

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
SEMPTOMLARININ GENOTİP VARYASYONLARIYLA İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Türkü ÇOBANOĞLU TUNALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN

ANKARA-2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
SEMPTOMLARININ GENOTİP VARYASYONLARIYLA İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Türkü ÇOBANOĞLU TUNALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğü tarafından 18L0230007 Proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA-2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Tükrü ÇOBANOĞLU TUNALI
 Anabilim/Bilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
 Tez Danışmanı : Prof.Dr.Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN

Sınav tarihi:

28/12 / 2018...

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Semptomlarının Genotip Varyasyonlarıyla İlişkisinin İncelenmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçınca tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reviz veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamaları buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Makhule Çiğdem ZEMİR
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Zehra ARIKAN
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez sürecinde her daim yanımda olan ve bana yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Halise Devrimci Özgüven'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki bilgi ve tecrübeleri ile katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bedriye Öncü Çetinkaya ve AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda emeği olan Prof. Dr. H. Sinan Süzen, Prof. Dr. Atilla Halil Elhan, Doç. Dr. Bora Baskak, Kenan Can Tok ve Fezile Özdemir'e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, iyi ki onlarla birlikte bu sürece başlamışım dediğim eş kıdemlilerim Dr. Başak Şenel, Dr. Yağmur Kır ve Dr. Vusal Aliyev'e,

Arkadaşlıkları ve bu süreçte verdikleri destek için kliniğimizin tüm asistan doktorlarına,

Uzmanlık eğitimi süresince hep yanımda olan, her türlü sıkıntıda varlığından güç aldığım, en yakınım, sevgili eşim Emre Tunalı'ya,

Eğitim hayatım boyunca büyük emekler sarf eden, iyi bir hekim olmak için gerekli olan iyi insanlık yolunda bana ışık tutan annem Ülkü Çobanoğlu, babam Adnan Çobanoğlu, canım kardeşim Öykü Çobanoğlu ve tüm aile bireylerime

Teşekkür ederim...

Dr.Türkü Çobanoğlu Tunalı

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 DEHB Belirtileri	4
2.2 DEHB Epidemiyolojisi	7
2.3 DEHB Etiyolojisi	8
2.4 DEHB Patofizyolojisi	9
2.5 DEHB Genetiği	13
2.5.1 DAT1 (rs28363170)	17
2.5.2 BDNF (rs6265).....	19
2.5.3 DAT1, BDNF Polimorfizmleri ve Tedavi Yanıtı İlişkisi.....	20
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Örneklem.....	22
3.2 Veri Toplama Araçları	23
3.2.1 Sosyodemografik Bilgi Formu	24
3.2.2 Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)	24
3.2.3 DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Atilla Turgay Ölçeği/ATÖ).....	25
3.2.4 Wender Utah Derecelendirme Ölçeği(WUDÖ)	25
3.2.5 Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1)	26
3.2.6 Sürekli Performans Testi (CPT)	26
3.3 Genetik Polimorfizmlerin Analizi.....	27
3.4 İstatistiksel Analiz.....	29

4	BULGULAR	31
4.1	Sosyodemografik ve Klinik Özellikler.....	31
4.2	Vaka ve Kontrollerin DEHB Ölçeklerine ve p-CPT Skorlarına Göre Değerlendirilmesi	33
4.3	DAT1 (rs28363170) Polimorfizmi ile İlgili Bulgular	40
4.4	BDNF (rs6265) Polimorfizmi ile İlgili Bulgular	51
4.5	BDNF ve DAT Polimorfizmlerinden Oluşan Bir Model ile Çalışma Grubu Aidiyeti, DEHB Ölçek Puanları, p-CPT Performansı ve Metilfenidat Yanıtının İncelenmesi.....	58
5	TARTIŞMA.....	60
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
	ÖZET	74
	ABSTRACT.....	76
	KAYNAKLAR	77
	EK-1 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu- DEHB Grubu	107
	EK-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu- Kontrol Grubu	109
	EK-3 : Sosyodemografik Bilgi Formu	124
	EK-4 : Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)	124
	EK-5 : DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Atilla Turgay Ölçeği/ATÖ)	124
	EK-6 : Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ).....	123
	EK-7 : Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS).....	124

KISALTMALAR

ASK	: Anterior Singulat Korteks
ASRS	: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği
ATÖ	: Atilla Turgay Ölçeği
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
BDNF	: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
CPT	: Sürekli Performans Testi
C-CPT	:Conner's Continuous Performance Task / Conner's Sürekli Performans Testi
Cho	: Kolin
COMT	: Katekolamin-O-Metiltransferaz
Cr	: Kreatinin
DAT	: Dopamin Taşıyıcısı
DR	: Dopamin Reseptörü
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB/DE	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu/Dikkat Eksikliği Baskın Tip
DEHB/HD	:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu/ Hiperaktivite ve Dürtüsellik Baskın Tip
DIVA	: Yetişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için Tanısal Görüşme
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
GWAS	:Genome-wide Association Studies / Tüm Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAA	: N-Asetil Aspartat

NET	: Norepinefrin Taşıyıcısı
OFK	: Orbitofrontal Korteks
p-CPT	: PEBL- Sürekli Performans Testi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RE	: Restriksiyon Enzimi
RPUP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizm
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism /Tek Gen Polimorfizmi
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography / Tek Foton Emisyon Tomografisi
SS	: Standart sapma
TPH	: Triptofan hidroksilaz
VMPFK	: Ventromedial Prefrontal Korteks
VNTR	: Variable Number of Tandem Repeats /Tekrar Üniteli Değişken Sayıda Ardışık Tekrar
WUDÖ	: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği
5-HTT	: Serotonin Taşıyıcısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nöronal Döngüler (DS:

Dorsal striatum, FEF: Frontal göz alanı, Front: Frontal lob, IPS: Inferior Parietal sulcus, NAcc: Nukleus accumbens, OFC: orbitofrontal korteks, PFC: Prefrontal korteks, Thal: Talamus, TPJ: Temporoparietal bileşke, VTA: Ventral Tegmental Alan) 11



TABLolar DİZİNİ

Tablo 3-1 DAT1 ve BDNF için PCR protokolleri	28
Tablo 4-1 Vaka ve kontrol grubunun sosyo-demografik verileri.....	31
Tablo 4-2 Vakalarda DEHB alt gruplarına göre cinsiyet dağılımı.....	33
Tablo 4-3 Vaka ve kontrol gruplarının DEHB ölçeklerinden aldıkları puanların karşılaştırılması	34
Tablo 4-4 Vaka ve kontrol gruplarında p-CPT skorlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4-5 DEHB alttiplerine göre p-CPT skorlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4-6 Vaka grubunda ilaç öncesi ve sonrası p-CPT skorlarının karşılaştırılması	37
Tablo 4-7 İlaç sonrası vaka ve kontrol gruplarında p-CPT skorlarının karşılaştırılması	38
Tablo 4-8 İlaç yanıtının DEHB alt tiplerindeki dağılımı	39
Tablo 4-9 DAT1 (rs28363170) polimorfizminin gruplardaki dağılımı.....	40
Tablo 4-10 DAT1 10R allelinin vaka ve kontrollerdeki dağılımı	41
Tablo 4-11 Tüm örnekleme DAT1 polimorfizmine göre DEHB ölçeklerinden alınan puanların karşılaştırılması	42
Tablo 4-12 p-CPT performanslarının DAT1 polimorfizmi 10R taşıyıcılığına göre karşılaştırılması	45
Tablo 4-13 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan vakaların DAT1 polimorfizmi 10R alleleline göre dağılımı.....	46
Tablo 4-14 DAT1 (rs28363170) polimorfizminin 9R alleleline göre vaka ve kontrollerdeki dağılımı.....	46
Tablo 4-15 DAT1 polimorfizmi 9R alleli taşıyıcılığına göre DEHB ölçek puanlarının karşılaştırılması	47
Tablo 4-16 DAT1 polimorfizmi 9R alleli taşıyıcılığına göre p-CPT performanslarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4-17 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan hastaların DAT1 polimorfizmi 9R taşıyıcılığına göre dağılımı.....	51
Tablo 4-18 Vaka ve kontrollerin BDNF (rs6265) polimorfizmine göre dağılımı.....	52
Tablo 4-19 BDNF(rs6265) polimorfizminin DEHB alt tiplerine dağılımı	52

Tablo 4-20 BDNF polimorfizmi değerdendirilen vaka ve kontrollerin DEHB ölçek puanlarının karşılaştırılması	53
Tablo 4-21 BDNF polimorfizmi değerdendirilen vaka ve kontrollerin p-CPT performanslarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-22 BDNF polimorfizmine göre DEHB ölçeklerinden alınan puanların karşılaştırılması	55
Tablo 4-23 BDNF polimorfizmine göre p-CPT skorlarının karşılaştırılması	57
Tablo 4-24 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan hastaların BDNF polimorfizmine göre dağılımı	58



1 GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde başlayan dikkatsizlik, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB’de temel olarak kalıcı ve sürekli dikkat süresi kısadır, bir konuya yoğunlaşmakta güçlük çekilir veya engellenmeye yönelik denetim eksikliği nedeniyle davranışlar ve bilişsel süreçlerde ataklık ve huzursuzluk görülür, bireyin kendisini kontrol etmesinde güçlük yaşanır (2).

DEHB’nin tanımlanması 20. yüzyılda gerçekleşse de 18. ve 19 yüzyıla ait yayınlarda kontrol edilmesi güç olan, dürtüsel davranışları belirgin ve dikkat sorunları yaşayan vakalara rastlanmaktadır (3,4). 1902 yılında George Still benzer özellikler gösteren 43 çocuğu inceleyerek; agresyon, savunucu tutum, disiplinsizlik, aşırı duygusallık, dikkati sürdürmekte zorluk ile kendini gösteren bir bozukluk tanımlamış ve bu bozukluğu ‘kusurlu ahlaki kontrol’ olarak adlandırmıştır (5). 20. yüzyılın başlarında genetik, fiziksel nedenler ve bilişsel işlevlerin önemine yapılan vurgu bu bozukluğun ‘minimal beyin hasarı’ olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Yüzyılın ikinci yarısına doğru gelindiğinde ‘minimal beyin hasarı’ olan çocuklarda nadiren beyin hasarının ya da nörolojik bulguların bulunduğu gösterilmesiyle birlikte organizmaya verilen önem azalmış; bozukluk ‘minimal beyin disfonksiyonu’ olarak adlandırılmaya başlanmıştır (6). Minimal beyin disfonksiyonu tanımı; algılama, dil, hafıza becerilerinde ve dikkatin, dürtünün ve motor fonksiyonun kontrolünde bozulmayı önemsemektedir (7).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-II’de (DSM-II, 1968) bu bozukluk ilk kez medikal sınıflandırmada “çocukluğun hiperkinetik reaksiyonu” adıyla yer almıştır (8). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda dikkatin sürdürülmesindeki güçlük ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın esas tabloyu oluşturduğunun gösterilmesiyle birlikte DSM-III’te tanısal kategoride yerini “dikkat eksikliği bozukluğu (hiperaktivite ile birlikte ya da değil)” şeklinde almıştır (9). 1987 yılında DSM-III’ün gözden geçirilmiş versiyonunda (DSM-III-R) bozukluğun ismi “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak güncellenmiştir (10).

Bozukluğa ilişkin terminoloji ve tanısal kategorinin oluşturulmasından sonraki süreçte, çalışmalar son 20-30 yıldır biyolojik faktörlere odaklanmıştır. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda kalıtılabilirliğin yüksek olduğu gösterilmiş ve genetik araştırmalar öncelikli alan olmuştur. 1990'lı yıllardan sonra görüntüleme alanında teknolojinin gelişmesiyle birlikte dikkat, işlem belleği, yanıt inhibisyonu ve motor kontrol nörogörüntüleme yöntemleriyle incelenmiş, yapısal ve işlevsel farklılıklar araştırılarak bozukluğun ortaya çıkış mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır (11).

Bozukluğun tedavi edilebilirliği fikri zaman içerisinde gelişmiştir. 1937 yılında Bradley, tesadüfen benzedrinin (rasemik amfetamin) çocuklarda öğrenme ve davranışsal sorunlar üzerine olumlu etki gösterdiğini keşfetmiştir (12). Dopaminerjik bir ajan olan metilfenidat ise 1954 yılında geliştirilmiştir. Ancak bu ilaçların dikkat eksikliği ve hiperaktivite durumlarında tedavi olarak kullanımları 1970'leri bulmuştur (6). Günümüzde DEHB olan bireylerde sıkça kullanılan metilfenidat (MPH) ve d-amfetamin ile çocukların yaklaşık %70'inde, erişkinlerin %25-78'inde belirtilerde iyileşme gözlenmektedir (13,14).

DEHB'de dikkat çeken konulardan birisi de kalıtılabilirlik ve genetik polimorfizmlerle ilişkisidir. DEHB'nin kalıtılabilirlik oranı yüksek olup birinci derece akrabası DEHB olanlarda normal popülasyona göre 6-8 kat artmış risk söz konusudur (15). DEHB ile ilişkisi en çok araştırılan genler arasında ise DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B DBH, ADRA2A, TPH2, MAOA ve SNAP2 bulunmaktadır. Ancak literatürde çalışmaların çoğu çocuk ve adolesan grupta yapılmış olup erişkinlerde gerek DEHB gerekse DEHB ve genetik ilişkisi üzerine veri daha azdır. Bunun arkasında yatan DEHB'nin daha önce sadece çocukluk çağına özgü bir bozukluk olduğunun düşünülmesidir. 2000-2009 yılları arasında Pubmed'de DEHB ve genetik ile ilgili 1395 yayın mevcuttur, 2010 ve sonrasında ise yayın sayısı artmış, 9 yılda yapılan yayın sayısı 2094 olmuştur. DEHB erişkinlerde de önemli bir bozukluk olsa da literatüre bakıldığında 2018'deki 283 yayının sadece 47'si erişkin DEHB ve genetik ilişkisi üzerinedir. Bu tez çalışmasının amacı literatürde nispeten daha az oranda veri bulunan erişkin DEHB'lilerde dopamin taşıyıcısı-1 (DAT1) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) genleri ile semptom ilişkisini ve tedavi yanıtını araştırmaktır.

Çalışmanın hipotezleri aşağıda listelenmiştir:

1. DEHB ve kontrol grubunun DEHB ölçek skorları ve sürekli performans testleri arasında fark vardır.
2. Metilfenidat uygulaması ile sürekli performans testlerinde anlamlı bir düzelme olur.
3. DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) gen polimorfizmleri çalışma grubu aidiyetini belirler.
4. Vaka ve kontrol gruplarında DAT1(rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmlerinin DEHB belirtileri ile ilişkisi vardır.
5. Vaka ve kontrol gruplarında DAT1 (rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmleri, sürekli performans testi ile ölçülen bilişsel işlevleri farklı etkilemektedir.
6. DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) polimorfizmlerine göre DEHB grubunda metilfenidat tedavi cevabı farklılık göstermektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 DEHB Belirtileri

DEHB’de dikkat ve konsantrasyon sorunları, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ana belirti kümeleridir. DSM-IV’e göre DEHB tanı ölçütleri şöyledir (16):

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

1. Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür.

Dikkatsizlik:

- a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınıktır.
- c. Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d. Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- e. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- f. Çoğu zaman sürekli mental çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- g. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.
- h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınıktır.
- i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unuttandır.

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

Hiperaktivite:

- 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 koşuşturup 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 motor takılmış gibi davranır.
- f. Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (dürtüsellik):

- g. Çoğu zaman sorulan sorulara tamamlanmadan önce cevap verir.
- h. Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
- i. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.

- 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 (örn. okulda ya da işte ve evde).
- D. Toplumsal, okulda ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.
- E. Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu).

DEHB tanısı koyabilmek için belirtilerin başlangıç yaşının erken çocukluğa uzanması gerekmektedir. DSM IV'te belirtilerin 7 yaşından önce başlamasına yapılan vurgu DSM-5'te 12 yaş olarak değişmiştir. DSM-5'te DEHB tanısı için dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik/dürtüsellik ölçütlerinden 17 yaş altında en az 6 ölçütün karşılanması şartı aranırken, 17 yaş ve üstünde en az 5 ölçütün karşılanması

yeterli bulunmaktadır. Ön planda olan özelliğe göre DSM-IV ve 5'te üç alt tip tanımlanmıştır: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip (DEHB/DE), Hiperaktivite ve Dürtüsellik Baskın Olduğu Tip (DEHB/HD) ve Bileşik Tip (DEHB/DE+HD) (1). Alt tipler bireylerde farklı klinik yansımalar şeklinde görülebildiği gibi zaman içerisinde bir bireyde gözlenen klinik özellikler de değişim gösterebilir (17). İzlem çalışmalarında büyümeyle birlikte hiperaktivite belirtilerinin dikkat eksikliği belirtilerine göre daha hızlı ve daha çok düzeldiği görülmüştür (18). Ergenlik ve erişkin hayata geçişle aşırı hareketlilik azalırken bozukluğun temel belirtileri olan dikkati sürdürmemeye, dikkatin kolay çelinebilirliği, dürtüsel yanıtları kontrol etme güçlüğünün devam ettiği bildirilmiştir (19,20).

Erişkinlerde dikkat eksikliği ile ilgili sorunlar dikkatin kolayca çelinebilmesi, odaklanma güçlüğü, unutkanlık, güdülenmede yetersizlik, dağınıklık, dikkat hataları ve zaman yönetiminde güçlük şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hiperaktivite bileşenine ait sorunlar çocuklardaki kadar belirgin bir aşırı hareketlilik hali olarak ortaya çıkmayıp, huzursuzluk, oturduğu yerde kıpırdanma ya da uzun süre yerinde oturamama biçimindedir. Dürtüsellik bileşenine ilişkin bulgular ise sabırsız ve aceleci olma, plan yapma ve uygulama sorunları, yanıt ketlenmesinde yetersizlik gibi yürütücü işlev sorunları, irritabl olma ve dürtüsel harcamalar yapma biçimindedir (21). Ülkemizde yapılan çalışmalar DEHB olan erişkinlerin psikiyatri kliniğine başvurularında en sık sebebin sinirlilik ve mutsuzluk olduğunu göstermektedir (22).

DEHB tanısı ancak belirtiler birden fazla ortamda ortaya çıktığında konulabilir. Bu, DEHB'li bireylerin okul ve eğitim hayatının yanı sıra aile ve arkadaşlık ilişkilerinde de belirgin sorunlar yaşaması ile örtüşür. Erken çocuklukta başlayan işlevsellik kayıpları erişkin hayatta da tutarlı sosyal ilişkiler kurmakta güçlük, immatürite, boşanma, öğrenimi tamamlayamama, potansiyelinin altında kalmış bir iş hayatı, işyerinde sebat edememe gibi profesyonel alanlarda sorunlar olarak devam edebilir (23–27).

Yapılan çalışmalarda yanıt inhibisyonu (28,29), çalışma belleği (30,31), dikkati yoğunlaştırma ve kaydırma (31,32) plan yapma (31) gibi yürütücü işlevlerde eksiklikler gözlemlendiğini gösteren bulgular mevcuttur. Çalışmalar ayrıca bellek depolanması (33), zamanlama (34,35), reaksiyon süresinde de (36,37) bozukluklar olduğunu ortaya koymaktadır.

DEHB diğer psikiyatrik hastalıklarla sık birliktelik gösterir. Çocukluk döneminde davranım bozukluğu (%30-50), anksiyete bozukluğu (%20-25), duygudurum bozukluğu (%15-20), öğrenme güçlüğü (%10-25) ile eşhastalanma gözlenmektedir (38). Benzer şekilde erişkin DEHB'li bireylerde anksiyete (%25-50), depresyon (%25-30), alkol ve madde kötüye kullanımı (%10), bipolar bozukluk (%5-10) ve antisosyal kişilik bozukluğu sık görülür (39-41). Çocuklarda %25-45, erişkinlerde %30-70 emosyonel disregülasyon tabloya eşlik eder (42). Emosyonel disregülasyonun varlığı sosyal ve iş yaşamında olumsuzluklara neden olabileceğinden DSM-5'te ek özellik olarak ele alınmıştır. Erişkin psikopatolojilerine de sıklıkla DEHB eşlik etmektedir. Duygudurum bozukluklarında %13-20 DEHB komorbiditesi görüldüğünden özellikle erken başlangıç gösteren ve tedaviye dirençli olgularda bu durum dikkate alınmalıdır (41). Madde kullanım bozukluğu olanlarda %15-25, anksiyete bozukluklarında da yaklaşık %10 DEHB komorbiditesi izlenir (43).

2.2 DEHB Epidemiyolojisi

DEHB, çocukluk çağında en sık görülen rahatsızlıklarından biridir. Dünyada çocuklardaki yaygınlığı %8-12'dir (44). Alan çalışmalarında alt tiplere göre yaygınlık DE %4.7-9, HD %3.4-3.9, DE+HD %4.4-4.8 olarak izlenmiştir. DEHB yaygınlığı yaşa ve kullanılan değerlendirme araçlarına göre farklılık göstermektedir. 2012 yılında DSM-IV tanı ölçütlerine göre yapılmış bir meta-analiz çalışmasında çocuk ve ergenlerde yaygınlığı %5.9-7.1; genç erişkinlerde ise %5 olarak bulunmuştur (17).

DEHB, çocukluk ve ergenlik çağının hastalığı olarak nitelendirilse de küçük bir kısmı tam remisyona girer. İzlem çalışmalarından yapılan bir meta-analizde DEHB tanısı alan çocukların yalnızca %15'i erişkinlikte tüm ölçütleri karşılarken, kısmi remisyonda olanlar dahil edildiğinde %65'inde bozukluğun devam ettiği görülmüştür (45). Erişkinlerde DEHB varlığına ilişkin yapılan nitelikli, geniş kapsamlı çalışmalar az sayıdadır. Toplum tabanlı yapılmış 6 adet çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde erişkinlerde DEHB prevalansı %2.5 olarak bulunmuştur (46).

DEHB, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Klinik örneklemelerde çocuklukta E:K oranı 10:1'e kadar ulaşabilirken, toplum tabanlı çalışmalarda E:K oranı 2-4:1 olarak izlenmektedir (36,47,48). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 3.23 olarak bulunmuştur (49). Erişkinlikte ise bu oran 1:1 ile 2:1 arasında değişmektedir (50). Erkek ve kadın arasındaki fark yaşla birlikte azalma gösterse de her dönem erkeklerde biraz daha sık seyretmektedir (51). Çocukluk çağı DEHB'sinin erişkinlikte devam etmesi ile kadın ya da erkek olmak arasında bağlantı bulunmamıştır (50). Çocuklarda cinsiyetler arasında oluşan farkın kız çocuklarında dikkat eksikliği belirgin tipin daha sık görülmesi, davranışsal sorunlar daha az gözlemlendiği için kliniğe başvuru ihtiyacının daha az olması, bu sebeple tanının da daha geç yaşta konulmasıyla ilişkili olmasının yanısıra, tanı ölçütlerinin erkek çocuklar üzerinden düzenlenmesi ile ilgili olduğu da düşünülmektedir.

2.3 DEHB Etiyolojisi

DEHB, oluşumunda tek bir risk faktörünün yer almadığı, pek çok genetik ve çevresel faktörün bir araya gelmesiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir bozukluktur.

DEHB gelişiminde etkili olabilecek biyolojik faktörlerden annede sigara, alkol, madde kullanımı; maternal stres; düşük doğum ağırlığı ve prematürite; doğumda ortaya çıkan komplikasyonlar (eklampsisi, fetal stres, antepartum kanama); organofosfat ve poliklorine bifeniller; kurşun maruziyeti; yiyecek katkı maddeleri ve boyalar; diyetle çinko, magnezyum, poliansatüre yağ asidi eksiklikleri incelenmiştir. Risk artışı gözlemlense de nedensellik açısından kanıtlanmış bir ilişki bulunamamıştır (52).

Psikososyal yatkınlık açısından yapılan araştırmalar olumsuz aile-çevre değişkenleri üzerinde durmaktadır. Düşük sosyoekonomik durum, aile içi çatışmalar, ebeveyn-çocuk geçimsizliği, özellikle anne olmak üzere ebeveynlerin psikopatolojisine maruz kalma, erken dönem anne yoksunluğu DEHB olanlarda daha sık görülmektedir.

DEHB, yüksek kalıtsallık gösteren multifaktöriyel bir bozukluktur (53). DEHB'nin genetik yönüyle ilgili ayrıntılı bilgi Bölüm 2.5'te verilmiştir.

2.4 DEHB Patofizyolojisi

DEHB'nin asıl nedeni ortaya konabilmiş değildir, tek bir sebeptense nöroanatomik ve nörobiyokimyasal sistemler arasındaki etkileşimin ürünü olduğu ve ortaya çıkmasında genetik, nörogelişimsel ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. DEHB, genel olarak beynin gelişimsel bir bozukluğu olarak ele alınmalıdır (54).

DEHB'nin nöroanatomisi ile ilgili bilgiler büyük oranda çocuklarla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (Single Photon Emission Computerized Tomography/SPECT) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında DEHB'ye spesifik yapısal ya da fonksiyonel bir bozukluk bulunmamakla birlikte farklı alanlarda çeşitli anormallikler tespit edilmiştir. Toplam beyin hacmi, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, inferior frontal korteks, medial prefrontal korteks, striatal yapılar (globus pallidus ve kaudat), serebellum, karpus kallosum ve splenium hacminde azalma gösterilmiştir (55–58).

DEHB'si olan çocukların kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı çalışmalardan yapılan bir meta-analizde iki grup arasındaki en belirgin fark bazal ganglia anomalileri olarak saptanmıştır (55). Korteksten gelen verileri alan ve amaca yönelik davranış, motivasyon ve ödül mekanizmalarında rol oynayan, otomatik yanıtları kapatarak uyarıcı kontrolü ve motor kontrolde önem taşıyan bazal ganglia bozukluğun doğası düşünüldüğünde de semptomlarla ilişkilidir ve DEHB'si bulunanlarda bazal ganglia volümünde azalma görülmektedir (56,59). Çocuklarda görülen kaudat çekirdek hacmindeki azalma, izlemde erişkin hayatta normal kontrollerden farksız hale gelmekte, yani normaller ile aynı boyuta ulaşmaktadır (60). Cubillo ve arkadaşları ise çocuklardakinden farklı olarak erişkin bazal ganglialarında dismorfik bulgu saptamamıştır (61). Bunun yerine yaşla birlikte erişkin DEHB olan bireylerde anterior singulat kortekste (ASK) gri madde miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (62).

