çoklu aile çalışmasında 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 ve 8p23 bölgeleri bağlantılı bulunmuştur (Arcos-Burgos ve ark., 2004).

Sonuç olarak en anlamlı bağlantı bulunan bölgelerin 16p13 ve 17p11 olduğu belirtilmiş ve ilginçtir ki bu bölgeler 5p13'e benzer şekilde otizmde de ilişkili bulunmuştur (Ogdie ve ark., 2003).

• *DEHB 'de Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleme Bulguları*

Son yıllarda DEHB'nin etiyolojisini açıklamaya yönelik görüntüleme çalışmaları da hız kazanmıştır. Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında şimdiye kadar elde edilen en geçerli bulgular, total beyin volümünde azalma, nucleus kaudatus, prefrontal korteks ve özellikle vermis bölgesi olmak üzere serebellum volümlerinde küçülmedir (Castellanos ve ark., 2002; Shaw ve ark., 2006). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks bölgeleri ve striatumda kan akımı ve metabolik hızda azalmanın olduğu gözlenmiştir (Kim ve ark., 2002; Durston, 2003). Dorsolateral

prefrontal korteks dikkatin sürdürülmesinin, dorsal anterior singulat korteks seçici dikkatin, orbito frontal korteks dürtüselliğın, prefrontal motor korteks ise aşırı hareketliliğın düzenlenmesinden sorumludur. Özgöl olarak seçici dikkatin ölçüldüğü bir çalışmada (stroop testi ile), DEHB tanılı bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında anterior singulat korteksi etkinleştirmekte daha başarısız oldukları belirtilmiştir (Bush ve ark., 1999). Metilfenidat tedavisi sonrasında ise prefrontal kortekste kan akımı ve metabolizma hızının normale döndüğü bildirilmiştir (Lee ve ark., 2003). DEHB etyolojisinde frontal lobun gelişimsel ve işlevsel anormalliklerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) dikkat, yoğunlaşma, motivasyon ve uyanıklık gibi bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır. Ayrıca DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulanlar ve seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri etkilerini DA ve NA sistemleri üzerinden göstermektedirler. Bu nedenle, özellikle frontal lob DA ve NA nörotransmitter işlevlerindeki bozuklukların DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Beyin hacminin %90'ından fazlasının 5 yaşa kadar kazanıldığı ve maksimum beyin hacmine erken ergenlikte ulaşıldığı bildirilmiştir (Giedd ve ark., 1999). İki yüz yirmi üç DEHB tanısı alan çocuk üzerinde yapılan kapsamlı bir araştırmada, DEHB'li çocukların kontrollere göre en yüksek kortikal kalınlığa anlamlı olarak daha geç ulaştığı bulunmuştur. Çalışmada en belirgin gecikmenin dikkat ve motor planlamadan sorumlu olan prefrontal bölgede olduğu belirtilmiştir (Shaw ve ark., 2007).

Ayrıca, Casey ve ark.'nın (2007) çalışmalarında, hem DEHB'li çocuklarda hem de bu çocukların ebeveynlerinde frontostriatal aktivasyon azalması ve bu bölgedeki beyaz cevher integrasyonunda azalma olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, DEHB'nin frontostriatal yolaklar ve bilişsel kontrolle ilgili bir bozukluk olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak, yapılan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları, frontostriatal yolaklarda değişiklikler olduğunu göstermiştir (Schulz ve ark., 2005; Tamm ve ark., 2004).

Yapısal MR'ın kullanıldığı ilk dönem çalışma bulguları ve son dönem kullanıma giren DTI (Diffusion Tensor Imaging) çalışma sonuçları, DEHB patofizyolojisinde beyaz madde gelişim anormalliğının önemli bir faktör olabileceğini ileri sürmektedir (Ashtari ve ark., 2005). DEHB'li olgularda beyaz madde bütünlüğünde yaygın serebral anormalliklerin varlığını oldukça tutarlı bir şekilde göstermekte ve diğer nörolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı önceki çalışma bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir (Hamilton ve ark., 2008).

2.1.5. Davranışsal Özellikler ve Klinik

DEHB tanılı çocukların olmayanlara göre akademik işlevselliklerinin daha fazla bozulduğu, okul başarılarının daha düşük olduğu ve daha fazla olasılıkla sınıf tekrarı yapmış oldukları bildirilmektedir (Biederman ve ark., 2005). DEHB semptomları ile işlevsellikteki bozulma arasındaki ilişkiye bakıldığında; dikkat eksikliği ile okul işlevselliğindeki bozulma arasındaki ilişkinin güçlü olduğu gösterilmiştir (Gordon ve ark., 2005).

DSM-IV'te DEHB tanısına ilişkin kriterler arasında duygu durumunu kapsayan herhangi bir özellik olmasa da, bu hastaların duygularını yönetmekte ve duygu durumu düzenlemekte yoğun çaba harcamak zorunda kaldıkları bilinmektedir (Brown, 2010). Özellikle son yıllarda üzerinde çokça durulan “emosyonel disregulasyon” açısından DEHB olan hastaların sıklıkla duygusal bir kararsızlık yaşadıkları, sık sık canı sıkılmış veya demoralize olmuş tavır, agresif davranışlar, tepkisellik, ani öfke patlamaları ve duygulanımda nedensiz ani değişiklikler sergileyebildikleri tarif edilmiştir. DEHB olan kişilerin düş kırıklığına karşı düşük toleranslı olduğu ve gündelik yaşamın stresiyle başa çıkarken kendilerini kolayca gergin veya bunalmış hissettikleri ifade edilmiştir (Brown, 2010; Wender, 1987). Ayrıca DEHB olan hastalar toplum içinde sosyal durumları anlamada yaşanan zorluklar nedeniyle yanlış yorumlayarak, bu durumlara uygunsuz tepkiler verebilir. Diğer çocuklara uyum sağlamada ve kurallara uymada zorluk çekerler. Sosyal ve akademik sorunlar uzun dönemde fiziksel ve ruhsal gelişimi ve benlik saygısını olumsuz yönde etkileyebilir (Hecthman, 2005).

İşlevsellikte ve kişiler arası ilişkilerde görülen psikososyal bozulmalar yaşla birlikte artış göstermektedir (Barkley, 2006). Ebeveynlerle ve kardeşlerle yaşanan iletişim sorunlarının yanı sıra okulda ders başarısı ve sınıf içi davranışlarda emosyon ve dürtü kontrolünde yaşanan zorluklar zamanla öğretmen ve arkadaş ilişkilerinde de bozulmalara neden olur. Artan davranış sorunları, dürtüsellik ve sosyal ipuçlarına cevap verememe gibi zayıf sosyal beceriler nedeniyle, sosyal dışlanma görülebilir.

2.1.6. Komorbid Tanılar

DEHB olan bireylerde eşlik eden psikiyatrik bozukluk tanısı varlığı yaklaşık %70-80 gibi yüksek bir oranda bildirilmektedir (Turgay, 2009). Ek tanı görülme sıklıkları alt tipler arasında değişiklik göstermektedir. Örneğin, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOB) , Davranım Bozukluğu (DB) , Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları (AMKB) daha çok DEHB-Bileşik tip ve Hiperaktivite - dürtüsellik baskın tipte görülürken; kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve öğrenme bozuklukları sıklıkla DEHB-Dikkat eksikliği baskın tipte görülmektedir (Biederman, 2005).

Kapsamlı çalışmalardan biri olan MTA araştırmasında ek tanı almayan DEHB olguları %31 iken, DEHB’de ek tanı sıklığı; KOB %40, Anksiyete bozukluğu %34, DB %14, Tik bozukluğu %11, Duygudurum bozukluğu %4 şeklindedir (MTA Cooperative Group, 1999). Bunun yanında birçok çalışmada Karşıt olma-Karşı gelme bozukluğunun (KOB) %30-60, Davranım bozukluğunun (DB) %30-50, Major depresyonun %3-75, Anksiyete bozukluklarının %25-33, Gelişimsel koordinasyon bozukluğunun yaklaşık %50, Tik bozukluklarının %3-34, Öğrenme bozukluğu %5-70, Bipolar bozukluk %0-27 oranında DEHB’ye eşlik ettiği saptanmıştır (Gillberg ve ark., 2004; Yang ve ark., 2007; Bilgiç ve ark., 2006; Wiśniewska ve ark., 2007; Spencer ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada boylamsal olarak izlenen DEHB tanılı olgularda KOB ek tanısının ilk yılda prevalansının %3.78 olduğu bildirilmiştir (Ercan ve ark., 2013).

• *Davranım Bozukluğu*

Temel özelliği, başkalarının temel haklarına, yaşa uygun toplumsal norm ve kurallara sürekli ve tekrarlayıcı bir biçimde saldırmak olan ruhsal bir bozukluktur (Ercan, 2008). Komorbiditesi çocukluk çağı DEHB ile en iyi tanımlanmış bozukluk davranım bozukluğudur. Davranım bozukluğu ve Karşıt olma – karşı gelme bozukluğunun DEHB ile komorbiditesinin %50-60 oranında olduğu öne sürülmüştür (Lalonde ve ark., 1998; Wilens ve ark., 2002; McCraeken, 2000; Wender ve ark., 2001). Karşıt olma - karşı gelme bozukluğunda anti sosyal davranışlar yoktur ancak tanı kriterlerini henüz karşılamayan bu tip davranışların görülmesi de davranım bozukluğunun başlangıcını işaret edebilir. DEHB, kurallara ya da beklentilere uymayan aşırı derecede yıkıcı davranışlarla belirlenir ve davranım bozukluğu ile DEHB arasındaki ilişki geniş çaplı araştırmaların ilgi odağındaki bir konudur. İki bozukluğun birlikte ortaya çıkmasına bakılarak bunların tek bir durumu temsil ettikleri ileri sürülmüştür, ancak klinik araştırmalar , genel olarak kabul gören, ikisinin ayrı ayrı ancak bağlantılı bozukluklar olduğu görüşüyle

sonuçlanmıştır. DEHB’li çocuklarda davranım bozukluğu gerçekten ortaya çıktığında antisosyal davranışların başlangıcının normalden daha erken ve takip eden sürecin de daha ciddi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Davranım bozukluğunun temel özellikleri başkalarının temel haklarına saldırıldığı ya da yaşa uygun başlıca toplumsal değerlerin ya da kuralların hiçe sayıldığı, yineleyici bir biçimde ve sürekli olarak görülen bir davranış örüntüsüdür. Davranışlardaki bu bozukluklar klinik olarak önemli derecede toplumsal, okuldaki ve mesleki işlevsellikte aksaklıklara neden olur. Düşük engellenme eşiği, irritabilite ve öfke atakları sergilerler. Tanı için gereken en az 12 ay boyunca sayısı, şiddeti ve ısrarcılığıyla durumu tanımlayan bir dizi davranış bulunması gereklidir. American Psychiatric Association (1994), DSM-IV-TR Davranış Bozukluğu’nu en az 1 tanı ölçütünün 10 yaşından önce başlamasına göre iki alt tipe ayırmaktadır. Bunlar, ‘Çocuklukta Başlayan Tip’ ve ‘Ergenlikte Başlayan Tip’tir. Belirtilerin derecesine göre de; tanı koymak için en az gerekli olan davranım sorunlarının varlığı ve davranım sorunlarının başkalarına çok az zarar verdiği (örn: yalan söyleme, okuldan kaçma, hava karardıktan sonra izin alma dan dışarıda kalma) ‘Hafif’ derece; davranım sorunlarının sayısı ve başkalarının üzerine etkisi ‘hafif’ ve ‘ağır’ arasında bir yerde oluşuna göre (örn: başkası görmeden çalma, yıkıp dökme) ‘Orta’ derece; tanı koymak için gerekli olandan çok daha fazla sayıda davranım sorunu varlığında ya da davranım sorunu başlarına oldukça fazla zarara neden oluyorsa (örn: cinsel ilişkiye zorlama, fiziksel acımasızlık, bir silah kullanma, başkasının gözü önünde çalma.) ‘Ağır’ derece olarak sınıflandırılmaktadır.

Giderek artan kanıtlar ciddi davranım sorunları gösteren çocuk ve ergenler arasında sorunları ayrı nedensel süreçlerle ortaya çıkan, özgül risk faktörleri ile karakterize alt gruplar olabileceğini düşündürmektedir. Bu, literatürde en çok ortaya konan modellerden birisi olarak duygusallıktan yoksun özelliklerin (callous-unemotional traits) (örn., sınırlı empati, suçluluk ve kısıtlı duygusallık) olmaması temelinde ayırt edilebileceğini öne sürmektedir.

Katı - Duygusuz (Acımasız - Duyarsız) (Callous Unemotional , CU) Belirteci, DSM-5 Davranım Bozukluğu tanı kriterleri kapsamında yeni ele alınan bir belirteçtir. Bu belirteci karşılamak için, çocuk veya genç, çoklu ilişkiler ve ortamlarda en az 12 ay boyunca sürekli olarak dört Katı - Duygusuz (Acımasız - Duyarsız) (Callous Unemotional , CU) belirtisinden, en az ikisini gösteriyor olmalıdır. CU belirtileri, kendini değerlendirme, uzun bir süre çocuğun davranışlarını gözlemleyen (ebeveynler, diğer aile üyeleri, öğretmenler, akranlar) önemli bireyler tarafından, birden fazla kaynaktan gelen bilgilerle değerlendirilmelidir.

Katı - Duygusuz (Acımasız - Duyarsız) (Callous Unemotional, CU) özellikleri:
(<http://www.dsm5.org>)

- 1) Pişmanlık ya da suçluluk eksikliği: Yanlış bir şey yaptığında kötü ya da suçlu hissetmez. Birey kendi eylemlerinin olumsuz sonuçları hakkında endişe duymakta genel bir eksiklik gösterir.
- 2) Duygusuzluk-empatiden yoksunluk: Başkalarının duyguları hakkında umursamazdır ve onları gözardı eder. Birey soğuk ve ilgisiz olarak tarif edilir.
- 3) Performansı hakkında umursamazlık: İşte okulda veya diğer önemli aktivitelerde başarısızlık gösterip göstermediğini önemsemez. Birey iyi bir performans göstermek için gerekli çabayı ortaya koymaz.
- 4) Yüzeysel veya yetersiz afekt: Kazanç amaçlı kullanılan yollar dışında (Örneğin diğerlerini yönlendirmek, korkutmak için sergilenen duygular), duygularını ifade etmez ve başkalarına duygularını göstermez. Sığ, samimiyetsiz ve yüzeysel görünebilir.

Çocuk ve ergenler davranış problemlerinin CU özelliklerinin olmasına göre farklı duygusal, bilişsel ve kişisel karakteristik özelliklere sahiptir.

DSM-IV-TR'ye Göre Davranım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. En azından bir tanı ölçütünün son 6 aydır bulunması koşuluyla aşağıdaki tanı ölçütlerinden üçünün (ya da daha fazlasının) son 12 aydır bulunuyor olması ile kendini gösteren, başkalarının temel haklarına saldırıldığı ya da yaşa uygun başlıca toplumsal değerlerin ya da kuralların hiçe sayıldığı , yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak görülen bir davranış örüntüsü.

İnsanlara ve hayvanlara karşı gösterilen saldırganlık:

- 1- Çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, göz dağı verir ya da gözünü korkutur.
- 2- Çoğu zaman kavga dövüş başlatır.
- 3- Başkalarının ciddi biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır. (örn: değnek, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca)
- 4- İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.
- 5- Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.
- 6- Başkasının gözü önünde çalmıştır. (örn: saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı

soygun) 7- Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır. Eşyaya zarar verme: 8- Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır. 9- İsteyerek başkalarının malına, mülküne zarar vermiştir. (yangın çıkarma dışında) Dolandırıcılık ya da hırsızlık: 10- Bir başkasının evine, binasına ya da arabasına zorla girmiştir. 11- Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler. (yani başkalarını ‘’atlatır’’) 12- Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır. (örn: kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalma, sahtekarlık) Kuralları ciddi biçimde bozma (hiçe sayma) 13- 13 yaşından önce başlayarak ailenin yasaklarına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmektedir. 14- Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmıştır. (ya da uzun bir süre geri dönmemişse bir kez) 15- 13 yaşında önce başlayarak çoğu zaman okuldan kaçmıştır.
B. Bu davranış bozukluğu toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan önemli derecede bozulmaya neden olur.
C. Kişi, 18 yaşında ya da daha ileri bir yaşta ise antisosyal kişilik bozukluğunun tam ölçütlerini karşılamamaktadır.

Şekil 2. DSM-IV-TR'ye Göre Davranım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

2.1.7. DEHB ve Sosyal Bilişsel Alanda Bozulmaya İlişkin Bulgular

DEHB bilişsel, akademik, ailesel ve sonuçta günlük yaşamda mesleki bozulmalarla ilişkilidir (Barkley, 2003). Diğer önemli bir alansa DEHB'deki sosyal fonksiyonlarda bozulmadır. Bu durum diğer çocuklarla ve yetişkinlerle çatışma ve akranlar tarafından reddedilme şeklinde meydana gelebilir. Sosyal alanda yaşanan bu zorluklar hem kısa hem uzun vadede DEHB olan bireyler için büyük önem taşımaktadır (Greene ve ark., 1996; Greene, Biederman, Faraone, Sienna & Garcia-Jetton, 1997). DSM-IV'te yer alan başkalarının sözünü kesme, rahatsız etme gibi kriterler de sosyal alandaki bu yetersizlikleri doğrudan örneklemektedir. Genel olarak bakıldığında dikkatsizliğin, hiperkativite ve dürtüsellüğün kombinasyonunun sosyal ilişkilerde hassas ayar gerektiren durumlarda yetersizliklere yol açması muhtemeldir. Bununla birlikte DEHB olan tüm çocuklar bu alanda bozukluk yaşamamaktadır. Bu çocuklarda sosyal alanda bozukluklar yaşadıklarının diğer göstergeleri karşı olma karşıt gelme bozukluğu ve davranım bozukluğunun yüksek oranda eşlik eden durumlar olmasıdır. Hem klinik hem toplumsal örneklemelerde bu iki bozukluğun DEHB de komorbiditesi %30-50 olduğu tahmin edilmektedir (Spencer, 2006).

Nijmeijer ve ark. (2008) tarafından yapılan derlemede belirtildiği gibi DEHB olan bazı çocuklar sağlıklı sosyal yaşama sahip olup yalnızca okul görevlerinde zorluklar yaşamalarına rağmen, diğer bir grup akranlarıyla normal bir ilişki pateni kuramıyor gibi gözükmektedir. İkinci grup çocuklar sosyal karşılıklılıkta azalma ve sosyal ipuçlarını anlamakta zorluklar yaşayan bir kapasiteye sahip olabilir. Bu özellikler DSM-IV'te sosyal etkileşim sorunları başlığı altında yer alan Yaygın Gelişimsel Bozuklukların çekirdek belirtileriyle benzer gözükmektedir. Yapılan çalışmalar Karşı olma-karşıt gelme bozukluğu, Davranım bozukluğu, Yaygın gelişim bozukluk eş tanılarının sosyal etkileşim alanlarındaki bozulmalarda örtüşen bulgulara yol açtığını göstermekle birlikte, DEHB ve YGB'nin fenomenolojik ve etiyolojik olarak ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Nijmeijer ve ark., 2008).

DEHB'li çocuklar ve sosyal disfonksiyon arasındaki ilişkiye dayalı sonuçlar gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çocuklar kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında daha fazla izinsiz olarak araya girici (Frankel & Feinberg, 2002) ve diğer çocuklarla daha fazla etkileşim başlatma çabasıdadır (Buhrmester ve ark., 1992; Erhardt & Hinshaw, 1994; Grenell ve ark., 1987; Pelham & Bender, 1982; Whalen & Henker, 1985). Gerçekten de, DEHB olan çocukların genellikle diğer insanlarla temas kurma ile ilgili eksiklikleri olmadığı, diğer insanların davranışlarına ayak uydurmada zorluklar yaşadıkları görülmektedir. Bu yaşanan sosyal zorluklarla ilgili iki unsurdan söz edilmektedir. İlki kurallara uymama, düşmanca davranış, fiziksel ve sözel saldırganlık

kullanımıdır (Cunningham & Siegel, 1987; Buhrmester ve ark., 1992; Erhardt & Hinshaw, 1994; Grenell ve ark., 1987; Pelham & Bender, 1982). Bu davranışlar diğerleri için doğrudan tehdit oluşturmakta ve DEHB olsun ya da olmasın çocuklar arasında olumsuz akran ilişkisinde belirleyicidir (Erhardt & Hinshaw, 1994; Hinshaw & Melnick, 1995; Mikami & Hinshaw, 2003; Mrug ve ark., 2007; Pelham & Bender, 1982). İkinci unsur ise, sosyal etkileşimlerde huzursuz ve zorlayıcı davranışları ve düzeltilmeye dirençli oluşlarıdır. Örneğin, diğer çocukların oyunlarında uygunsuz koşuşturur, bağırır ve konuşurlar, sözlerini keserler (Barkley, 1997). Bu davranışlar, olumsuz saldırgan davranışlardan daha az etkiye sahip olmalarına rağmen, eşzamanlı saldırgan davranışlardan bağımsız olarak akran reddiyle ilgili olduğu öne sürülmüştür (Wheeler&Carlson, 1994).

Dikkatsizlik, sosyal ortamlarda dalıp gitme, dinlemiyormuş gibi görünme, önemli görevlerde sorun yaşama şeklinde kendini gösteren DEHB çocukların bir diğer özelliğidir (Landau & Milich, 1988; Whalen ve ark., 1979). Hiperaktif davranışlara benzer şekilde dikkatsizlik de bağımsız olarak akranlar tarafından reddedilmeye katkıda bulunabilir (Pope ve ark., 1991). Özellikle DSM-IV'te dikkat eksikliği baskın tip olan çocuklarda görülebilir (Carlson ve ark., 1989; Carlson ve ark., 1987; Hodgens ve ark., 2000). Bu çocuklar, daha önce açıklanan saldırgan ve hiperaktif davranışları göstermezler, ancak daha hayalci, dalgın, ikili ilişkilerde edilgen ve yavaş olma eğilimindedirler (Carlson & Mann, 2000; Maedgen & Carlson, 2000). Hiperkativite/dürtüsellik eşlik eden tipe ve kontrol gruplarına kıyasla bu çocuklar daha fazla anksiyete, utangaçlık, çekingenlik göstermekte, bu durum diğer bireylerle olan etkileşim sıklığını azaltarak sosyal alanda bozulmalara yol açtığı düşünülmektedir.

DEHB olan çocuklarla yapılan çalışmalarda klinik örnekleme erkek baskınlığının oluşu, kızlarla sosyal alanda bozulmalarla ilişkili yapılan çalışmaların azlığından kaynaklanmaktadır. Özellikle kızlarda bu alanda yapılan çalışmalarda en az erkek çocuklar kadar sosyal beceri eksiklikleri olduğunu göstermektedir (Biederman ve ark., 2005; Carlson ve ark., 1997; Greene ve ark., 2001). Hiperktivitenin erkek DEHB çocuklarda bir kural gibi olduğu göz önüne alındığında, DEHB belirtileri kızların sosyal karşılıklı iletişimlerinde büyük bir etkiye sebep olabileceği öne sürülmüştür (Carlson ve ark., 1997; Ohan & Johnston, 2007).

• *DEHB’de Sosyal Fonksiyon Bozukluğu ve Komorbidite ile İlişkisi*

DSM-IV-TR’ye göre DEHB olan çocukların sosyal alandaki bozuklukları doğrudan ölçütlerle ilişkilidir. Genel anlamda DEHB olan çocuklardan kendilerini çeldirici durumlarda karşı koymaları, uygun davranmaları istendiklerinde davranışlarını kısıtlamakta zorluk yaşamaktadırlar. (Sonuga-Barke ve ark., 2003). Kendi bulundukları çevrede insanların sözel ve sözel olmayan davranışlarına odaklanamazlar. Her üç alt grubunda çekirdek belirtiler nedeniyle sürekli değişen sosyal çevre koşullarına uyum sağlamakta zorluk yaşayacağı düşünülmektedir. Ayrıca diğer psikiyatrik bozuklukların varlığı ve olumsuz çevresel koşulların da çocuklarda sosyal alanda bozulmaları etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Söz edilen olumsuz ve saldırgan davranışlar DEHB tanısının bir parçası değildir. Bununla birlikte, bu davranışlar DEHB tanılı okul çağı çocuklarında en az %40-70 oranında bildirilmektedir (Barkley, 2003). Bu oranlar KOB ve DB’nin DEHB’deki yüksek komorbiditesini yansıtmaktadır. Davranım Bozukluğu, DEHB olan çocuklarda saldırgan davranışların en şiddetli halini temsil etmektedir ve okul çağı çocuklarında en az %20 oranında olduğu, ergenlikte artma eğilimi gösterdiği belirtilmektedir (Biederman & Faraone, 2005). KOB veya DB tanıları eklendiğinde DEHB de sosyal bozulma daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır.

2.1.8.DEHB ve OSB arasında klinik belirtiler kapsamında örtüşen bulgular

DEHB olan birçok çocuğun kısıtlı sosyal davranışları kendi davranışlarının diğerleri üzerinde etkisini kavramada eksiklik ve soysal tepkilerinin sınırlı bir repertuarı olmasıyla karakterizedir. Bu özellikler gelişimsel bozuklukların belirtileriyle örtüşme göstermektedir. Yapılan çalışmalar DEHB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere, hatta DEHB dışındaki psikiyatrik bozukluğu olan çocuklara kıyasla YGB belirtilerinin ölçümlerinde daha yüksek puanlar aldıklarını göstermektedir. DEHB olan çocuklarda en sık bildirilen YGB belirtileri, sosyal etkileşimde bozulma ve daha spesifik olarak diğer insanların duygu ve düşüncelerini kavrayabilmekte yetersizliktir (Buitelaar ve ark., 1999; Clark ve ark., 1999; Santosh & Mijovic, 2004). YGB tanılı çocuklardaki iletişim bozuklukları sıklıkla sosyal ve durumsal bağlamlarda dilin uygun kullanımında, pragmatik dil problemleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Santosh & Mijovic, 2004). DEHB olan çocuklarda da konuşmaya uygun başlangıç yapma ve söz dizimini uygun kullanma alanlarında benzer problemler görülmüştür (Bishop & Baird, 2001; Geurts ve ark., 2004).

Bir başka çalışmada, DEHB'deki sosyal alandaki bozuklukların iki farklı tip olarak değerlendirilebileceği önerilmektedir. Biri KOB/DB komorbiditesinin sosyal disfonksiyondaki önemini vurgulayarak 'ilişki kurmakta güçlük (relationship difficulty)' olarak adlandırılmakta, diğeri ise DEHB çocuklarda YGB belirtilerinin varlığına dayanarak 'sosyal iletişim güçlüğü' olarak önerilmektedir. 'İlişki güçlüğü' duygusal belirtiler, davranış sorunları ve çevresel stresörlerle bağlantılı olduğu, oysa 'sosyal iletişim zorluğu' dil ve konuşma zorlukları, tekrarlayıcı davranışlar, duygusal ve davranışsal problemler ve DEHB belirtileriyle ilişkili olduğu savunulmuştur (Santosh & Mijovic, 2004).

Bu iki bozukluğun örtüşen belirtilerine yönelik farklı kaynaklar sunulmaktadır. Zihin teorisi, kendinin ve diğer insanların inançları, istekleri ve niyetleri gibi mental durumları hakkında atıfta bulunabilme yeteneğini ifade etmektedir. Zihin teorisi ve duygu tanıma görevlerinin sonuçları, DEHB'li çocukların diğerlerinin duygularının farkında olmalarıyla ilgili eksikliklerini doğrulama eğilimindedir (Buitelaar ve ark., 1999; Yuill & Lyon, 2007).

DEHB ve Otizm Spektrum Bozukluğu, DSM-IV ve ICD-10'da farklı tanı gruplarında yer alsalar bile örtüşen belirtiler gösteren nöropsikiyatrik bozukluklar olduğuna dair artan kanıtlar vardır. DSM-IV'e göre ancak otizm yokluğunda DEHB birincil tanı olarak konulabilmektedir; ancak DSM-5 kapsamında yapılan değişikliklerle birlikte otizm ve DEHB tanısı artık birbirini dışlayan tanımlar olmamaktadır. Böylece her iki bozukluk arasındaki örtüşme ve ayrım, farklılaşmış çalışmaların temeli olmaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, otizm tanılı bireylerde hiperaktivite ve dikkat sorunları olacağı ve komorbid olarak DEHB tanısı alabileceği gösterilmiştir. Geriye dönük inceleme yapılan bir çalışmada 27 yaygın gelişimsel bozukluk tanılı çocuğun 7'sinin (%26) (Goldstein ve Scwebach, 2004); bir başka çalışmada 53 yüksek fonksiyonlu yaygın gelişimsel bozukluk tanılı çocuğun 36'sının (%68) DEHB kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (Yoshida ve Uchiyama, 2004). Daha geniş bir grupta (n=483) bu oran %78 olarak bulunmuştur (Lee ve Ousley, 2006).

Otizm tanı gruplarında dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerine yönelik çok araştırma olmasına rağmen, DEHB tanılı bireylerde otizm belirtilerine yönelik araştırmalar kısıtlıdır. Örneğin, 49 DEHB tanılı çocukta otizm semptomlarının incelendiği bir çalışmada, ebeveynlerin %65-80'i çocuklarının sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde önemli zorluklar yaşadığını bildirmişlerdir (Clark ve ark., 1999). Santosh ve Mijovic (2004), hiperkinetik bozuklukta sosyal

alandaki yaşanan problemlerin iki tipte olabileceği görüşünü belirtmiş, Yaygın gelişimsel Bozukluk belirtileriyle ilişkili ve çevresel stresörlerle sosyal iletişim eksiklikleriyle ilişkili olarak açıklamıştır. Sosyal alanda yaşadıkları güçlükler açısından örtüşen özelliklerinin varlığı araştırmacıların örneklem sayılarını genişletme ihtiyacını doğurmuştur. Örneğin, DEHB bileşik tip olarak tanı alan otizm spektrum bozukluğunun dışlandığı 821 çocukta, kardeşlerine ve normal kontrollere oranla otizm belirtilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Mulligan ve ark., 2009).

Sosyal bilişsel becerileri en iyi yansıttığı düşünülen, zihin okuma ve duygu tanıma becerilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, otizm, YGB ve YGB-BTA tanımlı çocuklarla DEHB olanları kıyasladıklarında fark bulunamadığı belirtilmiştir (Buitelaar ve ark., 1999). Oysa yakın zamanlarda yapılan YGB-BTA, DEHB ve normal çocuklarda otizm ve DEHB belirtilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, DEHB ve YGB-BTA grupları arasında önemli benzerlikler olduğu gösterilmiştir (Hattori ve ark., 2006). Sosyal iletişim eksikliği ve hiperaktivite-impulsivite özellikleri yörüngesinde geniş populasyonlu güncel bir çalışmada bu iki alan arasındaki işbirliğiyle ilgili güçlü bağlantılar olduğu bulunmuştur. Kalıcı sosyal iletişim eksikleri olan olguların hepsinde süregiden hiperaktivite ve dürtüsel özellikler olmamasına rağmen, hiperkatif ve dürtüsel çocukların hemen hepsinde süregiden sosyal iletişim sorunları olduğu gözlenmiş, burdan yola çıkarak otistik/hiperaktif-dürtüsel fenotipin kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (St Pourcain ve ark., 2011).

2.1.9. DEHB ve OSB’nda genetik örtüşmeye dayalı bulgular

Hem OSB hem de DEHB yüksek heritabilite oranları olan iki nörogelişimsel bozukluktur. Her iki bozuklukta da yaklaşık %70-80 fenotipik varyans genetik risk faktörleriyle açıklanmaktadır (Faraone ve ark., 2005; Freitag ve ark., 2010b; Lichtenstein ve ark., 2010).

Kardeş ve ikiz çalışmaları DEHB ve otizm belirtilerinin ortak kalıtımına yönelik bazı anlayışların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Rommelsen ve ark., 2010). Her iki çocuğu da DEHB bileşik tip tanımlı olan ailelerde otizm belirtilerinin artma ve azalma oranlarına bakıldığı bir kardeş çalışmasında DEHB’deki otistik belirtilerin ailesel olduğu gösterilmiştir (Mulligan ve ark., 2009).

Bir başka çalışmada, 9-12 yaş arasında 10,895 ikizin ebeveynleri ile otizm spektrum bozuklukları ve ilişkili durumlarla ilgili görüşmeler sonucunda, DEHB ile paylaşılan risk oranı %79

(%95 CI=61-88) bulunmuş, iki bozukluk arasında genetik korelasyon 0,87 olarak bildirilmiştir (Lichtenstein ve ark., 2010).

DEHB ve otizmde genetik bulgulara ilişkin potansiyel örtüşme gösteren daha bir çok kanıt öne sürülmüştür (Fisher ve ark., 2002). DEHB'yi etkileyen lokuslar için yapılan GWAS analizlerinde, 2q24 ve 16p13 bölgelerinde çakışma olduğu gösterilmiştir (IMGSAC, 2001). Bir başka çalışma da otizmle örtüşen 16p13 kromozomunda DEHB'ye yatkınlık sağlayan lokusu doğrulayan bulgular sunmuştur (Smalley ve ark., 2002). Burdan yola çıkarak, 16p13 genindeki bir varyasyonun otizm ve DEHB'de ortak eksikliklere katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Bir başka örtüşen aday gen olarak 'SLC9A9' DEHB'li aile çalışmalarında, ilişkili bulunmuştur. SLC9A9, Na⁺/H⁺ değiştirici molekülünü kodlayan, 3. Kromozom üzerinde yer alan otizmde genetik olarak bozukluğu gösterilmiş DIA1 (disrupted in autism 1) alanıyla komşu olan gendir (Marrow ve ark., 2008). Bağlantı analiziyle incelenen geniş popülasyonlu (n=1143) DEHB ve kardeşlerinin değerlendirildiği bir çalışmada da en tutarlı sonuçların 7q36, 12q24, 15q24, 16p13 ve 18p11 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nijmeijer ve ark., 2010).

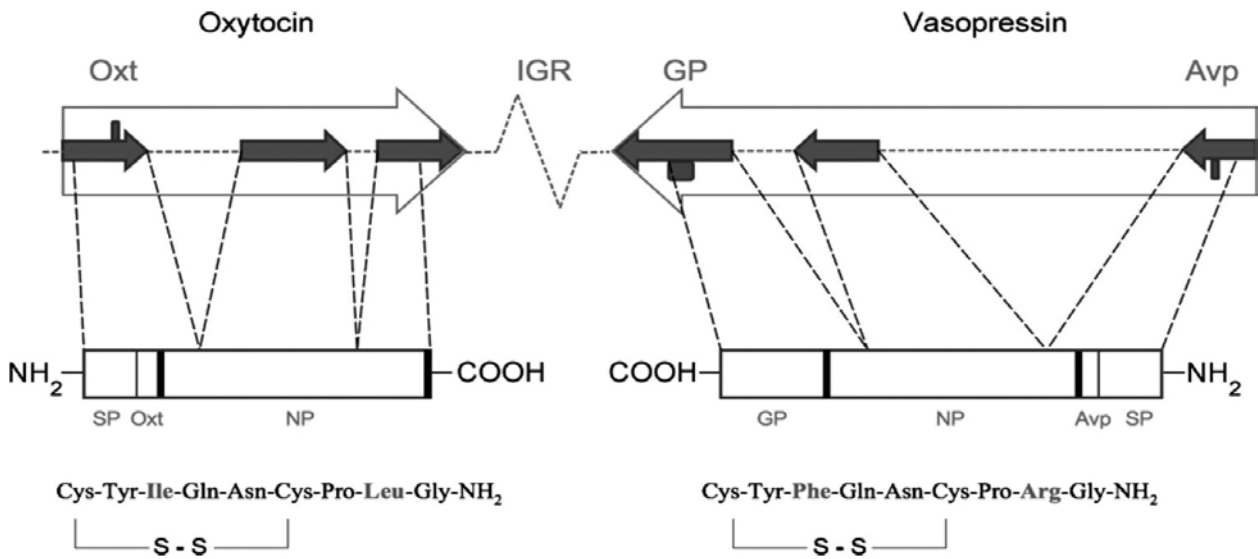
Dikkat çekici bir nokta olarak Park ve arkadaşları 2010 yılında DEHB de sosyal biliş OXTR rs53576 polimorfizmi arasında ilişki olduğunu vurgulamışlardır ($p=0,007$).

Aile ve ikiz çalışmaları her iki bozukluk için paylaşılan genetik temeller olduğunu desteklemektedir. Bağlantı analizleri ve ilişki çalışmaları yeterli kanıt sağlayamamıştır. Ancak, hem genetik çalışmalar hem gözleme dayalı klinik belirtilerin araştırıldığı çalışmalar anlamlı veriler sunmaktadır.

2.2. Oksitosin

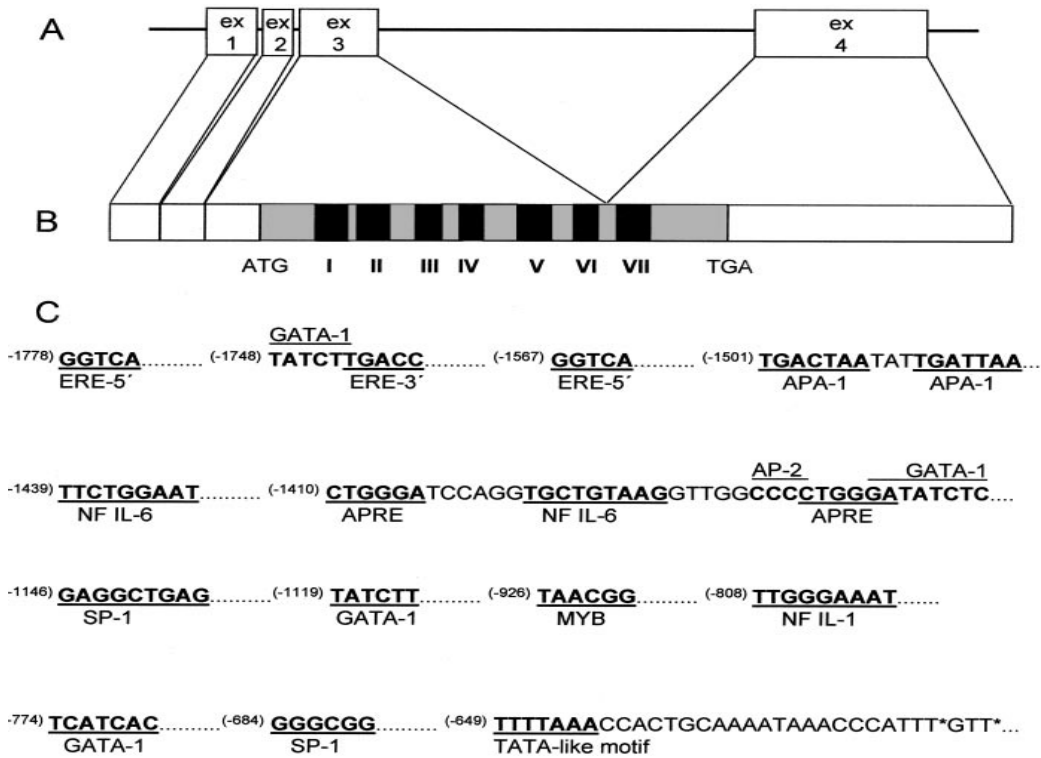
2.2.1. Genel Bakış

Oksitosin (OXT), hipotalamik paraventricüler, supraoptik ve aksesuar magnoselüler çekirdeklerde yer alan nöronlarda sentezlenen siklik yapıda bir nanopeptiddir (Stoop, 2012). OXT, sistein 1 ve 6 arasında bir disülfid köprüsü ile 9 aminoasitten oluşmaktadır (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂). Yapısı ilk tespit edilen (Du Vigneud et al., 1953) ve kimyasal olarak biyolojik aktif formu ilk sentezlenen peptit hormondur (Du Vigneud et al., 1954). Aminoasit dizilimi açısından sadece 3. ve 8. konumda yer alan aminoasit farklılığı dışında vasopressinle yapı olarak benzerdir. Farelerde ve insan genomunda oksitosin ve vasopressin aynı kromozomda kodlanmakta, sadece sadece intergenik bölgede ve ters transkripsiyon (kopyalama) oluşuyla ayrılmaktadır.



