



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ATOMOKSETİN TEDAVİSİ GÖREN DİKKAT EKSİKLİĞİ
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
CYP2D6 GEN POLİMORFİZMLERİNİN TEDAVİ YANITINA
ETKİSİ**

HALİL İBRAHİM KOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet İlter GÜNEY

2020-İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Halil İbrahim KOÇ

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum, değerli hocam tez danışmanım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ahmet İlter GÜNEY'e,

Çalışmalarında bana sabırla destek olan, yardımını, zamanını, bilgisini ve deneyimini hiçbir zaman esirgemeyen, kıymetli hocam tez eş danışmanım Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Deniz KIRAÇ'a,

Ders döneminde ve tezimi hazırlarken bana yardımcı olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet ARMAN olmak üzere Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma,

Tez çalışmamın planlanması ve hastalarla görüşülmesi sırasında yol gösteren Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe RODOPMAN ARMAN'a, Uzm. Dr. Onur Tuğçe POYRAZ FINDIK'a ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniği hekimlerine,

Lise yıllarımda bana laboratuvarında gözlem yapma imkânı sunan ve gerek lisans gerek yüksek lisans eğitimim süresince mentörlük yapan, desteğini her zaman yanı başımda hissettiğim Doç. Dr. Mine TÜRKTAS ERKEN'e,

Verilerin istatistiksel analizi konusunda yardımcı olan Mert VEZİKLİ'ye,

Sürekli bilgi alışverişinde bulunduğumuz Tıbbi Genetik Bölümü yüksek lisans öğrencilerine ve çalışanlarına,

Hiçbir karşılık beklemeden çalışmamıza bilim adına gönüllü olarak katılan hastalarımıza,

Genetiğe ve bilime olan sevgisiyle benim için rol model olan, umut ortağım Yüksek Mühendis Osman Erol GÜRAKAR'a,

İki yıllık süreçte kader birliği yaptığımız, hayal ortağım, kıymetli dostum Kadir Sinan ARSLAN'a,

Birlikte büyüdüğümüz, sevinçlerimizi ve üzüntülerimizi paylaştığımız arkadaştan öte kardeşliğiyle hep yanımda olan Emre ERDAĞ'a,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Rukiye KOÇ'a, çok kıymetli babam Ömer KOÇ'a ve biricik kardeşim Ebrar Buse KOÇ'a

Tüm içtenliğimle sonsuz **TEŞEKKÜR EDERİM...**

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	IX
1. ÖZET.....	11
2. SUMMARY	12
3. GİRİŞ VE AMAÇ	13
4. GENEL BİLGİLER.....	15
4.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	15
4.1.1. Tanım, tarihçe ve tanı ölçütleri	15
4.1.2. Epidemiyoloji.....	17
4.1.3. Etiyoloji.....	18
4.1.3.1. Çevresel etkenler	19
4.1.3.2. Nörobiyolojik etkenler	21
4.1.3.3. Genetik etkenler	23
4.1.3.3.1. Davranışsal genetik çalışmaları.....	24
4.1.3.3.1.1. Aile çalışmaları	24
4.1.3.3.1.2. İkiz çalışmaları	25
4.1.3.3.1.3. Evlat edinme çalışmaları	25
4.1.3.3.2. Moleküler genetik çalışmaları.....	26
4.1.3.3.2.1. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları.....	26
4.1.3.3.2.2. Aday gen çalışmaları	28
4.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme	32
4.1.4.1. Dikkatsizlik	32
4.1.4.2. Hiperaktivite.....	33
4.1.4.3. Dürtüsellik.....	33
4.1.5. Ayırıcı tanı ve eş tanılar	33
4.1.6. Tedavi.....	34
4.1.6.1. Stimulanlar	35
4.1.6.2. Non-stimulanlar.....	35
4.1.6.3. Psikososyal Tedaviler.....	36
4.2. ATOMOKSETİN	36
4.2.1. Atomoksetin farmakodinamiği ve farmakokinetiği	37
4.2.2. Atomoksetin kullanımı	38
4.2.3. Atomoksetin yan etkileri	39
4.2.4. Atomoksetin'in diğer ilaçlarla etkileşimi.....	39
4.3. SİTOKROM P450 (CYP450).....	39
4.3.1. CYP450 enzimlerinin sınıflandırılması ve adlandırılması	41
4.3.2. CYP2D lokusunun yapısı	42
4.3.3. CYP2D6 enzimi ve CYP2D6 gen polimorfizmleri.....	43
4.3.3.1. CYP2D6 allelleri ve enzim aktivitesine etkileri.....	47

4.3.3.2. CYP2D6 polimorfizmlerinin popülasyon frekansları	50
4.3.4. CYP2D6 substratları ve CYP2D6 ile metabolize olan ilaç etken maddeleri	51
4.3.5. CYP2D6 inhibitörleri ve indükleyicileri.....	53
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
5.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	56
5.1.1. Vaka grubunun seçimi.....	56
5.1.2. Kontrol grubunun seçimi.....	56
5.1.3. Araştırmaya dahil olma, hariç tutulma ve araştırmadan çıkartılma kriterleri.....	57
5.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	57
5.2.1. KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI) (Ek 2)	58
5.2.2. Atomoksetin yan etki ölçeği (Ek 7)	58
5.3. GENETİK ANALİZ	58
5.3.1. Genetik analizde kullanılan gereçler.....	59
5.3.2. Genetik analizde kullanılan sarf malzemeler	59
5.3.3. Tükürük örneği toplanması	59
5.3.4. DNA izolasyonu.....	60
5.3.4.1. NanoDrop ölçümü.....	61
5.3.5. GZ-PZR çalışması.....	61
5.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	66
6. BULGULAR.....	67
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	75
8. KAYNAKLAR.....	78
9. EKLER.....	110
10. ÖZGEÇMİŞ.....	118

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

<i>ADRA2A</i>	: Alfa 2A Adrenerjik Reseptörü Geni
<i>BDNF</i>	: Beyinde Türetilmiş Sinir Hücresi Büyüme Faktörü Geni
Bp	: Baz Çifti
CGI	: Clinical Global Impression (Klinik Global İzlenim Ölçeği)
<i>COMT</i>	: Katekol-O-metiltransferaz Geni
CYP	: Sitokrom P450
CYP2D6	: Sitokrom P450 2D6
DA	: Dopamin
dASK	: Dorsal Anterior Singulat Korteks
<i>DAT1 (SLC6A3)</i>	: Dopamin Taşıyıcı Protein-1 Geni
DEHB-DE	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Olduğu Tip
DEHB-HA	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivitenin Önde Olduğu Tip
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
<i>DRD1</i>	: Dopamin Reseptör D ₁ Geni
<i>DRD4</i>	: Dopamin Reseptör D ₄ Geni
<i>DRD5</i>	: Dopamin Reseptör D ₅ Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GWAS	: Genome-Wide Association Study (Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması)
HAT	: 4-hidroksiatomoksetine

ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
MAO	: Monoamine Oxidase (Monoamin Oksidaz)
NAT	: N-desmetilatometoksetine
NE	: Norepinefrin, Noradrenalin
NET	: Norepinefrin Taşıyıcı Protein
<i>NET/SLC6A2</i>	: Norepinefrin Taşıyıcı Geni
NM	: Normal Metabolizör
<i>NOS-1</i>	: Nitrik Oksit Sentaz-1 Geni
OM	: Orta Metabolizör
GZ-PZR	: Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFC	: Prefrontal Korteks
<i>SNAP25</i>	: Sinaptosomal Protein-25 Geni
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSRI	: Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri)
UM	: Ultra Hızlı Metabolizör
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
ZM	: Zayıf Metabolizör

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	DEHB Etiyolojisine Katkı Sağlayan Nedenler	18
Şekil 2.	DEHB'nin Genetik Temeli Üzerine Gerçekleştirilen Çalışmalar	24
Şekil 3.	Atomoksetinin aktif metabolitlerine dönüşüm yolağı	38
Şekil 4.	Karbon Monoksit Bağlı CYP450'nin Absorbans Eğrisi	40
Şekil 5.	Sitokrom P450 Enzimlerini Kodlayan Genlerin İsimlendirilmesinde Kullanılan Sistem	42
Şekil 6.	CYP2D Lokusunda Yer Alan Genler	43
Şekil 7.	<i>CYP2D6</i> Genotip-Fenotip İlişkisi, Farmakokinetik ve Klinik Sonuçları	45
Şekil 8.	<i>Sitokrom P450 (CYP) 2D6</i> Lokusundaki Polimorfizmler	47
Şekil 9.	Fonksiyonel ve Fonksiyonel Olmayan <i>CYP2D6</i> Alellerinin Yapısı	49
Şekil 10.	35 Numaralı DEHB Grubu Örneğinin Nanodrop Spektrofotometre ile Ölçümü	61
Şekil 11.	GZ-PZR Protokolü	62
Şekil 12.	1 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*4</i> Homozigot Yabancı Tip (GG) Allel	63
Şekil 13.	22 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*4</i> Heterozigot (GA) Allel	64
Şekil 14.	25 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*4</i> Homozigot Mutant (AA) Allel	64
Şekil 15.	53 Numaralı DEHB Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*3</i> Heterozigot (A-) Allel	65
Şekil 16.	5 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*3</i> Homozigot Yabancı Tip (AA) Allel	65
Şekil 17.	4 Numaralı DEHB Grubu Örneğine Ait <i>CYP2D6*3</i> Homozigot Yabancı Tip (AA) Allel	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	DEHB ile İlgili En Sık Araştırılan Çevresel Riskler	20
Tablo 2.	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları Sonucu DEHB ile İlişkili Olabileceği Belirtilen Genler	27
Tablo 3.	Aday Gen Çalışmaları Sonucu DEHB ile İlişkili Olabileceği Belirtilen Genler	29
Tablo 4.	CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Farklı Terapötik Sınıfa Ait Substratların Listesi	51
Tablo 5.	CYP2D6 İnhibitörlerinin Listesi	54
Tablo 6.	GZ-PZR Reaksiyon Miksi	62
Tablo 7.	GZ-PZR Protokolü	62
Tablo 8.	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında <i>CYP2D6*3</i> Genotipi Karşılaştırması	67
Tablo 9.	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında <i>CYP2D6*4</i> Genotipi Karşılaştırması	67
Tablo 10.	Fayda Gören ve Fayda Görmeyen Hastalar Arasında <i>CYP2D6*3</i> Genotipi Karşılaştırılması	68
Tablo 11.	Fayda Gören ve Fayda Görmeyen Hastalar Arasında <i>CYP2D6*4</i> Genotipi Karşılaştırılması	68
Tablo 12.	<i>CYP2D6*3</i> Genotip Grupları Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması	69
Tablo 13.	<i>CYP2D6*4</i> Genotip Grupları Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması	69
Tablo 14.	Cinsiyetler Arasında <i>CYP2D6*3</i> Genotipi Karşılaştırılması	70
Tablo 15.	Cinsiyetler Arasında <i>CYP2D6*4</i> Genotipi Karşılaştırılması	71
Tablo 16.	<i>CYP2D6*4</i> Genotipleri Arasında Atomoksetin Yan Etki Ölçeğine Göre Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması	71
Tablo 17.	Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Düzelme Karşılaştırılması	72

Tablo 18.	Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması	73
Tablo 19.	Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Hastalık Şiddeti Karşılaştırılması	74



1. ÖZET

Atomoksetin tedavisi gören dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda CYP2D6 gen polimorfizmlerinin tedavi yanıtına etkisi

Öğrenci Adı: Halil İbrahim KOÇ

Danışman Adı: Doç. Dr. Ahmet İlter GÜNEY

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocuk psikiyatri hastalıkları arasında sıklıkla görülen bozukluklardandır. Atomoksetin DEHB tedavisinde tercih edilen ve bir seçici norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Atomoksetinin metabolizması karaciğerde CYP2D6 enzimi ile gerçekleştirilmektedir. CYP2D6 enzimini kodlayan gen oldukça polimorfiktir. *CYP2D6* polimorfizmleri çeşitli hastalıkların tedavisinde klinik etkide değişkenliğe yol açmaktadır. Bu tez çalışmasında DEHB tanısı almış ve atomoksetin tedavisi gören çocuklarda *CYP2D6* allelik varyantları ile atomoksetine verilen yanıt arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 50 DEHB tanısı almış ve atomoksetin tedavisi gören çocuk ile birlikte 54 sağlıklı (normal) çocuk dahil edildi. *CYP2D6* genindeki polimorfizmlerin saptanması için her bir hastadan 5 ml tükürük temin edilerek hastanın DNA izolasyonu yapıldı. DNA'lerden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) ile *CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* varyantlarının tespiti gerçekleştirildi. Elde edilen veriler istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bulgular: *CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* allelleri ile hastaların tedaviye yanıtı arasında ilişki bulunamadı. Homozigot yabancıl tip *CYP2D6*4* genotipine sahip olgular DEHB grubunda daha fazla oranda saptandı. Cinsiyetler arasında düzelme seviyesi karşılaştırıldığında kadınların %50'sinin daha kötüleştiği bulundu. Yan etki şiddeti karşılaştırılmasında tedavinin kadınların işlevselliğini önemli derecede etkilediği görüldü.

Sonuç: Genotip-fenotip ilişkisine uygun olarak optimal ilaç tedavisinin sağlanması, DEHB tedavisinde kullanılan atomoksetin başta olmak üzere *CYP2D6* enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla ilgili prospektif çalışmaların daha geniş toplumlarda ve daha fazla polimorfizmin incelenmesi ile mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: DEHB, atomoksetin, CYP2D6

2. SUMMARY

Effect of CYP2D6 gene polymorphisms on treatment response in children with attention deficit and hyperactivity disorder treated with atomoxetine

Student Name: Halil İbrahim KOÇ

Name of Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet İlter GÜNEY

Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the common disorders among pediatric psychiatric diseases. Atomoxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor that is preferred in ADHD treatment. The metabolism of atomoxetine is carried out in the liver with the enzyme CYP2D6. The gene encoding the CYP2D6 enzyme is highly polymorphic. CYP2D6 polymorphisms cause variability in clinical effect in the treatment of various diseases. In this thesis, it is aimed to investigate the relationship between CYP2D6 allelic variants and the response to atomoxetine in children diagnosed with ADHD and treated with atomoxetine.

Material and methods: The study included 50 children with ADHD and 54 children with normal (control group). To detect polymorphisms in the CYP2D6 gene, 5 ml of saliva was obtained from each patient and DNA isolation of the patient was performed. *CYP2D6*3* and *CYP2D6*4* variants were detected with real-time polymerase chain reaction (qPCR) from DNA. The data obtained were evaluated statistically.

Results: No relation was found between the *CYP2D6*3* and *CYP2D6*4* alleles and the patients' response to treatment. Patients with homozygous wild-type *CYP2D6*4* genotype were found to be more common in the ADHD group. When the level of improvement between genders was compared, it was found that 50% of women worsened. In the comparison of severity of side effects, it was seen that the treatment significantly affected the functionality of women.

Conclusion: Providing optimal drug therapy in accordance with the genotype-phenotype relationship will be possible through the study of prospective studies on wider societies and more polymorphism related to drugs metabolised by the enzyme CYP2D6 used in the treatment of ADHD.

Keywords: ADHD, atomoxetine, CYP2D6

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), okul öncesi çocuklarda başlayan erişkin dönemde de devam ettiği gözlemlenebilen, normalden fazla hareketlilik ve dikkat süresinin kısa olması gibi çeşitli belirtiler gösteren bir hastalıktır. DEHB, çocuk psikiyatri hastalıkları arasında sıklıkla görülür (DSM-V, 2013).

DEHB tedavisinde stimülan ve non-stimülan ilaçlar olmak üzere 2 grup ilaç kullanılır. Atomoksetin, çocuklar, ergenler ve yetişkinlerin DEHB tedavisinde kullanımına 2002 yılında FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından izin verilen ilk nonstimulan ilaçtır (Barton, 2005). Atomoksetin merkezi sinir sisteminde presinaptik norepinefrin (NE) taşıyıcılarını selektif ve güçlü bir şekilde inhibe ederek etkisini gösterir (Kratohvil ve ark., 2001).

Atomoksetinin metabolizması karaciğer enzimlerinden CYP2D6 yolağı ile gerçekleştirilmektedir (Ring ve ark., 2002). CYP2D6 enzimi SSRI'lar (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors), antipsikotikler, antiemetikler, antidiabetikler, antihipertansifler, antihistaminler, beta adrenerjik blokörler, MAO (Monoamine Oxidase) inhibitörleri, antiöstrojenler, kalsiyum kanal antagonistleri ve vazodilatörlerinde aralarında bulunduğu 80'den fazla ilacın metabolize edilmesinde görev almaktadır (Herken ve ark., 2001; Evert ve ark., 1997).

CYP2D6 enzimini kodlayan gen oldukça polimorfiktir. Gende bulunan allelik varyasyonlar nedeniyle CYP2D6 enziminin etkinliği popülasyon içerisinde ve farklı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir (Božina ve ark., 2009). *CYP2D6* geninde bulunan varyasyonlar, yabancıl tip *CYP2D6* alleli ile kıyaslandığında enzim etkinliğinin kaybolmasıyla, etkinliğin azalmasıyla veya enzim etkinliğinin çok fazla artmasıyla sonuçlanabilir (Ingelman-Sundberg ve Rodriguez-Antona, 2005; Gaedigk ve ark., 2006; Gaedigk ve ark., 2002; Ingelman-Sundberg, 2005; Ingelman-Sundberg ve Sim, 2010; Ingelman-Sundberg ve ark., 2007; Zanger ve Schwab, 2013). Böylelikle, *CYP2D6* allelik gen varyantları, fenotipik açıdan ultra hızlı metabolizör (UM), normal metabolizör (NM), orta metabolizör (azalmış, OM), zayıf metabolizör

(null, ZM) olarak sınıflandırılır (Mittal ve ark., 2015). Bazı ilaçların (örn. Fluoksetin, paroksetin) CYP2D6 inhibitörü olduğu bilinmekle birlikte CYP2D6 genellikle indüklenememektedir (Gardiner ve Begg, 2006). CYP2D6'nın genellikle indüklenememesi bireyin CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlara verdiği yanıtta genetik yatkınlığın ön planda olması yönündeki hipotezleri destekler niteliktedir (Högstedt ve ark., 1985; Wandelius ve ark., 1997).

Literatürde farklı araştırma grupları tarafından yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçların elde edilmesi nedeniyle *CYP2D6* genotipleme ile DEHB olan bireylerde atomoksetin tedavisi arasında ilişki olup olmadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu yönüyle ele alındığında çalışmamızda incelediğimiz *CYP2D6* allelik varyantlarının, atomoksetin tedavisine bireysel açıdan yaklaşılarak hastaya uygun optimum dozun reçete edilmesine katkı sağlaması amaçlanmaktadır. Bu amaçla DEHB tanısı olan ve atomoksetin kullanan çocuklarda CYP2D6 enzimini kodlayan gende bulunan polimorfizlerin atomoksetin yanıtına etkisi araştırılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

4.1.1. Tanım, tarihçe ve tanı ölçütleri

DEHB, bireyin yaşına uygun olmayan dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize edilen, genellikle çocukluk döneminde başladığı gözlemlenen ve sıklıkla yetişkinlikte de devam eden nörogelişimsel bir psikopatolojidir. (DSM-V, 2013)

İlk defa Doktor Melchior Adam Weikard tarafından 1775 yılında, DEHB ile ilgili olarak ilk tıbbi literatür olarak kabul edilen kitapta ve şu an Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)’nda yer alan DEHB/dikkat eksikliğinin baskın olduğu alt tipiyle eşleşen birçok belirti tarif edilmiştir (Barkley ve ark., 2012).

1902 yılında, Dr. George Still DEHB, aşırı hareketli, odaklanma ve öğrenmede zorluklar yaşayan, bunların yanında davranış sorunları görülen çocuklarda “ahlaki kontrolde ileri düzeyde yetersizlik” olarak tanımlanmıştır. DEHB literatürde senelerce farklı şekillerde isimlendirilmiştir. I. Dünya Savaşı esnasında görülen viral ensefalit salgınında koordinasyon zorluğu, aşırı hareketlilik, öğrenme problemleri, dürtü kontrol sorunları ve öfke belirtilerinin, bu salgının davranışsal bir sonucu olduğu gözlenmiş ve "postensefalitik davranışsal sendrom" olarak tanımlanmıştır (Cantwell, 1996; Barkley ve Murphy, 2006).

DEHB ile ilgili yapılan araştırmalarda bozukluğun gelişiminde organik faktörlerin etkili olabileceği 1937 senesinde Barkley’in amfetaminin hiperaktivite üzerindeki pozitif etkilerini göstermesi ile gündeme gelmiştir (Barkley ve ark., 1990).

DEHB 1947’de “minimal beyin zedelenmesi sendromu” olarak adlandırılırken, zaman içerisinde herhangi bir nörolojik hasarla açıklanamamış ve “minimal beyin disfonksiyonu” şeklinde tanımlanmıştır (Cantwell, 1996; Barkley ve Murphy, 2006).

Zaman geçtikçe, uyarılma seviyesinin normal olmaması ve duygu düzenleme zorluklarının bulunması, kalıtsal bir bozukluk olabileceği yönünde farklı hipotezler öne sürülerek bozukluğa neden olan etmenler açıklanmaya çalışılmıştır.

Literatürde ‘Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu’, ‘Öğrenme/Davranış Bozukluğu’ ve ‘Hiperaktivite’ şeklinde farklı adlandırmaların kullanılması; 1950’li yıllarda bozukluğun nörolojik yollarının anlaşılmasına çalışılması yönündeki araştırmalarla kullanılmaya başlanmıştır (Şenol, 1991).

DEHB ayrıca, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılmasında (ICD-10) hiperaktivite belirtisine dikkat çekilerek ‘Hiperkinetik Bozukluk’ olarak isimlendirilmiştir (ICD-10, 2013).

DEHB tanısı ve belirtileri DSM-I’de yer almazken, DSM-II’de hiperaktivite “hiperkinetik sendrom” şeklinde isimlendirilmiştir. DSM-III’te ilk defa “dikkat eksikliği bozukluğu” olarak belirtilmiş ve hiperaktivite olan ve olmayan olgular şeklinde gruplandırılmıştır. “Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu” terim olarak 1987’de yayınlanan DSM-III-R’de kullanılmıştır. DSM-IV’te “dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları” başlığı altında tanımlanırken, DSM-V’te nörogelişimsel bozukluklar içerisinde sınıflandırılmıştır.

DEHB, DSM-V tanı ölçütlerinde dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri halinde iki gruba ayrılmıştır. Dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinde 9 belirtiler yer alır. Bu gruplardan en az birinde 6 ya da daha çok semptom bulunduğu takdirde klinisyen tarafından DEHB tanısı konulabilmektedir. DEHB-DE yani dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipte 6 ya da daha fazla dikkatsizlik semptomu yer alırken, hiperaktivite/dürtüsellik semptomları 5 veya daha az bulunmaktadır. DEHB-HA yani hiperaktivite/dürtüsellik baskın olduğu tipte hiperaktivite/dürtüsellik semptomları 6 veya daha fazla gözlenirken, dikkatsizlik semptomları 5 veya daha az bulunmaktadır (DSM V, 2013). Dsm-V’e göre DEHB tanı kriterleri Ek 1’de yer almaktadır (Şener ve Köroğlu, 2011).

4.1.2. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk dönemi psikiyatrik hastalıkları arasında en sık görülen bozukluklardandır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yapmış olduğu araştırmalara göre okul çağındaki çocuklarda %3-7 oranında görülebilmektedir. (DSM-IV, 2000). 1978-2005 seneleri arasında Polanczyk ve arkadaşları tarafından dünya genelinde gerçekleştirilen DEHB epidemiyoloji çalışmalarının derlendiği ve meta regresyon analizinin yapıldığı gözden geçirme çalışmasında DEHB'nin dünya çapında prevalansının %5,29 oranında bulunduğu ifade edilmiştir (Polanczyk ve ark., 2007). DEHB prevalansı ile ilgili 2012'de gerçekleştirilen ve pek çok çalışmanın dahil edildiği gözden geçirme çalışmasında DEHB sıklığı %5,9-7,1 olarak bulunmuştur (Wilcutt, 2012).

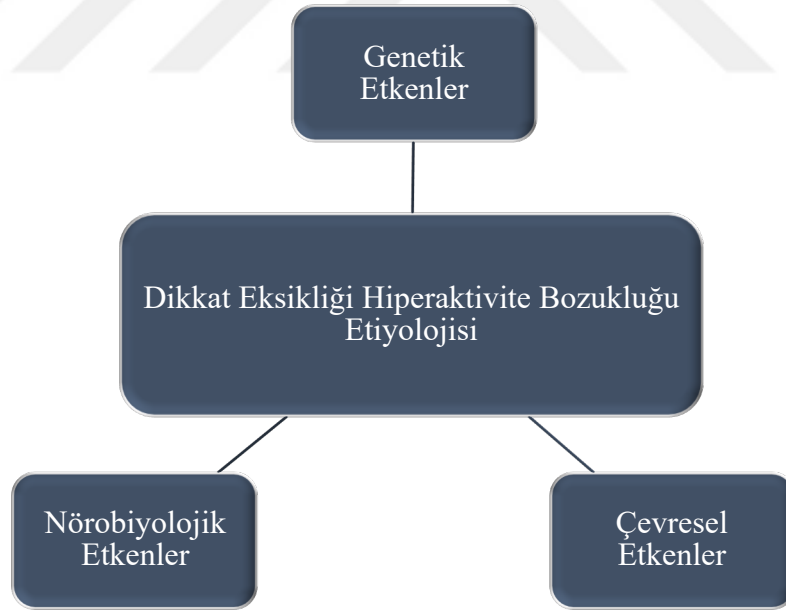
Türkiye'de ise Erşan ve arkadaşları tarafından okul çağı çocukları arasında DEHB sıklığını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen araştırmada, DEHB sıklığının %8,1 olarak bulunduğu ifade edilmiştir (Erşan ve ark., 2004).

Yaşın ilerlemesi ile DEHB yaygınlığında azalma olduğu bilinmesine rağmen; çocukluk çağındaki DEHB tanısı alan bireylerin %60-85 gibi bir kısmına ergenlik döneminde de DEHB tanısı konulabildiği görülmüştür (Biederman ve ark., 1996; Claude ve Firestone, 1995; Barkley ve ark., 1990).

DEHB sıklığı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkek çocuk ve ergenlerde kızlara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Toplum geneli yapılan çalışmalarda erkeklerde kızlara göre 3 kat daha fazla görüldüğü ifade edilmiştir. Klinikte ise erkek:kız oranı 8-9:1 seviyelerindedir (Polanczyk ve ark., 2007). Kızlarda dikkat eksikliğinin baskın olduğu alt tipin daha fazla görüldüğü, erkeklerde ise hiperaktivitenin veya bileşik alt tipin baskın olduğu alt tiplerin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bunun yanında DEHB tanısı alan erkeklerde agresyon problemleri ve adli sorunlara, kızlarda ise yeme ve somatizasyon bozukluklarına daha sık rastlanılmaktadır (Trent ve Davies, 2012).