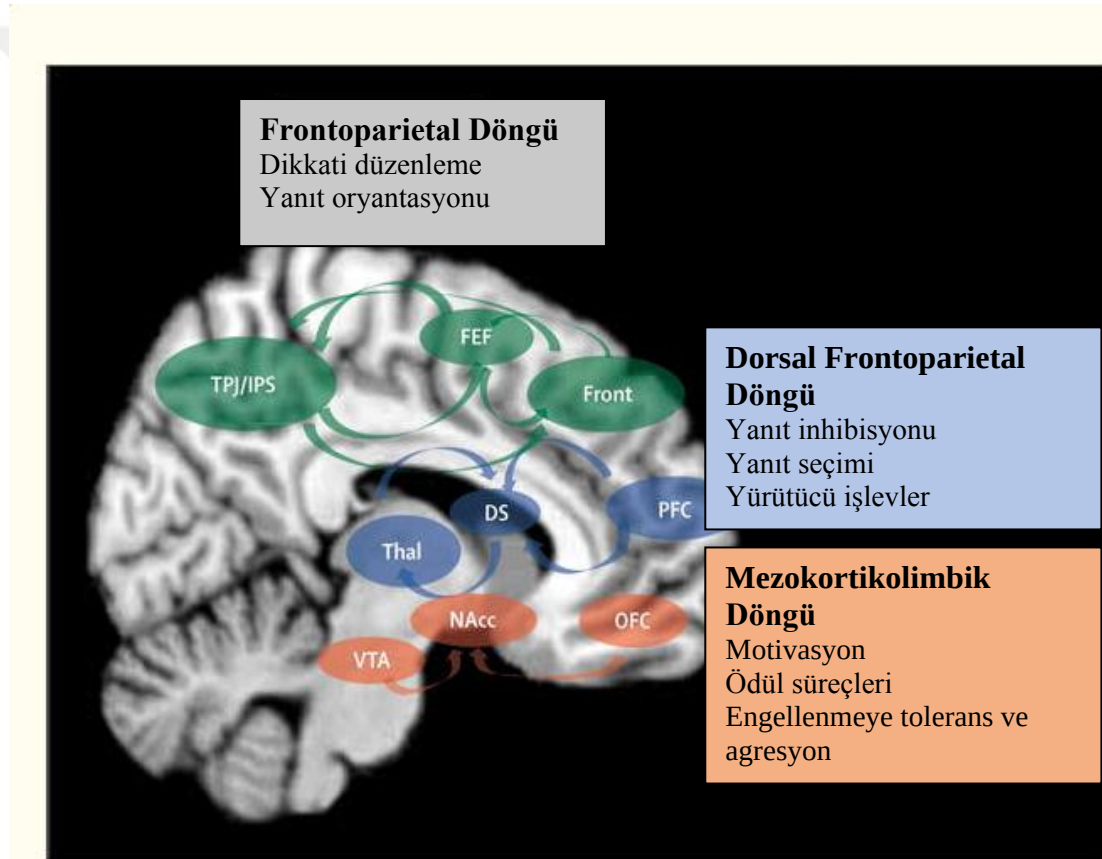
Frontal beyin harabiyeti olanlarda DEHB'ye benzer bulguların olması, korteksin limbik işlevler üzerindeki inhibitör etkisi, DEHB'de bilişsel işlevlerin etkilenmesi ve görüntüleme çalışmaları frontal korteksin bozukluğun ortaya çıkışında

önem taşıdığını göstermektedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB'li çocuklarda prefrontal korteks, temporal korteks ve striatuma kanlanmada azalma, duyu ve motor bölgelerde ise kanlanmada artış gözlenmiştir (55). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da DEHB olgularında prefrontal kan akımında azalma görülmektedir (63). Frontal ve temporoparietal bölgelerde görülen kortikal kalınlık anormallikleri, uzunlamasına çalışmalarda yıllar içinde sağlıklı kontrollere benzer eğilim göstermiş, bu durum gelişimsel bir gecikme lehine yorumlanmıştır (64). Görüntüleme çalışmalarında ortaya konan kortikal kalınlık anormallikleri, izlemde anormalliklerin ortadan kalkması, nöronal migrasyon anomalilerinin birlikte bulunabilmesi DEHB'de nörogelişimsel bir sorun olduğunu düşündürmektedir (65,66).

DEHB ile ilgili çalışmalarda büyük ölçüde dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve ventromedial prefrontal kortekse (VMPFK) odaklanılmıştır; çünkü DEHB'de bozulmuş olan seçici ve kalıcı dikkat, dikkati kaydırma, plan yapma, yürütücü işlevler, işlem belleği bu bölgelerin fonksiyonları ile ilişkilidir (67,68). Varsayımsal olarak, dikkat eksikliği ve dikkati sürdürmede yetersizliğin ön planda gözlemlendiği, problem çözme becerilerinde bozulmanın eşlik ettiği yürütücü işlev bozuklukları DLPFK'daki bilgi işlem sürecinin verimsizliğine bağlanmaktadır. Dorsal ASK dikkat için hedef belirleme, yanıt seçiciliği ve inhibisyonu, hata tespiti, performans izlemi, motivasyon, ödülle dayalı karar verme, reaksiyon süresi gibi alanlarda görev alarak DEHB'nin tüm kardinal belirtilerinde rol oynamakla birlikte temel olarak seçici dikkatten sorumlu bölge olarak ele alınmaktadır (69). Orbitofrontal korteks (OFK) lezyonlarının sosyal disinhibisyon ve impuls kontrol bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir; DEHB'de de dürtüsellik belirtileriyle ilişkili alan OFK olarak düşünülmektedir (70). Prefrontal motor korteks de hiperaktivite belirtilerinde önemli rol üstlenir (71).

Yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında senkronize aktivite gösteren beyin bölgeleri tespit edilmiş, DEHB tek bir bölgenin işlev kaybından çok beyin devrelerinin işlevleri üzerinden ele alınmaya başlanmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalar ışığında üç temel nöral devrede meydana gelen sorunların DEHB'nin oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlardan ilki frontal lob, suplemer motor alan, frontal göz sahası ve temporoparietal bileşke/inferior parietal sulkusun

yer aldığı frontoparietal devredir. Bu devre dikkati düzenleme ve yönlendirme süreçlerinde görev alır. Bir diğer devre DLPFK, dorsal striatum ve talamusu içeren dorsal frontostriatal devredir. Yanıt inhibisyonu, etkileşimde bulunan uyaranların kontrolü, yanıtın seçimi ve yürütücü işlevlerle ilişkilidir. Üçüncü devre de mezokortikolimbik devre olarak adlandırılan orbitofrontal korteks, ventral striatum, nükleus accumbens, ventral tegmental alan ve anterior hipokampus ile ilişkili devredir. Bu devrenin ödül mekanizmaları ve motivasyonun sağlanması, engellenmeye karşı tolerans geliştirme ve agresyon gibi emosyonel süreçlerde rolü vardır (42).



Şekil 2-1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nöronal Döngüler (DS: Dorsal striatum, FEF: Frontal göz alanı, Front: Frontal lob, IPS: Inferior Parietal sulcus, NAcc: Nükleus accumbens, OFC: orbitofrontal korteks, PFC: Prefrontal korteks, Thal: Talamus, TPJ: Temporoparietal bileşke, VTA: Ventral Tegmental Alan)

DEHB patofizyolojisinde sinirler arası iletimde rol oynayan nörotransmitterler incelenmiştir. DEHB'nin prefrontal korteks ve bazal gangliada katekolamin seviyelerindeki değişim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek bir nörotransmitterin rol oynadığı bir durumdaysa dopamin ve norepinefrin başta olmak üzere serotonin, glutamin, nikotinerjik sistemin de dahil olduğu bir bozukluk olduğu düşünülür (72–75).

DEHB'de yapılan görüntüleme çalışmaları, tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, oluşturulan hayvan modelleri ve genetik çalışmalar aracılığıyla elde edilen veriler dopaminerjik sistemin önemine işaret etmektedir. Mezolimbik sistemde yetersiz dopamin cevabına bağlı olarak öğrenmenin bozulduğu, uygun davranışların pekiştirilmesinde sorun yaşandığı; mezokortikal yetersizliğin bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği, nigrostriatal yetersizliğin ise karmaşık motor alışkanlıkların öğrenilmesinde güçlüğüne sebep olduğu düşünülmektedir (76,77). DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat, dopamin geri alımında rol oynayan dopamin taşıyıcısı (DAT) ve norepinefrin geri alımında rol oynayan norepinefrin taşıyıcısını (NET) allosterik olarak bloke eder (71). Striaumda, prefrontal kortekste belirgin düzeyde dopamin ve norepinefrin artışı görülür. Metilfenidat kullanımı ile uzaysal işlem belleği, yanıt inhibisyonu, dikkati sürdürme, dikkati kaydırma ve diğer frontal bilişsel alanlarda iyileşme görülür (78–81). Cochrane tarafından yapılan bir gözden geçirmede hızlı etkili metilfenidatın erişkin DEHB'lilerde bozukluğun üç ana belirtisi olan hiperaktivite, impulsivite ve dikkat eksikliği belirtilerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (82).

Lokus seruleustan çıkan norepinefrin nöronları prefrontal kortekse giderek işlem belleği, inhibisyon cevabı, dikkat düzenlenmesi ve plan yapma gibi pek çok yüksek bilişsel fonksiyonda rol oynar. Prefrontal kortekste kortikal piramidal nöronların düzenlenmesinde dopaminerjik D2 reseptörleri ile birlikte norepinefrin alfa 2A reseptörleri de görev alır (83). DEHB'de kullanılan bir ilaç olan atomoksetin, norepinefrin taşıyıcısını (NET) etkileyerek görev yapar. Anormal NET fonksiyonunun prefrontal kortekste dopamin seviyelerinde karışıklığa yol açarak da DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (84).

2.5 DEHB Genetiği

DEHB için genetik çalışmalar 1970'lerde hiperaktivitenin ailesel kümelenme gösterdiğinin gözlenmesi ile başlamıştır (85). Genetik geçiş DEHB'si olan bireylerin akrabalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı aile çalışmaları, monozigot ve dizigot ikizlerde konkordansın belirlendiği ikiz çalışmaları, biyolojik ebeveyn ve evlat edinen ebeveynlerde ilgili fenotipik özelliğin araştırıldığı evlat edinme çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile incelenmiştir. Genetik geçişte rol oynayan genlerin belirlenmesi bireylerin risk durumunu belirleyebilecek, genetik altyapıya uygun tedavi protokolleri düzenlenebilmesi açısından yol gösterici olacak, bu sayede daha etkin tanı ve tedavi sağlanabilecektir (86).

İkiz çalışmaları ile kalıtılabilirlik tespit edilir. Kalıtılabilirlik, toplam fenotipik varyansın ne kadarının genetik etkilere atfedilebileceğidir. Amerika, Avustralya, İskandinavya ve Avrupa Birliği ülkelerinde yapılmış 20 tane ikiz çalışmasından elde edilen veriler, DEHB'de kalıtılabilirliğin %76 olduğunu ortaya koymuştur (87). Bu orta-yüksek genetik geçiş hızı psikiyatrik hastalıklar içinde DEHB'nin en çok kalıtım gösterenler arasında yer aldığı anlamına gelmektedir (87). Kalıtılabilirlikte cinsiyet farklılığı görülmemiştir. DEHB için monozigot ikizlerde eşhastalanma %58-81, dizigot ikizlerde %31-38 olarak bulunmuştur (88). İkiz çalışmalarının dışında DEHB'nin kalıtılabilirliği ile ilgili çalışmalardan birinde her iki ebeveynde DEHB varsa çocuklarda da bu bozukluğun görülme ihtimalinin %57'lere ulaştığı bildirilmektedir (60). DEHB olan çocukların kardeşlerinde DEHB görülme riski %15 iken, DEHB'li erişkinlerin kardeşlerinde görülme riski %41 bulunmuştur (89). Ülkemizde yapılan çalışmalarda DEHB'li çocukların annelerinin çocuklukta DEHB belirtilerinin daha sık olduğu ve DEHB ile ilgili ölçeklerden kontrol grubuna göre daha yüksek puan aldıkları görülmüştür (90,91).Yine ülkemizde yapılmış bir çalışmada DEHB olan çocukların ebeveynlerinde DEHB sıklığı (%39.1) kontrol grubundan (%12.5) yüksek bulunmuştur. Genel olarak ele alındığında ise birinci derece akrabası DEHB olanlarda normal popülasyona göre 6-8 kat hastalanma riski vardır (15).

Kalıtılabilirliğin hangi belirti kümelerinde fazla olduğu ise bilinmemektedir. Çalışmalara genel olarak bakıldığında dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik

için genetik korelasyonlar % 60-70 civarında seyretmektedir. Dikkat eksikliği belirtilerinde kalıtılabilirliğin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların (92) aksine, hiperaktivite/dürtüsellik bileşeni için kalıtılabilirliğin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (93). Sadece erişkin DEHB için kalıtılabilirliğin incelendiği çalışmalar az sayıdadır. Hollanda'da yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada erişkin DEHB için kalıtılabilirlik % 30 olarak bulunmuştur (94). Erkek çocuklarında orta ergenliğe kadar yapılan 4 yıllık bir izlem çalışmasında DEHB'si olan ve kontrol grubunda yer alanların ebeveynlerinde DEHB sıklığına bakılmış ve kontrol grubuna göre persistan DEHB geliştiren çocukların ebeveynlerinde 20 kat, DEHB tanısı olan ancak kalıcılık göstermeyen çocukların ebeveynlerinde 5 kat risk gözlenmiştir (95). Bu bulgular persistan DEHB olanların erişkinlikte ortadan kalkan DEHB'ye göre daha yüksek genetik risk taşıdığını, genetik faktörlerin erişkin DEHB'sinde önemini vurgulamaktadır. Erişkinlerde kalıtılabilirliği inceleyen çalışmalarda daha düşük kalıtım oranı bulunması, kullanılan psikometrik değerlendirme araçları ve ölçütlerin çocuklara göre düzenlenmiş olması ile ilişkili olabilir. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmaların sadece öz bildirime dayalı olanlarında tanısız hataların yapıldığı, daha düşük oranda tanı konulduğu görülmektedir; erişkinlerde çalışmaların büyük ölçüde öz bildirime dayalı olması ve çocuklardaki gibi aile ve öğretmen görüşmelerinin bulunmamasının da bu düşük kalıtım yüzdelere neden olduğu düşünülmektedir.

Ailesel geçiş şekillerinin benzerliğinin değerlendirildiği bir takım komplike istatistiksel yöntemlerin uygulandığı segregasyon analizlerinden elde edilen bulgulara göre, DEHB için genetik yüklülük taşıyanların hastalanma hızı %40, genetik yatkınlığı olmayanların ise %2'dir (96).

Bozukluğun ortaya çıkış nedenlerinin aydınlatılması, klinik özellikler ve seyirde gözlenen farklılıkların açıklanması ve kalıtsallıkta rol oynayan faktörlerin belirlenmesi için moleküler genetik çalışmalar önem taşımaktadır. Moleküler genetik çalışmaları insanlarda Tüm Genom İlişki Çalışmaları (Genome-wide Association Studies: GWAS), bağlantı (linkage) analizleri ve aday gen çalışmalarıdır.

GWAS, riskli genleri bulmak adına herhangi bir hipoteze dayanmadan büyük örneklemelerde vaka ve kontroller arasında fark olup olmadığını değerlendiren, tek gen varyasyonları gibi küçük etkisi olan bölgelerin de incelendiği assosiasyon

çalışmalarıdır. GWAS çalışmaları DEHB'nin kalıtılabilirliğinin %40'ının ortak gen varyantları ile açıklanabildiğini göstermektedir (97). Şimdiye kadar çocuk/ergen popülasyonunda yapılmış 7 adet GWAS (98–104) bulunurken, erişkin popülasyonda yapılmış tek çalışma 343 vaka ve 304 kontrolün değerlendirildiği Lesch ve arkadaşlarının çalışmasıdır (105). Erişkin popülasyonda yapılan bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı gen bölgeleri tespit edilemese de anlamlı olma eğilimi gösteren gen ve tek gen polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphism=SNP) bulunmuştur. 2010 yılında yapılan bir GWAS meta-analiz raporunda 2064 anne-baba-çocuk üçlüsü, 896 vaka ve 2455 kontrol değerlendirmeye alınmıştır (106). İstatistiksel anlam taşıyan bir sonuç bulunamasa da 50 SNP ve 14 gen için anlamlı olma trendi gözlemlenmiştir. GWAS çalışmalarında DEHB ile ilişkisi olabileceği düşünülen genler çoğunlukla hücre adezyon ve bölünmesi (örn: CDH13), hücre yaşam döngüsü (örn: SHFM1), sinaptik plastisite düzenleyicileri (örn: catenin alpha 2/CTNNA2), apoptoz ilişkili bölgeler (örn: TNFRSF10D, TNFRSF10A), iyon kanalları ve ilişkili proteinler (örn: voltaj bağımlı L tipi Ca kanalı/CACNA1D, dipeptidilpeptidaz 6/DPP6, potasyum kanal regülatörleri (örn: KCNIP1 ve KCNIP4) ilişkili genlerdir (106,107).

Bir hastalık ile genomdaki belli bir bölgenin birlikte kalıtılabilirliği şans eseri olandan fazlaysa bağlantılı oldukları anlamına gelir ve bu tür çalışmalara bağlantı (linkage) analizleri denir. Bağlantı analizlerinde topluluğun gen haritası üzerinden DEHB ile ilişkili kromozom ve alleller araştırılır. Bu alanda yapılmış 12 çalışmanın yalnızca ikisinde erişkin popülasyon ele alınmıştır. Bu çalışmalarda 1q25, 2q21, 2q35, 4q13, 5q13, 5q33, 6q22, 8q11, 9q22, 9q33, 11q22, 13q12, 14q12, 16p13, 16q23, 17p11, 18q21, 2p25, 3p24, 8p23 gibi bölgeler ile ilişki tespit edilmiştir (108,109). Bu çalışmalarda DEHB ile en güçlü bağlantı içeren bölge olan 16q distal ucu CDH13 genini de içermektedir ve hem erişkin hem de çocuk DEHB ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (110,111). Anlamlılığı gösterilmiş bir diğer bölge olan 4q13 ise LPHN3 genini içermektedir ve bu gen yaşam boyu DEHB riski ile ilişkilendirilebilecek ikinci gendir (86,112). Potansiyel bağlantılı olduğu gösterilen 5p13 bölgesi de SLC6A3 (dopamin taşıyıcı geni) ile ilişkilidir ve bu genin DEHB ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (113).

Aday gen çalışmaları biyolojik olarak ilişkili genlerin DEHB'ye yatkınlık üzerine etkisini inceleyen çalışmalardır. DEHB ile ilişkisi araştırılacak genler bozukluğun oluş mekanizması düşünülerek seçilir. Çoğunlukla seçim yapılırken dopamin, serotonin, noradrenalin ve glutamaterjik sistemler ile sinaps ilişkili proteinlere odaklanılmıştır. Aday gen çalışmaları iki farklı yöntemle yapılabilmektedir: Vaka-kontrol çalışmaları ve aile tabanlı çalışmalar. Vaka-kontrol çalışmalarında DEHB olan ve olmayanlardaki allelik sıklıklar karşılaştırılır. Aile tabanlı yapılan çalışmalarda ise DEHB olan çocuklara ebeveynlerinden geçen ve geçmeyen alleller incelenir. Aday genlerle ilgili çalışmalar büyük oranda çocuklarda yapılmıştır. Erişkinlerde görece daha az veri bulunmaktadır. Erişkin DEHB ile ilgili kapsamlı bir gözden geçirme makalesinde aday gen konusunda 46 adet çalışmaya ulaşılmıştır (86).

Dopaminerjik sistem, bu aday gen çalışmalarında en çok üzerinde durulanıdır. Dopaminin işlevi ve yıkılması göz önüne alındığında, frontal kortekste katekolamin-O-Metiltransferaz (COMT) ve dopamin reseptörü 4 (DRD4) önem taşırken, subkortikal striatal alanda DRD2 ve DAT1 aktivitesi kritik öneme sahiptir. Frontal kortekste dopamin yıkımı %50-60 oranında COMT aracılığı ile olur; COMT'un striatal yıkımda rolünün olmadığı söylenebilir (114). Striatumda ise DAT aracılı geri alım önemli rol oynar. Dopamin etkisini kortekste DRD4 aracılığıyla gösterirken, subkortikal alanda DRD2 temel reseptör olarak kullanılır. Aday gen çalışmalarında dopamin reseptörlerinden DRD4 güçlü bir aday olarak görünmektedir, DRD2 ve DRD5 için ise umut vaat edici çalışmalar vardır (115–117).

Noradrenerjik sistemde ilgi odağı, atomoksetin gibi tedavide faydalı olan ilaçların temel etki mekanizması olan norepinefrin taşıyıcısı olmuştur. NET geni olan SLC6A2 ile yapılan çalışmalar farklı polimorfizmleri incelediği için verileri güçlendirmek adına yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Noradrenerjik sistemde bir diğer ilgi odağı reseptörlerdir. ADRA2A'nın DEHB ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır ancak ilişki kanıtlanamamıştır (118). Serotonerjik sistemde ise serotonin taşıyıcısı (5-HTT geni olan SLC6A4), triptofan hidroksilaz (TPH), serotonin reseptörü HTR1B DEHB ile ilişkisi gösterilen aday genlerdir (119–122).

2009 yılında Gizer ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde aday gen polimorfizmleri ve çocukluk çağı DEHB arasındaki ilişkiler derlenmiştir. DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; DBH, ADRA2A, TPH2, MAOA ve SNAP25 gibi bazı genler için de belirgin heterojenite gözlenmiş, ileri araştırmalar önerilmiştir (123).

Ülkemizde DEHB genetiği konusunda vaka-kontrol şeklinde yapılan aday gen çalışmalarında serotonerjik sistemde SLC6A4 ve 5HT2A ile ilişki bulunmuştur (124). Tahir ve arkadaşlarının, COMT polimorfizmi ile DEHB ilişkisini incelediği çalışmada ilişki bulunmazken; aynı ekibin yaptığı bir diğer çalışmada DRD4 7R aleli daha az komorbidite ve daha iyi metilfenidat cevabı ile ilişkili bulunmuştur (115,125). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. Bacanlı 2011 yılında yaptığı çalışmada DRD4 allelini DEHB ile ilişkilendirirken Sevinç ve arkadaşları DRD4 7R aleli ile DEHB'yi ilişkisiz bulmuştur (126,127). Bacanlı, DEHB'yi DAT1 polimorfizmi ile ilişkili bulurken Curran ve arkadaşları, böyle bir ilişki saptamamıştır (126,128). Ayrıca çalışmalarda SNAP25, NET1, miRNA, VAMP2, Sintaksin 1A, Sinapsin III aday genleri ile ilişki tespit edilirken; MTHFR, GNAL aday genleri ile ilişki tespit edilmemiştir (129).

Biz de bu çalışmamızda dopaminerjik sistemde önemli rolü olan DAT1 polimorfizmi ile birlikte az sayıda çalışmada el alınmış BDNF genindeki polimorfizmin DEHB ile ilişkisini araştırmayı hedeflemekteyiz.

2.5.1 DAT1 (rs28363170)

Dopamin taşıyıcısı geni DAT (SLC6A3) DEHB çalışmaları açısından uygun bir aday gendir; çünkü stimulanlar dopamin taşıyıcısını bloke ederek etki ederler. DAT1 bazal gangliada en fazla olmak üzere asıl olarak mezensefalonda önem taşımaktadır. Dopamin transporter bağlanması dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrollere göre %70 daha fazladır (130). 2012 yılında yapılan bir meta-analizde, SPECT ve PET çalışmaları değerlendirildiğinde striatal dopamin taşıyıcısı dansitesinin DEHB'si olanlarda %14 fazla olduğu sonucu elde edilmiştir (131). Aynı çalışmada psikostimulan kullanımı olan kişilerde ilaç kullanımı olmayan DEHB'lilere göre daha fazla taşıyıcı dansitesi tespit edilmiştir.

DAT1 (SLC6A3) geni kromozom 5p15.3 üzerinde yer alır. Bu gen için 3'UTR bölgesi Exon 15'te (rs28363170) 40-baz çiftlik tekrar üniteli değişken sayıda ardışık tekrar (Variable Number of Tandem Repeats/VNTR) olan 3-13 tekrar (r) arası alleller mevcuttur. En sık olarak 10r (%71.9) ve 9r(%23.4) görülür (132). Bu bölge DEHB ilişkili çalışmalarda üzerinde en çok durulan yerdir. Bu allelik farklılıkların özellikle striatumda değişken DAT dansitesine sebep olabileceği düşünülmektedir (133).

DAT1 geni polimorfizminin DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda alt tipler çoğunlukla dikkate alınmamakla birlikte dikkat eksikliği alt tipi ve klinik belirti şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular da mevcuttur (134). Çocukluk çağındaki DEHB'lilerde ilgili genin 10r allelini inceleyen 34 çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde, 10r varlığı DEHB açısından anlamlı bulunmuştur (123). Çalışmalardaki veriler kimi zaman tutarsız olsa da 9r allel taşıyıcılarında dopamin transporter dansitesinin daha yüksek olduğu ve 9r allel taşıyıcılığının impulsivite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (135). Homozigot 10r taşıyıcılarında striatal dopamin transporter aktivitesi yüksek tespit edilirken, Sürekli Performans Testi'nde (Continuous Performance Test / CPT) gereksiz basma, dürtüsel yanıt ve reaksiyon süresi değişkenliğinin yüksek olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (136). Homozigot 10r taşıyıcılıkta DEHB gelişim riskinin yüksek olduğu ve genel popülasyona bakıldığında tanı almasa da seçici dikkat ve yanıt inhibisyonu ile ilgili DEHB belirtilerinin sık olduğu gösterilmiştir (137). Ancak kontrol grubundaki heterozigotların homozigotlardan daha çok hata yaptığı çalışmalar da vardır (138).

9r ya da 10r alleleline sahip olmanın yaşa göre öneminin değiştiği söylenebilir. Çocuklarda DEHB ile ilişkili olup risk artışı yapan 10r alleli, erişkinlerde hastalık riski artışı ile ilişkili bulunmamıştır (139–142). Üç çalışmada erişkinlerde 9r alleli ya da 9/6 haplotipinin DEHB ile ilişkili olduğu görülmüştür (138, 143, 144). 9/6 ve 9/9 genotipleri ile erişkin DEHB arasındaki ilişki 1440 vaka ve 1769 kontrolün alındığı bir meta-analiz ile doğrulanmıştır (145). 2016 tarihli bir diğer meta-analizde ise 9r taşıyıcılığı için anlamlı olma eğilimi gözlenmiştir (146). Erişkinlerde görülen bu farklılık, 9r alleli taşıyanların daha persistan bir gidişe sahip olduğunu ya da bu genin nedensellikte değil modülasyonda rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Uzunlamasına bir izlem çalışmasında 9r/10r olan DEHB'lilerin, 10r/10r olanlara

göre çocukluktan erişkinliğe değin daha çok DEHB belirtisi, eksternalizasyon, aile içi sorun, düşük eğitim ve iş performansı sergiledikleri gözlenmiştir. Kontrol grubundaki 9r/10r olanlarda da benzer özellikler izlenmiştir (147).

2.5.2 BDNF (rs6265)

Nörogenez, nöron farklılaşması, nöron sağkalımı, sinaptik ve morfolojik plastisitede rol oynayan nörotrofinlerdendir (148,149). Mezolimbik ve kortikolimbik ödül yollarında dopamine cevabı düzenleyici etkisi vardır (150). Ayrıca stimulanların dopaminerjik yollardaki etkisini güçlendirir. Bu sebeple DEHB için iyi bir aday gendir. BDNF geni kromozom 11p13 üzerinde yer almaktadır (151). DEHB'ye ilişkin genetik veri tabanında bu gen ile ilişkili 16 çalışmaya ulaşılmaktadır (152). Bu çalışmaların 8'inde anlamlı sonuç elde edilmemişken 8 çalışmada anlamlı ilişki gözlenmiştir. BDNF geninde tanımlanmış Val66Met polimorfizmi (rs 6265) bu konuda en sık incelenen polimorfizmdir. BDNF geni 196. nükleotitte G>A'e olan bu polimorfizm 66. kodonda valin aminoasitinin metiyonine dönüşü ile sonuçlanmaktadır. BDNF genindeki bu polimorfizm aktivite bağımlı BDNF sekresyonunu etkilemekte ve nöronal fonksiyonun bozulmasına neden olmaktadır ve bu durum DEHB ile ilişkilendirilmektedir (120). Gizer ve arkadaşları 2009'da yaptıkları bir meta-analizde 8 çalışmayı değerlendirmeye almış, ancak anlamlı ilişki tespit etmemiştir (123). Benzer şekilde Avrupa popülasyonunda erişkin DEHB ile BDNF ilişkisini ele alan 2010 tarihli bir meta-analiz sonucunda da anlamlı ilişki saptanmamıştır (153). Ancak veritabanı incelendiğinde BDNF rs 6265 bölgesinin DEHB ile ilişkisini inceleyen 13 çalışmanın 3'ünde (120,154,155) anlamlı sonuç elde edildiği görülmektedir.