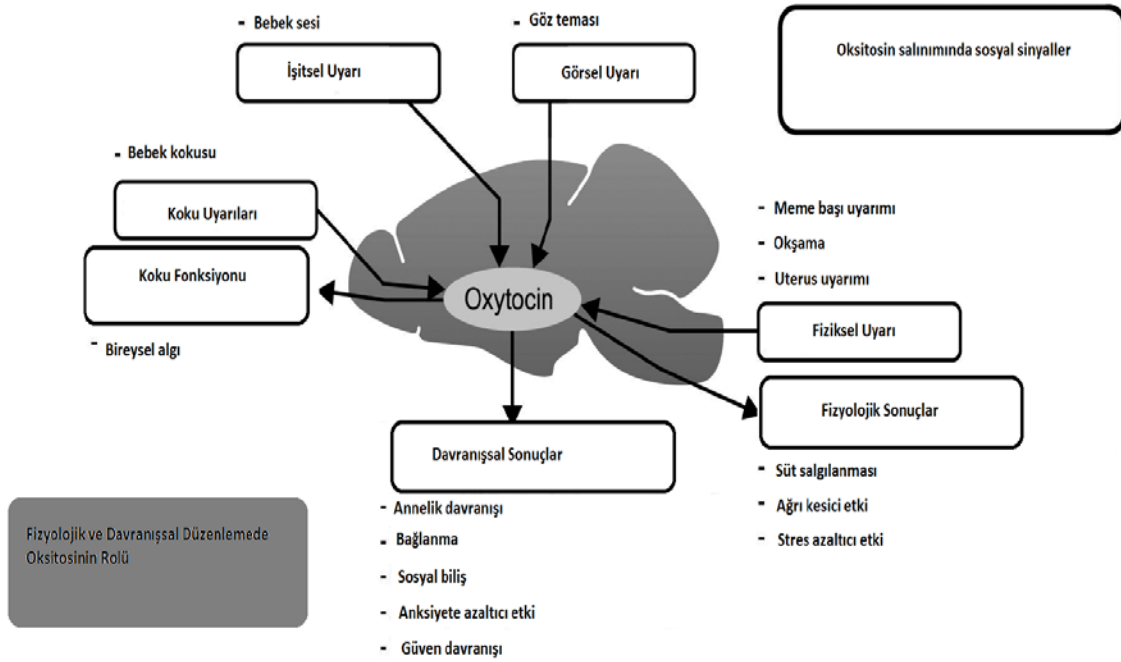
Şekil 3. Oksitosin ve Vasopressin aminoasit dizilimi ve gen dizilimi (Caldwell ve ark., 2008)

OXT gen yapısı 1984 yılında (Ivell ve Richter, 1984) açıklandıktan sonra, OXTR gen sekansı 1992 yılında bildirilmiştir (Kimura ve ark., 1992). OXT'nin güncel olarak bilinen rodopsin tip class 1-G protein bağlı reseptör ailesine ait reseptörü bulunmaktadır (Caldwell ve ark., 2008). OXT reseptör geni insan genomunda tek bir kopya olarak 3p25-3p26.2 gen lokusunda yer almaktadır (Inoue ve ark., 1994; Michelini ve ark., 1995; Simmons ve ark., 1995). İnsan OXT gen yapısı 4 ekzondan oluşmakta, ekzon 3 ve 4 gen yapısında aminoasit sekanslarını kodlayan kısımlardır. Başlangıç (ATG) kodonu ve durdurucu (TGA) kodonu belirtilmektedir. I-VII olarak siyah alanlar şeklinde ayrılan kısımlar transmembran bölgeleri kodlayan sekanslardır (Şekil 4). G protein bağlı reseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla reseptörde aktivasyon, fosforilasyon ve translokasyona yol açar. Oksitosin reseptörü farklı hücre içi etkinliklere yol açan G proteinleri ile bağlanabilmektedir. Böylece periferik dokulardaki etkinliklere karşı nöronal etkinlik çok çeşitli sinyalinizasyonlara yol açmaktadır. (Stoop, 2012)



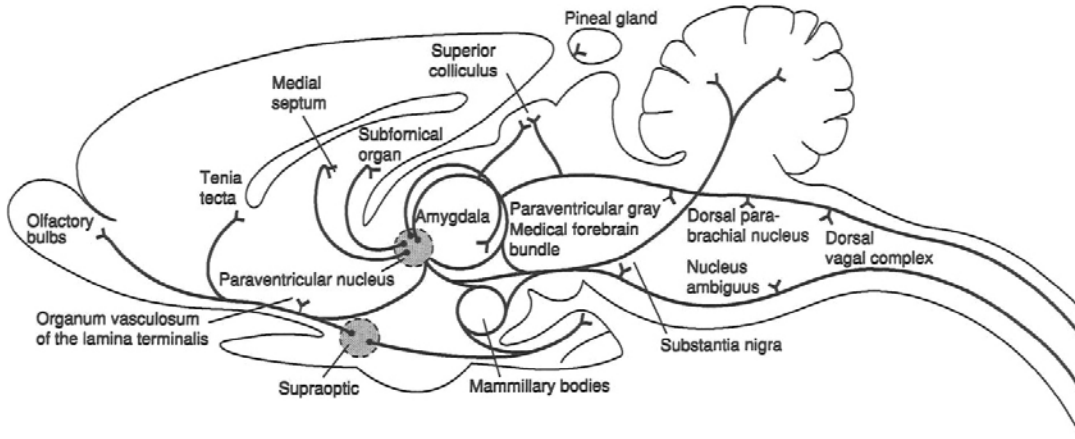
Şekil 4. Transkripsiyon faktörleri için görüş birliği oluşturulan sekansların lokalizasyonu dahil İnsan Oksitosin Reseptör gen yapısı (Gimpl & Fahrenholz, 2001)

Bir süre öncesine kadar, oksitosinin büyük ölçüde kadın üreme hormonal sistemi ile sınırlı olduğu düşünülmektedir. Çıgıraçan buluş, bakire sıçanlarda intraserebroventriküler oksitosin uygulanmasının ardından annelik davranışının ortaya çıkmasıyla sadece periferal hormon olduğu inancı değişti (Pedersen ve Prange, 1979). Daha sonra tarla farelerinde ve sıçanlarda oksitosinin bağlanma davranışı ve sosyal rekognisyon üzerine etkisi bildirilmiştir (Carter, 1998; Williams ve ark., 1994; Ferguson ve ark., 2000). Giderek insanlar da dahil olmak üzere birçok türde OXT, sosyal davranış rolü üzerinde etkisi çok sayıda araştırma projelerinin hedefi haline gelmiştir. İyi bilinen periferal hormon fonksiyonlarına ek olarak (doğum indüksiyonu, süt salgılanması vb.) OXT, insanlar da dahil olmak üzere birçok hayvan türünde beyinde sosyal ve duygusal davranış düzenlemede çok önemli bir nöronal haberci olarak rol almaktadır (Lee ve ark., 2009a) (Şekil 5).



Şekil 5. Oksitosin salınımını uyaran sosyal sinyaller ve oksitosin kaynaklı davranışsal ve fizyolojik etkilerin özeti (Nagasawa ve ark., 2012).

OXT periferik hormon olmasının yanısıra, 'Sosyal davranış ağı' olarak adlandırılan beyin bölgelerinde kendi reseptörlerini etkileyen güçlü bir nöromodulatördür. Sosyal Davranış Ağı, tüm omurgalılar arasında sosyal davranışın birçok formunu kontrol eden nöronal bir devredir (Goodson, 2005; Newman, 1999). Saldırganlık, tamamlayıcı cinsel davranış, sosyal rekognisyon, ilişki, bağlanma, ebeveyn davranışı ve toplumsal stresörlere verilen yanıt gibi sosyal iletişimin birçok boyutu bu alanda yer alır (Ferguson ve ark., 2002; Gammie and Nelson, 2001; Kirkpatrick ve ark., 1994; Kollack-Walker & Newman, 1995). Sosyal beyin, aslen oksitosinerjik bağlantıları ve bağlanma bölgelerini içeren merkezi sinir sisteminde geniş iki yönlü yayılım gösteren altı nodüler yapıdan oluşan ağ olarak tanımlanmıştır (Coolen & Wood, 1998; Dong & Swanson, 2004; Risold & Swanson, 1997).



Şekil 6. Sıçan Merkezi Sinir Sisteminde önemli OXTerjik yollar ve köken aldıkları nodüler yapılar (McEwen, 2004)

Memelilerde beyin oksitosin düzeylerinin artmasının yakınlık ve bağlanma davranışlarını desteklediği (Insel, 2010; Lukas ve ark., 2011; Neumann, 2009), ebeveynlik davranışlarını kolaylaştırdığı (Atzil ve ark., 2012; Naber ve ark., 2010; Riem ve ark., 2011), aynı türdeş canlılar arasında sosyal tanıma ve hafızayı iyileştirdiği (Bielsky & Young, 2004; Ferguson ve ark., 2001; Gabor ve ark., 2012) gösterilmiştir. Bu pro-sosyal özellikler OXTe 'bağlayıcı peptit' olma ünvanını kazandırmıştır (MacDonald & MacDonald, 2010). Aynı zamanda çalışmalar, OXT'in güven duygusunu arttırdığını (Baumgartner ve ark., 2008; Kosfeld ve ark., 2005; Theodoridou ve ark., 2009; Zak ve ark., 2005), afektif ve bilişsel empatiyi güçlendirdiğini (Barraza & Zak, 2009; Domes ve ark., 2007b), sosyal anksiyete ve korku-kaçınma ilişkili davranışlarını azalttığını (Ditzen ve ark., 2009; Domes ve ark., 2007a; Heinrichs ve ark., 2001; Neumann, 2007) bildirmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, hasar görmüş beyin oksitosinerjik sinyalinizasyonu, birçok psikiyatrik hastalıkta çekirdek belirtilerden sorumlu tutulmuştur (örneğin, otizm spektrum bozukluğu, sosyal anksiyete, borderline kişilik bozukluğu, madde bağımlılığı ve şizofreni) (Meyer-Lindenberg ve ark., 2011). Özellikle, düşük OXT beyin omurilik sıvısı (Lee ve ark., 2009b), OXT reseptör geninin işlevsel polimorfizmlerinde ortaya çıkan kayıp (Beitchman ve ark., 2012; Malik ve ark., 2012) ve OXTR promoterında (transkripsiyonu başlatan kısım) epigenetik susturma (metilasyon) genç erkeklerde dürtüsel ve saldırgan mizaçla, kişilerarası şiddet ve acımasız-duygusuz özelliklerle ilişkili bulunmuştur (Kumsta ve ark., 2013). Benzer şekilde, hayvan çalışmaları sosyal alanlarda davranışsal yanıt düzenlemesinde santral OXTerjik rolünü güçlendirmiştir. Örneğin, oksitosinerjik sinyalinizasyonuna zarar verilmiş farelerler yapılan genetik çalışmalarda erkeklerde artmış aşırı saldırganlıkla sonuçlandığı gösterilmiştir (Sala ve ark., 2011; Winslow ve ark., 2000). Selektif bir OXTR antagonisti uygulanarak akut ve seçici olarak bloke edilen oksitosinerjik sinyalinizasyon, özellikle düşük saldırganlık düzeyi olan bireylerde agresif davranışları güçlendirme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Calcagnoli ve ark., 2013).

2.2.2. Oksitosin Geni ve Oksitosin Reseptör Geni Polimorfizmleri

Polimorfizm ilişkili oksitosinerjik nörotransmisyon değişiklikleri, yüksek düzeyde öfke ve güven duyulan birisi tarafından ihanete uğranıldığında ortaya çıkan ani öç alma duygusuyla (Tabak ve ark., 2013); azalmış duygusal ve bilişsel empati ve fizyolojik bir strese artmış tepkisellikle ilişkilendirilmiştir (Rodrigues ve ark., 2009). OXTR geninin spesifik polimorfizmleri, aşırı ısrarcı ve yaygın çocukluk başlangıçlı saldırgan davranışlarla ve erkek bireylerde yüksek yoğunlukta ifade edilen öfke ve agresyonla ilişkilendirilmiştir (Beitchman ve ark., 2012; Johansson ve ark., 2012a; Johansson ve ark., 2012b; Malik ve ark., 2012). Özellikle genetik çalışmalar sosyal davranışın bireyler arasındaki farklılığına yol açan iki genel single nukleotit polimorfizmini göstermiştir. İlk varyant, rs2254298, otizm spektrum bozuklukları (Jacob ve ark., 2007) ve unipolar depresyonla (Costa ve ark., 2009) ilişkilidir. İkinci varyant, rs53676, iyimserlik, kendine güven (Saphire-Bernstein e ve ark., 2011), duygusal zeka (Lucht ve ark., 2009), davranışsal ve ruhsal empati duyabilme (Rodrigues ve ark., 2009), pozitif afekte sahip olabilme (Lucht ve ark., 2009) ve ebeveyn duyarlılığı (Bakermans-Kranenburg ve van Ijzendoorn, 2008) gibi insanın doğal ruhsal kaynaklarında azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Özetle, OXT hem hayvanlarda hem insanlarda sosyal davranışların geniş alanında kontrol ve desteklenmesinde rol oynayan önemli bir nöromodulatördür. Reseptör düzeyinde ortaya çıkan polimorfizmlerle ilişkili varyantlar, oksitosinerjik sinyalinizasyonda defisitlere yol açarak yıkıcı davranışların gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, moleküler biyoloji alanındaki yeni uygulamalar oksitosinin insan ve hayvan davranışlarıyla ilgisine yönelik ayrıntılı, ilgi çekici ve ümit verici bulgular sunmaktadır. Öyle ki, klasik bilgi olarak OXTR geninin varyasyonları, memelilerde doğum sırasında servikal dilatasyon ve beraberinde süt salgılanması gibi doğal olaylarla ilişkisinden söz edilmekteyken, yeni teknikler sonucu ortaya çıkan analizler ebeveynlerin küçük çocuklarına cevap verilebilirlik ile ilgili yeteneklerinde (Bakermans-Kranenberg & Van Ljzendoorn, 2008), çocukların yüzünü tercihlerinde (Marsh ve ark., 2012) ve yüzlerini tanıyabilme bellekleriyle (Skuse ve ark., 2013) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara, yüz emosyon tanıma görevleri verilerek yapılan beyin görüntüleme araştırmalarının sonuçları da destekleyici sonuçlar vermiştir. Hipotalamik gri madde hacmi, dorsal anterior singulat korteks ve amigdala bağlantılarının OXTR gen polimorfizmleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, hatalı genotipe sahip bireylerde azalmış hipotalamik gri madde hacmi ve amigdala aktivasyonu yanısıra artmış hipotalamus ve amigdala birlikteliği gösterilmiştir (Tost ve ark., 2010).

Sosyal bilişsel beceriler genel populasyonda yüksek oranda kalıtım gösteren, genetik ekspresyondaki bireysel farklılıklardan çok güçlü etkilenen özelliklerdir. OXTR rs53576 SNP allelik varyasyonlarının sosyal yansımaları maternal ve empatik davranışlarda bireysel farklılıklarla örneklenmektedir. Olası tek bir baz çift alanında, OXTR rs53576 da guanin/adenin değişimi erken yaşam olaylarına yanıt verebilirlik ve depresyona duyarlılıkta bireyler arasında farklılıkla ilişkili olduğu görülmektedir (McQuaid ve ark., 2013).

Otistik çocuğu olan ailelerin yüz tanıma bellek becerileri üzerine OXTR polimorfizminin etkilerinin bakıldığı bir çalışmada, bireysel farklılıkların küçük bir oran oluşturduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalar otizmin karakteristik bir bulgusu, bozulmuş sosyal algının otistik bireylerin birinci derece akrabalarına kadar uzanan kalıtsal özellik olduğunu göstermektedir. Yüz tanıma belleği, duyguları ayırabilme ve bakışlardan anlam çıkarabilme özelliklerine yönelik 7-60 yaş için ve cinsiyete göre standardize edilmiş ölçümler kullanılmıştır. Yaygın bir OXTR SNP (rs237887) kombine olarak proband, ebeveynler ve kardeşlerde yüz tanıma belleğiyle güçlü bir ilişkide olduğu gösterilmiştir (Skuse et al., 2014).

- ***DEHB olan çocuklarda sosyal sorunların prognostik önemi***

Diğer insanlarla yeterli bir iletişim yeteneğine sahip olmak bir çocuğun gelişiminde çok önemli bir yöndür. DEHB’li çocukların sosyal iletişim alanında yaşadıkları güçlükler okul öncesi dönemden başlayarak arkadaşlık kurma ve sürdürmede ilerleyen yaşlarla beraber devam etmektedir. Dikkat sorunlarıyla ortaya çıkan akademik performansta düşüklük, iş bulma ve finansal konuları yönetmekte zorluk gibi problemler erişkinlik döneminde işlevsellikte bozulmanın örnekleri olarak sıralanabilmektedir. Ancak, DEHB’li çocukların sosyal iletişim alanındaki bozuklukları özellikle akranları açısından ilişkilerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Erken basamaklarda bu sorunları tanımlamak günlük yaşamlarını etkileyecek problemler açısından önleyici olacaktır.

3.Amaç

Çalışmamızda, DEHB alt tipleri ve Davranım Bozukluğu birlikteliği olan 11- 18 yaş arası çocuk ve ergenlerin sosyal bilişsel beceriler açısından değerlendirilmesi, oksitosin geni ve oksitosin reseptör gen polimorfizmlerinin saptanması ve bu özelliklerin birbirleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, hastalık grupları sağlıklı kontrollerle de karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın amacı; DEHB alt grupları ve Davranım Bozukluğu birlikteliği ile sağlıklı kontroller arasında (11-18 yaş) 2 cc EDTA’lı kan örneği alınarak OXT geni ve OXTR (reseptör) genlerinde mutasyon varlığını araştırmaktır. Saptanan farklılıklar gruplar arasında kıyaslanacak; böylece DEHB ve OSB’nin ortak özellikleri olan sosyal alanda yaşanan sorunlar açısından OXTR’nin ortak genetik etyolojide rol alıp almadığına dair veri sunulabilecektir. Sosyal bilişsel becerilerin ve bu beceriler üzerinde etkin rol oynadığı varsayılan oksitosin geni ve oksitosin reseptör gen polimorfizmlerinin birlikte araştırıldığı bu çalışma, Dünya’da yapılan çalışmalara ülkemizden ilk katkı olacaktır.

DEHB olan çocukların akranlarıyla yaşadığı zorluklar, sosyal izolasyon sorunları gelişimlerini olumsuz olarak etkilemekte, bu nedenle özel bir ilgi ve çalışma ihtiyaçları doğmaktadır. Günümüzde henüz DEHB tanısına uzak kalan eğitim kurumlarının varlığı bilinmektedir. Çalışmamızla, DEHB literatürüne zenginlik katarak, tanı alan çocukların sosyal alanda yaşamış oldukları zorluklara dikkat çekerek, erken tanı ve tedaviye olumlu katkımız olacağı inancındayız.

4. Hipotezler

1. DEHB-Bileşik tip grubu, DEHB-Bileşik tip + Davranım bozukluğu grubu ve Dikkat eksikliği Baskın tip grubunun, Sağlıklı kontrol grubuna göre OXT geni ve OXTR geni polimorfizmleri allel dağılımları farklıdır.
2. DEHB Bileşik tip grubu, DEHB-Bileşik + DB alt grubu ve Dikkat eksikliği baskın tip grubunun, Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sosyal beceri test puanları daha kötüdür.
3. DEHB Bileşik tip grubu, DEHB-Bileşik tip + DB grubu ve Dikkat eksikliği baskın tip grubunun, Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği (DDÖ) puanı daha yüksektir.
4. DEHB formunda alt ölçeklerden yüksek puan alan olguların sosyal becerileri daha kötüdür.
5. DEHB formunda alt ölçeklerden yüksek puan alan olguların OXT geni ve OXTR geni polimorfizmleri allel dağılımları farklıdır.
6. DEHB alt gruplarında OXT ve OXTR polimorfizmlerinin sosyal biliş testlerine etkisi farklıdır.

5. Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, DEHB ve DB tanılı olguların OXT ve OXTR gen polimorfizmleri açısından değerlendirilmesi, DEHB ve DB alt tiplerinin bahsedilen gen polimorfizmleri açısından farklılıklarının saptanması ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılmasına yönelik yapılan kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde Kasım 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni

Araştırmamızın evreni, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 11-18 yaş arası, DEHB-Bil, DEHB-DE, DEHB-DB ve vaka grubuna benzer sosyodemografik özelliklere sahip sağlıklı olgulardan oluşmaktadır.

Araştırmanın Örneklemini

Araştırmamızın örneklemini, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 11-18 yaş arası, 51 DEHB-Bileşik, 50 DEHB-Dikkat Eksikliği, 50 DEHB-Davranım Bozukluğu ve çalışma grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip 100 sağlıklı kontrol olgusu oluşturmaktadır.

Örneklem Seçimi

Çalışmamıza, 50 DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip , 51 DEHB-Bileşik tip, 50 DEHB-DB olan üç alt çalışma grubu ve 100 sağlıklı kontrol vakası alınmıştır. Hasta grubu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ön Görüşme Polikliniğine başvuran olgulardan oluşturulmuştur. DEHB alt tipleri ve DEHB-Bil. tip + Davranım Bozukluğu birlikteliği gruplarına yönelik tanı değerlendirmesi iki basamaklı olarak ve DSM-IV kriterlerine uyularak yapılmıştır. İlk değerlendirme çocuk psikiyatrisi asistanı Dr. Tuğba Donuk tarafından gerçekleştirilmiştir. Ardından çocuk psikiyatrisi öğretim üyesi Doç. Dr. Burcu Özbaran tarafından ikinci bir görüşme ile hasta tekrar değerlendirilmiş ve ortak konsensus ile tanı konulmuştur. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar K-SADS ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda; tanı ölçütlerini karşılayan, otizm spektrum bozukluğu, özel öğrenme güçlüğü, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol-madde kullanım bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik hastalıkları olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların eşlik eden eşik altı psikiyatrik bulgularının olması durumunda, bu bulguların hastanın işlevselliğini ne derecede etkilediğini değerlendirmek amacıyla GAS kullanılmıştır. Tanı kriterlerini karşılamayacak düzeyde eşik altı psikiyatrik belirtileri olan bu olgular GAS puanına göre değerlendirilmişler, GAS puanı 70 ve üzeri olan olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. GAS çalışmamızda, eşlik eden psikiyatrik bulguların hastanın işlevselliğini ne ölçüde etkilediğini değerlendirmek, çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerini karşılayabilmek konularında araştırmacılara yardımcı olması için kullanılmıştır.

DEHB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 11-18 yaş grubunda olmak
2. DSM IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olmak
3. Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
4. Psikotik bozukluk, ağır bipolar duygudurum bozukluğu, psikotik bulgulu depresyon, YGB gibi ağır psikopatolojinin bulunmaması
5. DEHB'ye eşlik eden, ek tanı almayacak düzeyde depresif ve anksiyete belirtileri olması durumunda bunların GAS puanına göre işlevselliklerinin 70 puan ve üzerinde olması
6. Bilinen nörolojik hastalık ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsünün bulunmaması
7. Ebeveynler ve çocuk/genç tarafından onam formunun okunarak imzalanması
8. Klinik olarak normal zeka düzeyine sahip olması, dil gelişim gecikmesi ve Özel Öğrenme Güçlüğü olmaması, okuma-yazmayı yaşlarına uygun zamanda öğrenmiş olması

DEHB Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. 11 yaşından küçük, 18 yaşından büyük yaş grubunda olmak
2. Herhangi bir nedenle çalışmaya gönüllü olunmaması
3. Klinik olarak normal zeka düzeyinde olmamak
4. K-SADS'a göre eşlik eden psikopatoloji saptanması,
5. Eşlik eden eşik altı psikiyatrik belirtilerin varlığında, bu belirtilerin GAS puanını 60'ın altına düşürdüğü olgular
6. Bilinen nörolojik patoloji ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsü olması
7. Görme ve işitme kusuru olması
8. Alkol, madde kullanım bozukluğu olması

Davranım Bozukluğu (DB) Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 11-18 yaş grubunda olmak
2. DSM IV tanı ölçütlerine göre DB tanısı almış olmak
3. Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
4. DB'na eşlik eden, ek tanı almayacak düzeyde depresif ve anksiyete belirtileri olması durumunda bunların GAS puanına göre işlevselliklerinin 70 puan ve üzerinde olması
5. Psikotik bozukluk, ağır bipolar duygudurum bozukluğu, psikotik bulgulu depresyon, YGB gibi ağır psikopatolojinin bulunmaması
6. Bilinen nörolojik hastalık ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsünün bulunmaması
7. Ebeveynler ve çocuk/genç tarafından onam formunun okunarak imzalanması
8. Klinik olarak normal zeka düzeyine sahip olması, dil gelişim gecikmesi ve Özel Öğrenme Güçlüğü olmaması, okuma-yazmayı yaşlarına uygun zamanda öğrenmiş olması

Davranım Bozukluğu (DB) Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. 11 yaşından küçük, 18 yaşından büyük yaş grubunda olmak
2. Herhangi bir nedenle çalışmaya gönüllü olunmaması
3. Klinik olarak normal zeka düzeyinde olmamak
4. K-SADS'a göre psikotik bozukluk, ağır bipolar duygudurum bozukluğu, psikotik bulgulu depresyon gibi ağır psikopatoloji saptanması
5. Eşlik eden eşik altı psikiyatrik belirtilerin varlığında, bu belirtilerin GAS puanını 60'ın altına düşürdüğü olgular
6. Bilinen nörolojik patoloji ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsü olması
7. Görme ve işitme kusuru olması
8. Alkol, madde kullanım bozukluğu olması

- ***Kontrol grubunun oluşturulması***

Kontrol grubu, herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik rahatsızlığı olmayan 11-18 yaş arası sağlıklı 100 gönüllüden oluşmuştur. Tüm olgular K-SADS ile değerlendirilmiş, eşik altı belirtileri olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 11-18 yaş grubunda olmak
2. Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
3. Eşlik eden psikiyatrik rahatsızlığın olmaması
4. Eşlik eden nörolojik hastalık ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsü olmaması
5. Klinik olarak normal zeka düzeyinde olmak
6. Ebeveyn tarafından onam formunun okunup imzalanması

Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. 11 yaşından küçük, 18 yaşından büyük yaş grubunda olmak
2. Herhangi bir nedenle çalışmaya gönüllü olunmaması
3. Klinik olarak normal zeka düzeyinde olmamak
4. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olması (Bipolar bozukluk, alkol-madde kullanım bozukluğu, psikoz gibi)
5. Eşlik eden nörolojik hastalık ya da uzamış bilinç kaybıyla giden travma öyküsü olması
6. Görme ve işitme kusuru olması
7. Alkol, madde kullanım bozukluğu olması

Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

1) Sosyodemografik Veri Formu:

Bu çalışma için hazırlanmış olan Sosyodemografik veri formu, hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri hakkında bilgi toplama amacıyla, bu çalışma için literatür temel alınarak, yazarlar tarafından oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol grubundaki olgular ve ebeveynleri ile yapılan görüşme ile doldurulmuştur. Form ile olguların yaşı, doğum tarihi, kardeşleri (varsa psikiyatrik hastalıkları), anne babanın yaşı, eğitim ve iş durumları (varsa psikiyatrik hastalıkları), ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, tıbbi öyküleri (kronik hastalık, ilaç kullanımı), psikiyatrik öyküleri, daha önce DEHB tanısı alıp almadıkları ve ilaç kullanım durumları sorgulanmıştır.

2) Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (Kiddie-SADS-PL, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time, Kauffman et al. 1997):

ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan psikopatolojileri saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde çocuğun demografik özellikleri, genel sağlık durumu, varsa daha önceki psikiyatri başvurusu ve tedavisi, aile ve akran ilişkileri, okul bilgileri gibi genel bilgiler sorgulanır. İkinci bölüm özgül psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerini içermektedir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa o psikopatolojiyi daha iyi değerlendirmek amacıyla ek belirti listesi sorgulanmaktadır. Belirtilerin varlığına ve şiddetine çocuğun ya da ergenin, anne babanın ve klinisyenin görüşleri birleştirilerek karar verilmektedir. ÇDŞG-ŞY ile duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir. Üçüncü bölüm çocuğun değerlendirme yapıldığı zamanda işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin Türk örnekleme için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (Gökler ve ark. 2004).

3) Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV' e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEHB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüsellik sorgulayan 3, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu'nu sorgulayan 8 ve Davranım Bozukluğu'nu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır (Turgay, 1994). Ölçek, DSM-IV ölçütlerinin anlamını değiştirmeden soru şekline dönüştürülmesi şeklinde geliştirilmiştir. DEHB düşünülen çocukların anne, baba ve öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla seçenekleri bulunmaktadır. Ercan ve ark. tarafından geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (Ercan ve ark., 2001). Belirlenmiş olan 151 hasta ve 100 kontrol olgunun aileleri tarafından klinik görüşmenin hemen öncesinde doldurulmuştur.

4) 4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) (CBCL - Child Behavior Check-List)

4-18 yaş arası çocuk ve gençlerin yeterlilik alanları ve sorun davranışlarını anne ve babadan alınan bilgiler doğrultusunda belirlemek amacıyla Achenbach ve Edelbroch (1983) tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, “Sosyal Yeterlilik” ve “Sorun Davranışlar” olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır (Erol ve ark., 1995.).

Sosyal Yeterlilik Ölçeği;

Etkinlik, sosyallik ve okul alt ölçeklerinden oluşur. Etkinlik alt ölçeği; spor etkinlikleri, spor dışı ilgi alanları ve uğraşları, ev yada ev dışında çocuğun üstlendiği işleri içerir. Sosyallik alt ölçeği; üye olunan kulüp ve kuruluşları, arkadaş ve kardeş ilişkilerini sorgular. Okul alt ölçeği; çocuğun okuldaki başarısı, sorunları, etkinliklere katılımını araştırır. Etkinlik, sosyallik ve okul alt ölçeklerinin toplamından “Toplam Yeterlilik” alt puanı elde edilir.

Sorun Davranışlar Ölçeği;

Ölçeğin ikinci bölümünde; çocuk ve gençlerde görülen, duygusal ve davranışsal sorunları tanımlayan 113 maddeden oluşan sorular bulunmaktadır. Bu sorulara ait veriler kendi aralarında birleştirilerek çeşitli alt ölçek grupları oluşur. Son 6 aydaki görülme sıklığına göre 0, 1, 2 şeklinde derecelendirilir. İçe yönelim ve dışa yönelim olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. İçe yönelim grubu; sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete-depresyon alt ölçeklerinden oluşur. Dışa yönelim grubu; suça yönelik davranışlar, ve saldırgan davranışlar alt testlerinin toplamından oluşur.

Ayrıca her iki gruba da girmeyen; sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları da alt testlerin diğerlerini oluşturmaktadır. Toplam problem davranış puanı, bu ölçeklerin toplamından elde edilir.

Tanı koyucu bir özelliği olmayan ÇDDÖ (CBCL), davranışların standart biçimde tanımlanmasını sağlar. Günümüzde ABD’de yaygın olarak kullanılan ve farklı ülkelerde standardizasyon ve adaptasyonu yapılmış bir ölçektir.

Bu ölçeğin Türkçe ilk çevirisi, 1983 yılında Akçakın ve Savaşır tarafından yapılmıştır. Bu çeviri ÇDDÖ’nin 1981 formudur. Daha sonra 1991 formu, dilimize çevrilmiş ve geçerliliği yapılmıştır. Ölçek anne, baba veya yakınlarından biri tarafından doldurulabilir. Sorun davranışlardan oluşan ikinci bölümde, 8 maddenin üstünde boş bırakılan testler geçersiz sayılır. Testi alanın en az ilkokulu bitirmiş olması yeğlenir. Eğitim düzeyi yetersiz olan veya okuma yazma bilmeyen anne, baba yada yakınlarla form bir görüşmeci tarafından uygulanabilir.

Veriler mevcut bilgisayar programına puanlanarak girilmektedir. Her hasta için etkinlik, okul yeterliliği ve toplam yeterlilik skorlarıyla, sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete-depresyon, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, içe yönelim, dışa yönelim ve toplam davranış sorunları skorları elde edilir. Bu skorlar cinsiyet ve yaşlarına göre Türk toplumu için bulunan standartlarla karşılaştırılabilir.

5) Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği (Emosyon Regulasyon Anketi):

Gratz ve Roemer (2004) tarafından duygu düzenlemedeki güçlükleri ölçmek için geliştirilen 36 maddeli bir ölçektir. Her madde 5’li likert tipi ölçekte değerlendirilmektedir (1 = hiç bir zaman, 5= her zaman). Farkındalık, Netlik, Kabul, Dürtü Kontrolü, Amaca Yönelik Davranabilme ve Stratejik olmak üzere altı alt-ölçekten oluşmaktadır.

Kabul etmeme: Negatif duyguların kabul edilebilme durumunu değerlendirir. Artan puanlar negatif duyguların kabul edilmesinde yaşanan güçlüklerle işaret eder.

Amacı: Negatif duygudurumunda amaca yönelik davranışı başlatma durumunu değerlendirir. Artan puanlar amaca yönelik davranış başlatmada güçlüklerle işaret eder.

Strateji: Duygudurum düzenlemede etkin stratejiler kullanabilme durumunu değerlendirir. Artan puanlar etkin stratejiler kullanmada güçlüklerle işaret eder.

Dürtüsellik: Dürtüsel davranışların kontrol edilme durumunu değerlendirir. Artan puanlar dürtüsel davranışların kontrolünde yaşanan zorluklara işaret eder.

Farkındalık: Duygusal yanıtların farkında olma durumunu değerlendirir. Artan puanlar duygusal yanıtlarda farkındalığın azalmasına işaret eder.

Netlik: Duygusal yanıtlarda net olma durumunu değerlendirir. Artan puanlar duygusal yanıtlarda netliğin azalmasına işaret eder.

Ölçeğin en önemli özelliği, bu altı farklı boyuttaki duygu düzenleme güçlüklerinin yanı sıra duygu düzenlemede yaşanan genel güçlüğü de değerlendirmesidir. Yetişkinler için ölçeğin Türkçe psikometrik değerlendirmeleri Rugancı ve Gençöz (2010) tarafından yapılmış ve orijinalindeki 6 faktörlü yapı desteklenmiştir. Ölçeğin altı alt boyutu için Cronbach Alfa değerleri .75 ile .90 arasında değişiklik göstermiştir. Ölçeğin test tekrar-test güvenirliği ise genel güçlük için .83 ($p < .01$, $n = 59$) olarak bulunmuş, alt ölçekler için ise .60 ile .85 arasında değiştiği görülmüştür. Neuman ve arkadaşları (2010) Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği'nin ergenler için de geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğunu göstermişlerdir. Ergenler için ölçeğin Türkçe psikometrik değerlendirmeleri Sarıtaş ve Gençöz (2011) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin genel güçlük iç tutarlık katsayısı, orijinal ölçekle benzer şekilde .93 ve test tekrar-test güvenirliği ise .83 ($p < .01$, $n = 59$) olarak bulunmuştur.

6) Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale / GAS)

GAS hastalık belirtileri, sosyal ve mesleki işlevler ve sorunlarla baş edebilme gibi değişkenleri kullanarak hastanın genel iyilik ve işlevselliğinin değerlendirildiği bir ölçektir. Duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesini (K-SADS) geliştiren ekip tarafından geliştirilen GAS'ta hastaya yukarıda bahsedilen özellikler dikkate alınarak 100 üzerinden puan verilir (0'dan 100'e kadar). Yüksek puanlar iyi genel durum ve işlev düzeyini göstermektedir. K-SADS Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması sırasında GAS için sınıf içi korelasyon katsayısı yüksek ($ICC=0.92$, $p=0.0000$) bulunmuştur.

7) Zihin Kuramı Testleri:

Gözlerden Zihni Okuma Testi (Gözler Testi) (Reading the mind in the eyes test): Gözler testi, kişinin göz ifadesine bakarak basit duyguların ötesine giden zihinsel durumunu anlama yetisini değerlendirebilir. İlk kez Baron-Cohen ve ark. tarafından 1997’de geliştirilmiş ve 2001’de yeniden gözden geçirilmiş, geliştirilmiş formu yayınlanmıştır. Gözler Testi, sosyal biliş ile psikopatoloji arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır. Zihin teorisinin önemli bir yönü olan “zihin okuma” yetilerini değerlendirdiği düşünülmektedir. Emosyonların yüzün tamamı yerine gözler gibi sadece küçük bir bölgesinden tanınabilmesi çok daha zordur. Bu test katılımcının kendisini diğerinin yerine ne kadar iyi koyabildiğini ve onların zihinsel durumlarını kavrayabildiğini test etmek amaçlı tasarlanmıştır. Toplam 36 adet, sadece göz bölgesinin görüldüğü, fotoğrafları içerir. Yanıtlar 4 seçeneklidir. Şans oranı $p=.25$ ’ tir, ve kişi sadece 13 ve üstünde skor alarak anlamlı olarak şansın üstünde performans gösterir (Binominal test). Zor fark edilen bireysel farklılıklara ulaşabilme olasılığını arttırmak amaçlanmıştır. Testin çocuklar için olan versiyonunun Türkçe’ye çevrilmesi Girli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.



- **Arkadaşça**
- **Üzgün**
- **Şaşırmış**
- **Endişeli**

Yüzler Testi (Faces Test): Yüzler testi, yüzlerden emosyon tanımaya yönelik olarak geliştirilmiştir. Ekman 1972’de, altı evrensel yüz ifadesi tanımlamıştır. Bunlar mutluluk, korku, hayret, üzüntü, öfke ve tiksindir. Emosyon tanıma bozukluğu olduğunu göstermektedir. Bu amaçla geliştirilmiş çok sayıda test vardır. Bu testte olgulara, duygusal ifadeleri yansıtan 60 adet fotoğraf gösterilecektir. Fotoğraflara bakmada zaman sınırlaması getirilmeyecektir. Olgulardan bu fotoğraflara teker teker bakmaları istenecek ve her bir yüzün 6 temel emosyondan (mutluluk, üzüntü, korku, şaşkınlık, iğrenme, öfke) hangisine uyduğu sorulacaktır. Doğru cevap “1 puan”, yanlış cevap “0 puan” olarak değerlendirilecektir. Olgu ve kontrol gruplarının aldıkları puanlar karşılaştırılacaktır (Ekman ve ark., 1987; Ekman, 1992; Ekman & Keltner, 1997) .