4.1.3. Etiyoloji

DEHB etiyojisini tespit etmeye yönelik çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bozukluğun kesin nedenleri henüz bulunamamıştır. Literatürde genetik yatkınlığın ve çevrenin etkisi büyük oranda kabul görmektedir. Psikiyatrik bozuklukların genelinde olduğu gibi DEHB’de de birden fazla genin çevresel etmenlere ek olarak hastalığın etiyojisine katkısının olduğu düşünülmektedir. Bu yolla bireyde DEHB semptomlarının gözlenmesi ve ilerlemesi kişinin hangi duyarlılık genlerine sahip olduğuna, bu genlerin hastalığa ne kadar katkıda bulunacağına ve ilgili genlerin birbirleriyle ve çevre arasındaki etkileşimlerine bağlıdır. Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları ile karakterize edilen DEHB fenotipik düzeyde oldukça heterojen bir bozukluktur (Rohde ve Halpern, 2004). Diğer psikiyatrik bozukluklarla kıyaslandığında genetik aktarım oranı yüksek olan DEHB klasik mendelyen kalıtım kurallarına uymayan etiyojisi karmaşık bir bozukluktur. Şekil 1’de DEHB etiyojisi’ne katkı sağlayan nedenler yer almaktadır.



Şekil 1. DEHB Etiyojisine Katkı Sağlayan Nedenler

4.1.3.1. Çevresel etkenler

DEHB semptomlarının ortaya çıkması ve ilerlemesinde çevresel faktörlerin ana bir etmen olmaktan çok bozukluğun meydana gelmesi için hazırlayıcı ve semptomların gelişimini hızlandıran bir etmen olabileceği düşünülmektedir (Offord ve ark., 1996).

Erken doğum, annenin hamilelik esnasında alkol, sigara, uyuşturucu madde kullanımı, stres, annede psikopatolojik durumun bulunması gibi prenatal ve perinatal etmenlerin yanında, diyet problemleri, gıda alerjisi, mineral eksiklikleri, gereğinden fazla şeker tüketimi, ensefalit, menenjit gibi enfeksiyonlar, aile içi geçimsizlik ve sosyoekonomik düzey yetersizliği gibi faktörlerin DEHB etiyopatogenezinde risk oluşturabileceği saptanmıştır (Thapar ve ark., 2013; Mick ve ark., 2002). Ancak yalnızca düşük sosyoekonomik düzeyin DEHB ilerlemesinde etkisinin olmadığı bulunmuştur (Biederman, 2005).

Prenatal dönemde alkol kullanımı olan annelerin çocuklarında hiperaktivite veya impulsif davranışlarla birlikte psikopatoloji gelişimi riskinde de artış gözlenmiştir (Huizink ve Mulder, 2006).

Gebelikte nikotin kullanan annelerin çocuğunda nikotin, nöronal nikotinik reseptör kompleksinin uyarılmasına neden olur böylece gelişen dopaminerjik nöronlardan artan dopamin salınımı sonucunda, DRD4 reseptörleri vasıtasıyla nörit (neurite) büyüme ve dallanmasında değişiklikler oluşur. Nöronal olgunlaşmada ki bu gelişimsel değişiklikler nöronal organizasyon ve fonksiyonlarda kalıcı değişikliklere neden olur (Todd ve Neuman, 2007). Prenatal dönemde nikotine maruz olan çocuklarda dopaminerjik ve noradrenerjik yolların hipoaktif ve eksojen stimülasyona cevap veremediği sonucuna ulaşılmıştır (Slotkin, 1998). Gebelikte nikotin kullanımının nikotinle tetiklenen NE'nin salınımında azalmaya neden olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (Seidler ve ark., 1992). Katekolaminerjik yolların maturasyonunda meydana gelen bu değişikliklerin DEHB sıklığındaki artış ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür (Banerjee ve ark., 2007).

Yapılan bir çalışmada DEHB'nin ortaya çıkışında ve ilerleyen yaşlarda da devam edebilmesinde ailesel işlev bozuklukları, sosyoekonomik düzeyin yetersiz olması ile birlikte anne ve babada bir veya daha fazla psikopatoloji varlığının etkili olabileceği tespit edilmiştir (Offord ve ark., 1996). Bunun yanı sıra ebeveynleri boşanmış çocuklarda ve kardeşi olmayan çocuklarda DEHB'nin daha sık görüldüğü bulunmuştur (Biederman ve ark., 1995) Tablo 1'de DEHB ile ilgili en sık araştırılan çevresel riskler gösterilmiştir (Thapar ve ark., 2013).

Tablo 1. DEHB ile İlgili En Sık Araştırılan Çevresel Riskler

Pre- ve Perinatal Faktörler	Çevresel Toksinler	Diyet Faktörleri	Psikososyal Zorluklar
Annede sigara, alkol ve madde kötüye kullanımı (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Organofosfat pestisitleri (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Çinko, magnezyum, çoklu doymamış yağ asitleri gibi beslenme yetersizlikleri (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Düşük gelir seviyesi (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)
Annenin stresli olması (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Poliklorlu bifeniller (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Şeker, suni gıda renklendiricileri gibi besinsel fazlalıklar (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Ebeveyn-çocuk anlaşmazlıkları (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)
Düşük doğum ağırlığı ve prematürite doğum (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Kurşun (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Düşük / yüksek IgG gıdaları (Kanıtlanmamış nedensel risk faktörü)	Şiddetli yoksunluk sendromu (Muhtemel nedensel risk faktörü)

4.1.3.2. Nörobiyolojik etkenler

Nörotransmitter ve nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde DEHB nörobiyolojisi ile ilgili yeni bilgilere erişilebilmektedir. DEHB patofizyolojisi tek başına bir nörotransmitter sistemindeki anormallikten kaynaklanmamaktadır. DEHB'nin heterojen bir bozukluk olduğu ifade edilmekte birlikte yapılan araştırmalarda özellikle katekolaminerjik sisteme başlıca da DA ve NE'ye odaklanılmaktadır (Rohde ve Halpern, 2004). DEHB patofizyolojisine neden olan durumların DA ve NE sistemlerinde meydana gelen düzensizlik olabileceği düşüncesi DEHB tedavisinde kullanılan ve semptomlarda azalma veya iyileşmeye sebep olan ilaçların etkilediği mekanizmaların araştırılması ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılmasına çalışılmasında hayvan modellemelerinin de etkisi oldukça fazladır (Russel, 2000).

Son zamanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda birbirlerine nöronal ağlarla bağlantılı ve beynin; dikkat, düşünce, duygu, davranış ve hareketleri düzenlemekle görevli bölgeleri olan prefrontal korteks (PFC), kaudat ve cerebellum'un DEHB'de hasar alan bölgeler olduğu belirtilmiştir (Arnsten ve Pliszka, 2011). DEHB tanılı bireylerde prefrontal korteksin gelişiminde yavaşlama ile birlikte prefrontal korteks, kaudat ve cerebellum fonksiyonlarında ve hacimlerinde düşme gözlenmiştir (Thapar ve ark., 2013). Nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB ile doğrudan ilişkilendirilen yapısal veya fonksiyonel aktivite bozukluğu gözlemlenememiştir. Beynin yürütücü işlevlerinden sorumlu olan bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormallikler gözlenmiştir (Işık ve Taner, 2009). Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK), dorsal anterior singulat korteks (dASK) ve sitriatum (putamen ve kaudat) beyin görüntüleme çalışmalarında beyin DEHB ile ilişkili muhtemel bölgeleridir. Bunun yanı sıra DEHB'li bireylerde tüm beyin hacminde %3-5 azalma da gözlenebileceği bildirilmiştir. Kontrollere kıyasla DEHB'li bireylerde nukleus kaudatus, prefrontal korteks ve küçük serebellum hacimlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Işık ve Taner, 2009; Castellanos ve ark., 1996; Castellanos ve ark., 2002; Shaw ve ark., 2006). Bu bölgeler arasındaki etkileşim ağı, presinaptik ve postsinaptik reseptörler ile aktivite gösteren DA ve NE tarafından sağlanan nörokimyasal farklılaşmalara karşı hassastır (Bowton ve ark., 2010). Farklı çalışmalar

sonucunda DEHB tanısı olan bireylerin beyinlerinin çeşitli bölgelerinde dopamin reseptör yoğunluğunun normal bireylere kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir (Tripp ve Wickens, 2009).

Psikostimülanlar DA ve NE'nin sinaps aralığından presinaptik nörona geri alımını önlemekte ve nöronal aralıktaki monoaminlerin miktarını artırmaktadır. DA ve NE salınımı prefrontal kortekste ilaç tedavileri ile düzenlenebilmektedir (Bj ve Sadock, 2005). Dopaminin dikkat eksikliği, hiperaktivite, öğrenme sorunları ve bellekte etkili olabileceği belirtilmektedir (Akay, 2010).

NE seviyeleri de prefrontal kortikal fonksiyonlar için önem taşımaktadır. NE'nin bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların kontrolü gibi birçok prefrontal kortikal fonksiyonun düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır.

DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülen diğer nörotransmitterler serotonin, glutamin ve nikotinerjik yolaktır. DEHB patofizyolojisinde serotoninin etkisinin diğer nörotransmitterlerle olan ilişkilerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Bj ve Sadock, 2005). Serotonine kıyasla az olan DA aktivitesinin dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi semptomlarla ilişkisinin olabileceği belirtilmektedir (Oades ve ark., 2002). DEHB ve nikotinerjik sistem arasındaki ilişki de ise nikotinle birlikte nigrostratial ve mezolimbik dopaminerjik nöronlarda DA salınımı artmakta ve nikotinin uyarıcı etkisi mezolimbik dopaminerjik yollara doğru ilerlemektedir (Clarke, 1990). Bunun yanında DEHB'li çocuklarda nikotinin dikkati arttırdığı ifade edilmektedir (Levin, 2002).

DEHB tanılı çocuklarda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan araştırmada beynin temporal korteks, prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde düşük kanlanma saptanmıştır (Akay ve ark., 2006; Lou ve ark., 1989). DEHB olgularıyla kontrollerin karşılaştırıldığı bir araştırmada pozitron emisyon tomografisi (PET) ile DEHB tanılı bireylerde serebral metabolizmanın %8,1 azaldığı görülmüştür (Zametkin ve ark., 1990).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında ise dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK), dorsal anterior singulat korteks (dASK), striatum işlevselliğinde bozulma meydana geldiği bulunmuştur (Bush ve ark., 2005; Durston ve ark., 2003).

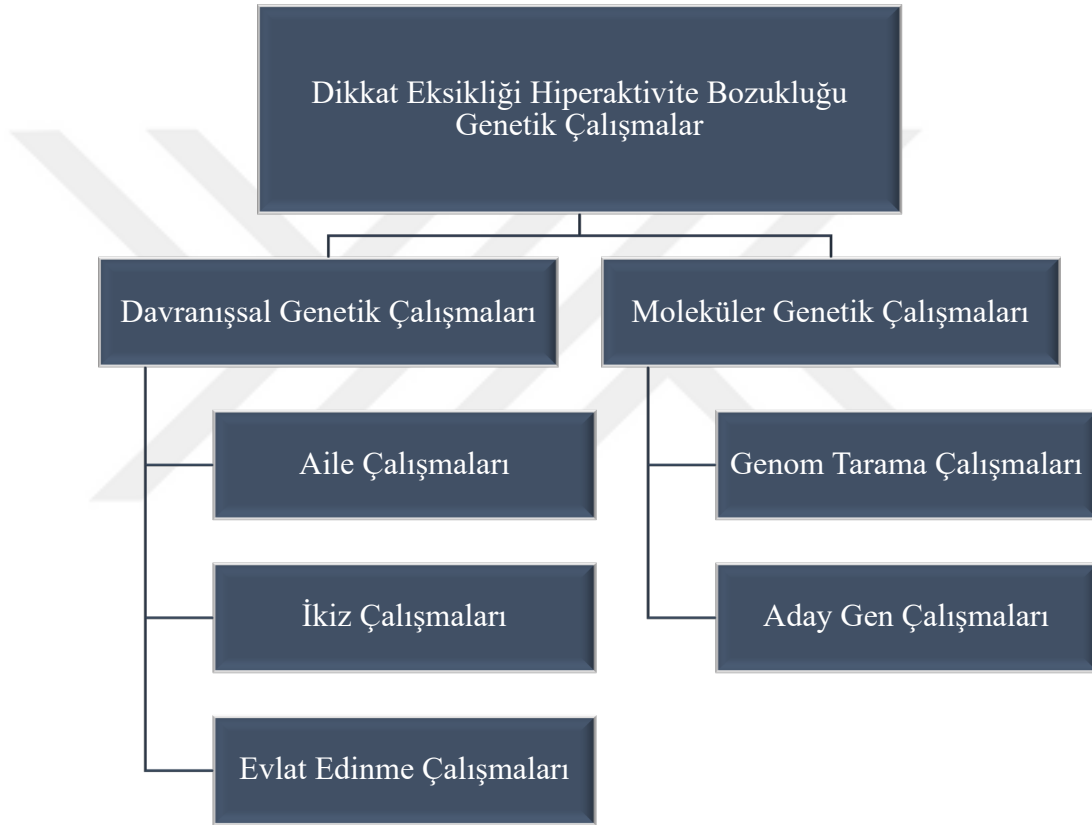
Gerçekleştirilen birçok çalışmada DEHB tanılı çocukların Elektroensefalografilerinde (EEG) yaygın spesifik olmayan değişiklikler ve yavaş dalga etkinliğinde artma, bilişsel fonksiyonlarda azalma, posterior bölgelerin alfa dalgalarında artma olduğu gözlenmiştir (Swartwood ve ark., 2003; Richer ve ark., 2002).

4.1.3.3. Genetik etkenler

Çevresel etkenlerle birlikte birçok genin bireyin DEHB'ye yatkınlığı ile yakından ilgili olduğu düşünülmektedir. DEHB klasik mendelyen kalıtım kurallarına uymayan etiyolojisi karmaşık multifaktöriyel bir bozukluktur. Kişide DEHB bulunması ve hastalığın ilerlemesi, DEHB ile ilgili yatkınlık genlerinden hangilerinin bulunduğu, bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle etkileşimlerine bağlıdır ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir (Thapar ve ark., 1999).

Coghill ve arkadaşları DEHB'nin genetik temeli üzerine gerçekleştirilen çalışmaları davranışsal genetik çalışmaları ve moleküler genetik çalışmaları olacak biçimde iki grup halinde sınıflandırmışlardır. Davranışsal genetik çalışmaları "aile çalışmaları", "ikiz çalışmaları", ve "evlat edinme çalışmaları" şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Aile çalışmaları DEHB'nin çocukların akrabalarında kontrol grubuna kıyasla daha sık olduğunu gösterirken, ikiz çalışmalarında DEHB'nin orta veya yüksek oranda genetik geçişi olduğu sonucunu verir. Evlatlık çalışmaları ise DEHB'nin biyolojik anne-babalarda, evlat edinen ebeveynlere göre daha sık olduğunu göstermektedir. Moleküler genetik çalışmaları ise "genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)" ve "aday gen yaklaşımı" çalışmaları olmak üzere iki grup halinde sınıflandırılmıştır. GWAS çalışmalarında genom rastgele taranır ve istatistiki açıdan anlamlı sonuç verebilecek kromozom parçası tespit edilmeye çalışılır. Aday gen yaklaşımında aile temelli çalışmaların yanında vaka-kontrol çalışmaları da gerçekleştirilir. Aile temelli yaklaşımda anne-babanın DEHB tanısı alan çocuklarına

geçirdikleri allellerle geçirmediikleri alleller kıyaslanır. DEHB riskini artıran allellin DEHB tanılı çocuklara geçirilmesi beklenirken, sağlıklı olan çocuklara geçirilmemesi beklenir. Vaka-kontrol çalışmalarında DEHB tanılı bireylerle kontroller arasındaki allel sıklığı kıyaslanır. DEHB riskini artıran genlerin hastalığa sahip olan bireylerde sık olması, normal bireylerde ise nadir olması beklenir (Coghill ve Banaschewski, 2009; Swanson ve ark., 2007; Biederman, 2005; Castellanos, 1997). Şekil 2’de DEHB’nin genetik temeli üzerine gerçekleştirilen çalışmalar gösterilmiştir.



Şekil 2. DEHB’nin Genetik Temeli Üzerine Gerçekleştirilen Çalışmalar

4.1.3.3.1. Davranışsal genetik çalışmaları

4.1.3.3.1.1. Aile çalışmaları

1970 yılında Morrison&Stewart ve Cantwell’in DEHB’nin genetik temelleri ile ilgili yaptıkları çalışmalarda DEHB’li çocukların aileleri ile kontrol grubu kıyaslandığında DEHB tanılı çocukların ailelerinde psikopatoloji ve çocukluk çağlarında da DEHB öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda DEHB’nin kuşaktan kuşağa

geçirilebilen bir hastalık olabileceği ifade edilmiştir (Morrison ve ark., 1971; Cantwell,1972). Farklı araştırma grupları tarafından gerçekleştirilen aile temelli çalışmalarda DEHB tanılı bireylerin ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2 ila 8 kat arttığı gösterilmiştir (Faraone ve ark., 2005; Faraone ve Biederman, 1998; Mick ve Faraone, 2008; Waldman ve Gizer, 2006).

Aile çalışmalarında çevresel etmenlerin kesin olarak elimine edilememesi nedeniyle bu çalışmaların ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları ile desteklenerek genetik etmenlerin hastalığın etiolojisine katkısının daha net anlaşılabilceği belirtilmiştir (Faraone ve ark., 2005).

4.1.3.3.1.2. İkiz çalışmaları

Kalıtılabilirliğin ölçümü ve fenotipin ne oranda genetik etmenlerle ilişkili olduğunun değerlendirilebilmesi ikiz çalışmalarında kardeşler arasındaki eş hastalanma oranı yani konkordansın tespit edilmesi ile sağlanabilmektedir (Thapar ve ark., 1999). Bir hastalık genetik faktörler tarafından etkileniyorsa, ikizler arasındaki konkordansın monozigot ikizlerde daha fazla olması beklenir. Dizigot ikizlerdeki riskin ise kontrol grubu ve monozigot ikizler arasında olması beklenir. Monozigot ikizlerde konkordans %59- 92 iken, dizigot ikizlerde %29-42 oranlarındadır (Hecthman, 2005).

DEHB tanılı 20 tane ikiz çalışmasını içeren bir meta analizde kalıtılabilirliğin 0.76 olduğu tespit edilmiştir (Faraone ve ark., 2005). Bu çalışma ile DEHB'nin genetik geçişinin boy uzunluğunun genetik geçişi ile benzer (0.8-0.91), zekanın genetik geçişinden ((0.5-0.7) ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (Coghill ve Banaschewski, 2009).

4.1.3.3.1.3. Evlat edinme çalışmaları

Herhangi bir hastalığa olan yatkınlık ebeveynler tarafından çocuklarına biyolojik yollardan geçirilebilir. Çocuğun çevresi de hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesinde etkilidir. Evlatlık olarak alınan çocuklarda ise hastalık riski yalnızca çevresel faktörlerle artabilmektedir. Evlat edinen ailelerin, biyolojik ebeveynlerle karşılaştırıldığında daha az hiperaktivite gösterdiği belirtilmekle birlikte; DEHB tanısı

alan çocukların biyolojik ebeveynlerinde çocukları evlat edinen anne-babalara kıyasla daha düşük dikkat performansı görüldüğü belirtilmiştir (Morrison ve Stewart, 1973; Alberts-Corush ve ark., 1986).

2000 senesinde gerçekleştirilen bir araştırmada elde edilen sonuçlar DEHB'nin genetik etiyojisini destekler yönde kanıtlar ortaya çıkarmıştır. Çalışmada evlat edilen DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde (evlatlık edinen, biyolojik olmayan) %6, DEHB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinde %18, bozukluk olmayan kontrol grubunun anne-babalarında ise %3 oranlarında DEHB tespit edilmiştir (Sprich ve ark., 2000).

4.1.3.3.2. Moleküler genetik çalışmaları

DEHB'nin moleküler genetik boyutları araştırılırken temelde iki yaklaşım kullanılmaktadır. Öncül bir hipotez olmadan tüm genomun genetik belirteçler kullanılarak taranması yöntemi genom çapında ilişkilendirme çalışmaları olarak isimlendirilmektedir. Aday gen yaklaşımında DEHB ile ilgili teorik ve araştırmalara dayanan kanıtlar ile belirlene gen veya genler incelenmektedir (Swanson ve ark., 2007).

4.1.3.3.2.1. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

Bu yöntemde hastalıkla ilgili olabileceği düşünülen herhangi bir hipotez bulunmamaktadır. GWAS çalışmalarında genom rastgele taranır genetik belirteçler kullanılarak istatistiki açıdan anlamlı sonuç verebilecek kromozom parçası tespit edilmeye çalışılır (Swanson ve ark., 2007; Biederman, 2005).

2002 yılında DEHB genetik temelinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilen genom tarama çalışmasında 126 kardeş çifti 404 adet belirteç ile değerlendirilmiş, 16p13, 12q23, 10q26, 5p13, kromozom bölgeleri için iki genin birbirleri ile rastlantısal olmayarak, ilişkili aktarıldığı tespit edilmiştir (Fisher ve ark., 2002). 203 ailenin genomlarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise 16p13 bölgesi ile ilgili kanıtlar bulunmuştur (Smalley ve ark., 2002). 2003 yılında 402 genetik belirteç kullanılarak gerçekleştirilen araştırmada ise 164 kardeşin 7p13, 9q33, 15q15 bölgeleri saptanmıştır

(Bakker ve ark., 2003). Ogdie ve arkadaşları gerçekleştirdikleri araştırmada 17p11 bölgesinin DEHB ile ilişkili olabileceğinden söz etmişlerdir (Ogdie ve ark., 2003). 2004 yılında Kolombiya’da gerçekleştirilen çalışmada 11q23, 12q23, 8p23, 4q13, 8q12 ve 17p11 bölgelerinin DEHB ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Arcos-Burgos ve ark., 2004). Hayman & Fernandez’in DEHB ve genetik altyapısı ile ilgili 2018 yılında yayınladıkları makalede genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sonucu DEHB ile 40 tane genin ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tablo 2’de bu genler ve bulundukları bölgeler yer almaktadır (Hayman ve Fernandez, 2018).

Tablo 2. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları Sonucu DEHB ile İlişkili Olabileceği Belirtilen Genler (na*: Belirli Değil)

Gen Sembolü	Bölge	Gen Sembolü	Bölge
<i>ST3GAL3</i>	intron	<i>LINC01288</i>	na*
<i>KDM4A</i>	intron	<i>SORCS3</i>	na*
<i>KDM4A-AS1</i>	intron	<i>DUSP6</i>	na*
<i>PTPRF</i>	intron	<i>POC1B</i>	na*
<i>SLC6A9</i>	intron	<i>SEMA6D</i>	na*
<i>ARTN</i>	intron	<i>LINC01572</i>	intron
<i>DPH2</i>	intron	<i>ENSG00000263745</i>	na*
<i>ATP6V0B</i>	intron	<i>SLC9A9</i>	intron
<i>B4GALT2</i>	intron	<i>TPH2</i>	intron
<i>CCDC24</i>	intron	<i>CAMK2G</i>	intron
<i>IPO13</i>	intron	<i>EMP2</i>	intron
<i>SPAG16</i>	intron	<i>ZNF75A</i>	intron
<i>PCDH7</i>	na*	<i>ITGA11</i>	intron
<i>LINC02497</i>	na*	<i>ATP2C2</i>	intron
<i>LINC00461</i>	intron	<i>CTNNA2</i>	intron
<i>MIR9-2</i>	intron	<i>GPRC5B</i>	intron
<i>LINC02060</i>	intron	<i>NFIL3</i>	intergenik
<i>TMEM161B-AS1</i>	intron	<i>CDH13</i>	intron
<i>FOXP2</i>	intron	<i>GFOD1</i>	intron
<i>MIR3666</i>	intron	<i>FBXO33</i>	intergenik

4.1.3.3.2.2. Aday gen çalışmaları

Fonksiyonel aday gen çalışmalarında teorik ve uygulamalı sonuçlar değerlendirilerek kromozomal yerleşimi belli olan genler incelenmiştir. Aday gen çalışmalarında DEHB'ye yatkınlığın belirlenebilmesi için genleri ilişkilendirme (association) yöntemi kullanılmıştır. Fonksiyonel aday gen çalışmaları vaka-kontrol ya da aile çalışmalarını içerir. Aile temelli yaklaşımda anne-babanın DEHB tanısı alan çocuklarına geçirdikleri allellerle geçirmediikleri alleller kıyaslanır. DEHB riskini artıran allellin DEHB tanılı çocuklara geçirilmesi beklenirken, sağlıklı olan çocuklara geçirilmemesi beklenir. Vaka-kontrol çalışmalarında DEHB tanılı bireylerle kontroller arasındaki allel sıklığı kıyaslanır. DEHB riskini artıran genlerin bozukluğa sahip olan bireylerde sık olması, bozukluğa sahip olmayan bireylerde ise nadir olması beklenir. DEHB'nin farmakoterapisinde DA'nın presinaptik nörona geri alımını engelleyen (örn. metilfenidat) veya NE'nin presinaptik nörona geri alımını engelleyen (örn. atomoksetin) ilaçlar kullanılmaktadır. Nikotinerjik yolak ile etki gösteren ilaçların DEHB tedavisinde etkisi fazla değildir. Serotonerjik yolak ile etki gösteren ilaçlar DEHB tedavisinde kullanılmamaktadır. DEHB'nin genetik temeli araştırılırken yapılan aday gen çalışmalarında aday genler seçilirken teorik ve deneysel verilere dayanarak dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik yolaklarla ilgili genlere odaklanılmaktadır (Castellanos, 1997; Akgün ve ark., 2011). Hayman & Fernandez DEHB ve genetik altyapısı ile ilgili yayınladıkları makalede aday gen çalışmalarını da incelemişler ve DEHB ile 33 genin ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tablo 3'te bu genler ve bulundukları bölgeler yer almaktadır (Hayman ve Fernandez, 2018).

Dopamin eksikliği teorisinin DEHB ile ilişkilendirilmesi nedeniyle dopaminerjik yolakla ilgili moleküler genetik çalışmalar hız kazanmıştır. DEHB'nin tedavisinde olumlu sonuçlar alınan metilfenidatın dopaminerjik sistemde, DA'nın sinaptik boşluktan presinaptik nörona geri alımını sağlayan DA taşıyıcısını bloke ederek hücre dışı DA'nın kullanılabilmesini artırmasını sağladığı ve böylece etki gösterdiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Castellanos, 2002; Volkow ve Swanson, 2003) DEHB'de etkili olan genetik faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda özellikle Dopamin taşıyıcı protein 1 geni (*DAT1*) ve Dopamin reseptör 4 (*DRD4*)

genlerine odaklanılmıştır (Spencer ve ark., 2007). Fare çalışmalarıyla da DEHB'nin dopaminerjik yolakla ilişkisine yönelik kanıtlar elde edilmiştir.