Türk popülasyonunda çocuklarda, BDNF ve DEHB ilişkisini inceleyen bir çalışmada Val66Met polimorfizmi için kombine tipte daha belirgin olmak üzere, DEHB olanlarda kontrollere göre daha sık GG genotipine rastlanmıştır (156). Anlamlı sonuçların da gözlenmesi bu gene ilişkin daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

2.5.3 DAT1, BDNF Polimorfizmleri ve Tedavi Yanıtı İlişkisi

DEHB’de metilfenidata yanıtın genetik polimorfizmlerle ilişkisine yönelik çalışmalar daha çok çocuklarda yürütülmüştür. Çocuklarda yapılan çalışmalar, DAT1 10r alleli bulunanların bulunmayanlara göre metilfenidata daha zayıf yanıt verdiğine değinmektedir (157–160). Metilfenidata yetersiz cevabın 9r alleli ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. 9r/9r genotipindeki çocuklarda 10-20 mg ilaç verilmesiyle tedaviye hiç yanıt gözlenmez ya da çok az yanıt gözlenirken; 9r/10r ve 10r/10r olanlarda uygun doz-yanıt eğrisi görülür (161). Başka bir çalışmada da doz artışı ile yanıt arasındaki ilişki 18, 36, 54 mg olarak verilen metilfenidat ile gözlenmiş; 9r/9r genotipine sahip olanlarda doz artışı ile oluşan tipik lineer yanıt artışı görülmemiş, yetersiz tedavi cevabı izlenmiştir (162).

Erişkinlerde DAT1 polimorfizmiyle tedavi yanıtını inceleyen az sayıda çalışmanın sonuçları tutarlı değildir. 106 erişkin DEHB’li ile yapılan bir çalışmada DAT1 polimorfizmi ile metilfenidat yanıtı arasında ilişki bulunmamıştır (163). Contini’nin 171 DEHB’li erişkini ele aldığı çalışmada da benzer bir sonuç elde edilmiştir (164). Kooij ise tek bir 10r alleli taşıyıcılarının 10r/10r genotipine sahip olanlara göre daha iyi tedavi yanıtı gösterdiğini bildirmiştir (158).

Türk ve Birleşik Krallık örneklemelerinde çocuk DEHB’lilerin incelendiği bir çalışmada VNTR ile ilişki Birleşik Krallıkta bulunurken Türk örnekleminde bulunmamıştır (128). Bacanlı 2011 tarihli çalışmasında da Türk çocuklarında DAT1 10r alleli ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır (126). Türkiye’de erişkin DEHB’lilerle yapılan bir başka çalışmada DAT1 VNTR ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır (127). Yapılan bir manyetik rezonans spektroskopi çalışmasında DAT VNTR polimorfizmi ile metilfenidat kullanımı öncesi ve sonrası N-Asetil Aspartat (NAA), Kreatinin (Cr) ve Kolin (Cho) seviyelerinde farklılık bulunmamıştır (165).

BDNF’nin tedavi yanıtı üzerine etkili olabileceği görüşü ise BDNF’nin trkB aktivasyonu ile dopamin salınımını modüle ettiğinin gösterilmesine dayanmaktadır (79). Ratlarda metamfetamin ile indüklenmiş dopamin salınımı ve dopamin ilişkili davranışların hem BDNF hem de trkB antikorları ile baskılandığının gösterilmesi BDNF’nin psikostimulan ile indüklenmiş dopamin salınımı ve davranışları ile ilişkili

olabileceğini ortaya koymaktadır (80). Çocuklarla yapılmış bir çalışmada BDNF Val/val genotipine sahip olanların metilfenidatı daha iyi cevap verdikleri görülmüştür (166). Flanagin ve arkadaşları ise BDNF Val66 met polimorfizmleri arasında val/val genotipinin nöronlardan aktivite bağımlı BDNF salınımıyla ilişkili olduğunu, sağlıklı erişkinlerde bu yolak aracılığıyla amfetamin cevabında bireysel farklılıklara yol açtığını ortaya koymuşlardır (167). Literatürde bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklem

12.06.2017 tarihli etik kurul uygunluk ve 23.10.2017 tarihli etik kurul değişiklik onaylarını takiben Kasım 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Erişkin Psikiyatrisi ve Ergen Psikiyatrisi polikliniklerine ayaktan başvuran 18-44 arasında olup araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar için çalışmaya dahil edilme ölçütleri: (i) DSM-IV-TR'ye göre DEHB tanısı almış olmak, (ii) 18-44 yaş arasında olmak, (iii) En az ilköğretim mezunu olmak, (iv) Klinik olarak normal zekaya sahip olmak, (v) Başka bir nörolojik ya da major psikiyatrik hastalığa sahip olmamak (psikotik belirtilerle giden bozukluklar, bipolar bozukluk tip I, otizm spektrumu bozuklukları, demans, bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler olay vb.), (vi) Alkol ve madde bağımlılığı olmaması ve (vii) Çalışmaya katılmaya gönüllülük bildiren yazılı onam vermiş olmak şeklinde belirlenmiştir.(EK-1)

Kontrol grubu için aynı dahil olma ölçütleri kullanılmış, yalnız onlarda ilk ölçüt (i) Geçmişte ya da halihazırda DEHB tanısı almamış olmak, biçiminde kullanılmıştır. (EK-2)

Çalışmaya dahil edilmek üzere klinikte başka hekimlerce DEHB tanısı konmuş ve halihazırda ilaç tedavisi başlanmış olan kişiler tarafımıza yönlendirilmiştir. Yönlendirilen 72 kişiyle yapılan görüşmede 3 vaka yoğun alkol kullanımı nedeniyle, 4 vaka eşlik eden bipolar bozukluk tanısı olması nedeniyle, 3 vaka halihazırda major depresyon ölçütlerini karşılaması, 1 kişi de Lyme olması ve yakınmaların bu hastalıkla daha iyi açıklanabilmesi nedeniyle çalışmaya alınmamış, 1 kişiye de yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konmuş ve DEHB'ye yönelik yakınmaları bu tanı ile ilişkilendirilmiş, bu sebeple çalışmaya dahil edilmemiştir. Katılımcılara DSM IV'e göre yapılandırılmış bir görüşme olan DİVA uygulanmış ve DEHB tanısı teyit edilmiştir. Bu görüşmeye göre DEHB tanısını karşılamayan 5 kişi çalışmadan dışlanmıştır. Bu beş kişinin DSM-5'e göre DEHB tanısı için yeterli olan 5 madde ölçütünü sağladıkları; Ancak DSM-IV'e göre düzenlenmiş yapılandırılmış

görüşmenin 6 madde ölçütünü karşılamadıkları görülmüştür. Kliniğimizde kullanılan erişkin DEHB'lere yönelik tanısall değerlendirme araçlarının DSM-IV'e göre yapılandırılmış olması nedeniyle çalışmamızda DSM-IV tanı ölçütleri esas alınmıştır.

Zeka gerilikleri ve sınır entellektüel yetersizlikte normal gelişim gösteren bireylerle karşılaştırıldıklarında zekanın düşük olmasına yürütücü işlev ve çalışma belleğiyle ilgili sorunlar ve yavaşlık eşlik etmektedir (168). Çalışmamızda dikkat ve anlama ile ilgili güçlüklerin görüldüğü bu durumları DEHB'den ayırmak adına normal ve üzeri zekaya sahip bireyler değerlendirmeye alınmıştır. Zeka değerlendirilmesi klinik gözlem ile yapılmış, klinik olarak sınır kapasite izlenimi veren 8 vaka WAIS-R ile değerlendirilmiş, ortalama IQ değeri <85 olan 1 vaka (IQ=78) çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak analizlere 54 DEHB vakası dahil edilmiştir.

DEHB'si olmayan sağlıklı kontrol grubu, kliniğe başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü halihazırda major psikiyatrik hastalığı bulunmayan kişiler ve kartopu yöntemiyle araştırmacıların tanıdıkları aracılığıyla çalışmaya dahil edilen kişilerden oluşturulmuştur. Yapılandırılmış görüşmeye tabii tutulan katılımcılardan 4 kişi DEHB tanısı almış, çalışmaya dahil edilmeyerek tedavi amacıyla polikliniğe yönlendirilmiştir. Kontrol grubuna vaka grubu ile yaş ve eğitim açısından benzer özelliklere sahip olacak şekilde 54 kişi alınmıştır.

3.2 Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların bilgilendirilmiş onam formunu imzalamalarının ardından sosyodemografik bilgi formu doldurulmuş, DEHB belirtilerini taramak açısından Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) yapılmıştır. Bu görüşme yaklaşık 30 dakika sürmüştür. Tüm katılımcılara DEHB belirtilerini ve şiddetini değerlendirmek amacıyla Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği verilmiştir. Bu ölçeklerin doldurulması da yaklaşık 30 dakika sürmüştür. Ölçekleri dolduran tüm katılımcılara sürdürülebilir ve seçici dikkati değerlendirmek üzere PEBL programı kullanılarak bilgisayar ortamında p-CPT uygulanmıştır. Sessiz bir

odada gerçekleştirilen bu uygulama 14 dakika sürmüştür. DEHB olan ve en az 24 saattir psikotimulan kullanmayan vakalar kullanmakta oldukları metilfenidat 10 mg ilacı peroral olarak aldıktan 1 saat sonra ikinci bir oturumda p-CPT yeniden uygulanarak ilaç etkisi değerlendirilmiştir. Kafein ve nikotin stimulan özelliklerinden dolayı olası dikkat arttırıcı etkilerini engellemek adına ikinci oturuma kadar geçen sürede katılımcılardan kahve ve sigara tüketmemeleri istenmiştir.

Genetik farklılıkların analizinde kullanılmak üzere tüm katılımcılardan 4 ml kan örneği alınmıştır. Kan alma işlemi kontrol grubunda ilk oturum, vaka grubunda ikinci oturum sonrası olmuştur. DNA ile yapılacak genetik farklılık analizleri için Ankara Üniversitesi Farmasötik Anabilim Dalı Toksikoloji Laboratuvarı altyapısı kullanılmıştır. Tüketime yönelik mal ve malzeme alımlarının finansmanı için Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne başvurulmuş, 18L0230007 proje numarasıyla BAP desteği alınmıştır.

3.2.1 Sosyodemografik Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş, 24 sorudan oluşan, sosyodemografik ve klinik bilgileri toplamayı amaçlayan bir formdur (EK-3).

3.2.2 Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)

DSM-IV ölçütlerine göre 2010 yılında Hollanda'da geliştirilen yetişkinler için yapılandırılmış bir DEHB tanı görüşmesidir (169). Çocukluk ve yetişkinlikte DEHB için belirlenen 18 ölçütün somut ve gerçekçi örneklerle değerlendirilmesini sağlar. Tanının konulabilmesi için gerekli olan iki ya da daha fazla alanda bozulmanın olmasını değerlendirmek için günlük hayattaki beş alanı da ayrıca ele alır: İş ve eğitim, ilişkiler ve aile hayatı, sosyal temaslar, boş zaman ve hobiler, özgüven ve kendilik algısı. Mayıs 2013'te Türkçe'ye kazandırılmıştır. Bu görüşme DEHB tanısını koymakta ve alt tipleri belirlemekte kullanılmıştır. (EK-4)

3.2.3 DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Atilla Turgay Ölçeği/ATÖ)

Atilla Turgay tarafından 1995'te Kanada'da geliştirilmiş olan bir testtir (170). Ölçeğin geçerlik, güvenirlik çalışması 2006 yılında Günay ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (171). Bu ölçekte DEHB belirtileri üç ana başlık altında toplanabilir: Aşırı hareketlilik, dikkat eksikliği ve dürtüsellik. Ölçeğin 1. bölümünde DSM-IV'teki belirtilere göre dikkat eksikliği belirtilerini sorgulayan 9 madde vardır; 2. bölümde aşırı hareketlilik belirtilerini sorgulayan 6, dürtüsellik belirtilerini sorgulayan 3 ve toplamda 9 madde vardır. 3. bölümde ise klinik deneyim ve gözlemlere göre DEHB ile ilgili özellikler ve sorunlar 30 maddede sorgulanır. Soruların 0-3 puan arasında puanlandığı bu ölçekte toplam ölçek puanlarının yanısıra 2 veya 3 yanıt verilen sorular pozitif belirti olarak dikkate alınır, pozitif belirtilerden 1. ve 2. Bölümde 6 tane bulunması tanı koydurur. Ölçekten alınabilecek puanlar 1.bölümde 0-27; 2.bölüm hiperaktivite belirtileri için 0-18, dürtüsellik belirtileri için 0-9, toplamda 0-27; 3. Bölüm için ise 0-90 aralığında değişmektedir. Puanın yükselmesi belirtilerin daha şiddetli olduğu anlamına gelir. (EK-5)

3.2.4 Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği, çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye dönük olarak sorgulamak ve erişkinlerde DEHB tanısının konmasına yardımcı olmak amacıyla Wender ve Reimherr'in içinde bulunduğu Utah Grubu tarafından 1993'te geliştirilmiştir (172). İlk olarak oluşturulan uzun formu 61 maddeden oluşmaktadır, DEHB olan erişkinleri sağlıklı kontrollerden ayıran en iyi 25 madde seçilerek kısa formu oluşturulmuştur (173). 'Hayır ya da çok hafif' 0, 'hafif' 1, 'orta derecede' 2, 'fazla' 3, 'çok fazla' 4 puan olarak hesaplanır. Birçok çalışma iç tutarlılığının iyi ve test-tekrar test güvenirliğinin yüksek olduğunu göstermiştir (174). Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Öncü ve arkadaşları tarafından yapılmış olup iç tutarlığı çok yüksek (Cronbach alfa=0.93) olarak bulunmuştur. Ayrıca DEHB tanısı olan erişkinleri sağlıklı kontrollerden ve depresyonu olan hastalardan ayırt edebildiği de gösterilmiştir (175). Ölçekten alınabilecek puanlar 0-100 arasında değişmektedir,

kesme noktası 36'dır. Puanın yükselmesi belirtilerin daha şiddetli olduğu anlamına gelir. Bu ölçek çalışmada DEHB belirtilerinin çocukluktaki şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. (EK-6)

3.2.5 Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından genel popülasyon taramalarında kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ölçektir (176). Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Doğan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (177). DSM-IV'e göre tanı koyduran 18 sorudan oluşmaktadır. Aynı zamanda dikkat eksikliği belirtileri ile ilgili 9 soru, hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri ile ilgili 9 sorudan oluşan iki alt faktör de değerlendirilir. Sorular her belirtinin son altı ay içinde ne sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeye yöneliktir. "Asla" yanıtı için 0, "nadiren" yanıtı için 1, "bazen" yanıtı için 2, "sık" yanıtı için 3 ve "çok sık" yanıtı için 4 olmak üzere, maddeler 0-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar her bir faktör 0-36 aralığında olmak üzere toplamda 0-72 aralığında değişmektedir, puanın yükselmesi belirtilerin sıklığının fazla olduğu anlamına gelmektedir. Tanı koymaya yardımcı olmak için kesme puanı 37 olarak belirlenmiştir. ASRS erişkinlikte sahip olunan belirtileri değerlendirmek için kullanılmıştır. (EK-7)

3.2.6 Sürekli Performans Testi (CPT)

Sürekli Performans Testi (CPT), sürdürülebilir ve seçici dikkati ölçen nöropsikolojik bir testtir. Testin ilk versiyonu 1956 yılında geliştirilmiştir (178). Günümüze kadar birçok farklı CPT versiyonu geliştirilmiştir. Bu versiyonlarda süre ve uyarıların çeşidi açısından farklılıklar gözlenebilir; ancak temel olarak değerlendirilen özellik aynıdır. Katılımcıdan, ekrana verilen belli uyarıların varlığında uygun reaksiyonu vermesi beklenirken, belli durumlarda da tepkisiz kalması beklenir. Hedef uyarıya yanıt verilmemesi dikkatin sürdürülmesi ile ilgili sorunlara işaret ederken, hedef uyarı dışındaki uyarılara yanıt verilmesi dürtüsellik ile ilişkilendirilir. Uygulanan görev sırasında cevap süresi, doğru olarak

verilen cevaplar, atlama hataları (omission) ve hatalı basma sayıları (commission) tespit edilir.

Çalışmamızda kullanılan sürekli performans testi Conners's Continuous Performance task (C-CPT)'ın bir uyarlamasıdır (179). C-CPT'nin DEHB tanısında yararlılığı konusunda şüpheler bulunsa da (180,181) objektifliği, kolaylığı ve metilfenidata duyarlılığı nedeniyle sık kullanılmaktadır (182–184). Çalışmamızda bilgisayar ekranında sürekli performans testi olarak PEBL: The Psychology Experiment Building Language programı p-CPT testi uygulanmıştır (185). Bu testin test-tekrar test güvenilirliğinin yeterli olduğu da bilinmektedir (186). Katılımcıdan ekrana gelen X harfi dışındaki tüm harflerde klavyedeki boşluk tuşuna basarak yanıt vermesi, X harfi gördüğünde ise yanıt vermemesi beklenmiştir. Uyarılar arası süre (ISI) 1000, 2000 ve 4000 ms olacak şekilde 120şerden toplam 360 harf 250 ms süre ile gösterilmiştir. Bu 360 harfin 12şerden toplam 36 tanesi X harfidir. Atlama hataları, hatalı basma sayılarının yanı sıra doğru ve yanlış verilen cevaplara ilişkin reaksiyon süreleri de hesaplanmıştır.

3.3 Genetik Polimorfizmlerin Analizi

Tüm katılımcılardan alınan 4ml periferik kan ile genetik polimorfizmlerin analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada genetik farklılık analizlerinde DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) incelenmiştir. Yapılacak genetik farklılık analizlerinde polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi (PZR-RPUP) tekniği kullanılmıştır. Bu analiz dört basamaktan oluşmaktadır. Her basamakta gerçekleştirilen prosedürler aşağıda yer almaktadır:

a) Genomik DNA izolasyonu: Hastalardan alınan periferik kandaki lökositlerinden yüksek-tuz metodu kullanılarak genomik DNA elde edilmiştir. İzole edilen DNA'nın saflığı, kalitesi ve miktarı spektrofotometrik yöntemle 260 ve 280 nm'lerde yapılacak ölçümlerle belirlenmiştir.

b) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi: Hedeflenen gen bölgelerinin çoğaltılmasında PCR kullanılmıştır. PCR, genom üzerinde spesifik olarak çoğaltılmak istenen gen bölgesinin, yüksek sıcaklıkta çalışan bakteriden elde edilen Taq enzimi ile bir tüp içerisinde çoğaltılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir.

Temel bileşenleri genomik DNA, primerler, Taq DNA polimeraz, deoksinükleotit trifosfatlar, enzim tamponu ve sudur (187). Bu aşamada öncelikle hedeflenen gene ait mevcut biyoinformatik kaynaklardan yararlanarak gen dizilimi ve polimorfik bölge belirlenmiş, bu gen dizilimini çoğaltmada kullanılacak primerler daha önceki çalışmalardan elde edilmiştir.

c) Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) analizi: Hedeflenen polimorfizmde bireyler arasında DNA dizilimindeki farklılığı belirlemek amacıyla restriksiyon enzimi (RE) kullanılmıştır.

d) Genotip aydınlatması: Bu aşamada RPUP analizi sonrasında elde edilen ürünlerde AJE (agaroz jel elektroforezi) tekniği kullanılarak genotip belirlenmesi gerçekleştirilmiştir.

Araştırılması hedeflenen DAT1: rs28363170 ve BDNF: rs6265 polimorfizmlerine ait PCR koşulları, primerler ve analiz sonucunda elde edilen PCR ürünlerine ait Baz çift uzunlukları Tablo 3-1'de verilmiştir:

Tablo 3-1 DAT1 ve BDNF için PCR protokolleri

Gen Bölgesi	Primer		PCR Protokolü	Sıcaklık ©	Süre (sn)	Döngü	PCR Ürünü (bç)
rs28363170	Forward: 5'-TGTGGTGTGA GGGAACGG CCTGAG-3'	Reverse: 5'-CTTCCTGGAG GTCACGGCTC AAAG-3'	Başlangıç Denatürasyon	95	240	1	200-600
			Denatürasyon	95	30	35	
			Primerlerin Bağlanması	68	30		
			Uzama	72	90		
			Son Uzama	72	600	1	
Gen Bölgesi	Primer		PCR Protokolü	Sıcaklık ©	Süre (sn)	Döngü	PCR Ürünü (bç)
rs6265	Forward: 5'-ACTCTGGAG AGCGTGAAT -3'	Reverse: 5'-ATACTGTCAC ACACGCTC -3'	Başlangıç Denatürasyon	95	300	1	308
			Denatürasyon	95	30	35	
			Primerlerin Bağlanması	56	30		
			Uzama	72	60		
			Son Uzama	72	600	1	

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin elektronik ortama aktarılması ve istatistiksel analizi, SPSS 20.0 for Windows paket programıyla yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak belirlenmiştir. Verilerin aktarılmasını takiben öncelikle tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sosyo-demografik bilgiler ve genetik polimorfizmlere ait veriler tanımlanmıştır. Vaka ve kontrol grubu cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, alkol ve madde kullanımı Ki-Kare Testi ile, yaş Bağımsız Değişkenler t-Testi ile, eğitim süresi ise Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.

Vaka ve kontrol grubunun Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS), DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (ATÖ) ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği'nden (WUDÖ) aldıkları puanlar için normallik testi yapılmış, normal dağılım gösterenlerde İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Student's t test) uygulanmış, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. DEHB alttiplerine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması ise Kruskal-Wallis Testi ve Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılmıştır.

Vakaların ilaç öncesi ve sonrası p-CPT performanslarının kontrollerin performanslarıyla karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ile yapılmıştır. Vakaların ilaç öncesinde ve sonrasında elde ettikleri performans Eşleştirilmiş Örneklerde Wilcoxon Testi ile karşılaştırılmıştır. İlaç yanıtına yeterlilik gereksiz basma hatası hızında ilaç kullanımı sonrası %25 veya daha fazla azalma olarak değerlendirilmiştir. p-CPT skorlarının DEHB alttiplerine göre dağılımı ise Kruskal-Wallis Testi ve Çoklu Karşılaştırma Testi ile incelenmiştir.

Vaka ve kontrollerin DAT1 ve BDNF genetik polimorfizmlerine göre dağılımı Ki-kare testi ile incelenmiştir. Örneklem DAT1 polimorfizminin 10R taşıyıcılığına göre grupların DEHB ölçek puanlarının ve p-CPT performanslarının değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi ve Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U ile yapılmıştır.

Örneklem DAT1 polimorfizmi 9R taşıyıcılığına göre ve BDNF polimorfizmine göre gruplandırılmasında ASRS, Atilla-Turgay ve WUDÖ puanları normal dağılım gösterdiği için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

(Student's t test) uygulanmış, ancak vaka ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirmeler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. DAT1 polimorfizmi 9R taşıyıcılığına ve BDNF polimorfizmine göre p-CPT performansları ise vaka, kontrol ve tüm grupta Mann-Whitney U testi ile ele alınmıştır.

İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan vakaların sayısının DAT1 10R alleli taşıyıcılığına göre karşılaştırılması Ki-Kare testi, DAT1 9R alleli taşıyıcılığı ve BDNF polimorfizmine göre karşılaştırılması ise Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile yapılmıştır.

DAT ve BDNF polimorfizmlerinin çalışma grubu aidiyetini belirleyip belirlemediği lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Vaka, kontrol ve tüm örneklem için DEHB ölçek puanlarının ve p-CPT skorlarının DAT1 ve BDNF polimorfizminden oluşan modellerle açıklanıp açıklanamayacağı ayrı ayrı lineer regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. DAT1 ve BDNF polimorfizmlerinin metilfenidat yanıtını yordayıp yordamadığını incelemek için de lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Tablo 4-1 Vaka ve kontrol grubunun sosyo-demografik verileri

		Vaka (n=54)	Kontrol (n=54)	İstatistiksel Analiz
Cinsiyet	Kadın	25	25	$\chi^2 = 0$ ^(a) p = 1.000
	Erkek	29	29	
Yaş (ortalama) (aralık)		25.54 ± 5.78 (18-39)	26.37 ± 5.14 (18-39)	t = 0.791 ^(b) p = 0.431
Eğitim Süresi (ortanca, aralık)		15.00 (8-19)	15.00 (11-19)	Z = -0.859 ^(c) p = 0.390
Medeni Durum	Bekar	45	37	$\chi^2 = 3.242$ ^(a) p = 0.072
	Evli-Eşi var	9	17	
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor	36	38	$\chi^2 = 1.172$ ^(a) p = 0.679
	Kullanıyor	18	16	
Alkol Kullanımı	Hiç yok	26	24	$\chi^2 = 3.612$ ^(a) p = 0.307
	Ayda ≤1	12	18	
	Haftada ≤1	8	9	
	Haftada 2-4	8	3	
Madde Kullanım	Hiç denememiş	43	43	$\chi^2 = 0.400$ ^(a) p = 0.940
	Birkaç kez	7	8	
	Ayda ≤1	2	2	
	Ayda 2-4	2	1	

^(a) Ki-kare Testi

^(b) Bağımsız Değişkenler t-Testi

^(c) Mann-Whitney U Testi

Bu çalışmaya 54 vaka, 54 kontrol dahil edilmiştir. Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 4-1’de verilmiştir. Vaka grubunda da kontrol grubunda da 25 kadın, 29 erkek katılımcı bulunmaktadır. Katılımcıların ortalama yaşı vaka grubunda 25.54, kontrol grubunda 26.37 olup benzerdir ($t=0.791$, $p=0.431$). Her iki grupta da toplam eğitim süresi ortanca değeri 15 olarak bulunmuştur. Medeni durum, sigara kullanımı, alkol ve madde kullanımları açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Vakaların %24.1’i yalnızca ihtiyaç halinde metilfenidat kullanırken, kalan %75.9 u düzenli olarak ilaç kullanmaktadır. Halihazırda vaka grubunda 8’i depresyon, 4’ü anksiyete bozukluğu tanısıyla 12 bireyin metilfenidat dışında psikotrop ilaç kullandıkları (4 kişi fluoksetin 20 mg, 1 kişi fluoksetin 10 mg, 1 kişi sertralin 50 mg, 1 kişi sertralin 100 mg, 1 kişi paroksetin 10 mg, 1 kişi paroksetin 20 mg, 1 kişi venlafaksin 37.5 mg, 2 kişi lamotrijin 25 mg) tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 3’ü depresyon, 3’ü anksiyete bozukluğu, 2’si OKB nedeniyle toplam 7 kişinin halihazırda psikotrop ilaç (4 kişi essitalopram 10 mg, 1 kişi sertralin 100 mg, 1 kişi sertralin 150 mg, 1 kişi paroksetin 20 mg) kullandığı görülmüştür. Halihazırda psikotrop ilaç kullanmayan ancak geçmişte anksiyete veya depresyon sebebi ile antidepresan kullanımı olan vaka grubunda 13, kontrol grubunda 11 kişi bulunmaktadır. Çalışmaya alınan bireylerin hiçbirinde klinik görüşmelerde aktif yakınma ve bulgular gözlenmemiştir.

Vaka grubunun %33’ünün birinci derece akrabalarında DEHB tanısı mevcutken kontrol grubunun %3.7’sinin birinci derece akrabalarında DEHB tanısı vardır. Vaka grubunun ailesinde tanı almış DEHB öyküsü kontrol grubundan anlamlı olarak fazladır ($X^2=15.709$, $df=1$, $p<0.001$).

Vaka grubundan 8 kişinin (2 alerjik rinit, 1 astım, 1 diyabet, 1 hipertansiyon, 1 sedef, 1 ürtiker, 1 ventriküler premature atım) ek hastalığı bulunurken, kontrol grubundan 7 kişinin (2 astım, 1 alerji, 1 hepatitB, 1 diyabet, 1 hipotiroidi, 1 lupus cilt tutulumu) ek hastalığı mevcuttur.