Beklenmedik Sonuçlar Testi: Beklenmedik Sonuçlar Testi (The Unexpected Outcomes Test): Dyck (2001) tarafından geliştirilmiştir. Mantıklı düşünme becerilerinin uygulanması yeteneğini ve genel durum tarafından ortaya çıkartılmış duygular ve duygu ortaya çıkartan durumlar arasındaki açık uyumsuzluğu açıklamak için duyguların nedenlerini bilebilmek yeteneğini ölçer. Diğer duygu tanıma ve anlama testlerinden farklı olarak, Beklenmedik Sonuçlar Testi temel yetenekten ziyade gelişimsel ilerlemeyi ölçer. Beklenmedik Sonuçlar Testi maddeleri kahramanda olağan duygusal bir yanıtı neden olabilecek durumu tanımlar. Beklenmedik Sonuçlar Testi maddeleri kahramanın duygusal yanıtını gösterir. Her soruda, duygu, bu durumlarda ortaya çıkan beklenmedik bir şeydir. Testi alan kişiden, görünen uyumsuzluğu çözmek için ek durumsal bilgileri vermesi istenir. Cevaplar, test kitapçığına kaydedilir ve üç puanlı skala ile skorlanır. Test ardışık üç yanlış yanıt ile sonlandırılır. Ergen ve erişkin pilot çalışmaları Beklenmedik Sonuçlar Testi'nin içsel tutarlı olduğunu, diğer duygu tanıma ve anlama testleri ile ve genel bilişsel yetenek ile bir noktada birleştiğini ve kız ve erkek ergen ve erişkin bireyleri ayırdığını göstermiştir. Testin Türkçe formu için yapılan pilot çalışmada iyi düzeyde interrater güvenilirliği ($r=0,91$) ve aynı zamanda geçerliliği gösterilmiştir.

Soru: Fatih kötü bir adamdı, öyle kötü idi ki mahkemeye çağrılmıştı. Mahkemede, hakim Fatih'e –çok uzun bir süre- 15 yıllığına hapse girmek zorunda olduğunu söyledi. Fatih bunu duyduğunda gülümsemeye başladı-hem de çok büyük bir gülümseme- Fatih neden gülümsüyor olabilir?

.....
.....

7. Moleküler Çalışmalar:

Olgulardan ve kontrollerden 2 cc (1 tüp) EDTA' lı kan alınacaktır. Bu kanlardan DNA elde edilecektir.

PCR aşaması

Öncelikle OXT ve OXTR genlerinin çoğaltılması için elde edilen DNA' larla PCR işlemi gerçekleştirilecektir. PCR işleminde aşağıda belirtilen primerler kullanılacaktır.

OXT-1F	TAAACAGAGCTCCACCGACG
OXT-1R	TCCTGGAGTTCTCAGGCG
OXT-2-3F	GGTCCTCCGAGCGAGTC
OXT-2-3R	TTTTCACCATTCTGGGGTG
OXTR-3_1F	CGCCAAGCCGTAAAGGG
OXTR-3_1R	CTCGCGCAGAGAGAAGATG
OXTR-3_2F	ATGTCCCTGGACCGCTG
OXTR-3_2R	CAGCAAGATAAGGGCCTCC
OXTR-4F	TCTGGAAGTGGCTCCAGTG
OXTR-4R	GCCATCACCTAGGAGCAGAG

Primerlerin Sulandırılması:

Liyofilize durumdaki primerlere kullanma talimatında belirtilen miktarda ddH₂O eklenerek, 100 pikomol/mikrolitrelik stok çözeltiler hazırlanacaktır.

PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 10 pikomol/mikrolitrelik konsantrasyonlu 100 mikrolitrelik sulandırılmış primerler hazırlanacaktır.

PCR Reaksiyon Karışımı:

Her bir örnek için hazırlanan total PCR reaksiyon karışımı 25 mikrolitre olacaktır. H₂O, 10X buffer, MgCl₂ (25Mm), dNTP, primerler ve Taq Polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtılacak ve en son DNA örnekleri eklenecektir.

PCR miks hazırlanışı:

- a. H₂O: 12.5 mikrolitre
- b. 10X buffer: 2.5 mikrolitre
- c. MgCl₂ (25Mm): 2.5 mikrolitre
- d. dNTP (10 mM 1 mikrolitre
- e. primerler: F: 1 mikrolitre
- f. R: 1 mikrolitre
- g. Taq Polimeraz: 0.5 mikrolitre
- h. DNA: 100 nanogram
- i. Toplam 25 µl

İzlenecek PCR Programı:

Denatürasyon 94 °C 5 dakika

Denatürasyon 94 °C 30 saniye

Bağlanma 60 °C 30 saniye

Uzama 72 °C 45 saniye

Final Uzama 72 °C 5 dakika

Bekleme 4 °C ∞

} 35 döngü

Amplifikasyon ürünleri PCR programı bittikten sonra +4 °C' de saklanacaktır

Agaroz jel elektroforezi

PCR ürününde amplifikasyon olup olmadığının kontrolü için, %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütülecektir. 100 ml'lik erlen içine, 2 gr agaroz ve 100 ml 0.5XTBE konulup mikrodalga fırında ısıtılarak eritilecektir. Berrak görünüm sağlanınca, 16 mikrolitre etidyum bromür eklenip karıştırılıp hazırlanan tabağa dökülecektir. Jel donması için beklenecektir. Jel donduktan sonra örnekler jele yüklenirken, bir parça parafilm üzerine 5 mikrolitre orange G ve 5 mikrolitre PCR ürünü karıştırılıp, jeldeki kuyucuklara yüklenecektir. Elde edilen PCR ürünlerinin doğru amplifiye olup olmadığını kontrol etmek için, her jele marker yüklenecektir. 120 volt akımda yürüdükten sonra jel görüntüleme sistemi ile incelenecektir.

PCR Ürünlerinin 1. Saflaştırılma İşlemi

Bu işlem PCR sonrası yapılır ve PCR ürünün içerisindeki fazla PCR bileşenlerinden ayrılmasını sağlar. Herhangi bir ticari purifikasyon kiti ile yapılabilir. Purifikasyon için FERMENTAS GENEJET PCR PURIFICATION KIT kullanılacaktır. Purifikasyon işlemi kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirilecektir.

Cycle sequencing

Sonlandırıcı nükleotidlerin kullanıldığı Big Dye Terminator kiti ile dizi analizi için özel PCR işlemi gerçekleştirilir. Daha sonraki aşama ise analiz edilen dizilerin okunması aşamasıdır .

Bu aşamada;

- 8 µl Big Dye PCR tüplerine dağıtılır
- Her tüp için 7,5 µl ultra saf su
- 0.5 µl Forward veya Reverse primer kullanılır (Dizide taranacak bölgeye uygun olarak tasarlanabilir)
- 4 µl purifiye PCR ürünü kullanılır
- Total volume 20 µl dir.
- Bu PCR miksi ABI PRİSM 9700 PCR cihazının perkin elmer (<pe>) Big Dye Terminator programı ile başlatılır.

İzlenen PCR programı

Denatürasyon	96 °C	10 saniye	} 25 döngü
Bağlanma	50 °C	5 saniye	
Uzama	60 °C	4 dakika	
Bekleme	4 °C	∞	

İkinci Saflaştırma İşlemi (Zymo DNA Sequencing Clean-Up Kit)

Bu işlem cycle sequencing aşamasından sonra yapılır. Ortaya çıkan PCR ürününün içerisindeki florasan işaretli ddNTP'leri ve diğer PCR bileşenlerini ortamdan uzaklaştırmak amacıyla yapılır. Herhangi bir ticari purifikasyon kiti kullanılabilir. Bu işlem için Zymo Research DNA Sequencing Clean Up Kit kullanılacaktır. Purifikasyon işlemi kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirilecektir.

Örneklerin Cihaza Yükleme Aşaması

Dizi analizi örneklerinin yürütülmesi için ABI 310 cihazı kullanılacaktır. 10 mikrolitre pürifiye olmuş ürün kullanılacaktır. Alete yüklemeden önce 5 dakika denaturasyon yapılacaktır ve 2 dakika buzda bekletilen örnekler alete yüklenecektir.

Sequencing Analysis yazılımı programı kullanılarak her örnek analiz edilecektir. Chromas programı kullanılarak, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> adresine girilip normal dizi ile karşılaştırılacaktır ve bulunan mutasyonlar isimlendirilecektir.

Kullanılacak kimyasallar kimyasalların saklama koşullarına göre -20 °C' de ve +4 °C' de buzdolaplarında saklanacaktır.

8. Uygulama

Çalışmamıza, Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Olgu gruplarının tanı değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, çalışmamızın katılım kriterlerini karşılayan olgulara ve ailelerine araştırmamız hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan olguların ailelerinden ve çocuk/gençlerin kendilerinden, çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgileri içeren yazılı onam formlarını okumaları istenmiş ve sonrasında imzaları alınmıştır. Tüm olgulara, diğer komorbid tanıların DSM-IV kriterleri doğrultusunda değerlendirilmesi amacıyla, bir çocuk psikiyatristi tarafından, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) uygulanmıştır. Değerlendirme sonucunda; tanı ölçütlerini karşılayan, otizm spektrum bozukluğu, özel öğrenme güçlüğü, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol-madde kullanım bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik hastalıkları olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların eşlik eden eşik altı psikiyatrik bulgularının olması durumunda, bu bulguların hastanın işlevselliğini ne derecede etkilediğini değerlendirmek amacıyla GAS kullanılmıştır. Tanı kriterlerini karşılamayacak düzeyde eşik altı psikiyatrik belirtileri olan bu olgular GAS puanına göre değerlendirilmişler, GAS puanı 70 ve üzeri olan olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. GAS çalışmamızda, eşlik eden psikiyatrik bulguların hastanın işlevselliğini ne ölçüde etkilediğini değerlendirmek, çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerini karşılayabilmek konularında araştırmacılara yardımcı olması için kullanılmıştır. Tüm hastaların zeka düzeyleri, öncelikle kıdemli çocuk psikiyatristi asistanı tarafından, sonrasında da çocuk psikiyatristi öğretim üyesi tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş, klinik değerlendirme sonucunda normal zeka düzeyinde olduğu düşünülen olgular çalışmaya alınmıştır. Sonrasında, çalışmaya alınan tüm olgulara; yaş, cinsiyet, okul, aile, bakım bilgilerini sorgulayan sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Tüm olgularda; davranış değerlendirmesine yönelik ÇDDÖ, yıkıcı davranım bozukluklarının değerlendirilmesine yönelik DEHB (Aile) ölçekleri kullanılmıştır. Sosyal biliş özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, Yüzler Testi, Gözler Testi, Beklenmeyen Sonuçlar Testi kullanılmıştır. Olgulara ve ailelerine çalışmamız ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Katılmaya gönüllü olan ailelerden ve çocuk/gençlerden yazılı onam formu alınmıştır. Olgu grubuna uygulanan değerlendirmelerin hepsi sağlıklı kontrol grubuna da uygulanmıştır.

9. Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler SPSS 22.0 (The Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler yapılmadan önce verinin, parametrik testlerin varsayımları olan normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımlarını karşılayıp karşılamadığı ‘Skewness ve Kurtosis’ değerlerine bakılarak kontrol edilmiştir. Buna göre $\pm 1,5$ aralığında olan sonuçlar normal kabul edilmiştir (Tabachnick ve Fidell, 2013). Normal dağılım göstermeyen değişkenler duruma uygun analizlerle (log veya karekök) değerlendirilmiştir. İki grup arasında ortalamalarının karşılaştırılmasında independent sample T testi; 3 veya daha fazla gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler Tukey testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ise Games-Howell testi ile post-hoc analizleri yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel teknikler ve niceliksel verilerin analizinde varyans analizi tekniği kullanılmıştır. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonun yönünü ve düzeyini belirlemek için Pearson Korelasyon Testi kullanılmış, sonuçlar “r” (korelasyon katsayısı) ve “p” değeri (anlamlılık düzeyi) ile belirtilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Birden fazla bağımlı değişkenin (DEHB, DDÖ ölçek alt puanları), birden fazla bağımsız değişkene göre (tanı grupları, OXTR rs2228485- rs4686302- rs237902 gen polimorfizleri) farklılaşma durumu çok yönlü varyans analizi (MANOVA) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Saptanan tüm polimorfizmlerin Hardy-Weinberg dağılımı hesaplanarak, anlamlı fark 0,05’ten az olarak değerlendirilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma T.C.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.12.2013 tarih ve 1762/684 sayılı yazı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bütçe

Proje yöneticiliğini Doç. Dr. Burcu Özbaran’ın yaptığı bu çalışmanın araştırma bedeli, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (proje kod no: 2014-TIP-022) desteklenmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalında yapılan genetik analiz amacıyla, tüketime yönelik özel malzeme kapsamında alınan laboratuvar malzemelerinin toplam tutarı 65,080 Türk Lirasıdır.

10. BULGULAR

Bölüm.1

Çalışmamıza 151 DEHB ve 100 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. DEHB'li olguların yalnızca 13'ü önceden DEHB tanısı alarak ilaç tedavisi (kısa-uzun etkili metilfenidat) kullanmış, en yakın tedavi alan olgu 1 yıl önce olarak belirlenmiştir.

Örneklemin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza, 51 DEHB-Bileşik tip, 50 DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın Tip, 50 DEHB-Bil. Tip ve Davranım Bozukluğu birlikteliği olmak üzere 151 hasta ve 100 sağlıklı kontrol olarak toplam 251 olgu alınmıştır.

Tablo 1'de olguların dağılımı verilmiştir.

Tablo 1. Tanı Gruplarına Göre Dağılım

Tanı Grubu	Olgu Sayısı (n)	%
DEHB-Bil. Tip	51	20,3
DE Baskın Tip	50	19,9
DEHB-Bil. Tip+DB	50	19,9
Kontrol	100	39,8
Toplam	251	100

Cinsiyet

Örnekleminimizdeki olgular, DEHB-Bil. grubunda %26,1 (n=41) erkek, %10,6 (n=10) kız; DEHB-DE Baskın grupta %21,0 (n=33) erkek, %18,1 (n=17) kız; DEHB-Bil.+DB grubunda %26,8 (n=42) erkek, %8,5 (n=8) kız; sağlıklı kontrol grubunda ise %26,1 (n=41) erkek, %62,8 (n=59) kız cinsiyet olarak dağılım göstermiştir. Tüm hasta gruplarında beklenildiği gibi erkek olguların daha fazla olduğu görülmüştür. Grupların cinsiyete göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmıştır (**Tablo2a ve 2b, $p<0,001$**).

Tablo 2’de cinsiyete göre tanı grupları dağılımı değerlendirilmiştir.

Tablo 2a. Cinsiyete Göre Dağılım

	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
DEHB	35	37,2	116	73,9	151	100
Kontrol	59	62,8	41	26,1	100	100
Toplam	94	37,5	157	62,5	251	100

$$X^2 = 32,9, p < 0,001$$

Tablo 2b. DEHB Alt Gruplarının ve Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

			DEHB-Bil.	DEB	DEHB-Bil.+DB	Kontrol	Toplam
Cinsiyet	Kız	n	10	17	8	59	94
		%	%10,6	%18,1	%8,5	%62,8	%37,5
	Erkek	n	41	33	42	41	157
		%	%26,1	%21,0	%26,8	%26,1	%62,5
Toplam		n	51	50	50	100	251
		%	100	100	100	100	100

$$X^2 = 36,8, p < 0,001$$

Yaş

Çalışmamıza, 11-18 yaş aralığında, yaş ortalamaları 14,52 (SD:1,98) olan, toplam 251 olgu alınmıştır. Olguların yaş ortalaması DEHB grubunda 14,25 (SD:1,93), Kontrol grubunda 14,93 (SD:1,99) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**Tablo3a, p<0,05**).

Alt grupların karşılaştırılmasında; DEHB-Bil. grubunda yaş ortalaması 14,21 (SD:1,87), DEHB-DE Baskın tip grubunda 13,86 (SD:1,80), DEHB-Bil.+DB grubunda 14,68 (SD:2,05), kontrol grubunda ise 14,68 (SD:2,77) olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları tanı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, tek tek gruplar arası anlamlılık karşılaştırıldığında DEB grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık olduğu görülmüştür (**Tablo 3b, p<0,05**). DEHB alt grupları arasında ve DEHB-Bil tip ve DEHB-Bil+DB grubunda kontrol grubundan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3'te olguların yaşa göre dağılım özellikleri verilmiştir.

Tablo 3a. Yaşa Göre Dağılım

	DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)		t	p
	Ort.	SD	Ort.	SD		
Yaş	14,25	1,93	14,93	1,99	-2,669	,008

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Tablo 3. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	DEHB-Bil.		DEB		DEHB-Bil.+DB		Kontrol		F	p	Anlamlılık düzeyi
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
Yaş	14,21	1,87	13,86	1,80	14,68	2,05	14,93	1,99	3,914	,009	2<4

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)

Anne-Baba Demografik Özellikleri

Örneklemimizdeki 151 DEHB ve 100 Kontrol olgusunda, ebeveynlerin yaş aralıkları ve çalışma durumları incelenmiştir (**Tablo 4**).

Anne ve baba yaş aralıkları, çalışma durumları her iki grupta da benzer saptanmış, istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. DEHB grubunda ebeveyn ayrılığı %2 (n=5), kontrol grubunda %4.4 (n=11) olduğu görülmüş, anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 4'te DEHB ve kontrol olgularında ebeveyn yaş aralıkları ve çalışma durumları değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Anne-Baba yaş aralıkları ve çalışma durumlarının DEHB ve Kontrol grupları arasında karşılaştırılması

		DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)		X ²	p
		n	%	n	%		
Anne Yaş	30-40	37	14,7	29	11,6	0,839	,617
	41-51	105	41,8	64	25,5		
	>52	9	3,6	7	2,8		
Baba Yaş	30-40	14	5,6	8	3,2	3,360	,286
	41-51	108	43,5	81	32,7		
	>52	27	10,9	10	4,0		
Anne iş	Ev hanımı	90	35,9	47	18,7	5,933	,251
	Memur	36	14,3	38	15,1		
	İşçi	25	10,0	15	6,0		
Baba iş	Çalışmıyor	2	0,8	1	0,4	5,005	,049
	Memur	36	14,5	37	14,9		
	İşçi	111	44,8	61	24,6		

Anne Eğitim Düzeyi

Örneklemimizdeki olguların anne eğitim düzeyi, DEHB grubunda okur-yazar olmayan %0,7 (n=1), ilköğretim %43 (n=65), lise %36,4 (n=55), yükseköğretim %19,9 (n=30) olarak bulunmuş olup kontrol grubundan anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 5a, p=0,62**).

Alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; DEHB-Bil. grubunda %25 (n=1) okur-yazar değil, %12,9 (n=12) ilköğretim, %28,3 (n=28) lise, %18,2 (n=10) yükseköğretim; DEHB-DE Baskın tip grubunda %0 (n=0) okur-yazar değil, %17,2 (n=16) ilköğretim, %17,2 (n=17) lise, %30,9 (n=17) yükseköğretim; DEHB-Bil.+ DB grubunda %0 (n=0) okur-yazar değil, %39,8 (n=37) ilköğretim,

%10,1 (n=10) lise, %5,5 (n=3) yükseköğretim; kontrol grubunda %75 (n=3) okur-yazar değil, %30,1 (n=28) ilköğretim, %44,4 (n=44) lise, %45,5 (n=25) yükseköğretim olarak dağılım göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**Tablo 5b, $p<0.001$**).

Tablo 5’te olguların anne eğitim düzeyine göre karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 5a. Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılım

Anne Eğitim	DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)		Toplam (n=251)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Okur-yazar değil</i>	1	0,7	3	3,0	4	1,6
<i>İlköğretim</i>	65	43,0	28	28,0	93	37,1
<i>Lise</i>	55	36,4	44	44,0	99	39,4
<i>Yüksekokul/Üniversite</i>	30	19,9	25	25,0	55	21,9

$$X^2 = 7,33, p = ,062$$

Tablo 5b. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılım

Anne Eğitim	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		Toplam (n=251)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Okur-yazar değil</i>	1	25	0	0	0	0	3	75	4	1,6
<i>İlköğretim</i>	12	12,9	16	17,2	37	39,8	28	30,1	93	37,1
<i>Lise</i>	28	28,3	17	17,2	10	10,1	44	44,4	99	39,4
<i>Yüksekokul/Üniversite</i>	10	18,2	17	30,9	3	5,5	25	45,5	55	21,9

$$X^2 = 44,8, p < 0,001$$

Baba Eğitim Düzeyi

Örneklemimizdeki olguların baba eğitim düzeylerine bakıldığında okur-yazar olmayan baba olmadığı saptanmıştır. DEHB ve Kontrol grubu baba eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında DEHB grubunda baba eğitim düzeyi ilköğretim %42,4 (n=64), lise %38, (n=58), yükseköğretim %19,2 (n=29) dağılımında olduğu görülmüş, kontrol grubundan anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo 6a, $p=0,60$**).

DEHB-Bil. grubunda %14,4 (n=14) ilköğretim, %30,1 (n=28) lise, %14,8 (n=9) yükseköğretim; DEB grubunda %13,4 (n=13) ilköğretim, %20,4 (n=19) lise, %29,5 (n=18)

yükseköğretim; DEHB-Bil.+DB grubunda %38,1 (n=37) ilköğretim, %11,8 (n=11) lise, %3,3 (n=2) yükseköğretim; kontrol grubunda %34,0 (n=33) ilköğretim, %37,6 (n=35) lise, %52,5 (n=32) yükseköğretim olarak dağılım göstermiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (*Tablo 6b, p<0.001*).

Tablo 6’da olguların baba eğitim düzeyine göre karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 6a. Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılım

Baba Eğitim	DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)		Toplam (n=251)	
	n	%	n	%	n	%
<i>İlköğretim</i>	64	42,4	33	33,0	97	38,6
<i>Lise</i>	58	38,4	35	35,0	93	37,1
<i>Yüksekokul/Üniversite</i>	29	19,2	32	32,0	61	24,3

$$X^2 = 5,612 , p=0,060$$

Tablo 6b. DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılım

Baba Eğitim	DEHB-Bil.		DEB		DEHB-Bil.+DB		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>İlköğretim</i>	14	14,4	13	13,4	37	38,1	33	34,4	97	38,6
<i>Lise</i>	28	30,1	19	20,4	11	11,8	35	37,6	93	37,1
<i>Yüksekokul/Üniversite</i>	9	14,8	18	29,5	2	3,3	32	52,5	61	24,3

$$X^2 = 42,95 , p < 0,001$$

ÖLÇEK PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

DEHB-Aile Ölçeği:

Örneklemimizdeki olgular, DEHB-Aile ölçek puanlarına göre değerlendirilmiştir.

Dikkat eksikliği alt puanları kontrol grubuna grubuna göre DEHB alt gruplarında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur (**Tablo 7, $p<0,001$**).

Dikkat eksikliği puanı açısından DEHB alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hiperaktivite/impulsivite alt puanlarına bakıldığında DEHB-Bil. tip alt grubuyla DEB alt grubu arasında ve DEHB-Bil.+DB alt grubuyla DEB alt grubu arasında yüksek derecede anlamlı fark bulunmuştur (**$p<0,001$**).

Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite alt puanları toplamı, kontrol grubunda tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (**Tablo 7, $p<0,001$**).

DEHB alt grupları kendi aralarında DE+HA puan toplamına göre karşılaştırıldığında DEHB-Bil. tip ve DEHB-Bil.+DB alt grubu DEB grubuna göre yüksek derecede farklılık gösterirken (**$p<0,001$**), her iki grubun kendi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,115$).

KOB puanları açısından, kontrol grubunda DEHB alt gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**$p<0,001$**). DEHB alt gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında ise DEHB-Bil.+DB alt grubunun diğer alt gruplara kıyasla KOB puanı açısından yüksek derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır (**$p<0,001$**).

DB toplam puanının, DEHB-Bil.+DB alt grubunda diğer gruplardan ve kontrol grubundan anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (**$p<0,001$**). DEHB-Bil. tip grubu ve DEB grubu karşılaştırılmasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,246$).

DEB grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık düzeyi diğer grupların kontrol grubuyla farklılığına göre daha düşük düzeyde anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$).

Tablo 7’de olguların DEHB-Aile ölçek puanlarına göre değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 7. Olguların DEHB-Aile Ölçek Puanlarına Göre Değerlendirilmesi**

	DEHB-Bil. (n=51)	DEB (n=50)	DEHB-Bil.+DB (n=50)	Kontrol (n=100)			
	Ort. SD	Ort. SD	Ort. SD	Ort. SD	F	p	Anlamlı Farklılık
Dikkat Eksikliği	18,2 5,09	17,9 4,32	19,7 5,4	4,2 3,95	197,50	,000	4<1,2,3
Hiperaktivite / İmpulsivite	16,7 5,94	7,2 5,45	18,7 5,77	2,94 3,2	161,03	,000	4<2<1,3
DE + HA	34,5 9,7	25,1 7,8	38,4 9,8	7,2 5,97	229,60	,000	4<2<1,3
KOB	8,7 4,73	6,5 4,5	16,3 5,97	2,7 2,88	104,17	,000	4<1,2<3
DB	0,9 0,86	0,6 0,80	3,9 1,0	0,2 0,47	275,75	,000	4<1,2<3

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$, $p<0,05$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)**

4-18 Yaş Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)

Tablo 8’de DEHB alt gruplarının ve Kontrol grubunun ÇDDÖ puanları verilmiştir.

ÇDDÖ alt ölçek puanları açısından DEHB alt gruplarının kontrol grubu puanlarıyla karşılaştırmasında her alt ölçekte anlamlı farklılık saptanmıştır (**Tablo 8**, $p<0,001$).

Sosyal içe çekilme, somatizasyon, anksiyete-depresyon ve düşünce sorunları alt ölçeklerinin puanlarına bakıldığında DEHB alt grupları arasında ortalamalar birbirine yakın bulunmuş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sosyal sorunlar alt ölçeğinde ise DEHB alt grupları arasında DEB grubu ve DEHB-Bil.+DB grubunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Dikkat sorunları alt ölçek puanları açısından DEHB alt gruplarının karşılaştırılmasında DEB grubu diğer gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,001$); DEHB-Bil tip ve DEHB-Bil+DB grubu arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,077$).

Suçta yönelim ve saldırganlık alt ölçekleri açısından DEHB gruplarının karşılaştırılmasında saldırganlık alt ölçek puanları DEHB-Bil.+DB alt grubuna göre yüksek derecede anlamlılık gösterirken ($p<0,001$), suçta yönelim alt ölçek puanı DEHB-Bil. alt grubu ve DEB grubu arasında daha düşük anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$).

Dışta yönelim toplam puanı DEHB grupları arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak içte yönelim paunları açısından DEHB alt grupları açısından anlamlılık saptanmamıştır. ÇDDÖ toplam puanı ise DEHB alt grupları arasında DEHB-Bil. alt grubunda istatistiksel anlamlılık göstermezken ($p=0,099$); DEB ve DEHB-Bil.+DB grubunda anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 8’de olguların ÇDDÖ ölçek puanlarına göre değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 8. Olguların ÇDDÖ Ölçek Puanlarına Göre Değerlendirilmesi**

ÇDDÖ	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort	SD	ort	SD	ort	SD	ort	SD			
<i>Sosyal İçe Çekilme</i>	54,9	7,5	57,5	7,5	56,2	7,8	51,2	3,9	12,57	,000	4<1,2,3
<i>Somatizasyon</i>	54,2	5,5	55,3	6,01	54,3	5,7	50,8	2,5	13,13	,000	4<1,2,3
<i>Anksiyete/Depresyon</i>	56,9	7,5	57,2	7,09	57,7	7,5	52	4,09	14,49	,000	4<1,2,3
<i>Sosyal Sorun</i>	60,3	6,8	57,4	6,5	63	8,2	51,5	4,08	48,14	,000	2<3 4<1,2,3
<i>Düşünce Sorunu</i>	57,3	6,6	57,7	7,8	60,3	9,2	51,8	3,9	22,12	,000	4<1,2,3
<i>Dikkat Sorunu</i>	71,2	8,9	64,8	8,4	75,5	9,3	52	4,08	148,37	,000	2<1,3 4<1,2,3
<i>Suçta Yönelim</i>	58,2	7,03	54,5	5,9	76,6	10,7	50,8	2,7	178,57	,000	2<1,3 1<3 4<1,2,3
<i>Saldırganlık</i>	64,6	9,04	55,7	6,7	78	9,9	50,9	2,9	184,28	,000	1,2,4<3
<i>Toplam İçe Yönelim</i>	53,8	9,57	56,2	10,9	56,1	10	40,6	10,5	41,58	,000	4<1,2,3
<i>Toplam Dışa Yönelim</i>	62,5	8,76	52,7	9,6	77,4	8,5	38,5	8,5	235,57	,000	1<3 2<3 4<1,2,3
<i>Toplam Sorun</i>	62,4	7,07	57,9	8,15	71,2	5,16	35,5	12,7	189,33	,000	2<3 4<1,2,3

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$, $p < 0,05$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)**

Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği (DDÖ)

Örnekleminizdeki olgular, DDÖ alt grup puanları ve toplam ölçek puanına göre değerlendirilmiştir.

DEHB olgularının Kontrol grubuyla karşılaştırılmasında tüm alt ölçekler ve DDÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (**Tablo 9a; $p<0,001$; $p<0,05$**).

‘Kabul etmeme’ ve **‘strateji’** alt ölçek puanları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ($p=0,052$, $p=0,065$). Diğer alt ölçek puanlarının hepsi gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**Tablo 9b, $p<0,001$**). Ayrıca **‘kabul etmeme’** alt ölçek puanı DEHB-Bil. tip ve Kontrol grubu arasında anlamlı bulunmuştur (**$p<0,05$**).

‘Amaç’ alt ölçek puanı DEHB alt gruplarında karşılaştırıldığında, DEHB-Bil. tip ve DEB grupları arasında anlamlı bulunmazken ($p=0,922$); DEHB-Bil tip alt grubu olgularının DEHB-Bil.+DB ve Kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**$p<0,05$**).

‘Dürtüsellik’ alt ölçek puanı DEHB grupları arasında karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamış olup ($p=0,644$, $p=0,996$, $p=0,503$), her alt grup kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur (**$p<0,001$**).

‘Farkındalık’ alt ölçek puanı yalnızca DEHB-Bil.+DB alt grubuyla Kontrol grubu arasında anlamlı (**$p<0,05$**); **‘netlik’** alt ölçek puanı ise DEHB-Bil. tip alt grubuyla Kontrol grubu arasında anlamlı (**$p<0,05$**) saptanmış olup, DEHB grupları arasında anlamlı bulunmamıştır.

Toplam ölçek puanı (toplam duygudurum düzenlemede güçlük puanı) varyansları değerlendirildiğinde, her dört grubun kendi aralarında farklılaştığı saptanmıştır (**$p<0,05$**). Gruplararası karşılaştırıldığında DEHB-Bil tip ve DEB grubunun, Kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (**$p<0,05$**).

Tablo 9’da DEHB ve Kontrol olgularının DDÖ ölçek puanları değerlendirilmiştir.

Tablo 9a. DEHB ve Kontrol Olgularının DDÖ Alt Ölçek ve Toplam Puanlarına Göre Değerlendirilmesi**

DDÖ	DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)		t	p
	Ort	SD	Ort	SD		
DDÖ (kabul etmeme)	12,9	5,6	11,5	4,7	2,185	,030
DDÖ (amaç)	15,3	4,2	14	3,7	2,486	,014
DDÖ (dürtüsellik)	15,8	5	12	3,4	7,180	,000
DDÖ (strateji)	18,8	6,2	16,9	4,4	2,849	,005
DDÖ (netlik)	14,2	3,4	13	2	3,286	,001
DDÖ (farkındalık)	21,1	4,3	19,5	4,8	2,688	,008
DDÖ (toplam puan)	96,5	19,8	88,5	14	3,727	,000

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Tablo 9b. DEHB alt gruplarının ve Kontrol grubunun DDÖ Alt Ölçek ve Toplam Puanlarına Göre Değerlendirilmesi**

DDÖ	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
DDÖ (kabul etmeme)	13,9	5,81	12,9	6,03	11,9	4,88	11,5	4,70	2,615	,052	1>4
DDÖ (amaç)	15,8	4,0	16,3	4,15	13,7	4,02	14,0	3,75	6,147	,000	2>3,4 1>3,4
DDÖ (dürtüsellik)	16,0	4,65	15,0	4,83	16,3	5,54	12,0	3,38	15,514	,000	1,2,3>4
DDÖ (strateji)	19,1	5,83	18,6	6,69	18,6	6,11	16,9	4,39	2,445	,065	-
DDÖ (netlik)	14,6	3,07	14,1	2,93	13,6	3,95	13,0	2,0	4,048	,008	1>4
DDÖ (farkındalık)	19,3	4,70	20,3	4,83	18,9	5,08	18,1	4,25	3,045	,029	2>3
DDÖ (toplam puan)	99,0	19,93	97,4	19,78	93,1	19,66	88,5	14,0	5,027	,002	1,2>4

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$, $p < 0,05$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)**

Örneklemimizdeki DEHB olgularında cinsiyete göre DDÖ alt ölçek ve toplam puanlarını farkı incelenmiştir. Buna göre istatistiksel anlamlılık yalnızca ‘amaç’ alt ölçeğinde saptanmıştır (**Tablo 9c, $p<0,05$**). Her iki cinsiyet arasında puan farklılıklarına bakıldığında ‘kız’ olgularda DDÖ puanlarında ‘erkek’ olgulara göre daha yüksek puanlar olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda cinsiyete bağlı olarak DDÖ alt ölçek puanları ve toplam puanın karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 9c. DEHB olgularında DDÖ puanlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi

DEHB	Cinsiyet				t	p
	Erkek (n=116)		Kız (n=35)			
	Ort	SD	Ort	SD		
<i>DDÖ (kabul etmeme)</i>	12,7	5,4	13,6	6,2	-,772	,444
<i>DDÖ (amaç)</i>	14,6	4,1	17,4	3,8	-3,657	,001
<i>DDÖ (dürtüsellik)</i>	15,6	4,9	16,6	5,2	-,990	,326
<i>DDÖ (strateji)</i>	18,3	5,8	20,5	7,2	-1,655	,104
<i>DDÖ (netlik)</i>	14,2	3,5	14,1	2,8	,276	,783
<i>DDÖ (farkındalık)</i>	19,5	4,8	19,8	5,1	-,315	,754
<i>DDÖ (toplam puan)</i>	94,9	19,8	101,8	19,1	-1,865	,067

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol olguları cinsiyetlere göre ayrılarak kendi aralarında incelenmişlerdir. Buna göre DEHB tanılı kız olguların sağlıklı kontrol kız olgulara göre DDÖ ‘**kabul etmeme**’ ve ‘**strateji**’ alt ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (**$p<0,05$**); ‘**amaç**’, ‘**dürtüsellik**’ alt ölçek puanları ve DDÖ toplam puanı yüksek derecede anlamlı saptanmıştır (**Tablo 9d, $p<0,001$**). ‘**Netlik**’ alt ölçeğinde istatistiksel anlamlılık görülmemekle birlikte DEHB olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek puanlar bulunmuştur ($p=0,053$).

Tablo 9d. DEHB olgularında DDÖ puanlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Kız olgular				t	p
	DEHB (n=35)		Kontrol (n=59)			
	Ort	SD	Ort	SD		
<i>DDÖ (kabul etmeme)</i>	13,6	6,2	11	4,3	2,182	,034
<i>DDÖ (amaç)</i>	17,4	3,8	14,4	3,8	3,663	,000
<i>DDÖ (dürtüsellik)</i>	16,5	5,2	11,9	3,2	4,895	,000
<i>DDÖ (strateji)</i>	20,5	7,2	16,9	4,3	2,680	,010
<i>DDÖ (netlik)</i>	14,1	2,8	12,9	2,1	1,981	,053
<i>DDÖ (farkındalık)</i>	20,7	4,5	19,8	5,1	,853	,397
<i>DDÖ (toplam puan)</i>	101,9	19,2	87,9	13,2	3,844	,000

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Erkek olguların DEHB ve kontrol grubu arasında DDÖ puanlarına göre karşılaştırılmasında ‘dürtüsellik’, ‘netlik’ ve ‘farkındalık’ alt ölçek puanlarında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). DDÖ toplam puanında her iki grup arasında erkek cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte DEHB grubunda puanların daha yüksek olduğu görülmüştür (**Tablo 9e**).

Tablo 9e. DEHB olgularında DDÖ puanlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Erkek olgular				t	p
	DEHB (n=116)		Kontrol (n=41)			
	Ort	SD	Ort	SD		
<i>DDÖ (kabul etmeme)</i>	12,8	5,4	12,2	5,2	,552	,583
<i>DDÖ (amaç)</i>	14,6	4,1	13,5	3,7	1,729	,088
<i>DDÖ (dürtüsellik)</i>	15,6	4,9	12,3	3,7	4,543	,000
<i>DDÖ (strateji)</i>	18,4	5,9	16,9	4,6	1,592	,115
<i>DDÖ (netlik)</i>	14,2	3,5	13,2	1,9	2,240	,027
<i>DDÖ (farkındalık)</i>	21,8	3,9	19,5	4,8	3,037	,003
<i>DDÖ (toplam puan)</i>	94,9	19,8	89,7	15,3	1,736	,086

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Örneklelimizdeki olguların eşlik eden ‘eşik altı’ psikiyatrik belirtilerinin (anksiyete, depresyon vs.) işlevsellik üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla GAS kullanılmıştır. GAS puanına göre 70 puanın altında işlevselliğe neden olan ek psikiyatrik bulgulara sahip olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. İstatistiksel anlamlılık açısından kontrol grubu dışarıda bırakıldıktan sonra yapılan değerlendirmede, DEHB alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,587$).

Tablo 10’da olguların GAS puanlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 10. Olguların GAS Puanlarına Göre Değerlendirilmesi

GAS	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
91-100	41	80,4	43	86	42	84	100	
81-90	7	13,7	5	10	6	12		
71-80	3	5,9	2	4	2	4		

$\chi^2 = 0,957$, $p = 0,587$

SOSYAL BİLİŞ TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gözler Testi

Örnekleminizdeki bulgular, daha zor ayırdedilen bireysel farklılıklara ulaşabilme olasılığını arttırmayı amaçlayan Gözler Testi'nden aldıkları puanlara göre karşılaştırılmıştır.

Grupların aldıkları puanlar açısından bakıldığında **DEHB-Bil+DB < DEHB-Bil., DEB < Kontrol** grubu olarak sıralama göstermiştir. Gözler testi toplam puan varyanslarının her dört grupta anlamlı olarak farklılaştığı saptanmıştır (**Tablo 11, $p < 0,001$**). Çoklu karşılaştırma analizi yapılarak bakıldığında istatistiksel anlamlılığın DEHB grubu altipleri ve kontrol grubu arasında olduğu, alt grupların kendi aralarında istatistiksel anlamlılık göstermediği bulunmuştur.