Tablo 3. Aday Gen Çalışmaları Sonucu DEHB ile İlişkili Olabileceği Belirtilen Genler (na: Belirli Değil)

Gen Sembolü	Varyant veya Lokasyon	Bölge
<i>DRD1</i>	rs4532, rs265981	na, na
<i>DRD4</i>	7R (VNTR ekzon 3)	ekzon
<i>DRD5</i>	4p15.1-p15.3(148 bp allel (CT/GT/GA))	na
<i>MAOB</i>	rs3027415, rs5905512, rs5906213	intergenik, intron, 5'UTR
<i>BAIAP2</i>	rs8079626, rs11657991, rs7503597, rs7210438	intron, intron, intron, intron
<i>CNTFR</i>	rs7036351, rs1080750, rs1124882	5'UTR, 5'UTR, intron
<i>SYT2</i>	rs12564274, rs11585565, rs12739678, rs907697	intron, intron, intron, intron
<i>HTR2A</i>	rs7997012, rs6561333, rs7984966	intron, intron, intron
<i>SYP</i>	rs2293945	5'UTR
<i>FADS2</i>	rs498793	intron
<i>SLC1A3</i>	rs2269272	ekzon
<i>DIRAS2</i>	rs1412005	intergenik
<i>ASTN2</i>	rs12376789	intron
<i>SLC6A2</i>	rs36009, rs1800887, rs8049681, rs2242447, rs9930182	intron, intron, na, intron, na
<i>ADRA1A</i>	rs10503800	intron
<i>ADRA1B</i>	rs2030373, rs6884105, rs756275, rs6892282, rs6888306, rs13162302	intron, intron, intron, intron, na
<i>DDC</i>	rs11238131, rs6592961, rs1982406, rs2044859	intron, intron, intron, intron
<i>LPHN3</i>	rs6813183, rs1355368, rs734644	intron, na, ekzon
<i>ADRA2C</i>	adra2c1	na
<i>HTR1D</i>	1350T > C	na
<i>HTR2C</i>	rs518147	ekzon
<i>NTF3</i>	rs4074967, rs6332, rs6489630, rs7956189	intron, ekzon, 3'UTR, 3'UTR
<i>NTRK2</i>	rs7816, rs11795386, rs1387926, rs1586681	na, intron, intron, na
<i>NOS1</i>	Ex1f VNTR	ekzon
<i>CBI</i>	rs806377, rs6454674	5'UTR, intron
<i>DAT1</i>	9-6 (9-repeat allele VNTR in 3' UTR + 6-repeat allele VNTR in intron 8)	intron
<i>DBH</i>	rs2073837	intron
<i>SNAP25</i>	rs362549	intron
<i>DISC1</i>	rs1538979	intron
<i>SLC2A3</i>	rs12842	na
<i>HTR1B</i>	rs6296	intron
<i>DRD2</i>	rs1800497	intron

Yapılan bir çalışmada *DAT1* geninin iki kopyasının da olmadığı farelerin, *DAT1* geninin iki kopyasına da sahip ya da bir *DAT1* gen kopyası olan farelerle karşılaştırıldığında DEHB ile benzer şekilde fazla motor aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu belirtilerin stimulan farmakoterapi ile düzeldiği belirtilmiştir (Giros ve ark., 1996; Gainetdinov ve Caron, 2001). Jaber ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *DAT1* geni işlevsizleştirilmiş (knock out mice) ve DEHB benzeri semptomlar gözlenen farelerde striatum tirozin hidroksilaz (DA sentezinde önemli bir enzim) ve DA seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Jaber ve ark., 1999). Sıçanlarda 6-OH dopamin kullanılarak dopaminerjik sistemin hasarlanması sağlanarak DEHB modellemesi yapılabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda da DEHB ve dopaminerjik sistem arasındaki bağlantı kanıtlanmıştır (Shaywitz ve ark., 1978). Maymunlarda N-Metil-4-Fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridin (MPTP) kullanılarak katekolaminerjik yolağın etkilenmesi sağlanarak DEHB hayvan modeli oluşturulabileceği belirtilmiştir (Faraone ve Biederman, 1998). Bu maymunlara metilfenidat ve bir dopamin D₂ reseptör agonisti olduğu bilinen LY-171555 ile tedavisi uygulanmasının ardından davranışlarının düzeldiği gösterilmiştir (Schneider ve ark., 1994). Spontan hipertansif sıçanlarda görülen lokomotor hiperaktivite nedeniyle bu hayvanlar da DEHB modellemesinde kullanılmıştır. Spontan hipertansif sıçanlara elektriksel uyarı verilmesinin ardından kaudat nukleus, prefrontal korteks, ve putamenlerinde yapılan incelemede DA salınımının kontrol grubundaki sıçanlarla kıyaslandığında anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Russell ve ark., 1995). Spontan hipertansif sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada bu hayvanların olfaktör tüberkül, nukleus akkumbens ve kaudat-putamende dopamin reseptör D₁ (DRD1) ve dopamin reseptör D₅ (DRD5) dopamin reseptörlerinde artma olduğu gözlenmiştir. Stimulan tedavisi sonrası ilgili reseptörlerdeki işlevlerin düzeldiği belirtilmiştir (Carey ve ark., 1998). *DRD4* ve *DAT1* genlerinin DEHB ile olan ilişkisinin araştırılmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. *DRD4* ile ilgili yapılan 31 çalışmanın 21'inde DEHB ile *DRD4* geni arasında anlamlı ilişki bulunurken; *DAT1* ile ilgili yapılan 26 çalışmanın 17'sinde DEHB ile *DAT1* geni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (Durstun ve ark., 2009). Gerçekleştirilen meta analiz çalışmalarında *DRD4* geni ve DEHB arasındaki ilişki tutarlı sonuçlar verirken; *DAT1* geni ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında çelişki bulunmaktadır (Li

ve ark., 2006; Faraone ve ark., 2005). *DAT1* geni ile ilgili yapılan 3 meta analiz çalışmasında DEHB ile *DAT1* geni arasında istatistiki açıdan anlamlı sonuç bulunamazken, 2 meta analiz çalışmasında kuvvetli olmayan ilişki görülmüştür (Li ve ark., 2006; Purper-Ouakil ve ark., 2005; Maher ve ark., 2002; Faraone ve ark., 2005; Yang ve ark., 2007).

Atomoksetin güçlü bir NE seçici geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin DEHB tedavisinde oldukça faydalı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış ayrıca psikostimulanların dopaminerjik sistemin yanı sıra noradrenerjik sistemi de etkilediği anlaşılmıştır. Bu durum DEHB mekanizmasının anlaşılması için noradrenerjik sistemle ilgili gerçekleştirilen çalışmaları arttırmıştır (Çetin ve ark., 2015; Michelson ve ark., 2002).

DEHB mekanizmasının anlaşılabilmesi amacıyla noradrenerjik sistemle ilgili yapılan çalışmalarda norepinefrin taşıyıcı geni (*NET1/SLC6A2*) sıklıkla incelenmiştir. Frontal lobda ekspresyonu oldukça fazla olan norepinefrin taşıyıcısı, ilgili bölgede presinaptik nörona NE geri alımında aktif rol oynamaktadır. Bu durum da NE taşıyıcısının prefrontal alanlardaki NE dengesini sağlamada önemli bir aktör olmasına neden olmaktadır. Atomoksetin de etkisini genellikle NE taşıyıcısını bloke ederek göstermektedir. Ayrıca frontal alanlarda azalmış NE seviyelerinin konsantrasyonda azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Sontag ve ark., 2010; Bruno ve ark., 2007; Caballero ve Nahata, 2003). Xu ve arkadaşları tarafından 180 hasta, 334 kontrol ile yapılan çalışmada *NET1* rs3785157 polimorfizmi ile, Bobb ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise *NET1* rs998424 polimorfizmi ve DEHB arasında anlamlı bağlantı bulunabileceği belirtilmiştir (Xu ve ark., 2005; Bobb ve ark., 2005). Alfa 2A Adrenerjik Reseptörü'nün prefrontal korteksteki yürütücü işlevlerde görev alması nedeniyle Alfa 2A Adrenerjik Reseptörü Geni (*ADRA2A*) DEHB mekanizmalarının anlaşılmasında araştırılmaktadır (Spencer ve Biederman, 2001; Biederman ve Spencer, 1999). *ADRA2A* geninde bulunan C1291G polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki bulunup bulunmadığının anlaşılması için yapılan ve 11 çalışmanın incelendiği metaanaliz çalışmasında kesin bir ilişki saptanamamıştır.

Ayrıca aynı polimorfizmin incelendiği çeşitli araştırmalarda da çelişkili sonuçlar olduğu görülmüştür (Gizer ve ark., 2009; Schmitz ve ark., 2006).

DEHB'nin genetik geçişini tek başına açıklayacak bir gen henüz bulunamamıştır. Norepinefrin taşıyıcı geni (*SLC6A3*), katekol-O-metiltransferaz geni (*COMT*), beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktörü geni (*BDNF*), nitrik oksit sentaz-1 geni (*NOS-1*), *DRD5*, dopamin beta hidroksilaz geni ve sinaptozomal protein 25 (*SNAP25*) geni, serotonin transporter geni ve serotonin 1B reseptörü genlerinin DEHB patogeneğinde, yatkınlığın belirlenmesinde ve tedaviye cevapta etkilerinin olabileceği yönünde görüşler belirtilmiştir (Ozturk ve ark., 2016; Li ve ark., 2014; Faraone ve ark., 2005).

Elde edilen çalışmaların sonuçları birlikte incelendiğinde, DEHB'nin poligenik kalıtımla geçişi sağlanan; multifaktöriyel bir bozukluk olduğu belirtilmiştir (Faraone ve ark., 2005). DEHB etiyolojisinin %80'inin genetik etkenlerle meydana geldiği veya genetik geçiştten etkilendiği ifade edilmektedir. Buna göre de diğer psikiyatrik hastalıklarla kıyaslandığında DEHB'nin yüksek genetik geçiş gösteren bir hastalık olabileceği belirtilmiştir. Fakat DEHB etiyolojisinin yalnızca genetik faktörlerle açıklanamayacağı da gözden kaçırılmaması gereken önemli bir noktadır (Akgün ve ark., 2011; Rietveld ve ark., 2003).

4.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme

DEHB tanısını netleştirmek için yapılan spesifik uygulanan laboratuvar testi bulunmamaktadır. DEHB tanısı konulurken genellikle ebeveynler ve çocuk ile gerçekleştirilen görüşmeler, klinisyenin görüşme esnasındaki gözlemleri, anne-baba ve öğretmen ölçekleri ve nöropsikolojik testlerden faydalanılır.

4.1.4.1. Dikkatsizlik

Dikkat; planlama, öncelikleri saptama, vijilans, belleğin çalışma hızı ve verimi, olayları hatırlama, kısa süreli hafıza, kendini ve davranışlarını kontrol etme, hayal kırıklığı ile baş etme gibi pek çok faktörle ilişkili bilişsel bir süreç olarak tanımlanmıştır (Brown, 2005).

Dikkat eksikliği yaşayan insanlar, sosyal hayatlarını etkileyecek ölçüde, görev ve sorumluluklarını yerine getirmede, dinlemede, bir iş planlama veya verilen bir işi yürütmeye sıkıntı çekerler. Dikkat eksikliği olan bireylerde unutkanlık gözlemlenmekte, eşyalarını sık kaybedebilmektedirler (Rey ve Omigbodun, 2015).

4.1.4.2. Hiperaktivite

Anne-baba ve öğretmenler tarafından kolaylıkla gözlemlenebilen hiperaktivite, aktometre ölçümleriyle somut bir şekilde saptanabilmektedir. Ayrıca DEHB olgularının kontrol grubuna kıyasla hareketli olduğu da tespit edilmiştir (Derman, 2008).

Hiperaktivite semptomları sürekli hareket etme, yerinde duramama, elleri ve ayakları sürekli hareket ettirme, hareket etme dürtüsü, uzun süre bir mekânda bulunamama olarak tarif edilebilir. Hiperaktif çocuklarda çok konuşma ve ders çalışmakta zorlanma da diğer belirtiler arasında sıralanabilir (Mukaddes, 2015).

4.1.4.3. Dürtüsellik

Fiziksel olarak çocuğun zarar görebileceği etkinliklere girişme, aceleci olma, başkaları konuşurken araya girme dürtüsellik olarak tarif edilmektedir. Böyle davranışlar sergileyen DEHB tanılı bireyler, iletişim halinde oldukları insanlarla tartışabilir, hatta arkadaşları tarafından dışlanabilirler (Normand ve ark., 2011).

4.1.5. Ayırıcı tanı ve eş tanımlar

DEHB'nin ayırıcı tanısında bipolar affektif bozukluk, anksiyete bozuklukları, majör depresyon, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, davranım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişilik bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, uyku bozukluğunun düşünülmesi gerekmektedir (Mukaddes, 2015). Sıklıkla %54-84 oranında karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ile birlikte bulunabilmektedir (Barkley, 2014). Yapılan çalışmalarda, DEHB tanılı çocukların %25-35'inde öğrenme ve dil bozuklukları (Pliszka ve ark., 1999), %50'sinde motor koordinasyon bozukluğu gözlenirken, %2-4'ünde tiklerin gözlemlendiği belirtilmiştir

(Rommelse ve ark., 2009). DEHB tanısı alan bireylerin eş zamanlı olarak major depresif bozukluk tanısı alma ihtimali %22 iken, anksiyete bozuklukları tanısı alma ihtimali %32 olarak bildirilmiştir (Elia ve ark., 2008).

4.1.6. Tedavi

DEHB kronik bir hastalıktır ve tedavisi planlanırken dikkatli olunması gerekmektedir. Erken başlanan ve etkili bir tedavi sayesinde yetişkinlikte şikayetlerde azalma ve anne-baba ve öğretmenlerin görüşlerinde olumlu yönde gelişme olduğu görülmektedir (Elia ve ark., 1999).

DEHB; ilaç tedavisi, davranışçı terapi ve ikisinin kombinasyonları yardımıyla tedavi edilebilmektedir. Başlangıçta davranışçı terapi ile DEHB tedavi edilmeye çalışılsa da bozukluğun nörokimyasal temelini aydınlatılması yönündeki çalışmalarla ilaç tedavisinin davranışsal yaklaşım terapisinden daha etkili olabileceği yönünde görüşler belirtilmiştir (Dopheide ve Pliszka, 2009, Swanson ve ark., 2008).

Yapılan bir araştırmada ilaç tedavisinin DEHB belirtilerini giderilmesi ve kontrol edilmesinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (Sharma ve Couture, 2014). Başka bir araştırmada davranışçı terapinin stimulan tedavisine kıyasla aynı etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır (Pelham ve ark., 2005). Bu gibi çalışmalara dayanarak davranışçı terapi yaklaşımının DEHB semptomları az gözlenen ya da ilaç tedavisine olumlu bakmayan anne-babaların çocuklarında kullanılabileceği düşünülmektedir (Pliszka, 2007).

DEHB tedavisi için FDA tarafından; metilfenidat, amfetaminler gibi stimulanlar, atomoksetin örneğinde olduğu gibi nonstimülanlar, hızlı salınımlı alfa 2 agonistleri, trisiklik antidepresanlar, ve DEHB tedavisinde diğer ilaçların kullanılmadığı ya da etkilerinin görülmediği zamanlarda bupropion tedavisi onaylanmıştır (Stahl, 2012). DEHB tedavisi için kullanılan ilaçlar, stimülan ve non-stimülan tedavi yöntemleri şeklinde iki gruba ayrılmaktadır.

4.1.6.1. Stimulanlar

FDA, metilfenidat ve amfetamini DEHB tedavisinde kullanılabilmesi için onaylamıştır. Stimulan ilaçlar, dopamin taşıyıcı protein (DAT1) ve norepinefrin taşıyıcı protein (NET) ile etkileşime girip DA ve NE geri alımını inhibe ederek etki gösterirler (Seiden ve ark., 1993; Volkow ve ark., 1995). Böylece stimulanlar yardımıyla sinapslarda DA ve NE seviyelerinin artması sağlanır (Pliszka, 2005). Amfetamin ve metilfenidat gibi stimulanların ömür boyu kullanımının fiziksel hasara yol açabilmesi, bağımlılığa neden olabilmesi gibi nedenlerden ötürü bu ilaçların kullanımlarında endişeler bulunmaktadır (Nutt ve ark., 2007). Stimulanların fiziksel büyüme üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda bu grupta yer alan ilaçların başlangıçta fiziksel büyümeyi olumsuz yönde etkilediği ancak devam eden süreçte bireylerin normal gelişimlerine eriştikleri görülmüştür (Faraone ve ark., 2008). Kardiyak rahatsızlıkların stimulanlardan kaynaklanabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Herhangi bir kardiyak bozuklukta, kardiyomiopatlarda ve ritim bozukluklarında stimulan kullanımının kısıtlanması gerekmektedir (Nissen, 2006). Amfetaminin DEHB tedavisinde metilfenidata kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak metilfenidatın klirensinin görece daha yavaş ve bağımlılık ve fiziksel zararlarının daha az olması nedeniyle klinikte daha fazla kullanılmaktadır (Faraone ve Buitelaar, 2010; Nutt ve ark., 2007).

4.1.6.2. Non-stimulanlar

Stimulanların DEHB tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak kullanılmasına rağmen DEHB tanısı alan bireylerin neredeyse %30'unun kullanımı için uygun olmadığı belirtilmiştir (Spencer ve ark., 2004; Waxmonsky, 2005). Stimulanlara istenilen cevap alınamadığında, sınırlı cevapta, yan etki gözlenmesi halinde, kardiyovasküler rahatsızlıklar bulunması halinde DEHB tedavisi için nonstimulan ilaçlar kullanılmaktadır. FDA; atomoksetin, uzun salımlı alfa 2 agonisti klonidin ve guanfasini DEHB tedavisinde kullanılabilecek nonstimulan ilaçlar olarak onaylamıştır (Waxmonsky, 2005). DEHB tedavisinde seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, prefrontal kortekste presinaptik NE taşıyıcılarını inhibe ederek DA ve NE seviyelerinde artışa neden olarak etki göstermektedir (He ve ark., 2005). FDA tarafından 6 yaş üstü çocuklarda DEHB tedavisinde kullanılmaları onaylanan alfa-2

agonistleri klonidin ve guanfasin nonstimülan tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (Sibley ve ark., 2014; Wilens ve ark., 2012).

Bu ilaçlar dışında bupropion, modafinil, reboksetin, imipramin, desipramin, omega 3 yağ asidi ve omega 6 yağ asidi stimulan ve non-stimulan ilaçlara cevap alınamaması veya yan etki gözlenmesi gibi durumlarda DEHB tedavisi amacıyla kullanılabilir (Wilens ve ark., 2001; Boellner ve ark., 2006; Cohen-Yavin ve ark., 2009; Johnson ve ark., 2009; Doğangün ve Yavuz, 20011; Pataki, ve ark., 1993)

4.1.6.3. Psikososyal Tedaviler

Psikososyal tedaviler eğitim hayatına yönelik düzenlemeler, ebeveyn eğitimleri gibi müdahaleler olarak uygulanmaktadır (Kelly ve Aylward, 1992). DEHB tanısı alan çocuklarda tek başına psikososyal tedaviler istenen iyileşmeyi göstermemektedir ancak psikososyal tedavilerin ilaç tedavileriyle kombine edilerek uygulanması halinde hastalığın belirtilerinde azalma görüldüğü yönünde sonuçlar elde edilmiştir (Kutlu ve Durak, 2015).

4.2. Atomoksetin

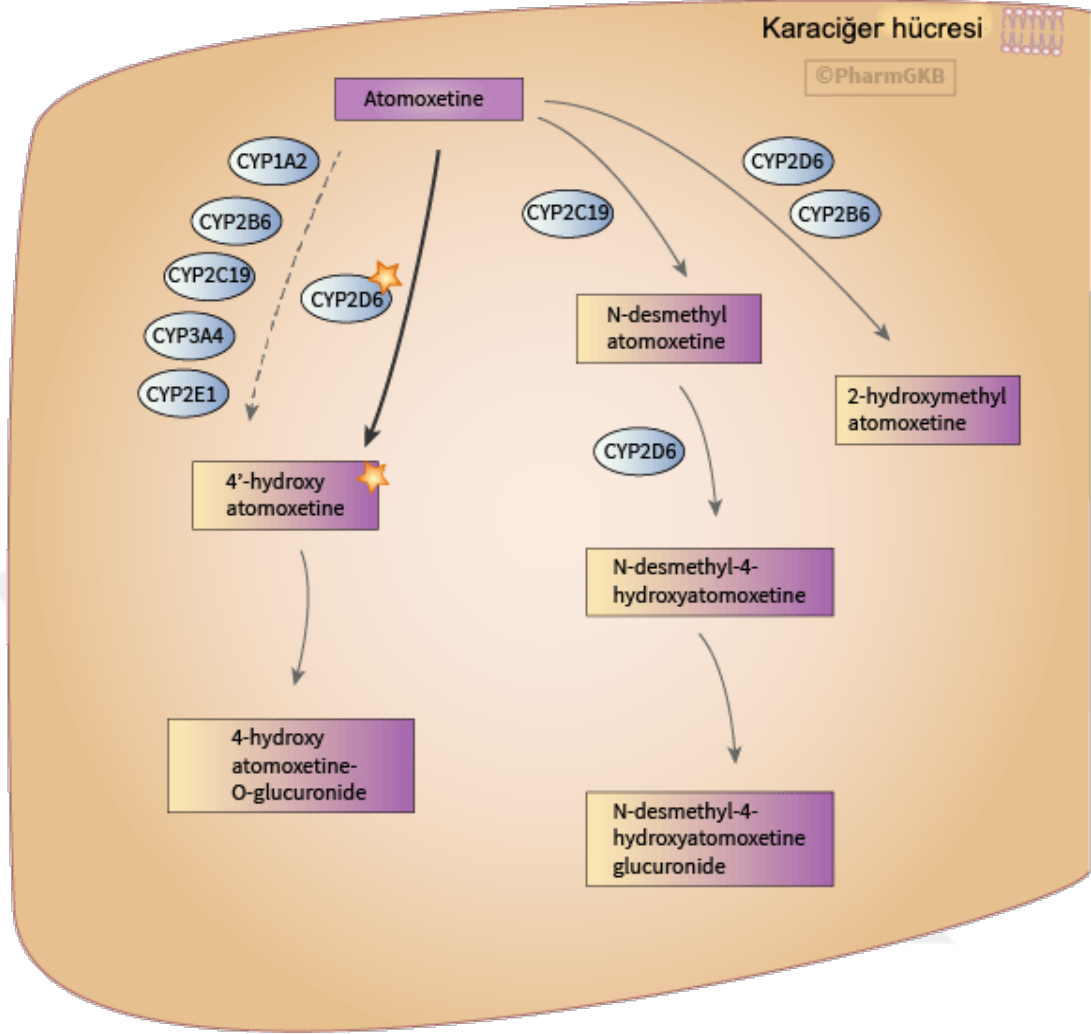
Atomoksetinin, çocuklar, ergenler ve yetişkinlerin DEHB tedavisinde kullanımına 2002 yılında FDA tarafından izin verilmiştir. Atomoksetin yetişkinlerde DEHB tedavisi amacıyla kullanılan ilk DEHB ilacı olmasıyla birlikte DEHB tedavisi için izin verilen ilk nonstimulan ilaçtır (Barton, 2005). DEHB tedavisinde etkinliğinin metilfenidat gibi stimülanlara yakın olduğu bildirilmiştir. Atomoksetinin suistimal edilme potansiyelinin stimülanlara kıyasla daha düşük olduğu ifade edilmiştir (Asherson ve ark., 2014). Atomoksetin, anksiyete ve tikler bulunan DEHB hastalarında ilk ilaç olarak kullanılabilir. Stimulan ilaç kullanımı sırasında yan etkilerin görülmesi durumunda atomoksetin tedavisine başlanabilir. Stimulan tedavisi hiç görmemiş çocuklarda atomoksetinin daha etkili bir ajan olabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur (Michelson ve ark., 2002; Biederman, 2004; Newcorn ve ark., 2008).

4.2.1. Atomoksetin farmakodinamiği ve farmakokinetiği

Atomoksetin merkezi sinir sisteminde presinaptik NE taşıyıcılarını selektif ve güçlü bir şekilde inhibe ederek etkisini gösterir (Kratochvil ve ark., 2001).

Noradrenerjik nöronların plazma membranlarda yer alan NE taşıyıcıları; norepinefrinin sinaptik aralıktan presinaptik nörona geri alımında görev alır. Atomoksetinin serotonin, dopamin, kolin, GABA, adenosin transporter gibi nörotransmitterlere düşükte olsa affinitesinin olduğu bilinmektedir. Atomoksetin, prefrontal kortekste presinaptik NE taşıyıcılarının inhibisyonunu sağlayarak DA ve NE miktarlarının artışına neden olur (Ince Tasdelen, 2015). Beyinde prefrontal korteksin dikkat, yargılama, kendini denetleme, hafıza ve dürtü kontrolüyle görevli alan olduğu bilinmektedir. Atomoksetin, beynin bu bölgesinde ekstraselüler NE yoğunluğunu 3 kata kadar artırarak etki gösterir (Corman ve ark., 2004). Mesolimbik yolaktaki DA miktarlarında artışa neden olmaması atomoksetinin bağımlılık yapıcı etkisinin minimal düzeylerde olduğunu düşündürmektedir (Swanson ve ark., 2006; Sauer ve ark., 2005).

Atomoksetin oral yolla alınır. Emilimi gastrointestinal sistemde gerçekleşir. Emiliminin diğer besinlerden etkilenmediği bildirilmiştir (He, 2005). Karaciğerde sentezlenen enzimlerden olan sitokrom P450-2D6 yolağı ile 4-hidroksiatomoksetine (4-OH ATX), çok sık olmamakla birlikte de sitokrom P450-2C19 yolağı ile N-desmetilatomoksetine (NAT) dönüşümü gerçekleştirilmektedir (Ring ve ark., 2002). Atomoksetinin karaciğer hücresinde aktif metabolitlerine dönüşüm yolağı Şekil 3'te gösterilmiştir. [<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166160830> (Erişim Tarihi: 07.08.2020)]. Yarılanma ömrü 5,2 saat olan atomoksetin, kan plazmasında en yüksek seviyelerine 1-2 saat içerisinde ulaşmaktadır. Metabolitlerinin vücuttan atılımı 24 saat içerisinde ve üriner yoldan gerçekleşir (Turgay, 2006). Atomoksetinin %80 gibi büyük bir kısmı idrarla vücuttan atılırken, %17'lik kısmı ise feçesle vücuttan atılır (Aman ve ark., 2014; Choi ve ark., 2014; Sauer ve ark., 2005; Michelson ve ark., 2002).