Tablo 4-2 Vakalarda DEHB alt gruplarına göre cinsiyet dağılımı

	DE	HD	DE+HD	İstatistiksel Analiz ^(a)
Kadın	8	1	16	$X^2 = 3.693$ df= 2 p= 0.158
Erkek	12	5	12	

^(a) Kruskal Wallis Testi

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüsellüğün Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

Vaka grubunda yer alan 54 kişiden 20'si (K:8, E:12) dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, 6'sı (K:1, E:5) hiperaktivite / dürtüsellüğün baskın olduğu tip, 28'i (K:16, E:12) bileşik tipte DEHB tanısına sahiptir. Cinsiyete göre DEHB alt grup dağılımları arasında fark bulunmamıştır (Tablo 4-2).

4.2 Vaka ve Kontrollerin DEHB Ölçeklerine ve p-CPT Skorlarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4-3 Vaka ve kontrol gruplarının DEHB ölçeklerinden aldıkları puanlarına göre karşılaştırılması

		Vaka (n=54)	Kontrol (n=54)	İstatistiksel Analiz
ASRS	Toplam (ortalama± SS)	42.57±11.37	22.30±10.67	t = -9.554 ^(a) p <0.001
	Dikkat Eksikliği (ortalama± SS)	23.20±6.22	11.80±6.54	t = -0.921 ^(a) p <0.001
	Hiperaktivite/Dürtüsellik (ortalama ± SS)	19.39±6.38	10.54±5.61	t = -7.652 ^(a) p <0.001
ATÖ	1.Bölüm (ortanca, aralık)	18.5 (6-27)	6.5 (0-23)	Z = -7.870 ^(b) p <0.001
	2.Bölüm Toplam (ortanca,aralık)	15 (0-27)	4 (0-22)	Z = -7.097 ^(b) p <0.001
	Hiperaktivite (ortanca,aralık)	9 (0-18)	1 (0-15)	Z = -6.352 ^(b) p <0.001
	Dürtüsellik (ortanca,aralık)	6 (0-9)	2 (0-7)	Z = -7.186 ^(b) p <0.001
	3.Bölüm (ortalama±SS)	45.57 ± 14.52	21.85 ± 11.39	t = -9.442 ^(a) p <0.001
WUDÖ	Toplam (ortanca,aralık)	41 (9-79)	10.5 (1-43)	Z = -7.274 ^(b) p <0.001

^(a) Bağımsız Değişkenler t-Testi

^(b) Mann-Whitney U Testi

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

ATÖ: Atilla Turgay Ölçeği

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

SS: Standart Sapma

Vaka ve kontrol grubunun DEHB ölçeklerinden aldıkları puanlar Tablo 4-3'te verilmiştir. Kullanılan ASRS için dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik altölçekleri ile toplam puan belirtilmiş, ATÖ için 1.bölüm, 2. bölüm ve 3. bölüm puanlarının yanı sıra 2. bölümün hiperaktivite ve dürtüsellik altölçekleri incelenmiş, WUDÖ için ise toplam puan verilmiştir. Değerlendirilen tüm ölçek toplam ve

altölçek puanlarında vakaların kontrollerden anlamlı olarak yüksek puanlar aldıkları görülmüştür ($p<0.001$).

Tablo 4-4 Vaka ve kontrol gruplarında p-CPT skorlarının karşılaştırılması

	Vaka (n=54) (ortanca,aralık)	Kontrol (n=54) (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Atlama hatası hızı (%)	2.16 (0.00-9.57)	0.62 (0.00-9.26)	Z = -4.622 p <0.001
Gereksiz basma hatası hızı (%)	50.00 (11.11-94.44)	25.00 (0.00-63.89)	Z = -6.927 p <0.001
Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	354.56 (275.25-539.90)	379.93 (301.00-573.10)	Z = -2.568 p = 0.010
Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	317.89 (256.61-536.71)	313.00 (258.40-464.33)	Z = -0.231 p = 0.818

^(a) Mann-Whitney U Testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

Vaka ve kontrol gruplarının p-CPT performansları ve alınan skorların karşılaştırılması Tablo 4-4'te verilmiştir. Vaka grubunun atlama hatası hızı %2.16 olarak bulunurken kontrol grubunun %0.62 olup vakalarda kontrollerden fazladır ($Z=-4.622$, $p<0.001$). Gereksiz basma hatası hızına bakıldığında ise, vaka grubunda yapılan %50.00 hataya karşılık kontrol grubunun % 25.00 hata yaptığı görülmüştür ($Z=-6.927$, $p<0.001$). Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması kontrol grubunda daha fazla bulunmuş ($Z=-2.568$, $p=0.010$); ancak hatalı yanıtların reaksiyon süresinde gruplar arasında fark bulunmamıştır ($Z=-0.231$, $p=0.818$).

Tablo 4-5 DEHB alttiplerine göre p-CPT skorlarının karşılaştırılması

	DE (n=20) (ortanca,aralık)	HD (n=6) (ortanca,aralık)	DE+HD (n=28) (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Atlama hatası hızı (%)	1.70 (0.31-4.32)	1.23 (0.00-6.79)	2.62 (0.00-9.57)	$X^2=4.633$ df = 2 p=0.10
Gereksiz basma hatası hızı (%)	48.61 (25.00-86.11)	47.22 (11.11-72.22)	52.78 (22.22-94.44)	$X^2= 0.843$ df = 2 p=0.66
Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	354.96 (310.21-539.90)	330.59 (275.25-534.01)	359.75 (278.73-526.23)	$X^2=0.654$ df = 2 p = 0.72
Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	313.65 (296.70-536.71)	309.65 (270.65-331.63)	317.89 (256.61-465.50)	$X^2=1.188$ df = 2 p = 0.552

^(a) Kruskal Wallis Testi

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüsellüğün Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

DEHB alt tiplerine göre p-CPT skorları Tablo 4-5'te yer almaktadır. Yalnızca atlama hatası hızının alt tiplere göre değiştiği tespit edilmiştir ($X^2=4.633$, df = 2, p=0.10). Bu farklılığın hangi alt tipten kaynaklandığını göstermek için alt tipler ikili olarak karşılaştırılmış, DE+HD (%2.62,min:0.00,mak:9.57) alt tipinin DE (%1.70, min:0.31,mak:4.32) alt tipine göre daha fazla atlama hatası yaptığı saptanmıştır ($Z=-2.118$, p=0.03).

Tablo 4-6 Vaka grubunda ilaç öncesi ve sonrası p-CPT skorlarının karşılaştırılması

		İlaç Öncesi (ortanca)	İlaç Sonrası (ortanca)	İstatistiksel Analiz (a)
DE (n=20)	Atlama hatası hızı (%)	1.70	1.23	Z = -1.07 p = 0.284
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	48.61	37.50	Z = -3.18 p = 0.001
	Doğru yanıtların reak. sür. ort. (ms)	355.00	346.40	Z = -2.70 p = 0.007
	Hatalı yanıtların reak. sür. ort. (ms)	313.6	296.90	Z = -2.58 p = 0.010
HD (n=6)	Atlama hatası hızı (%)	1.23	1.23	Z = -0.962 p = 0.336
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	47.22	29.17	Z = -0.530 p = 0.596
	Doğru yanıtların reak. sür. ort. (ms)	330.60	339.2	Z = -0.105 p = 0.917
	Hatalı yanıtların reak. sür. ort. (ms)	309.60	299.1	Z = -0.314 p = 0.753
DE+HD (n=28)	Atlama hatası hızı (%)	2.62	0.93	Z = -4.08 p <0.001
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	52.78	23.61	Z = -4.55 p <0.001
	Doğru yanıtların reak. sür. ort. (ms)	359.8	364.80	Z = -0.387 p = 0.699
	Hatalı yanıtların reak. sür. ort. (ms)	317.9	309.30	Z = -0.569 p = 0.569
Tüm vakalar (n=54)	Atlama hatası hızı (%)	2.16	1.23	Z = -4.183 p <0.001
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	50.00	26.39	Z = -5.719 p <0.001
	Doğru yanıtların reak. sür. ort. (ms)	354.56	354.27	Z = -1.155 p = 0.248
	Hatalı yanıtların reak. sür. ort. (ms)	317.89	302.11	Z = -1.864 p = 0.062

(a) Eşleştirilmiş Örneklerde Wilcoxon Testi

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüsellüğün Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

Vaka grubunun ilaç öncesi ve ilaç sonrası p-CPT performansları Tablo 4-6’da sunulmuştur. Tüm vakalar için ilaç kullanımı sonrası atlama hatası hızı %2.16’dan %1.3’e düşmüş (Z = -4.183, p <0.001), benzer şekilde gereksiz basma hatası hızında da %50.00’dan %26.39’a düşme olduğu izlenmiştir (Z = -5.719, p <0.001). DEHB alt tiplerine göre ilaç sonrası değişime bakıldığında atlama hatası hızındaki değişim DE+HD alt tipinde istatistiksel olarak anlamlıyken, DE ve HD alt tiplerinde anlamlı bulunmamıştır. Gereksiz basma hatası hızı değişimi ise diğer alt tiplerde anlamlı

iken, HD alt tipine sahip olanlarda anlamlı değildir. Tüm vaka grubu için metilfenidat kullanımı sonrası doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması ve hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalamasında anlamlı bir değişim olmamıştır; ancak DE alt tipine sahip olanlarda ilaç yanıtı ile doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması ve hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması kısalmıştır (sırasıyla $Z=-2.70$, $p=0.007$; $Z = -2.58$, $p = 0.010$).

Tablo 4-7 İlaç sonrası vaka ve kontrol gruplarında p-CPT skorlarının karşılaştırılması

	İlaç Sonrası Vaka (n=54) (ortanca,aralık)	Kontrol (n=54) (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Atlama hatası hızı (%)	1.23 (0.00-5.56)	0.62 (0.00-9.26)	$Z = -2.175$ p = 0.030
Gereksiz basma hatası hızı (%)	26.39 (2.78-77.78)	25.00 (0.00-63.89)	$Z = -1.568$ $p = 0.117$
Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	354.27 (255.9-543.48)	379.93 (301.00-573.10)	$Z = 2.685$ p = 0.007
Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	302.11 (248.11-556.40)	313.00 (258.40-464.33)	$Z = -1.947$ $p = 0.052$

^(a) Mann Whitney U Testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

İlaç sonrası vakaların p-CPT performansları kontrollerin performansları ile karşılaştırıldığında ise (Tablo 4-7) atlama hatası hızının ilaç sonrasında da vakalarda yüksek olduğu ($Z= -2.175$, $p= 0.030$); ancak gereksiz basma hatalarının kontrollerle benzer hale geldiği ($Z= -1.568$, $p= 0.117$), doğru yanıtların reaksiyon süresinin vaka grubunda kontrollerden daha kısa olmayı sürdürdüğü ($Z= 2.685$, $p<0.01$), hatalı yanıtların reaksiyon süresinin kontrollerle benzerliğinin devam ettiği ($Z= -1.947$, $p= 0.052$) bulunmuştur.

Tablo 4-8 İlaç yanıtının DEHB alt tiplerindeki dağılımı

	DE (n=20)	HD (n=6)	DE+HD (n=28)	Toplam (n=54)	İstatistiksel Analiz ^(a)
İlaç yanıtı yeterli	14 (%70.0)	3 (%50.0)	23 (%82.1)	40 (%74.1)	$X^2=2.878$ df = 2 p=0.237
İlaç yanıtı yetersiz	6 (%30.0)	3 (%50.0)	5 (%17.9)	14 (%25.9)	

(a) Kruskal Wallis Testi

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüsellüğün Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

Vakaların gereksiz basma hatalarında ilaç sonrasında ilaç öncesine göre %25 ve daha fazla azalma ilaca yeterli yanıt olarak tanımlandığında, toplamda hastaların % 74.1'inin (n=40) ilaca yanıt verirken, %25.9'unun (n=14) ilaca yeterince yanıt vermediği tespit edilmiştir. DE alt tipine sahip olanların %30'u, HD alt tipine sahip olanların %50'si, DE+HD alt tipine sahip olanların %17.9'u ilaca yeterince yanıt vermemiştir. Yapılan analizde alt tiplerin ilaca verdikleri yanıt açısından fark bulunmamıştır (Tablo 4-8).

4.3 DAT1 (rs28363170) Polimorfizmi ile İlgili Bulgular

Tablo 4-9 DAT1 (rs28363170) polimorfizminin gruptaki dağılımı

	DE (n=20)	HD (n=6)	DE+HD (n=28)	Toplam vaka (n=54)	Kontrol (n=54)	Tüm örneklem (n=108)
10R-10R	10 (%50.0)	4 (%66.6)	12 (%42.9)	26 (%48.1)	26 (%48.1)	52 (%48.1)
9R-10R	8 (%40)	0	12 (%42.9)	20 (%37.0)	19 (%35.1)	39 (%36.1)
9R-9R	1 (%10.0)	1 (%16.7)	1 (%3.6)	3 (%5.6)	6 (%11.1)	9 (%8.3)
10R-11R	1 (%10.0)	1 (%16.7)	1 (%3.6)	3 (%5.6)	1 (%1.9)	4 (%3.8)
11R-11R	0	0	2 (%7.2)	2 (%3.7)	0	2 (%1.9)
9R-11R	0	0	0	0	1 (%1.9)	1 (%0.9)
6R-6R	0	0	0	0	1 (%1.9)	1 (%0.9)
Toplam	n=20 %100.0	n=6 %100.0	n=28 %100.0	n=54 %100.0	n=54 %100.0	n=108 %100.0

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüselliğin Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

DAT1 (rs28363170) polimorfizminin DEHB, kontrol ve DEHB alt tiplerinde dağılımı Tablo 4-9'da verilmiştir. Örneklem büyüklüğünün az olması ve küçük grupların varlığı nedeniyle gruplar öncelikle homozigot 10R, heterozigot 10R ve 10R bulunmayanlar olarak ayrılmış; analizler bu üç gruba göre yapılmıştır. Sonrasında ise 9R alleli taşıyıp taşıyamaya göre ayrı bir değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 4-10 DAT1 10R allelinin vaka ve kontrollerdeki dağılımı

	Vaka (n=54)	Kontrol (n=54)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Homozigot 10R	26	26	$X^2 = 0.902$ $df = 2$ $p = 0.637$
Heterozigot 10R	23	20	
10R taşımayan	5	5	

^(a) Ki-Kare Testi

Vaka ve kontrol grubunda DAT1 10R allel dağılımları Tablo 4-10'da verilmiştir. Dağılım vaka ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir ($X^2 = 0.902$, $df=2$, $p = 0.637$). DAT1 10R allel dağılımı DEHB alt tiplerine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark saptanmamıştır ($X^2 = 3.276$, $df=6$, $p = 0.77$).

Tablo 4-11 Tüm örnekleme DAT1 polimorfizmine göre DEHB ölçeklerinden alınan puanların karşılaştırılması

			Homozigot 10R	Heterozigot 10R	10R taşımayan	İstatistiksel Analiz (a)
VAKA	ASRS	Toplam	43 (12-61)	43 (16-57)	50 (41-60)	$X^2 = 2.753$ df = 2 p = 0.252
		Dikkat Eksikliği	24 (9-33)	25 (8-30)	28 (17-32)	$X^2 = 1.350$ df = 2 p = 0.509
		Hiperaktivite/ Dürtüsellik	19 (3-31)	19 (6-29)	24 (21-28)	$X^2 = 3.813$ df = 2 p = 0.149
	ATÖ	1.Bölüm	18.5 (6-27)	18 (8-26)	19 (9-24)	$X^2 = 0.227$ df = 2 p = 0.893
		2.Bölüm Toplam	14.5 (0-23)	13 (5-24)	20 (13-27)	$X^2 = 4.452$ df = 2 p = 0.108
		Hiperaktivite	7.5 (0-14)	9 (1-18)	14 (8-18)	$X^2 = 5.968$ df = 2 p = 0.051
		Dürtüsellik	6 (0-9)	5 (2-9)	6 (5-9)	$X^2 = 2.405$ df = 2 p = 0.301
		3.Bölüm	50 (7-71)	45 (18-70)	57 (49-63)	$X^2 = 4.187$ df = 2 p = 0.123
	WUDÖ	Toplam	39.5 (10-79)	41 (9-67)	59 (44-62)	$X^2 = 6.263$ df = 2 p = 0.044
KONTROL	ASRS	Toplam	22.5 (4-43)	24 (0-38)	20 (12-38)	$X^2 = 0.192$ df = 2 p = 0.908
		Dikkat Eksikliği	10.5 (2-32)	14.5 (0-18)	10.5 (5-21)	$X^2 = 0.179$ df = 2 p = 0.914
		Hiperaktivite / Dürtüsellik	10.5 (1-22)	10 (0-22)	13 (7-18)	$X^2 = 1.836$ df = 2 p = 0.399
	ATÖ	1.Bölüm	5 (0-23)	7 (0-12)	5 (0-15)	$X^2 = 1.015$ df = 2 p = 0.602

TÜM ÖRNEKLEM		2.Bölüm Toplam	3 (0-16)	3.5 (0-22)	6 (1-17)	$X^2 = 3.283$ df = 2 p = 0.194
		Hiperaktivite	1.5 (0-11)	1 (0-15)	1.5 (0-13)	$X^2 = 0.603$ df = 2 p = 0.740
		Dürtüsellik	1 (0-5)	2 (0-7)	3.5 (1-5)	$X^2 = 5.873$ df = 2 p = 0.053
		3.Bölüm	2 (2-47)	20 (4-54)	19.5 (8-30)	$X^2 = 0.358$ df = 2 p = 0.836
	WUDÖ	Toplam	11.5 (1-37)	11.5 (2-43)	8 (1-40)	$X^2 = 1.118$ df = 2 p = 0.572
	ASRS	Toplam	33.5 (4-61)	33 (0-57)	34 (12-60)	$X^2 = 0.160$ df = 2 p = 0.923
		Dikkat Eksikliği	18 (2-33)	16 (0-30)	17 (5-32)	$X^2 = 0.074$ df = 2 p = 0.964
		Hiperaktivite / Dürtüsellik	15 (1-31)	13(0-29)	17 (7-28)	$X^2 = 1.157$ df = 2 p = 0.561
	ATÖ	1.Bölüm	11 (0-27)	13 (0-26)	9 (0-24)	$X^2 = 0.869$ df = 2 p = 0.648
		2.Bölüm Toplam	9.5 (0-23)	11 (0-24)	13 (1-27)	$X^2 = 1.949$ df = 2 p = 0.377
		Hiperaktivite	6 (0-14)	6 (0-18)	8 (0-18)	$X^2 = 1.519$ df = 2 p = 0.468
		Dürtüsellik	3.5 (0-9)	4 (0-9)	5 (1-9)	$X^2 = 1.313$ df = 2 p = 0.519
		3.Bölüm	32.5 (2-71)	34 (4-70)	30 (8-63)	$X^2 = 0.021$ df = 2 p = 0.990
	WUDÖ	Toplam	23.5 (1-79)	26 (2-67)	28 (1-62)	$X^2 = 0.453$ df = 2 p = 0.797

(a) Kruskal-Wallis Testi ve Çoklu Karşılaştırma Testi

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

ATÖ: Atilla Turgay Ölçeği

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

DAT1 10R alleli taşımaya göre vaka, kontrol ve tüm örneklemün DEHB ölçeklerinden aldıkları puanlar Tablo 4-11’de verilmiştir. WUDÖ ölçek puanı vaka grubunda 10R alleli taşıyıcılığı ile farklılık gösterirken ($X^2 = 6.263$, $df = 2$, $p=0.044$), kontrol grubu ve tüm örneklem için böyle bir farklılık saptanmamıştır. Alt gruplarda ikili analizler yapıldığında vaka grubunda WUDÖ puanı için; hiç 10R alleli taşımayanlar homozigot ve heterozigotlara göre anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır (sırasıyla $Z=-2.633$, $p=0.008$; $Z=-2.071$, $p=0.038$); ancak heterozigot ve homozigotlar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($Z=-0.150$, $p=0.881$). Ayrıca ikili analizlerde vaka grubunda Atilla Turgay Ölçeği 2. bölüm hiperaktivite puanı için; hiç 10R alleli taşımayanlar homozigot ve heterozigotlara göre anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır (sırasıyla $Z=-1.993$, $p=0.046$; $Z=-2.020$, $p=0.043$); ancak heterozigot ve homozigotlar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($Z=-0.030$, $p=0.976$). Kontrol grubunda, vaka grubu ve tüm örneklemden farklı olarak Atilla Turgay Ölçeği 2.bölüm dürtüsellik puanının 10R polimorfizmine göre dağılımı anlamlılık sınırında bulunmuştur ($X^2 = 5.873$, $df = 2$, $p = 0.053$).

Tablo 4-12 p-CPT performanslarının DAT1 polimorfizmi 10R taşıyıcılığına göre karşılaştırılması

		Homozigot 10R (ortanca,aralık)	Heterozigot 10R (ortanca,aralık)	10R taşımayan (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
VAKA	Atlama hatası hızı (%)	1.85 (0.00-9.57)	2.46 (0.62-6.48)	1.23 (0.00-3.70)	$X^2 = 3.359$ df = 2 p = 0.187
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	50.00 (27.78-94.44)	52.78 (22.22-86.11)	25.00 (11.11-61.11)	$X^2 = 2.643$ df = 2 p = 0.267
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	360.10 (275.25-539.90)	352.16 (278.73-526.23)	364.04 (347.18-534.01)	$X^2 = 2.773$ df = 2 p = 0.250
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	320.43 (256.61-536.71)	306.92 (272.67-459.71)	346.50 (320.74-438.63)	$X^2 = 5.592$ df = 2 p = 0.061
KONTROL	Atlama hatası hızı (%)	0.62 (0.00-4.63)	0.62 (0.00-4.94)	0.93 (0.00-9.26)	$X^2 = 0.570$ df = 2 p = 0.752
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	25.00 (0.00-63.89))	22.22 (5.56-44.4)	26.39 (13.89-38.89)	$X^2 = 0.498$ df = 2 p = 0.780
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	389.20 (301.00-530.46)	376.71 (319.910-573.10)	385.30 (325.54-506.11)	$X^2 = 0.057$ df = 2 p = 0.972
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	311.33 (258.40-464.33)	313.25 (283.69-369.10)	313.26 (283.67-406.09)	$X^2 = 0.018$ df = 2 p = 0.991
TÜM ÖRNEKLEM	Atlama hatası hızı (%)	1.08 (0.00-9.57)	1.54 (0.00-6.48)	0.93 (0.00-9.26)	$X^2 = 1.187$ df = 2 p = 0.552
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	36.11 (0.00-94.44)	36.11 (5.56-86.11)	25.00 (11.11-61.11)	$X^2 = 2.786$ df = 2 p = 0.248
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	368.74 (275.25-539.90)	358.19 (278.73-573.10)	371.40 (325.54-534.01)	$X^2 = 2.252$ df = 2 p = 0.324
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	319.45 (256.61-536.71)	307.39 (272.67-459.71)	328.09 (283.67-438.63)	$X^2 = 2.208$ df = 2 p = 0.332

^(a) Kruskal-Wallis Testi ve Çoklu Karşılaştırma Testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

Vaka, kontrol ve tüm örnekleme ilaçsız p-CPT performanslarının DAT1 polimorfizmi 10R taşıyıcılığına göre karşılaştırılması Tablo 4-12’de verilmiştir. Yalnızca vaka grubunda hatalı yanıtların reaksiyon süresinde anlamlılık sınırında bir farklılık bulunmuştur ($p=0.061$).

Tablo 4-13 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan vakaların DAT1 polimorfizmi 10R alleleline göre dağılımı

	İlaç yanıtı yeterli	İlaç yanıtı yetersiz	İstatistiksel Analiz ^(a)
Homozigot 10R	18	8	$X^2 = 0.619$ $df = 2$ $p = 0.734$
Heterozigot 10R	18	5	
10R taşımayan	4	1	

^(a) Ki-kare Testi

Metifenidat yanıtı yeterli olan ve olmayan vakaların DAT1 polimorfizmi 10R alleleline göre dağılımında farklılık saptanmamıştır (Tablo 4-13).

Tablo 4-14 DAT1 (rs28363170) polimorfizminin 9R alleleline göre vaka ve kontrollerdeki dağılımı

	Vaka (n=54)	Kontrol (n=54)	İstatistiksel Analiz ^(a)
9R taşıyan	23	26	$X^2 = 0.336$ $df = 1$ $p = 0.70$
9R taşımayan	31	28	

^(a) Ki-Kare Testi

DAT1 (rs28363170) polimorfizminin 9R alleli taşıma ve taşıyama durumuna göre dağılımı Tablo 4-14’te verilmiştir, vakalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($X^2 = 0.336$, $df = 1$, $p = 0.70$). DAT1 9R allel dağılımı DEHB

alt tipleri dahil edilerek kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da fark saptanmamıştır ($X^2 = 3.52$, $p = 0.317$).

Tablo 4-15 DAT1 polimorfizmi 9R alleli taşıyıcılığına göre DEHB ölçek puanlarının karşılaştırılması

			9R taşıyan	9R taşımayan	İstatistiksel Analiz
VAKA	ASRS	Toplam (ortanca, aralık)	43 (20-57)	44 (12-61)	$Z = -0.587^{(a)}$ $p = 0.557$
		Dikkat Eksikliği (ortanca, aralık)	23 (12-31)	25 (8-33)	$Z = -0.754^{(a)}$ $p = 0.451$
		Hiperaktivite/Dürtüsellik (ortanca, aralık)	20 (6-29)	19 (3-31)	$Z = -0.149^{(a)}$ $p = 0.882$
	ATÖ	1.Bölüm (ortanca, aralık)	19 (9-26)	18 (6-27)	$Z = -0.667^{(a)}$ $p = 0.505$
		2.Bölüm Toplam (ortanca, aralık)	15 (5-27)	15 (0-24)	$Z = -0.132^{(a)}$ $p = 0.895$
		Hiperaktivite (ortanca, aralık)	9 (1-18)	8 (0-17)	$Z = -0.422^{(a)}$ $p = 0.673$
		Dürtüsellik (ortanca, aralık)	6 (2-9)	6 (0-9)	$Z = -0.196^{(a)}$ $p = 0.845$
	WUDÖ	3.Bölüm (ortanca, aralık)	45 (26-70)	49 (7-71)	$Z = -0.201^{(a)}$ $p = 0.840$
		Toplam (ortanca, aralık)	42 (9-67)	40 (10-79)	$Z = -0.805^{(a)}$ $p = 0.421$
KONTROL	ASRS	Toplam (ortanca, aralık)	23.5 (0-38)	22.5 (4-43)	$Z = -0.130^{(a)}$ $p = 0.897$
		Dikkat Eksikliği (ortanca, aralık)	13 (0-21)	10.5 (2-32)	$Z = -0.460^{(a)}$ $p = 0.645$
		Hiperaktivite /Dürtüsellik (ortanca, aralık)	10 (0-22)	10.5 (1-22)	$Z = -0.304^{(a)}$ $p = 0.761$

TÜM ÖRNEKLEM	ATÖ	1.Bölüm (ortanca, aralık)	7 (0-15)	5 (0-23)	Z = -1.087 ^(a) p = 0.277
		2.Bölüm Toplam (ortanca,aralık)	4.5 (0-22)	3 (0-16)	Z = -1.028 ^(a) p = 0.304
		Hiperaktivite (ortanca,aralık)	1 (0-15)	1.5 (0-11)	Z = -0.071 ^(a) p = 0.944
		Dürtüsellik (ortanca,aralık)	2 (0-7)	1 (0-5)	Z = -1.803 ^(a) p = 0.071
		3.Bölüm (ortanca, aralık)	20 (4-54)	21 (2-47)	Z = -0.416 ^(a) p = 0.677
	WUDÖ	Toplam (ortanca,aralık)	10.5 (1-43)	10.5 (1-37)	Z = -0.407 ^(a) p = 0.684
	ASRS	Toplam (ortalama± SS)	31.39±13.88	33.31±15.89	t = 0.661 ^(b) p = 0.510
		Dikkat Eksikliği (ortalama± SS)	16.90±7.74	18.00±9.22	t = 0.664 ^(b) p =0.508
		Hiperaktivite /Dürtüsellik (ortalama ± SS)	14.53±7.32	15.32±7.61	t = 0.547 ^(b) p = 0.585
		ATÖ	1.Bölüm (ortalama ± SS)	12.20±7.04	11.76±7.67
2.Bölüm Toplam (ortalama ± SS)			10.16±7.02	9.69±6.94	t = -0.347 ^(b) p = 0.729
Hiperaktivite (ortalama ± SS)			6.12±5.21	5.88±4.53	t = -0.257 ^(b) p = 0.798
Dürtüsellik (ortalama ± SS)			4.04±2.38	3.81±2.93	t = -0.437 ^(b) p = 0.663
3.Bölüm (ortalama±SS)		33.35±17.54	34.02±17.85	t = 0.196 ^(b) p = 0.845	
WUDÖ		Toplam (ortalama ± SS)	28.80±20.36	27.22±18.68	t = -0.419 ^(b) p = 0.676

^(a) Mann-Whitney U Testi

^(b) Bağımsız Değişkenler t-Testi SS: Standart Sapma

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

ATÖ: Atilla Turgay Ölçeği

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

Tablo 4-15'te ASRS, ATÖ ve WUDÖ ölçeklerinden 9R alleli taşıyanlar ve taşımayanların aldıkları puanlar karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 9R alleli taşıyıcılığına göre vaka, kontrol ve tüm örneklem için ölçek puanlarında farklılık saptanmamıştır ($p>0.005$). Ancak kontrol grubu için ATÖ 2.bölüm dürtüsellik alt ölçeği puanındaki farklılık anlamlı olma eğilimindedir ($Z=-1.803$, $p=0.071$).