Tablo 11'de olguların Gözler Testi puanları karşılaştırılmıştır.

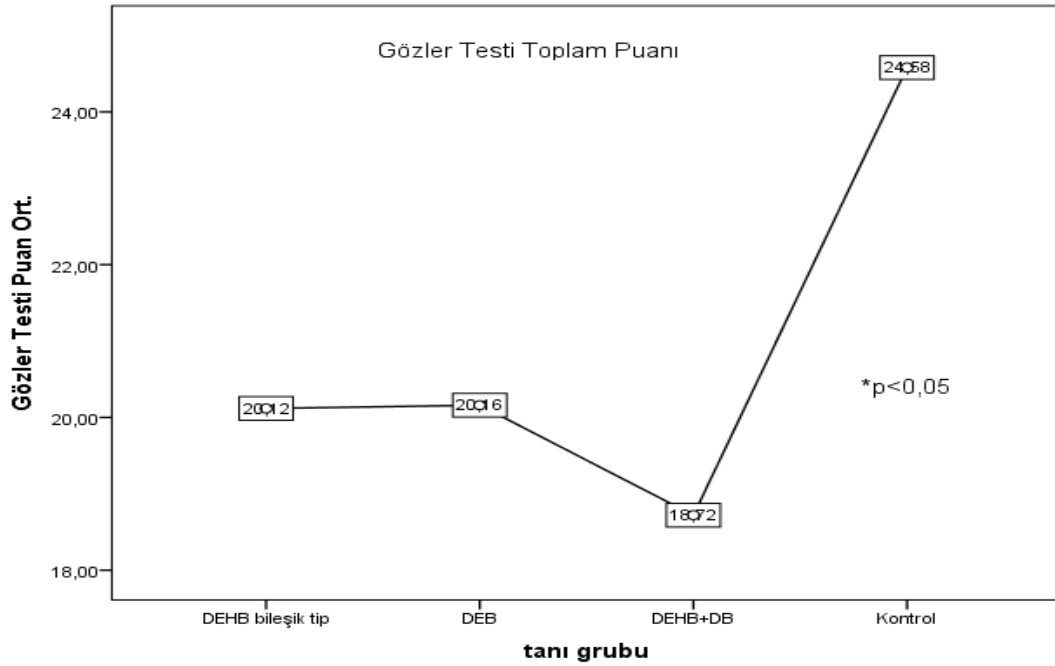
Tablo 11. DEHB Alt grupları ve Kontrol grubunun Gözler Testi Puanlarına Göre Karşılaştırılması**

	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
Gözler Testi puanı	20,2	2,94	20,1	3,55	18,7	3,59	24,5	2,65	50,437	,000	4>1,2,3

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)**

Grafik 1. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Gözler Testi Puanları



Yüzler Testi

Örneklemimizdeki olgular, yüzlerden emosyonu anlama becerisi ile temel duyguları tanıma alanını değerlendiren, Yüzler Testi'nde aldıkları puanlara göre karşılaştırılmıştır.

Testin toplam puanı açısından değerlendirildiğinde, her dört grubunda kendi aralarında anlamlı olarak farklılaştığı saptanmıştır (**Tablo 12, $p<0,001$**). Grupların puan ortalamalarına bakıldığında **DEHB-Bil+DB < DEHB-Bil < DEB < Kontrol** grubu olarak sıralama göstermiştir.

Olgular, testte bulunan altı farklı emosyon (sevinç, öfke, üzüntü, iğrenme, korku, şaşkınlık) için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Sevinç emosyonunu ifade eden puanlar her dört grupta da birbirine yakın seyretmiş ve gruplararası anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Öfke, iğrenme, korku ve şaşkınlık emosyonunu ifade eden puanlarda, DEHB alt gruplarının Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (**$p<0,001$**).

Üzüntü emosyonu alt puanında, DEHB alt grupları Kontrol grubundan anlamlı olarak farklılaşmasının yanı sıra ($p<0,001$), DEHB-Bil.+DB alt grubunun DEHB-Bil alt grubundan anlamlı derecede küçük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 12’de olguların gruplara göre yüzler testi alt puanları ve toplam puanı karşılaştırılmıştır.

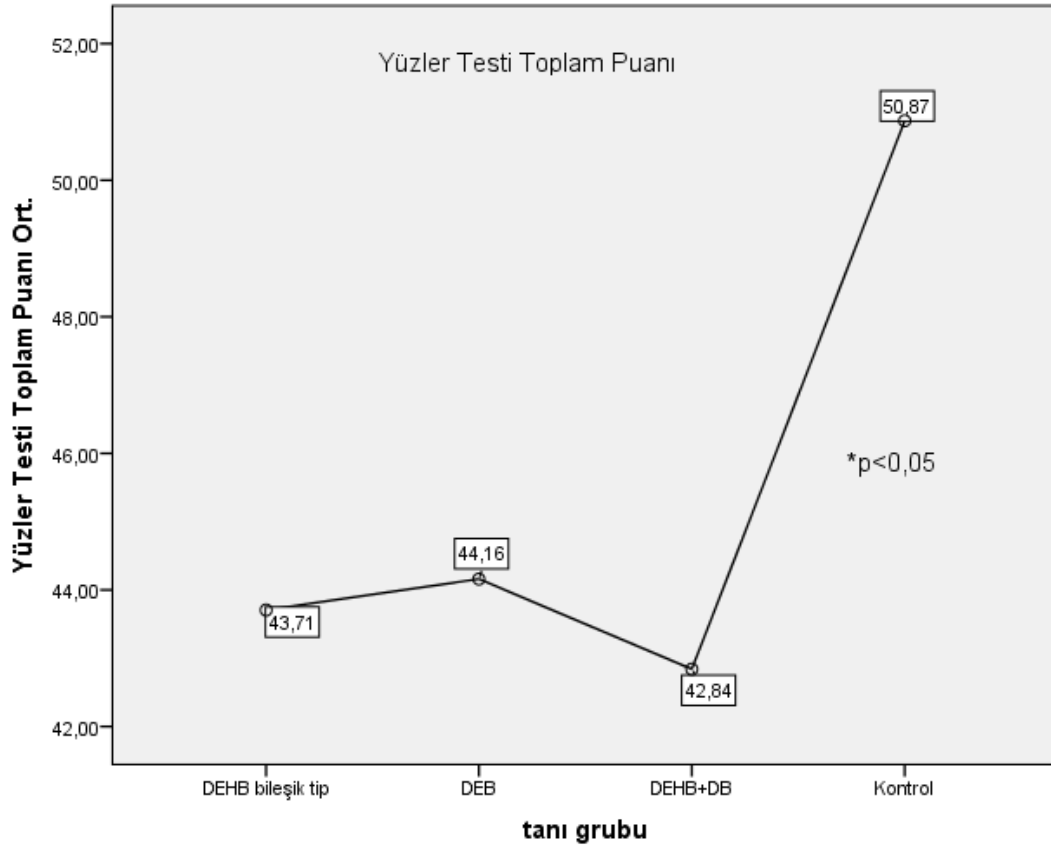
Tablo 12. Grupların Yüzler Testi Puanlarına Göre Karşılaştırılması**

	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		F	p	Anlamlı farklılık
	ort	SD	ort	SD	ort	SD	ort	SD			
Yüzler testi (sevinç)	9,8	0,36	9,8	0,37	9,7	0,41	10	0	7,685	-	
Yüzler testi (öfke)	7,8	1,3	7,7	1,2	8	1,3	8,9	1	16,404	,000	4>1,2,3
Yüzler testi (üzüntü)	7,8	1,5	7,4	1,5	6,9	1,6	8,8	1,3	21,444	,000	1>3 4>1,2,3
Yüzler testi (iğrenme)	7,3	1,5	7,2	1,5	7	1,5	8,3	1,3	13,528	,000	4>1,2,3
Yüzler testi (korku)	2,3	1,9	3,2	2	2,5	1,6	5,3	2	39,978	,000	4>1,2,3
Yüzler testi (şaşkınlık)	8,8	1,4	8,5	1,3	8,7	1,3	9,5	0,8	11,576	,000	4>1,2,3
Yüzler testi (toplam)	43,6	2,8	44,1	3,9	42,4	4,3	50,7	5,3	73,098	,000	4>1,2,3

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol**)

Grafik 2. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Yüzler Testi Toplam Puanları



Beklenmedik Sonuçlar Testi (BST)

BST, karşıdaki kişinin emosyonel durumunu muhakeme edilebilmeyi (empati), genel durum tarafından ortaya çıkartılmış duygular ve duygu ortaya çıkartan durumlar arasındaki açık uyumsuzluğu açıklamak için duyguların nedenlerini bilebilmek yeteneğini değerlendirir.

Örnekleminizdeki olgular, BST’den aldıkları puanlara göre karşılaştırılmıştır.

Grupların aldıkları ortalama puanlara bakıldığında **DEHB-Bil.+DB < DEB < DEHB-Bil. < Kontrol** grubu olarak sıralama göstermiştir. Beklenmedik sonuçlar testi toplam puan varyanslarının her dört grupta anlamlı olarak farklılaştığı saptanmıştır (**Tablo 13, $p<0,001$**).

Çoklu karşılaştırma analizi yapılarak bakıldığında, DEHB.Bil.+DB alt grubunun DEHB-Bil. tip grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 13'te olguların BST puanları karşılaştırılmıştır.

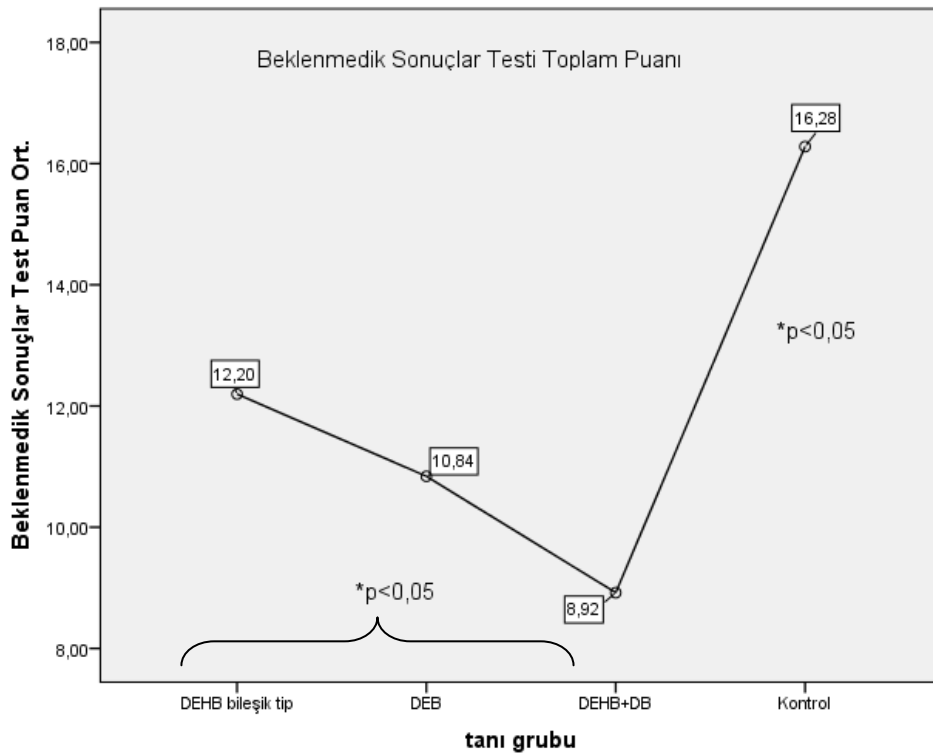
Tablo 13. Grupların BST Puanlarına Göre Karşılaştırılması**

	DEHB-Bil. (n=51)		DEB (n=50)		DEHB-Bil.+DB (n=50)		Kontrol (n=100)		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
Beklenmedik Sonuçlar Testi	12,2	3,9	10,9	3,7	8,9	3,8	16,4	3,6	52,83	,000	1>3 4>1,2,3

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$

(1=DEHB-Bil., 2=DEB, 3=DEHB-Bil.+DB, 4=Kontrol)**

Grafik 3. DEHB Alt Tipleri ve Kontrol Grubunda Beklenmedik Sonuçlar Testi Puanları



Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği Puanları ve Sosyal Biliş Test Puanları Arasında Korelasyonların Değerlendirilmesi

Örneklemimizdeki olgular, DDÖ ölçeğinin alt puanları olan ‘kabul etmeme’, ‘amaç’, ‘dürtüsellik’, ‘strateji’, ‘netlik’, ‘farkındalık’ puanlarına ve ölçek toplam puanına göre sosyal biliş işlevlerinin değerlendirildiği ‘gözler testi’, ‘yüzler testi’ ve ‘beklenmedik sonuçlar test’ puanlarıyla korelasyonları açısından değerlendirilmiştir.

DEHB grubunda yapılan değerlendirme sonucunda anlamlı korelasyon yalnızca ‘gözler testi puanı’ ve ‘kabul etmeme’ alt ölçeği ile DDÖ toplam puanı arasında çıkmış ($r = -.185, p < 0,05$; $r = -.211, p < 0,05$) ancak bu değer 0.25’ten küçük olduğu için söz konusu ilişkinin çok zayıf olduğu düşünülmüştür (**Tablo 14a**).

DEHB alt grupları arasında yapılan korelasyonlar sonucunda ise, yalnızca DEHB-DB alt grubunda ‘gözler testi’ puanı ile ‘DDÖ toplam’ puanı arasında yine ters yönde doğrusal bir ilişki durumu söz konusudur ($r = -.407, p < 0,05$) (**Tablo 14b**).

Kontrol grubunda herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 14’te olguların DDÖ ölçek puanları ile Sosyal Biliş İşlevleri Arasındaki ilişkiye Ait Korelasyon Katsayıları verilmiştir.

Tablo 14a. DEHB grubunda DDÖ Ölçek puanları ile Sosyal Biliş Test puanları ilişkisinin değerlendirilmesi

Testler	Korelasyon Katsayısı (r)						
	DDGÖ (kabul etmeme)	DDGÖ (amaç)	DDGÖ (dürtüsellik)	DDGÖ (strateji)	DDGÖ (netlik)	DDGÖ (farkındalık)	DDGÖ (toplam puan)
Gözler Testi	-,185*	-,096	-,142	-,143	-,148	-,133	-,211*
Yüzler Testi	-,024	,048	-,117	-,085	-,016	,043	-,045
Beklenmedik Sonuçlar Testi	-,069	,047	,058	,085	,054	,073	,058

Pearson Korelasyon testi, istatistiksel anlamlılık, * $p < 0,05$

Tablo 14b. DEHB alt gruplarında DDÖ Ölçek puanları ile Sosyal Biliş Test puanları ilişkisinin değerlendirilmesi

Gruplar	Korelasyon Katsayısı (r)		
	Gözler Testi X DDÖ (Toplam puan)	Yüzler Testi X DDÖ (Toplam puan)	Beklenmedik Sonuçlar Testi X DDÖ (Toplam puan)
DEHB-Bil.	-,139	-,123	,150
DEHB-DEB	-,164	-,132	,030
DEHB-Bil.+DB	-,407*	,052	-,136
DEHB (Toplam)	-,211*	-,045	,058
Kontrol	-,013	-,037	,175

Pearson Korelasyon testi, istatistiksel anlamlılık , * $p<0,05$

DEHB - Aile Ölçeği Puanları ve Sosyal Biliş Test Puanları Arasında Korelasyonların Değerlendirilmesi

Örnekleminizdeki olgular DEHB Anne-baba ölçek puanları ve Sosyal Biliş Test puanları arasında korelasyon varlığı açısından değerlendirilmiştir.

DEHB olgularının tamamına bakıldığında, ‘gözler testi’ puanlarının ‘dikkat eksikliği belirti şiddeti’ ve ‘DE+HA toplam belirti şiddetiyle’ ters yönde doğrusal anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür. ‘Yüzler testinde’ anlamlı tek ilişki yalnızca ‘DE+HA belirti şiddetiyle’ ters yönde olmakla beraber; ‘Beklenmedik Sonuçlar’ alt test puanının DEHB Anne-baba ölçeğinin tüm alt puanlarıyla ters yönde doğrusal anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür (**Tablo 15a**). Buna göre, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirti şiddetinin azalması sosyal biliş testlerini olumlu yönde etkilemektedir.

DEHB alt gruplarında DEHB anne-baba ölçeği belirti şiddetiyle sosyal biliş test puanlarının korelasyonu incelendiğinde DEHB-Bil+DB alt grubunda ‘gözler testi’ ile ‘dikkat eksikliği belirti şiddetiyle’, ‘DE+HA toplam belirti şiddetiyle’ ters yönde doğrusal ilişki olduğu ($r=-,226$, $p<0,005$); ‘beklenmedik sonuçlar’ test puanı ile ‘dikkat eksikliği belirti şiddeti’, ‘hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti’, ‘DE+HA’ toplam belirti şiddeti ve ‘KOB belirti şiddeti’ ile yine ters yönde doğrusal bir korelasyonu olduğu görülmüştür (**Tablo 15b**).

Tablo 15’te olguların DEHB-Aile ölçek puanları ile Sosyal Biliş İşlevleri Arasındaki ilişkiye Ait Korelasyon Katsayıları verilmiştir.

Tablo 15a. DEHB grubunda DEHB-Aile ölçeği belirti şiddeti ile Sosyal Biliş Test puanları ilişkisinin değerlendirilmesi

Testler	Korelasyon Katsayısı (r)				
	Dikkat Eksikliği belirti şiddeti	Hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti	DE+HA belirti şiddeti	KOB belirti şiddeti	DB belirti şiddeti
<i>Gözler Testi</i>	-,226*	-,118	-,190*	-,141	-,140
<i>Yüzler Testi</i>	-,124	-,145	-,161*	-,072	-,084
<i>Beklenmedik Sonuçlar Testi</i>	-,261*	-,194*	-,260*	-,241*	-,236*

*Pearson Korelasyon testi, istatistiksel anlamlılık ; * $p < 0,05$*

Tablo 15b. DEHB-Bil.+DB Tip grubunda DEHB Anne-baba ölçeği belirti şiddeti ile Sosyal Biliş Test puanları ilişkisinin değerlendirilmesi

Testler	Korelasyon Katsayısı (r)				
	Dikkat Eksikliği belirti şiddeti	Hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti	DE+HA belirti şiddeti	KOB belirti şiddeti	DB belirti şiddeti
<i>Gözler Testi</i>	-,367*	-,251	-,351*	-,128	,004
<i>Yüzler Testi</i>	-,161	-,274	-,250	-,161	,045
<i>Beklenmedik Sonuçlar Testi</i>	-,352*	-,447*	-,458*	-,282*	-,098

*Pearson Korelasyon testi, istatistiksel anlamlılık ; * $p < 0,05$*

Olguların Sosyal Biliş Test Puanlarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Örnekleminizdeki olguların tamamında cinsiyetin sosyal biliş alt test puanlarına etkisi değerlendirildiğinde, kız olgu sayısının (n=94), erkek olgu sayısına (n=157) göre daha az olmasına rağmen tüm alt test toplam puanlarında ortalamaların daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$; *Tablo 16a*).

Yüzler testinde her bir эмоasyon için aldıkları puanlar karşılaştırıldığında ‘üzüntü’, ‘korku’ ve ‘şaşkınlık’ puanlarında kız olgularda yüksek derecede anlamlı farklılık bulunmuş ($p<0,001$) ve yine ‘iğrenme’ puanlarında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). ‘Sevinç’ ve ‘öfke’ alt test puanlarında ise kız olguların ortalamaları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ($p=0,061$, $p=0,079$; *Tablo 16b*).

Tablo 16’da tüm örnekleimde sosyal biliş test puanlarına cinsiyetin etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 16a. Tüm Örnekleimde Cinsiyet ve Sosyal Biliş Test İlişkileri

Testler	Cinsiyet				t	p
	Erkek (n=157)		Kız (n=94)			
	Ort.	SD	Ort.	SD		
<i>Gözler Testi</i>	20,8	3,8	22,9	3,8	-4,017	,000
<i>Yüzler Testi (Toplam)</i>	45,2	4,5	48,7	4,6	-5,707	,000
<i>Beklenmedik Sonuçlar Testi</i>	11,9	4,5	14,6	4,4	-4,576	,000

*Independent sample t testi, istatistiksel anlamlılık ** $p<0,001$*

Tablo 16b. Tüm Örneklemde Cinsiyet ve Sosyal Biliş Yüzler Testi İlişkisi

Testler	Cinsiyet				t	p
	Erkek (n=157)		Kız (n=94)			
	Ort.	SD	Ort.	SD		
Yüzler Testi (sevinç)	9,9	0,3	9,9	0,2	-1,879	,061
Yüzler Testi (öfke)	8,2	1,3	8,4	1,2	-1,746	,079
Yüzler Testi (üzüntü)	7,6	1,7	8,5	1,3	-4,955	,000
Yüzler Testi (iğrenme)	7,5	1,5	7,9	1,3	-2,487	,014
Yüzler Testi (korku)	3,3	2,2	4,4	2,2	-3,737	,000
Yüzler Testi (şaşkınlık)	8,8	1,2	9,4	0,8	-4,741	,000

*Independent sample t testi, istatistiksel anlamlılık * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$*

DEHB-Bil. Tip Tanılı Olgularda Davranım Bozukluğu Ek Tanısının Değerlendirilmesi

DEHB grubu alt tiplerinde, Bileşik tip tanılı olgulara Davranım Bozukluğu ek tanısının sosyal biliş alt test puanlarına, DDÖ ve DEHB-Aile ölçek puanlarına etkisi incelenmiştir. Davranım Bozukluğu tanılı olan grupta homojen dağılıma dikkat edilerek DEB tanılı bireylere eşlik eden DB olgular çalışmaya alınmamıştır.

Sosyal biliş testleri açısından bakıldığında, DB eşlik eden DEHB-Bil. tip tanılı olguların **‘Gözler testi’** ve **‘Beklenmedik sonuçlar testi’** puanlarında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$; $p<0,001$). DB ek tanısı varlığında sosyal beceri test puanları olumsuz etkilenmektedir (**Tablo 17**).

DDÖ ölçek toplam puanına bakıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte DB ek tanısı varlığında daha düşük puanlar olduğu görülmektedir ($p=0,142$). Bu durum ayrıntılı olarak tartışma kısmında yer almaktadır.

DEHB-Aile ölçeği belirti şiddetleri karşılaştırıldığında, **‘dikkat eksikliği’**, **‘hiperaktivite / impulsivite’**, **‘DE+HA’** puanları DB ek tanılı olan bireylerde beklenildiği üzere daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda KOB tanısını karşılayan DEHB tanılı olgular özellikle genotip dağılımının etkilenmemesi amacıyla örnekleme alınmamış, DB tanı kriterlerini karşılayan olgulara yer verilmiştir. DEHB-Aile ölçeği **‘KOB’**ve **‘DB’** belirti şiddetleri açısından bakıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 17’de DEHB-Bileşik tip tanılı olgularda DB ek tanısının sosyal biliş test puanları, DDÖ ve DEHB-Aile ölçeği puanlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 17. DEHB- Bil. tip tanılı olgularda DB Ek tanısının Sosyal Biliş Testleri, DDÖ ve DEHB - Aile ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	DEHB-Bil.		t	p
	DB (+) (n=50)	DB (-) (n=51)		
	Ort±SD	Ort±SD		
Gözler Testi Toplam Puanı	18,7±3,59	20,1±2,94	2,141	0,035
Yüzler Testi Toplam Puanı	42,8±3,69	43,7±2,73	1,343	0,182
Beklenmedik Sonuçlar Testi Toplam Puanı	8,9±3,79	12,2±3,99	4,232	,000
DDGÖ Toplam Puanı	93,2±19,67	99,1±19,94	1,482	0,142
Dikkat eksikliği (DE) belirti şiddeti	19,7±5,40	18,2±5,09	-1,477	0,143
Hiperaktivite/ impulsivite belirti şiddeti	18,7±5,77	16,7±5,94	-1,746	,084
DE+HA belirti şiddeti	38,4±9,79	34,8±9,67	-1,846	,068
KOB belirti şiddeti	16,2±5,97	8,7±4,73	-7,026	,000
*DB belirti şiddeti	3,8±1,1	0,8±0,08	-15,964	,000

Independent sample t testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ $p < 0,001$

*(Ortalamaların normal dağılımı sağlanması amacıyla karekök dönüşüm uygulanmıştır.)

BULGULAR

Bölüm 2.

OLGULARIN OXT/ OXTR POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol olgularında OXT ve OXTR geninde hiçbir mutasyon ve OXT geninde polimorfizm saptanmamıştır. Olgularda saptanan OXTR polimorfizmleri genotip dağılımının Hardy-Weinberg Yasası'na uymakta olduğu görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18a. OXTR rs2228485 Genotip Dağılımının Hardy-Weinberg Yasası'na Göre Değerlendirilmesi

	Genotip	X ²	p
DEHB (n=151)	CC (n=13)	2,583	0,107
	CT (n=49)		
	TT (n=89)		
Kontrol (n=100)	CC (n=4)	0,371	0,542
	CT (n=37)		
	TT (n=59)		
Tüm Olgular (n=251)	CC (n=17)	0,850	0,356
	CT (n=86)		
	TT (n=148)		

Tablo 18b. OXTR rs237902 Genotip Dağılımının Hardy-Weinberg Yasası'na Göre Değerlendirilmesi

	Genotip	X ²	p
DEHB (n=151)	CC (n=67)	2,758	0,09
	CT (n=60)		
	TT (n=24)		
Kontrol (n=100)	CC (n=45)	0,861	0,35
	CT (n=41)		
	TT (n=14)		
Tüm Olgular (n=251)	CC (n=112)	3,531	0,06
	CT (n=101)		
	TT (n=38)		

Tablo 18c. OXTR rs4686302 Genotip Dağılımının Hardy-Weinberg Yasası'na Göre Değerlendirilmesi

	Genotip	X ²	p
DEHB (n=151)	GG (n=106)	0,257	0,61
	GA (n=40)		
	AA (n=5)		
Kontrol (n=100)	GG (n=81)	7,505	1,00
	GA (n=18)		
	AA (n=1)		
Tüm Olgular (n=251)	GG (n=187)	0,346	0,555
	GA (n=58)		
	AA (n=6)		

OLGULARIN OXTR rs2228485 C/T GEN POLİMORFİZMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu olgularımızda **OXTR rs2228485** polimorfizmine ait allel sıklıkları tablo 19’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu örnekleminde OXTR rs2228485 polimorfizmi allel sıklıkları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,560$) (**Tablo 19**).

Tablo 19. DEHB ve Kontrol Grubunda rs2228485 C/T geni allel sıklıklarının dağılımı

rs2228485 C/T	DEHB (n=151)		Kontrol (n=100)	
	n	%	n	%
CC	13	5,2	4	1,6
CT	49	19,5	37	14,7
TT	89	35,5	59	23,5

Ki-kare= 2,251, $p=0,560$

OXTR rs2228485 Polimorfizmi Allel Dağılımlarının Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

DEHB alt tipleri ve kontrol olguları **OXTR rs2228485** polimorfizminin allel dağılımları açısından ‘çok yönlü varyans analizi’ (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Tanı grubu ve rs2228485 polimorfizminin DEHB-Aile ölçeği belirti şiddetlerine birlikte etkisinin değerlendirilmesinde ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır (**Tablo 20**).

Tablo 20. DEHB alt tip grupları ve Kontrol olgularının tanı rs2228485 C/T gen polimorfizmi ile DEHB aile ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Anne-Baba DEHB Ölçeği	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs2228485 (CC-CT-TT)	Dikkat eksikliği (DE) belirti şiddeti	48,095	6	,377	,893
	Hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti	119,880	6	,841	,539
	DE+HA belirti şiddeti	228,280	6	,590	,738
	KOB belirti şiddeti	218,782	6	1,919	,079
	DB belirti şiddeti	94,199	6	1,347	,237

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Tanı gruplarının ve rs2228485 polimorfizminin DDÖ ölçek puanlarına birlikte etkisinin olup olmadığı incelenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 21**).

Tablo 21. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs2228485 C/T gen polimorfizmi ile DDGÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	DDGÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs2228485 (CC-CT-TT)	Kabul etmeme	216,337	6	1,311	,253
	Amaç	86,775	6	,933	,472
	Dürtüsellik	69,668	6	,578	,747
	Strateji	222,621	6	1,198	,308
	Netlik	45,933	6	,913	,486
	Farkındalık	64,028	6	,500	,808
	Toplam	1605,968	6	,851	,532

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

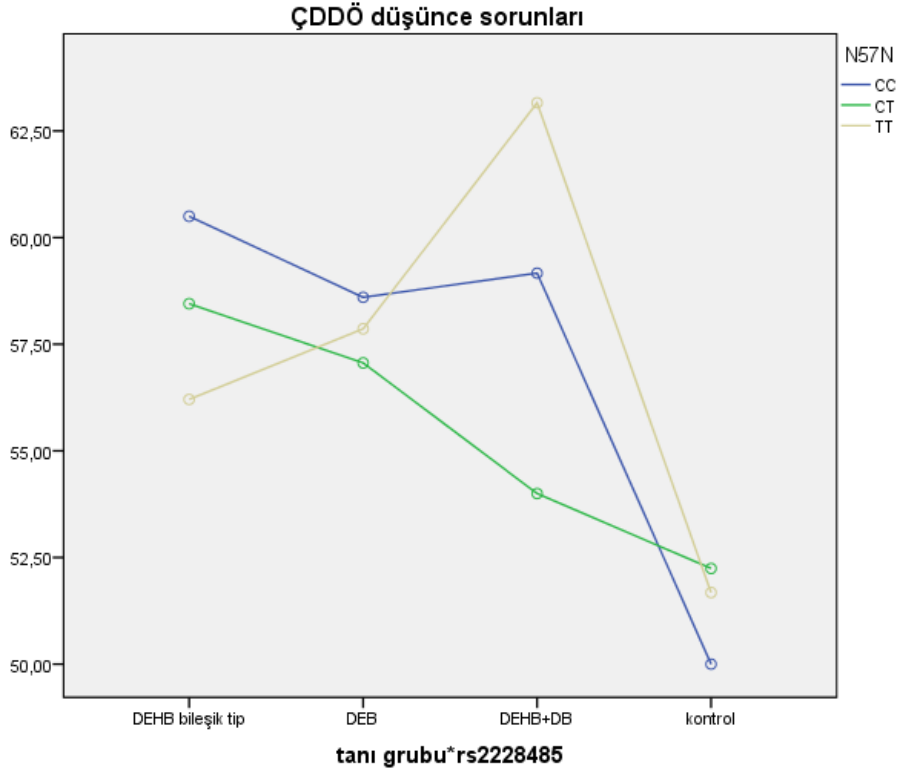
DEHB alt grupları ve kontrol grubu tanılarının, rs2228485 polimorfizmiyle birlikte ÇDDÖ alt ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesinde ‘**düşünce**’ puanında istatistiksel anlamlılık saptanmış ($p<0,05$); diğer ölçek alt puanlarında anlamlılık bulunmamıştır (**Tablo 22**). Düşünce alt ölçek puanında rs2228485 homozigot (TT) ve heterozigot (CT) allel taşıyıcılığı ve DEHB-Bil + DB tanısının puanı yukarı çektiği görülmüştür (**Grafik 4**).

Tablo 22. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs2228485 C/T gen polimorfizmi ile ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs2228485 (CC-CT-TT)	Sosyal İç Çekilme	207,734	6	,853	,531
	Somatizasyon	66,063	6	,488	,817
	Anksiyete/Depresyon	195,210	6	,821	,554
	Sosyal Sorun	174,093	6	,766	,597
	Düşünce Sorunu	838,276	6	3,396	,003
	Dikkat Sorunu	348,294	6	1,097	,365
	Suç Yönelim	145,909	6	,559	,763
	Saldırganlık	429,598	6	1,518	,173
	Toplam İç Yönelim	348,523	6	,541	,777
	Toplam Dış Yönelim	269,750	6	,578	,748
	Toplam Sorun	226,067	6	,403	,877

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Grafik 4. ÇDDÖ Düşünce Alt Ölçek puanına Tanı*rs2228485 Polimorfizminin Etkisi (p<0,05)



DEHB ve Kontrol Grubu Olgularında OXTR rs2228485 Polimorfizminin Sosyal Biliş Testlerine Etkisinin Değerlendirilmesi

DEHB ve Kontrol olgularında her iki grup ayrılarak, OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanına etkisi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

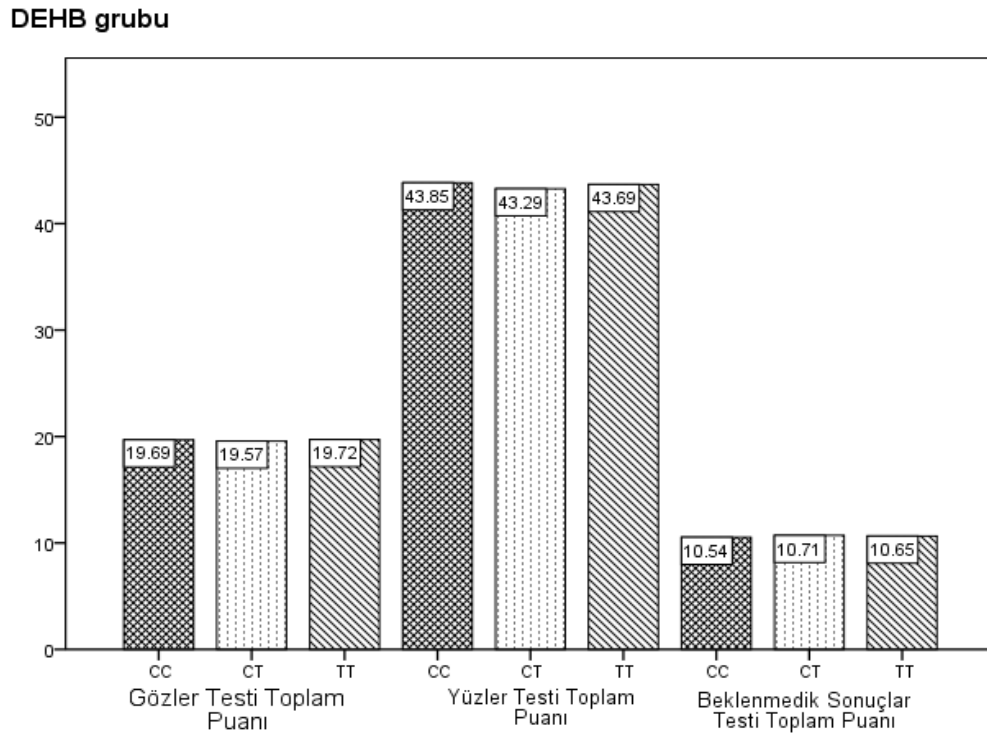
Tablo 23’te DEHB grubunda OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 23**). Aynı zamanda, allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımına bakıldığında, benzer puan ortalamaları bulunmuştur (**Grafik 5**).

Tablo 23. DEHB grubu olgularında OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
rs2228485 (CC-CT-TT)	Gözler Testi puanı	1753,444	2	,029	,971
	Yüzler testi Toplam puan	1769,020	2	,258	,773
	Beklenmedik Sonuçlar test puanı	2443,775	2	,010	,990

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Grafik 5. DEHB grubunda OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması



Kontrol grubunda da OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 24**). Aynı zamanda, allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımına bakıldığında, benzer puan ortalamaları bulunmuştur (**Grafik 6**).

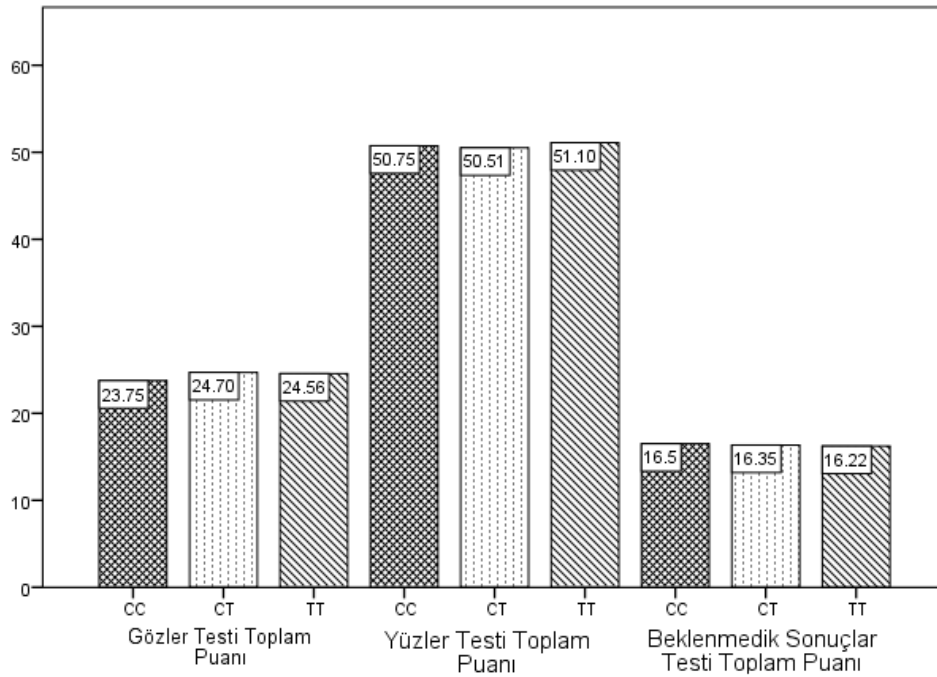
Tablo 24. Kontrol grubu olgularında OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
rs2228485 (CC-CT-TT)	Gözler Testi puanı	566,360	2	,288	,751
	Yüzler testi Toplam puan	1607,310	2	,240	,787
	Beklenmedik Sonuçlar test puanı	1134,160	2	,025	,975

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Grafik 6. Kontrol grubunda OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması

Kontrol grubu



DEHB Alt Gruplarında OXTR rs2228485 C/T Allel Dağılımları ile Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Örneklemimizdeki DEHB alt gruplarında OXTR rs2228485 polimorfizminin CC (homozigot normal), CT (heterozigot) ve TT (homozigot) dağılımlarına göre bireylerin ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanları değerlendirilmiştir.

Tablo 25’te DEHB alt gruplarında CC-CT-TT allel sıklıklarının dağılımına bakıldığında, birey sayılarının tüm alt tanı grupları ve kontrol grubunda benzer oranda olduğu görülmüştür. Her tanı grubunda allel dağılımlarının sosyal biliş test puanları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo25).