Şekil 3. Atomoksetinin aktif metabolitlerine dönüşüm yolağı

4.2.2. Atomoksetin kullanımı

Atomoksetin tedavisi için başlangıç dozu 0,5 mg/kg/gün şeklinde belirtilmektedir. 2 hafta süresince titre edilerek 1,2 mg/kg/gün doza çıkarılması ifade edilmekte, en fazla dozun ise 1,4 mg/kg/gün veya 100 mg/gün olması tavsiye edilmektedir (Ince Tasdelen, 2015; Swanson ve ark., 2006; Sauer ve ark., 2005; Turgay ve ark., 2006; Michelson ve ark., 2002). 1,8 mg/kg/gün dozunda semptom kontrolünün daha iyi olduğu ifade edilmektedir fakat bu doz FDA tarafından onaylanmamıştır (Taylor ve ark., 2004). Günde 1 defa sabah veya günde 2 defa bölünmüş dozlarda alınması tavsiye edilmektedir (Poncin ve ark., 2007). Atomoksetin tedavisinin henüz başlangıcında meydana gelebilecek sedasyonun önüne geçebilmek amacıyla ilacın akşam alınması tercih edilebilir (Wigal ve ark., 2004).

4.2.3. Atomoksetin yan etkileri

Yapılan çalışmalarda atomoksetin tedavisi sırasında %16-55 ağız kuruluğu, %12-50 iştahsızlık, %12-40 bulantı, %16-25 yorgunluk, %17-35 uyku problemleri, %35 agresyon, %6-15 baş dönmesi gibi yan etkilerin görülebileceği belirtilmiştir. Ayrıca kalp tepe atımı ve kan basıncında artışa da neden olabileceği yönünde araştırma sonuçları elde edilmiştir. Atomoksetin tedavisi gören çocuklarda intihar riskinin düşük olduğu ifade edilmekle birlikte tedavi başlangıcında çocukların takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Doz düzenlemeleri yardımıyla bazı yan etkilerin kaybolabileceği ifade edilirken, bazı yan etkiler devam edebilmektedir. Yan etkilerin düzelme meydana gelmemesi halinde atomoksetin tedavisi sonlandırılmalı, farklı bir tedaviye geçilmelidir (Greenhill ve ark., 2007; Wernicke ve ark., 2002).

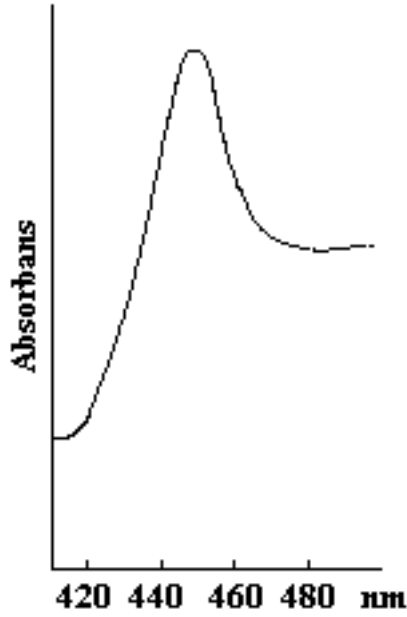
4.2.4. Atomoksetin'in diğer ilaçlarla etkileşimi

Monoamin oksidaz inhibitörleri kullanıldıktan sonra 1-2 hafta atomoksetin kullanılmaması önerilmektedir. Kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte atomoksetin kullanılırken doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Atomoksetin tedavisi esnasında nöbet riski artabilir, bupropion, nöroleptikler, antidepresanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlar atomoksetin ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Atomoksetin kan basıncını artırabilir, bu nedenle vazopresör bileşiklerle birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (RxMediaPharma, 2018).

4.3. Sitokrom P450 (CYP450)

Martin Klingenberg tarafından sıçan karaciğer mikrozom fraksiyonları ile spektrofotometrik çalışmalarda tanımlanan Sitokrom P450 (CYP450) proteinlerinin spesifik absorbens spektrumları vardır. Endoplazmik retikulum vesiküllerinden hazırlanan mikrozom süspansiyonundan CO₂ gazı geçirilmesinin ardından indirgeyici bir ajan eklendiğinde kendine özgü absorbens spektrumu gözlenir. Bu işlem gerçekleşirken indirgenmiş ‘‘hem’’ proteinine C bağlanır ve 450 nm’de en yüksek absorbens değeri elde edilir (Hasler ve ark., 1999). Sitokrom P450 (CYP450) proteinlerinin adlandırılmasında kullanılan ‘‘450’’ sayısı; sitokrom P450 (CYP450) proteinlerinin karbonmonokside bağlandıktan sonra absorbe ettikleri ışığın dalga

boyunun 450 nm’de pik göstermesi nedeniyledir. Şekil 4’te karbon monoksit bağı CYP450’nin absorbans eğrisi gösterilmiştir (Özerol, 1996).



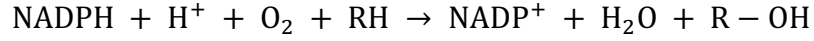
Şekil 4. Karbon Monoksit Bağı CYP450’nin Absorbans Eğrisi

Memelilerde CYP450 proteinlerinin en fazla karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulum membranları üzerinde yer aldığı bilinmekle birlikte, ince bağırsak, beyin, böbrek, akciğerler, ovaryum, testis ve plasenta gibi organlarda da bulunduğu gösterilmiştir. CYP450 proteinlerinin ekspresyon seviyeleri dokudan dokuya farklılık gösterebilmektedir. CYP450 substratları arasında ilaçlar, bitki toksinleri, toksik ve endüstriyel kimyasallar, yağ asitleri, steroidler, prostaglandinler, lökotrienler gibi maddeler sıralanmakla birlikte karsinojenlerinde metabolizmasında rol aldıkları bilinmektedir. Sitokrom P450 (CYP450) monooksijenaz enzim yolağı sıklıkla elektron transport zincirinde terminal oksidaz olarak etkilerini göstermektedirler (Parkinson ve Ogilvie, 2008; Krishna ve Klotz, 1994).

Sitokrom enzimleri Fe^{+3} durumunda substrat ile substrat kompleks oluşturur. Sonrasında NADPH sitokrom P450 redüktaz enzimi yardımıyla NADPH’dan çıkan bir elektron substrat sitokrom P450 enzim kompleksine aktarılır. Bu sayede Fe^{+3} , Fe^{+2} ’ye indirgenir. İndirgenen substrat sitokrom P450 enzim kompleksi O_2 ile birleştirilerek tekrar indirgenmesi sağlanır. Diğer atomu ise su oluşumunda görev alır.

Sonuçta enzim substrat kompleksi oluşur. Substrat ve kompleksin ayrılması sonucu enzim yeniden serbest kalır, sonraki tepkimeye hazır hale gelir (Lewis ve Pratt, 1998).

Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile katalizlenen reaksiyon aşağıda gösterildiği gibidir:



Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile katalizlenen reaksiyonda yer alan iki oksijen atomundan sadece bir tanesi substrata katılır bu nedenle gerçekleşen reaksiyona monooksijenaz reaksiyonu; enzimlere de CYP450 monooksijenaz enzimleri ismi verilir (Hasler ve ark., 1999; (Özerol, 2010; <http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html>) (Erişim Tarihi: 13.07.2020).

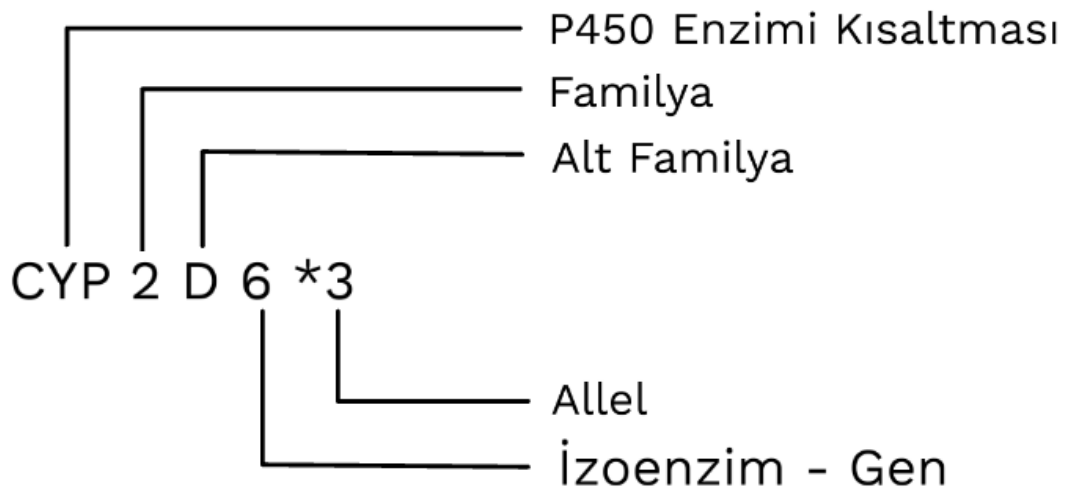
CYP450 enzimlerinin büyük kısmı inhibisyon ve indüksiyon tepkimelerinden etkilenir. CYP450 enzimlerinin aktivitelerinde genetik mutasyon ve polimorfizmlerin etkisi oldukça fazladır (Ingelman-Sundberg ve ark., 2007). CYP450 enzimleri içinde yer alan polimorfizmler bu enzimlerin substratları olan ilaçların metabolizmasının etkilenmesine neden olabilir. Bu polimorfizmler ilaç yan etkilerinden ve bireyin ilaca verdiği cevapta farklılık oluşmasından sorumlu olabilirler. CYP450 enzim ailesi üyelerinin büyük kısmı genetik olarak polimorfik olması nedeniyle allelik varyantların ilaç metabolizmasında etkileri oldukça fazladır (Tomalik-Scharte ve ark., 2008; Ingelman-Sundberg ve ark., 2007; Kirchheiner ve Seeringer, 2007; Zhou ve ark., 2009).

4.3.1. CYP450 enzimlerinin sınıflandırılması ve adlandırılması

Sitokrom P450 süperailesi altında çok fazla izozimi içermesi nedeniyle sistematik bir isimlendirme gereksinimi olmuştur. Sitokrom P450 izozimleri aminoasit dizilerindeki benzerlikler dikkate alınarak ailelere ve alt ailelere ayrılacak şekilde gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmaya göre aminoasit diziliminde %40 ve daha fazla benzerlik bulunan proteinler aynı aile altında, %55 ve daha fazla benzerlik gösteren proteinler ise aynı alt aile altında sınıflandırmaya tabi tutulmuştur (Nebert ark., 1987;

Nebert ark., 1994; Nelson ve ark., 1996). İnsanda tanımlanan 18 tane sitokrom P450 ailesi bulunurken bunların altında 59 tane sitokrom (CYP) izozimi yer almaktadır. Sitokrom P450 5-51 aileleri arasında yer alan familyada bulunan izozimler endojen metabolizmasında spesifik olarak steroid hormon senteziden görev alır. Sitokrom P450 1-3 aileleri arasında sınıflandırılan izozimlerin ise ilaç ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinde aktif rol aldığı bilinmektedir (Evans ve Relling, 1999).

Sitokrom P450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesinde kullanılan sisteme göre; örneğin *CYP2D6* kısaltmasında CYP; sitokrom P450'yi, 2; familya numarasını, D; alt familyayı, 6 rakamı; spesifik izoenzimi, *3 ise; alleli göstermektedir. Ayrıca *CYP2D6**M×N; gen duplikasyonlarının ifade edilmesinde kullanılırken; N, kopya sayısını gösterir. Sitokrom P450 enzimleri familyalarına örnek olarak CYP 1B1, 5A1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 4A1, 3A7 verilebilir (Kagimoto ve ark., 1990; Evans ve Relling, 1999). Şekil 5'te Sitokrom P450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesinde kullanılan sistem gösterilmiştir.

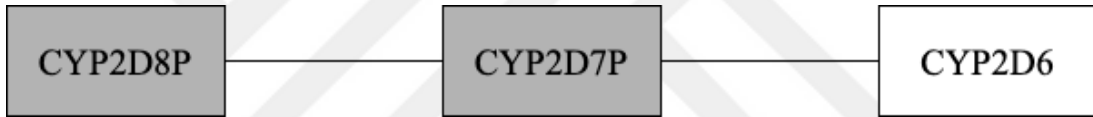


Şekil 5. Sitokrom P450 Enzimlerini Kodlayan Genlerin İsimlendirilmesinde Kullanılan Sistem

4.3.2. CYP2D lokusunun yapısı

CYP2 ailesi, 13 alt familyaya ayrılmıştır ve 16 psödogen ve 16 normal genden oluşmaktadır. Alt familyalardan bir tanesi olan CYP2D'nin de yer aldığı CYP2D lokusu Kimura ve arkadaşları tarafından 1989 senesinde izole edilmiş ve baz dizilimi

belirlenmiştir. CYP2 gen ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibi CYP2D genleri de 9 ekzon, 8 intron içermektedirler. CYP2D gen ailesi, aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi, oldukça homolog üç gen olan inaktif *CYP2D8P* ve *CYP2D7P* psödogenleri ve fonksiyonel *CYP2D6* geninden meydana gelmektedir. Şekil 6'da CYP2D lokusunda bulunan genler gösterilmiştir (Endrizzi ve ark., 2002). *CYP2D8P*, *CYP2D7P* ve *CYP2D6* genleri 45 kb'lık bir bölgede konumlanmaktadır. *CYP2D8P* psödogeni birçok insersiyon ve delesyonlar içerir ve okuma çerçevesi kapalıdır. *CYP2D7P* psödogeni ile CYP2D6 arasındaki benzerlik oranı daha fazladır. *CYP2D7P*'nin birinci ekzonunda bir tane insersiyon bulunur, bu insersiyon sonucu genin okuma çerçevesi değişir ve translasyonun erken sonlanması gerçekleşir. CYP2D6 geni 22q13.1 kromozom bölgesinde yerleşim göstermektedir (Kimura ve ark., 1989; Teh ve Bertilsson, 2011; Gaedigk ve ark., 1991; Endrizzi ve ark., 2002; <http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html/> (Erişim Tarihi: 13.07.2020).



Şekil 6. CYP2D Lokusunda Yer Alan Genler

Gen delesyonları sonucu psödogenlerle ve tek baz mutasyonları sonucu oluşan çerçeve kayması (frame shift), yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense) veya ek yeri mutasyonu (splice-site) mutasyonları sonucu oluşan defektif allellerin CYP2D6 enzim etkinliğini değiştirebileceği bunun sonucunda da ilaç yan etkisinden, ilaca verilen yanıttan, çeşitli hastalıklara yatkınlıkla ilişkili tutulabilen yavaş, orta, hızlı, ultra hızlı metabolizörler fenotipte görülebilmektedir (Kayaalp, 1994).

4.3.3. CYP2D6 enzimi ve CYP2D6 gen polimorfizmleri

CYP2D6 enziminin antiemetikler, MAO inhibitörleri, antidiabetikler, antihipertansifler, antihistaminler, SSRI'lar, beta adrenerjik blokörler, antiöstrojenler, kalsiyum kanal antagonistleri, antipsikotikler ve vazodilatörlerinde aralarında bulunduğu 80'den fazla ilacın metabolize edilmesinde görev aldığı bildirilmiştir (Herken ve ark., 2001; Evert ve ark., 1997). CYP2D6 hepatik sitokrom p450 enzimlerinin ~%2-4'ünü oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda şu an reçete edilen

ve karaciğerde metabolize olan ilaçların %25'inde aktif rol aldığı belirlenmiştir (Ingelman-Sundberg ve ark., 2007; Cascorbi, 2003; Gardiner ve Begg, 2006; Zhou ve ark., 2008)

Siegle ve arkadaşları tarafından beyin bazı alanlarında CYP2D6 ekspresyonu gerçekleştiğine dair çalışma yapılmıştır. Bunun yanında Zhu ve arkadaşları da CYP2D6 ekspresyonunun insan akyuvarlarında da gerçekleştiğini göstermişlerdir (Siegle ve ark., 2001; Zhu ve ark., 2005).

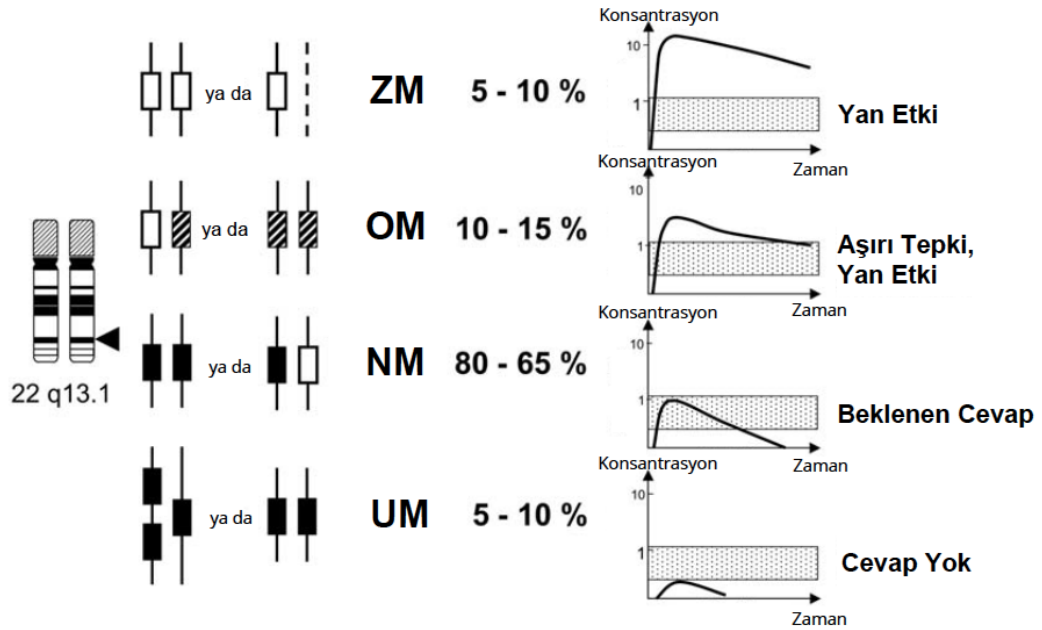
22q13.1 kromozomunda lokalize olan *CYP2D6* geni, 497 aminoasidi kodlayan 1.491 baz çifti (bp) açık okuma çerçevesine sahiptir ve 9 ekzon 7 introndan oluşmaktadır (Eichelbaum ve ark., 1987; Heim ve Meyer, 1990; Kimura ve ark., 1989). Genotipleme çalışmalarıyla CYP2D6 enzimini kodlayan genin 113'ten fazla allelinin bulunduğu saptanmıştır. Yeni bulunan alleller, araştırmalar '<https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm>' linkinde güncellenmektedir [<https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm> (ErişimTarihi: 13.07.2020)].

İnsan vücudunda ilaçlara verilen cevapta ve ilaç yan etki oluşması/oluşmamasında genetik polimorfizmlerin önemli rolü bulunmaktadır (Petsalo ve ark., 2008). Sitokrom P450 enzimleri arasında ilaç metabolizmasından sorumlu olan CYP2D6 enzimini kodlayan gende bulunan allelik varyasyonlar bireyler arasında enzim aktivitesinde farklılıklar meydana gelmesine neden olur (Božina ve ark., 2009). CYP2D6 geninde duplikasyon meydana gelmesi sonucu kişinin ilaç metabolize edişi artabilir veya iki kromozomda da *CYP2D6* geni bulunmaması durumunda ilacın metabolizmasında azalma görülebilir. Bireyde *CYP2D6* allelik varyantlarının kombinasyonlarıyla bağlantılı olarak ilaç metabolize etmesinde değişiklikler görülebilmektedir (Haufröid ve Hantson, 2015). CYP2D6 etkinliği, popülasyon içerisinde ve farklı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. *CYP2D6* geninde bulunan varyasyonlar, yabancıl tip *CYP2D6* alleli ile kıyaslandığında enzim etkinliğinin kaybolmasına, düşmüş etkinliğe veya enzim etkinliğinin çok fazla artmasıyla sonuçlanabilir (Gaedigk ve ark., 2006; Gaedigk ve ark., 2002; Ingelman-Sundberg 2005; Ingelman-Sundberg ve ark., 2010; Ingelman-Sundberg ve Rodriguez-Antona, 2005; Ingelman-Sundberg ve ark.,

2007; Zanger ve Schwab, 2013). Böylelikle, *CYP2D6* allelik gen varyantları, fenotipik açıdan ultra hızlı metabolizör (UM), normal metabolizör (NM), orta metabolizör (azalmış, OM), zayıf metabolizör (null, ZM) olarak sınıflandırılır (Mittal ve ark., 2015). Şekil 7’de *CYP2D6* genotip-fenotip ilişkisi, farmakokinetik ve klinik sonuçları gösterilmiştir. (Zanger ve ark., 2004)

Fenotip durumunu belirlemek için metabolitin serum (Jurica ve ark., 2012) plazma (Chladek ve ark., 2000), tükürük (Hu ve ark, 1998) oranları ve solunum testleri de (Leeder ve ark., 2008) kullanılmıştır.

CYP2D6 genini kodlayan genin allelik varyantlarının birçoğu zayıf metabolizör fenotip olarak sınıflandırılmaktadır (Ingelman-Sundberg ve ark., 2000). Zayıf metabolizörler fonksiyonel olmayan iki allele sahiptirler bu durumda da enzim fonksiyonu göstermezler bu nedenle de ilaç kaynaklı yan etki görme riskleri artmaktadır (Zanger ve ark., 2004; Brockmöller ve ark., 2002; Wuttke ve ark., 2002)



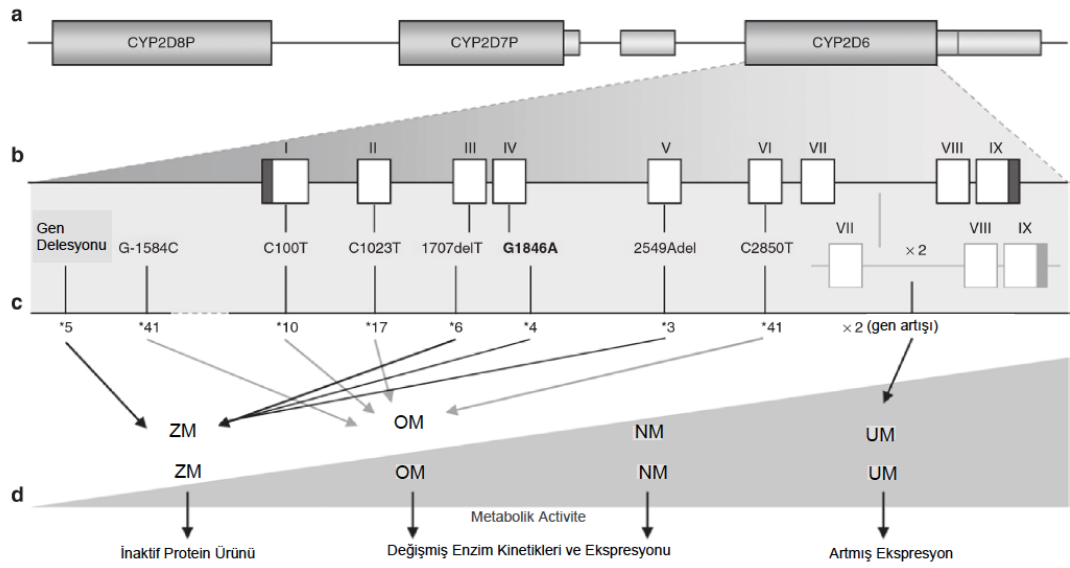
Şekil 7. *CYP2D6* Genotip-Fenotip İlişkisi, Farmakokinetik ve Klinik Sonuçları. Boş alleller açık kutu, tam fonksiyonel alleller siyah kutu ve azalmış fonksiyona sahip alleller taranmış kutular ile gösterilir. Kafkas toplumundaki fenotiplerin yaklaşık frekansları % olarak belirtilmiştir. Sağ panel, kutulu alanla gösterilen terapötik pencere ile beklenen plazma konsantrasyonu zaman eğrilerini gösterir. ZM: Zayıf metabolizör OM: Orta metabolizör NM: Normal metabolizör UM: Ultra hızlı metabolizör

Orta metabolizörler azalmış enzim etkinliği gösteren bireylerin fenotipini tanımlamak için kullanılır. Bu bireylerin genotipinde iki azalmış, bir işlevsel bir boş, bir azalmış bir işlevsel ya da bir azalmış bir boş allel bulunmaktadır. CYP2D6 fenotipi OM olarak belirlenen bireylerde zayıf metabolizörlere benzer olarak ilaç kaynaklı yan etkiler görebilmektedir (Eichelbaum ve ark., 1979; Gaedigk ve ark., 2008; Zanger ve ark., 2004; Zanger ve Schwab, 2013).

Normal metabolizör fenotipe sahip bireylerin genotipinde genellikle bir boş bir işlevsel veya iki işlevsel allel bulunmaktadır (Dalén ve ark., 1998; Johansson ve ark., 1993; Kirchheiner ve ark., 2004; Kirchheiner ve ark., 2004; Kirchheiner ve ark., 2007).

Ultra hızlı metabolizör fenotipe sahip bireylerde ise üç ya da daha fazla işlevsel gen kopyası bulunmaktadır. UM fenotipe sahip bireylerin ilaçları oldukça hızlı metabolize etmeleri ilacın istenilen plazma seviyesine ulaşamamalarına neden olur. UM'lerin ilacı vücutlarından çabuk atmaları sebebiyle tedaviye istenen yanıtı verememe ihtimalleri yüksektir. Böyle bireylerde ilaç dozunda artışa veya ilaç değişikliğine başvurulabilir (Ingelman-Sundberg ve ark., 2007; Dalén ve ark., 1998; Johansson ve ark., 1993; Kirchheiner ve ark., 2004; Kirchheiner ve ark., 2004; Kirchheiner ve ark., 2007; Bertilsson ve ark., 1985).

CYP2D6 allelik varyantlarının büyük kısmı, tek nükleotid polimorfizmleri (TNP, ing. SNP) ve nükleotid insersiyon veya delesyonları bulunması ile karakterize edilir. Bunların haricindeki allellerde ise fazla miktarda delesyon, gen duplikasyonları, hibrid genlere neden olan gen tekrar düzenlenmeleri gözlenir (Oscarson ve ark., 1997; Wennerholm ve ark., 2002; Cai ve ark., 2006). Şekil 8'de CYP2D6 lokusu ve bazı polimorfizmler gösterilmiştir (Batty ve ark., 2014).



Şekil 8. Sitokrom P450 (CYP) 2D6 Lokusundaki Polimorfizmler. (a) CYP2D6 geninin genotiplenmesi oldukça zordur; lokus (b, c) iki veya daha fazla yüksek oranda homolog, polimorfik psödogen içerir. CYP2D6 lokusunda fazla miktarda polimorfizm olduğu bilinmektedir. (d) Yaygın polimorfizmler (koyu renkle gösterilen 1846G>A CYP2D6*4 polimorfizmi dahil) ve bunların fenotipik etkileri gösterilmiştir.