Tablo 4-16 DAT1 polimorfizmi 9R alleli taşıyıcılığına göre p-CPT performanslarının karşılaştırılması

		9R taşıyan (ortanca,aralık)	9R taşımayan (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
VAKA	Atlama hatası hızı (%)	2.16 (0.00-6.48)	2.16 (0.00-9.57)	Z = -0.044 p = 0.965
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	47.22 (11.11-86.11)	52.78 (27.78-94.44)	Z = -1.009 p = 0.313
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	358.19 (278.73-534.01)	350.84 (275.25-539.90)	Z = -0.673 p = 0.501
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	307.84 (277.38-459.71)	320.38 (256.61-536.71)	Z = -0.236 p = 0.813
KONTROL	Atlama hatası hızı (%)	0.77 (0.00-9.26)	0.62 (0.00-4.63)	Z = -0.079 p = 0.937
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	25.00 (5.56-44.44)	25 (0.00-63.89)	Z = -0.417 p = 0.677
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	389.56 (319.91-573.10)	378.71 (301.00-530.46)	Z = -0.623 p = 0.533
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	313.25 (283.67-406.09)	311.33 (258.40-464.33)	Z = -0.071 p = 0.943
TÜM ÖRNEKLEM	Atlama hatası hızı (%)	0.93 (0.00-9.26)	1.23 (0.00-9.57)	Z = -0.273 p = 0.785
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	36.11 (5.56-86.11)	36.11 (0.00-94.44)	Z = -1.069 p = 0.285
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	372.40 (278.73-573.10)	363.94 (275.25-539.90)	Z = -1.064 p = 0.287
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	313.00 (277.38-459.71)	319.92 (256.61-536.71)	Z = -0.031 p = 0.975

^(a) Mann Whitney U testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

Tablo 4-16’da 9R alleli taşıyan ve taşımayanların p-CPT performansları vaka, kontrol ve tüm örneklem için ayrı ayrı verilmiştir. p-CPT performans skorları, 9R alleli taşıyıcılığına göre farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4-17 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan hastaların DAT1 polimorfizmi 9R taşıyıcılığına göre dağılımı

	İlaç yanıtı yeterli	İlaç yanıtı yetersiz	İstatistiksel Analiz ^(a)
9R taşıyan	19	4	$X^2 = 1.520$ $p = 0.347$
9R taşımayan	21	10	

(a) Ki-Kare Testi

p-CPT gereksiz basma hatası hızına göre tanımlanan ilaç yanıtı, DAT1 polimorfizmi 9R taşıyıcılığına göre değişmemektedir ($X^2 = 1.520$, $p = 0.347$) (Tablo 4-17).

4.4 BDNF (rs6265) Polimorfizmi ile İlgili Bulgular

BDNF gen polimorfizmi incelenirken numunelerinde sorun olan 37 kişinin genetik polimorfizmine bakılamamıştır. Vakalarda 31 kişi, kontrollerde 40 kişi değerlendirmeye alınmıştır. Analize alınabilen ve alınamayan denekler arasında cinsiyet, yaş ve eğitim yılı açısından fark bulunmamaktadır. Ayrıca analize alınan vaka ve kontroller arasında da cinsiyet, yaş ve eğitim yılı açısından fark bulunmamaktadır. BDNF gen polimorfizmi değerlendirilebilen DEHB’lerin %35.5 ($n=11$)’i dikkat eksikliğinin baskın olduğu, %16.1 ($n=5$)’i hiperaktivite/dürtüselliğin baskın olduğu, %48.4 ($n=15$)’ü bileşik alt tipe sahiptir.

Tablo 4-18 Vaka ve kontrollerin BDNF (rs6265) polimorfizmine göre dağılımı

BDNF	Vaka (n=31)	Kontrol (n=40)	İstatistiksel Analiz (a)
Yabanıl (GG)	21 %67.7	21 %52.5	$X^2 = 1.679$ $p = 0.230$
Heterozigot (GA)	9 %29.0	18 %45.0	
Mutant (AA)	1 %3.3	1 %2.5	

(a) Ki-Kare Testi

Tablo 4-19 BDNF(rs6265) polimorfizminin DEHB alt tiplerine dağılımı

BDNF	DE	HD	DE+HD	Kontrol	İstatistiksel Analiz (a)
Yabanıl	6	3	12	21	$X^2 = 3.52$ $df=3$ $p = 0.317$
Yabanıl olmayan	5	2	3	19	

(a) Ki-Kare Testi

DE: Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Tip

HD: Hiperaktivite / Dürtüselliğin Baskın Olduğu Tip

DE + HD: Bileşik Tip

BDNF (rs6265) polimorfizminin vakalarda dağılımı 21 kişi yabanıl tip (GG), 9 kişi heterozigot (GA) ve 1 kişi mutant (AA) tip; kontrollerde dağılımı ise 21 kişi yabanıl tip (GG), 18 kişi heterozigot tip (GA) ve 1 kişi mutant (AA) tiptir Tablo 4-18). Mutant tipte olan kişilerin sadece 2 kişi olması nedeniyle gruplar yabanıl ve yabanıl olmayan olarak ikiye ayrılmıştır. Vaka ve kontrollerde genetik polimorfizme göre yabanıl ve yabanıl olmayan tip dağılımı farklılık göstermemektedir ($X^2=1.679$, $p=0.230$). DEHB alt tiplerine göre polimorfizm dağılımları ise Tablo 4-19'da verilmiştir. Alt tiplere göre yabanıl ve yabanıl olmayan BDNF polimorfizmleri

ayrıldığında gruplarda bulunan kişi sayısı az olduğu için DEHB alttıplerine göre ayrıca DEHB ölçek ve p-CPT skoru analizleri yapılmamıştır.

Tablo 4-20 BDNF polimorfizmi değerlendirilen vaka ve kontrollerin DEHB ölçek puanlarının karşılaştırılması

		Vaka (n=31)	Kontrol (n=40)	İstatistiksel Analiz ^(a)
ASRS	Toplam (ortalama± SS)	41.55±11.14	23.53±10.59	t = -6.987 p <0.001
	Dikkat Eksikliği (ortalama± SS)	22.61±5.94	12.60±6.34	t = -6.782 p <0.001
	Hiperaktivite / Dürtüsellik (ortalama ± SS)	18.97±5.81	10.93±5.86	t = -5.762 p <0.001
ATÖ	1.Bölüm (ortalama±SS)	16.94±5.07	7.00±4.50	t = -8.733 p <0.001
	2.Bölüm Toplam (ortalama±SS)	14.61±4.39	5.30±5.16	t = -8.043 p <0.001
	Hiperaktivite (ortalama±SS)	9.03±3.20	3.23±3.94	t = -6.676 p <0.001
	Dürtüsellik (ortalama±SS)	5.58±2.28	2.08±1.76	t = -7.321 p <0.001
WUDÖ	3.Bölüm (ortalama±SS)	44.71± 13.16	24.00± 11.89	t = -6.948 p <0.001
	Toplam (ortalama±SS)	38.00±15.97	15.70±11.13	t = -6.929 p <0.001

^(a) Bağımsız Değişkenler t-Testi

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

ATÖ: Atilla Turgay Ölçeği

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

SS: Standart Sapma

Tablo 4-21 BDNF polimorfizmi değerlendirilen vaka ve kontrollerin p-CPT performanslarının karşılaştırılması

	Vaka (n=31) (ortanca,aralık)	Kontrol (n=40) (ortanca,aralık)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Atlama hatası hızı (%)	2.16 (0.00-6.79)	0.93 (0.00-9.26)	Z = -3.526 p <0.001
Gereksiz basma hatası hızı (%)	52.78 (27.78-83.33)	25.00 (2.78-63.89)	Z = -5.894 p <0.001
Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	345.67 (275.25-539.90)	370.98 (301.00-506.11)	Z = -2.852 p = 0.004
Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	302.92 (256.61-536.71)	305.85 (258.40-399.75)	Z = -0.800 p = 0.424

^(a) Mann-Whitney U Testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

BDNF polimorfizmleri değerlendirilen grupta vakaların ASRS, ATÖ ve WUDÖ ölçek puanları kontrollerden belirgin olarak yüksektir ($p<0.001$) (Tablo 4-20). Grupların p-CPT performansları karşılaştırıldığında ise genel örnekleme benzer şekilde atlama hatası hızı, gereksiz basma hatası hızı ve doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması açısından vaka ve kontrol grubunda farklılık bulunurken, hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması iki grupta benzerdir (Tablo 4-21).

Tablo 4-22 BDNF polimorfizmine göre DEHB ölçeklerinden alınan puanların karşılaştırılması

			Yabanıl Tipi (n=42)	Yabanıl Olmayan Tip (n=29)	İstatistiksel Analiz
VAKA	ASRS	Toplam (ortanca, aralık)	45 (16-61)	39.5 (28-55)	Z = 0.973 ^(a) p = 0.331
		Dikkat Eksikliği (ortanca, aralık)	25 (8-32)	22.5 (16-28)	Z = -0.720 ^(a) p = 0.471
		Hiperaktivite / Dürtüsellik (ortanca, aralık)	20 (8-29)	17 (13-28)	Z = -1.102 ^(a) p = 0.270
	ATÖ	1.Bölüm (ortanca, aralık)	16 (6-27)	16.5 (7-25)	Z = -0.170 ^(a) p = 0.865
		2.Bölüm Toplam (ortanca, aralık)	15 (6-24)	9 (3-14)	Z = 0.000 ^(a) p = 1.000
		Hiperaktivite (ortanca, aralık)	9 (5-18)	13.5 (7-23)	Z = -0.277 ^(a) p = 0.782
		Dürtüsellik (ortanca, aralık)	6 (0-9)	6 (4-9)	Z = -0.817 ^(a) p = 0.414
		3.Bölüm (ortanca, aralık)	45 (18-65)	40.5 (17-65)	Z = -1.142 ^(a) p = 0.253
	WUDÖ	Toplam (ortanca, aralık)	39 (9-67)	41.5 (17-61)	Z = -0.296 ^(a) p = 0.767
KONTROL	ASRS	Toplam (ortanca, aralık)	24 (4-39)	24 (5-43)	Z = -0.705 ^(a) p = 0.481
		Dikkat Eksikliği (ortanca, aralık)	13 (3-24)	12 (2-32)	Z = -0.258 ^(a) p = 0.796
		Hiperaktivite / Dürtüsellik (ortanca, aralık)	11 (1-22)	10 (1-20)	Z = -1.004 ^(a) p = 0.315
	ATÖ	1.Bölüm (ortanca, aralık)	7 (0-14)	7 (1-23)	Z = 0.354 ^(a) p = 0.723
		2.Bölüm Toplam (ortanca, aralık)	5 (0-22)	3 (0-15)	Z = -1.622 ^(a) p = 0.105

		Hiperaktivite (ortanca,aralık)	3 (0-15)	1 (0-13)	$Z = -0.856^{(a)}$ $p = 0.392$
		Dürtüsellik (ortanca,aralık)	3 (0-7)	1 (0-5)	$Z = -2.214^{(a)}$ $p = 0.027$
		3.Bölüm (ortanca, aralık)	26 (5-54)	20 (4-47)	$Z = -0.692^{(a)}$ $p = 0.489$
	WUDÖ	Toplam (ortanca,aralık)	10 (1-43)	15 (3-39)	$Z = -1.193^{(a)}$ $p = 0.233$
TÜM ÖRNEKLEM	ASRS	Toplam (ortalama± SS)	33.45±14.53	28.41±12.82	$t = 1.506^{(b)}$ $p = 0.137$
		Dikkat Eksikliği (ortalama± SS)	17.76±8.00	15.83±7.77	$t = 1.013^{(b)}$ $p = 0.314$
		Hiperaktivite / Dürtüsellik (ortalama ± SS)	15.69±7.387	12.62±6.207	$t = 1.834^{(b)}$ $p = 0.071$
	ATÖ	1.Bölüm (ortalama ± SS)	11.71±6.87	10.79±6.90	$t = 0.554^{(b)}$ $p = 0.581$
		2.Bölüm Toplam (ortalama ± SS)	10.48±6.44	7.76±6.82	$t = 1.706^{(b)}$ $p = 0.093$
		Hiperaktivite (ortalama ± SS)	6.50±4.64	4.69±4.47	$t = 1.639^{(b)}$ $p = 0.106$
		Dürtüsellik (ortalama ± SS)	3.98±2.46	3.07±2.85	$t = 1.429^{(b)}$ $p = 0.157$
		3.Bölüm (ortalama±SS)	35.83±16.03	29.00±15.65	$t = 1.782^{(b)}$ $p = 0.079$
	WUDÖ	Toplam (ortalama ± SS)	25.76±18.42	24.97±16.09	$t = 0.188^{(b)}$ $p = 0.851$

^(a) Mann-Whitney U Testi

^(b) Bağımsız Değişkenler t-Testi

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

ATÖ: Atilla Turgay Ölçeği

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

SS: Standart Sapma

BDNF polimorfizmine göre vaka, kontrol ve tüm örnekleme DEHB ölçeklerinden alınan puanların karşılaştırılması Tablo 4-22’de verilmiştir. Kontrol grubunda ATÖ 2. bölüm dürtüsellik alt ölçeğinden alınan puanda BDNF yabancı tip e sahip olanlar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan almışlardır ($Z=-2.214$, $p=0.027$). Diğer ölçek puanlarında iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 4-23 BDNF polimorfizmine göre p-CPT skorlarının karşılaştırılması

		Yabancı Tipi	Yabancı Olmayan Tip	İstatistiksel Analiz ^(a)
VAKA	Atlama hatası hızı (%)	2.47 (0.31-6.79)	1.85 (0.00-3.70)	$Z = -1.761$ $p = 0.078$
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	52.78 (33.33-83.33)	50.00 (27.78-63.89)	$Z = -0.573$ $p = 0.566$
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	345.67 (275.25-539.90)	346.73 (310.34-431.52)	$Z = -0.930$ $p = 0.353$
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	297.89 (262.90-536.71)	318.38 (256.61-419.95)	$Z = -1.014$ $p = 0.310$
KONTROL	Atlama hatası hızı (%)	0.62 (0.00-3.40)	0.93 (0.00-9.26)	$Z = -0.703$ $p = 0.482$
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	27.78 (2.78-63.89)	22.22 (5.56-44.44)	$Z = -0.748$ $p = 0.455$
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	370.56 (301.00-484.44)	373.49 (319.63-506.11)	$Z = -1.097$ $p = 0.273$
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	313.00 (272.93-370.80)	302.36 (258.40-399.75)	$Z = -0.284$ $p = 0.776$
TÜM ÖRNEKLEM	Atlama hatası hızı (%)	1.23 (0.00-6.79)	0.93 (0.00-9.26)	$Z = -0.753$ $p = 0.452$
	Gereksiz basma hatası hızı (%)	43.06 (2.78-83.33)	30.56 (5.56-63.89)	$Z = -1.857$ $p = 0.063$
	Doğru yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	352.10 (275.25-539.90)	363.94 (310.34-506.11)	$Z = -1.638$ $p = 0.101$
	Hatalı yanıtların reaksiyon süresi ortalaması (ms)	304.56 (262.90-536.71)	305.50 (256.61-419.95)	$Z = -0.573$ $p = 0.567$

^(a) Mann Whitney U Testi

p-CPT: PEBL- Sürekli Performans Testi

BDNF polimorfizmine göre yabancı tip ve yabancı olmayan tipte p-CPT skorları karşılaştırıldığında, vakalarda atlama hatası hızı ($p=0.078$), tüm örnekleme gereksiz basma hatası hızı ($p=0.063$) anlamlılık sınırında farklı bulunmuş, diğer p-CPT skorları arasında ise farklılık saptanmamıştır (Tablo 4-23).

Tablo 4-24 İlaç yanıtı yeterli olan ve olmayan hastaların BDNF polimorfizmine göre dağılımı

	İlaç yanıtı yeterli (n=22)	İlaç yanıtı yetersiz (n=9)	İstatistiksel Analiz ^(a)
Yabancı tip	15	6	$X^2 = 0.007$ $p = 1$
Yabancı olmayan tip	7	3	

(a) Ki-Kare Testi

BDNF polimorfizmi değerlendirilen 31 vakanın %70.1 ($n=22$)'inde ilaç yanıtı yeterli bulunmuştur. İlaç yanıtı yeterli olan hastaların BDNF polimorfizmine göre dağılımında yabancı tip ve yabancı olmayan tip arasından farklılık bulunmamıştır ($X^2=0.007$, $p = 1$) (Tablo 4-24).

4.5 DAT1 ve BDNF Polimorfizmlerinden Oluşan Bir Model ile Çalışma Grubu Aidiyeti, DEHB Ölçek Puanları, p-CPT Performansı ve Metilfenidat Yanıtının İncelenmesi

DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) gen polimorfizmleri çalışma grubu aidiyetini belirler hipotezini test etmek için DAT1 ve BDNF polimorfizm gruplarının bağımsız, çalışma gruplarının ise bağımlı değişken olarak ele alındığı lojistik regresyon analizi yürütülmüştür. Bu analiz sonucuna göre BDNF ve DAT1 polimorfizmlerinden oluşan bir modelin çalışma grubu aidiyetini yordamadığı görülmüştür.

Vaka ve kontrol gruplarında gen polimorfizmlerinin DEHB belirtileriyle ilişkili olup olmadığını test etmek için her iki grupta ayrı ayrı WUDÖ puanı; ASRS toplam, ASRS dikkat eksikliği, ASRS hiperaktivite/dürtüsellik puanları; ATÖ 1.bölüm, ATÖ 2.bölüm hiperaktivite, ATÖ 2.bölüm dürtüsellik, ATÖ 2.bölüm toplam, ATÖ 3.bölüm puanlarının bağımlı değişkenler olarak ayrı ayrı ele alındığı, DAT1 ve BDNF gen polimorfizmlerinin bağımsız değişkenler olarak değerlendirildiği lineer regresyon analizleri yürütülmüştür. Bu analizlerle diğer değişkenler için anlamlılık tespit edilmezken; kontrol grubunda bağımlı değişkenin ATÖ 2. bölüm dürtüsellik alt ölçeği, bağımsız değişkenlerin DAT1 ve BDNF gen polimorfizmi olarak sorgulandığı modelde, BDNF gen polimorfizminin ATÖ dürtüsellik puanını yordadığı ($F=5.58$, $p=0.023$) ve dürtüsellik puanına ait varyansın %13'ünü açıkladığı tespit edilmiştir. BDNF polimorfizmin yabancıl tipte (G/G) olmasının dürtüsellik puanında 3.91 ± 0.82 puanlık bir değişime neden olduğu ($t=-2.36$, $p=0.023$) görülmüştür. DAT1 polimorfizmi model dışı kalmıştır.

Vaka ve kontrol gruplarında DAT1 ve BDNF gen polimorfizmlerinden oluşan bir modelin sürekli performans testi skorlarını açıklayıp açıklayamayacağı atlama hatası hızı, gereksiz basma hatası hızı, doğru yanıtların reaksiyon süresi ve yanlış yanıtların reaksiyon süresi ayrı ayrı bağımlı değişkenler, DAT1 ve BDNF polimorfizmleri bağımsız değişken alınarak lineer regresyon analizi yapılmıştır. Her iki gen polimorfizmi de model dışı kalmıştır.

DAT1 ve BDNF polimorfizmlerinin metilfenidat yanıtını yordayıcı etkisi olup olmadığını incelemek için vaka grubunda bağımlı değişkenin tedavi yanıtı olduğu, bağımsız değişkenlerin DAT1 ve BDNF polimorfizmi olduğu lojistik regresyon analizi yürütülmüş, genetik polimorfizmlerin tedavi yanıtını yordamadığı bulunmuştur.

5 TARTIşMA

DEHB, yüksek kalıtlılabirlik gösteren bir bozukluktur, çalışmalar %76 gibi yüksek yüzdelerden bahsetmektedir (87). Kalıtsallıkta rol oynayan genlerin belirlenmesi, DEHB patofizyolojisinin aydınlatılmasında fayda sağlayacaktır. Aynı zamanda bireylerin risk durumu belirlenebilecek ve genetik altyapıya uygun daha etkin tedavi protokolleri düzenlenebilecektir (86). Aday gen çalışmalarıyla biyolojik olarak ilişkili genlerin DEHB'ye yakınlık üzerine etkisi incelenmektedir; ancak bu çalışmalar çoğunlukla çocukluk ağı DEHB'sine odaklanmaktadır. Erişkin DEHB ile ilgili kapsamlı bir gözden geçirme makalesinde aday gen konusunda 46 adet çalışmaya ulaşılmıştır (86).

Bizim alışmamızda erişkin populyasyonda, DEHB için tedavide kullanılan psikostimulanların temel hedefi olan dopamin taşıyıcısının geni DAT1 ile mezolimbik ve kortikolimbik ödül yollarında dopamine cevabı düzenleyici etki gösteren BDNF aday genleri vaka-kontrol yöntemiyle incelenmiştir. DAT1 geninin 3'UTR bölgesi rs28363170 için VNTR tekrar allelleri ve BDNF rs6265 bölgesi Val66Met polimorfizmlerine göre DEHB tanısı, ölçek puanları, nörobilişsel test performansları ve ilaç yanıtı araştırılmıştır.

DEHB tanısının konmasında DIVA 2.0 kullanılmış, ardından vaka ve kontrollere DEHB belirtileri ve şiddetini değerlendiren ASRS, AT, WUD lekleri uygulanmıştır. Vaka ve kontrollerin bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde p-CPT kullanılmış, vakalara ilaç etkisini değerlendirmek amacıyla 10 mg metilfenidat kullanımı sonrası tekrar p-CPT uygulanmıştır.

Bu alışmada DIVA 2.0 a göre DEHB alt tipleri; %37 dikkat eksikliği (n=20), % 11.2 hiperaktivite/dürtüsellik(n=6), %51.8 bileşik tip(n=28) olarak belirlenmiştir. Ege niversitesi'nde genel psikiyatri polikliniği ve bir aile danışmanlık merkezine başvuran olgularda DEHB sıklığını değerlendiren bir çalışmada DEHB tanısı alan olgular %60 bileşik tip, %23.3 dikkat eksikliğinin nde olduğu tip, %16.7 hiperaktivite/dürtüsellik nde olduğu tip şeklinde dağılmaktadır (188). İstanbul niversitesi'ne başvuran kişilerle yapılan bir çalışmada da 40 DEHB hastasının % 55'i bileşik tip, %30'u dikkatsizliğin ön planda olduğu tip, %15'i hiperaktivite ve dürtüsellik ön planda olduğu tip tanısını almıştır (189). Çalışmamızda elde

ettiğimiz bulgular ülkemizde diğer iki üniversitede yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir. Erişkinlerde DEHB prevalansı ile ilgili 11 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (n = 14112) genel toplum örnekleminde dikkatsizliğin önde geldiği tipin, klinik örnekleme ise bileşik tipin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (51). Bizim çalışmamızda da bileşik tip daha sık görülmüştür; bu durum örneklemimizin klinik başvurusu olan hastalardan oluşturulmasından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada vaka grubuna 29 erkek , 25 kadın alınmış, E:K oranı 1.2 olarak bulunmuştur. Bu bulgu erişkin DEHB'lerde cinsiyet farklılığını ele alan ve E:K oranını 1:1 ile 2:1 arasında bulan Williamson ve arkadaşlarının gözden geçirme çalışmasıyla uyumludur (50). Erkek ve kadınlarda DEHB alt tipleri açısından dağılım ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir; bu bulgu güncel literatür ile uyumludur (190).

Çalışmaya dahil edilen erişkin DEHB'lerin ortalama yaşı 25.54'tür. Çalışmaya dahil edilme ölçütü 18-44 yaş alınmıştır, ancak kliniğimize DEHB tanısıyla başvuran kişilerden dahil edilme ölçütlerini sağlayarak çalışmaya vaka grubu olarak alınan kişilerin 18-39 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Ülkemizde polikliniğe başvuran hastalarla yapılan bir diğer çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde, vakaların yaş ortalaması 28.13 ± 9.91 bulunmuştur (188). Özdemiroğlu da polikliniğe başvuran hastalardan DEHB tanısı konanların yaş ortalamasını 24 (min:18, max:42) olarak bildirmiştir (189). Daha ileri yaştaki kişiler kliniğe daha az başvuruyor ya da tanı değerlendirmesinde klinisyenlerin hala daha DEHB'yi çocukluk çağının bir hastalığı olarak görmeleri nedeniyle atlanıyor, atlanıyor, erişkin vakalar eşlik eden komorbiditeler üzerinden değerlendiriliyor olabilir.

Örneklemin ortalama eğitim süresi yaklaşık 15 yıldır ve üniversite düzeyinde bir eğitime karşılık gelmektedir. Katılımcıların % 53.7'sinin öğrenci olması da yüksek dikkat isteyen durumlarda DEHB'si olan kişilerin tedavi ihtiyacının artmasıyla ilişkili olabilir. Ülkemizde polikliniğe başvuran tüm hastalarla yapılan bir diğer çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde %60'ı eğitim düzeyini yüksek/üniversite olarak bildirmiştir (188). Özdemiroğlu'nun çalışmasında da DEHB tanısı konanların eğitim süresi ortalaması 13.7 yıl olarak bulunmuştur (189). Çalışma bulgumuz ve yazındaki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde yüksek eğitime

devam eden hastalar, belirtilerin işlevselliklerini düşürmesi nedeniyle daha sık tedavi arayışına giriyor gibi görünmektedirler.