Tablo 25. DEHB Alt grupları ve Kontrol grubunda OXTR rs2228485 polimorfizmi allel sıklıkları ve Sosyal Biliş Test Puanları etkisinin karşılaştırılması

rs2228485 C/T		CC			CT			TT		
		n	Ort	SD	n	Ort	SD	n	Ort	SD
DEHB-Bil.										
	Gözler testi	2	22,5	3,5	20	19,4	2,7	29	20,1	3
	Yüzler Testi	2	43,5	3,5	20	43,8	2,5	29	43,6	2,9
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	2	13,5	0,7	20	11,9	3,9	29	12,3	4,2
DEB										
	Gözler testi	5	18,8	4,3	16	19,4	3,8	29	20,7	3,3
	Yüzler Testi	5	42,8	4,3	16	43,4	3,2	29	44,7	3,9
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	5	10,6	5,5	16	9,9	3,2	29	11,3	3,7
DEHB-Bil+DB										
	Gözler testi	6	19,5	3,1	13	19,3	4,8	31	18,3	3,1
	Yüzler Testi	6	44,8	3,9	13	42,3	3,7	31	42,6	3,6
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	6	9,5	2,3	13	9,8	3,5	31	8,4	4,1
Kontrol										
	Gözler testi	4	23,7	2,6	37	24,7	2,3	59	24,5	2,5
	Yüzler Testi	4	50,7	2,2	37	50,5	4,2	59	51,1	4,1
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	4	16,5	2,5	37	16,3	3,6	59	16,2	3,3

OLGULARIN OXTR rs237902 G/A GEN POLİMORFİZMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu olgularımızda **OXTR rs237902 G/A** polimorfizmine ait allel sıklıkları tablo 26’da özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu önekleminde OXTR rs237902 polimorfizmi allel sıklıkları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,785$) (**Tablo 26**).

Tablo 26. DEHB ve Kontrol Grubunda rs2228485 G/A allel sıklıklarının dağılımı

rs237902 G/A	DEHB		KONTROL	
	n	%	n	%
GG	67	26,7	45	17,9
GA	60	23,9	41	16,3
AA	24	9,6	14	5,6

Ki-kare= ,172; $p=0,785$

OXTR rs237902 Polimorfizmi Allel Dağılımlarının Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

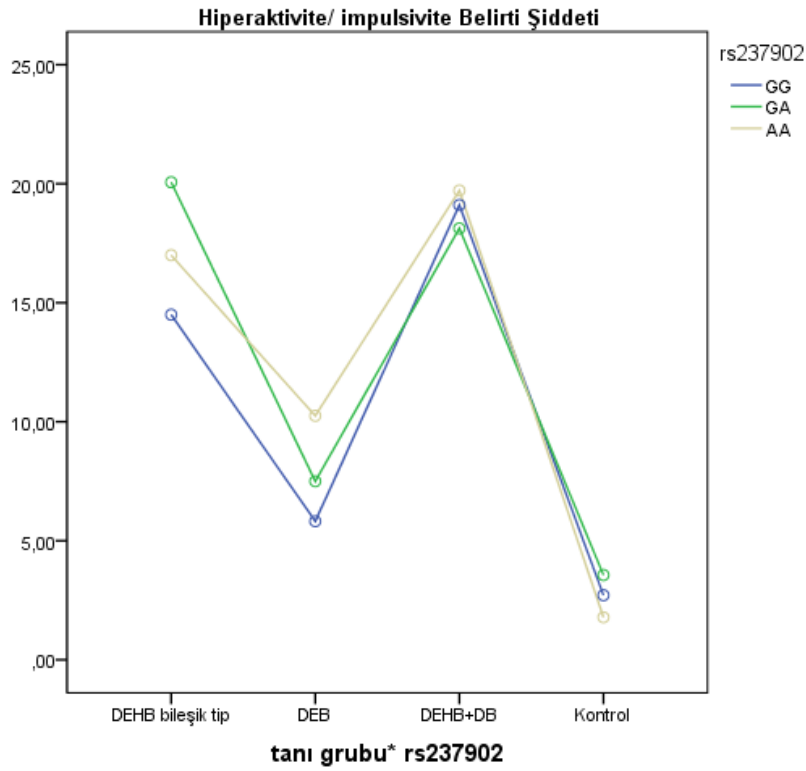
DEHB alt tipleri ve kontrol olguları **OXTR rs237902** polimorfizminin allel dağılımları açısından ‘çok yönlü varyans analizi’ (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Tanı grubu ve rs237902 polimorfizminin DEHB-Aile ölçeği belirti şiddetlerine birlikte etkisinin değerlendirilmesinde, ‘**hiperaktivite/ impulsivite**’ ve ‘**DE+HA**’ belirti şiddetini anlamlı olarak etkilediği görülmüştür ($p<0,05$) (**Grafik 7 ve 8**). Diğer ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır (**Tablo 27**).

Tablo 27. DEHB alt tip grupları ve Kontrol olgularının tanı rs237902 G/A polimorfizmi ile DEHB aile ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

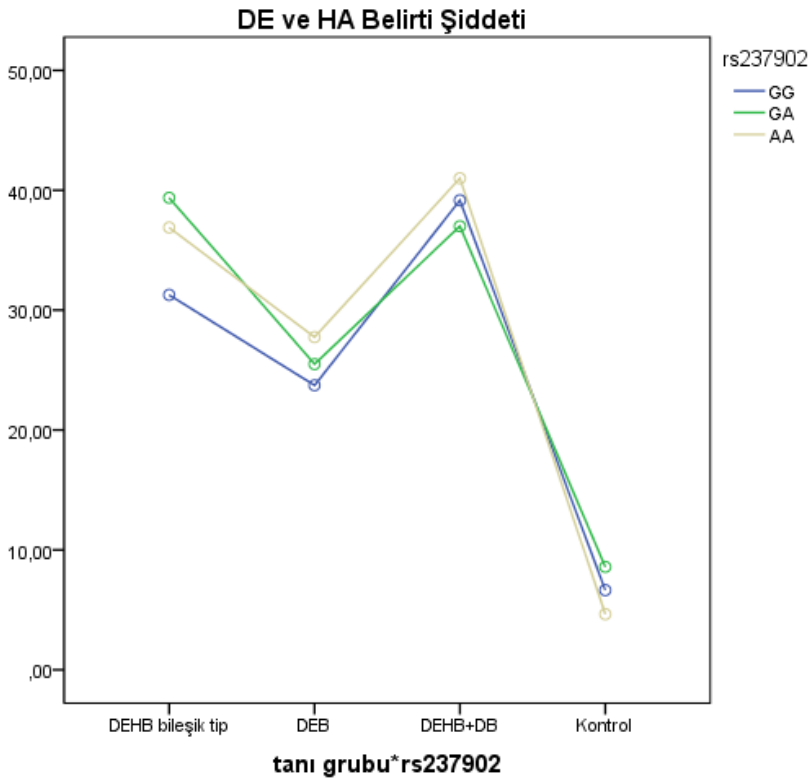
	Anne-Baba DEHB Ölçeği	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs237902 (GG-GA-AA)	Dikkat eksikliği (DE) belirti şiddeti	164,516	6	1,313	,252
	Hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti	348,335	6	2,582	,019
	DE+HA belirti şiddeti	807,614	6	2,180	,046
	KOB belirti şiddeti	146,222	6	1,258	,278
	DB belirti şiddeti	37,621	6	,517	,795

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Grafik 7. DEHB-Aile Ölçeği Hiperaktivite/ impulsivite belirti şiddetine Tanı*rs237902 Polimorfizminin Etkisi ($p<0,05$)



Grafik 8. DEHB-Aile Ölçeği DE+HA belirti şiddetine Tanı*rs237902 Polimorfizminin Etkisi ($p<0,05$)



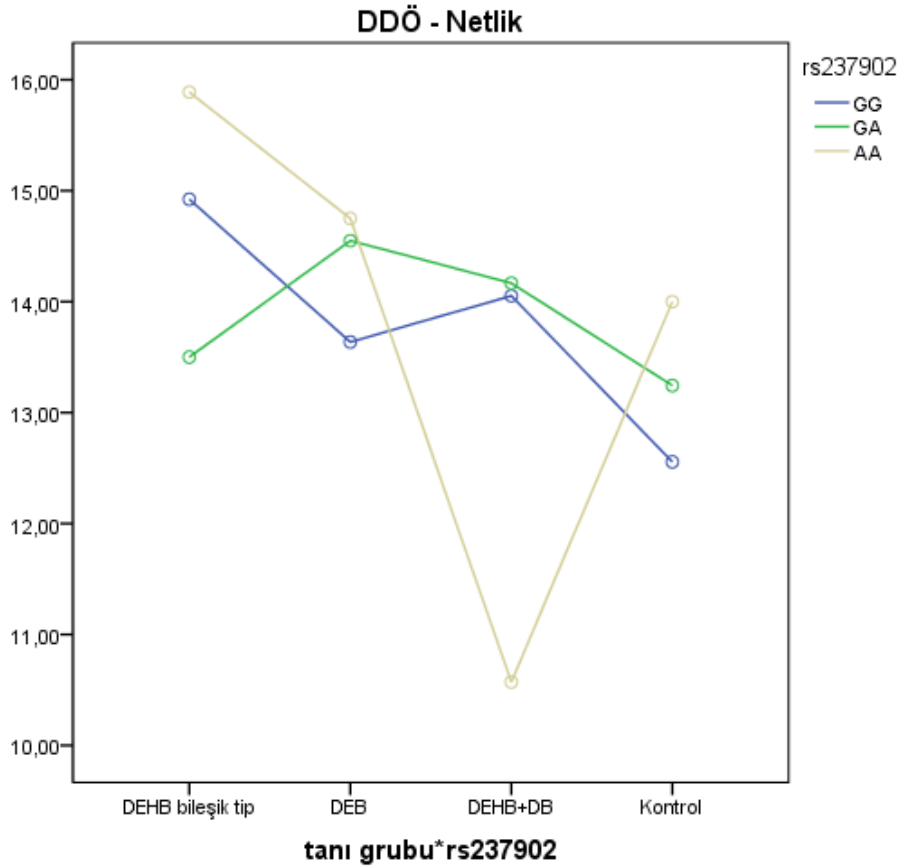
Tanı gruplarının ve rs237902 polimorfizminin DDÖ ölçek puanlarına birlikte etkisinin olup olmadığı incelenmiş, ‘**netlik**’ alt ölçeğinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**Tablo 28**) (**Grafik 9**).

Tablo 28. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs237902 G/A gen polimorfizmi ile DDGÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	DDGÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs237902 (GG-GA-AA)	Kabul etmeme	73,039	6	,434	,856
	Amaç	100,704	6	1,078	,376
	Dürtüsellik	152,583	6	1,290	,262
	Strateji	123,654	6	,654	,687
	Netlik	143,954	6	3,007	,007
	Farkındalık	123,346	6	,954	,457
	Toplam	1890,117	6	,997	,428

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Grafik 9. DDÖ – Netlik Alt Ölçek Puanına Tanı*rs237902 Polimorfizminin Etkisi ($p < 0,05$)



DEHB alt grupları ve kontrol grubu tanılarının, rs237902 polimorfizmiyle birlikte ÇDDÖ alt ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (**Tablo 28**).

Tablo 28. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs237902 G/A gen polimorfizmi ile ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs237902 (GG-GA-AA)	<i>Sosyal İç Çekilme</i>	333,146	6	1,384	,222
	<i>Somatizasyon</i>	224,000	6	1,704	,121
	<i>Anksiyete/Depresyon</i>	258,931	6	1,109	,358
	<i>Sosyal Sorun</i>	290,030	6	1,283	,266
	<i>Düşünce Sorunu</i>	238,752	6	,910	,488
	<i>Dikkat Sorunu</i>	384,259	6	1,205	,304
	<i>Suç Yönelim</i>	92,197	6	,349	,910
	<i>Saldırganlık</i>	153,474	6	,522	,792
	<i>Toplam İç Yönelim</i>	444,194	6	,688	,660
	<i>Toplam Dış Yönelim</i>	56,050	6	,117	,994
	<i>Toplam Sorun</i>	136,209	6	,238	,964

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB ve Kontrol Grubu Olgularında OXTR rs237902 Polimorfizminin Sosyal Biliş Testlerine Etkisinin Değerlendirilmesi

DEHB ve Kontrol olgularında her iki grup ayrılarak, rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarının ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanına etkisi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

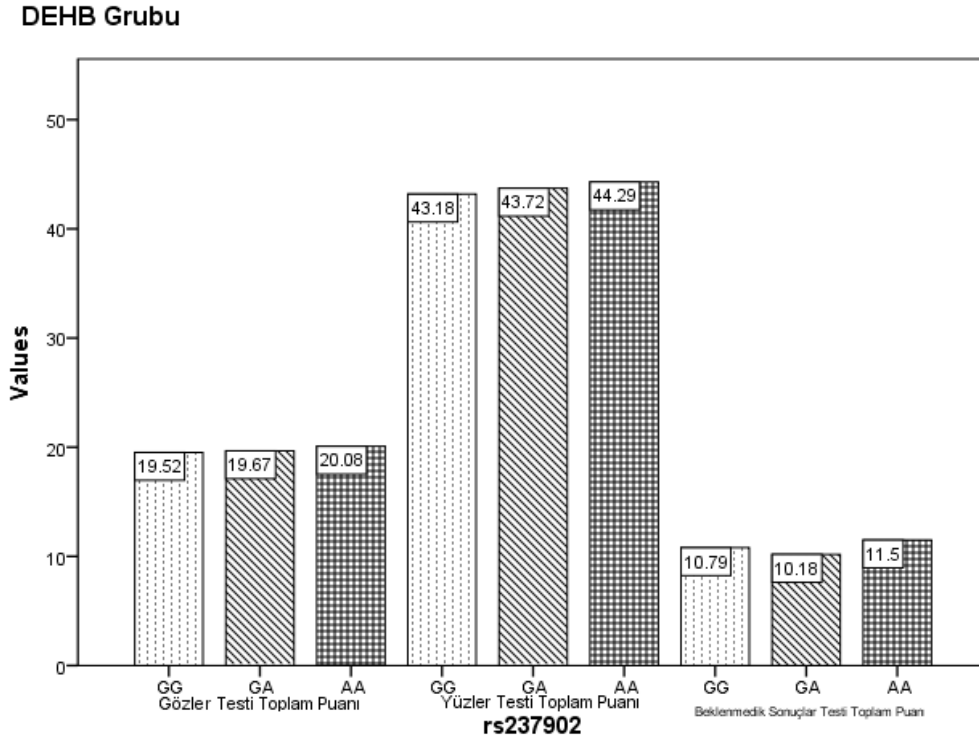
Tablo 29’da DEHB grubunda OXTR rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 29**). Grafik 10’da allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımı verilmiştir.

Tablo 29. DEHB grubu olgularında OXTR rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
rs237902 (GG-GA-AA)	Gözler Testi puanı	1753,5	2	,235	,791
	Yüzler testi Toplam puan	1769,1	2	1,019	,363
	Beklenmedik Sonuçlar test puanı	2443,8	2	,973	,380

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Grafik 10. DEHB grubunda OXTR rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması



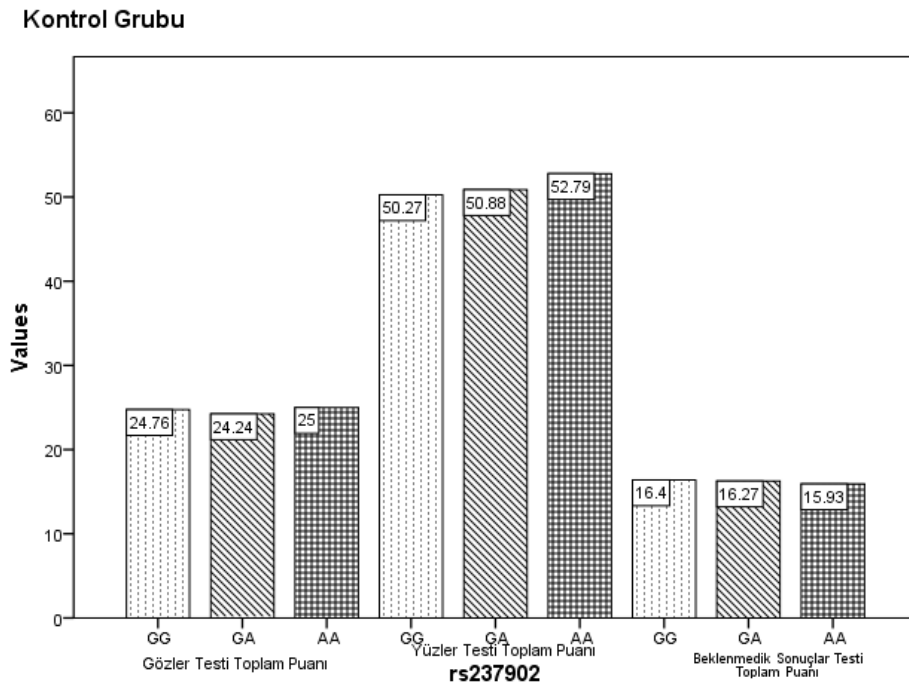
Kontrol grubunda da OXTR rs2228485 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 30**). Aynı zamanda, allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımına bakıldığında, benzer puan ortalamaları bulunmuştur (**Grafik 11**).

Tablo 30. Kontrol grubu olgularında OXTR rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
rs237902 (GG-GA-AA)	Gözler Testi puanı	566,4	2	,738	,481
	Yüzler testi Toplam puan	1607,4	2	2,135	,124
	Beklenmedik Sonuçlar test puanı	1134,2	2	,102	,903

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Grafik 11. Kontrol grubunda OXTR rs237902 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması



DEHB Alt Gruplarında OXTR rs237902 G/A Allel Dağılımları ile Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

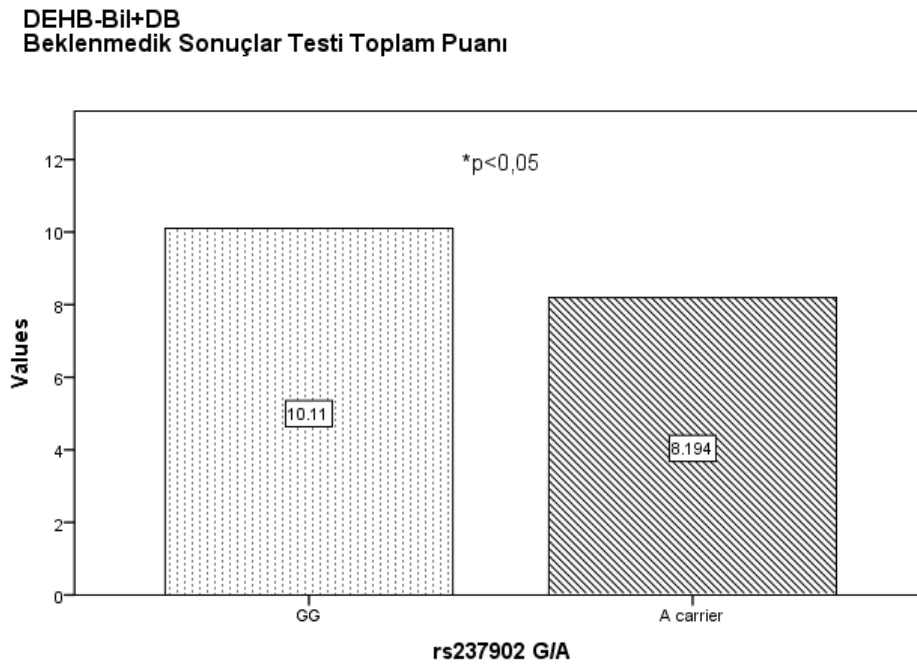
Örnekleminizdeki DEHB olguları alt gruplarında OXTR rs237902 polimorfizminin GG (homozigot normal), GA (heterozigot) ve AA (homozigot) dağılımlarına göre bireylerin ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanları değerlendirilmiştir (**Tablo 31**).

Tablo 31’de DEHB alt gruplarında GG-GA-AA allel sıklıklarının dağılımına bakıldığında, normal (GG) birey sayılarının tüm alt tanı grupları ve kontrol grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Her tanı grubunda OXTR rs 237902 G/A genotipinin (GG/ A taşıyıcılığı) sosyal biliş alt test puanlarına etkisi tek yönlü ko-varyans analizi (ANCOVA), ‘yaş’ faktörünün etkisi kontrol edilerek değerlendirilmiştir. Buna göre, DEHB-Bil. Tip ve DEB alt gruplarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). DEHB-Bil+DB alt grubunda ise OXTR rs237902 ise ‘Beklenmedik Sonuçlar Testi’ puanına anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). A alleli taşıyıcılığı olan **DEHB-Bil.+DB** olgularında ‘Beklenmedik Sonuçlar Test’ performanslarının daha düşük olduğu görülmüştür (**Grafik 12**).

Tablo 31. DEHB Alt grupları ve Kontrol grubunda OXTR rs237902 polimorfizmi allel sıklıkları ve Sosyal Biliş Test Puanları etkisinin karşılaştırılması

rs237902 G/A		GG			GA			AA		
		n	Ort	SD	n	Ort	SD	n	Ort	SD
DEHB-Bil.										
	Gözler Testi	26	20,6	2,7	16	19,8	2,8	9	19,7	3,7
	Yüzler Testi	26	43,5	2,5	16	43,5	3,2	9	44,5	2,4
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	26	12,2	3,9	16	12,2	3,7	9	12,5	4,9
DEB										
	Gözler testi	22	19,5	4,1	20	20,2	3	8	21,8	2,3
	Yüzler Testi	22	42,1	3	20	44,9	4,5	8	45,2	3,6
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	22	9,8	3,8	20	11,1	3,1	8	13	3,9
DEHB-Bil+DB										
	Gözler Testi	19	18	3,7	24	19	3,9	7	19,2	1,5
	Yüzler Testi	19	42,8	3,8	24	42,8	3,5	7	42,8	4,3
	*Beklenmedik Sonuçlar Testi	19	10,1	4,3	24	8	3,4	7	8,6	2,9
Kontrol										
	Gözler Testi	45	24,8	2,3	41	24,3	2,7	14	25	1,4
	Yüzler Testi	45	50,3	2,8	41	50,8	4,2	14	52,8	2,5
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	45	16,4	3,6	41	16,3	3,5	14	15,9	2,5

Grafik 12. DEHB-Bil + DB Grubunda OXTR rs237902 G/A Genotipinin Beklenmedik Sonuçlar Test Puanlarına Etkisi



**ANCOVA, istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ ('yaş' kontrol altına alınarak yapılmıştır)*

OLGULARIN OXTR rs4686302 C/T GEN POLİMORFİZMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu olgularımızda **OXTR rs4686302 C/T** polimorfizmine ait allel sıklıkları tablo 32’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu önekleminde OXTR rs4686302 polimorfizmi allel sıklıkları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 32).

Tablo 32. DEHB ve Kontrol Grubunda rs4686302 C/T geni allel sıklıklarının dağılımı

rs4686302 C/T	DEHB		KONTROL	
	n	%	n	%
CC	106	42,2	81	32,3
CT	40	15,9	18	7,2
TT	5	2,0	1	0,4

Ki-kare= 4,163; $p< 0,05$

OXTR rs4686302 Polimorfizmi Allel Dağılımlarının Ölçek Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

DEHB alt tipleri ve kontrol olguları **OXTR rs4686302** polimorfizminin allel dağılımları açısından ‘çok yönlü varyans analizi’ (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Tanı grubu ve rs4686302 polimorfizminin DEHB-Aile ölçeği belirti şiddetlerine birlikte etkisinin değerlendirilmesinde ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır (Tablo 33).

Tablo 33. DEHB alt tip grupları ve Kontrol olgularının tanı rs4686302 C/T gen polimorfizmi ile DEHB aile ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Anne-Baba DEHB Ölçeği	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs4686302 (CC-CT-TT)	Dikkat eksikliği (DE) belirti şiddeti	66,676	6	,520	,793
	Hiperaktivite/impulsivite belirti şiddeti	66,025	6	,457	,839
	DE+HA belirti şiddeti	69,152	6	,176	,983
	KOB belirti şiddeti	149,213	6	1,303	,256
	DB belirti şiddeti	75,240	6	1,056	,390

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Tanı gruplarının ve rs4686302 polimorfizminin DDÖ ölçek puanlarına birlikte etkisinin olup olmadığı incelenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 34**).

Tablo 34. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs4686302 C/T gen polimorfizmi ile DDGÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	DDGÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs4686302 (CC-CT-TT)	Kabul etmeme	260,025	6	1,578	,154
	Amaç	105,480	6	1,155	,331
	Dürtüsellik	199,941	6	1,720	,117
	Strateji	263,231	6	1,439	,200
	Netlik	56,152	6	1,127	,347
	Farkındalık	219,010	6	1,734	,114
	Toplam	2918,858	6	1,587	,151

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB alt grupları ve kontrol grubu tanılarının, rs4686302 polimorfizmiyle birlikte ÇDDÖ alt ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (**Tablo 35**).

Tablo 35. DEHB alt tip ve Kontrol olgularının tanı ve rs4686302 C/T gen polimorfizmi ile ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı* rs4686302 (CC-CT-TT)	Sosyal İç Çekilme	133,691	6	,546	,772
	Somatizasyon	79,887	6	,600	,730
	Anksiyete/Depresyon	243,268	6	1,038	,401
	Sosyal Sorun	147,696	6	,646	,693
	Düşünce Sorunu	365,765	6	1,416	,209
	Dikkat Sorunu	502,671	6	1,577	,155
	Suç Yönelim	31,268	6	,118	,994
	Saldırganlık	85,331	6	,287	,943
	Toplam İç Yönelim	385,573	6	,601	,827
	Toplam Dışa Yönelim	179,208	6	,375	,729
	Toplam Sorun	270,711	6	,474	,894

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB ve Kontrol Grubu Olgularında OXTR rs4686302 Polimorfizminin Sosyal Biliş Testlerine Etkisinin Değerlendirilmesi

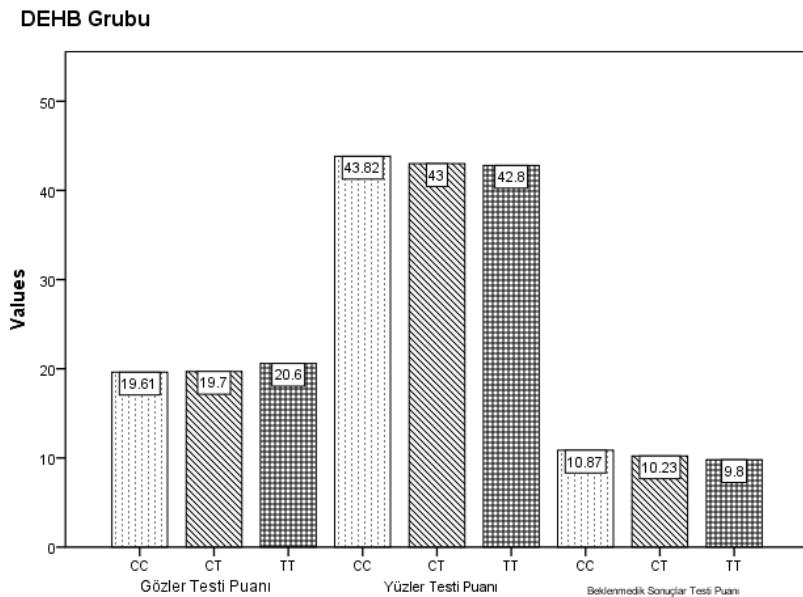
DEHB ve Kontrol olgularında her iki grup ayrılarak, rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarının ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanına etkisi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

Tablo 36’da DEHB grubunda OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 36**). Grafik 13’te allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımı verilmiştir.

Tablo 36. DEHB grubu olgularında OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
<i>rs4686302 (CC-CT-TT)</i>	<i>Gözler Testi puanı</i>	1753,5	2	,199	,820
	<i>Yüzler testi Toplam puan</i>	1769,1	2	,959	,386
	<i>Beklenmedik Sonuçlar test puanı</i>	2443,8	2	,483	,618

Grafik 13. Kontrol grubunda OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması

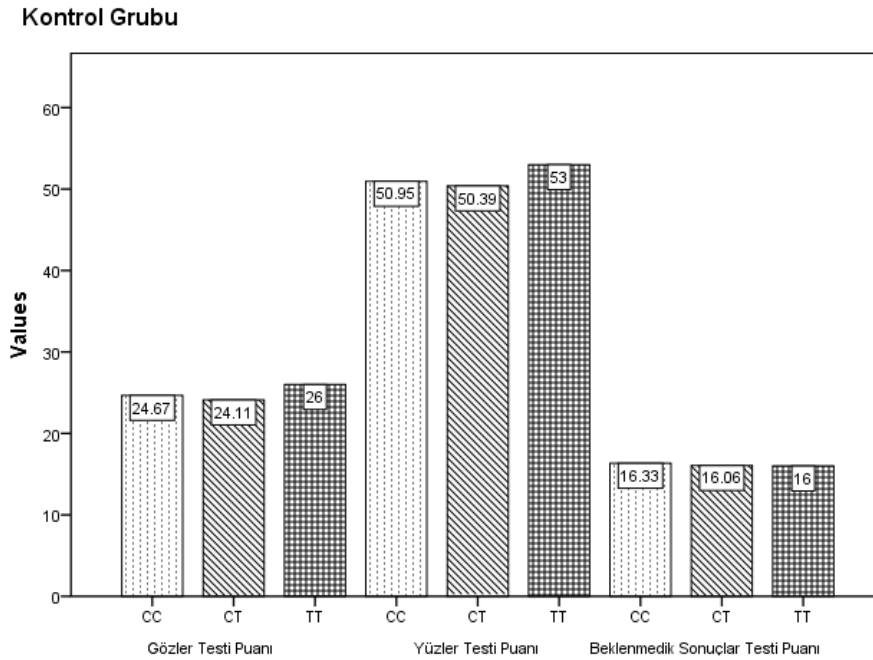


Kontrol grubunda da OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarının sosyal biliş testleri ortalama puanlarına etkisi gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (**Tablo 37**). Grafik 14'te allel dağılımlarına göre ortalama puanların dağılımı verilmiştir.

Tablo 37. Kontrol grubu olgularında OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarının Sosyal Biliş Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Sosyal Biliş Testleri	Kareler Toplamı	df	F	p
rs4686302 (CC-CT-TT)	Gözler Testi puanı	566,4	2	,570	,567
	Yüzler testi Toplam puan	1607,3	2	,280	,756
	Beklenmedik Sonuçlar test puanı	1134,2	2	,052	,949

Grafik 14. Kontrol grubunda OXTR rs4686302 polimorfizmi allel dağılımlarına göre Sosyal Biliş Test Puanlarının karşılaştırılması



DEHB Alt Gruplarında OXTR rs4686302 C/T Allel Dağılımları ile Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

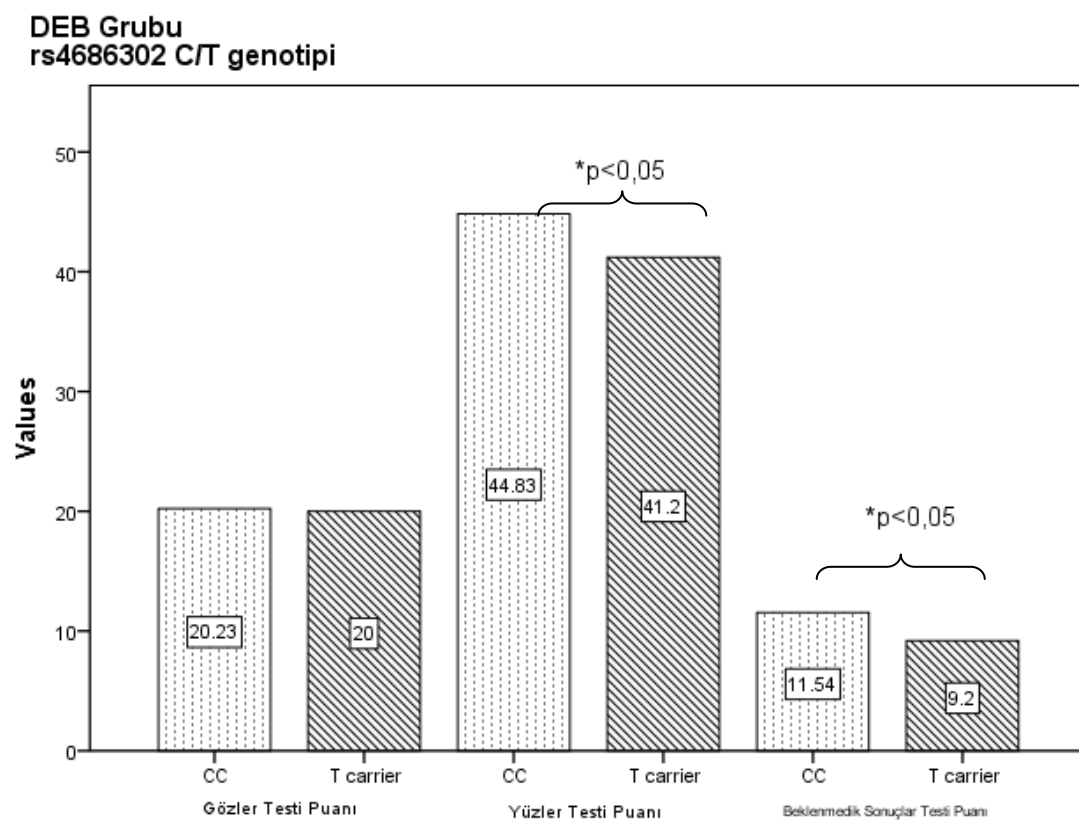
Örneklemimizdeki DEHB alt gruplarında OXTR rs4686302 polimorfizminin CC (homozigot normal), CT (heterozigot) ve TT (homozigot) dağılımlarına göre bireylerin ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanları değerlendirilmiştir (**Tablo 38**).

Tablo 38’de DEHB alt gruplarında CC-CT-TT allel sıklıklarının dağılımına bakıldığında, normal (CC) birey sayılarının tüm alt tanı grupları ve kontrol grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Her tanı grubunda OXTR rs4686302 C/T genotipinin (CC/ T taşıyıcılığı) sosyal biliş alt test puanlarına etkisi çok yönlü ko-varyans analizi (MANCOVA), ‘yaş’ faktörünün etkisi kontrol edilerek değerlendirilmiştir. Buna göre; **DEB alt grubunda T alleli taşıyıcılığı olan olguların ‘Yüzler Testi Toplam Puanı’ ve ‘Beklenmedik Sonuçlar Testi Toplam’** puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük olduğu saptanmıştır ($p= 0,005$; $p= 0,009$) (**Grafik 15**).

Tablo 38. DEHB Alt grupları ve Kontrol grubunda OXTR rs4686302 polimorfizmi allel sıklıkları ve Sosyal Biliş Test Puanları etkisinin karşılaştırılması

rs4686302 C/T		CC			CT			TT		
		n	Ort	SD	n	Ort	SD	n	Ort	SD
DEHB-Bil.										
	Gözler Testi	35	20,1	3,05	15	19,8	2,6	1	24	-
	Yüzler Testi	35	43,6	2,87	15	43,9	2,5	1	44	-
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	35	12,5	3,89	15	11,5	4,3	1	10	-
DEB										
	Gözler Testi	35	20,2	3,86	13	20	2,8	2	19,5	3,5
	Yüzler Testi	35	44,8	3,78	13	41,2	3,4	2	41	2,8
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	35	11,5	3,76	13	9,3	3	2	8	4,2
DEHB-Bil+DB										
	Gözler Testi	36	18,5	3,83	2	19	3,1	2	20	1,4
	Yüzler Testi	36	43	4	2	42,3	2,5	2	42	4,2
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	36	8,5	3,9	2	9,5	3	2	11,5	4,9
Kontrol										
	Gözler Testi	81	24,7	2,3	18	24,2	2,8	1	26	-
	Yüzler Testi	81	50,9	4	18	50,4	4,2	1	53	-
	Beklenmedik Sonuçlar Testi	81	16,4	3,2	18	16	4	1	16	-

Grafik 15. DEB Grubunda OXTR rs4686302 Genotipinin Sosyal Biliş Test Puanlarına Etkisi



DEHB GRUBUNDA rs237902 GENOTİPİNİN VE CİNSİYETİN BEKLENMEDİK SONUÇLAR TEST PUANLARINA ETKİSİ

DEHB olgularının tamamında OXTR rs237902 genotipi ve cinsiyetin etkisi değerlendirilmiştir. Buna göre; rs237902 genotipinin (GG veya A taşıyıcılığı) ve cinsiyetin etkisinin ayrı ayrı değerlendirilmesinde beklenmedik sonuçlar testinden alınan toplam puana istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,419$). Ancak, bu iki bağımsız değişkenin iki yönlü varyans analizi (univariate - general linear model) ile beklenmedik sonuçlar test puanına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$; **Tablo 39**). Kontrol grubunda anlamlılık saptanmamıştır.

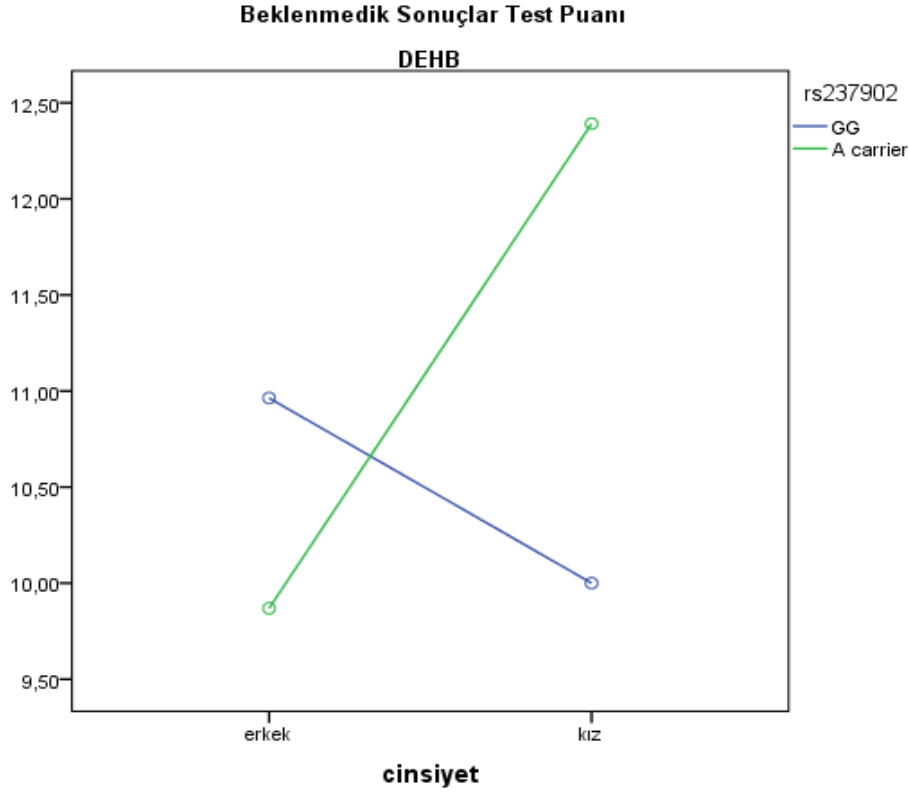
Tablo 39. DEHB grubunda rs237902 genotipinin ve cinsiyetin beklenmedik sonuçlar test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

Beklenmedik Sonuçlar Testi Toplam Puanı	Kareler toplamı	F	p
rs237902*cinsiyet	75,302	4,758	,031

İki yönlü varyans analizi (univariate-general linear model) , istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Grafik 16'da görüldüğü üzere, kız olgularda rs237902 polimorfizminde A alleli taşıyanlarda beklenmedik sonuçlar test puanları daha yüksek (Ort: $14,2 \pm SD: 0,8$); erkek olgularda ise test puanları daha düşük (Ort: $9,8 \pm SD: 0,5$) bulunmuştur.