4.3.3.1. CYP2D6 allelleri ve enzim aktivitesine etkileri

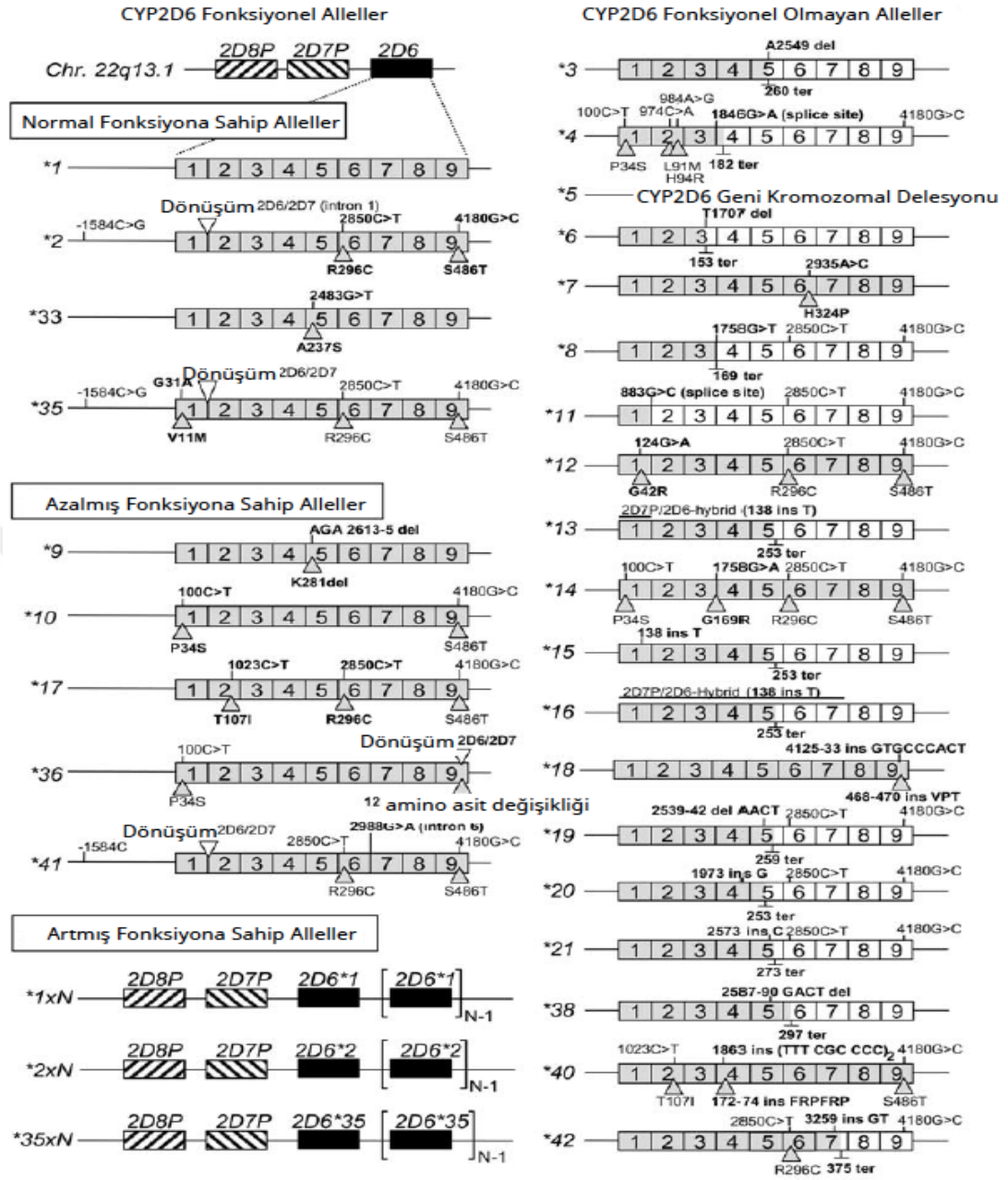
CYP2D6 enziminin allelik varyantları, temelde fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan alleller olarak iki gruba ayrılmaktadır. Fonksiyonel gruptaki alleller de işlevsel (normal), azalmış fonksiyona sahip, artmış fonksiyona sahip olmak üzere 3 gruba ayrılır. Fonksiyonel olmayan alleller null alleller olarakta isimlendirilmektedir (Dahl ve ark., 1995; Dalén ve ark., 1998; Zanger ve ark., 2004).

CYP2D6 geninin null (boş) allelik varyantlarının fonksiyonel protein kodlamadığı ve enzim aktivitesi göstermediği bilinmektedir. Boş (null) allelere *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56 ve *62 örnek olarak verilebilir. Bu alleller homozigot veya heterozigot olarak bireyin genotipinde yer aldığı takdirde zayıf metabolizör fenotiple ilişkilendirilirler. Beyaz ırkta zayıf metabolizör fenotipten sorumlu tutulan ve bu ırkta yer alan bütün allellerin yaklaşık %97'sini meydana getiren *3, *4, *5 ve *6 allellere ayrıca dikkat çekilmektedir (Sachse ve ark., 1997).

*CYP2D6**10, *14, *17, *18, *36, *41, *47, *49, *50, *51, *54, *55 ve *57 alleleri azalmış veya kısmi fonksiyona sahiptirler. Zayıf metabolizör veya orta metabolizör fenotipinde yer alan bireyler bu allellerden birine sahiptirler (Zhou ve ark., 2009).

*CYP 2D6**1xN, *2xN, *35xN, *CYP 2D6*xN alleleri artmış fonksiyon gösterir ve ultra hızlı metabolizör (UM) olarak sınıflandırılırlar (Ingelman-Sundberg ve ark., 1999; Agúndez ve ark., 1995). Şekil 9’da fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan *CYP2D6* alellerinin yapısı gösterilmiştir. (Zanger ve ark., 2004)

Yapılan çalışmalar sonucunda yabanıl tiple karşılaştırıldığında benzer fenotipik etki gösteren alleller saptanmıştır. Bu allellere örnek olarak *CYP2D6* *27, *39 ve *48 verilebilir (Sakuyama ve ark., 2008).



Şekil 9. Fonksiyonel ve Fonksiyonel Olmayan *CYP2D6* Alellerinin Yapısı. Sadece mevcut fenotipik özellikleri bilinen aleller gösterilmiştir. *CYP2D6* geninin 9 ekzonu, üstte belirtilen DNA polimorfizmlerine sahip numaralandırılmış kutular ile gösterilmiştir. Öngörülen amino asit değişiklikleri ve translasyon sonlandırma kodonları aşağıda belirtilmiştir. Açık okuma çerçeveleri gölgeli kutularla gösterilmiştir. Sessiz mutasyonlar ve bazı promoter ve intronik polimorfizmlerin yanı sıra belirsiz fonksiyonu olan aleller gösterilmemiştir. ter: sonlandırma, del: silinme, ins: eklenme

4.3.3.2. CYP2D6 polimorfizmlerinin popülasyon frekansları

CYP2D6 allellerinin dağılımında popülasyon içinde ve popülasyonlar arasında değişiklikler gözlenmektedir. Avrupa toplumlarında genellikle zayıf metabolizörler (ZM), Kuzey Afrika ve Okyanusya’da ultra hızlı metabolizörler (UM), Asya toplumlarında ise orta metabolizör (OM) bireyler yaygın olarak bulunmaktadır (Ingelman-Sundberg ve ark., 2007; LLerena ve ark., 2009; Teh ve Bertilsson, 2011).

*CYP2D6*2* allel varyantı, beyaz ırkta %1-2 (Griese ve ark., 1998), Alman toplumunda %3,6 (Sachse ve ark., 1997) Beyaz İspanyollarda %7–10 (Bernal ve ark., 1999; Agúndez ve ark., 1995) ve İtalya’da %10 oranında bulunurken (Scordo ve ark., 1999), Suudi Arabistan’da %20 (McLellan ve ark., 1997) Etiyopyalılarda %29 olarak tespit edilmiştir (Aklillu ve ark., 1996).

*CYP2D6*3* allelinin beyaz ırkta %2, Çin, Japon ve Afrika toplumlarında %0 oranında bulunduğu ifade edilmiştir (Lhermitte ve ark., 2006). Alman toplumunda yapılan iki farklı araştırmada %2 ve %1,5 gibi benzer sonuçlar elde edilmiştir (Sachse ve ark., 1997; Grasmäder ve ark., 2004). Meksika toplumunda *CYP2D6*3* alleleline rastlanmadığı bildirilmiştir (Lazalde-Ramos ve ark., 2014). Türkiye’de yapılan iki farklı çalışmada ise Serin ve arkadaşları *CYP2D6*3* alleli sıklığını %1 oranında tespit ettiklerini belirtirken, Taşkın ve arkadaşları bu oranı %6 seviyesinde bulduklarını ifade etmişlerdir (Serin ve ark., 2012; Taşkın, 2014).

*CYP2D6*4* allelinin beyaz ırkta en sık rastlanan fonksiyonel olmayan allel olduğu bildirilmiştir. *CYP2D6*4* allelinin diğer allellerle karşılaştırıldığında %20’lik, yavaş metabolizör fenotip içinde karşılaştırıldığında %90’lık paya sahip olduğu bildirilmiştir. Avustralya ve Asya toplumlarında *CYP2D6*4* allelinin %1 ya da %1 den az olduğu belirlenirken, Afrika ve Afrikalı-Amerikalılarda %6-7 oranında bulunduğu saptanmıştır (Leathart ve ark., 1998). *CYP2D6*4* alleli, Avrupa toplumunda %15-20 (Halling ve ark., 2005), Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise Avrupa ile benzer sonuç elde edilmiş ve %15 olarak bulunmuştur (Aydin ve ark., 2005). Türkiye’de Taşkın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *CYP2D6*4* alleli sıklığının %10 olduğu bildirilmiştir (Taşkın, 2014).

CYP2D6*10 alleleline, Asya toplumlarında %42 oranında gözlenirken, Asya haricinde kalan etnik gruplarda %3-7 seviyelerinde rastlanmaktadır (Ingelman-Sundberg ve ark., 2007)

4.3.4. CYP2D6 substratları ve CYP2D6 ile metabolize olan ilaç etken maddeleri

CYP2D6 özellikle kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçların metabolizmasında görev alır. Bu ilaçlara örnek olarak trisiklik antidepresanlar (örn., klomipramin, doksepin, desipramin, nortriptilin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (örn., fluoksetin, paroksetin), nöroleptikler (örn., tioridazin, zotepin, mianserin, olanzapin, risperidon, haloperidol), beta-blokerler (örn., metoprolol) bunların yanı sıra trisiklik olmayan antidepresanlar (örn., atomoksetin, venlafaksin) verilebilir (Gardiner ve Begg, 2006; Ingelman-Sundberg, 2005; Ingelman-Sundberg ve Rodriguez-Antona, 2005). CYP2D6 opioidlerin yanı sıra ritonavir örneğinde olduğu gibi anti-HIV ilacın (Jones ve ark., 1998; Kumar ve ark., 1996), metabolizmasına katılır. Tablo 4, CYP2D6 tarafından metabolize edilen birçok farklı terapötik sınıfın substratlarının güncellenmiş bir listesini içermektedir. (Zanger ve ark., 2004)

Tablo 4. CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Farklı Terapötik Sınıfa Ait Substratların Listesi

Terapötik Sınıf	İlaç	CYP2D6 Tarafından Katalize Edilme Yolu
Analjezik / antitusifler	Kodein Dekstrometorfan Dihidrokodein Etilmorfin Hydrocodone Norkodein Oksikodon	O-demetilasyon O-demetilasyon O-demetilasyon O-deetilasyon N-demetilasyon O-demetilasyon O-demetilasyon
Anti-DEHB ilacı	Atomoksetin	Aromatik hidroksilasyon

Tablo 4. CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Farklı Terapötik Sınıfa Ait Substratların Listesi (devam)

Antiaritmikler	Aprindin Enkainid Flekainid Meksiletin N-propilajmalin Prokainamid Propafenon Sparteın	Aromatik hidroksilasyon O-demetilasyon O-dealkilasyon (?) Aromatik hidroksilasyon Benzilik hidroksilasyon Arilamin N-oksidasyonu Aromatik hidroksilasyon Alifatik hidroksilasyon
Antidemans ilaçları	Galantamin Nisergolin	O-demetilasyon N-demetilasyon
Trisiklik antidepresanlar	Amitriptilin Klomipramin Desipramin İmipramin Nortriptyline	Benzilik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Benzilik hidroksilasyon
Diğer antidepresanlar	Sitalopram Desmetilsitalopram Fluoksetin Fluvoksamin Maprotilin Mianserin Minaprin Mirtazapin Paroksetin Venlafaksin	N-metilasyonu N-metilasyonu N-metilasyonu Belirsiz Belirsiz Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Demetilentiyum O-demetilasyon
Antidiyabetik	Fenformin	Aromatik hidroksilasyon
Anti-östrojen	Tamoksifen	Aromatik hidroksilasyon
Antihipertansifler	Debrizokin Guanoksan İndoramin	Benzilik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon
Antiemetikler	Dolasetron Ondansetron Tropisetron	Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon
Antihistaminikler	Mekuitazin Prometazin	Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon

Tablo 4. CYP2D6 Tarafından Metabolize Edilen Farklı Terapötik Sınıfa Ait Substratların Listesi (devam)

Antipsikotikler	Haloperidol Perfenazin Risperidon Tiyoridazin Zuklopentiksol	N-dealkilasyon N-dealkilasyon Alifatik hidroksilasyon Sülfoksidasyon N-dealkilasyon
İştah önleyici	Deksfenfluramin	N-dealkilasyon
Beta adrenerjik bloke edici	Alprenolol Bufuralol Bunitrolol Bupranolol Karvedilol Metoprolol Propranolol Timolol	Aromatik hidroksilasyon Benzilik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon Alifatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon O-dealkilasyon
Kalsiyum antagonisti	Perheksilin	Alifatik hidroksilasyon
MAO inhibitörleri	Amiflamin Brofaromın	N-metil giderme O-demetilasyon
Rekreasyonel ilaçlar	Metoksimetamin MDMA, MDME	O-demetilasyon Demetilenasyonu
Vazodilatuarlar	Sinnarizin Flunarizin	Aromatik hidroksilasyon Aromatik hidroksilasyon

4.3.5. CYP2D6 inhibitörleri ve indükleyicileri

Bazı ilaçların CYP2D6 inhibitörü olduğu bilinmektedir. CYP2D6 genellikle indüklenememektedir. İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak enzimin inhibisyonu gerçekleşebilmektedir. Fenokopi, CYP2D6 substratı ilaçla birlikte CYP2D6 inhibitörü ilacın alınması bireyin ilacı metabolizma edici fenotipinde değişikliğe neden olması olarak tanımlanmaktadır. Otofenokopide ise metabolizması CYP2D6 enzimi tarafından gerçekleştirilen ilaçların sürekli kullanılması sonucu ilaç yoğunluğunun aynı seviyelerde bulunması bunun sonucunda ilacın kendi metabolik yolağını inhibe etmesi söz konusu olmaktadır (Gardiner ve Begg, 2006).

CYP2D6 substratı olmamasına rağmen CYP2D6'nın en güçlü inhibitörü olan kinidin'in oral yolla bir doz alınması (200 mg) normal metabolizör bireylerin fenotipik olarak zayıf metabolizör olarak görünmesine neden olabilmektedir (Smith ve Jones,

1992; Lennard, 1990; Muralidharan ve ark., 1991). CYP2D6'nın diğer inhibitörleri arasında Fluoksetin (Muralidharan ve ark., 1991; Brynne ve ark., 1999), Paroksetin (Jeppesen ve ark., 1996) ve Propofenon (Kroemer ve ark., 1989), gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) sıralanmaktadır. Bu ilaçları kullanan normal metabolizör bireylerin fenotipte zayıf metabolizör, ultra hızlı metabolizör bireylerin ise normal metabolizör gibi görünmelerine neden olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır (Lam ve ark., 2002; Laine ve ark., 2001). CYP2D6 inhibitörlerinin listesi Tablo 5'te yer almaktadır. (Benny ve Adithan, 2001)

Tablo 5. CYP2D6 İnhibitörlerinin Listesi

CYP2D6 İnhibitörleri	
Ajmalicine	Amitriptilin
Aprindin	Bufuralol
Klorpromazin	Cis Tiotiksen
Klomipramin	Desmetilimipramin
Flekainid	Fluoksetin
Halofantrin	Levomepromazin
Meklobemid	Oxprenolol
Perazin	Propofenon
Kinidin	Ranitidin
Resperidon	Terbinafin
Tiyoridazin	Venlafaksin
Ajmalin	Amesergid
Budipin	Klorokuin
Simetidin	Sitalopram
Klozapin	Difenhidramin Flfenazin
Fluvoksamin	Metadon
Haloperidol	Paroksetin
Olanzapin	Propranolol
Perfenazin	Reboksetin
Kinin	Terfenadin
Sertralin	Yohimbin
Tiklopidin	

Yukarıda da belirtildiği üzere CYP2D6 genellikle indüklenememektedir. Her ne kadar aşırı sigara tüketimi ve ovariektominin CYP2D6 aktivitesini indüklediği yönünde çalışmalar bulunsu da dikkate değer artışlar gözlenmemiştir. Bununla birlikte gebeliğin CYP2D6 aktivitesini artırdığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Gebelikte

metoprolol ve dekstrometorfan metabolizmasının arttığı yönünde kanıtlar elde edilmiştir (Högstedt ve ark., 1985; Wadelius ve ark., 1997).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Bölümüne başvuran, DEHB tanısı alan ve Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne (CGI) (Ek 2) göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirti şiddeti değerlendirilmiş ve en az 8 hafta atomoksetin (1,2-1,8 mg/kg/gün) tedavisi almış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt Atomoksetin Yan Etki Ölçeği (Ek 7) kullanılarak tespit edilmiştir. Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.2019.704 protokol kodu ile onaylanmıştır (Ek 3).

5.1. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın örneklemini 50 DEHB tanısı almış çocuk ve 54 sağlıklı çocuktan meydana gelmektedir.

5.1.1. Vaka grubunun seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Bölümü'ne başvuran ve bir çocuk psikiyatristi tarafından yapılan değerlendirme sonrasında DEHB tanısı almış, 8-18 yaşlarında ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun çocuklara ve ailelerine araştırma detaylı olarak anlatılmıştır. Gönüllü Olur Formu'nu (Ek 4) kabul eden ve Katılımcının/Hastanın Beyanı (Ek 5) ile birlikte Gönüllü Onay Formu (Ek 6) hasta veya veli/vasi tarafından imzalanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

5.1.2. Kontrol grubunun seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kan Alma Birimine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan çocuklara ve ailelerine araştırma detaylı olarak anlatılmıştır. Gönüllü Olur Formu'nu (Ek 4) kabul eden ve Katılımcının/Hastanın Beyanı (Ek 5) ile birlikte Gönüllü Onay Formu (Ek 6) hasta veya veli/vasi tarafından imzalanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol

grubundaki çocuklar çalışmaya dahil edilirken DEHB grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve sosyodemografik özelliklere sahip olmalarına özen gösterilmiştir.

5.1.3. Araştırmaya dahil olma, hariç tutulma ve araştırmadan çıkartılma kriterleri

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- DEHB olan çocuklar
- Normal (sağlıklı) çocuklar
- Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik ve/veya Çocuk Psikiyatri polikliniğine ayrıntılı anamnez alınan, fiziki muayene olan hastalar
- Atomoksetin direncinin belirlenmesini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
- En az 8 hafta süreyle atomoksetin tedavisi görmüş çocuklar

Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri:

- İzlem güçlüğü olan hastaların örnekleri
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayan hastaların örnekleri
- Örnek alınma esnasında, örneklerin transferi sırasında veya deney aşamasında başarısız olmuş, sonuç alınamamış örnekler
- Otizm, mental retardasyon, epilepsi hastası çocuklar
- Çalışma sırasında atomoksetin direncini etkileyecek ilaç kullanmaya başlayan hastaların örnekleri

Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Kontaminasyon ihtimalinden şüphelenilen örnekler
- Çalışma sırasında atomoksetin direncini etkileyecek ilaç kullanmaya başlayan hastaların örnekleri

5.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmada kullanılan veri toplama araçlara aşağıda yer almaktadır.

5.2.1. Klinik global izlenim ölçeği (CGI) (Ek 2)

Psikiyatrik bozuklukların bütün yaş gruplarında klinik araştırma amacı çerçevesinde gidişatını gözlemlemek için kullanılmaktadır. Klinik Global İzlenim Ölçeği; hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetinin değerlendirilmesini sağlar. Klinisyen tarafından psikiyatrik görüşmes esnasında doldurulur. Hastalık şiddeti hastanın ne kadar hasta olduğunun değerlendirilmesi için 7 değerlikten (normal, hasta değil:0; hastalık sınırında:1; hafif düzeyde hasta:2; orta düzeyde hasta:3; belirgin düzeyde hasta:4; ağır hasta:5; çok ağır hasta:6) oluşur. Düzelme bölümünde hastanın ilk değerlendirildiği duruma göre ilaç kullanımı sonrası ne kadar değiştiğinin değerlendirilmesi için 7 değerlikten (çok düzeldi:1; oldukça düzeldi:2; biraz düzeldi:3; hiç değişiklik yok:4; biraz kötüleşti:5; oldukça kötüleşti:6; çok kötüleşti:7) oluşur. Yan etki şiddeti ise ilaç etkisi göz önüne alındığında yan etki durumunun değerlendirilmesi için 4 değerlikten (hiç yok:0; hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor:1; hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor:2; terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor:3) oluşur (Guy, 1976).

5.2.2. Atomoksetin yan etki ölçeği (Ek 7)

Atomoksetin yan etki ölçeği bu araştırma için hazırlanmıştır. Hasta grubunda yer alan olgularla ve aileleri ile yapılan görüşme sırasında klinisyen tarafından doldurulmuştur. DEHB tedavisi sırasında gözlenmesi muhtemel 18 farklı yan etki değerlendirilirken bunlar haricinde yan etki bulunması durumunun da belirtilmesi istenmiştir. Hastada gözlenebilme ihtimali olan yan etkiler (örn. İştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı vb) 7 değerlikli (yok:0; hafif:1; orta:2; şiddetli:3; yan etki zamanla azaldı:4; yan etki zamanla kayboldu:5; bu sebeple tedavi kesildi:6) skala ile değerlendirilmiş ve bu forma kaydedilmiştir.

5.3. Genetik Analiz

Kriterlere uygun hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alacak çocuk ve ergenlerden tükürük örneği alındıktan sonra DNA izolasyonu yapılmış ardından DNA'ların saflığı ve konsantrasyonu spektrofotometre (NanoDrop 2000c Spektrofotometre, Thermoscientific) ile ölçülmüştür. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-

time PCR, qPCR, GZ-PZR) çalışması ile *CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* gen bölgelerinin genotiplemesi özgül primerler yardımıyla tespit edilmiştir.

5.3.1. Genetik analizde kullanılan gereçler

GZ-PZR Termal Döngü Cihazı, BioRad CFX Connect Real-Time System (Singapur)
Isı Döngü Cihazı, Biorad (Singapur)
NanoDrop 2000c Spektrofotometre, ThermoFisher Scientific (ABD)
Agaroz Jel Elektrophorez sistemi, ThermoFisher Scientific (ABD)
Santrifüj, ThermoFisher Scientific (ABD)
Otomatik mikropipetler, Gilson (Fransa)
İnkübatör, Binder (Almanya)
+4 buzdolabı, Arçelik (Türkiye)
Derin Dondurucu -20 °C Arçelik (Türkiye)
Hassas Terazı, Radwad (Polonya)
Laminar Flow, ThermoFisher Scientific (ABD)
UV Kaynağı, Biorad (Singapur)
Vorteks, Stuart (İngiltere)
Isı Bloğu, Stuart (İngiltere)
Hassas Terazı, Radwad (Polonya)

5.3.2. Genetik analizde kullanılan sarf malzemeler

MicroAmp™ Optical 96-Well Reaction Plate ThermoFisher Scientific (ABD)
MicroAmp™ Optical Adhesive Film 25 covers ThermoFisher Scientific (ABD)
PBS, Biomatik (Kanada)
PureLink™ Genomic DNA Mini Kit, ThermoFisher Scientific (ABD)
Besiyersiz Steril Eküvyon Çubuğu, Mediko Kimya (Türkiye)
Etanol, Merck (Almanya)

5.3.3. Tükürük örneği toplanması

Besiyersiz steril eküvyon çubuğu ile tükürük örnekleri hasta ve kontrol grubunda ki çocuk ve ergenlerden alındıktan hemen sonra DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir.

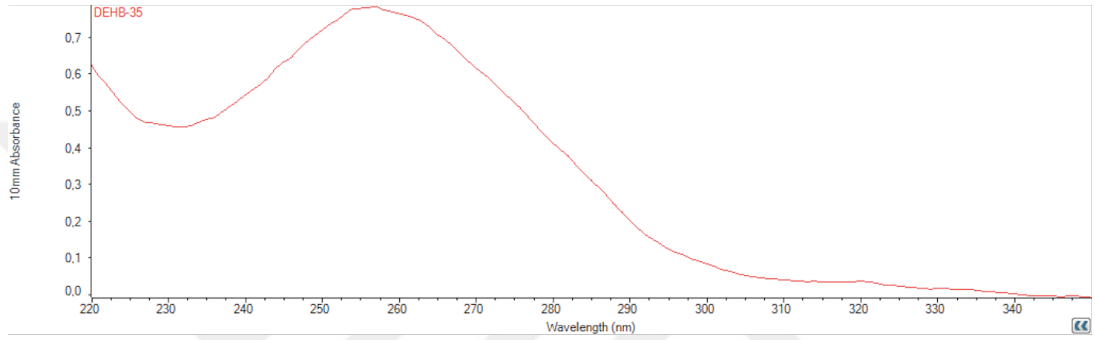
5.3.4. DNA izolasyonu

Tükürükten DNA saflaştırılması (izolasyonu) kit (PureLink™ Genomic DNA Mini Kit, ThermoFisher Scientific) protokolü önerisine göre gerçekleştirildi. İlgili protokol aşamaları aşağıda yer almaktadır:

1. 500 µl PBS çözeltisi eppendorfa eklenir.
2. Çalışmaya katılan gönüllüden tükürük örneği almada kullanılan swab PBS'li eppendorf içinde 10 dk bekletildi. Düşük hızda 20-30 sn. vortex yapıldı.
3. 13.000 rpm'de 1 dk santrifüj yapıldı.
4. Dipteki çökeltiye dokunmadan 300 µl alınarak çöpe atıldı. (200 µl PBS-Hücre karışımı eppendorfta kalmış oldu.)
5. 200 µl PBS-Hücre karışımı olan eppendorf tüpüne 20 µl Proteinaz K eklendi.
6. 200 µl BL buffer (bağlanma tamponu) eklenip, vortekslendi.
7. 56°C'de 10 dk inkübatörde bekletildi.
8. İnkübasyon sonrası 200 µl etanol (%96'lık) eklenip, vortekslendi.
9. Filtreli tüpe (kolon tüp) içerik tamamen aktarıldı.
10. Çözelti 13.000 rpm de 2-2,5 dk santrifüj edildikten sonra süzüntü atıldı ve filtreli kısım yeni alıcı tüpe yerleştirildi.
11. Filtreli tüp üzerinden 500 µl WB-1 yıkama tamponu eklendi, 13.000 rpm de 2 dk santrifüj edilen çözelti süzüntüsü atıldıktan sonra filtreli kısım yeni alıcı tüpe yerleştirildi.
12. Filtreli tüp üstünden 500 µl WB-2 yıkama tamponu eklendi, 13.000 rpm de 2 dk santrifüj edilen çözeltinin süzüntüsü atıldı ve filtreli kısım yeni alıcı tüpe yerleştirildi.
13. 13.000 rpm de 1 dk kalıntıların atılması için santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Filtresiz kısım atıldı.
14. Filtreli kısım DNA'nın saklanacağı kapaklı eppendorf tüpüne geçirildi.
15. Filtreli kısım üstünden 60 µl AE (elution) tampon eklendi, oda sıcaklığında (26°C) 1 dk inkübe edildikten sonra 13.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.
16. Santrifüjden sonra kolon atıldı. DNA eppendorf tüpüne çökertilmiş oldu.