Bu çalışmada DEHB'si olan bireylerin %33'ünün, kontrol grubunun ise %30'unun sigara kullandığı tespit edilmiş, sigara kullanımı açısından vaka ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu normal toplum ile karşılaştırıldığında, DEHB tanısı alanlarda sigara bağımlılığının daha sık olarak bulunduğu bilgisi ile uyuşmamaktadır (191). Ancak ileriye yönelik uzun süreli açık bir çalışmada uzamış salınımlı metilfenidat kullanılan DEHB'li bireylerin daha düşük sigara kullanım riskine sahip oldukları saptanmıştır (192). Halihazırda ilaç kullanan bireylerin çalışmaya dahil edilmesinin sonucu olarak sigara bağımlılığı sıklığı daha düşük çıkmış olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunun alkol ve madde kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda DEHB olanlarda alkol ve madde kötüye kullanımı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (39). Çalışmamızda alkol ve madde kötüye kullanımı olan kişiler dışlandığından, DEHB'si olan kişilerdeki bu risk artışını tespit edemediğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda vaka grubunun birinci derece akrabalarında DEHB tanısı kontrol grubunun birinci derece akrabalarına göre yaklaşık 9 kat fazla bulunmuştur. Bu durum DEHB'nin kalıtsal yönünü açıkça desteklemektedir. İlgili yazına bakıldığında birinci derece akrabası DEHB olanlarda normal popülasyona göre 6-8 kat hastalanma riski varlığı görülmüştür (15). Bu bulgu çalışma bulgumuzla uyumludur.

Bulgularımızı hipotezlerimiz açısından inceleyecek olursak; öncelikle "DEHB ve kontrol grubunun DEHB ölçek skorları ve sürekli performans testleri arasında fark vardır" biçimindeki hipotezimiz desteklenmiştir. ASRS için vaka grubunda ortalama 42.57 puana karşılık, kontrol grubunun 22.30 puan aldığı görülmüştür; vakaların aldığı ortalama puan kesme değeri olan 37 puanın üzerindedir ve beklenen bir bulgudur. Aynı zamanda dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik altölçeklerinden alınan puanlar vaka ve kontrol grubu için 18 olan kesme değeri ile belirgin olarak ayrılmaktadır. ATÖ DSM-IV'e göre sahip olunan belirtilerin sıklığını göstermektedir, yine beklendiği üzere vaka grubunun ölçek puanları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çocuklukta sahip olunan belirtilerin sorgulandığı WUDÖ'de ise vaka grubu yaklaşık 41 puan alırken kontrol grubunun

10.5 puan aldığı görülmüş, bu bulgu istatistiksel olarak anlam taşımanın yanı sıra kesme değeri 36 olan bu ölçek için vaka ve kontrol gruplarının ayrıldığını göstermektedir

Bu çalışmada vaka ve kontrollerdeki nörobilişsel farklılığın değerlendirilmesi için p-CPT kullanılmıştır. pCPT için atlama hatası hızı ve gereksiz basma hatası hızı yüzde olarak verilmiş, doğru ve yanlış yanıtların reaksiyon süreleri ayrı olarak değerlendirmeye alınmıştır. DEHB'si olanlarda kontrollere göre daha yüksek atlama hatası ve gereksiz basma hatası hızı ile birlikte doğru yanıtların reaksiyon süresi de daha kısa bulunmuştur. Hatalı yanıtların reaksiyon süresi vaka ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır. Barkley, genç erişkinlerde vaka grubunun kontrol grubundan daha fazla atlama ve gereksiz basma hatası yaptığını, reaksiyon süreleri açısından iki grup arasında fark olmadığını bildirmiştir (193). Epstein ve arkadaşları ise vaka grubunda gereksiz basma hatası ve atlama hatasını kontrollere göre daha fazla, ancak doğru yanıtların reaksiyon süresini, istatistiksel olarak anlamlı olmasa ($p=0.06$) da vakalardaki 368.8 ms'ye karşılık kontrol grubunda 387.7 ms olarak vaka grubunda daha kısa olarak bildirmiştir (194). Bu bulgu çalışma bulgularımızla uyumludur.

DEHB alt tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığından ise yalnızca atlama hatası hızının alt tipler arasında farklılık gösterdiği, bileşik tipe sahip olanların dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipe sahip olanlara göre daha fazla atlama hatası yaptığı bulunmuştur. Teorik olarak atlama hatalarının varlığı dikkatin sürdürülmesi ile ilgili soruna işaret etmektedir, bu doğrultuda hiperaktivite/dürtüsellüğün baskın olduğu tipte diğer alt tiplere göre daha az olması beklenmektedir. Ancak çalışmamızda çıkan sonuç teorik olarak beklenen ile uyumlu değildir. Bulgularımız, erişkin DEHB'lerde alt tiplere göre CPT sonuç farklılığını değerlendiren diğer çalışmalarda bulunan alt tipler arası farklılık olmadığına işaret eden literatür bulgusu ile uyumludur(194).

Çalışmamızın "Metilfenidat uygulaması ile sürekli performans testlerinde anlamlı bir düzelme olur" biçimindeki hipotezi desteklenmiştir. Vakalarda ilaç ile nörobilişsel test değişimini değerlendirmek için, kısa etkili metilfenidat kullanımında 24 saat, uzun etkili metilfenidat kullanımında 48 saat ilaçsız kaldıktan sonra p-CPT ile değerlendirmeye alınmış, tez doz 10 mg metilfenidat sonrası vakalara yeniden p-CPT uygulanmıştır. Yazında tek doz metilfenidat kullanımı sonrası nörokognitif testlerde iyileşme olduğu bilinmektedir (195). Nörogörüntüleme çalışmalarında da

tek doz metilfenidat kullanımı ile prefrontal korteks aktivitesinde gözlenen artış test performansında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (196–198).

Metilfenidat uygulanması ile vakalarımızda atlama hatası hızı ve gereksiz basma hatası hızlarında anlamlı değişim olduğunu saptanmıştır. DEHB alt grupları ayrı ayrı incelendiğinde ise bileşik alttıpte tüm örnekleme benzer şekilde atlama hatası hızı ve gereksiz basma hatası hızında düşüş gözlenirken, dikkat eksikliği alt tipinde atlama hatası hızında değişim görülmemiş; ancak genel örneklemin aksine doğru yanıtların reaksiyon süresi ve hatalı yanıtların reaksiyon süresi azalmıştır. İlgili yazın incelendiğinde Losier ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, DEHB tanısı olan çocukların kontrol grubundan daha çok atlama ve gereksiz basma hataları yaptıkları, metilfenidat kullanımı sonrası her iki tip hatada da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu ortaya konmuştur (199). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada da reaksiyon süresinde ilaçla ortaya çıkan artış anlamsız bulunurken, metilfenidat ile gereksiz basma hatalarında olan azalma anlamlı bulunmuştur (200). Çalışma bulgularımız yazında belirtilen bulgularla genel anlamda uyumludur.

Çalışmamızda ilaç yanıtını değerlendirmek için p-CPT’de gereksiz basma hatasında ortaya çıkan azalma dikkate alınmış, %25 ve üzeri düzelme ilaç yanıtı olarak belirlenmiştir; toplamda % 74.1 kişi ilaca yanıt verirken %25.9’unun ilaca yeterince yanıt vermediği tespit edilmiştir. Bouffard ve arkadaşlarının çalışmasında metilfenidat kullanımı ile erişkin DEHB’lilerin %73’ünde CPT performansında iyileşme görülmüş, en belirgin değişim gereksiz basma hata skorunda olmuştur ve bu yanıt hızı bizim çalışmamız ile benzerdir (201).

Çalışmamızın “DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) gen polimorfizmleri çalışma grubu aidiyetini belirler” biçimindeki üçüncü hipotezi desteklenmemiştir. Bu çalışmada vaka ve kontrol gruplarında DAT1 alleli için VNTR tekrar sayıları incelenmiştir. Toplumda en sık olarak görülen alleller 10rp (%71.9) ve 9rp’dir (%23.4) (132). Örneklem büyüklüğünün az olması ve küçük grupların varlığı nedeniyle vakalar öncelikle homozigot 10R, heterozigot 10R ve 10R içermeyenler olarak ayrılmıştır; sonrasında ise benzer şekilde 9R alleli taşıyıp taşıyamaya göre ayrı bir değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda 10R ve 9R taşıyıcılıkları arasında fark bulunmamıştır, bu bulgu DAT1 polimorfizmi ile

DEHB arasında ilişki saptamayan literatür bulguları ile uyumludur. Benzer şekilde Holmes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vaka ve kontrol grupları arasında 10R ve 9R taşıyıcılıkları arasında fark bulunamamıştır (202).

Curran ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada, Birleşik Krallık'ta 10R ve 9R allellerinin sıklığını vaka ve kontrol grubunda farklı bulunurken Türk popülasyonunda herhangi bir farklılık bildirilmemiştir (128). Bu bulgu genlerin farklı toplumlarda farklı etkisi olabileceğini destekleyen bir bulgudur. Çalışma bulgumuz da değerlendirilirken Türk popülasyonu için geçerli olduğu dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda BDNF rs6265 bölgesi val66met polimorfizmi ile DEHB arasındaki ilişki değerlendirilmiş, örneklem mutant tipte (A/A) kişi sayısının sadece 2 olması nedeniyle yabancı (G/G) ve yabancı olmayan (G/A ve A/A) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Bu iki alt grubun vaka ve kontrollerde dağılımı benzer bulunmuştur. . BDNF ile DEHB arasındaki ilişki görece az çalışılmış bir konudur. Mevcut veriler de çelişkilidir. Aureli ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada G/A genotipi DEHB'lilerde sağlıklı kontrollerden daha fazla bulunmuştur (154). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada BDNF Val66Met polimorfizmi incelenmiş, vakalarda G/G genotipine sahip olanlar daha sık bulunmuştur (156). Literatürde vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bulunan allelik farklılık çalışmamızda bulunamamıştır. BDNF polimorfizmi toplamda 71 kişide çalışılmıştır, vaka ve kontrol grubu arasında fark bulunamaması Tip2 hatadan, yani örneklem sayısının yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın “Vaka ve kontrol gruplarında DAT1(rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmlerinin DEHB belirtileri ile ilişkisi vardır” biçimindeki dördüncü hipotezi kısmen desteklenmiştir. Çalışmamızda DEHB belirtilerini incelemek için uygulanan ASRS, ATÖ ve WUDÖ ölçeklerinin DAT1 ve BDNF gen polimorfizmi gruplarına göre vaka, kontrol ve tüm örneklemde ayrı ayrı aldıkları puanlar incelenmiştir. DAT1 polimorfizmi için 10R alleli taşıyıp taşıyamaya göre yapılan incelemede üç grup arasında DEHB ölçek puanlarında farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Tüm örneklem birlikte ele alındığında gruplar arasında fark görülmemiştir. Vaka ve kontrol grubuna ayrı ayrı bakıldığında, WUDÖ puanının vakalar için 10R alleli taşıyıp taşıyamaya göre farklılaştığı görülmüştür.

İkili analizler yapıldığında vaka grubunda WUDÖ puanı için; hiç 10R alleli taşımayanlar homozigot ve heterozigotlara göre anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır; ancak heterozigot ve homozigotlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Böyle bir ilişki kontrol grubunda bulunmamıştır. WUDÖ çocukluktaki DEHB belirtilerini sorgulayan bir ölçektir. Bulgularımız Mill ve arkadaşlarının 10R alleli varlığının erken dönem DEHB bulgularıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmasından farklıdır (203). Literatürde 10R alleli çocuklarda DEHB ile ilişkili olup risk artışı yaparken, erişkinlerde hastalık riski artışı ile ilişkili bulunmamıştır (139–142). Mevcut bulgularımız 10R alleli taşıyan DEHB’li erişkin bireylerin çocukluk döneminde daha semptomatik olduğuna işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda ayrıca vaka grubunda ATÖ 2. Bölüm hiperaktivite puanı için hiç 10R alleli taşımayanlar ikili olarak yapılan analizlerde homozigot ve heterozigotlara göre anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır; ancak heterozigot ve homozigotlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Erişkinlikte hiperaktivite ve dürtüsellik değerlendirilmede kullanılan bir diğer ölçek de ASRS’dir. Ancak bu ölçekte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çocukluk döneminde 10R alleli taşımamak belirtilerin daha fazla olması ile ilişkilendirilirken, erişkin DEHB’lilerde 10R alleli taşımamanın hiperaktivite ve dürtüsellik açısından bir risk faktörü olabileceği söylenebilir. 9R alleli açısından bakıldığında ise vaka ve kontrol grubu arasında ölçek puanları için fark bulunmamıştır.

DAT1 Polimorfizmi ile DEHB arasındaki ilişki incelendiğinde ise literatür verileri şu şekildedir: 2007 yılında DAT1 polimorfizmiyle çocukluk çağı DEHB ilişkisini inceleyen bir meta-analiz çalışmasında ilişki bulunduğunu ya da aksine bulunmadığını belirten 30 farklı çalışmanın verileri değerlendirmeye alınmış, 10R alleli varlığında küçük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artmış DEHB riski olduğu bulunmuştur (137). Erişkin DEHB’lerde ise 10R ile ilgili veriler daha kısıtlıdır. Erişkin DEHB’lilerde genetik yapıyı inceleyen 10 çalışmanın gözden geçirildiği bir yazıda, DAT1 için 3 çalışma çocuklardakinin aksine 10R allelinin değil 9R alleli varlığının DEHB ile ilişkili olduğunu bildirmiş, çoğu çalışmada da ilişki saptanmamıştır (204).

BDNF ile DEHB ilişkisi incelendiğinde, diğer DEHB ölçek puanlarının polimorfizm dağılımına göre vaka, kontrol ve tüm örneklem için farklılık

göstermediği; ancak kontrol grubunda ATÖ 2. bölüm dürtüsellik alt ölçeğinden BDNF yabanıl tipe sahip olanların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Bu konuda literatür incelendiğinde Öztürk ve arkadaşları BDNF yabanıl tipe sahip olan çocukların öğretmenlerinin daha fazla yakınma bildirdiklerini göstermişlerdir (156). 2010 yılında İspanya, Hollanda, Norveç ve Almanya’da yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde ise erişkin DEHB’lilerde G/A polimorfizmi incelenmiş, 1445 vaka 2247 kontrol değerlendirmeye alınmış ve G/A polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır (153). 2018 yılında yapılan başka bir meta-analizde de Asya ve Avrupa populasyonunda yapılan 8 çalışma incelenmiş, 2171 DEHB ve 2699 kontrol değerlendirmeye alınmış ve BDNF ile DEHB semptomları arasında ilişki saptanmamıştır (205).

Vaka ve kontrol grubunun belirtilerini DAT1 polimorfizmi ve BDNF polimorfizmi ile açıklamaya çalışan model için, kontrol grubunda BDNF rs 6265’in yabanıl tipte (G/G) olmasının ATÖ dürtüsellik puanını etkilediği, 3.92 ± 0.82 puanlık bir değişime neden olduğu bulgusu ilgili literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda 10R alleli varlığının erişkinlik için olmasa da çocukluk çağı belirtileri ile ilişkili olabileceği bulgusu da literatüre yeni bir katkı sağlıyor olabilir.

Çalışmamızın bir diğer hipotezi “Vaka ve kontrol gruplarında DAT1 (rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmleri, sürekli performans testi ile ölçülen bilişsel işlevleri farklı etkilemektedir” biçimindedir ve bu hipotez doğrulanamamıştır. DAT1 10R ve 9R alleli taşıyıp taşımamakla vaka ve kontrol gruplarında p-CPT performansları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İlgili yazında, homozigot 10R taşıyıcılarında 9R taşıyıcılarına göre CPT’de gereksiz basma hatası ve reaksiyon süresi değişkenliğinin yüksek olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (206). Bellgrove ve arkadaşları da çocuklarda DEHB’de 10R/10R genotipinin, 9R/10R genotipiyle karşılaştırıldığında daha fazla bilişsel bozulmayla ilişkili olduğunu, ancak atlama ve basma hatalarında farklılık görülmezken daha uzun reaksiyon süreleri bulunduğunu bildirmiştir (207). Dressler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10R/10R, 9R/10R ve 9R/9R genotipleri arasında atlama hatası, gereksiz basma hatası ve reaksiyon süreleri farklı bulunmamıştır; ancak nörogörüntüleme ile birlikte değerlendirildiğinde çocukluk çağında 10 R allel

taşıyıcılığının performansla ilişkili olduğu literatür bilgisinin aksine erişkinlikte 9R taşıyıcılığının daha kötü performansa neden olduğu düşünülmektedir (208). Normal popülasyonda yapılmış çalışmalar ise kısıtlı sayıdadır. Caldu ve arkadaşlarının çalışmasında, erişkin örnekleme 10R alleli taşımanın daha fazla gereksiz basma hatası ve daha hızlı reaksiyon süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür (209). Çocuklarda yapılmış bir çalışmanın kontrol grubuna bakıldığında 10R heterozigot olanların homozigotlara göre daha fazla atlama hatası yaptığı görülmüştür (138). Ancak bizim örneklemimizde yukarıda sıralanan bulguların hiçbirisi saptanmamıştır.

Literatürde BDNF polimorfizminin erişkin sağlıklı grupta bilişsel testlere etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bu ilişki incelenmiş, ancak p-CPT performansının vaka, kontrol ve tüm örnekleme BDNF polimorfizmine göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. DAT1 ve BDNF gen polimorfizmlerinden oluşan bir modelin sürekli performans testi skorlarını açıklayıp açıklayamayacağının değerlendirildiği regresyon modelinde de her iki gen polimorfizmi de model dışı kalmıştır.

Çalışmamızın “DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) polimorfizmlerine göre DEHB grubunda metilfenidat cevabı farklılık göstermektedir” biçimindeki son hipotezi de desteklenmemiştir. Çalışmamızda vaka grubunda ilaç yanıtının DAT1 polimorfizmlerine göre kıyaslanmasında gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Yazına bakıldığında erişkinlerde metilfenidat cevabı ile DAT1 polimorfizmini inceleyen az sayıda çalışma vardır. 2013 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede DAT 1 için incelenen üç makaleden ilki Mick ve arkadaşlarının çalışmasıdır; bu çalışmada DAT1 polimorfizmi ile metilfenidat cevabı arasında ilişki bulunmamıştır (163). Gözden geçirmede yer alan diğer çalışma Kooij ve arkadaşlarının çalışmasıdır; bu çalışmada 10R/10R olan bireylerin tek bir 10R taşıyıcılarına göre daha az klinik yanıt gösterdikleri bulunmuştur; ancak yanıt klinik düzeyde ele alınmıştır (158). Contini ve arkadaşları ise DAT1 polimorfizmlerinin metilfenidat cevabını etkilemediğini göstermişlerdir (164).

Literatürde BDNF ve ilaç yanıtı ile ilgili veri hem erişkin grupta hem de çocuklarda oldukça kısıtlıdır. Flanagin ve arkadaşları BDNF polimorfizmleri arasında G/G genotipinin nöronlardan aktivite bağımlı BDNF salınımında artışla bağlantılı olduğunu; buna bağlı olarak sağlıklı erişkinlerde amfetamin cevabında

bireysel farklılıkların ortaya çıktığını belirtmişlerdir (167). Çocuklarla yapılmış bir çalışmada ise G/G genotipine sahip olan bireylerin metilfenidata daha iyi cevap verdikleri görülmüştür (166). Çalışmamızda vaka grubunda ilaç yanıtının BDNF polimorfizmlerine göre kıyaslanmasında gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak BDNF polimorfizmine yalnızca 31 vakada bakılabilmektedir. Vaka sayısının az olması çalışma sonucumuzun mevcut literatür bulgularıyla uyuşmamasına neden olabilir. Bu konuda daha büyük örneklemli araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmanın güçlü ve kısıtlı yanları vardır. Öncelikle örneklemin küçük olması nedeniyle tip 2 hata olasılığı bulunmaktadır ve anlamlılık sınırında çıkan analizler bundan kaynaklanmış olabilir. Örneklemin küçük olması ayrıca genetik polimorfizmlerin gruplandırılmasına neden olmuştur ve gruplandırmada esas alınmayan allelerin etkisi değerlendirilememiştir.

Nöropsikolojik testlerin ve tanısal değerlendirme araçlarının ayırdedici geçerliklerinin incelendiği bir çalışmada DIVA 2.0 görüşmesinin klinik tanının en iyi yordayıcısı olduğu gösterilmiş; duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %72,9 olarak hesaplanmış; CPT ile kombine edildiğinde ise özgüllüğün arttığı tespit edilmiştir (210). Bu nedenle çalışmamızda klinik görüşme ile birlikte DIVA2.0 kullanılmıştır ve bu konulan tanılarının güvenilirliğini artırmaktadır. Ancak DIVA 2.0 DSM- IV'e göre oluşturulduğu için DSM-IV tanı ölçütleri esas alınmıştır. DEHB tanısı ile yönlendirilen hastalardan 5 kişi DSM-5 ölçütlerine göre DEHB tanısı almakla birlikte DSM-IV'e göre tanı ölçütlerini karşılamamıştır, bu nedenle çalışma dışı bırakılmıştır. 1986 kişinin DEHB tanısı açısından değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %15.8' i DSM-IV-TR ye göre DEHB tanısı alırken; %17.4 ü DSM-5'e göre DEHB tanısı almıştır (207). Çalışmamızda da benzer bir durumun söz konusu olması, bazı DEHB hastalarının çalışma dışında kalmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda çocuklukla ilgili bilgileri hatırlama sorununu önlemek adına 18-44 yaş arasındaki bireyler değerlendirmeye alınmıştır (211). Yine bu durum konulan tanılarının güvenilirliğini arttırmıştır.

DEHB'de eştanı varlığı neredeyse bir kural gibidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB tanısı alan olgularda en yaygın görülen eş tanılar depresif bozukluk (%64.6), obsesif kompulsif bozukluk (%22.9), sosyal fobi (%12.5), yaygın anksiyete bozukluğu (%8,3) ve panik bozukluğu (%8,3) şeklinde tespit edilmiştir (208). Yine

başka bir tarama çalışmasında major depresyon (%43), yaygın anksiyete bozukluğu (%23) ve obsesif kompulsif bozukluk (%17) olarak bulunmuştur (212). Major depresyonda görevleri tamamlamada güçlük, konsantrasyon ve hafıza sorunları gibi DEHB ile örtüşen belirtiler görülebilir (213). Anksiyete bozuklukları da sinirlilik, endişe, konsantrasyon sorunları gibi DEHB ile benzer özellikler izlenebilir (214). Bu sebeple aktif anksiyete bozukluğu veya depresyonu olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bipolar bozukluğun huzursuzluk, konuşkanlık, dikkatin dağınıklığı, duygudurum dalgalanmaları gibi belirtileri DEHB ile benzerlik göstermektedir (215). Sistemik gözden geçirme çalışmaları ötimik olsalar dahi bipolar bozukluğu olanların dikkati sürdürme, hafıza, işlem hızı, yanıt inhibisyonunun değerlendirildiği CPT gibi nöropsikolojik testlerde kontrollerden daha kötü performans sergilediklerini göstermektedir (216,217). BAB tedavisinde kullanılan lityum da CPT performansını etkilemektedir (218). Bu sebeple eştanı olarak bipolar bozukluğu olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Yoğun alkol kullanımı ve madde kullanımının nörokognitif testleri bozduğu gösterildiğinden, CPT ile değerlendirme yapılan bu çalışmaya başlangıçta alkol ve madde kullanım bozukluğu olanlar da dahil edilmemiştir (219,220). Bu nedenle vakaların CPT performansları daha güvenilir olmakla birlikte çalışmanın örnekleme daha kısıtlı bir popülasyonu temsil etmektedir.

Çalışmaya halihazırda ilaç kullanımı olan DEHB'li kişiler alınmıştır. Bilinmektedir ki genetik faktörler aynı zamanda tedavi yanıtını da etkilemektedir. İlaç tedavisine yanıt vermeyen kişilerin kliniğimize başvurularının olmayacağı düşünüldüğünde, belirtileri olan ancak tedavi almayan bir grup DEHB'linin genetik polimorfizmlerinin incelemeye dahil edilemediği söylenebilir. Halihazırda ilaç kullanımı olan kişilerde uzun süreli ilaç kullanımının CPT testinde düzeltici etkisi de olabilir.

Çalışmamızda, BDNF polimorfizminin genetik analizlerinde bazı numunelerden sonuç elde edilememesi nedeniyle vaka kaybı yaşanmış, örneklem sayısı azalmıştır. Kontrol grubunda BDNF varyansının dürtüsellliği yordadığına ilişkin bulgumuz topluma genellenemez.

Çalışmamızda, vaka grubunda 10R alleli taşımayan kişilerin allel taşıyıcılarına göre daha yüksek WUDÖ puanları elde etmiştir. Bu durum literatürde tartışılan; ancak tam bir netlik kazanmayan DAT1 polimorfizmi ile çocukluk çağı

DEHB'si ilişkisini destekler niteliktedir. Ayrıca kontrol grubunda BDNF varyansının dürtüselliği yordadığına ilişkin bulgumuz yazına önemli bir katkı olarak gösterilebilir.

Hipotezlerimizin çoğu doğrulanamasa da bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla DAT1 polimorfizminin erişkin DEHB hasta popülasyonunda değerlendirildiği Türkiye'deki ikinci çalışma ve BDNF polimorfizminin erişkin hastalarda değerlendirildiği Türkiye'deki ilk, dünyadaki az sayıda çalışmadan biri olmuştur. Türk popülasyonunda bu polimorfizmlerin yeri konusunda önemli bilgiler vermiştir. Hastaların belirti şiddetini değerlendirmek amacıyla çok sayıda kendini değerlendirme ölçeğinin kullanılması, dikkat ve dürtüselliğin CPT ile objektif olarak değerlendirilmesi, tedavi yanıtı için objektif bir ölçüt kullanılması da çalışmanın güçlü yanları olmuştur.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda erişkin popülasyonda DEHB tanısı, ölçek puanları, nörobilişsel test performansları ve ilaç yanıtının DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) aday genlerinin polimorfizmlerine göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Bu amaçla vaka ve kontrol grubunda ASRS, ATÖ ve WUDÖ ölçekleri uygulanmış, p-CPT testi yapılmış, vaka grubunda metilfenidat kullanımı sonrası p-CPT testi tekrar edilmiştir.

Beklendiği üzere DEHB ölçeklerinde vaka grubu kontrol grubundan daha yüksek puanlar almıştır. DEHB'si olanlarda kontrollere göre daha yüksek atlama hatası ve gereksiz basma hatası hızı ile birlikte doğru yanıtların reaksiyon süresi de daha kısa bulunmuştur.

Çalışmamızda DAT1 polimorfizmi 10R ve 9R taşıyıcılığına göre ayrı ayrı incelenmiş, her ikisi için de vaka ve kontrol grubunda fark bulunmamıştır. Benzer şekilde BDNF polimorfizmi de iki grup arasında farklılık göstermemektedir.

Vaka, kontrol ve tüm örneklem için DEHB ölçek puanlarının genetik polimorfizmlere göre farklılaşması incelendiğinde, DAT1 polimorfizmi için vaka grubunda WUDÖ puanının hiç 10R alleli taşımayanlar için, homozigot ve heterozigot taşıyıcılara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu 10R alleli taşımayan DEHB'li erişkin bireylerin çocukluk döneminde daha semptomatik olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca vaka grubunda ATÖ 2. Bölüm hiperaktivite puanı için hiç 10R alleli taşımayanlar, 10 R allelini homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan kişilerden daha yüksek puan almıştır. Erişkin dönemini sorgulayan bir diğer ölçek olan ASRS'de de hiperaktivite/dürtüsellik puanının anlamlılık sınırında bir farklılık göstermesi, erişkin DEHB'lilerde 10R alleli taşımamanın hiperaktivite ve dürtüsellik açısından bir risk faktörü olabileceğini gösterebilir. Bu konuda daha geniş örneklemli, 10R alleli taşımamanın yanı sıra hangi allele sahip olmanın riski arttırabileceğini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

BDNF (rs 6265) polimorfizmine göre DEHB ölçek puanlarındaki farklılık incelendiğinde ise kontrol grubunda yabani tip (G/G) sahip olmanın ATÖ dürtüsellik puanında 3.92 ± 0.82 puanlık bir değişime neden olduğu gösterilmiştir. BDNF polimorfizmini genel toplum örnekleminde inceleyen az sayıda çalışma

vardır. Bu bulgu bilindiği kadarıyla yazında ilk kez tartışıldığı için önemlidir. Sağlıklı kişilerde BDNF polimorfizminin dürtüsellikle ilişkisinin incelenmesi, dürtüsellikğin ortaya çıkış mekanizmasının aydınlatılmasında fayda sağlayabilir. Bu konuda daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

DAT1 polimorfizmi taşıyıcılığının erişkinlerde p-CPT performanslarına etkisi netlik kazanmış bir konu değildir. Çalışmamızda her ne kadar DAT1 polimorfizmi ile p-CPT performansında bir farklılık bulamasak da bu konuda yapılan tartışmalar için yeni veriler sunduğumuzu düşünmekteyiz. BDNF polimorfizminin erişkin grupta bilişsel testlere etkisi ise az çalışılmış bir konudur. Çalışmamızda vaka, kontrol ve tüm örneklemde BDNF polimorfizmine göre p-CPT performansında farklılık olmadığını gösterdik. Ancak çalışmamızda BDNF polimorfizmi bakılabilen vaka sayısı azdır, daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda vaka grubunda ilaç yanıtının DAT1 ve BDNF polimorfizmlerine göre kıyaslanmasında gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak ilaç yanıtı, tarafımızca p-CPT gereksiz basma hatası hızındaki değişime göre belirlenmiştir. Literatürde ilaç yanıtının genetik polimorfizmlere göre değişimi nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte incelenmektedir. İlaç yanıtını daha iyi gösteren parametrelerin kullanılması, görüntüleme yöntemleriyle eş zamanlı değerlendirmelerin yapılması faydalı olacaktır.