Grafik 16. DEHB grubunda rs237902 genotipinin ve cinsiyetin beklenmedik sonuçlar test puanlarına etkisi



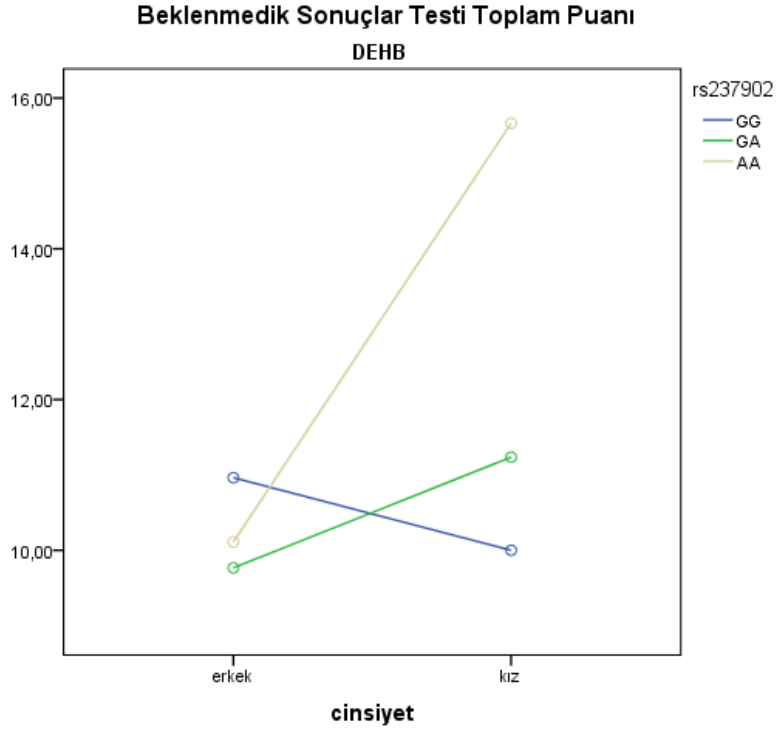
Aynı değerlendirme rs237902 polimorfizminin allel dağılımları ile cinsiyetin etkisi bir arada alınarak analiz edilmiştir. Buna göre; rs237902 allel dağılımları (GG-GA-AA) ve cinsiyetin beklenmedik sonuçlar test puanlarına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$; **Tablo 40**). Post-hoc analizi yapılarak gruplar arası anlamlılığın değerlendirilmesinde, homozigot A alleli olan olgular (AA) ile heterozigot (GA) ve normal (GG) olgular arasında önemli fark saptanmıştır ($p=0,029$; $p=0,033$) (**Grafik 17**). Kontrol grubunda cinsiyet ve rs237902 polimorfizmi allel sıklığı etkisi bulunmamıştır.

Tablo 40. DEHB grubunda rs237902 genotipinin ve cinsiyetin Beklenmedik Sonuçlar Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

Beklenmedik Sonuçlar Testi Toplam Puanı	Kareler toplamı	F	p
rs237902 (GG-GA-AA)*cinsiyet	66,133	4,285	,016

İki yönlü varyans analizi (univariate-general linear model) , istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Grafik 17. DEHB grubunda rs237902 allel sıklığının ve cinsiyetin Beklenmedik Sonuçlar Test puanlarına etkisi



TANI VE OXTR rs2228485, rs237902 ve rs4686302 GENOTİPLERİNİN SOSYAL BİLİŞ TESTLERİNE ETKİSİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Örneklemdaki tüm olgularda, tanı grupları ve OXTR rs2228485 (CC/ CT-TT), rs237902 (GG/ GA-AA), rs4686302 (CC/ CT-TT) genotiplerinin ‘Gözler testi’, ‘Yüzler testi toplam’ ve ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanlarına etkisi değerlendirilmiştir. Yaş faktörü ve DE+HA belirti şiddetinin etkisi kontrol (co-variate) altına alınarak, iki yönlü varyans analizi (univariate) uygulanmıştır.

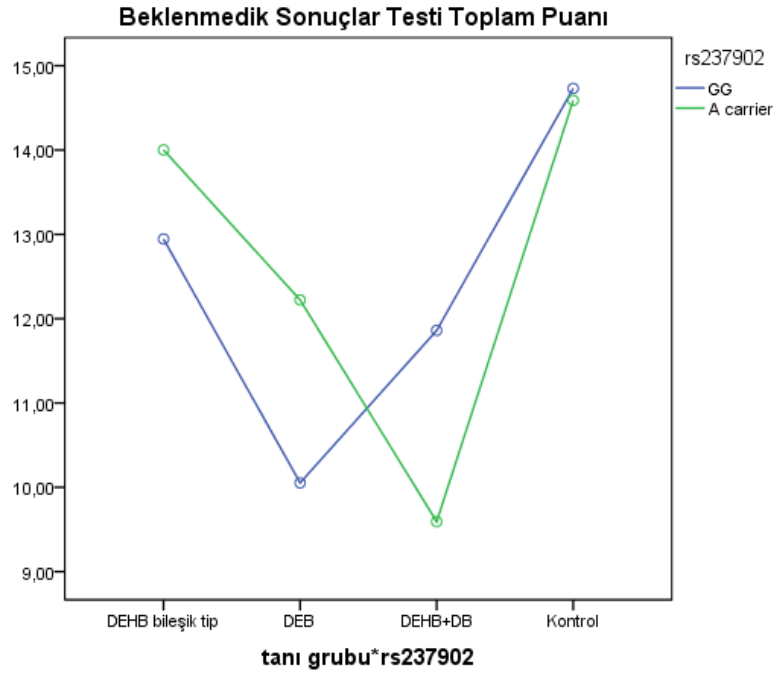
‘Gözler testi’ ve ‘Yüzler testi toplam’ puan ortalamalarına tanı grubu ve OXTR rs2228485 (CC/ CT-TT), rs237902 (GG/ GA-AA), rs4686302 (CC/ CT-TT) genotiplerinin birlikte bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak **‘Beklenmedik sonuçlar testi’** puan ortalamalarına bakıldığında tanı grubu ve OXTR rs237902 genotipinin, ‘DE+HA belirti şiddeti’ ve ‘yaş faktörü’ kontrol altına alınmasıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır ($p<0,05$) (**Tablo 41**). Grafik 18’de, **DEHB-Bil.+DB** ve **DEB** gruplarında CC ve T taşıyıcılığının etkisinin olduğu görülmektedir. DEB grubunda, rs4686302 **CC alleli** taşıyanlarda ‘Beklenmedik sonuçlar testi’ puanları daha yüksek (Ort: 12,1 $\pm$ SD: 0,6); DEHB-Bil.+DB grubunda rs4686302 CC alleli taşıyanlarda ise test puanları daha düşük (Ort: 10 $\pm$ SD: 0,7) bulunmuştur (**Grafik 19**).

Tablo 41. Tanı grupları ve OXTR rs2228485 (CC/ CT-TT), rs237902 (GG/ GA-AA), rs4686302 (CC/ CT-TT) genotiplerinin Beklenmedik Sonuçlar Test puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

Beklenmedik Sonuçlar Testi Toplam Puanı	Kareler toplamı	F	p
rs2228485*tanı grubu	5,155	,134	,940
rs237902*tanı grubu	128,381	3,465	,017
rs4686302*tanı grubu	84,485	2,268	,081

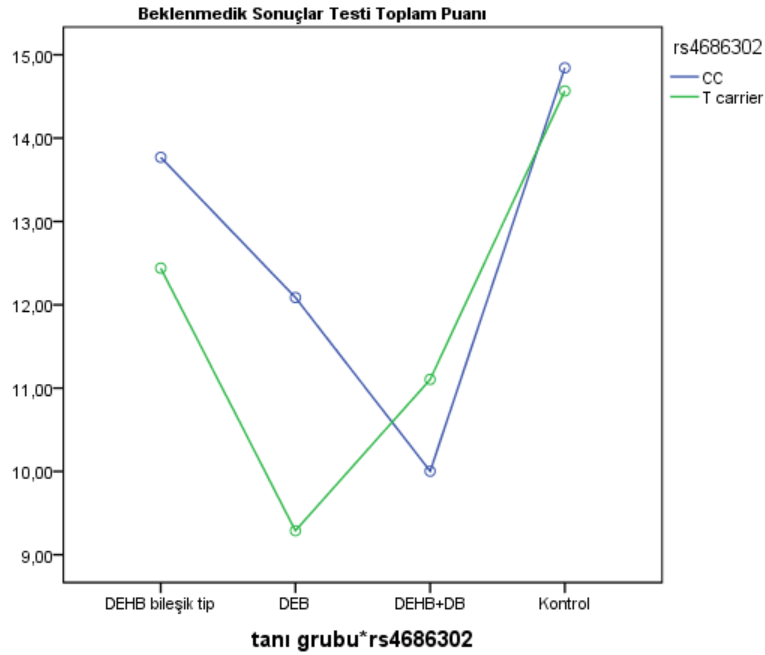
İki yönlü varyans analizi (univariate-general linear model) , istatistiksel anlamlılık $p<0,05$

Grafik 18. Tanı ve rs237902 Genotipinin Beklenmedik Sonuçlar Test puanlarına etkisi



Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: yaşlara göre gruplandırma = 1,8446, DEveHA = 22,5657

Grafik 19. Tanı ve rs4686302 Genotipinin Beklenmedik Sonuçlar Test puanlarına etkisi



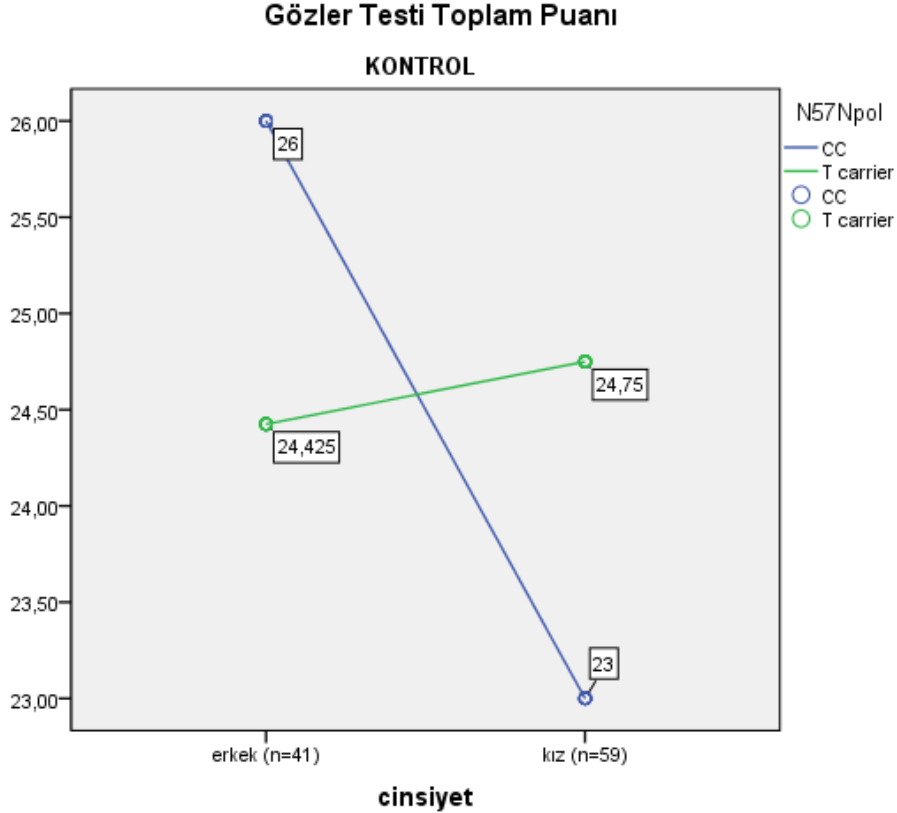
Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: yaşlara göre gruplandırma = 1,8446, DEveHA = 22,5657

KONTROL GRUBUNDA OXTR rs2228485 C/T GENOTİPİ VE CİNSİYETİN GÖZLER TESTİ TOPLAM PUANINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Örneklemede sağlık kontrol grubunda cinsiyet ve rs2228485 C/T genotipinin ‘Gözler Testi Toplam Puanına’ etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda seçilen olgular dışlama kriterleri kapsamında psikiyatrik hastalık tanısı almayan ve GAS skorlarına göre işlevsellik düzeyi yüksek olan olgulardan oluşmaktadır. Erkek (n=41) ve kız (n=59) olguların tamamı, aynı hasta grubunda olduğu gibi not ortalaması 70 ve üzerinde olan bireylerden oluşmaktadır. Böylece zeka düzeyinin sosyal biliş testleri üzerindeki etkisi kontrol edilmiştir.

Buna göre, ‘Gözler Testi Toplam Puanı’ ortalamalarına cinsiyet ve rs2228485 genotipinin etkisine baktığımızda, istatistiksel anlamlılık görülmemekle birlikte, ‘kız’ olgularda T alleli taşıyanların performanslarının daha yüksek , CC (normal) olanların işe oldukça düşük olduğu görülmektedir ($p>0,05$) (**Grafik 20**).

Grafik 20. Cinsiyet ve rs2228485 C/T Genotipinin Gözler Testi Toplam Puanına Etkisi



11. TARTIŞMA

Çalışmamızda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanılı ve sağlıklı kontrol grubu olgularda Oksitosin (OXT) ve Oksitosin Reseptör (OXTR) genlerinde öncelikle mutasyon varlığı ve bu genlerde olgularda sosyal biliş ile ilişkisi gösterilmiş en sık görülen polimorfizmler araştırılmıştır. Örneklemimizde en sık bulunan OXTR rs 2228485, rs237902 ve rs4686302 polimorfizmleri sıklığının DEHB tanılı ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark gösterip göstermediği, aynı zamanda DEHB alt tipleri açısından da farklı olup olmadığı değerlendirilmiştir. OXTR geninde DEHB bireylerde ve sağlıklı kontrollerde elde edilen polimorfizmler Türk toplumuna ait sunulan ilk veriler olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca saptanan polimorfizmlerin DEHB belirti şiddeti ve sosyal biliş testleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; böylece olgularda DEHB tanısı varlığında hangi yatkınlık genlerinin sosyal bilişsel beceriler üzerinde bozukluğa katkı yapabileceğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hipotezlerimiz doğrultusunda OXT ve OXTR gen polimorfizmlerinin DEHB tanılı bireylerde sosyal beceri alanında etkisinin araştırıldığı bu çalışma bu konuyla ilgili sınırlı çalışma olan dünya literatürüne ülkemizden ilk DEHB genetik çalışmasıdır. Özellikle DEHB’de davranım bozukluğu ek tanısı varlığında diğer DEHB alt gruplarıyla sosyal biliş becerilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması bilimsel açıdan verilerimizi değerli kılmaktadır.

Sosyodemografik Özellikler

Cinsiyet

DEHB, erkeklerde daha sık görülen, erkek-kız (E:K) oranının topluma dayalı çalışmalarda 2:1 ve 3:1, klinik çalışmalarda 4:1 ve 9:1 gibi değişen oranlarda bildirildiği nöropsikiyatrik bir bozukluktur (Arnold, 1996; Gaub ve Carlson, 1997; APA, 2000; Gershob, 2002; Bauermeister ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan oldukça güncel bir çalışmada, DEHB tanılı olgularda erkek oranının kızlara göre 2.8 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ercan ve ark., 2015). Çalışmamızda, örneklem grubumuzun cinsiyet özelliklerine bakıldığında, DEHB olgularının yaklaşık %74’ünün erkek, %37,2’sinin kız olarak dağılım gösterdiği saptanmış, erkek-kız oranının 3.4:1 olduğu bulunmuştur. Böylece, bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Cinsiyet dağılımını, DEHB alt tiplerine göre araştıran çalışmalara baktığımızda, DEHB-Bileşik tanılı olgularda E/K oranının, DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın (DEB) tip tanılı olgulara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Biederman ve ark., 2002; Grizenko, Paci & Joobar, 2010; Öner ve ark., 2012). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak E/K oranının DEHB-Bil'de yaklaşık 4:1, DEHB-DEB'de ise 2:1 olduğu görülmüştür. Davranım bozukluğu (DB) ek tanısının erkeklerde kızlardan daha yüksek olduğu bilinmekte ve oranlar 4:1 ile 12:1 arasında değişmektedir (Hill J & Maugham B, 2001). Bizim çalışmamızda da önceki verilerle uyumlu olarak E/K oranı yaklaşık 5:1 olarak bulunmuştur.

Yaş

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerinden biri olan yaş aralığı 11-18 olarak belirlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunda yer alan olguların yaş ortalaması DEHB grubu için 14,25 (SD: 1,93), Kontrol grubu için 14,93 (SD: 1,99) olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur.

DEHB alt grupları, yaşa göre dağılım özellikleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar büyükten küçüğe doğru DEHB-Bil+DB, DEHB-Bil, DEHB-DEB olarak sıralanmıştır. Ancak gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Literatürde yaş ilerledikçe DEHB-Bil tanısı konulma sıklığının azaldığı, DEB tanısı konulma sıklığının arttığı belirtilmektedir (El-Sayed, E ve ark., 2003; McCracken, 2000; Öner, Ö ve ark. 2012; Willcutt, E ve ark. 2012). DEHB-Bileşik tip ve DEHB-Bil+Davranım bozukluğu ek tanılı olguların belirtilerin ev ve okul ortamında daha fazla farkedilir düzeyde olması nedeniyle klinik başvurularının daha fazla olacağı beklenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak DEB tanılı olguların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmamıza dahil edilme kriterlerinden yaş aralığının 11-18 yaş arasında olmasına bağlı olarak yaş ilerledikçe hiperaktivite belirtilerinin azalması nedeniyle olabileceği gibi, ebeveynler ve öğretmenler açısından akademik başarıya yönelik kaygının ve günümüzde beklenti düzeyinin giderek arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Anne-Baba Demografik Özellikler

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol grubu olgularının anne-baba yaş aralıkları incelendiğinde iki grup arasında benzer olduğu saptanmıştır. DEHB olan grupta anne ve baba yaş aralıkları karşılaştırıldığında, baba yaş aralığı daha yüksek olan olgu sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Otizmde ve DEHB’de baba yaşını araştıran bir çalışmada, otizmlili çocukların babalarının yaşlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, fakat bu bilginin DEHB’li olgulara genellenemeyeceği bildirilmiştir (Gabis, 2010). DEHB etiyolojisinde anne ile ilgili, perinatal ve prenatal faktörleri inceleyen bir çalışmada çok küçük anne yaşının DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gustafsson, 2011).

Anne-Baba Eğitim Düzeyi

Literatürdeki çalışmalarda, anne-baba eğitim düzeyi ve DEHB tanısı arasında genel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı daha ağırlıklı olarak bildirilmektedir (Seipp & Johnston, 2005; Foley, 2011). Bizim çalışmamızda da DEHB ve Kontrol grubu olgularının anne-baba eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ancak, DEHB alt tipler arasında anne-baba eğitim düzeyi açısından farklılıkların olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada DEB tanılı olguların kontrol olgularına kıyasla daha düşük anne baba eğitim düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir (Vivian, 2006). Bir başka çalışma da DEB tanılı erkek olguların anne eğitim düzeyinin Hiperaktivite-İmpulsivite baskın tip tanılı erkek olgulara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ghanizadeh, 2009). Çalışmamızda da DEHB alt grupları açısından karşılaştırdığımızda yüksekokul/üniversite mezunu ebeveyn oranı DEB grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç anne ve babanın eğitim düzeyi arttıkça sadece davranışsal belirtileri değil, çocuğun dikkatini başlatma ve sürdürmede zorluk gibi yürütücü işlev problemlerini daha iyi gözlemleyebildikleri şeklinde yorumlanabilir.

Aynı zamanda ebeveyn eğitim düzeyi ile davranım bozukluğu belirtileri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Earls, 1994). Anne-babanın eğitim düzeyi çocuk ve ergenle kurulan iletişimin düzeyini ve paylaşımın kalitesini etkileyebilmekte; eğitim düzeyi düşük anne ve

babaların çocuklarıyla sağlıklı ilişki kuramadıkları, davranım sorunları yüksek bireyler yetiştirdikleri görülmektedir (Savi, 2008) . Çalışmamızda özellikle Davranım Bozukluğu tanısının eşlik ettiği DEHB-Bileşik tip tanılı olguların hem anne hem baba eğitim düzeylerinin diğer alt gruplara ve kontrol gurubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmış, literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

ÖLÇEK PUANLARI

4-18 Yaş Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) Puanları

Literatürde, DEHB ve sağlıklı kontrol grubu olgularında ÇDDÖ ölçek puanları incelendiği çalışmalarda, genel olarak DEHB grubunun sağlıklı olgulara göre daha fazla sosyal, motor ve bilişsel sorun yaşadığı ve tüm alt ölçeklerde daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (Ayaz, A. B., Ayaz, M., & Yazgan, Y., 2013; Barkley, RA ve ark., 2001; Biederman, 2005; Cormier, 2008). DEHB ve Davranım Bozukluğu'na bir çok ruhsal bozukluk eşlik etmekte, özellikle anksiyete ve duygudurum bozuklukları ile sık birliktelik gösterdikleri bildirilmektedir (Angold A & Costello EJ, 2000; Kutcher ve ark., 2004). Bizim çalışmamız da ek tanıların yapılandırılmış görüşme ile detaylıca incelenerek dışlanmış olması, ayrıca olguların GAS puanlarında 70 ve üzeri olan olguların alınması nedeniyle işlevselliği bozacak düzeydeki komorbid tanılı olgular yer almamıştır. Buna rağmen, ÇDDÖ alt ölçek puanlarında, DEHB'li olguların sağlıklı kontrol olgularına göre daha yüksek puan aldıkları görülmüştür.

Literatürde DEHB tanılı çocukların okul çağı ve ergenlik döneminde olduğu kadar, okul öncesi dönemde de davranışsal sorunlarının yoğun olduğu, daha az sosyalleşebildikleri ve sosyal sorunları fazlaca yaşayabildikleri belirtilmektedir. DEHB'si olan çocuklar toplumsal kurallara uymakta ve diğer çocuklarla ekip çalışmasını sürdürmekte güçlük yaşamaktadırlar (Weiss M & Weiss G, 2002). Bizim çalışmamızda da tüm DEHB olgularının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında sosyal sorunlar açısından istatistiksel anlamlılık bulunmasının yanı sıra, alt gruplar açısından bakıldığında DB eşlik eden DEHB olgularının, DEB grubuna kıyasla sosyal sorunlar puanlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür. DEHB-Bileşik ve DEB alt tipleri arasında sosyal sorunlar açısından fark bulunamamıştır. Ancak, sonuçlar göstermektedir ki, yalnızca davranım bozukluğu varlığı sosyal sorunlara yol açmamaktadır. DEHB-Bileşik ve DEB tanılı olgularda da yüksek puanların olması DEHB'li çocukların sosyal güçlüklerinin daha fazla olduğunu, bu sosyal sorunlar alanında alt tiplerin farka yol açmadığını göstermektedir. Bu nedenle uygun tedavi yaklaşımları kadar sosyal desteğin de sağlanabilmesi önemli olmaktadır.

DEHB alt tiplerine göre ÇDDÖ alt ölçek puanları değerlendirildiğinde, literatürdeki çalışmaların çoğu benzer sonuçlara işaret etmekte, davranım bozukluğu ek tanısı varlığının hem tedavi hem prognoz açısından olumsuz gösterge sayılabileceği belirtilmektedir (Weiss G & Hechtman LT, 1993). Bizim çalışmamızda da DEHB-Bil tanılı olgularda Davranım Bozukluğu ek tanısı varlığında bu iki grup arasında suça yönelim, saldırganlık ve toplam dışa yönelim puanlarının istatistiksel anlamlılık gösterdiği görülmektedir. Çocukluk ve ergenlikte davranım sorunlarının olması DEHB’li bireyleri sosyal, mesleki ve toplumsal alanlarda olumsuz etkilemekte ve ileride gelişebilecek suça yönelik davranışlar için risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği (DDÖ) Puanları

Literatürde, duygu düzenlemede yaşanan güçlükler ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Melnick & Hinshaw 2000; Braaten & Rosen 2000; Walcott & Landau 2004; Barkley, 2006; Sobanski ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DEHB olgularında kontrol grubuna göre duygu düzenlemede güçlükler yaşadıklarını göstermiştir.

DEHB tanılı 180 ergenin emosyon disregulasyon (ED) yönlerinin değerlendirildiği bir çalışmada alt tiplerin ve komorbiditenin etkileri incelenmiş, kurallara uymama, saldırganlık ve sosyal alanda bozulmayla ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada DEHB’li erkek ve kız ergenlerin farklı duygu düzenleme güçlükleri gösterdiği bulunmuştur (Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. 2014). Çalışmamızda da erkek ve kız olguların DDÖ puanlarının karşılaştırılmasında literatürle uyumlu olarak farklılık bulunmuştur. 12-16 yaş arası DEHB ergenlerin değerlendirildiği bu çalışmada, kız ergenlerin DDÖ alt ölçek puanlarında; duygusal yanıt verebilirlikte dikkat eksikliğini gösteren ‘farkındalık’ alt ölçeğinde, olumsuz duygulanımlarla karşılaştıklarında davranışsal kontrolde yaşanan zorluğu gösteren ‘dürtüsellik’ alt ölçeğinde ve üzgün olduklarında duygu düzenleme becerilerine olan güveni gösteren ‘strateji’ alt ölçeğinde anlamlı olarak yükseklik gösterdikleri bulunmuştur. Erkek ergenlerde ise ‘farkındalık’ ve ‘dürtüsellik’ alt ölçeklerinde yüksek puanların yanı sıra, yaşadıkları deneyimlerde duygularına ilişkin bilgi ve açıklık eksikliğini gösteren ‘netlik’ alt ölçek puanlarının anlamlı olarak düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda DEHB tanılı kız olguların kontrol grubunda yer alan kız olgularla karşılaştırılmasında ‘farkındalık’ alt ölçeği dışında tüm alt ölçek puanlarında; DEHB tanılı erkek olguların kontrol grubunda yer alan erkek olgularla karşılaştırılmasında ‘farkındalık’, ‘dürtüsellik’ ve ‘netlik’ alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak

anlamlılık saptanmıştır. Erkek olgularda literatürle birebir sonuçlar göstermesi, ancak kız olgularda aynı uyumlu bulguların saptanmaması, örnekleme yer alan kız olgu sayısının küçük olmasıyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Türkiye’de bilğimiz dahilinde, DEHB’li kız olgularda DDÖ kullanılarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş örneklemlerle çalışmalarla bulguların genişletebileceği düşünülmektedir.

Maedgen ve Carlson (2000) duygu düzenleme becerilerinin DEHB alt tiplerine göre farklılaştığını ve sadece DEHB bileşik tip tanılı çocukların duygu düzenleme becerilerinde zorluklar olduğunu, dikkatsizlik alt tipinin baskın olduğu DEHB tanılı çocuklarda ise kaygı ve organize olamama nedeniyle sosyal etkileşimlerinin sınırlı olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak, duygu düzenleme becerilerinde dikkatsizlik belirtilerinin çok daha fazla önemini vurgulayan bir başka çalışmada (Crundwell, 2006; Macklem, 2008), stresin DEHB tanılı çocukların bilişsel becerilerini etkilediğini, stresli durumlarda duygu düzenleme becerilerini kullanamadıklarını, dikkatlerini sağlamada ve sürdürmede sorunlar yaşadıklarını belirtmektedir. Martel ve Nigg’in (2006) DEHB tanılı çocukların duygu düzenleme becerilerini ve mizaç özelliklerini inceledikleri araştırmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, duygu düzenleme sorunlarının dikkatsizlik ve organize olamama sorunlarına yol açtığı belirtilmektedir. Çalışmamızda DEHB-Bileşik tip tanılı olgularla DEB tanılı olgular arasında DDÖ alt ölçek puanları ve toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. ‘Farkındalık’ ve ‘amaç’ alt ölçek puanları dikkat eksikliği baskın olan grupta düşük derecede yüksek bulunmuş, diğer alt ölçek puanları (kabul etmeme, dürtüsellik, strateji, netlik) ve DDÖ toplam puanı bileşik tip tanılı olgularda yüksek bulunmuştur. DEHB alt tipleri açısından DDÖ puanlarında farklılık olmaması, emasyon düzenlemede yaşanan güçlüklerin DEHB’nin doğasından kaynaklandığını düşündüren önemli bir bulgudur. Literatürde DEHB alt tipleri açısından DDÖ puanlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamakta, yeni yapılacak çalışmalarla elde edilecek verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Güncel bir çalışmada, duygu düzenlemede yaşanan güçlüklerin, DEHB alt tipi veya komorbid KOB varlığına göre farklılaşmadığı belirtilmekte, emosyonel disregülasyonun duygusal uyarılabilirlik/sabırsızlık eşiğinin düşüklüğü, güçlü duygular karşısında davranış kontrolünün yetersizliği, bazal duyguduruma dönebilmede yavaşlık/esneksizlik olarak adlandırılan üç alanında ebeveyn ve öz bildirim ölçeklerinde, eşlik eden KOB’nin ötesinde bir bozulma olduğu ve bu bozulmanın DEHB ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Bunford, N., Evans, SW., & Langberg, JM., 2014). Bu çalışmada DEHB alt tiplerine ve komorbid KOB varlığına bağlı olarak duygu düzenleme puanlarının etkilenmemesinin yaşla ilişkili olabileceği belirtilmiş ve Maedgen ve Carlson’un (2000) DEHB alt tiplerinde göstermiş oldukları farklılığı, örneklem gruplarının 7-11 yaş arası olup gelişimsel maturasyona bağlı olabileceği şeklinde ifade edilmiştir. Aynı zamanda KOB ek tanısı olan DEHB

ergenlerin, deneyimledikleri zorluklar karşısında sosyal olarak uygun duygusal tepkiler verebilme becerilerinde gelişme olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. DEHB'nin klinik görünüm olarak heterojen olan bir bozukluk olmasının yanı sıra emasyon regölasyon özellikleri açısından da heterojen olduğunu belirten Musser ve arkadaşları, 2013 yılında yaptıkları (7-11 yaş) kısıtlı olumlu sosyal davranış özellikler gösteren ve göstermeyen DEHB tanılı olgularla, sağlıklı kontrol olgularını karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında davranım bozukluğu tanısı almayan, hatta ölçeklerde davranım sorunları puanlarını kontrol altına alarak değerdendirdikleri olgularda, negatif ve pozitif duyguları içeren görevleri bir arada uyguladıkları olguların, parasempatik ve sempatik fizyolojik yanıtlarını değerdendirerek, her iki otonomik yanıtta da baskılanmış aktiviteleri olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık DEHB olan ve normal gelişim özellikleri gösteren çocuklarda, sempatik aktivitenin artmış olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da DEHB-Bileşik tip tanılı olgulara komorbid olarak Davranım Bozukluğu tanılı olan grupta, DDÖ toplam puanı, DEHB-Bil. ve DEB tanılı olgulardan daha düşük bulunmuştur. Literatürde 'korku körlüğü' olarak adlandırılan bu durum, psikopatik özellikleri ve davranım bozukluğu olan çocuklarda, antisosyal kişilik gelişiminin erken basamaklarında terapötik müdehalenin hedefi olarak belirlenmekte, aynı zamanda DEHB'li çocuklar içinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (Dadds ve ark., 2012; Aspan ve ark., 2014).

Çalışmalarda gösterilen sonuçlar farklılık gösterse de , davranım bozukluğu veya KOB ek tanısından bağımsız DEHB olan bireylerin duygu düzenlemede yaşadıkları güçlükler açıkça görölmektedir.

SOSYAL BİLİŞ TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatürde ilaç tedavisi sonrası sosyal biliş becerilerinde düzelme olduğu vurgulanmakta, güncel bir çalışma olan Maoz H. ve ark. (2013) tarafından, stimülan tedavisi sonrası DEHB tanısı olan olgularda sosyal bilişsel becerilerde belirgin düzelmenin saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda DEHB grubunun, özellikle ilaç kullanımı olmayan olgulardan oluşması hedeflenmiştir.

DEHB tanısı konulan çocukların sosyal ilişki biçimlerinin uygun olmadığı ve bu çocuklardaki sosyal sorunların yüz ifadelerine ait uygun ipuçlarını almakta yaşadıkları zorluktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Zihin kuramı ve duyguları tanıma becerileri üzerinde yapılan çalışmalar, DEHB tanısı konulan çocukların diğerlerinin duygularını fark etme konusunda yetersiz olduklarını göstermişlerdir (Yuill ve Lyon 2007). Gözlerden zihin okuma testleri kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB'li bireylerin Otizm Spektrum Bozukluğu olan olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir performans gösterdiği bulunmuştur (Demurie, De Corel, & Roeyers, 2011). Dikkat sorunları DEHB'nin karakteristik özelliklerinden biridir ve sosyal ortamlarda diğerini dinlememe, dikkatin dağılması ve konu dışına çıkma, rollerin değişmesinde güçlüklerle kendini gösterir. Literatürde, gözlerden zihin okuma görevlerinde olan bozulmanın özellikle dikkatsizlik belirtileriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Alison ve ark, 2015). Bizim çalışmamızda da gözler testi puan ortalamalarıyla DEHB-Aile ölçeği dikkatsizlik belirti şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir.

Sosyal etkileşim alanındaki yetersizliklerin etiyolojisine yönelik olarak yapılan araştırmalar; DEHB'li bireylerin yüz tanıma görevlerinde performanslarını daha düşük ve tehlike ile ilişkili emsoyon ifadelerinin tanınmasında da yetersizlik yaşandığını göstermiştir. Çocuk ve ergen DEHB'li bireylerle yapılan yüz tanıma testlerinde üzüntü emosyonunda daha fazla bozulma yaşadıklarını belirtmekte (Pelc ve ark., 2006; Yuill & Lyon 2007; Williams ve ark., 2008) , erişkin DEHB'li olgularda ise çocuk ve ergenlerle uyumlu olmadığı söylenmektedir (Rapaport ve ark., 2002; Miller ve ark., 2011). Üzüntü emosyonunun tanınmasının aksine, korku duygusunun tanınmasındaki bozulma hem çocuk hem yetişkinlerde sürekli olduğu şeklinde bildirilmiştir (Yuill & Lyon 2007; Williams ve ark., 2008; Rapaport ve ark., 2002; Miller ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda DEHB ve kontrol olgularının yüzler testinde yer alan altı emosyon açısından karşılaştırılmasında, literatüre benzer şekilde özellikle korku ve üzüntü puan ortalamaları açısından diğer emosyonlara (sevinç, öfke, iğrenme, şaşkınlık) göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Sosyal bozulmanın diğerk önemli göstergeleri, davranım sorunları ve karşı gelme davranışlarının yer aldığı davranım bozukluğu ve karşı olma- karşı gelme bozukluğudur. Bu bozuklukların her ikisi de hem klinik hem toplum örneklemelerinde DEHB ile sıklıkla birliktelik göstermektedir (Spencer 2006). KOB ya da DB tanısı konulan durumlarda DEHB'ye daha ağır sosyal yetersizlikler eşlik etmektedir (Bagwell ve ark, 2001). İlginç olarak, korku emosyonunu tanımada yaşanan bozulma antisosyal davranışların erken basamaklarında ve antisosyal kişilik bozukluğu olan olguların genelinde belirgin bir durumdur (Blair ve ark., 2001; Marsh & Blair, 2008; Fairchild ve ark, 2009; Aspan ve ark, 2013). Psikopatik bireylerde; tiksindirici koşulsuz uyarılar olan üzgün ve korkulu yüz ifadelerine verdikleri otonomik cevapların kontrol grubuna göre azaldığı önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (Blair, 1997). Bulgularımızda da literatürle uyumlu olarak davranım bozukluğunun eşlik ettiği DEHB tanılı olgularda korku yüz ifadesini tanımada diğerk tanı gruplarına göre düşük puan aldıkları görülmüştür. 'Korku körlüğü' olarak adlandırılan bu durum, psikopatik ve davranım bozukluğu özellikleri DEHB'li olgularda antisosyal kişilik gelişiminin erken basamaklarında tedavi hedefi olmalıdır.

Literatürde beklenmedik sonuçlar testinin kullanılarak DEHB'li olgularda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Diğerk duygu tanıma ve anlama testlerinden farklı olarak, Beklenmedik Sonuçlar Testi (BST), temel emosyon tanıma yeteneğinden ziyade duyguların nedenlerini ayırdedebilmeyi değerlendirilen, zihinsel gelişim becerilerini yansıtan üst düzey bilişle ilişkilidir. Dyck ve arkadaşlarının (2001) sağlıklı olgularla otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon, anksiyete bozukluğu, Asperger Sendromu ve DEHB tanılı olguları karşılaştırarak yaptığı çalışmada BST puanlarının DEHB'li olgularda sağlıklı kontrol grubu olgularına göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DEHB olgularda sağlıklı gruptan anlamlı olarak farklılık bulunmuştur.

DEHB alt gruplarında BST ile yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak sosyal bilişsel beceriler açısından komorbid tanıların değerlendirildiği, Mulligan ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada komorbid KOB/DB tanılı olan DEHB tanılı olguların olmayanlara göre daha fazla otizm semptomları gösterdikleri bildirilmektedir. Bu durum önceki çalışmalarla uyumlu olup, DEHB'li çocukların %22'sinde sosyal işlevsel alanlarda yetersiz olduklarını (Greene ve ark., 1996) ve bu sosyal alanda kısıtlılıkları olan bireylerin, yıkıcı davranış sorunları ve madde kullanım bozukluğu oranlarının arttığını söyleyen çalışmaları desteklemektedir (Greene ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda Davranım Bozukluğunun eşlik ettiği DEHB Bileşik tip tanılı olgularla hem sağlıklı kontrol grubu hem ek tanısı

olmayan DEHB Bileşik tip grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüş olup, davranım bozukluğu varlığında beklenmedik sonuçlar test performansları düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda, afektif bakış açısı ve zihinsel durum hakkında yorum yapabilme gibi empatik yetenekleri değerlendiren sosyal biliş testleri, davranım bozukluğu olan çocukların sosyal defisitleri olduğunu yansıtmaktadır. Erken gelişim basamaklarından başlayarak bu alanda yapılacak taramalarla gerekli yönlendirmeler, yoğun ebeveyn eğitimleri ve sosyal beceri programları ile davranım bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu gelişimini önlemede rol oynayacağı inancındayız.

GENETİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda OXTR geninin protein sentezinde daha aktif rol oynadığı bildirilen ekzon 3 alanında karşılaşılan polimorfizmlerin varlığı araştırılmıştır. DEHB ve sağlıklı kontrol grubu olguları arasında rs4686302 C/T genotipinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Literatürde DEHB’li olgularda yapılan yalnızca Park ve arkadaşlarının (2010) çalışması olup, OXTR geninin intron bölgesinde yer alan rs53576 polimorfizmi üzerinde durulmuştur. Çalışmamız farklı OXTR polimorfizmlerinin sosyal biliş testleriyle ilişkisinin DEHB’li ve kontrol olgularında değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Sosyal biliş becerileri alanında zihin okuma ile ilgili, öncelikle sağlıklı ve otizm tanılı bireylerde nazal oksitosin uygulanmasının ardından gelişme gösterdikleri bildirilmektedir (Domes ve ark., 2007; Guestella ve ark., 2009). Yalnızca bir reseptörü olan oksitosinin nazal uygulanmasının ardından gözlerden zihin okuma testlerinde duygusal ifadeyi belirlemede daha az hata yaptıkları gösterilmiş ve bir çok genetik çalışma bu durumu OXTR genotipleriyle ilişkilendirmiştir. Otizm spektrum bozukluğu 3p25 kromozomal bölgesiyle ilişkili olup (Wu ve ark., 2005; Pickles ve ark., 1995), bu alan aynı zamanda OXTR’yi de barındırmaktadır.