5.3.4.1. NanoDrop ölçümü

NanoDrop 2000c Spektrofotometre (Thermo Scientific) ile izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflığı ölçüldü. Blank olarak AE (elution) buffer kullanıldı. Ölçüm için 1 µl DNA örneği kullanıldı. 260/280 oranı 1,8-1,9 aralığında, 260/230 oranı ise 2,0-2,2 aralığında olan ve konsantrasyonu en az 10 ng/µl ölçülen DNA örnekleri bir sonraki aşamada kullanılmak üzere -20°C’de saklandı. NanoDrop ölçümlerine ait örnek görsel Şekil 10’da yer almaktadır.



Şekil 10. 35 Numaralı DEHB Grubu Örneğinin Nanodrop Spektrofotometre ile Ölçümü

5.3.5. GZ-PZR çalışması

CYP2D6 genindeki, *CYP2D6*3* (*rs4986774*) çerçeve kayması mutasyonu (delesyon) (frameshift) ve *CYP2D6*4* (*rs3892097*) yanlış anlamlı mutasyonu (missense) varyantlarının tespiti; izolasyonu gerçekleştirilen DNA’lardan, her bir polimorfizm için kit üreticisi (LightMix Kit for the detection of *CYP2D6* alleles *3, *4, TIB MOLBIOL, Almanya) tarafından özel olarak dizayn edilen “assay”ler kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR, qPCR, GZ-PZR) cihazında gerçekleştirildi. İlgili protokol aşamaları aşağıda yer almaktadır:

- 1.*rs4986774* ve *rs3892097* içeren prob reaksiyon miksi Tablo 6’da yer aldığı gibi bütün hasta ve kontroller için hazırlandı.
- 2.Her reaksiyon için 15 µl reaksiyon karışımı plate (plaka) kuyucuklarına dağıtıldı.
- 3.Hastalara ait DNA örnekleri (her bir hasta için 5 µl) reaksiyon karışımları üzerine eklendi.

Tablo 6. GZ-PZR Reaksiyon Miksi

Bileşen	Hacim
H2O	10,4 µl
Reagent Mix	1 µl
FastStart Master Mix	2 µl
MgCl2	1,6 µl
DNA	5 µl

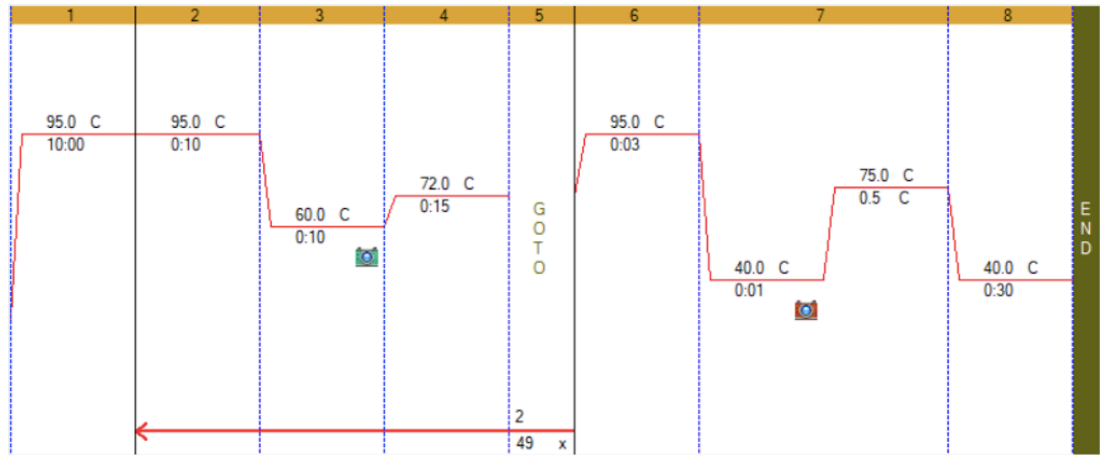
4.Bir kuyucuğa kalıp DNA içermeyen kontrol (No Template Control, NTC) eklendi.

5.Bir diğer kuyucuğa pozitif kontrol eklendi.

6.PCR programı Tablo 7’de yer alan protokole göre kuruldu. Ayrıca protokole ait görsel Şekil 11’de yer almaktadır.

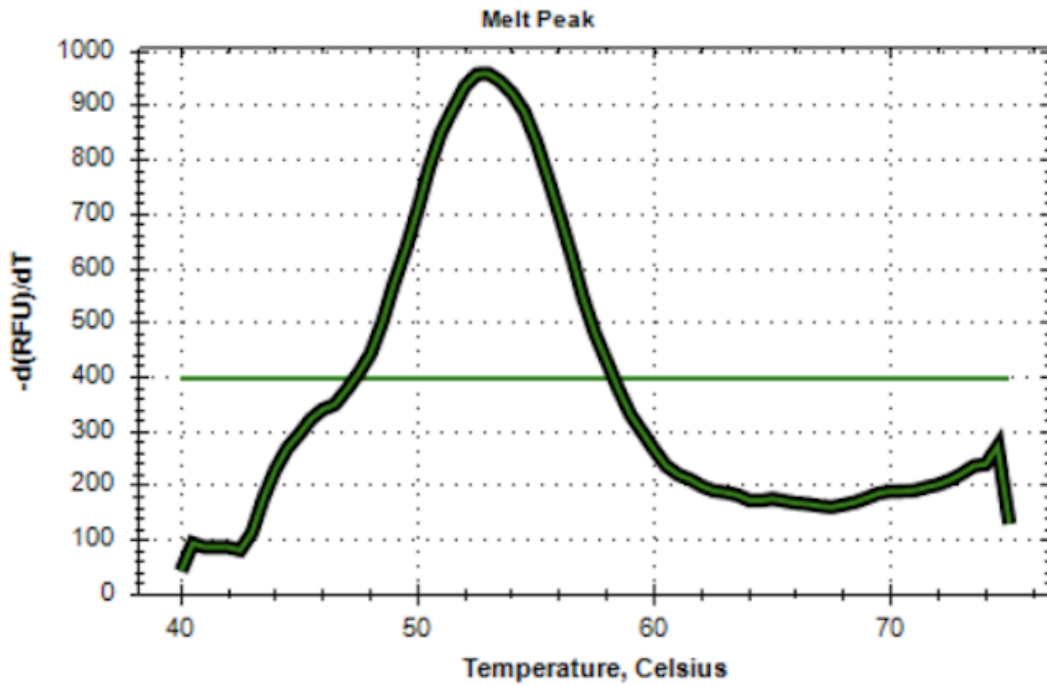
Tablo 7. GZ-PZR Protokolü

Adım (Step)	Sıcaklık	Süre	Döngü
Ön Denatürasyon	95,0°C	10 dk	1x
Denatürasyon	95,0°C	10 sn	49x
Primer Bağlanması	60,0°C	10 sn	
Uzama	72,0°C	15 sn	
Erime (Melting)	95,0°C	3 sn	1x
	40,0°C	1 sn	1x
	75,0°C	5 sn	1x
Soğuma (Cooling)	40,0°C	30 sn	1x

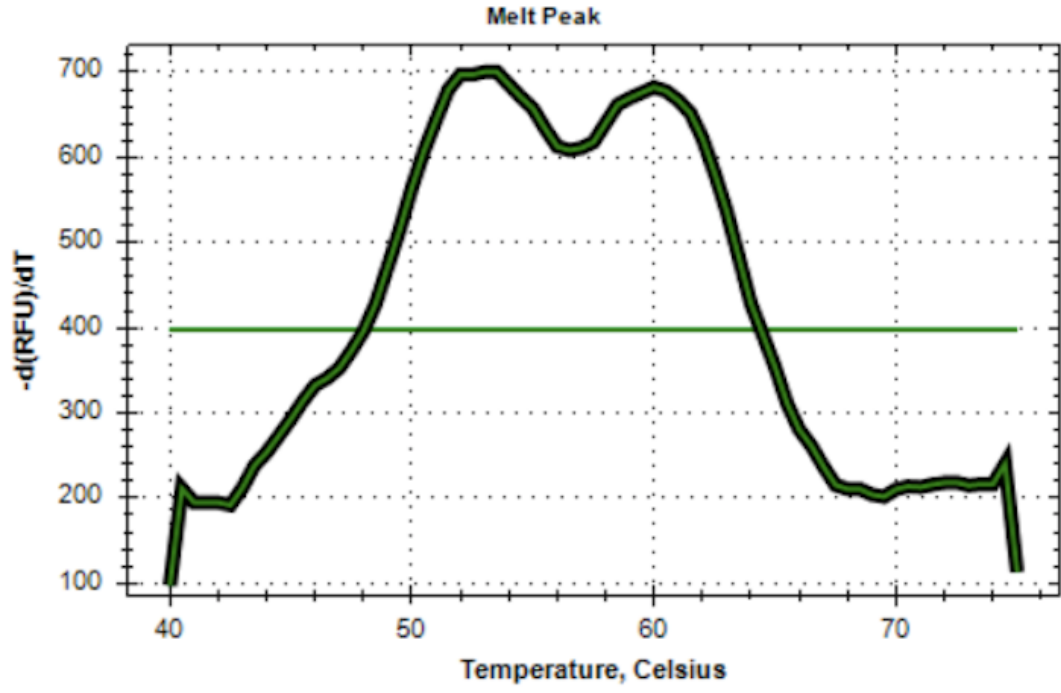


Şekil 11. GZ-PZR Protokolü

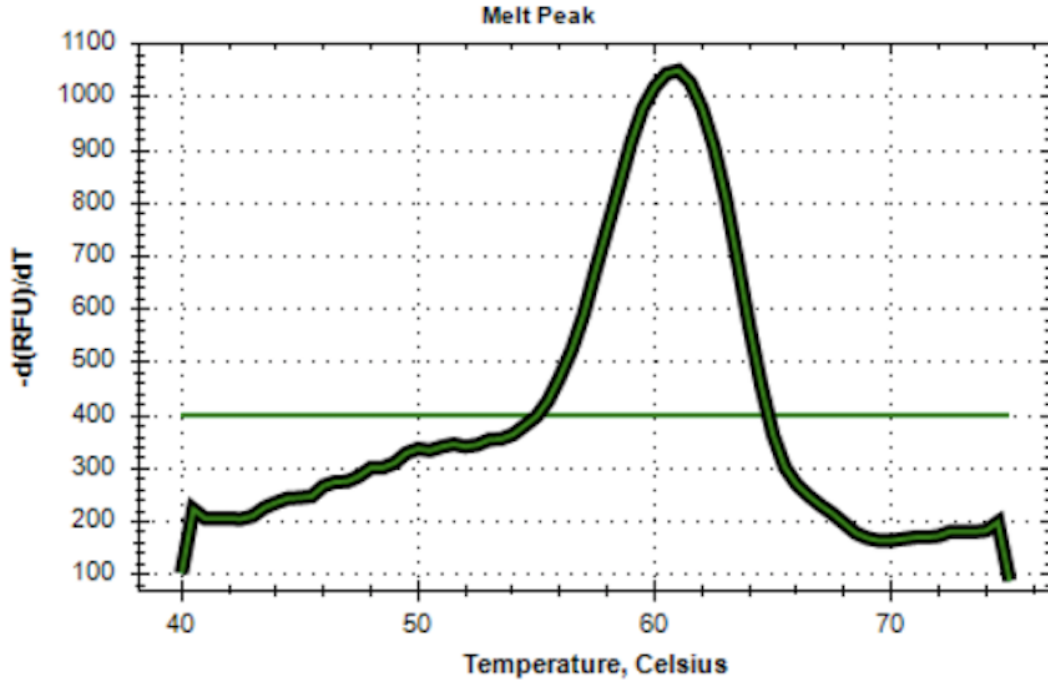
GZ-PZR çalışması sonrası genotipler kit üreticisinin (LightSNiP, TIB MOLBIOL, Almanya) belirtmiş olduğu sıcaklıklarda meydana gelen piklere göre gerçekleştirildi. Buna göre *CYP2D6*3* varyasyonunun tespitinde 57,93°C’de tek pik olması halinde birey homozigot mutant genotipe; 57,93°C’de ve 62,86°C’de birer pik oluşması halinde birey heterozigot (A-) genotipe; 62,86°C’de tek pik olması halinde ise birey homozigot (AA) yabanıl tip (wild type) genotipe sahiptir değerlendirmesi yapılmıştır. *CYP2D6*4* varyasyonunun tespitinde ise 56,42°C’de tek pik olması halinde birey homozigot (GG) yabanıl tip (wild type) genotipe; 56,42°C’de ve 63,66°C’de birer pik oluşması halinde bireyin heterozigot (GA) genotipe; 63,66°C’de tek pik olması halinde ise birey homozigot mutant (AA) genotipe sahiptir değerlendirmesi yapılmıştır. Örnek GZ-PZR sonuçlarına ait görseller aşağıda yer almaktadır (Şekil 12, Şekil 13, Şekil 14, Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17).



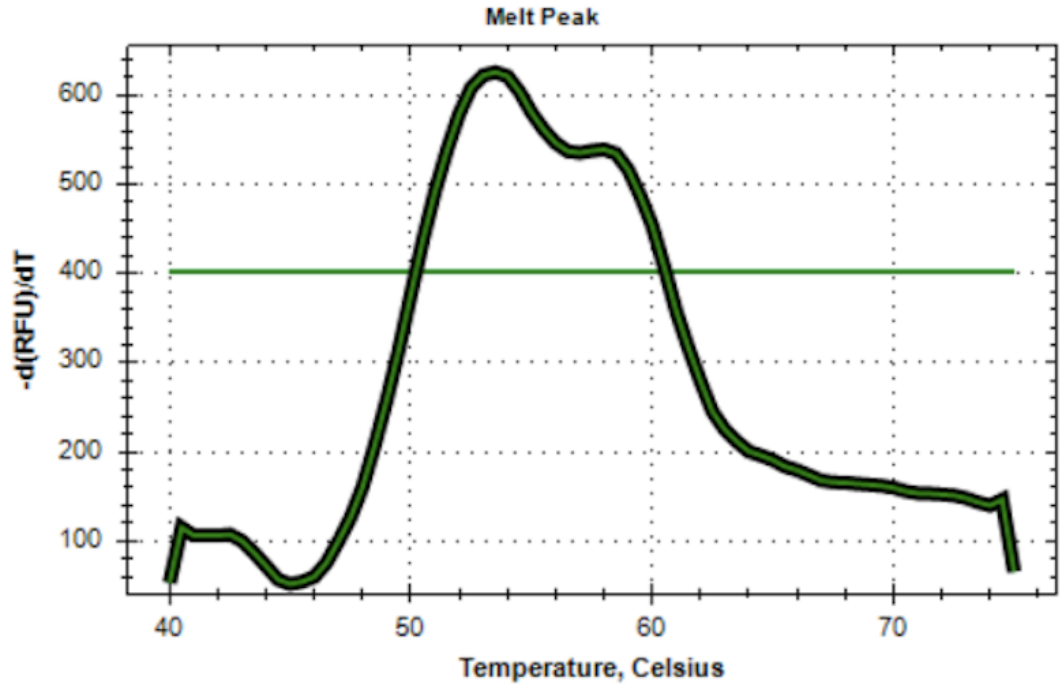
Şekil 12. 1 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait *CYP2D6*4* Homozigot Yabanıl Tip (GG) Allel



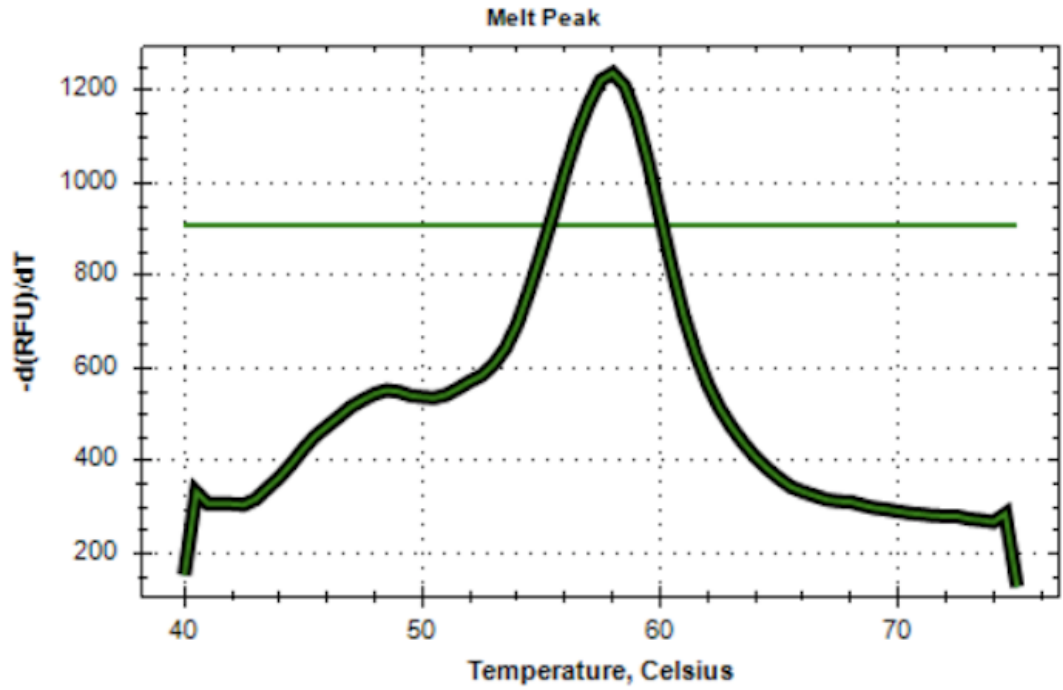
Şekil 13. 22 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait *CYP2D6**4 Heterozigot (GA) Allel



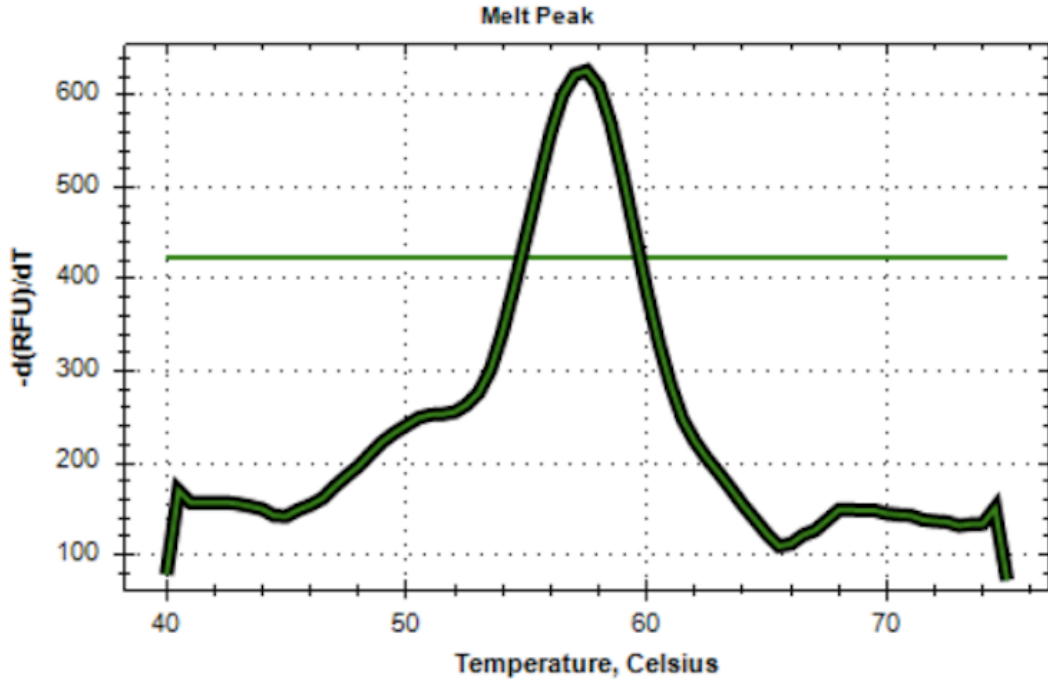
Şekil 14. 25 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait *CYP2D6**4 Homozigot Mutant (AA) Allel



Şekil 15. 53 Numaralı DEHB Grubu Örneğine Ait *CYP2D6**3 Heterozigot (A-) Allel



Şekil 16. 5 Numaralı Kontrol Grubu Örneğine Ait *CYP2D6**3 Homozigot Yabancı Tip (AA) Allel



Şekil 17. 4 Numaralı DEHB Grubu Örneğine Ait *CYP2D6**3 Homozigot Yabanıl Tip (AA) Allel

5.4. İstatistiksel Analiz

Gruplar arasında klinik hasta verileri değerlerinin atomoksetin ilacına verdiği cevabı araştırmak ve gen mutasyonları dağılımı bakımından fark olup olmadığını değerlendirmek için varsayım sağlanması durumuna göre En Çok Olabilirlik Oranı veya Fisher Kesin Olasılık Ki-Kare testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırma sonrası ikili karşılaştırmalar ise standardize artık değerler ve bonferroni düzeltmeli Z kritik değerlerine göre gerçekleştirildi. Analiz sonuçlarında $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

*CYP2D6*3* (*rs4986774*) genotiplerinin, hasta ve kontrol grubu arasında bulunma sıklığı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de homozigot mutant allele rastlanmadı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında *CYP2D6*3* Genotipi Karşılaştırması

Gruplar	<i>CYP2D6*3</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip	Homozigot Mutant	Heterozigot	
Hasta (n=46)	44 (95,7%)	0 (0,0%)	2 (4,3%)	0,209
Kontrol (n=54)	54 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

*CYP2D6*4* (*rs3892097*) genotiplerinin, hasta ve kontrol grubu arasında bulunma sıklığı incelendiğinde hasta grubunda homozigot mutant allele rastlanmazken, kontrol grubunda 2 kişide homozigot mutant allel tespit edildi. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında *CYP2D6*4* Genotipi Karşılaştırması

Gruplar	<i>CYP2D6*4</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip	Homozigot Mutant	Heterozigot	
Hasta (n=48)	45 (93,8%)	0 (0,0%)	3 (6,3%)	0,013
Kontrol (n=49)	36 (73,5%)	2 (4,1%)	11 (22,4%)	

*CYP2D6*3* genotiplerinin, hasta grubunda olanlardan tedaviden fayda gören ve fayda görmeyenler arasında genotip karşılaştırması yapıldığında homozigot yabanıl tip genotipe sahip olguların %56,8'inin fayda gördüğü, %43,2'sinin ise fayda görmediği tespit edildi. Heterozigot genotipe sahip olguların hepsinin fayda gördüğü, heterozigot genotipe sahip olup fayda görmeyen olgunun ise bulunmadığı saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 10).

Tablo 10. Fayda Gören ve Fayda Görmeyen Hastalar Arasında *CYP2D6*3* Genotipi Karşılaştırılması

Gruplar	<i>CYP2D6*3</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip (n=44)	Homozigot Mutant (n=0)	Heterozigot (n=2)	
Fayda Gören	19 (43,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,504
Fayda Görmeyen	25 (56,8%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	

*CYP2D6*4* genotiplerinin, hasta grubunda olanlardan tedaviden fayda gören ve fayda görmeyenler arasında genotip karşılaştırması yapıldığında homozigot yabanıl tip genotipe sahip olguların %57,8'inin fayda gördüğü, %42,2'sinin ise fayda görmediği tespit edildi. Heterozigot genotipe sahip olguların %66,7'sinin fayda gördüğü, %33,3'ünün fayda görmediği saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 11).

Tablo 11. Fayda Gören ve Fayda Görmeyen Hastalar Arasında *CYP2D6*4* Genotipi Karşılaştırılması

Gruplar	<i>CYP2D6*4</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip (n=45)	Homozigot Mutant (n=0)	Heterozigot (n=3)	
Fayda Gören	19 (42,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1,00
Fayda Görmeyen	26 (57,8%)	0 (0,0%)	2 (66,7,0%)	

*CYP2D6*3* genotipleri ile gözlemlenen yan etki şiddeti kıyaslandığında heterozigot genotipe sahip olgularda hiç yan etki görülmediği saptandı. Homozigot yabanıl tip genotipe sahip olguların ise %36,4'ünde hiç yan etki görülmediği, %43,2'sinde yan etki görüldüğü ancak hastanın işlevselliğini önemli derece de etkilemediği, %13,6'sında yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği, %6,8'inde ise ilacın terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde yan etkiye sebep olduğu saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 12).

Tablo 12. *CYP2D6*3* Genotip Grupları Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması

Gruplar	<i>CYP2D6*3</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip (n=44)	Homozigot Mutant (n=0)	Heterozigot (n=2)	
Hiç yok	16 (36,4%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,273
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor	19 (43,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor	6 (13,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor	3 (6,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

*CYP2D6*4* genotipleri ile gözlemlenen yan etki şiddeti kıyaslandığında heterozigot genotipe sahip olguların %66,7'sinde yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği, %33,3'ünde ilacın terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde yan etkiye sebep olduğu saptandı. Homozigot yabanıl tip genotipe sahip olguların ise %40,0'ında hiç yan etki görülmediği, %40,0'ında yan etki görüldüğü ancak hastanın işlevselliğini önemli derece de etkilemediği, %17,8'inde yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilediği, %2,2'sinde ise ilacın terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde yan etkiye sebep olduğu saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 13).

Tablo 13. *CYP2D6*4* Genotip Grupları Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması

Gruplar	<i>CYP2D6*4</i> Genotip			p değeri
	Homozigot Yabanıl Tip (n=45)	Homozigot Mutant (n=0)	Heterozigot (n=3)	
Hiç yok	18 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,083
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor	18 (40,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor	8 (17,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	

*CYP2D6*3* genotipleri ile cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında kontrol grubunun tamamının yabancı tip allele sahip olduğu tespit edildi. Hasta grubunda erkeklerin %94,32'sinin homozigot yabancı tip allele, kadınların ise tamamının homozigot yabancı tip allele sahip olduğu tespit edildi. Hasta grubundaki erkeklerde heterozigot oranı %5,7 iken kadınlarda heterozigot genotipe sahip birey bulunamadı. *CYP2D6*3* genotipi açısından hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de homozigot mutant allele rastlanmadı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 14).