DEHB'nin patofizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Kalıtılabilirliğin yüksek olduğu bilinmekte, genetik geçişte rol oynayan genlerin belirlenmesiyle bireylerin risk durumunu belirlemenin yanı sıra ortaya çıkış mekanizmasının da açıklanması hedeflenmektedir. Karmaşık bir mekanizmaya sahip bu bozukluğun DAT1 ve BDNF gibi iki genle açıklanması beklenemez, ancak bozukluğun ortaya çıkışını açıklamada aday genlerle kurulacak her türlü ilişki önem taşımaktadır. Bu alanda daha fazla aday genle daha çok moleküler genetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Semptomlarının Genotip Varyasyonlarıyla İlişkisinin İncelenmesi

Bu tez çalışmasının amacı erişkin popülasyonda DEHB tanısı, ölçek puanları, nörobilişsel test performansları ve ilaç yanıtının DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) aday genlerinin polimorfizmlerine göre farklılık gösterip göstermediğini incelemektir.

Bu tez çalışmasının hipotezleri ise (i) DEHB ve kontrol grubunun DEHB ölçek skorları ve sürekli performans testleri arasında fark olduğu (ii) Metilfenidat uygulaması ile sürekli performans testlerinde anlamlı bir düzelme olacağı, (iii) DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) gen polimorfizmlerinin çalışma grubu aidiyetini belirlediği, (iv) Vaka ve kontrol gruplarında DAT1(rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmlerinin DEHB belirtileri ile ilişkisi olduğu, (v) Vaka ve kontrol gruplarında DAT1 (rs28363170) ve/veya BDNF(rs6265) gen polimorfizmlerinin sürekli performans testi ile ölçülen bilişsel işlevleri farklı etkilediği, (vi) DAT1 (rs28363170) ve BDNF (rs6265) polimorfizmlerine göre DEHB grubunda metilfenidat cevabının farklılık gösterdiği.

Katılımcılara DIVA 2.0 uygulanarak DEHB tanısı konmuş ve DEHB alt tipleri belirlenmiştir. 18-44 yaş aralığındaki 54 vaka ve 54 kontrole ASRS, ATÖ ve WUDÖ ölçekleri uygulanmış, p-CPT testi yapılmış, vaka grubunda metilfenidat kullanımı sonrası p-CPT testi tekrar edilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarında DAT1 ve BDNF polimorfizmleri araştırılmıştır.

DEHB ölçeklerinde vaka grubu kontrol grubundan daha yüksek puanlar almıştır. DEHB'si olanlarda kontrollere göre daha yüksek atlama hatası ve gereksiz basma hatası hızı ile birlikte doğru yanıtların reaksiyon süresi de daha kısa bulunmuştur. DAT1 ve BDNF polimorfizmlerinde vaka ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır.

DAT1 polimorfizmi için vaka grubunda WUDÖ puanının hiç 10R alleli taşımayanlar için, homozigot ve heterozigot taşıyıcılara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca vaka grubunda ATÖ 2. Bölüm hiperaktivite puanı için hiç 10R alleli taşımayanlar, 10 R allelilini homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan kişilerden daha yüksek puan almıştır. BDNF polimorfizmi için ise, kontrol grubunda BDNF polimorfizminin ATÖ 2. Bölüm dürtüsellik puanına ait varyansın %13'ünü açıkladığı görülmüştür. BDNF polimorfizminin yabani tipte olmasının dürtüsellik puanında artışı yordadığı bulunmuştur.

Vaka grubunda ilaç yanıtının DAT1 ve BDNF polimorfizmlerine göre değişmediği saptanmıştır.

Bu çalışma erişkinlerde 10R alleli taşımamanın çocukluk çağı DEHB semptomatolojisiyle ve erişkinlikte ise hiperaktivite ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bunun yanı sıra genel toplumda BDNF polimorfizmiyle dürtüsellik arasında bir ilişki olabileceğini gösteren ilk çalışma olması açısından değerlidir. Karmaşık bir patofizyolojiye sahip olan DEHB'de tüm semptomların iki gen ile açıklanması beklenemez. Bu konuda daha çok gen ile daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler: BDNF, CPT, DAT1, erişkin dikkat eksikliği
hiperaktivite bozukluğu, metilfenidat**



ABSTRACT

A Research on Relationship Between Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Genotypic Variations

The aim of this thesis study is to investigate differences of ADHD diagnose, scale scores, neurocognitive test performance and drug response according to DAT1 (rs28363170) and BDNF (rs6265) polymorphisms in adult population.

Hypothesis of this study are (i) ADHD and control subjects differ in ADHD scales and continuous performance test scores (ii) CPT scores normalize after methylphenidate use (iii) DAT1 (rs28363170) and BDNF (rs6265) genetic polymorphisms determine study group (iv) DAT1(rs28363170) and BDNF(rs6265) genetic polymorphisms are associated with ADHD symptoms in case and control groups (v) DAT1 (rs28363170) and BDNF(rs6265) genetic polymorphisms have different effects on cognitive functions evaluated by continuous performance test in case and control groups (vi) Methylphenidate response differs by DAT1 (rs28363170) and BDNF (rs6265) polymorphisms in ADHD group.

DIVA 2.0 is used to determine ADHD and ADHD subtypes. The Adult Self Report Scale (ASRS), Adult ADD/ADHD DSM-IV Based Diagnostic Screening and Rating Scale (Atilla Turgay Scale=ATS) and Wender Utah Rating Scale (WURS) were applied to 54 case and 54 controls in ages between 18-44. Also p-CPT is applied and reapplied after methylphenidate use in cases. In this study, DAT1 and BDNF polymorphisms are analyzed.

Cases had more ADHD rating scale scores than controls. Also ADHD group had more omission and commission rates and shorter correct reaction time means. DAT1 and BDNF polymorphisms did not differ by being case or control.

For DAT1 polymorphism, 10 rp non-carriers had more WURS score than 10 rp homozygous or heterozygous in ADHD group. Also 10 rp non-carriers had more score than 10 rp homozygous or heterozygous in ATS second section hyperactivity score. For BDNF polymorphism, BDNF variance predicts 13% of ATS second section impulsivity score in control group. BDNF polymorphism wild type provides increase in impulsivity score.

In DAT1 and BDNF polymorphism groups, drug response were similar.

This study indicates the possibility of non-carrying 10 rp allele is related with childhood ADHD symptomatology and adulthood hyperactivity. In addition to this, this is the first study denoting BDNF polymorphism may be relevant to impulsivity in general population. ADHD has a complex pathophysiology, so all the symptomatology can not be explained by two genes. More studies should be done in this topic including more genes.

Key Words: adult attention deficit hyperactivity disorder, BDNF, CPT, DAT1, methylphenidate

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Journal of Psychiatry. 2013.
2. Arnold LE, Jensen PS. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Kaplan H, Sadock B, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 1995.
3. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind. and a history of the passions and their effects. T. Cadell, junior, and W. Davies; 1798.
4. Hoffmann H. Lustige Geschichten und drollige Bilder mit 15 schön kolorierten Tafeln für Kinder von 3–6 Jahren. Literarische Anstalt (J. Rütten); 1845.
5. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lancet. 1902 Apr;159(4102):1008–13.
6. Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2011 Jun;3(2):69–75.
7. Clements SD. Minimal brain dysfunction in children; terminology and identification: phase one of a three-phase project. 1966. ERIC.
8. American Psychiatric Association and others. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II). American Psychiatric Association; 1968.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III). Washington: American Psychiatric Association; 1980.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM-III-R). American Psychiatric Association; 1987.
11. Efron D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the past 50 years. J Paediatr Child Health. 2015 Jan;51(1):69–73.
12. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry. 1937 Nov;94(3):577–85.

13. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Apr;35(4):409–32.
14. Faraone S V, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):24–9.
15. Faraone S V., Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000;48(1):9–20.
16. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Ertuğrul Köroğlu(çev.ed.), editor. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.
17. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto M V, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. 2012 Nov;121(4):991–1010.
18. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):816–8.
19. Douglas VI. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci Can des Sci du Comport*. 1972;4(4):259–82.
20. Sandberg S, editor. Historical development. In: *Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood*. Cambridge: Cambridge University Press; p. 1–29.
21. Öncü B. Yetişkinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Karakaş S, editor. *Kognitif Nörobilimler*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 417–36.
22. Tufan AE, Yalug I. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a review of Turkish data. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2010;11 (4)(4):351–9.
23. Alterman AI, Petrarulo E, Tarter R, McGowan JR. Hyperactivity and alcoholism: familial and behavioral correlates. *Addict Behav*. 1982;7(4):413–21.
24. De Obaldia R, Parsons OA. Relationship of neuropsychological performance to primary alcoholism and self-reported symptoms of childhood minimal brain

- dysfunction. *J Stud Alcohol*. 1984 Sep;45(5):386–92.
25. Eyre SL, Rounsaville BJ, Kleber HD. History of childhood hyperactivity in a clinic population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis*. 1982 Sep;170(9):522–9.
 26. Tarter RE. Psychosocial history, minimal brain dysfunction and differential drinking patterns of male alcoholics. *J Clin Psychol*. 1982 Oct;38(4):867–73.
 27. Wilens TE, Biederman J, Mick E. Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD. *Am J Addict*. 1998;7(2):156–63.
 28. Alderson RM, Rapport MD, Kofler MJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;35(5):745–58.
 29. Lijffijt M, Kenemans JL, Verbaten MN, Van Engeland H. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/ hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol*. 2005;114(2):216–22.
 30. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Apr;44(4):377–84.
 31. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Neuropsychological functioning in stimulant-naive boys with hyperkinetic disorder. *Psychol Med*. 2005 Aug;35(8):1109–20.
 32. Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med*. 1999;29(3):527–38.
 33. Rhodes SM, Park J, Seth S, Coghill DR. A comprehensive investigation of memory impairment in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2012;53(2):128–37.
 34. Noreika V, Falter CM, Rubia K. Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*. 2013;51(2):235–66.
 35. Toplak ME, Dockstader C, Tannock R. Temporal information processing in

- ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods*. 2006;151(1):15–29.
36. Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: I response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry*. 2001 Feb;42(2):199–210.
 37. Klein C, Wendling K, Huettner P, Ruder H, Peper M. Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1088–97.
 38. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Aug;36(8):1065–79.
 39. Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Jun;27(2):187–201.
 40. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:21–6.
 41. Borland BL, Heckman HK. Hyperactive boys and their brothers: a 25-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jun;33(6):669–75.
 42. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The lancet Psychiatry*. 2016 Jun;3(6):555–67.
 43. Wilens TE. AOD use and attention deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(2):127–30.
 44. Faraone S V, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104–13.
 45. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159–65.
 46. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):204–11.

47. Biederman J, Mick E, Faraone S V, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):36–42.
48. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989 Sep;30(5):691–709.
49. Ercan ES. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda epidemiyolojik veriler. *Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg*. 2010;6(2):1–5.
50. Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Clin Psychol Rev*. 2015 Aug;40:15–27.
51. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul;9(3):490–9.
52. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jan;54(1):3–16.
53. Guney E, Ceylan M, Iseri E. Candidate gene studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2011;3(4):664.
54. Swanson JM, Castellanos FX. Biological bases of ADHD--neuroanatomy, genetics, and pathophysiology. In: *Attention deficit hyperactivity disorder: State of the science-best practices*. Kingston, NJ, US: Civic Research Institute; 2002. p. 7–20.
55. Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol*. 2014 Feb;58 Suppl 1:S3-16.
56. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002 Oct;288(14):1740–8.
57. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):607–16.

58. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):1087–93.
59. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun;69(12):1160–7.
60. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):617–28.
61. Cubillo A, Rubia K. Structural and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010 Apr;10(4):603–20.
62. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1154–63.
63. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):278–80.
64. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec;104(49):19649–54.
65. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008 Jun;8:51.
66. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Feb;125(2):114–26.
67. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*. 2000 Oct;23(10):475–83.
68. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25–42.
69. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 Jan;99(1):523–8.

70. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2002 Aug;328(3):319–21.
71. Stahl S. Stahl’ın temel psikofarmakolojisi: sinirbilimsel temeli ve pratik uygulaması. Alkın T, editor. İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
72. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 1994 Jun;52(3):305–16.
73. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999 Jan;283(5400):397–401.
74. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1397–409.
75. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med*. 2000 Oct;27(10):1518–24.
76. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S119-28.
77. Russell VA. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Nov;27(7):671–82.
78. Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, Bannerjea A, Rimmer J, Robbins TW. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):196–206.
79. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Feb;45(2):293–305.

80. Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54(12):1465–8.
81. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*. 2006 Nov;60(10):1111–20.
82. Cochrane database of systematic reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
83. Robbins TW, Arnsten AFT. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 2009 Jun;32(1):267–87.
84. Carboni E, Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16(1–2):121–8.
85. Morrison JR, Stewart MA. A family study of the hyperactive child syndrome. Vol. 3, *Biological Psychiatry*. Netherlands: Elsevier Science; 1971. p. 189–95.
86. Franke B, Faraone S V., Asherson P, Buitelaar J, Bau CHD, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(10):960–87.
87. Faraone S V, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2010 Mar;33(1):159–80.
88. Hechtman L. Attention-deficit disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins.; 2005.
89. Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry*. 1983 Oct;44(10):379–80.
90. Varolgüneş D. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin anne babalarında psikiyatrik özellikler ve DEHB'nin araştırılması. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 1999.
91. Şimşek Ş, Gökçen C, Fettahoğlu EÇ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocukların ebeveynlerinde DEHB ve diğer psikiyatrik belirtiler. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2012 Sep;

92. Asherson P, IMAGE Consortium. Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:I50-70.
93. Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):745–53.
94. Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga J-J, Distel MA, de Moor MHM, Vink JM, et al. Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One*. 2010 May;5(5):e10621.
95. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 May;53(5):437–46.
96. Faraone S V., Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C, et al. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 1992 Oct;2(4):257–76.
97. Lee YH, Song GG. Genome-wide pathway analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurol Sci*. 2014 Aug;35(8):1189–96.
98. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec;147B(8):1337–44.
99. Neale BM, Medland S, Ripke S, Anney RJL, Asherson P, Buitelaar J, et al. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Sep;49(9):906–20.
100. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJL, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec;147B(8):1345–54.
101. Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd RD, et al. Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Sep;49(9):898–905.e3.
102. Hinney A, Scherag A, Jarick I, Albayrak Ö, Pütter C, Pechlivanis S, et al. Genome-wide association study in German patients with attention

- deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011 Dec;156B(8):888–97.
103. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, deCODE Genetics, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2012 Feb;169(2):186–94.
 104. Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Jul;162B(5):419–30.
 105. Lesch K-P, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm*. 2008 Nov;115(11):1573–85.
 106. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch K-P, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Sep;49(9):884–97.
 107. Franke B, Neale BM, Faraone S V. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 2009;126(1):13–50.
 108. Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig DW, Dempfle A, Nguyen TT, et al. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry*. 2008 May;13(5):522–30.
 109. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, et al. Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Mol Psychiatry*. 2004 Mar;9(3):252–9.
 110. Sharp SI, McQuillin A, Gurling HMD. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology*. 2009 Dec;57(7–8):590–600.
 111. Salatino-Oliveira A, Genro JP, Polanczyk G, Zeni C, Schmitz M, Kieling C, et

- al. Cadherin-13 gene is associated with hyperactive/impulsive symptoms in attention/deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015 Apr;168B(3):162–9.
112. Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Akutagava-Martins GC, Tovo-Rodrigues L, Genro JP, Zeni CP, et al. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: a susceptibility and pharmacogenetic study. *Genes Brain Behav.* 2015 Jun;14(5):419–27.
 113. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Dec;147B(8):1392–8.
 114. Holmboe K, Nemoda Z, Fearon RMP, Csibra G, Sasvari-Szekely M, Johnson MH. Polymorphisms in dopamine system genes are associated with individual differences in attention in infancy. *Dev Psychol.* 2010 Mar;46(2):404–16.
 115. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry.* 2000 Jul;5(4):396–404.
 116. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet.* 1996 May;67(3):264–88.
 117. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 2002 Dec;12(4):207–15.
 118. Comings DE, Gonzalez NS, Li S-C C, MacMurray J. A “line item” approach to the identification of genes involved in polygenic behavioral disorders: the adrenergic alpha2A(ADRA2A) gene. *Am J Med Genet.* 2003 Apr;118B(1):110–4.
 119. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe

- hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry*. 2001 Mar;6(2):235–8.
120. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry*. 2005;10(10):939–43.
121. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):718–25.
122. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313–23.
123. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51–90.
124. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(4):176–81.
125. Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ. No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet*. 2000 Jun;96(3):285–8.
126. Bacanlı A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile dopamin reseptör 4 ve dopamin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin ilişkisi. Ege Üniversitesi; 2011.
127. Sevinc E, Erdal ME, Sengul C, Cakaloz B, Ergundu TG, Herken H. Association of adult attention deficit hyperactivity disorder with dopamine transporter gene, dopamine D3 receptor, and dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2010 Sep;20(3):196–203.
128. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*. 2001

Jul;6(4):425–8.

129. Çetin FH, Işık Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve genetik. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2018 Mar;10(1):19–39.
130. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 1999;354(9196):2132–3.
131. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):264–72.
132. Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao JJ. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol*. 1995;12(3):303–8.
133. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Feb;22(2):133–9.
134. Shang C-Y, Gau SS-F, Liu C-M, Hwu H-G. Association between the dopamine transporter gene and the inattentive subtype of attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar;35(2):421–8.
135. van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, et al. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J Nucl Med*. 2005;46(5):745–51.
136. McDonald S, Bennett KMB, Chambers H, Castiello U. Covert orienting and focusing of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychologia*. 1999;37(3):345–56.
137. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen RYL. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(4):541–50.
138. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene

- polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Jul;141B(5):487–98.
139. Biederman J, Petty CR, Ten Haagen KS, Small J, Doyle AE, Spencer T, et al. Effect of candidate gene polymorphisms on the course of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2009 Dec;170(2–3):199–203.
 140. Johansson S, Halletland H, Halmøy A, Jacobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, et al. Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Dec;147B(8):1470–5.
 141. Muglia P. 99A quantitative trait locus analysis of the dopamine transporter gene in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Jun;
 142. Müller DJ, Chiesa A, Mandelli L, Luca V De, Ronchi D De, Jain U, et al. Correlation of a set of gene variants, life events and personality features on adult ADHD severity. *J Psychiatr Res.* 2010;44(9):598–604.
 143. Brown AB, Biederman J, Valera E, Makris N, Doyle A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Relationship of DAT1 and adult ADHD to task-positive and task-negative working memory networks. *Psychiatry Res.* 2011 Jul;193(1):7–16.
 144. Franke B, Hoogman M, Arias Vasquez A, Heister JGAM, Savelkoul PJ, Naber M, et al. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9-6 haplotype with adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Dec;147B(8):1576–9.
 145. Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Feb;35(3):656–64.
 146. Bonvicini C, Faraone S V, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry.* 2016;21(7):872–84.

147. DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(1):27–38.
148. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Nov;1144:97–112.
149. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:295–318.
150. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*. 2001;411(6833):86–9.
151. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*. 1991 Jul;10(3):558–68.
152. Zhang, L., S. Chang, Z. Li, K. Zhang, Y. Du, J. Ott and J. Wang (2012). ADHDgene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic Acids Res* 40 2012. (Database issue): D1003-1009
153. Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Mar;153B(2):512–23.
154. Aureli a, Beato T Del. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;23(3):270.
155. Lanktree M, Squassina A, Krinsky M, Strauss J, Jain U, Macciardi F, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Sep;147B(6):945–51.
156. Ozturk O, Basay BK, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanli A, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Psychiatry Investig*. 2016;13(5):518–25.
157. Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat

- allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(1):95–101.
158. Kooij JS, Boonstra AM, Vermeulen SH, Heister AG, Burger H, Buitelaar JK, et al. Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(2):201–8.
 159. Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics.* 2002 Aug;12(6):497–9.
 160. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Dec;38(12):1474–7.
 161. Stein MA, Waldman I, Newcorn J, Bishop J, Kittles R, Cook EH. Dopamine transporter genotype and stimulant dose-response in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014 Jun;24(5):238–44.
 162. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(7):1374–82.
 163. Mick E, Biederman J, Spencer T, Faraone S V, Sklar P. Absence of association with DAT1 polymorphism and response to methylphenidate in a sample of adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Dec;141B(8):890–4.
 164. Contini V, Victor MM, Marques FZC, Bertuzzi GP, Salgado CAI, Silva KL, et al. Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm.* 2010 Feb;117(2):269–76.
 165. Inci Kenar AN, Ünal GA, Güler H, Albuz B, Kiroğlu Y, Erdal ME, et al. Relationship between the DAT1 gene and the effects of methylphenidate administration in adult attention deficit hyperactivity disorder: a magnetic

- resonance spectroscopy study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Apr;20(7):1373–8.
166. Kim B-N, Cummins TDR, Kim J-W, Bellgrove MA, Hong S-B, Song S-H, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Nov;14(10):1399–410.
167. Flanagin BA, Cook EH, de Wit H. An association study of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and amphetamine response. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Sep;141B(6):576–83.
168. Alloway TP. Working memory and executive function profiles of individuals with borderline intellectual functioning. *J Intellect Disabil Res.* 2010 May;54(5):448–56.
169. Kooij JJ., Francken MH. Diagnostic interview for ADHD in Adults 2.0 (DIVA 2.0). DIVA Found. 2010;1–19.
170. Turgay A. Adult ADHD Screening and Rating Scale and Structured Interview Guidelines. Toronto, Ontario: Integrative Therapy Institute Publication; 1995.
171. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlik ve norm çalışması. *Eğitim Bilim Derg.* 2013 Oct;21(21):133–50.
172. Ward M, Wender P, Reimherr F. The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1993;150(6):885–90.
173. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, et al. [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Nervenarzt.* 2002 Sep;73(9):830–8.
174. Wierzbicki M. Reliability and validity of the Wender Utah Rating Scale for college students. *Psychol Rep.* 2005 Jun;96(3 Pt 1):833–9.
175. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg.* 2005;16(4):252–9.

176. Kessler R, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med.* 2005;9(2):245–56.
177. Doğan S, Öncü B, Varol-saraçoğlu G, Küçükgöncü S, Dünya A, Örgütü S, et al. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatr Derg.* :77–87.
178. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome, Edwin D. J, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol.* 1956;20(5):343–50.
179. Conners CK, Staff. M. Conners' Continuous Performance Test II: computer program for Windows technical guide and software manual. North Tonawanda: NY: Multi-Health Systems; 2000.
180. Cohen AL, Shapiro SK. Exploring the performance differences on the flicker task and the conners' continuous performance test in adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2007 Jul;11(1):49–63.
181. McGee RA, Clark SE, Symons DK. Does the Conners' Continuous Performance Test aid in ADHD diagnosis? *J Abnorm Child Psychol.* 2000 Oct;28(5):415–24.
182. Conners K, Jeff JL. ADHD in adults and children: the latest assessment and treatment strategies. Kansas City: MO: Compact Clinicals.; 1999.
183. Homack S, Riccio CA. Conners' Continuous Performance Test (2nd ed.; CCPT-II). *J Atten Disord.* 2006 Feb;9(3):556–8.
184. Solanto M, Newcorn J, Vail L, Gilbert S, Ivanov I, Lara R. Stimulant drug response in the predominantly inattentive and combined subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Dec;19(6):663–71.
185. PEBL: The Psychology Experiment Building Language.
186. Piper BJ. Evaluation of the test-retest reliability of the PEBL Continuous Performance Test in a normative sample. 2012;
187. Sharma R, Singh M, Sharma A. Polymerase chain reaction: an emerging tool

- for research in pharmacology. *Indian J Pharmacol.* 2002;34:229–36.
188. Belirgan S. Genel psikiyatri polikliniği ve bir aile danışmanlık merkezine ilk kez başvuran olgularda erişkin DEHB ve erişkin DEHB’ye eşlik eden I. Eksen psikiyatrik bozukluk yaygınlığının araştırılması. Ege Üniversitesi; 2016.
189. Özdemiroğlu F. Genel psikiyatri polikliniğinde erişkin dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu sıklığı ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
190. Wilens TE, Biederman J, Faraone S V, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry.* 2009 Nov;70(11):1557–62.
191. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse.* 1995;7(3):373–8.
192. Hammerness P, Joshi G, Doyle R, Georgiopoulos A, Geller D, Spencer T, et al. Do stimulants reduce the risk for cigarette smoking in youth with attention-deficit hyperactivity disorder? A prospective, long-term, open-label study of extended-release methylphenidate. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):22–7.e2.
193. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65–94.
194. Epstein JN, Conners CK, Sitarenios G, Erhardt D. Continuous Performance Test Results of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol.* 1998 May;12(2):155–68.
195. Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Mar;178(2–3):286–95.
196. Monden Y, Dan H, Nagashima M, Dan I, Kyutoku Y, Okamoto M, et al. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clin Neurophysiol.* 2012

- Jun;123(6):1147–57.
197. Smith A, Cubillo A, Barrett N, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, et al. Neurofunctional effects of methylphenidate and atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during time discrimination. *Biol Psychiatry*. 2013 Oct;74(8):615–22.
 198. Spencer TJ, Brown A, Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Lomedico A, et al. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2013 Sep;74(9):902–17.
 199. Losier BJ, McGrath PJ, Klein RM. Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996 Nov;37(8):971–87.
 200. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005 Apr;27(3):278–98.
 201. Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 2003 Sep;48(8):546–54.
 202. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2000 Sep;5(5):523–30.
 203. Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2005 Feb 5;133B(1):68–73.
 204. Franke B, Faraone S V, Asherson P, Buitelaar J, Bau CHD, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2012 Oct;17(10):960–87.
 205. Lee YH, Song GG. BDNF 196 G/A and COMT Val158Met polymorphisms and susceptibility to ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2018

Jul;22(9):872–7.