Sosyal bilişsel bozulma ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada OXTR rs53576 polimorfizminin varyantlarıyla ilişki olduğu belirtilmiştir. A alleinin taşıyanlarda sosyal bilişsel bozulmanın daha fazla olduğu, otizm için riski arttırdığı (Wu ve ark, 2005), azalmış anne duyarlılığı (Bakermans-Kranenburg & Ijzendoorn, 2008), düşük empati düzeyi (Rodrigues ve ark, 2009), azalmış sosyalleşebilme becerileri ve kişilerarası ilişkilerde geribildirim alabilme yeteneği (Tost ve ark, 2010), sağlıklı erkek bireylerde azalmış olumlu afekt verebilme (Lucht ve ark, 2009), sağlıklı kadın bireylerde daha fazla yalnızlık duygusu (van Roekel ve ark, 2013) ve yine sağlıklı bireylerde azalmış güven duygusu (Krueger ve ark, 2013) ile ilişkili bulunmuştur. Montag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (2013), OXTR rs53576 G alleli taşıyan şizofreni hastalarında yüksek PANSS skorları olduğu belirtilmiştir. Literatürde DEHB’li olgularda yapılmış yalnızca bir çalışma olup, rs53576 A allelini taşıyanların daha iyi sosyal bilişsel beceriler gösterdikleri belirtilmiştir (Park ve ark, 2010).

OXTR genine ait çok sayıda polimorfizm araştırılmış ve sosyal biliş beceri test performanslarına olan etkisi değerlendirilmiştir. Literatürde bizim çalışmamızda en sık saptadığımız rs2228485, rs237902 ve rs4686302 polimorfizmleri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Chacrabarti ve arkadaşları (2009), Asperger sendromu tanılı olgularda rs2228485 varyantlarıyla gözlerden zihin okuma testi arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bir başka destekleyici çalışmada yine otizmlili olgularla rs2228485 arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (Kelemenova ve ark., 2010). Bununla birlikte rs2228485'in davranışsal fenotipleri ile ilgili deneysel çalışmalar karışıktır. OXTR rs2228485, oksitosin geninin 3. ekzonunda kodlanan eş (sinonim) bir polimorfizmdir. Ekzon 3 ve 4 oksitosin reseptörünün aminoasitlerine aittir. Bu durumun çıkan gen ürünlerini etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, gözlerden zihin okuma test performansları üzerine polimorfizmlerin etkisi için biyolojik bir gerekçenin olduğu doğrulanmaktadır. Komşu genetik varyantların alternatif bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) nedeniyle, OXTR SNP'lerinin farklı bir dağılım göstermesi ve fenotipik değişikliklerle sonuçlanmasına neden olabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda bu şekilde fonksiyonel bir SNP ile ilgili yayınlar kısıtlıdır. Güncel bir çalışmada 76 sağlıklı ergen alınarak rs2228485 polimorfizmi ile gözlerden zihin okuma arasında ilişki bakılmış, rs2228485 T alleli olan olgularla erkek yüzleri tanımada daha az hata yapma arasında ilişki bulunmuşlardır. Aynı çalışmada cinsiyete dayalı örneklemin küçük olmasına rağmen kız ve erkek bireyler arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmekte, rs2228485 T alleli taşıyıcı olan kız olguların test performanslarının daha iyi olduğu, oksitosinin bu alandaki olumlu etkisinin önemi vurgulanmaktadır (Laucht ve ark., 2013). Gözlerden zihin okuma performansları üzerinde kadın cinsiyetin daha iyi olduğu bildirilmektedir (Van Honk ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda rs2228485 polimorfizmi T alleli varlığıyla cinsiyetin etkisine kız/erkek sayısı arasında 35/116 gibi bir oran olması nedeniyle karşılaştırılmamıştır. Ancak, bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olgularında kız/erkek oranı benzer olması nedeniyle rs2228485 polimorfizmi T alleli taşıyan kız olguların test performanslarının daha iyi olduğu, CC alleli olanların ise performanslarında ciddi bir düşüklük olduğu görülmüştür. Bu durum, otizm ve DEHB'nin erkek bireylerde daha fazla görülmesi açısından da bakıldığında kızlarda oksitosinin koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak daha geniş örneklemliler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Malik ve arkadaşlarının (2014) çocukluk çağı başlangıçlı agresyon ve saldırgan davranışları olan 6-16 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, erkek olgularda OXTR rs237902 polimorfizmini anlamlı olarak farklı bulduklarını bildirmişlerdir. Ekzon 3'te yer alan OXTR rs237902'nin şizofreni tanılı ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada PANSS negatif skorlarıyla (Montag ve ark., 2013) ve endişeyle eşduyum gösterebilme becerisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Montag ve ark., 2012). İlginç bir bulgu olarak, kokain bağımlılarında araştırılan sık SNP'ler arasında OXTR rs237902 sinonimleri anlamlı bulunmuştur (Levrant ve ark., 2014). Kişilik özelliklerinde yatkınlığı sağlayan 59 genin araştırıldığı bir çalışmada OXTR rs237902 polimorfizmi 'yenilik arayışı' özellikleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Comings ve ark., 2000). Bilindiği gibi DEHB ile ilgili yapılan çalışmalarda dopaminerjik sistem önemli rol oynamakta, DRD4 geninin 'yenilik arayışı' ile yakından ilişkisi olduğu bildirilmektedir (Faraone ve ark., 1999). Literatürde rs237902 genotipiyle ilgili veriler kısıtlıdır ve DEHB ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda DEHB belirti şiddetiyle anlamlı ilişki gösteren tek SNP, rs237902 olarak bulunmuştur. Özellikle hiperaktivite/ impulsivite ve DE+HA belirti şiddetleri üzerinde tanıyla birlikte anlamlı etki olduğu görülmektedir. Ayrıca, sosyal biliş alt test performansları açısından karşılaştırıldığında, Davranım bozukluğunun eşlik ettiği DEHB bileşik tip grubunda A alleli taşıyan olguların test performanslarının daha kötü olduğu bulunmuştur.

Duygusal ve bilişsel empatinin OXTR polimorfizmleriyle ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalarda bir çok varyant ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Rodriguez ve arkadaşları (2009), ilk defa OXTR SNP varyantlarını ve empatiyle ilişkisini araştırmışlar ve otizmle ilişkili olduğu bilinen rs53576 (Wu ve ark, 2005) polimorfizminin ilişkisini ortaya koymuşlardır. OXTR rs2254298, rs2266891, rs13316193 ve rs4686302 polimorfizmlerinde TT genotipinin daha zayıf sosyal ve iletişim becerileri gösterdikleri, otistik özellikler için risk taşıdıkları bildirilmektedir (Costa ve ark, 2009; Park ve ark, 2010). Güncel bir çalışmada 101 erişkin (46 erkek, 55 kadın) değerlendirilmiş ve duygusal empati yanıtları rs4686302 CT genotipi olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada empatinin duygusal ve bilişsel yönlerinin değerlendirilmesinde 'bakış açısı' alt boyutunda rs4686302 T alleli taşıyan bireylerin daha yüksek puanlar aldıklarını bildirmektedirler (Wu ve ark, 2012). Çalışmamızda sık olarak saptadığımız polimorfizmlerden biri olan rs4686302 C/T genotipi, DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösteren tek polimorfizmdir. DEHB olgularının tamamı alındığında sosyal biliş alt test performanslarına rs4686302 C/T genotipinin anlamlı bir etkisi olduğu görülmemiştir. Ancak, DEB alt grubunda T alleli taşıyanların hem yüz emosyon tanıma hem beklenmedik sonuçlar test performanslarında düşüklük olduğu saptanmıştır. Literatürde DEHB alt tipleri ile OXTR rs4686302 C/T genotipi arasında sosyal beceri testlerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hasta grubunda sık rastlanan bir polimorfizmin, DEB alt grubunda sosyal biliş testlerinde özellikle üst düzey becerileri yansıtan BST performanslarına anlamlı etkisinin olduğunu gösterilmesi, DEHB'nin klinik olarak heterojen bir bozukluk olduğunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, bulgularımız OXTR genindeki spesifik varyasyonların DEHB'li bireylerde gözlenen farklı sosyal davranış özelliklerinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir. Teorik olarak, genetik ve ya çevresel risk faktörleri belirli bir hastalığın fenotipinde birlikte veya bağımsız olarak etkili olabilmektedir. Bireyler arası gözlenen bu varyasyonlar sosyal davranış nöromodülatörü olarak bilinen oksitosinin de DEHB'nin fenotipinde önemli rol oynadığı göstermektedir.

12. SONUÇLAR

Çalışmamızda, 11-18 yaş aralığında DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde duygu düzenleme becerileri, sosyal biliş işlevleri, OXT ve OXTR genleri incelenmiştir. OXTR geninde en sık saptanan polimorfizmlerden elde edilen bulgularla sosyal biliş becerileri arasında ilişki varlığı araştırılmıştır.

DEHB ve kontrol grubu olguları arasında duygu düzenleme güçlüklerinin karşılaştırılmasında, DEHB grubunun daha fazla zorluk yaşadığı görülmüştür. Alt gruplar açısından bakıldığında davranım bozukluğu eşlik eden DEHB grubunda, puanların daha düşük olduğu görülmüştür. Sosyal biliş becerilerinin de farklı alt testlerle değerlendirildiği bu çalışmada, hasta grubunun gözlerden zihin okuma, yüz emosyonu tanıma ve duyguların nedenlerini ayırdedebilmeyi değerlendiren beklenmedik sonuçlar testinde kontrol grubu olgularına göre düşük performans gösterdikleri bulunmuştur.

Sonuç olarak; OXT ve OXTR genlerinde hiçbir mutasyon saptanmamış, OXTR geninin protein ekspresyonu açısından daha fonksiyonel olduğu kabul edilen ekzon 3 alanında rs2228485, rs237902 ve rs4686302 polimorfizmleri en sık olarak saptanmıştır. DEHB ve Sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılımları karşılaştırılmış ve OXTR rs4686302 C/T genotipi DEHB grubunda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hasta grubunda saptanan bu polimorfizmin sosyal biliş testlerine etkisi değerlendirilmiş ve DEB alt tipinde rs4686302 T alleli varlığında yüz emosyonu tanıma ve beklenmedik sonuçlar test performanslarının olumsuz etkilendiği görülmüştür. DEHB grubunun tamamında genotip etkisine bağlı sosyal biliş testlerinde anlamlı değişiklik bulunmaması, DEHB'nin klinik olarak heterojen bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemiştir. Aynı şekilde diğer sık saptanan rs237902 polimorfizminde A alleli varlığında davranım bozukluğu ek tanılı DEHB olgularında beklenmedik sonuçlar test puanlarında düşüklük olduğu saptanmıştır.

13. ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen bulguların da desteklediği gibi, DEHB tanılı olguların duygu düzenleme ve sosyal biliş becerileri, tanılanmış sorunları olmayan yaşıtlarına göre yetersiz düzeydedir. Özellikle sosyal alanda yaşadıkları bu zorluklar, özellikle aile içi ve arkadaş ilişkilerinde ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu çocuklar, akran reddi ve sosyal izolasyona daha sık maruz kalmakta, aile ortamında huzursuz ve sorunlu çocuklar olarak nitelendirilmektedirler. Bireye özgü belirlenen sosyal yetersizliklere yönelik erken gelişim basamaklarında uygun müdahale programları ve aile eğitimleriyle yaşamın ileri evrelerinde ortaya çıkacak olası sorunların önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, DEHB tanısına eşlik eden davranım bozukluğu gibi ek tanılar varlığında farklı yaklaşımlar tedaviye eklenmelidir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında farklı klinik görünümünün olduğu bu çalışmada, DEHB'nin yalnızca karakteristik belirtilerinin işlevselliği etkilemediği, sosyal biliş becerilerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

14. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tipi kesitsel ve tanımlayıcı özelliktedir. Bu tür olgu kontrol araştırmalarında seçilen bireyler tüm evreni temsil etmedikleri için sonuçlar genel olarak topluma genellenememektedir. Sunulan verilerin topluma genellenebilmesi için topluma dayalı ve/veya çok merkezli yüksek örneklem sayılı çalışmaların yapılması, benzer bulguların yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

15. ÖZET

Giriş: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) yaşamın farklı alanlarında işlevsellikte bozulmalara neden olmaktadır. Bu alanlardan biri sosyal alandaki işlevselliktir. Bir bilgi işlem süreci olan ‘sosyal biliş’, kişinin kendisi ve diğerleri arasındaki ilişkiyi temsil etmesi ve bu temsil durumunu sosyal davranışlarla yönlendirebilmesi olarak tanımlanmaktadır. Sosyal bilişin alt birimleri olan yüz okuma, empati yeteneği gibi birimlerin oksitosin ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu özelliklerden daha yoksun olan DEHB tanılı bireylerin arkadaş ilişkileri, sosyal alanda iletişim kurma becerileri yönünden daha zayıf oldukları düşünülmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı, DEHB alt tipleri ve Davranım Bozukluğu (DB) ek tanılı ve sağlıklı kontrol grubunda olan 11-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin Oksitosin Geni (OXT) ve Oksitosin Reseptör Geni (OXTR) dizilimlerinin araştırılması; aynı zamanda saptanan polimorfizmlerin sosyal biliş becerilerinin polimorfizmleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği’ne başvuran 11-18 yaş arası, 51 DEHB-Bileşik tip, 50 DEHB- Dikkat Eksikliği Baskın tip (DEB), 50 DEHB-Bileşik + DB tanılı olgu ve 100 Sağlıklı kontrol olgusu çalışmamızın örneklemini oluşturmuştur. Öncelikle tüm olgulara, ek tanıların değerlendirilmesi amacıyla K-SADS PL uygulanmıştır. Davranış değerlendirmesine yönelik ÇDDÖ, yıkıcı davranım bozukluklarının değerlendirilmesine yönelik DEHB (Aile) ölçekleri kullanılmıştır. Sosyal biliş becerileri, Gözler Testi, Yüzler Testi ve Beklenmedik Sonuçlar Testi ile değerlendirilmiştir. Emosyon regülasyonlarını değerlendirilmeye yönelik olarak Duygu Düzenlemede Güçlükler Ölçeği kullanılmıştır. Örneklemdeki her olgudan 2cc intravenöz kan örneği alınarak tüm kodlayıcı ekzonların ve ekzon-intron bileşkelerinin dizi analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 151 DEHB ve 100 Sağlıklı kontrol olgusunun hiçbirinde OXT geninde hiçbir mutasyon ya da saptanmamıştır. OXTR geninde yapılan çalışma sonucunda ise rs2228485 (C/T), rs237902 (G/A) ve rs4686302 (C/T) polimorfizmleri en sık olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında rs4686302 polimorfizmi DEHB grubunda anlamlı olarak farklı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu polimorfizmin sosyal biliş testlerine etkisinin değerlendirilmesinde, DEB grubunda rs4686302 T alleli taşıyan olguların yüzler testi ve beklenmedik sonuçlar test performanslarının anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer bir sık saptanan rs237902

(G/A) polimorfizminde ise A alleli taşıyan DEHB-Bil+DB olgularının beklenmedik sonuçlar test performanlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). DEHB-Aile ölçeği belirti şiddetlerine rs237902 (G/A) polimorfizmi ve tanı gruplarının birlikte etkisinin değerlendirilmesinde, ‘hiperaktivite/impulsivite’ ve ‘DE+HA’ belirti şiddetlerinde anlamlılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada DEHB tanılı olguların sosyal bilişsel becerilerinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız, OXTR genindeki spesifik varyasyonların bu hastalarda gözlenen farklı sosyal davranış özelliklerinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir. Bireyler arası gözlenen bu varyasyonlar sosyal davranış nöromodülatörü olarak bilinen oksitosinin DEHB’nin fenotipinde önemli rol oynadığı göstermektedir.

Abstract

Introduction: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is associated with social functional impairments in daily life. Social cognition as an information processing procedure can be defined as the representation of one's relationships between himself and others, which can be guided by social behaviour. Social cognition sub-units such as face reading and ability to empathize that have been suggested to be associated with oxytocin. Children with ADHD often have conflicts with adults and peers, rejection by peers, and a lack of friendships, in part as a consequence of their ADHD symptoms.

Objective: The aim of our study to investigate Oxytocin gene (OXT) ve Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms of children and adolescents, aged 11-18 years with ADHD subtypes and Conduct Disorder (CD) comorbidity and compare the results between patients groups and healthy controls. In addition, we investigated how these polymorphisms relate to different components of Teory of Mind (ToM).

Method: Our sample included 51 ADHD-Combined , 50 ADHD-Predominantly inattentive and 50 CD comorbidity with ADHD-Combined sbtypes and 100 healthy controls. First, each patient was subjected to K-SADS PL. In all cases, CBCL was used for behaviour assesment and ADHD scale was used for evaluating disruptive behavioral disorders. Social cognitive skills were evaluated by Eyes test, face test and The Unexpected Outcomes Test. Difficulty level in emotion regulation was measured by Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS). Sequence analysis of all coding exons and exon-intron junctions was determined by taking 2 cc intravenous blood samples from each patient.

Results: OXT gene mutation was not detected in none of our study. The results showed that the OXTR gene rs2228485, rs237902 and rs4686302 SNP's were found frequently. The OXTR rs4680302 SNP was related to face emotion recognition and unexpected outcomes tasks performances in children with ADHD predominantly inattentive subgroup. The T allele carriers have poorer social ability than the patients with CC genotype. In addition, indicated that A carriers of OXTR rs237902 perform worse on the unexpected outcomes test than GG genotype in children have comorbidity CD. We also find significant associations between ADHD symptom subscales and rs237902 SNP.

Conclusion: This study has shown that impairment of social cognitive skills in ADHD patients. Our findings supports that spesific variations of OXTR gene may play a significant role in social behaviours in these subjects.

KAYNAKLAR

Achenbach TM, Edelbrock C. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and Revised Child Behavior Profile. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington VT, 1983.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th Ed). Washington DC: APB Press.

Angold, A., & Costello, E. J. (2000). The child and adolescent psychiatric assessment (CAPA). Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 39(1), 39-48.

Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22 and 17p11. Am J Hum Genet 2004; 75:998-1014.

Arnold, L. (1996). Sex differences in ADHD: conference summary. Journal of Abnormal Child Psychology, 24: 555-569.

American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Ashtari, M., Kumra, S., Bhaskar, S. L., Clarke, T., Thaden, E., Cervellione, K. L., ... & Ardekani, B. A. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. Biological psychiatry, 57(5), 448-455.

Aspan, N., Vida, P., Gadoros, J., & Halasz, J. (2013). Conduct symptoms and emotion recognition in adolescent boys with externalization problems. The Scientific World Journal, 2013.

Aspan, N., Bozsik, C., Gadoros, J., Nagy, P., Inantsy-Pap, J., Vida, P., & Halasz, J. (2014). Emotion recognition pattern in adolescent boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. BioMed research international, 2014.

Atzil, S., Hendler, T., Zagoory-Sharon, O., Winetraub, Y., Feldman, R., 2012. Synchrony and Specificity in the Maternal and the Paternal Brain: Relations to Oxytocin and Vasopressin. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 51, 798-811.

Ayaz, A. B., Ayaz, M., & Yazgan, Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Sosyal Cevaplılıkta Görülen Değişiklikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*.

Bagwell CL, Molina BS, Pelham WE ve ark. (2001) Attention-deficit hyperactivity disorder and problems in peer relations: Predictions from childhood to adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1285–92.

Bakermans-Kranenburg, M.J., van Ijzendoorn, M.H., 2008. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Social cognitive and affective neuroscience*. 3, 128-134.

Bakker, S. C., Van Der Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., & Monsuur, A. J. (2003). A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attentiondeficit/ hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1251–1260.

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

Barraza, J.A., Zak, P.J., 2009. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 182-189.

Barkley, R. A. (1997). *ADHD and the nature of self-control*. Guilford Press.

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.

Barkley, RA., Edwards, G., Laneri, M. et al. (2001). Executive Functioning, Temporal Discounting, and Sense of Time in Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Oppositional Defiant Disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29 (6): 541-556.

Barkley, R. A. (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder. In E. J. Mash & R. A. Barkley (Eds.), *Child psychopathology* (pp. 75–143) (2nd ed.). New York, NY, USA: Guilford Press.

Barkley R (2006) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and management, 3rd edn. Guilford, New York.

Baron-Cohen S., ve diğ., Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger Syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 407–18, 1999.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The ‘Reading the mind in the eyes’ test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 241–251.

Bauermeister, JJ., Shrout, PE., Chavez, L. Et al. (2007). ADHD and gender: Are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48: 831-839

Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., Fehr, E., 2008. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 58, 639-650.

Beitchman, J., Zai, C., Muir, K., Berall, L., Nowrouzi, B., Choi, E., Kennedy, J., 2012. Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 21, 125-132.

Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. (2002). Differential effect of by gender: Rutter’s index of adversity in a sample of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry*, 159:1556-62.

Biederman, J., Mick, E., Faraone, SV. Et al. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *The American Journal of Psychiatry*, 159: 36-42.

Biederman J., Attention deficit hyperactivity disorder: a selective overview, *Biologic Psychiatry*, 2005, 57, 1215-1220

Biederman J, Faraone SV. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366:237-48.

Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard EA, Marino T, Cole H. (2005). Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: Findings in nonreferred subjects. *American Journal of Psychiatry*, 162: 1083-1089.

Bielsky, I.F., Young, L.J., 2004. Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides*. 25, 1565-1574.

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

Bishop, D., & Baird, G. (2001). Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: Use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 809–818.

Blair RJR, ve diğ., The psychopathic individual: A lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology*, 34:192–8, 1997.

Blair, R. J. R., Colledge, E., Murray, L., & Mitchell, D. G. V. (2001). A selective impairment in the processing of sad and fearful expressions in children with psychopathic tendencies. *Journal of abnormal child psychology*, 29(6), 491-498.

Braaten EB, Rosen LA (2000) Self-regulation of affect in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: differences in empathic responding. *J Consult Clin Psychol* . 8:313–321.

Buhrmester, D., Whalen, C. K., Henker, B., MacDonald, V., & Hinshaw, S. P. (1992). Prosocial behavior in hyperactive boys: Effects of stimulant medication and comparison with normal boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 103–121.

Buitelaar JK, Van der Wees M, Swaab-Barneveld H, Van der Gaag RJ. Theory of mind and emotion-recognition functioning in autistic spectrum disorders and in psychiatric control and normal children. *Dev Psychopathol* 1999; 11(1): 39-58.

- Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2014). Emotion dysregulation is associated with social impairment among young adolescents with ADHD. *Journal of attention disorders*, 1087054714527793.
- Bush B, Frazier JA, Rauch SL, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1542-52.
- Calcagnoli, F., de Boer, S.F., Althaus, M., den Boer, J.A., Koolhaas, J.M., 2013. Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats. *Psychopharmacology*. 229, 639-651.
- Caldwell, H.K., Lee, H.J., Macbeth, A.H., Young, W.S., 3rd, 2008. Vasopressin: behavioral roles of an “original” neuropeptide. *Prog Neurobiol*. 84, 1-24.
- Cantwell DP. (1996). Attention Deficit Disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(8): 978-987.
- Carey MP, Diewald LM, Esposito JF, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, et al. Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 1998; 94:173-185.
- Carlson, C. L., Lahey, B. B., Frame, C. L., & Walker, J. L. (1989). Errata. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17, 371.
- Carlson, C. L., Lahey, B. B., Frame, C. L., Walker, J., & Hynd, G. W. (1987). Sociometric status of clinic-referred children with attention deficit disorders with and without hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 537–547.
- Carlson, C. L., & Mann, M. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive subtype. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 499–510.
- Carter, C.S., 1998. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*. 23, 779-818.

Casey, BJ., Epstein, JN., Buhle, J., Liston, C., Davidson, MC., Tonev, ST. et al. (2007). Frontostriatal Connectivity and Its Role in Cognitive Control in Parent-Child Dyads With ADHD. The American Journal of Psychiatry, 164 (11): 1729-1736.

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

Castellanos, FX., Lee, PP., Sharp, W., Jeffries, NO., Greenstein, DK. et al. (2002). The Journal of American Medical Association, 288 (14): 1740-1748.

Chakrabarti, B., Dudbridge, F., Kent, L., Wheelwright, S., Hill-Cawthorne, G., Allison, C., ... & Baron-Cohen, S. (2009). Genes related to sex steroids, neural growth, and social–emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. Autism Research, 2(3), 157-177.

Clark T, Feehan C, Tinline C, Vostanis P. Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 1999; 8(1): 50-5.

Coolen, L.M., Wood, R.I., 1998. Bidirectional connections of the medial amygdaloid nucleus in the Syrian hamster brain: simultaneous anterograde and retrograde tract tracing. The Journal of comparative neurology. 399, 189- 209.

Cormier, E. (2008) Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Update. J Pediatr Nurs, 23: 345-357

Costa, B., Pini, S., Gabelloni, P., Abelli, M., Lari, L., Cardini, A., Muti, M., Gesi, C., Landi, S., Galderisi, S., Mucci, A., Lucacchini, A., Cassano, G.B., Martini, C., 2009. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. Psychoneuroendocrinology. 34, 1506-1514.

Crundwell, R.M.A. (2001). The Relations of Regulation and Emotionality in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Initial Investigation of Barkley's Theoretical Model of ADHD.

Cunningham, C. E., & Siegel, L. S. (1987). Peer interactions of normal and attention-deficit-disordered boys during free-play, cooperative task, and simulated classroom situations. Journal of Abnormal Child Psychology, 15, 247–268.

Demurie, E., De Corel, M., & Roeyers, H. (2011). Empathic accuracy in adolescents with autism spectrum disorders and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 126–134.

Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehler, U., Heinrichs, M., 2009. Intranasal Oxytocin Increases Positive Communication and Reduces Cortisol Levels During Couple Conflict. *Biological Psychiatry*. 65, 728-731.

Dadds, M. R., Cauchi, A. J., Wimalaweera, S., Hawes, D. J., & Brennan, J. (2012). Outcomes, moderators, and mediators of empathic-emotion recognition training for complex conduct problems in childhood. *Psychiatry Research*, 199(3), 201-207.

Dolan M. And Fullam R. Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy, *Psychological Medicine*, 34, 1093–1102, 2004.

Domes, G., Heinrichs, M., Glascher, J., Buchel, C., Braus, D.F., Herpertz, S.C., 2007a. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*. 62, 1187-1190.

Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., Herpertz, S.C., 2007b. Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. *Biological Psychiatry*. 61, 731-733.

Dong, H.W., Swanson, L.W., 2004. Projections from bed nuclei of the stria terminalis, posterior division: implications for cerebral hemisphere regulation of defensive and reproductive behaviors. *The Journal of comparative neurology*. 471, 396-433.

Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9: 184-95.

Durston, S., De Zeeuw, P., Staal, W.G., 2009. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (5), 674–689.

Du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J.M., Roberts, C.W., Katsoyannis, P.G., 1954. The synthesis of oxytocin. J. Am. Chem. Soc. 76, 3115-3121.

Du Vigneaud, V., Ressler, C., Trippett, S., 1953. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. Journal of Biological Chemistry. 205, 949-957.

Dyck MJ, Ferguson K, Shochet IM: Do autism spectrum disorders differ from each other and from non-spectrum disorders on emotion recognition tests? Eur Child Adolescent Psychiatr 2001; 10: 105-116.

Earls F. Oppositional-defiant and Conduct Disorders. In: Rutter M, Taylor E editors. Child and Adolescent Psychiatry. 3rd ed. Oxford press 1994; 308-329.

Edwards G, Barkley RA, Laneri M ve ark. (2001) Parent–adolescent conflict in teenagers with ADHD and ODD. J Abnorm Child Psychol 29: 557–72.

Ekman P, Friesen WV, O’Sullivan M (1987). Universal and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. Journal of Personality and Social Psychology 53(4):712-717.

Ekman P (1992). Are there basic emotions? Psychological Review 99(3): 550-553.

Ekman P, Keltner D (1997). Universal facialexpressions of emotion: An old controversy and new findings in nonverbal communication:Where nature meets culture.

El-Sayed, E., Larsson, JO., Persson, HE., Santosh, PJ., Rydelius, PA. (2003). “Maturation lag” hypothesis of attention deficit hyperactivity disorder: an update. Acta Paediatrica, 92: 776-784.

Ercan, ES., Amado, S., Somer, O., Çıkoğlu, S. (2001). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin Bir Test Bataryası Geliştirme Çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 8 (3): 132-144.

Ercan, E.S. 2008. Davranım Bozukluğu. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı (s.312-315). Ankara: HYB Yayıncılık.

Ercan ES, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluđuunda Epidemiyolojik Veriler, Türkiye Klinikleri J Ped. Sci. 2010;6 (2):1-5.

Ercan, E. S., Kandulu, R., Uslu, E., Ardic, U. A., Yazici, K. U., Basay, B. K., ... & Rohde, L. A. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 7(1), 30.

Ercan, E. S., Bilaç, Ö., Özaslan, T. U., & Ardic, U. A. (2015). Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry & Human Development*, 1-8.

Erhardt, D., & Hinshaw, S. P. (1994). Initial sociometric impressions of attention-deficit hyperactivity disorder and comparison boys: predictions from social behaviors and from nonbehavioral variables. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 833–842.

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

Fairchild, G., Van Goozen, S. H., Calder, A. J., Stollery, S. J., & Goodyer, I. M. (2009). Deficits in facial expression recognition in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(5), 627-636.

Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44:951-8.

Faraone S, Biederman J, WeiVenbach B, Keith T, Chu M, Weaver A, Spencer T, Wilens T, Frazier J, Cleves M, Sakai J (1999) Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention defcıt hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 156:768–770.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick J, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23.

Ferguson, J.N., Young, L.J., Hearn, E.F., Matzuk, M.M., Insel, T.R., Winslow, J.T., 2000. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet.* 25, 284-288.

Ferguson, J.N., Aldag, J.M., Insel, T.R., Young, L.J., 2001. Oxytocin in the Medial Amygdala is Essential for Social Recognition in the Mouse. *The Journal of Neuroscience.* 21, 8278-8285.

Ferguson, J.N., Young, L.J., Insel, T.R., 2002. The neuroendocrine basis of social recognition. *Front Neuroendocrinol.* 23, 200-224.

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

Foley, M. (2011). A comparison of family adversity and family dysfunction in families of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and families of children without ADHD. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 16: 39–49.

Frankel, F., & Feinberg, D. (2002). Social problems associated with ADHD vs. ODD in children referred for friendship problems. *Child Psychiatry and Human Development*, 33, 125–146.

Gabis L, Raz R, Kesner-Baruch Y. Paternal age in autism spectrum disorders and ADHD. *Pediatr Neurol.* 2010; 43 (4): 300-2

Gabor, C.S., Phan, A., Clipperton-Allen, A.E., Kavaliers, M., Choleris, E., 2012. Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behavioral neuroscience.* 126, 97-109.

Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Lombroso, P. J. (2001). Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(3), 380-382.

Gammie, S.C., Nelson, R.J., 2001. cFOS and pCREB activation and maternal aggression in mice. *Brain research*. 898, 232-241.

Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1036–1045.

Gershon, J. (2002). A Meta-Analytic Review of Gender Differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 5: 143-154.

Geurts, H. M., Verte, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Hartman, C. A., Mulder, E. J., et al. (2004). Can the Children's Communication Checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 45, 1437–1453.

Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J Child Neurol* 2009; 24:679-684.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.

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

Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2), 629-683.

Girli A. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Çevisiri, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir. http://www.autismresearchcentre.com/arc_tests

Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., & Caron, M. G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, (379), 606-12.

Goldstein S, Schwabach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord* 2004; 34(3): 329-39.

Goodson, J.L., 2005. The vertebrate social behavior network: evolutionary themes and variations. *Horm Behav.* 48, 11-22.

Gordon. (2005). Symptoms Versus Impairment: The Case for Respecting DSM-IV' s Criterion B. *ADHD Report*, 13(4): 1-8.

Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B ve ark. (2004) Okul çağı çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi* 11: 109-16.

Greene, R.W., Biederman, J., Faraone, S.V., Ouellette, C.A., Penn, C., & Griffin, S.M. (1996). Toward a new psychometric definition of social disability in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 571–578.

Greene, R.W., Biederman, J., Faraone, S. V., Sienna, M., & Garcia-Jetton, J. (1997). Adolescent outcome of boys with attention deficit/hyperactivity disorder and social disability: results from a 4-year longitudinal follow-up study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65, 758–767.

Greene, R. W., Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., Mick, E., DuPre, E. P., et al. (2001). Social impairment in girls with ADHD: Patterns, gender comparisons, and correlates. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 704–710.

Grenell, M. M., Glass, C. R., & Katz, K. S. (1987). Hyperactive children and peer interaction: Knowledge and performance of social skills. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 1–13.

Gresham FM, MacMillan DL, Bocian KM ve ark. (1998) Comorbidity of hyperactivity–impulsivity–inattention and conduct problems: Risk factors in social, affective, and academic domains. *J Abnorm Child Psychol* 26: 393–406.

Grizenko, N., Paci, M., Joober, R. (2010). Is the inattentive subtype of ADHD different from the combined/hyperactive subtype? *Journal of Attention Disorders*, 13 (6): 649-657.

Gustafsson P, Kallen K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53 (3): 263-8.

Guastella AJ , Einfeld SL , Gray KM , Rinehart NJ , Tonge BJ , Lambert TJ , et al . Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders . *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 728 – 31.

Guralnick MJ (2005) Early intervention for children with intellectual disabilities: Current knowledge and future prospects. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 18: 313–24.

Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, Klein N, Borawski E. (2004). Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*, 114:932-40.

Happe F., ve Frith U., Theory Of Mind And Social Impairment In Children With Conduct Disorder. *British Journal of Developmental Psychology*, 14,385-398, 1996.

Hamilton, L. S., Levitt, J. G., O'Neill, J., Alger, J. R., Luders, E., Phillips, O. R., ... & Narr, K. L. (2008). Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*, 19(17), 1705.

Hattori J, Ogino T, Abiru K, Nakano K, Oka M, Ohtsuka Y. Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/ hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain Dev* 2006; 28(6): 371-4.

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

Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Neumann, I., Wagner, S., Kirschbaum, C., Ehler, U., Hellhammer, D.H., 2001. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab*. 86, 4798-4804.

Hill J, Maugham B: Conduct disorders in childhood and adolescence. Cambridge UK, Cambridge University Press 2001

Hinshaw, S. P., & Melnick, S. (1995). Peer relationships in boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder with and without comorbid aggression. *Development and Psychopathology*, 7, 627–647.

Hodgens, J. B., Cole, J., & Boldizar, J. (2000). Peer-based differences among boys with ADHD. *Journal of Clinical Child Psychology*, 29, 443–452.

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

Inoue, T., Kimura, T., Azuma, C., Inazawa, J., Takemura, M., Kikuchi, T., ... & Saji, F. (1994). Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *Journal of Biological Chemistry*, 269(51), 32451-32456.

Insel, T.R., 2010. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*. 65, 768-779.

International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC), Monaco AP. A genomewide screen for autism: Strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 2001; 69(3): 570-81.

Ivell, R., Richter, D., 1984. Structure and comparison of the oxytocin and vasopressin genes from rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 81, 2006-2010.

Jaber, M., Dumartin, B., Sagné, C., Haycock, J. W., Roubert, C., Giros, B., ... & Caron, M. G. (1999). Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *European Journal of Neuroscience*, 11(10), 3499-3511.

Jacob, S., Brune, C.W., Carter, C.S., Leventhal, B.L., Lord, C., Cook Jr, E.H., 2007. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience Letters*. 417, 6-9.

James M. Swanson, Marcel Kinsbourne, Joel Nigg, Bruce Lanphear, Gerry A. Stefanatos, Nora Volkow, Eric Taylor, B. J. Casey, F. Xavier Castellanos and Pathik D. Wadhwa Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis *Neuropsychology Review*, 2007, Volume 17, Number 1, 39-59.

Jay B. Lichter, Cathy L. Barr, James L. Kennedy, Hubert H.M. Van Tol, Kenneth K. Kidd and Kenneth J. Livak, A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene, *Hum. Mol. Genet.* (1993) 2 (6): 767-773.

Johansson, A., Bergman, H., Corander, J., Waldman, I.D., Karrani, N., Salo, B., Jern, P., Ålgars, M., Sandnabba, K., Santtila, P., Westberg, L., 2012a. Alcohol and aggressive behavior in men—moderating effects of oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms. *Genes, Brain and Behavior*. 11, 214-221.

Johansson, A., Westberg, L., Sandnabba, K., Jern, P., Salo, B., Santtila, P., 2012b. Associations between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and selfreported aggressive behavior and anger: Interactions with alcohol consumption. *Psychoneuroendocrinology*. 37, 1546-1556.

Kelemenova, S., Schmidtova, E., Ficek, A., Celec, P., Kubranska, A., & Ostatnikova, D. (2010). Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients. *Psychiatric genetics*, 20(4), 137-139.

Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 219-25.

Kimura, T., Tanizawa, O., Mori, K., Brownstein, M.J., Okayama, H., 1992. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*. 356, 526-529.

Kirkpatrick, B., Kim, J.W., Insel, T.R., 1994. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain research*. 658, 112-118.

Kollack-Walker, S., Newman, S.W., 1995. Mating and agonistic behavior produce different patterns of Fos immunolabeling in the male Syrian hamster brain. *Neuroscience*. 66, 721-736.

- Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I. (2004). Iron deficiency in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158(12): 1113-1115.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U., Fehr, E., 2005. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. 435, 673-676.
- Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A. (2003). Maternal smoking and hyperactivity in 8-yearold children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42 (7): 826-833.
- Krueger, F., Parasuraman, R., Moody, L., Twieg, P., de Visser, E., McCabe, K., ... & Lee, M. R. (2013). Oxytocin selectively increases perceptions of harm for victims but not the desire to punish offenders of criminal offenses. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(5), 494-498.
- Kumsta, R., Heinrichs, M., 2013. Oxytocin, stress and social behavior: neurogenetics of the human oxytocin system. *Current opinion in neurobiology*. 23, 11-16.
- Kutcher, S., Aman, M., Brooks, S. J., Buitelaar, J., van Daalen, E., Fegert, J., ... & Tyano, S. (2004). International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *European Neuropsychopharmacology*, 14(1), 11-28.
- Landau, S., & Milich, R. (1988). Social communication patterns of attention-deficit-disordered boys. *Journal of Abnormal Psychology*, 16, 69–81.
- Lalonde J, Turgay A, Hudson J. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorder in a child and adolescent mental health clinic. *Can J psychiatry* 1998;43:623-628.
- Lee JS, Kim BN, Kang E, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005; 24: 157-64.

Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(6): 737-46.

Lee, H.J., Macbeth, A.H., Pagani, J.H., Young, W.S., 2009a. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol.* 88, 127-151.

Lee, R., Ferris, C., Van de Kar, L.D., Coccaro, E.F., 2009b. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 34, 1567-1573.