Tablo 14. Cinsiyetler Arasında *CYP2D6*3* Genotipi Karşılaştırılması

Gruplar		<i>CYP2D6*3</i> Genotip			p değeri
		Homozigot Yabancı Tip	Homozigot Mutant	Heterozigot	
Hasta	Kadın	11 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1
	Erkek	33 (94,3%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	
Kontrol	Kadın	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	Erkek	24 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Toplam	Kadın	41 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,511
	Erkek	57 (96,6%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)	

*CYP2D6*4* genotipleri ile cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında kontrol grubundaki erkeklerin %69,6'sının homozigot yabancı tip allele, %4,3'ünün homozigot mutanat allele, %26,1'inin heterozigot allele sahip olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınların %76,9'unun homozigot yabancı tip, %3,8'inin homozigot mutant tip, %19,2'sinin ise heterozigot genotipe sahip olduğu bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %91,7'sinin homozigot yabancı tip allele, %8,3'ünün heterozigot allele sahip olduğu ancak hasta grubundaki, erkek ve kadınların hiçbirinde homozigot mutanat genotipe sahip birey bulunamadı. Hasta grubundaki kadınların ise tamamının homozigot yabancı tip allele sahip olduğu tespit edildi. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı olarak fark tespit edilemedi (Tablo 15).

Tablo 15. Cinsiyetler Arasında *CYP2D6*4* Genotipi Karşılaştırılması

Gruplar		<i>CYP2D6*4</i> Genotip			p değeri
		Homozigot Yabanıl Tip	Homozigot Mutant	Heterozigot	
Hasta	Kadın	12 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,563
	Erkek	33 (91,7%)	0 (0,0%)	3 (8,3%)	
Kontrol	Kadın	20 (76,9%)	1 (3,8%)	5 (19,2%)	0,838
	Erkek	16 (69,6%)	1 (4,3%)	6 (26,1%)	
Toplam	Kadın	32 (84,2%)	1 (2,6%)	5 (13,2%)	0,917
	Erkek	49 (83,1%)	1 (1,7%)	9 (15,3%)	

İlaçtan fayda görmeyen hasta grubunda iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, duygu durum değişiklikleri, korkular, mutsuzluk, huzursuzluk, irritabilite ve agresyon, hiperaktivite, baş ağrısı, uyku bozuklukları, somnolans, hipoaktivite, tikler, döküntüler yan etkileri ile *CYP2D6*4* genotipi karşılaştırılması yapıldığında Tablo 16'daki sonuçlar elde edildi. Bu incelemede yan etkiler ile *CYP2D6*4* genotipi arasında anlamlı sonuca ulaşılamadı. Hiçbir vakada döküntü görülmediği için *CYP2D6*4* genotipi ile karşılaştırma yapılamamıştır. İlaçtan fayda görmeyen olguların tamamının *CYP2D6*3* genotipi homozigot yabanıl tip olduğu için bu genotipe göre yan etki karşılaştırması yapılamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. *CYP2D6*4* Genotipleri Arasında Atomoksetin Yan Etki Ölçeğine Göre Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması

Yan Etki	Yan Etki Durumu	<i>CYP2D6*4</i> Genotip			p değeri
		Homozigot Yabanıl Tip (n=19)	Homozigot Mutant (n=0)	Heterozigot (n=1)	
İştahsızlık	Var	8 (42,1%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,450
	Yok	11 (57,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Kilo Kaybı	Var	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	17 (89,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Karın Ağrısı	Var	2 (10,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,150
	Yok	17 (89,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Bulantı, kusma	Var	8 (42,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	11 (57,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Kabızlık	Var	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	18 (94,7%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Ağız Kuruluğu	Var	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	17 (89,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Duygu Durum Değişiklikleri	Var	7 (36,8%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,400
	Yok	12 (63,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tablo 16. CYP2D6*4 Genotipleri Arasında Atomoksetin Yan Etki Ölçeğine Göre Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması (devam)

Korkular	Var	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	16 (84,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Mutsuzluk	Var	6 (31,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	13 (64,8%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Huzursuzluk	Var	4 (21,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	15 (78,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
İrritabilite, agresyon	Var	3 (15,8%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,200
	Yok	16 (84,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Hiperaktivite	Var	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	17 (89,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Baş Ağrısı	Var	5 (26,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	14 (73,7%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Uyku Bozuklukları	Var	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	18 (94,7%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Somnolans	Var	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	16 (84,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Hipoaktivite	Var	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	17 (89,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Tikler	Var	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
	Yok	18 (94,7%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	

Cinsiyetler arasında düzelme seviyesi karşılaştırıldığında erkeklerin %7,9'unun oldukça düzeldiği, %44,7'sinin biraz düzeldiği, %34,2'sinde hiç değişiklik olmadığı, %13,2'sinde ise biraz kötüleşme olduğu tespit edildi. Kadınların ise %16,7'sinin oldukça düzeldiği, %16,7'sinin biraz düzeldiği, %16,7'sinde hiç değişiklik olmadığı, %50'sinin de biraz kötüleştiği saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı sonuca ulaşıldı (Tablo 17).

Tablo 17. Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Düzelme Karşılaştırılması

Gruplar	Cinsiyet		p değeri
	Erkek (n=38)	Kadın (n=12)	
Oldukça düzeldi	3 (7,9%)	2 (16,7%)	0,034
Biraz düzeldi	17 (44,7%)	2 (16,7%)	
Hiç değişiklik yok	13 (34,2%)	2 (16,7%)	
Biraz kötüleşti	5 (13,2%)	6 (50,0%)	

Cinsiyetler arasında yan etki şiddeti karşılaştırıldığında kadınların %25,0'ında hiç yan etki görülmediği, %33,3'ünde görülen yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği, %41,7'sinde yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilediği saptandı. Kadın hastaların hiçbirinde yan etkinin, ilaçtan görülen terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek seviyede olmadığı tespit edildi. Erkeklerin %39,5'inde hiç yan etki görülmediği, %47,7'sinde görülen yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği, %7,9'sinde yan etkinin hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilediği saptandı. Erkek hastaların %7,9'unda yan etkinin, ilaçtan görülen terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek seviyede olduğu tespit edildi. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı sonuca ulaşıldı (Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Yan Etki Şiddeti Karşılaştırılması

Gruplar	Cinsiyet		p değeri
	Erkek (n=38)	Kadın (n=12)	
Hiç yok	15 (39,5%)	3 (25,0%)	0,049
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor	17 (44,7%)	4 (33,3%)	
Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor	3 (7,9%)	5 (41,7%)	
Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor	3 (7,9%)	0 (0,0%)	

Cinsiyetler arasında hastalık şiddeti kıyaslandığında hastalık sınırındaki seviyede kadın olmadığı, kadınların %33,3'ünün hafif düzeyde, %41,7'sinin orta düzeyde, %25,0'ının belirgin düzeyde hasta olduğu bulundu. Kadınlarda ağır ve çok hasta olmadığı saptandı. Erkeklerin %7,9'unun hastalık sınırında, %26,3'ünün hafif düzeyde, %34,2'sinin orta düzeyde, %26,3'ünün belirgin düzeyde, %2,6'sının ağır, %2,6'sının ise çok ağır hasta olduğu saptandı. Bu incelemede gruplar arasında anlamlı sonuca ulaşılamadı (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyetler Arasında Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Hastalık Şiddeti Karşılaştırılması

Gruplar	Cinsiyet		p değeri
	Erkek (n=38)	Kadın (n=12)	
Hastalık sınırında	3 (7,9%)	0 (0,0%)	0,694
Hafif düzeyde hasta	10 (26,3%)	4 (33,3%)	
Orta düzeyde hasta	13 (34,2%)	5 (41,7%)	
Belirgin düzeyde hasta	10 (26,3%)	3 (25,0%)	
Ağır hasta	1 (2,6%)	0 (0,0%)	
Çok ağır hasta	1 (2,6%)	0 (0,0%)	

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

DEHB tanısı almış hastalara genelde klinisyenler tarafından standart dozda atomoksetin ile tedaviye başlanmaktadır. Çocuğun atomoksetin tedavisine yanıtı birkaç hafta gözlemlenerek, fayda görülmesi, fayda görülmemesi veya yan etki görülmesi durumuna göre doz artırımı, doz azaltma ya da tedaviyi sonlandırma şeklinde düzenlemeler yapılmaktadır. Bu süreçte hem hasta hem de klinisyen açısından zaman kaybı olmasının yanı sıra ekonomik olarak bir kayıp söz konusudur. Bu nedenle çocuğa, DEHB tanısı konulduğu andan itibaren uygun dozajda atomoksetin tedavisine başlanması, hasta, ailesi ve klinisyen açısından oldukça önemli olmaktadır. Türkiye’de DEHB hastalarında atomoksetin tedavisine yanıtın ne olacağını öngörebilen ve rutinde kullanılan bir test bulunmamakla birlikte deneme yanılma vasıtasıyla hastanın ilaca yanıtı izlenmektedir. Gerçekleştirmiş olduğumuz bu tez çalışmasıyla DEHB tedavisine başlamadan önce klinisyenlerin gereksinimleri olan doğru ilaç doğru doz seçimine katkı sağlamayı ve bu noksanlığa çözüm getirmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda DEHB tanısı almış ve atomoksetin tedavisi gören çocuklarda *CYP2D6* allelik grupları ile atomoksetin ilacına verilen yanıt arasında ilişki bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Bu konuyu araştırmadaki amacımız, özellikle atomoksetin tedavisine başlanmadan önce, bireye özgün tedavinin organize edilmesi açısından önemli biyobelirteçlerin ortaya konmasına katkı sağlamaktır. Bu tez çalışması ile Türk popülasyonunda klinisyen tarafından DEHB tanısı konulması esnasında hasta bireyin atomoksetine cevabının öngürülmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Ülkemizde *CYP2D6**3, *CYP2D6**4 varyantları ile DEHB tanısı almış, atomoksetin tedavisi gören hastalar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yurt dışında yapılan çalışmaların sayısı ise yetersizdir. Bu sebeple çalışmamı özgün olması ve literatüre katkı sağlaması açısından önem arz etmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu olguların yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzer olmasına özen gösterilmiştir.

*CYP2D6*3 (rs4986774)* polimorfizminin çeşitli toplumlarda görülme sıklığı 2% ile %6 arasında değişmektedir. Taşkın ve arkadaşları bu oranı %6 seviyesinde bulduklarını ifade etmişlerdir (Taşkın, 2014). Çalışmamızda DEHB grubunda *CYP2D6*3* polimorfizmi sıklığını heterozigot genotipe sahip olarak 4,3% oranında tespit ettik. Bu oran polimorfizmin diğer toplumlarda görülme sıklığı ile uyumludur (Lhermitte ve ark., 2006; Sachse ve ark., 1997; Grasmäder ve ark., 2004; Lazalde-Ramos ve ark., 2014).

*CYP2D6*4 (rs3892097)* polimorfizminin ise çeşitli toplumlarda görülme sıklığı 1% ile 20% arasında değişmektedir. Çalışmamızda DEHB grubunda *CYP2D6*4* polimorfizmi sıklığını heterozigot genotipe sahip olarak 6,3% oranında tespit ettik. Kontrol grubunda homozigot mutant allele sahip olarak 4,1% oranında; heterozigot genotipe sahip olarak %22,4 oranında saptadık. Bu oranlar polimorfizmin diğer toplumlarda görülme sıklığı ile uyumludur (Leathart ve ark., 1998; Halling ve ark., 2005; Aydın ve ark., 2005). Bu sonuçlar çerçevesinde homozigot yabancı tip genotipe sahip olguların hasta olmaya daha yatkın olduğu görülmüştür.

*CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* polimorfizmlerinin DEHB grubundaki fayda gören ve görmeyen olgular arasında yaptığımız değerlendirmede iki grup arasında bu polimorfizmlere sahip bireyler arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır. Literatürde bu polimorfizmlere sahip olguların genellikle zayıf metabolizör olduğu ve ilaçtan fayda görmedikleri veya yan etki gördükleri belirtilmektedir (Sachse ve ark., 1997).

*CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* genotip grupları arasında yapılan yan etki şiddeti karşılaştırmasında her iki genin homozigot mutant varyantına rastlanmamıştır. *CYP2D6*3* polimorfizmi açısından heterozigot ve homozigot yabancı tip genotipe sahip olgular arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Ancak *CYP2D6*4* polimorfizmleri açısından değerlendirildiğinde p değeri 0,083 bulunmuştu. Bu değer anlamlı değer olan 0,05 p değerine yakındır. Bu durumda homozigot yabancı tip genotipe sahip olgularda literatür verileri ile aynı doğrultuda ilaç kaynaklı yan etki şiddetlerinin hiç olmadığı veya hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemediği yönünde sonuca ulaşılmıştır. Literatür verilerinde bu

polimorfizmlerin fenotipe zayıf metabolizör olarak yansıdığını ve kişinin ilaçtan fayda görmediği veya yan etkiye sebep olduğu belirtilmiştir (Sachse ve ark., 1997).

*CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* genotip gruplarının cinsiyetler arasındaki dağılımı incelendiğinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Literatürdeki farklı çalışmalarda atomoksetin tedavisi sırasında ağz kuruluğu, iştahsızlık, bulantı, yorgunluk, uyku problemleri, agresyon, baş dönmesi gibi yan etkilerin görülebileceği belirtilmiştir (Greenhill ve ark., 2007; Wernicke ve ark., 2002;). Bu gibi yan etkiler *CYP2D6*3* ve *CYP2D6*4* polimorfizmleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ilaçtan fayda görmeyen olguların tamamının *CYP2D6*3* genotipi homozigot yabanıl tip olduğu için bu genotipe göre yan etki karşılaştırması yapılamamıştır. *CYP2D6*4* açısından ise anlamlı sonuca ulaşılamamıştır.

Cinsiyetler arasında ilaç sonrası durum değerlendirildiğinde kadınların anlamlı şekilde ilaç tedavisinden sonra kötüleştiği görülmüştür. DEHB’de düzelme açısından ise erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Cinsiyetler arasında ilaç kaynaklı yan etki durumu incelendiğinde kadınlarda görülen yan etkilerin işlevselliği önemli derecede etkilendiği görülmektedir. Bu sonuçlar kadınların erkeklere göre ilaçtan daha fazla olumsuz etkiye maruz kaldığını göstermektedir. Cinsiyetler arasında hastalık şiddetinin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Ancak literatür verileri ile uyumlu olarak DEHB’nin erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Polanczyk ve ark., 2007).

Sonuç olarak, *CYP2D6* enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla ilgili prospektif çalışmaların daha geniş çalışma gruplarında mümkünse çalışma dizaynı yapılarak gerçekleştirilmesiyle, genotip-fenotip ilişkisine dayanarak optimal ilaç tedavisinin uygulanması mümkün olabilecektir. Ayrıca incelenen allel sayısının artırılması ile daha güvenilir sonuçların elde edileceği kuşkusuzdur.

8. KAYNAKLAR

Agúndez, J. A., Ledesma, M. C., Ladero, J. M., & Benítez, J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;57(3), 265-269.

Akay, A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*. 2010;6(2), 6-14.

Akay, A. P., Kaya, G. Ç., Emiroğlu, N. İ., Aydın, A., Monkul, E. S., Taşçı, C., Miral, S., Durak, H. Effects of long-term methylphenidate treatment: A pilot follow-up clinical and SPECT study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(7), 1219-1224.

Akgün, G. M., Tufan, A. E., Yurteri, N., & Erdoğan, A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011.

Aklillu, E., Persson, I., Bertilsson, L., Johansson, I., Rodrigues, F., & Ingelman-Sundberg, M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1996;278(1), 441-446.

Alberts-Corush, J., Firestone, P., & Goodman, J. T. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1986;56(3), 413-423.

Aman, M. G., Smith, T., Arnold, L. E., Corbett-Dick, P., Tumuluru, R., Hollway, J. A., Hyman, S. L., Mendoza-Burcham, M., Pan, X., Mruzek, D. W., Lecavalier, L., Levato, L., Silverman, L. B., & Handen, B. A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Research in developmental disabilities*. 2014;35(6), 1412–1424.

American Psychiatric Association. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition. 2013.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC. 2000.

Americans N, Article S, Haghiri H, et al. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Vol. 55. IACAPAP e-Textbook of child and adolescent Mental health. 2013.

Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G., Rapoport, J. L., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E., & Muenke, M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. American journal of human genetics. 2004;75(6), 998–1014.

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

Asherson, P., Bushe, C., Saylor, K., Tanaka, Y., Deberdt, W., & Upadhyaya, H. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. Journal of Psychopharmacology. 2014;28(9), 837-846.

Aydin, M., Hatirnaz, O., Erensoy, N., & Ozbek, U. CYP2D6 and CYP1A1 mutations in the Turkish population. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease. 2005;23(2), 133-135.

Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., Monsuur, A. J., van 't Slot, R., Minderaa, R. B., Gunning, W. B., Pearson, P. L., & Sinke, R. J. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American journal of human genetics*. 2003;72(5), 1251–1260.

Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica*. 2007;96(9), 1269-1274.

Barkley RA, Peters H, Weikard MA. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of attention deficit (*Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis*). *J Atten Disord*. 2012; 16 (8): 623–30.

Barkley, R. A. (Ed.). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. Guilford Publications. 2014.

Barkley, R. A., & Murphy, K. R. *Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook*. Guilford Press. 2006.

Barkley, R. A., DuPaul, G. J., & McMurray, M. B. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1990;58(6), 775.

Barkley, R. A., Fischer, M., Edelbrock, C. S., & Smallish, L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1990;29(4), 546-557.

Barton, J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(suppl 1):i26-i29.

Batty, J. A., Hall, A. S., White, H. L., Wikstrand, J., de Boer, R. A., van Veldhuisen, D. J., van der Harst, P., Waagstein, F., Hjalmarson, Å., Kjekshus, J., Balmforth, A. J., & MERIT-HF Study Group. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;95(3), 321–330.

Benny, K. A., & Adithan, C. Genetic polymorphism of CYP2D6. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001;33(3), 147.

Bernal, M. L., Sinues, B., Johansson, I., McLellan, R. A., Wennerholm, A., Dahl, M. L., Ingelman-Sundberg, M., & Bertilsson, L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics*. 1999;9(5), 657–660.

Bertilsson, L., Åberg-Wistedt, A., Gustafsson, L. L., & Nordin, C. Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Therapeutic drug monitoring*. 1985;7(4), 478–480.

Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005;57(11), 1215–1220.

Biederman, J. Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004.

Biederman, J., & Spencer, T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological psychiatry*. 1999;46(9), 1234–1242.

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Guite, J., Mick, E., Chen, L., Mennin, D., Marrs, A., Ouellette, C., Moore, P., Spencer, T., Norman, D., Wilens, T., Kraus, I., & Perrin, J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(5), 437–446.

Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., Ablon, J. S., Warburton, R., Reed, E., & Davis, S. G. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995;34(11), 1495–1503.

Bj, S., & Sadock, V. A. Mood disorder in Comprehensive text book of psychiatry. 2005

Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B(1):67-72.

Boellner, S. W., Earl, C. Q., & Arora, S. Modafinil in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary 8-week, open-label study. *Current medical research and opinion*. 2006;22(12), 2457-2465.

Bowton E, Saunders C, Erreger K, et al. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(17):6048-6057.

Božina, N., Bradamante, V., & Lovrić, M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2009;60(2), 217-242.

Brockmöller, J., Kirchheiner, J., Schmider, J., Walter, S., Sachse, C., Müller-Oerlinghausen, B., & Roots, I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002;72(4), 438-452.

Brown, T. E. Attention deficit disorder: The unfocused mind in children and adults. Yale University Press. 2005.

Bruno, K. J., Freet, C. S., Twining, R. C., Egami, K., Grigson, P. S., & Hess, E. J. Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiology of disease*. 2007;25(1), 206-216.

Brynne, N., Svanström, C., Åberg-Wistedt, A., Hallen, B., & Bertilsson, L. Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine—pharmacokinetic implications and proposed clinical relevance. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(4), 553.

Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry*. 2005;57(11), 1273-1284.

Caballero, J., & Nahata, M. C. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical therapeutics*. 2003;25(12), 3065-3083.

Cai, W., Nikoloff, D., Pan, R. et al. CYP2D6 genetic variation in healthy adults and psychiatric African-American subjects: implications for clinical practice and genetic testing. *Pharmacogenomics J*. 2006;6, 343–350.

Cantwell, D. P. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(8), 978-987.

Cantwell, D. P. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Archives of General Psychiatry*. 1972;27(3), 414-417.

Carey, M. P., Diwald, L. M., Esposito, F. J., Pellicano, M. P., Gironi Carnevale, U. A., Sergeant, J. A., Papa, M., & Sadile, A. G. 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. *Behavioural brain research*. 1998;94(1), 173–185.

Cascorbi, I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33, 17-22.

Castellanos, F. X. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*. 1997;36(7), 381-393.

Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., & Rapoport, J. L. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(7), 607–616.

Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 2002;288(14), 1740–1748.

Chladek, J., Zimova, G., Beranek, M., & Martinkova, J. In-vivo indices of CYP2D6 activity: comparison of dextromethorphan metabolic ratios in 4-h urine and 3-h plasma. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(9-10), 651-657.

Choi, C. I., Bae, J. W., Lee, Y. J., Lee, H. I., Jang, C. G., & Lee, S. Y. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2014;34(1), 139-142.

Clarke, P. B. Dopaminergic mechanisms in the locomotor stimulant effects of nicotine. *Biochemical pharmacology*. 1990;40(7), 1427-1432.

Claude, D., & Firestone, P. The development of ADHD boys: a 12-year follow-up. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*. 1995;27(2), 226.

Coghill, D., & Banaschewski, T. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(10), 1547-1565.

Cohen-Yavin, I., Yoran-Hegesh, R., Strous, R. D., Kotler, M., Weizman, A., & Spivak, B. Efficacy of reboxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with intolerance to methylphenidate: an open-label, 8-week, methylphenidate-controlled trial. *Clinical neuropharmacology*. 2009;32(4), 179-182.

Corman, S. L., Fedutes, B. A., & Culley, C. M. Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of health-system pharmacy*. 2004;61(22), 2391-2399.

Çetin, F. H., TORUN, Y. T., & TANER, Y. I. Atomoxetine versus oros methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a six-month follow up study for efficacy and adverse effects. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2015;35(2), 88-96.

Dahl, M. L., Johansson, I., Bertilsson, L., Ingelman-Sundberg, M., & Sjöqvist, F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;274(1), 516-520.

Dalén, P., Dahl, M. L., Ruiz, M. L. B., Nordin, J., & Bertilsson, L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1998;63(4), 444-452.

Derman, O. Ergenlerde psikososyal gelişim. *Adolesan Sağlığı II Sempozyum Dizisi*, 2008;63(1), 19-21.

Doğangün, B., & Yavuz, M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi*. 2011;46.

Dopheide, J. A., & Pliszka, S. R. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2009;29(6), 656-679.

Durston, S., de Zeeuw, P., & Staal, W. G. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(5), 674-689.

Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., Ulug, A. M., & Casey, B. J. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological psychiatry*. 2003;53(10), 871–878.

Eichelbaum, M., Baur, M. P., Dengler, H. J., Osikowska-Evers, B. O., Tieves, G., Zekorn, C., & Rittner, C. Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *British journal of clinical pharmacology*. 1987;23(4), 455-458.

Eichelbaum, M., Spannbrucker, N., Steincke, B., & Dengler, H. J. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *European journal of clinical pharmacology*. 1979;16(3), 183-187.

Elia, J., Ambrosini, P. J., & Rapoport, J. L. Treatment of attention-deficit–hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(10), 780-788.

Elia, J., Ambrosini, P., & Berrettini, W. ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2008;2(1), 15.

Endrizzi, K., Fischer, J., Klein, K., Schwab, M., Nüssler, A., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., & Zanger, U. M. Discriminative quantification of cytochrome P4502D6 and 2D7/8 pseudogene expression by TaqMan real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Analytical biochemistry*. 2002;300(2), 121–131.

Erşan, E. E., Doğan, O., Doğan, S., & Sümer, H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(6), 354-361.

Evans, W. E., & Relling, M. V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286(5439), 487-491.

Evert, B., Eichelbaum, M., Haubruck, H., & Zanger, U. M. Functional properties of CYP2D6 1 (wild-type) and CYP2D6 7 (His324Pro) expressed by recombinant baculovirus in insect cells. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1997;355(3), 309-318.

Faraone, S. V., & Biederman, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 1998;44(10), 951-958.

Faraone, S. V., & Buitelaar, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(4), 353-364.

Faraone, S. V., Biederman, J., Morley, C. P., & Spencer, T. J. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(9), 994-1009.

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11), 1313-1323.

Fisher, S. E., Francks, C., McCracken, J. T., McGough, J. J., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Crawford, L. R., Palmer, C. G., Woodward, J. A., Del'Homme, M., Cantwell, D. P., Nelson, S. F., Monaco, A. P., & Smalley, S. L. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of human genetics*. 2002;70(5), 1183–1196.

Gaedigk, A., Blum, M., Gaedigk, R., Eichelbaum, M., & Meyer, U. A. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *American journal of human genetics*. 1991;48(5), 943.

Gaedigk, A., Bradford, L. D., Alander, S. W., & Leeder, J. S. CYP2D6* 36 gene arrangements within the cyp2d6 locus: association of CYP2D6* 36 with poor metabolizer status. *Drug metabolism and disposition*. 2006;34(4), 563-569.

Gaedigk, A., Bradford, L. D., Marcucci, K. A., & Leeder, J. S. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2002;72(1), 76-89.

Gaedigk, A., Simon, S. D., Pearce, R. E., Bradford, L. D., Kennedy, M. J., & Leeder, J. S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008;83(2), 234-242.

Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. 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*. 2001;40(3), 380-382.

Gardiner, S. J., & Begg, E. J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacological reviews*. 2006;58(3), 521-590.

Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., & Caron, M. G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379(6566), 606-612.

Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*. 2009;126(1), 51-90.

Grasmäder, K., Verwohlt, P. L., Rietschel, M., Dragicevic, A., Müller, M., Hiemke, C., Freymann, N., Zobel, A., Maier, W., & Rao, M. L. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *European journal of clinical pharmacology*. 2004;60(5), 329–336.

Greenhill, L. L., Newcorn, J. H., Gao, H., & Feldman, P. D. Effect of two different methods of initiating atomoxetine on the adverse event profile of atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(5), 566-572.

Griese, E. U., Zanger, U. M., Brudermanns, U., Gaedigk, A., Mikus, G., Mörike, K., Stüven, T., & Eichelbaum, M. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics*. 1998;8(1), 15–26.

Guy, W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976.

Halling, J., Petersen, M. S., Damkier, P., Nielsen, F., Grandjean, P., Weihe, P., Lundgren, S., Lundblad, M. S., & Brøsen, K. Polymorphism of CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 and CYP2C8 in the Faroese population. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(7), 491–497.

Hasler, J. A., Estabrook, R., Murray, M., Pikuleva, I., Waterman, M., Capdevila, J., Holla, V., Helvig, C., Falck, J. R., Farrell, G., Kaminsky, L. S., Spivack, S. D., Boitier, E., & Beaune, P. Human cytochromes P450. Molecular aspects of medicine. 1999;20(1-2), 1-137.

Haufroid, V., & Hantson, P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clinical Toxicology*. 2015;53(6), 501-510.

Hayman, V., & Fernandez, T. V. Genetic insights into ADHD biology. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9, 251.

He, R., Kurome, T., Giberson, K. M., Johnson, K. M., & Kozikowski, A. P. Further Structure– Activity Relationship Studies of Piperidine-Based Monoamine Transporter Inhibitors: Effects of Piperidine Ring Stereochemistry on Potency. Identification of Norepinephrine Transporter Selective Ligands and Broad-Spectrum Transporter Inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(25), 7970-7979.

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

Heim, M., & Meyer, U. A. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *The Lancet*. 1990;336(8714), 529-532.

Herken, H., Aynacıoğlu, Ş., Esgi, K., & Vırt, O. Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P450 2D6 Yavaş ve Ultra Hızlı Metabolizör Sıklıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12(2), 83-88.

Högestedt, S., Lindberg, B., Peng, D. R., Regårdh, C. G., & Rane, A. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1985;37(6), 688-692.

Hu, O. Y. P., Tang, H. S., Lane, H. Y., Chang, W. H., & Hu, T. M. Novel single-point plasma or saliva dextromethorphan method for determining CYP2D6 activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;285(3), 955-960.

Huizink, A. C., & Mulder, E. J. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30(1), 24-41.

Ince Tasdelen, B., Karakaya, E., & Oztup, D. B. Effects of atomoxetine and osmotic release oral system-methylphenidate on executive functions in patients with combined type attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015;25(6), 494-500.

Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The pharmacogenomics journal*. 2005;5(1), 6-13.

Ingelman-Sundberg, M., & Rodriguez-Antona, C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2005;360(1460), 1563-1570.

Ingelman-Sundberg, M., & Sim, S. C. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;396(1), 90-94.

Ingelman-Sundberg, M., Daly, A. K., Oscarson, M., & Nebert, D. W. Human cytochrome P450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2000;10(1), 91-93.

Ingelman-Sundberg, M., Oscarson, M., & McLellan, R. A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends in pharmacological sciences*. 1999;20(8), 342-349.

Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeypigenetic and clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;116(3), 496-526.

Işık, E., & YI, T. Çocuk Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2009;1, 28-34.

Jaber M, Dumartin B, Sagné C, et al. Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *The European Journal of Neuroscience*. 1999; 11(10):3499-3511.

Jeppesen, U., Gram, L. F., Vistisen, K., Loft, S., Poulsen, H. E., & Brøsen, K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;51(1), 73-78.

Johansson, I., Lundqvist, E., Bertilsson, L., Dahl, M. L., Sjöqvist, F., & Ingelman-Sundberg, M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24), 11825-11829.

Johnson, M., Östlund, S., Fransson, G., Kadesjö, B., & Gillberg, C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *Journal of Attention Disorders*. 2009;12(5), 394-401.

Jones, B. C., Hyland, R., Ackland, M., Tyman, C. A., & Smith, D. A. Interaction of terfenadine and its primary metabolites with cytochrome P450 2D6. *Drug metabolism and disposition*. 1998;26(9), 875-882.

Jurica, J., Bartecek, R., Zourkova, A., Pindurová, E., Sulcova, A., Kasperek, T., & Zendulka, O. Serum dextromethorphan/dextrorphan metabolic ratio for CYP2D6 phenotyping in clinical practice. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(4), 486-490.

Kagimoto, M., Heim, M., Kagimoto, K., Zeugin, T., & Meyer, U. A. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(28), 17209-17214.

Kayaalp O. İlaçların biyotransformasyonu; Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara, 7. Baskı, 1. cilt. 1994;92-129.

Kelly, D. P., & Aylward, G. P. Attention deficits in school-aged children and adolescents: current issues and practice. *Pediatric Clinics of North America*. 1992;39(3), 487-512.

Kimura, S., Umeno, M., Skoda, R. C., Meyer, U. A., & Gonzalez, F. J. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *American journal of human genetics*. 1989;45(6), 889.

Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004;76(4):302-312.

Kirchheiner, J., & Seeringer, A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2007;1770(3), 489-494.

Kirchheiner, J., Henckel, H. B., Meineke, I., Roots, I., & Brockmöller, J. Impact of the CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype on mirtazapine pharmacokinetics and adverse events in healthy volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(6), 647-652.

Kirchheiner, J., Schmidt, H., Tzvetkov, M., Keulen, J. T., Lötsch, J., Roots, I., & Brockmöller, J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultrarapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *The pharmacogenomics journal*. 2007;7(4), 257-265.

Kratochvil, C. J., Bohac, D., Harrington, M., Baker, N., May, D., & Burke, W. J. An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2001;11(2), 167-170.

Krishna, D. R., & Klotz, U. Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clinical pharmacokinetics*. 1994;26(2), 144-160.

Kroemer, H. K., Mikus, G., Kronbach, T., Meyer, U. A., & Eichelbaum, M. In vitro characterization of the human cytochrome P-450 involved in polymorphic oxidation of propafenone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1989;45(1), 28-33.

Kumar, G. N., Rodrigues, A. D., Buko, A. M., & Denissen, J. F. Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996;277(1), 423-431.

KUTLU, A., & DURAK, F. S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi yaklaşımları: bütüncü yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi-Özel Konular*. 2015;1(1), 87-95.

Laine, K., Tybring, G., Härtter, S., Andersson RN, K., Svensson, J. O., Widén, J., & Bertilsson, L. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(4), 327-335.

Lam, Y. F., Gaedigk, A., Ereshefsky, L., Alfaro, C. L., & Simpson, J. CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2002;22(8), 1001-1006.

Lazalde-Ramos, B. P., Martínez-Fierro, M. D. L. L., Galaviz-Hernández, C., Garza-Veloz, I., Naranjo, M. E. G., Sosa-Macías, M., & Llerena, A. CYP2D6 gene polymorphisms and predicted phenotypes in eight indigenous groups from northwestern Mexico. *Pharmacogenomics*. 2014;15(3), 339-348.

Leathart, J. B., London, S. J., Steward, A., Adams, J. D., Idle, J. R., & Daly, A. K. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics*. 1998;8(6), 529-542.

Leeder, J. S., Pearce, R. E., Gaedigk, A., Modak, A., & Rosen, D. I. Evaluation of a [13C]-dextromethorphan breath test to assess CYP2D6 phenotype. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(9), 1041-1051.

Lennard, M. S. Genetic polymorphism of sparteine/debrisoquine oxidation: a reappraisal. *Pharmacology & toxicology*. 1990;67(4), 273-283.

Levin, E. D. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *Journal of neurobiology*. 2002;53(4), 633-640.

Lewis, D. F., & Pratt, J. M. The P450 catalytic cycle and oxygenation mechanism. *Drug metabolism reviews*. 1998;30(4), 739-786.

Lhermitte, M., Allorge, D., & Broly, F. Xenobiotic-metabolizing polymorphic enzymes. An opportunity for individualized drug treatment. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2006;190(1), 55-69.

Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human molecular genetics*. 2006;15(14), 2276-2284.

Li, Z., Chang, S. H., Zhang, L. Y., Gao, L., & Wang, J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry research*. 2014;219(1), 10-24.

LLerena, A., Dorado, P., & Peñas-Lledó, E. M. Pharmacogenetics of debrisoquine and its use as a marker for CYP2D6 hydroxylation capacity. 2009.

Lou, H. C., Henriksen, L., Bruhn, P., Børner, H., & Nielsen, J. B. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Archives of Neurology*. 1989;46(1), 48-52.

Maher, B. S., Marazita, M. L., Ferrell, R. E., & Vanyukov, M. M. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatric Genetics*. 2002;12(4), 207-215.

McLellan, R. A., Oscarson, M., Seidegård, J., Evans, D. A., & Ingelman-Sundberg, M. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics*. 1997;7(3), 187-191.

Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J., Casat, C., Dunn, D., Kratochvil, C., Newcorn, J., Sallee, F. R., Sangal, R. B., Saylor, K., West, S., Kelsey, D., Wernicke, J., Trapp, N. J., & Harder, D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(11), 1896–1901.

Mick, E., & Faraone, S. V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(2), 261-284.

Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., & Kleinman, S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(4), 378-385.

Mittal, B., Tulsyan, S., Kumar, S., Mittal, R. D., & Agarwal, G. Cytochrome P450 in cancer susceptibility and treatment. In *Advances in clinical chemistry*. 2015;71, pp. 77-139.

Morrison, J. R., & Stewart, M. A. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biological Psychiatry*. 1971.

Morrison, J. R., & Stewart, M. A. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Archives of General Psychiatry*. 1973;28(6), 888-891.

Mukaddes, N. M. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. *Nobel Tıp*. 2015.

Muralidharan, G., Hawes, E. M., McKay, G., Korchinski, E. D., & Midha, K. K. Quinidine but not quinine inhibits in man the oxidative metabolic routes of methoxyphenamine which involve debrisoquine 4-hydroxylase. *European journal of clinical pharmacology*. 1991;41(5), 471-474.

Nebert, D. W., & McKinnon, R. A. Cytochrome P450: evolution and functional diversity. *Progress in liver diseases*. 1994;12, 63.

Nebert, D. W., Adesnik, M., Coon, M. J., Estabrook, R. W., Gonzalez, F. J., Guengerich, F. P., Phillips, I. R. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *Dna*. 1987;6(1), 1-11.

Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J. J., Feyereisen, R., Waxman, D. J., Waterman, M. R., Gotoh, O., Coon, M. J., Estabrook, R. W., Gunsalus, I. C., & Nebert, D. W. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1), 1–42.

Newcorn, J. H., Kratochvil, C. J., Allen, A. J., Casat, C. D., Ruff, D. D., Moore, R. J., Michelson, D., & Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(6), 721–730.

Nissen, S. E. ADHD drugs and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(14), 1445-1448.

Normand, S., Schneider, B. H., Lee, M. D., Maisonneuve, M. F., Kuehn, S. M., & Robaey, P. How do children with ADHD (mis) manage their real-life dyadic friendships? A multi-method investigation. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2011;39(2), 293-305.

Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*. 2007;369(9566), 1047-1053.

Oades, R. D., Slusarek, M., Veiling, S., & Bondy, B. Serotonin platelet-transporter measures in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical versus experimental measures of impulsivity. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2002;3(2), 96-100.

Offord, D. R., Boyle, M. H., Campbell, D., Goering, P., Lin, E., Wong, M., & Racine, Y. A. One-year prevalence of psychiatric disorder in Ontarians 15 to 64 years of age. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1996;41(9), 559-564.

Ogdie, M. N., Macphie, I. L., Minassian, S. L., Yang, M., Fisher, S. E., Francks, C., Cantor, R. M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Nelson, S. F., Monaco, A. P., & Smalley, S. L. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *American journal of human genetics*. 2003;72(5), 1268–1279.

Oscarson, M., Hidestrand, M., Johansson, I., & Ingelman-Sundberg, M. A combination of mutations in the CYP2D6* 17 (CYP2D6Z) allele causes alterations in enzyme function. *Molecular pharmacology*. 1997;52(6), 1034-1040.

Ozturk O, Basay BK, Buber A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism Is a Risk Factor for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Turkish Sample. *Psychiatry Investigation*. 2016;13(5):518-525.

Özerol, E. Sitokrom P450 monooksijenaz enzim sistemleri. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 2010;3(3), 257-275.

Parkinson, A., & Ogilvie, B. W. Biotransformation of xenobiotics. *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 2008;7, 161-304.

Pataki, C. S., Carlson, G. A., Kelly, K. L., RAPPORT, M. D., & BIANCANIELLO, T. M. Side effects of methylphenidate and desipramine alone and in combination in children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1993;32(5), 1065-1072.

Pelham, W. E., Burrows-Maclean, L., Gnagy, E. M., Fabiano, G. A., Coles, E. K., Tresco, K. E., Chacko, A., Wymbs, B. T., Wienke, A. L., Walker, K. S., & Hoffman, M. T. Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2005;13(2), 111–126.

Petsalo, A., Turpeinen, M., Pelkonen, O., & Tolonen, A. Analysis of nine drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites from urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry utilizing sub 2 µm particle size column. *Journal of Chromatography*. 2008;1215(1-2), 107-115.

Pliszka, S. R. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11), 1385-1390.

Pliszka, S. R., Carlson, C. L., & Swanson, J. M. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. Guilford press. 1999.

Pliszka, S., & AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7), 894-921.

Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*. 2007;164(6), 942-948.

Poncin, Y., Sukhodolsky, D. G., McGuire, J., & Scahill, L. Drug and non-drug treatments of children with ADHD and tic disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2007;16(9), 78-88.

Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M. C., Verpillat, P., Ades, J., & Gorwood, P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*. 2005;15(1), 53-59.

Rey, J. M., & Omigbodun, O. O. International dissemination of evidence-based practice, open access and the IACAPAP textbook of child and adolescent mental health. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2015;9(1), 1-6.

Richer, L. P., Shevell, M. I., & Rosenblatt, B. R. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatric neurology*. 2002;26(2), 125-129.

Rietveld, M. J., Hudziak, J. J., Bartels, M., Van Beijsterveldt, C. E. M., & Boomsma, D. I. Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3–12 years. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;117(1), 102-113.

Ring, B. J., Gillespie, J. S., Eckstein, J. A., & Wrighton, S. A. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;30(3), 319-323.

Rohde, L. A. P., & Halpern, R. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *Jornal de pediatria*. Rio de Janeiro. 2004;61-70.

Rommelse, N. N., Altink, M. E., Fliers, E. A., Martin, N. C., Buschgens, C. J., Hartman, C. A., Buitelaar, J. K., Faraone, S. V., Sergeant, J. A., & Oosterlaan, J. Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *Journal of abnormal child psychology*. 2009;37(6), 793–804.

Russell, V. A. The nucleus accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(1), 133-136.

Russell, V., de Villiers, A., Sagvolden, T., Lamm, M., & Taljaard, J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *Brain research*. 1995;676(2), 343-351.

Sachse, C., Brockmöller, J., Bauer, S., & Roots, I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *American journal of human genetics*. 1997;60(2), 284.

Sakuyama, K., Sasaki, T., Ujiie, S., Obata, K., Mizugaki, M., Ishikawa, M., & Hiratsuka, M. Functional Characterization of 17 CYP2D6 Allelic Variants (CYP2D6. 2, 10, 14A–B, 18, 27, 36, 39, 47–51, 53–55, and 57). *Drug Metabolism and Disposition*. 2008;36(12), 2460-2467.

Sauer, J. M., Ring, B. J., & Witcher, J. W. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(6), 571-590.

Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T. L., Pianca, T., Roman, T., Hutz, M. H., Faraone, S. V., & Rohde, L. A. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biological psychiatry*. 2006;60(10), 1028–1033.

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

Scordo, M. G., Spina, E., Facciola, G., Avenoso, A., Johansson, I., & Dahl, M. L. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999;147(3), 300-305.

Seiden, L. S., Sabol, K. E., & Ricaurte, G. A. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1993;33(1), 639-676.

Seidler, F. J., Levin, E. D., Lappi, S. E., & Slotkin, T. A. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. *Developmental brain research*. 1992;69(2), 288-291.

Serin, A., Canan, H., Alper, B., & Gulmen, M. The frequencies of mutated alleles of CYP2D6 gene in a Turkish population. *Forensic science international*. 2012;222(1-3), 332-334.

Sharma, A., & Couture, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(2), 209-225.

Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X., & Rapoport, J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(5), 540–549.

Shaywitz, S. E. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *Journal of Pediatrics*. 1978;92(2), 179-87.

Sibley, M. H., Kuriyan, A. B., Evans, S. W., Waxmonsky, J. G., & Smith, B. H. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature. *Clinical psychology review*. 2014;34(3), 218-232.

Siegle, I., Fritz, P., Eckhardt, K., Zanger, U. M., & Eichelbaum, M. Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001;11(3), 237-245.

Slotkin, T. A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse?. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1998;285(3), 931-945.

Smalley, S. L., Kustanovich, V., Minassian, S. L., Stone, J. L., Ogdie, M. N., McGough, J. J., McCracken, J. T., MacPhie, I. L., Francks, C., Fisher, S. E., Cantor, R. M., Monaco, A. P., & Nelson, S. F. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *American journal of human genetics*. 2002;71(4), 959–963.

Smith, D. A., & Jones, B. C. Speculations on the substrate structure-activity relationship (SSAR) of cytochrome P450 enzymes. *Biochemical pharmacology*. 1992;44(11), 2089.

Sontag, T. A., Tucha, O., Walitza, S., & Lange, K. W. Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2010;2(1), 1-20.

Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32(6), 631-642.

Spencer, T., & Biederman, J. Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 2002;6 (Suppl 1):109-119.

Spencer, T., Biederman, J., & Wilens, T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*. 2004;27(2), 373-383.

Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11), 1432-1437.

Stahl, S. M. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çeviren. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2012.

Swanson, C. J., Perry, K. W., Koch-Krueger, S., Katner, J., Svensson, K. A., & Bymaster, F. P. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 2006;50(6), 755-760.

Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., Taylor, E., Casey, B. J., Castellanos, F. X., & Wadhwa, P. D. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology review*. 2007;17(1), 39–59.

Swanson, J., Arnold, L. E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., Vitiello, B., Jensen, P., Steinhoff, K., Lerner, M., Greenhill, L., Abikoff, H., Wells, K., Epstein, J., Elliott, G., Newcorn, J., Hoza, B., Wigal, T., & MTA Cooperative Group. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA): Part II: supporting details. *Journal of attention disorders*. 2008;12(1), 15–43.

Swartwood, J. N., Swartwood, M. O., Lubar, J. F., & Timmermann, D. L. EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. *Pediatric neurology*. 2003;28(3), 199-204.

Şener Ş, Köroğlu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. Köroğlu E (ed). *DSM-V Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı* (4. baskı). Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 2011;43–149.

Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İçinde. Çetin Çuhadaroğlu F. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: HYM Basım Yayın. 1991;293-311.

Taşkın B. Cyp2d6 Genine Ait Polimorfizmlerin Türk Toplumunda Araştırılması. Gazi Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN).

Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H. C., & Zuddas, A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *European child & adolescent psychiatry*, 2004;13 (Suppl 1):i7–i30.

Teh, L. K., & Bertilsson, L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011;1112190300-1112190300.

Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(1), 3-16.

Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., & Harrington, R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *The british journal of psychiatry*. 1999;174(2), 105-111.

Todd, R. D., & Neuman, R. J. 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;144(8), 971-975.

Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Fuhr, U., & Kirchheiner, J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *The pharmacogenomics journal*. 2008;8(1), 4-15.

Trent, S., & Davies, W. The influence of sex-linked genetic mechanisms on attention and impulsivity. *Biological psychology*. 2012;89(1), 1-13.

Tripp, G., & Wickens, J. R. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8), 579-589.

Turgay, A. Atomoxetine in the treatment of children, adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Practice*. 2006;3(1), 19.

Volkow, N. D., & Swanson, J. M. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(11), 1909-1918.

Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Gatley, J. S., Dewey, S., Ashby, C., Liebermann, J., & Hitzemann, R. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(6), 456–463.

Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G., & Rane, A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1997;62(4), 400-407.

Waldman, I. D., & Gizer, I. R. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 2006;26(4), 396-432.

Waxmonsky, J. G. Nonstimulant therapies for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults. *Essential Psychopharmacology*. 2005;6(5), 262-276.

Wennerholm, A., Dandara, C., Sayi, J., Svensson, J. O., Abdi, Y. A., Ingelman-Sundberg, M., Gustafsson, L. L. The African-specific CYP2D6* 17 allele encodes an enzyme with changed substrate specificity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002;71(1), 77-88.

Wernicke, J. F., & Kratochvil, C. J. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002.

Wigal S, McGough J, McCracken JT, Clark T, Mays D, Tulloch S. Analog classroom study of amphetamine XR and atomoxetine for ADHD. Presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2004.

Wilens TE, Bukstein O, Brams M, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51(1):74-85.e2.

Wilens, T. E., Spencer, T. J., Biederman, J., Girard, K., Doyle, R., Prince, J., Polisner, D., Solhkhah, R., Comeau, S., Monuteaux, M. C., & Parekh, A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *The American Journal of Psychiatry*. 2001;158(2), 282–288.

Willcutt, E. G. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3), 490-499.

Wuttke, H., Rau, T., Heide, R., Bergmann, K., Böhm, M., Weil, J., Werner, D., & Eschenhagen, T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72(4), 429–437.

Xu, X., Knight, J., Brookes, K., Mill, J., Sham, P., Craig, I., Taylor, E., & Asherson, P. DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2005;134B(1), 115–118.

Yang, L., Ji, N., Guan, L. L., Chen, Y., Qian, Q. J., & Wang, Y. F. Beijing da xue xue bao. *Yi xue ban. Journal of Peking University. Health sciences*, 2007;39(3), 229–232.

Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J., Hamburger, S., & Cohen, R. M. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *The New England journal of medicine*. 1990;323(20), 1361–1366.

Zanger, U. M., & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & therapeutics*. 2013;138(1), 103-141.

Zanger, U. M., Raimundo, S., & Eichelbaum, M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2004;369(1), 23-37.

Zhou, S. F., Di, Y. M., Chan, E., Du, Y. M., Chow, V. D., Xue, C. C., Lai, X., Wang, J. C., Li, C. G., Tian, M., & Duan, W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Current drug metabolism*. 2008;9(8), 738–784.

Zhou, S. F., Liu, J. P., & Chowbay, B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2), 89-295.

Zhu, W., Cadet, P., Baggerman, G., Mantione, K. J., & Stefano, G. B. Human white blood cells synthesize morphine: CYP2D6 modulation. *The Journal of Immunology*. 2005;175(11), 7357-7362.

9. EKLER

Ek 1

Dsm-V'e göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı kriterleri

A.Aşağıdakilerden (1) ve/veya (2) vardır:

1. Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür.

Dikkatsizlik

- a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yaparlar.
- b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
- c) Doğrudan kendisine doğru konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (Karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalem, kitaplar ya da araç gereçler).
- h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.
- ı) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkan.

2. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

- a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuturup durur ya da tırmanır (Ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- f) Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (Dürtüsellik)

- a) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.
- b) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.
- c) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin evde işte ya da okulda).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır (Şener ve Köroğlu, 2011).

Ek 2

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.704
	PROJE ADI	Atomoksetin Tedavisi Gören Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuklarda CYP2D6 Gen Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtına Etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. İter GÜNEY

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 26. 07. 2019
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. EHF KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözetle Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek 4

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışma Adı: Atomoksetin Tedavisi Gören Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuklarda CYP2D6 Gen Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtına Etkisi

Protokol No: Bağımsız Proje

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yürütülen bağımsız bir araştırmanın parçası olan ve yukarıda adı geçen çalışmaya davet edilmiş bulunuyorsunuz.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan birisi atomoksetindir. Atomoksetin ilacı vücuda alındıktan sonra metabolizmada çeşitli enzimler tarafından yıkılır. Bu enzimleri kodlayan genler toplumda farklı varyantlar şeklinde bulunabilmektedir. Toplumda görülen bu çeşitliliğe genetik polimorfizm adı verilir. Polimorfizmler ilaç yanıtında bireyler arası farklılıklara neden olurlar. Öyle ki bazı bireyler ilacın az miktardaki dozuyla tedavi edilebilirken; bazı bireyler için ilaç dozunda artış yapılması durumunda tedavi edildiği gözlenebilmektedir.

Bu bilgiler ışığında yaklaşık 1 (bir) yıl sürecek 100 (yüz) hasta ve 50 (elli) normal (sağlıklı) bireyi dahil etmeyi planladığımız çalışmamızda, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan atomoksetin ilacının vücutta metabolizmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genlerde ki polimorfizmler (değişiklikler) incelenecektir. Sonrasında ilaç etkinliği ve ilgili genlerdeki polimorfizmler arasında bulunan ilişki araştırılacaktır. Bu sayede ileride bireye özgü tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde moleküler belirteç olarak kullanılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda normal (sağlıklı) bireylerde ve atomoksetin kullanan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalarında CYP2D6 geninde görülen polimorfizmler araştırılacaktır. Tedavi yanıtına bu polimorfizmlerin etkisi incelenecektir. Bu ilişkinin belirlenebilmesinin bireye özgü tedavi yanıtının öngörülmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Tedavi edildiğiniz klinikte sizden alınan tükürük örneği (yaklaşık 5 ml, 1 tüp) çalışmamızda kullanılacaktır. Sizden çalışmayla ilgili hiçbir ücret talep edilmeyecek ve size de bir ödeme yapılmayacaktır. Sizden bir tüp tükürük alınacak ve teknik bir gereksinim olmadığı taktirde, herhangi bir ek örnek alımı veya girişim yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılmanız halinde kişisel bilgileriniz ve sonuçlarınız kesinlikle gizli tutulacaktır. Çalışma ile danışmak istediğiniz bir konu olduğunda aşağıda telefon numarası bulunan araştırmacıyla temasa geçebilirsiniz.

Halil İbrahim KOÇ: 0545 535 1665

Bu çalışmaya herhangi bir etki veya baskı altında kalmadan gönüllü olarak katılmanızı istiyoruz. İstedığınız her an çalışmadan çekilme hakkına sahipsiniz. İsminiz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Ek 5

KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI

Çalışma Adı: Atomoksetin Tedavisi Gören Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuklarda CYP2D6 Gen Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtına Etkisi
Protokol No: Bağımsız Proje

Sayın Doç. Dr. İlter Güney tarafından Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı - Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. İlter Güney, (532 357 6999) Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hasta Adı Soyadı

İmza

Tarih

Ek 6

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek 7

ATOMOKSETİN YAN ETKİ ÖLÇEĞİ

Belirti	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Yan etki zamanla azaldı	Yan etki zamanla kayboldu	Bu sebeple tedavi kesildi
İştahsızlık							
Kilo kaybı							
Karın ağrısı							
Bulantı, kusma							
Kabızlık							
Ağız kuruluğu							
Duygudurum değişiklikleri (depresif, hipomanik)							
Korkular							
Mutsuzluk							
Huzursuzluk							
İrritabilite, agresyon							
Hiperaktivite							
Baş ağrısı							
Uyku bozuklukları							
Somnolans							
Hipoaktivite							
Döküntüler							
Tikler							
Diğer							

Farklı bir yan etki varsa belirtiniz, nasıl seyrettiğini not ediniz:

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Halil İbrahim	Soyadı	KOÇ
Doğum Yeri	Çankırı	Doğum Tarihi	14.11.1996
Uyruğu	Türk	Tel	+90 545 535 1665
E-mail	kochibrahim13@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2018

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1		

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
72,5								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	72,33	69,24	65,21
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.