Levrn, O., Randesi, M., Li, Y., Rotrosen, J., Ott, J., Adelson, M., & Jeanne Kreek, M. (2014). Drug Addiction and Stress-Response Genetic Variability: Association Study in African Americans. *Annals of human genetics*, 78(4), 290-298.

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

Lichtenstein P, Carlstrom E, Rastam M, Gillberg C, Anckarsater H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry* 2010; 167(11): 1357-63.

Lucht, M.J., Barnow, S., Sonnenfeld, C., Rosenberger, A., Grabe, H.J., Schroeder, W., Volzke, H., Freyberger, H.J., Herrmann, F.H., Kroemer, H., Roszkopf, D., 2009. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 33, 860-866.

Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Ulrich I, Grabe HJ, Schroeder W, Volzke H, Freyberger, John U, Herrmann FH, Kroemer H, Roszkopf D. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and “ mind-reading ” in humans — An exploratory study. *Nord J Psychiatry* 2013;67:15–21.

Lukas, M., Bredewold, R., Neumann, I.D., Veenema, A.H., 2010. Maternal separation interferes with developmental changes in brain vasopressin and oxytocin receptor binding in male rats. *Neuropharmacology.* 58, 78-87.

MacDonald, K., MacDonald, T.M., 2010. The Peptide That Binds: A Systematic Review of Oxytocin and its Prosocial Effects in Humans. *Harvard Review of Psychiatry*. 18, 1-21.

Macklem, G.L. (2008). *Practitioner's Guide to Emotion Regulation in School-Aged Children* (First edition). NY: Springer Science&Business Media, LLC.

Maedgen, J., & Carlson, C. L. (2000). Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of clinical child psychology*, 29(1), 30-42.

Maher, B.S., Marazita, M.L., Ferrell, R.E., Vanyukov, M.M., 2002. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiat. Genet.* 12,207–215.

Malik, A.I., Zai, C.C., Abu, Z., Nowrouzi, B., Beitchman, J.H., 2012. The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. *Genes, Brain and Behavior*. 11, 545-551.

Malik, A. I., Zai, C. C., Berall, L., Abu, Z., Din, F., Nowrouzi, B., ... & Beitchman, J. H. (2014). The role of genetic variants in genes regulating the oxytocin–vasopressin neurohumoral system in childhood-onset aggression. *Psychiatric genetics*, 24(5), 201-210.

Maoz, H., Tsviban, L., Gvirts, H. Z., Shamay-Tsoory, S. G., Levkovitz, Y., Watemberg, N., & Bloch, Y. (2013). Stimulants improve theory of mind in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*.

Marsh, A. A., & Blair, R. J. R. (2008). Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 454-465.

Mary, A., Slama, H., Mousty, P., Massat, I., Capiou, T., Drabs, V., & Peigneux, P. (2015). Executive and attentional contributions to theory of mind deficit in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Neuropsychology, development, and cognition. Section C, Child neuropsychology*.

- Max JE, Arndt S, Castillo CS. (1998). Attention-deficit hyperactivity symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(8): 1141-1147
- Martel, M.M., and Nigg, J.T. (2006). Child ADHD and Personality/ Temperament Traits of Reactive and Effortful Control, Resiliency, and Emotionality. *J Child Psychol Psychiatry*, 47 (11), 1175-1183.
- McCracken, JT. (2000). Attention deficit hyperactivity disorder. B.J. Saddock, VA. Saddock (Eds). *Comprehensive Text Book*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2679-2688
- McEwen, B.B., 2004. Brain–Fluid Barriers: Relevance for Theoretical Controversies Regarding Vasopressin and Oxytocin Memory Research. *Roles of Vasopressin and Oxytocin in Memory Processing*.
- Mealey, L. Heritability, theory of mind, and the nature of normality. *Behavioral Brain Sciences*. 20, 527–532, 1997.
- Melnick SM, Hinshaw SP (2000) Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: linkages with social behaviors and peer preference. *J Abnorm Child Psychol*. 28:73–86.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M., 2011. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 12, 524-538.
- Micheline, S., Urbanek, M., Dean, M., & Goldman, D. (1995). Polymorphism and genetic mapping of the human oxytocin receptor gene on chromosome 3. *American journal of medical genetics*, 60(3), 183-187.
- Mikami, A. Y., & Hinshaw, S. P. (2003). Buffers of peer rejection among girls with and without ADHD: the role of popularity with adults and goal-directed solitary play. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31, 381–397.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for Attention Deficit Hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*, 153(9): 1138-1142.

- Milberger S, Biederman J, Faraone SV. (1997). Pregnancy, delivery and infancy complications and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: issues of geneenvironment interaction. *Bio. Psychiatry*, 41(I): 65-75.
- Miller, M., Hanford, R. B., Fassbender, C., Duke, M., & Schweitzer, J. B. (2011). Affect recognition in adults with ADHD. *Journal of attention disorders*, 15(6), 452-460.
- Montag, C., Brockmann, E. M., Lehmann, A., Müller, D. J., Rujescu, D., & Gallinat, J. (2012). Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated 'empathic concern' in schizophrenia. *PloS one*, 7(12), e51882.
- Montag, C., Brockmann, E. M., Bayerl, M., Rujescu, D., Müller, D. J., & Gallinat, J. (2013). Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(7), 500-508.
- Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science* 2008; 321(5886): 218-23.
- Mrug, S., Hoza, B., Pelham, W. E., Gnagy, E. M., & Greiner, A. R. (2007). Behavior and peer status in children with ADHD: continuity and change. *Journal of Attention Disorders*, 10, 359–371.
- MTA Cooperative Group. (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1088.
- Mulligan A, Anney RJ, O'Regan M, et al. Autism symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39(2): 197-209.
- Musser, E. D., Galloway-Long, H. S., Frick, P. J., & Nigg, J. T. (2013). Emotion regulation and heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(2), 163-171.

Naber, F., van Ijzendoorn, M.H., Deschamps, P., van Engeland, H., Bakermans-Kranenburg, M.J., 2010. Intranasal oxytocin increases fathers' observed responsiveness during play with their children: A double-blind within-subject experiment. *Psychoneuroendocrinology*. 35, 1583-1586.

Nagasawa, M., Okabe, S., Mogi, K., Kikusui, T., 2012. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Frontiers in human neuroscience*. 6, 31.

Neumann, I.D., 2007. Oxytocin: the neuropeptide of love reveals some of its secrets. *Cell Metab*. 5, 231-233.

Neumann, I.D., 2009. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol*. 30, 483-496.

Newman, S.W., 1999. The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 877, 242-257.

Nijmeijer JS, Arias-Vasquez A, Rommelse NN, et al. Identifying loci for the overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder using a genome-wide QTL linkage approach. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49(7): 675-85.

Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C et al. A genome wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1268-1279.

Ohan, J. L., & Johnston, C. (2007). What is the social impact of ADHD in girls? A multi-method assessment. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35, 239–250.

Öner, Ö., Öner, P., Çöp, E., Münir, KM. (2012). Characteristics of DSM-IV Attention Deficit Hyperactivity Disorder Combined and Predominantly Inattentive Subtypes in a Turkish Clinical Sample. *Child Psychiatry and Human Development*, 43: 523-532.

Pedersen, C.A., Prange, A.J., Jr., 1979. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 76, 6661-6665.

- Pelc, K., Kornreich, C., Foisy, M. L., & Dan, B. (2006). Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric neurology*, 35(2), 93-97.
- Pelham, W. E., & Bender, M. E. (1982). Peer relationships in hyperactive children: Description and treatment. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities*, 1, 365–436.
- Pickles A , Bolton P , Macdonald H , Bailey A , Le Couteur A , Sim CH , et al . Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism . *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 717 – 26.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Pope, A.W., Bierman, K. L., & Mumma, G. H. (1991). Behavior dimensions associated with peer rejection in elementary school boys. *Development and Psychopathology*, 27, 663–671.
- Propper, C., Willoughby, M., Halpern, C. T., Carbone, M. A., & Cox, M. (2007). Parenting quality, DRD4, and the prediction of externalizing and internalizing behaviors in early childhood. *Developmental psychobiology*, 49(6), 619-632.
- Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M.C., Verpillat, P., Ades, J., Gorwood, P., 2005. Metaanalysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Genet.* 15, 53–59.
- Rapport, L. J., Friedman, S. L., Tzelepis, A., & Van Voorhis, A. (2002). Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 16(1), 102.
- Reiersen AM, Constantino JN, Volk HE, Todd RD. Autistic traits in a population-based ADHD twin sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(5): 464-72.
- Reiersen AM, Todd RD. Co-occurrence of ADHD and autism spectrum disorders: Phenomenology and treatment. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(4): 657-69.

Riem, M.M.E., Bakermans-Kranenburg, M.J., Pieper, S., Tops, M., Boksem, M.A.S., Vermeiren, R.R.J.M., van Ijzendoorn, M.H., Rombouts, S.A.R.B., 2011. Oxytocin Modulates Amygdala, Insula, and Inferior Frontal Gyrus Responses to Infant Crying: A Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*. 70, 291- 297.

Risold, P.Y., Swanson, L.W., 1997. Connections of the rat lateral septal complex. *Brain research. Brain research reviews*. 24, 115-195.

Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21437-21441.

Rohde, L. A., & Halpern, R. (2004). Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *Jornal de pediatria*, 80(2), 61-70.

Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(3): 281-95.

Russell VA, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nuclues accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995; 676:343-351.

Sala, M., Braida, D., Lentini, D., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Capurro, V., Finardi, A., Donzelli, A., Pattini, L., Rubino, T., Parolaro, D., Nishimori, K., Parenti, M., Chini, B., 2011. Pharmacologic Rescue of Impaired Cognitive Flexibility, Social Deficits, Increased Aggression, and Seizure Susceptibility in Oxytocin Receptor Null Mice: A Neurobehavioral Model of Autism. *Biological Psychiatry*. 69, 875-882.

Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. (2003). Psychopathology and social competencies of adolescent who were extremely low birth weight. *Peditrics*, 111:969- 75.

Santosh PJ, Mijovic A. Social impairment in Hyperkinetic Disorder - relationship to psychopathology and environmental stressors. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(3): 141-50.

Saphire-Bernstein, S., Way, B.M., Kim, H.S., Sherman, D.K., Taylor, S.E., 2011. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 108, 15118-15122.

Savi, F. (2008). 12–15 yas arası ilköğretim öğrencilerinin davranış sorunları ile aile işlevleri ve anne-baba kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. (Doktora Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü.

Schneider, J. S., Sun, Z. Q., & Roeltgen, D. P. (1994). Effects of dopamine agonists on delayed response performance in chronic low-dose MPTP-treated monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 48(1), 235-240.

Schulz, KP., Newcorn, JH., Fan, J. et al. (2005) Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44: 47-54.

Sciotto MJ, Eisenberg M. (2007). Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11: 106-113.

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

Seipp, CM. & Johnston, C. (2005). Mother–Son Interactions in Families of Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With and Without Oppositional Behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33 (1): 87–98.

Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A. et al. (2006). Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Clinical Outcome in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of Gen Psychiatry*, 63 (5): 540-549.

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/ hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19649-54.

Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 1978; 92:179-187.

Simmons, C. F., Clancy, T. E., Quan, R., & Knoll, J. H. (1995). The oxytocin receptor gene (OXTR) localizes to human chromosome 3p25 by fluorescence in situ hybridization and PCR analysis of somatic cell hybrids. *Genomics*, 26(3), 623-625.

Skuse, D. H., Lori, A., Cubells, J. F., Lee, I., Conneely, K. N., Puura, K., ... & Young, L. J. (2014). Common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with human social recognition skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(5), 1987-1992.

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

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

Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *American Med Genet*. 2003; 15; 119B: 77-85.

Sobanski E, Banaschewski T, Asherson P, Buitelaar J, Chen W, Franke B et al (2010) Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 51:915–923.

Sonuga-Barke, E. J., Dalen, L., & Remington, B. (2003). Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1335–1342.

Spencer, T. J. (2006). ADHD and comorbidity in childhood. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(Suppl 8), 27–31.

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

Spetie L, Arnold EL. (2007). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Ed: Lewis M, Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook. 4 th Edition, pp. 438-439, Lippincott, Williams&Wilkins, Baltimore, 2007.

St Pourcain B, Mandy WP, Heron J, Golding J, Davey Smith G, Skuse DH. Links between co-occurring social-communication and hyperactive-inattentive trait trajectories. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011; 50(9): 892-902.

Stoop, R., 2012. Neuromodulation by Oxytocin and Vasopressin. Neuron. 76, 142-159.

Stubbe DE. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 9(3): 469-79

Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, 2008, 293-311, Hekimler Birliği Yayınları.

Tabachnick and Fidell, 2013 B.G. Tabachnick, L.S. Fidell Using Multivariate Statistics (sixth ed.) Pearson, Boston (2013)

Tabak, B.A., McCullough, M.E., Carver, C.S., Pedersen, E.J., Cuccaro, M.L., 2013. Variation in oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms is associated with emotional and behavioral reactions to betrayal. Social cognitive and affective neuroscience. 2013, 9.

Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. et al. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention deficit / hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 43: 1430-1440.

Thapar A. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet. 2003; 116B: 84-89.

Theodoridou, A., Rowe, A.C., Penton-Voak, I.S., Rogers, P.J., 2009. Oxytocin and social perception: Oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. Hormones and Behavior. 56, 128-132.

Thomas Brown, Dikkat Eksikliği ve Hiperkativite Bozukluğu, ODTÜ Yayıncılık, 2.Baskı,2010, syf 19-56

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

Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., et al. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impact prosocial temperament and human hypothalamic – limbic structure and function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.107,13936–13941.

Turgay A., Tedavi Edilmeyen Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Bedeli Ve Tedavide Yenilikler.,2009, syf 11-17.

Van Honk J , Schutter DJ , Bos PA , Kruijt AW , Lentjes EG , Baron-Cohen S . Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. Proc Natl Acad Sci U S A 2011 ; 108 : 3448 – 52 .

Van Roekel, E., Verhagen, M., Scholte, R.H., Kleinjan, M., Goossens, L., and Engels, R. C. (2013). The oxytocin receptor gene (OXTR) in relation to state level so flone-liness in adolescence: evidence for micro-level gene- environmentinter actions. PLoSOne 8:e77689.

Vivian Khamis PhD (2006): Family Environment and Parenting as Predictors of Attention-Deficit and Hyperactivity Among Palestinian Children, Journal of Social Service Research, 32:4, 99-116

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

Walcott CM, Landau S (2004) The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Child Adolesc Psychol 33:772–782.

Weiss G, Hechtman LT: Hyperactive Children Grown Up, 2nd ed. New York, Guilford Press, 1993.

Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. Child and adolescent psychiatry a comprehensive textbook chapter 52, Lewis M editor, Lippincott Williams and Wilkins, 2002, Baltimore.

Wender P, Hyperactive Child, Adolescent and Adult,: Attention deficit disorder through the lifespan, OUP, 1987.

Wender, P, Wolf, L. & Wassertein, J. Adults with ADHD: An overview. In J.Wasserstein, L.Wolf, &F.F.LeFever (Eds.), Adult attention deficit disorder: Brain mechanism and life outcomes. New York Academy of Science Annals 2001; 931: 1-16.

Whalen, C. K., Henker, B., Collins, B. E., McAuliffe, S., & Vaux, A. (1979). Peer interaction in a structured communication task: Comparisons of normal and hyperactive boys and of methylphenidate (Ritalin) and placebo effects. *Child Development*, 50, 388–401.

Whalen, C. K., & Henker, B. (1985). The social worlds of hyperactive (ADHD) children. *Clinical Psychology Review*, 5, 447–478.

Wheeler, J., & Carlson, C. L. (1994). The social functioning of children with ADD with hyperactivity and ADD without hyperactivity: A comparison of their peer relations and social deficits. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 2, 2–12.

Wilens TE, Biederman J Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder across life span. *Ann Rev Med*. 2002;53:113-131.

Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., ... & Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology*, 121(4), 991.

Williams, J.R., Insel, T.R., Harbaugh, C.R., Carter, C.S., 1994. Oxytocin Administered Centrally Facilitates Formation of a Partner Preference in Female Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*). *Journal of neuroendocrinology*. 6, 247-250.

Williams, L. M., Hermens, D. F., Palmer, D., Kohn, M., Clarke, S., Keage, H., ... & Gordon, E. (2008). Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biological psychiatry*, 63(10), 917-926.

Winslow, J.T., Hearn, E.F., Ferguson, J., Young, L.J., Matzuk, M.M., Insel, T.R., 2000. Infant Vocalization, Adult Aggression, and Fear Behavior of an Oxytocin Null Mutant Mouse. *Hormones and Behavior*. 37, 145-155.

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

World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. WHO, Geneva.

Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M., et al. (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol. Psychiatry* 58, 74–77.

Wyman PA, Sandler I, Wolchik S ve ark. (2000) Resilience as cumulative competence promotion and stress protection: Theory and intervention. The promotion of wellness in children and adolescents, D Cicchetti, J Rappaport, I Sandler, RP Weissberg (Ed), Washington DC, Child Welfare League of America.

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

Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive Developmental Disorder (PDD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(5): 307-14.

Yuill, N., & Lyon, J. (2007). Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD: General performance impairments or specific problems in social cognition? *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16, 398–404

Zak, P.J., Kurzban, R., Matzner, W.T., 2005. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav*. 48,522 527.

EKLER

Ek-I

4-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:	EV ADRESİNİZ VE TEL NO:	ANNE-BABANIN İŞİ, EĞİTİMİ VE YAŞI:			
CİNSİYETİ: () ERKEK () KIZ	YAŞI:	BABANIN İŞİ: ANNENİN İŞİ:	TEL NO: TEL NO:	EĞİTİMİ: EĞİTİMİ:	YAŞI: YAŞI:
BUGÜNÜN TARİHİ:	ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ:	FORMU DOLDURAN () Sınıf öğretmeni(adı) () Rehber öğretmen () DİĞER			
AY GÜN YIL	AY GÜN YIL				
OKULUN ADI: SINIFI: OKULA DEVAM ETMİYOR: ()	Çocuğunuzun davranışları ile ilgili bu formu lütfen gletmelerinizi yansıtabak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi vermede ve ikinci sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkür ederiz.				

I. ÇOCUĞUNUZUN YAPMAKTAN EN ÇOK HOŞLANDIĞI SPORLARI SIRALAYINIZ. (Örneğin: Yüzme, futbol, basketbol, Voleybol, atletizm, bisiklete binme, güreş, belkik yüzme, tekvando, Judo gibi.)

() HİÇBİRİ	Yapılarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?				Yapılarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()	()	()	()	()
b.	()	()	()	()	()	()	()	()
c.	()	()	()	()	()	()	()	()

II. ÇOCUĞUNUZUN SPOR DIŞINDAKİ İLGİ ALANLARI UĞRAŞ, OYUN VE AKTİVİTELERİNİ SIRALAYINIZ. (Örneğin: pul, bebek, araba, müzik aleti çalmak (Radyo dinlemeyi ve televizyon izlemeyi katmayınız.)

() HİÇBİRİ	Yapılarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?				Yapılarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()	()	()	()	()
b.	()	()	()	()	()	()	()	()
c.	()	()	()	()	()	()	()	()

III. ÇOCUĞUNUZUN ÜYESİ OLDUĞU KULÜP, TAKIM YA DA GRUPLARI SIRALAYINIZ. (Spor, müzik, zıllık folklor gibi)

() HİÇBİRİ	Yapılarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar aktiftir?			
	Bilmiyorum	Az aktif	Normal	Çok aktif
a.	()	()	()	()
b.	()	()	()	()
c.	()	()	()	()

IV. ÇOCUĞUNUZ EVDE YA DA EV DIŞINDA YAPTIĞI İŞLERİ SIRALAYINIZ. (Örneğin: gazete alma, bakkala gitme, Pazara gitme, elektrik su ısıtma, yataca bakımı, yataca düzeltme, Sofra kurma, bir dükkannda çalışma gibi ödeme yapılan ve yapılmayan Her türlü işleri katınız.

() HİÇBİRİ	Yapılarına oranla her birini ne kadar başarı ile yapar?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()
b.	()	()	()	()
c.	()	()	()	()

V. 1. Çocuğunuzun yakınlık olarak kaç tanı yakın arkadaşları vardır(kardeşlerini katmayınız)	Hiç yok ()	1 ()	2 ya da 3 ()	4 ya da fazla ()
2. Çocuğunuz okul dışı zamanlarda haftada kaç kez Arkadaşları ile birlikte olur(kardeşlerini katmayınız)	1 den az ()	1 yada 2 ()	3 ya da daha fazla ()	

VI. Yaşadıkları oranda çocuğunuzun:	Kem	Normal Sayılır	Oldukça iyidir	Kardeşi yoktur
a. Kardeşleri ile arası nasıldır?	()	()	()	()
b. Diğer çocuklarla arası nasıldır?	()	()	()	
c. Annebaba ile ilişkisi nasıldır?	()	()	()	
d. Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?	()	()	()	

VII. 1. Çocuğunuzun okul başarısı nasıldır? (6 yaş ve yukarısı için) Çocuğunuz Okul a gitmiyorsa ltfen nedenini belirtiniz.	Başarısız	Orta	Başarılı	Çok başarılı
a. Okuma -yazma Türkçe	()	()	()	()
b. Hayat Bilgisi, Sosyal Bilgiler	()	()	()	()
c. Arithmetik	()	()	()	()
d. Fen Bilgisi	()	()	()	()

2. Çocuğunuz alt özel sınıf yada bir özel eğitim kurumunda okuyor mu?

() Hayır () Evet- Ne tür bir sınıf ya da okul?

3. Çocuğunuz hiç sınıfta kaldı mı?

() Hayır () Evet- Kaçınıcı sınıfta ve nedeni?

4. Çocuğunuzun okulda ders ya da ders dışı sorunları oldu mu?

() Hayır () Evet- Açıklayınız

Bu sorunlar ne zaman başladı ?
Sorunlar bitti mi?

() Hayır () Evet-ne zaman

5. Çocuğunuzun herhangi bir hastalığı, fiziksel rahatsızlığı ya da zihinsel özürlü var mıdır?

() Hayır () Evet- Açıklayınız

6. Çocuğunuzun sizi en çok üzen, kaygılandıran özellikleri nelerdir?

.....

.....

.....

7. Çocuğunuzun en beğendiğiniz özelliklerini belirtiniz:

.....

.....

.....

Aşağıda öğrencilerin özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içinde ki durumunuza belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için çok ya da sıklıkla doğru ise (2), bazen ya da biraz doğru ise (1), hiç doğru değil ise (0) sayılarını yuvarlak içine alarak tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	1. Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır.	0 1 2	31. Kötü bir şey düşünmekten ya da yapmaktan korkar.
0 1 2	2. Alerjisi vardır (yeme, koklama ile tozlu bir yerde bulunmakta kaşını, döküntü	0 1 2	32. Mükemmel olmasının gerektiğine inanır.
0 1 2	3. Çok tartışır.	0 1 2	33. Kimsenin onu sevmediğine inanır ve bundan yakınıyor.
0 1 2	4. Astımı , nefes darlığı vardır.	0 1 2	34. Başkasının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür.
0 1 2	5. Karşı cinsten biri gibi davranır.	0 1 2	35. Kendini değersiz hisseder.
0 1 2	6. Kakasını tuvaletten başka yere yapar.	0 1 2	36. Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz.
0 1 2	7. Övünür, yüksekte atar, hava yapar.	0 1 2	37. Çok kavga dövüş eder.
0 1 2	8. Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz.	0 1 2	38. Onunla alay edilir (arkadaşları onunla çok alay eder).
0 1 2	9. Bazı düşüncelerini kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz	0 1 2	39. Başlı belada olan kişilerle dolaşır.
0 1 2	10. Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0 1 2	40. Olmayan sesler işitir.(Açıklayınız).....
0 1 2	11. Yetişkinlerin dizini dibinden ayırmaz, onlara çok bağımlıdır.	0 1 2	41. Düşünmeden ya da aniden hareket eder (aklına eseni yapar)
0 1 2	12. Yalnızlıktan yakınıyor.	0 1 2	42. Başkalarıyla beraber olmaksızın, yalnız kalmayı tercih eder.
0 1 2	13. Kafası kaşıktır, saçkın görünür.	0 1 2	43. Yalan söyler ve hile yapar.
0 1 2	14. Çok ağlar.	0 1 2	44. Tırnaklarını yer.
0 1 2	15. Hayvanlara eziyet eder.	0 1 2	45. Sinirli ve gergindir.
0 1 2	16. Başkalarına eziyet etmekten hoşlanır, zalimce davranır.	0 1 2	46. Kas seymeleri ve tikleri vardır:.....
0 1 2	17. Hayale dalıp gider, kendini unuttur.	0 1 2	47. Gece kabusları, korkulu rüyaları vardır.
0 1 2	18. Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur.	0 1 2	48. Diğer öğrenciler tarafından sevilmez.
0 1 2	19. Hep dikkat çekmek ister.	0 1 2	49. Kabızlık çeker.
0 1 2	20. Eşyalarına zarar verir.	0 1 2	50. Çok korkak ve kaygılıdır.
0 1 2	21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalar zarar verir.	0 1 2	51. Baş dömesi vardır.
0 1 2	22. Evde söz dinlemez.	0 1 2	52. Kendini çok suçlu hisseder.
0 1 2	23. Okulda söz dinlemez.	0 1 2	53. Sırasını beklemeden konuşur.
0 1 2	24. İştahsızdır, az yemek yer.	0 1 2	54. Aşırı yorgundur.
0 1 2	25. Diğer öğrencilerle iyi geçinemez.	0 1 2	55. Çok kiloludur.
0 1 2	26. Yanlış davranışlardan dolayı suçlanmış gibi görünmez.	0 1 2	56. Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır.
0 1 2	27. Genellikle kuskançtır.	0 1 2	a) Ağrılar, sızılar
0 1 2	28. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kum,kil, kalem, silgi gibi).....	0 1 2	b) Baş ağrıları
0 1 2	29. Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar (Açıklayınız).....	0 1 2	c) Bulantı, kusma hissi
0 1 2	30. Okula gitmekten korkar.	0 1 2	d) Gözle ilgili şikayetler:.....
		0 1 2	e) Döküntüler ya da cilt sorunları
		0 1 2	f) Mide karn ağrısı ve kramplar

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	g) Kusma	0 1 2	86. İnatçı, somurkan ve rahatsız edicidir..
0 1 2	h) Diğer (açıklayınız).....	0 1 2	87. Duygu durumunda ani değişiklikler olur.
0 1 2	57. İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur.	0 1 2	88. Çok sık küser.
0 1 2	58. Burnuyla, cildiyle, vücudunun bazı kısımlarıyla oynar ve yolar (açıklayınız).....	0 1 2	89. Şüphelidir.
0 1 2	59. Herkesin ortasında cinsel organıyla oynar.	0 1 2	90. Küfürü ve açık saçık konuşur.
0 1 2	60. Cinsel organlarıyla çok fazla oynar.	0 1 2	91. Kendini öldürmekten sözder.
0 1 2	61. Okul başarısı düşüktür.	0 1 2	92. Uykuda yürür ve konuşur(açıklayınız).....
0 1 2	62. Dengesiz ve sakardır.	0 1 2	93. Çok fazla konuşur.
0 1 2	63. Kendinden büyük çocuklarla oynamayı tercih eder.	0 1 2	94. Başkalarıyla çok dalga geçer, alay eder.
0 1 2	64. Kendinden küçük çocuklarla oynamayı tercih eder.	0 1 2	95. Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.
0 1 2	65. Konuşmayı reddeder.	0 1 2	96. Cinsel konuları fazlaca düşündür.
0 1 2	66. Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar.....	0 1 2	97. İnsanları tehdit eder.
0 1 2	67. Evden kaçır.	0 1 2	98. Parmak emer.
0 1 2	68. Çok bağırır, çığlık atar.	0 1 2	99. Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür.
0 1 2	69. Sarı küpüdü, sırtlarını kendine saklar.	0 1 2	100. Uykusu sorunları vardır.....
0 1 2	70. Olmayan şeyleri görür. (Açıklayınız).....	0 1 2	101. Okuldan kaçır, dersini asar.
0 1 2	71. Sıkılgan ve utangaçtır.	0 1 2	102. Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.
0 1 2	72. Yangı çıkarır.	0 1 2	103. Mutsuz, üzgün ve çökkündür.
0 1 2	73. Cinsel sorunları vardır. (Açıklayınız).....	0 1 2	104. Çok gürültücüdür.
0 1 2	74. Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar.	0 1 2	105. Tıbbi amaç dışında alkol ya da ilaç kullanır. (Açıklayınız).....
0 1 2	75. Çekingen ve ürkektir.	0 1 2	106. Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar verir.
0 1 2	76. Çocukların çoğundan az uyur.	0 1 2	107. Gündüz altını ıslatır.
0 1 2	77. Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur(açıklayınız).....	0 1 2	108. Yatağını ıslatır.
0 1 2	78. Kakasıyla oynar ya da etrafa bulaştırır.	0 1 2	109. Sızlamır, mırıldanır.
0 1 2	79. Konuşma güçlüğü vardır. (Açıklayınız).....	0 1 2	110. Karı cinsten olmayı ister.
0 1 2	80. Boş gözlerle uzun uzun bakar.	0 1 2	111. İçeride kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez.
0 1 2	81. Evden çalmaları vardır.	0 1 2	112. Evhamlıdır, her şeyi dert edinir
0 1 2	82. Evin dışında çalmaları vardır.	0 1 2	113. Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız.....
0 1 2	83. İhtiyacı olmayan nesneleri toplar, biriktirir (Tanımlayınız).....		
0 1 2	84. Acayip tuhaf davranışları vardır. (Açıklayınız).....		
0 1 2	85. Acayip tuhaf düşünceleri vardır. (Açıklayınız).....		

TÜM MADDELERİ LÜTFEN CEVAPLAYINIZ.

* Son 6 aylık sürenin dışında yukarıda sözü edilen özellikler çocuğun yaşamının herhangi bir döneminde görüldü mü?

SİZİ KAYGILANDIRAN MADDELERİ ALTINI ÇİZİNİZ.

() Hayır

() Evet.....

* Son 1 yıl içinde çocuk ruh sağlığı kliniklerine başvurdunuz mu?

() Hayır

() Evet.....

* Çocuğunuz Kur'an kursuna gitti ya da halen gidiyor mu?

() Hayır

() Evet.....

1. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1. Dikkatini ayrıntılarına vermez ya da okul ödevlerinde, işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini ufak tefek işleri ya da iş yerlerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5. Görev etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6. Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi, ev ödevi gibi) kaçar bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap oyuncak araç – gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8. Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unuttandır.	0	1	2	3

I A bölümünde karşılanan ölçüm sayısı

I A bölümünde alınan toplam puan

...../

...../

B. AŞIRI HAREKETLİLİK – DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11. Sınıf ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturamaz.	0	1	2	3
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir)	0	1	2	3
13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14. hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17. Sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

I B bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 9

I B bölümünde alınan toplam puan / 27

I A ve I B bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 18

Bölüm I A ve I B'nin toplam puanı / 54

II. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
19. Kontrolünü kaybetme.	0	1	2	3
20. Erişkinlerle tartışma.	0	1	2	3
21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.	0	1	2	3
22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.	0	1	2	3
23. Hataları ya da yanlış davranışları başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24. Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25. Kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3

II bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 8

II bölümünde alınan toplam puan / 24

III. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
A. İnsanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık				
27. Kabadayılık eder, tehdit eder gözdağı verir.	0	1	2	3
28. Kavga döğüş başlatır.	0	1	2	3
29. Eşyalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş, kırık şişe bıçak tabanca v.b.) kullanır.	0	1	2	3
30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma tehditle soyma, silahlı soygun) yapar.	0	1	2	3
33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3
B. Mala zarar verme				
34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	0	1	2	3
35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir. (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3
C. Dolandırıcılık ya da hırsızlık				
36. Başkalarının evine binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçmak için yalan söyler (başkalarını aldatır)	0	1	2	3
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar (mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)	0	1	2	3

D. Kuralları ciddi biçimde bozma

39. 13 yaşından öncesinden başlayarak ailesinin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir.	0	1	2	3
40. Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçtı (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez)	0	1	2	3
41. 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçır.	0	1	2	3

III. bölümde karşılanan toplam ölçüt sayısı / 15

III. bölümden alınan toplam puan / 45

I. II. III. Bölümlerde karşılanan toplam ölçüt sayısı / 41

Her üç bölümden alınan toplam puan / 123

DUYGU DÜZENLEMEDE GÜÇLÜKLER ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki cümlelerin size ne sıklıkla uyduğunu altlarında belirtilen 5 dereceli ölçek üzerinde değerlendiriniz.

	Hemen hemen hiç	Bazen	Yaklaşık yarı yariya	Çoğu zaman	Hemen hemen her zaman
1. Ne hissettiğim konusunda netimdir	1	2	3	4	5
2. Ne hissettiğimi dikkate alırım	1	2	3	4	5
3. Duygularım bana dayanılmaz ve kontrolsüz gelir	1	2	3	4	5
4. Ne hissettiğim konusunda hiç bir fikrim yoktur	1	2	3	4	5
5. Duygularıma bir anlam vermekte zorlanırım	1	2	3	4	5
6. Ne hissettiğime dikkat ederim	1	2	3	4	5
7. Ne hissettiğimi tam olarak bilirim	1	2	3	4	5
8. Ne hissettiğimi önemserim	1	2	3	4	5
9. Ne hissettiğim konusunda karmaşa yaşarım	1	2	3	4	5
10. Kendimi kötü hissetmeyi kabullenebilirim	1	2	3	4	5
11. Kendimi kötü hissettiğimde böyle hissettiğim için kendime kızarım	1	2	3	4	5
12. Kendimi kötü hissettiğim için utanırım	1	2	3	4	5
13. Kendimi kötü hissettiğimde işlerimi bitirmekte zorlanırım	1	2	3	4	5
14. Kendimi kötü hissettiğimde kontrolden çıkarım	1	2	3	4	5
15. Kendimi kötü hissettiğimde uzun süre böyle kalacağıma inanırım	1	2	3	4	5
16. Kendimi kötü hissetmemin yoğun depresif duyguyla sonuçlanacağına inanırım	1	2	3	4	5
17. Kendimi kötü hissettiğimde duygularımın yerinde ve önemli olduğuna inanırım	1	2	3	4	5
18. Kendimi kötü hissederken başka şeylere odaklanmakta zorlanırım	1	2	3	4	5
19. Kendimi kötü hissederken kontrolden çıktığım duygusu yaşarım	1	2	3	4	5
20. Kendimi kötü hissediyor olsam da çalışmayı sürdürebilirim	1	2	3	4	5
21. Kendimi kötü hissettiğimde bu duygumdan dolayı kendimden utanırım	1	2	3	4	5
22. Kendimi kötü hissettiğimde eninde sonunda kendimi daha iyi hissetmenin bir yolunu bulacağımı bilirim.	1	2	3	4	5

23. Kendimi kötü hissettiğimde zayıf biri olduğum duygusuna kapılırım.	1	2	3	4	5
24. Kendimi kötü hissettiğimde de davranışlarım kontrolümün altındadır	1	2	3	4	5
25. Kendimi kötü hissettiğim için suçluluk duyarım	1	2	3	4	5
26. Kendimi kötü hissettiğimde konsantre olmakta zorlanırım	1	2	3	4	5
27. Kendimi kötü hissettiğimde davranışlarımı kontrol etmekte zorlanırım.	1	2	3	4	5
28. Kendimi kötü hissettiğimde daha iyi hissetmem için yapacağım hiçbir şey olmadığına inanırım.	1	2	3	4	5
29. Kendimi kötü hissettiğimde böyle hissettiğim için kendimden rahatsız olurum.	1	2	3	4	5
30. Kendimi kötü hissettiğimde, kendimle ilgili olarak çok fazla endişelenmeye başlarım.	1	2	3	4	5
31. Kendimi kötü hissettiğimde kendimi bu duyguya bırakmaktan başka çıkar yol olmadığına inanırım.	1	2	3	4	5
32. Kendimi kötü hissettiğimde davranışlarım üzerindeki kontrolümü kaybederim.	1	2	3	4	5
33. Kendimi kötü hissettiğimde başka bir şey düşünmekte zorlanırım.	1	2	3	4	5
34. Kendimi kötü hissettiğimde duygumun gerçekte ne olduğunu anlamak için zaman ayırırım.	1	2	3	4	5
35. Kendimi kötü hissettiğimde daha iyi hissetmem uzun zaman alır	1	2	3	4	5
36. Kendimi kötü hissettiğimde duygularım dayanılmaz olur	1	2	3	4	5

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)
ANNE-BABA

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Çocukluk çağındaki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun ve davranım bozukluğunun oksitosin geni ve oksitosin reseptör geni ile ilişkisini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite bozukluğu ve Davranım bozukluğu alt tipleri ile oksitosin geni ve oksitosin reseptör geni ilişkisi " dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve/veya davranım bozukluğu tanısının konulmuş olmasıdır. Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı bu bozukluğun nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil olabilmek için çocuğunuzun 11-18 yaş aralığında olması, Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve/veya Davranım bozukluğu tanılarından birini almış olması ve gönüllü olmanız, onam formunu okuyup imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya alınmanız durumunda, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilecek, onam formunu okuyup imzalamanız istenecektir. Genel bilgiler ve genel durum değerlendirmesi için, birkaç adet klinik değerlendirme ölçeği uygulanacaktır. Bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzun kolundan 'Pediyatrik popülasyonda yürütülecek klinik araştırmalarda etik yaklaşımlara ilişkin kılavuz' doğrultusunda minimum kilogram başına 0.8 ml maksimum ise 2 ml(2 cc) olacak kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Sonuçlar bilimsel araştırmamızda kullanımı haricinde hiçbir yerde yayınlanmayacak, herhangi bir kurum ya da şahıslarca paylaşılmayacak; tamamen gizlilik ilkesine uyulacaktır. Araştırma sonuçlarında kimlik bilgileriniz kesinlikle yer almayacaktır. Alınan örnekler başka araştırmalarda kullanılmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir ilaç kullanımında doktorunuzu bilgilendirmek, araştırma ile ilgili olabilecek herhangi bir bilgiyi bilerek araştırmacıdan saklamamak sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak kişilerin sayısı 150'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık bir saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için doğrudan tıbbi bir yardım ya da ilaç tedavisi öngörmemekle birlikte araştırma sonuçları belirli psikiyatrik rahatsızlıkların erken dönemde tanı ve tedavisine yardımcı olabilir. Araştırmaya katılmanız başka hastaların erken tanısına yönelik yeni tanı metnları geliştirmeye yardımcı olacaktır.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik bozukluğun nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili bozukluğun temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili bozukluktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik bozukluktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir bozukluğa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ya da besin olmamakla birlikte kullanılan ilaçlar konusunda araştırmacının bilgilendirilmesi rica olunur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, araştırma ile ilgili olarak yanlış ya da kasti olarak eksik bilgi vermeniz gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DIĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Doktorunuz tarafından daha önce başlanmış tedavileriniz mevcut ise herhangi bir yeni tedavi verilmeyecektir. Herhangi bir ilaç kullanmıyorsanız yeni bir tedavi uygulanmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0232 390 14 07 no.lu telefondan Dr. Tuğba Donuk'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışma Bilimsel Araştırma Projeler (BAP) merkezine sunulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTIĐİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		