206. Loo SK, Specter E, Smolen A, Hopfer C, Teale PD, Reite ML. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Aug;42(8):986–93.
207. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Gill M, Robertson IH. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia*. 2005 Jan;43(13):1847–57.
208. Dresler T, Ehlis A-C, Heinz S, Renner TJ, Reif A, Baehne CG, et al. Dopamine transporter (SLC6A3) genotype impacts neurophysiological correlates of cognitive response control in an adult sample of patients with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Oct;35(11):2193–202.
209. Caldú X, Vendrell P, Bartrés-Faz D, Clemente I, Bargalló N, Jurado MA, et al. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*. 2007 Oct;37(4):1437–44.
210. Pettersson R, Söderström S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in adults: an examination of the Discriminative Validity of Neuropsychological Tests and Diagnostic Assessment Instruments. *J Atten Disord*. 2018 Sep;22(11):1019–31.
211. Deberdt W, Thome J, Lebec J, Kraemer S, Fregenal I, Ramos-Quiroga JA, et al. Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): a multinational cross-sectional study in Europe. *BMC Psychiatry*. 2015 Oct;15:242.
212. Ozkorumak E, Ozten H, Tiryaki A. The prevalence, rate of comorbidity and the level of functionality in psychiatric outpatients with adult ADHD. *Anatol J Psychiatry*. 2013;14(4):347.
213. Mao AR, Findling RL. Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med*. 2014 Sep;126(5):42–51.
214. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

- task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 Feb;24(1):23–37.
215. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 Jul;124(1–2):1–8.
216. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009 Feb;113(1–2):1–20.
217. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Oct;116(s434):17–26.
218. Kaskey GB, Salzman LF, Ciccone JR, Klorman R. Effects of lithium on evoked potentials and performance during sustained attention. *Psychiatry Res*. 1980 Dec;3(3):281–9.
219. Dougherty DM, Moeller FG, Steinberg JL, Marsh DM, Hines SE, Bjork JM. Alcohol increases commission error rates for a Continuous Performance Test. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Aug;23(8):1342–51.
220. Thoma RJ, Monnig MA, Lysne PA, Ruhl DA, Pommy JA, Bogenschutz M, et al. Adolescent substance abuse: the effects of alcohol and marijuana on neuropsychological performance. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Jan;35(1):39–46.

EK-1 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu- DEHB Grubu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU- DEHB GRUBU

Araştırmanın Adı: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Semptomlarının Genotip

Varyasyonlarıyla İlişisinin İncelenmesi

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven

Araştırmanın Yapılacağı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çocuklar, ergenler ve yetişkinleri etkileyen nöropsikiyatrik bir bozukluk olup yaşa uygun olmayan dikkat problemleri, hiperaktivite ya da dürtüsellik ile kendini gösterir. Çocukluk döneminde hiperaktivite daha dikkat çekerken, erişkinlikte dikkat problemleri asıl belirti olmaktadır. DEHB’de dikkati yoğunlaştırma ve kaydırmada güçlük, plan yapma zorluğu, bellek problemleri, zamanı uygun ayarlayamama gibi güçlükler görülmektedir. DEHB tanısı olanların bu alanlarda sahip olduğu belirtileri, yaşadığı güçlükleri değerlendirmek için çeşitli kendini değerlendirme formları, klinisyen tarafından uygulanan testler ve ölçekler kullanılır.

DEHB, tek bir nedenden ortaya çıkmayan; genetik, anatomik, gelişimsel ve çevresel etmenlerin oluşumunda rol oynadığı bir bozukluktur. Yüksek kalıtsallık gösterir, birinci derece akrabası DEHB olanlarda normal popülasyona göre 6-8 kat artmış risk vardır. DEHB’nin bu genetik geçişini araştırmak için hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabilecek aday genler belirlenmektedir. DAT1, DRD4, BDNF, SNAP25, NOS1, CLOCK bu aday genlerden bazılarıdır.

Tedavide metilfenidat kullanılmaktadır. Bu ilaca herkesin benzer şekilde yanıt vermediği, ilaçla belirtilerde meydana gelen düzelmenin genetik farklılıklardan etkilendiği bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DEHB olan erişkinler ve kontrol grubu arasında bilişsel işlevlerdeki farklılığı ortaya koymak, kişilik özelliklerini karşılaştırmak; DAT1, DRD4, BDNF, SNAP25, NOS1, CLOCK genotip dağılımları açısından fark olup

olmadığını saptamaktır. Ayrıca bu özelliklerin ve ilaca olan yanıtın genotip ve ilaç kan düzeyi ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilecektir. Elde edilecek bu bilgilerle DEHB'deki bazı özellikler ile ilişkili genler tespit edilerek hastalığın nedeni, tanı ve tedavisine yönelik saptamalar yapılabilecektir.

Bu çalışmaya DEHB tanısı almış olduğunuz için davet edilmektesiniz. Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini sağlayan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz tedavi ya da izlemine müdahale edilmeksizin, ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye alınacaksınız. Belirtilerinizi değerlendirmek için birtakım ölçekler doldurmanız ve beyin işlevlerinizi değerlendirmek için bazı testleri yapmanız gerekecektir. Bu değerlendirmeler yaklaşık olarak 1 saat sürecektir. Metilfenidat kullanıyorsanız bu ilk oturum değerlendirme ilaçsız en az 24 saati takiben, ilaç almadan hemen önce yapılacaktır. Düzenli olarak kullanmakta olduğunuz ilacınızı aldıktan 2 saat sonra bazı testler tekrar edilerek yaklaşık 10 dakika süren ikinci oturum gerçekleştirilecektir.

Değerlendirmeler sonunda sizden bir miktar (yaklaşık 3-4 tatlı kaşığı kadar) kan alınacaktır. Kan alımı esnasında iğne batmasından kaynaklı bir miktar ağrı hissetmeniz ve enfeksiyon riski olabilir. Alınan kan örneği genetik analizde kullanılacak, belirtilen aday genlerin kendi içlerinde taşıdıkları farklılıkları inceleyerek hastalığın genetik yönü hakkındabilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Ayrıca sizden alınan kanlarda metilfenidat ve prolaktin düzeyi bakılarak tedaviye yanıtla ilişkisi araştırılacaktır. Kimlik bilgileriniz ve elde edilen verilerin gizliliği araştırmacılar tarafından sağlanacak olup başka herhangi bir maksatla kullanılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup, sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışmaya katılmak isterseniz lütfen aşağıdaki iletişim bilgileri kullanarak bizimle iletişime geçebilirsiniz. Çalışmanın koordinatörü Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven'e (03125957084) veya çalışmacılardan Dr. Tükrü Çobanoğlu Tunalı'ya (03125956670) ulaşabilirsiniz.

GÖNÜLLÜ OLURU

Ben, bu çalışmaya katılmakla tedavimin değiştirilmeyeceğini biliyorum. Bu sayfayı imzalamakla gönüllü olarak bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olacağım konusunda bilgilendirildim. Kan örneği alınacağı hakkında bilgi sahibiyim. Yukarıdaki bilgileri okudum. Aynı zamanda bana sözlü açıklama da yapıldı. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun olmasın araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum. Bu çalışmanın bana ve bağlı olduğum sosyal güvenlik kurumuna mali yük getirmeyeceği söylendi. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle, gönüllü olarak kabul ediyorum. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Alınan bilgilerin, çalışmada elde edilecek verilerin, kan örneğimin aşağıdaki koşullarda kullanımını onaylıyorum (Aşağıdaki şıklardan yalnız birini seçiniz).

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

Tarih:

Katılımcının :

Adı-Soyadı:

Adresi: _____

Tel:

İmza:

Açıklamaları yapan kişinin:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza:



EK-2 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu- Kontrol Grubu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU- KONTROL GRUBU

Araştırmanın Adı: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Semptomlarının Genotip

Varyasyonlarıyla İlişisinin İncelenmesi

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven

Araştırmanın Yapılacağı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çocuklar, ergenler ve yetişkinleri etkileyen nöropsikiyatrik bir bozukluk olup yaşa uygun olmayan dikkat problemleri, hiperaktivite ya da dürtüsellik ile kendini gösterir. Çocukluk döneminde hiperaktivite daha dikkat çekerken, erişkinlikte dikkat problemleri asıl belirti olmaktadır. DEHB’de dikkati yoğunlaştırma ve kaydırmada güçlük, plan yapma zorluğu, bellek problemleri, zamanı uygun ayarlayamama gibi güçlükler görülmektedir. DEHB tanısı olanların bu alanlarda sahip olduğu belirtileri, yaşadığı güçlükleri değerlendirmek için çeşitli kendini değerlendirme formları, klinisyen tarafından uygulanan testler ve ölçekler kullanılır.

DEHB, tek bir nedenden ortaya çıkmayan; genetik, anatomik, gelişimsel ve çevresel etmenlerin oluşumunda rol oynadığı bir bozukluktur. Yüksek kalıtsallık gösterir, birinci derece akrabası DEHB olanlarda normal popülasyona göre 6-8 kat artmış risk vardır. DEHB’nin bu genetik geçişini araştırmak için hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabilecek aday genler belirlenmektedir. DAT1, DRD4, BDNF, SNAP25, NOS1, CLOCK bu aday genlerden bazılarıdır.

Tedavide metilfenidat kullanılmaktadır. Bu ilaca herkesin benzer şekilde yanıt vermediği, ilaçla belirtilerde meydana gelen düzelmenin genetik farklılıklardan etkilendiği bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DEHB olan erişkinler ve kontrol grubu arasında bilişsel işlevlerdeki farklılığı ortaya koymak, kişilik özelliklerini karşılaştırmak; DAT1, DRD4, BDNF, SNAP25, NOS1, CLOCK genotip dağılımları açısından fark olup olmadığını saptamaktır. Ayrıca bu özelliklerin ve ilaca olan yanıtın genotip ve ilaç kan düzeyi ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilecektir. Elde edilecek bu bilgilerle DEHB'deki bazı özellikler ile ilişkili genler tespit edilerek hastalığın nedeni, tanı ve tedavisine yönelik saptamalar yapılabilecektir.

Bu çalışmaya sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda yer almak için davet edilmektesiniz. Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini sağlayan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz tedavi ya da izlemine müdahale edilmeksizin, ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye alınacaksınız. Belirtilerinizi değerlendirmek için birtakım ölçekler doldurmanız ve beyin işlevlerinizi değerlendirmek için bazı testleri yapmanız gerekecektir. Bu değerlendirmeler yaklaşık olarak 1 saat sürecektir. Size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.

Değerlendirmeler sonunda sizden bir miktar (yaklaşık 3-4 tatlı kaşığı kadar) kan alınacaktır. Kan alımı esnasında iğne batmasından kaynaklı bir miktar ağrı hissetmeniz ve enfeksiyon riski olabilir. Alınan kan örneği genetik analizde kullanılacak, belirtilen aday genlerin kendi içlerinde taşıdıkları farklılıklar incelenerek ve hasta grubuyla karşılaştırılarak hastalığın genetik yönü hakkında bilgi sahibi olmamız sağlanacaktır. Kimlik bilgileriniz ve elde edilen verilerin gizliliği araştırmacılar tarafından sağlanacak olup başka herhangi bir maksatla kullanılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup, sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olur, herhangi bir sıkıntıyla karşılaşırsanız çalışmanın koordinatörü Prof. Dr. Halise Devrimci Özgüven'e (03125957084) veya çalışmacılardan Dr. Tümkü Çobanoğlu Tunalı'ya (03125956670) ulaşabilirsiniz.

GÖNÜLLÜ OLURU

Ben....., bu çalışmaya katılmakla herhangi bir tıbbi müdahalede bulunulmayacağını biliyorum. Bu sayfayı imzalamakla kendi isteğimle çalışmada sağlıklı kontrol grubunda bulunmayı kabul etmiş olacağım konusunda bilgilendirildim. Kan örneği alınacağı hakkında bilgi sahibiyim. Yukarıdaki bilgileri okudum. Aynı zamanda bana sözlü açıklama da yapıldı. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun olmasın araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum. Bu çalışmanın bana ve bağlı olduğum sosyal güvenlik kurumuna mali yük getirmeyeceği söylendi. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle, gönüllü olarak kabul ediyorum. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Alınan bilgilerin, çalışmada elde edilecek verilerin, kan örneğimin aşağıdaki koşullarda kullanımını onaylıyorum (Aşağıdaki şıklardan yalnız birini seçiniz).

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan bilgilerin ve kan örneğinin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

Tarih:

Katılımcının :

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza:

Açıklamaları yapan kişinin:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza:

EK-3 : Sosyodemografik Bilgi Formu

TARİH:

DEĞERLENDİRİCİ:

VAKA: ☐

KONTROL: ☐

SOSYODEMOGRAFIK BİLGİLER

ADI-SOYADI:

CİNSİYETİ:

DOĞUM TARİHİ VE YAŞI:

DOĞUM YERİ:

TC KİMLİK NUMARASI:

PROTOKOL NO:

ADRES:

TELEFON:

E-POSTA ADRESİ:

BİR YAKINININ ADI-SOYADI:

TELEFON NUMARASI:

EĞİTİM DÜZEYİ :

EĞİTİM SÜRESİ :

- a) Okuma Yazması Yok
- b) Okur Yazar
- c) İlkokul
- d) Ortaokul
- e) Lise
- f) Önlisans
- g) Üniversite
- h) Yüksek Lisans
- i) Doktora

İŞ DURUMU:

- ☐ Ücretli Çalışıyor ☐ Serbest Çalışıyor ☐ Öğrenci ☐ Ev Hanımı
☐ Normal Emekli ☐ Malulen Emekli ☐ İş Yok

MEDENİ DURUM:

- ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış
☐ Eşi Ölmüş ☐ Ayrı Yaşıyor ☐ Bekar, Eşi Var

DEHB OLANLARDA

TANI ALMA YAŞI :

TANI ALDIĞINDAKİ YAKINMALARI:

AKTİF YAKINMALARI:

PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR VE SÜRELERİ:

MEVCUT TEDAVİSİ:

VAKA VE KONTROLLERDE:

SİGARA/ ALKOL/ MADDE KULLANIMI:

KOMORBİD HASTALIKLAR:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

AİLEDE DEHB VE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

EK-4 : Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)

Hasta Adı	
Doğum tarihi	
Cinsiyet	☐ E / ☐ K
Test uygulama tarihi	
Araştırmacı Adı	
Hasta numarası	

Bölüm 1: Dikkat eksikliği belirtileri (DSM-IV A1 ölçütleri)

Yönerge: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 - 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

D1

Ayrıntılara yeterince dikkat etmek konusunda sık sık sorun yaşıyor veya işinizde ya da diğer etkinliklerde sık sık dikkatsizce hatalar yapıyor musunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Dikkatsizce hatalar yapmak
- ☐ Hata yapmayı engellemek için yavaş çalışmak
- ☐ Talimatları dikkatlice okumamak
- ☐ Ayrıntılı çalışmalar yaparken zorlanmak
- ☐ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ☐ Ayrıntılarda tıkanmak
- ☐ Çok hızlı biçimde çalışmak ve bu nedenle hatalar yapmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Okul ödevlerinde dikkatsizce hatalar yapmak
- ☐ Soruları iyi okumamaktan dolayı hatalar yapmak
- ☐ İyi okumamaktan dolayı soruları yanıtsız bırakmak
- ☐ Sınav kâğıdının arka kısmını yanıtsız bırakmak
- ☐ Dikkatsiz çalıştığı için başkaları tarafından eleştirilmek
- ☐ Ödevlerin yanıtlarını kontrol etmemek
- ☐ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D2

Verilen görevlerde dikkatinizi sürdürmekte sıklıkla zorlanıyormusunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Görevlere uzun süre dikkati verememek *
- ☐ Kendi düşünceleri veya çağrışımları nedeniyle dikkatin çok çabuk dağılması
- ☐ Bir filmi sonuna kadar izlemekte veya kitap okumakta zorlanmak *
- ☐ Herhangi bir şeyden çabuk sıkılmak *
- ☐ Konuşulmuş olan konular hakkında sorular sormak
- ☐ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Dikkati okul ödevlerine vermekte güçlük çekmek
- ☐ Dikkati oyunlara vermekte güçlük çekmek *
- ☐ Dikkatin çabuk dağılması
- ☐ Konsantrasyon zorluğu *
- ☐ Dikkatin dağılmasını önlemek için yapılandırmaya gereksinim duymak
- ☐ Etkinliklerden çabuk sıkılmak *
- ☐ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D3

Sizinle doğrudan konuşulurken sık sık sanki dinlemiyormuşsunuz gibi görülüyor mu? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ☐ Karşılıklı konuşurken konsantre olmakta zorluk
- ☐ Sonradan, bir konuşmanın ne hakkında olduğunu hatırlamamak
- ☐ Konuşma sırasında konuyu sık sık değiştirmek
- ☐ İnsanların size aklınızın başka yerde olduğunu söylemesi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Anababa/öğretmenlerinin ne söylediğini bilmemek
- ☐ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ☐ Sadece göz teması kurulduğunda ya da ses yükseltildiğinde dinlemek
- ☐ Sık sık yeniden hitap etmek gerekmesi
- ☐ Soruların tekrar edilmesinin gerekmesi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D4

Yönergelere (talimatlara) uymakta ve işleri bitirmekte sık sık başarısız olur musunuz veya işyerinde sorumluluklarınızı yerine getirmek konusunda başarısız mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İşleri tamamlamadan karman çorman etmek
- ☐ Yapılan iş yeni olma özelliğini yitirdiğinde bitirmekte güçlük çekmek
- ☐ Görevleri tamamlamak için bir görev teslim tarihine ihtiyaç duymak
- ☐ İdari işleri bitirme güçlüğü
- ☐ Kullanma talimatlarını takip etme güçlüğü
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Yönergelere uyma güçlüğü
- ☐ Birden çok adımdan oluşan görevlerde güçlük çekmek
- ☐ İşleri bitirememek
- ☐ Ev ödevini bitirememek ya da teslim etmemek
- ☐ Verilen görevleri bitirmek için çok fazla yapılandırmaya gereksinim duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D5

Görev ve etkinlikleri düzenlemekte sık sık güçlük çekiyor musunuz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Günlük işleri planlamakta güçlük çekmek
- ☐ Ev ve/veya çalışma alanının dağınık olması
- ☐ Çok sayıda iş için plan yapmak ya da verimli plan yapamamak
- ☐ Sıklıkla aynı saatte farklı işler için ya da farklı kişilere randevu vermek (çifte randevu)
- ☐ Geç kalmak
- ☐ Ajanda veya günlük kullanırken süreklilik gösterememek
- ☐ Programlara sabit kalma gereksinimi nedeniyle esnek olamamak
- ☐ Zaman kavramının yetersiz olması
- ☐ Zaman programları yapmak ama bunları kullanmamak
- ☐ Konuları düzenlemek için başkalarına ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Zamanında hazırlanmakta güçlük çekmek
- ☐ Odanın ya da masanın dağınık olması
- ☐ Kendi başına oynamakta güçlük çekmek
- ☐ İş ya da ev ödevlerinin planlanmasında güçlük çekmek
- ☐ İşleri kaşıp yapmak
- ☐ Geç kalmak
- ☐ Kötü zaman kavramı, zamanı ayarlayamamak
- ☐ Kendi kendine vakit geçirmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D6

Uzun süreli zihinsel çaba gerektiren görevlerden sıklıkla kaçır (ya da sevmeyi veya yapmak istemeyi) mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Öncelikle kolay ya da eğlenceli olan şeyleri yapmak
- ☐ Sıkıcı ya da güç görevleri sıkça ertelemek
- ☐ Teslim tarihini kaçırarak şekilde görevleri ertelemek
- ☐ İdari işler gibi monoton işlerden kaçmak
- ☐ Zihinsel çaba gerektirdiği için okumayı sevmemek
- ☐ Çok konsantrasyon gerektiren işlerden kaçınmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Okul ödevlerinden kaçınmak ya da sevmemek
- ☐ Zihinsel çaba gerektirdiği için az kitap okumak ya da okumak istememek
- ☐ Çok konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınmak
- ☐ Okulda çok konsantrasyon gerektiren konuları sevmemek
- ☐ Sıkıcı ya da zor görevleri sıkça ertelemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D7

Görev ya da etkinlikler için gerekli olan araçları sıkça kaybeder misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Cüzdan, anahtar veya ajanda kaybetmek
- ☐ Sık sık eşyaları olduğu yerde bırakıp, unutmak
- ☐ İş için gerekli evrakları kaybetmek
- ☐ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ☐ Diğer insanlar eşyalarının yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ☐ Eşyalarını kaldırırken yanlış yerlere koymak
- ☐ Listeler, telefon numaraları veya notları kaybetmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Ajanda, kalem, beden eğitimi eşyaları veya başka eşyaları kaybetmek
- ☐ Kıyafet, oyuncak veya ev ödevlerini kaybetmek
- ☐ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ☐ Diğer insanlar eşyalarının yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ☐ Anababa/öğretmenin kaybolan eşyalarla ilgili eleştiride bulunması
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D8Sık sık dış uyaranlar tarafından dikkatiniz kolayca dağılır mı? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?***Erişkinlik dönemi örnekleri**

- ☐ Dış uyaranlara kendini kapatmakta güçlük çekmek
- ☐ Dikkat dağıldıktan sonra yeniden işe odaklanmakta güçlük çekmek
- ☐ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ☐ Başka insanların kendi aralarında konuşmalarını dinleme eğilimi
- ☐ Bilgiyi filtreleme ve/veya seçmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi örnekleri**

- ☐ Sınıftayken sık sık dışarıya bakmak
- ☐ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ☐ Dikkat dağıldıktan sonra tekrar işe dönmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**D9**Günlük etkinliklerinizde sık sık unutkanlık yaşar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?***Erişkinlik dönemi örnekleri**

- ☐ Randevuları ya da başka sorumlulukları unutmak
- ☐ Anahtarları, ajandayı vb. unutmak
- ☐ Randevuların sıkça hatırlatılmasının gerekmesi
- ☐ Unutulan eşyaları almak için eve geri dönmek zorunda kalmak
- ☐ İşleri unutmadığından emin olmak için katı biçimde listeler kullanılması
- ☐ Günlük ajandaya not almayı ya da bakmayı unutmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi örnekleri**

- ☐ Randevuları veya yönergeleri unutmak
- ☐ Sıkça hatırlatma yapılmasının gerekmesi
- ☐ Bir görevin yansında ne yapılması gerektiğini unutmak
- ☐ Okul eşyalarını beraberinde götürmeyi unutmak
- ☐ Eşyaları okulda ya da arkadaşların evinde unutmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Ek Ölçüt A****Erişkinlik dönemi:**

Yukandaki dikkat eksikliği belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıdır ya da onlara kıyasla daha sık yaşar mısınız?

☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi:**

Yukandaki dikkat eksikliği belirtileri sizde akranınız olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı ya da bunları yaşadıklarınıza kıyasla daha sık yaşadınız mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Bölüm 2: Hiperaktivite –dürtüsellik belirtileri (DSM-IV A2 ölçütleri)

Yönerge: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 – 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

H/D 1

Ellerinizi ya da ayaklarınızı sık sık huzursuzca oynatır mısınız veya sandalyenizde sık sık kıpırdanır mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Sabit oturmakta güçlük çekmek
- ☐ Bacakların kıpır kıpır olması
- ☐ Kalem tıkırdatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ☐ Tırnak yemek veya saçla oynamak
- ☐ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Anababanın sık sık "sessiz otur" ve benzeri söylemleri
- ☐ Bacakların kıpır kıpır olması
- ☐ Kalem tıkırdatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ☐ Tırnak yemek veya saçla oynamak
- ☐ Sandalyede sakince oturamamak
- ☐ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 2

Oturmanızın beklendiği durumlarda genellikle ayağa kalkar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Konferans, toplantı, cami vb. yerlere gitmekten kaçınmak
- ☐ Oturmak yerine gezinmeyi tercih etmek
- ☐ Asla uzun süre sakince oturamamak, sürekli hareket halinde olmak
- ☐ Sakince oturma güçlüğünden dolayı gergin olmak
- ☐ Yürümek için bahaneler uydurmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Yemek yerken veya sınıfta sık sık ayağa kalkmak
- ☐ Okulda ya da yemeklerde yerinde oturmakta çok güçlük çekmek
- ☐ Oturması gerektiği konusunda uyarı almak
- ☐ Biraz yürüyebilmek için bahaneler uydurmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 3

Kendinizi sıkça huzursuz hisseder misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İçsel huzursuzluk ya da ajitasyon hissi
- ☐ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak zorunda olduğu hissine sahip olmak
- ☐ Rahatlayıp gevşemek konusunda zorlanmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli koşturmak
- ☐ Mobilyalara tırmanmak veya koltuklarda zıplamak
- ☐ Ağaçlara tırmanmak
- ☐ İçsel huzursuzluk hissi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 4

Boş zamanlarda yaptığınız rahatlatıcı etkinliklerinizle sakin bir şekilde uğraşmakta zorlanır mısınız? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Yürütülen faaliyetler sırasında konuşulması uygun olmayan yerlerde konuşmak
- ☐ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ☐ Her türlü durumda sesli olmak
- ☐ Yürütülen faaliyetleri sessiz bir şekilde yapmakta zorlanmak
- ☐ Alçak sesle konuşmakta zorlanmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Oyun oynarken veya sınıfta yüksek sesle konuşmak
- ☐ Televizyon ya da filmleri sessizce izleyememek
- ☐ Daha sessiz ya da sakin olması gerektiği yönünde eleştirilmek
- ☐ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 5

Genellikle hareket halinde misiniz ya da sanki bir "motor takılmış gibi" mi davranırsınız? Ve *çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak
- ☐ Çok enerjik olmak, sürekli hareket halinde olmak
- ☐ Kendi sınırlarını aşmak
- ☐ İşleri kendi haline bırakmakta zorlanmak, duramamak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli meşgul olmak
- ☐ Okulda ve evde dikkat çekici bir şekilde aktif olmak
- ☐ Çok enerjik olmak
- ☐ Sürekli hareket halinde olmak, duramamak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 6

Genellikle aşırı mı konuşursunuz? Ve *çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İnsanları yoracak şekilde konuşmayla meşgul olmak
- ☐ Durmaksızın konuşan biri olarak tanınmak
- ☐ Konuşmayı kesmekte zorlanmak
- ☐ Çok konuşma eğilimi
- ☐ Konuşmalar sırasında başkalarına fırsat vermemek
- ☐ Bir şeyi anlatmak için çok sayıda sözcüğe ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Geveze olarak bilinmek
- ☐ Öğretmen ve anababalann sık sık sizden sessiz olmanızı istemeleri
- ☐ Kamelerde çok konuşmaya dair yorumlar bulunması
- ☐ Çok konuştuğu için ceza almak
- ☐ Okulda çok konuşarak başkalarını dersten alıkoymak
- ☐ Konuşmalarda başkalarına fırsat vermemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 7

Genellikle sorulan soru tamamlanmadan mı yanıt verirsiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Geveze olmak, aklından geçeni söylemek
- ☐ Konuştuğu şeyleri öncesinde düşünmemek
- ☐ İnsanlar sözlerini bitirmeden cevap vermek
- ☐ Başkalarının cümlelerini tamamlamak
- ☐ Patavatsız olmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Geveze olmak, düşünmeden konuşmak
- ☐ Okulda sorulara ilk yanıt veren kişi olmayı istemek
- ☐ Yanlış olsa dahi ilk önce cevap vermek
- ☐ Başkaları cümlelerini bitirmeden söze girmek
- ☐ Patavatsızca konuştuğu için kınacı olmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 8

Genellikle sıra beklemekte zorluk çeker misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Kuyrukta beklemekte güçlük çekmek, öne geçmek
- ☐ Trafikte/trafik sıkıştığında sabırla beklemekte güçlük çekmek
- ☐ Konuşmalarda sırasını beklemekte zorluk çekmek
- ☐ Sabırsız olmak
- ☐ İlişkilere/işlere hızlı başlamak ya da sabırsızlıktan bunları çabuk bırakmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Grup etkinlikleri/oyunlarda sıra bekleyememek
- ☐ Sınıfta sırasını bekleyememek
- ☐ Hep ilk konuşan ya da harekete geçen olmak
- ☐ Kolayca sabrının taşması
- ☐ Sağa sola bakmadan yola atlayıp karşıdan karşıya geçmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 9

Genellikle başkalarının işlerini böler ya da onları rahatsız eder misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Başkalarının işine karışmakta acele etmek
- ☐ Başkalarını bölmek
- ☐ İstenmediği halde başkalarını uğraşları sırasında rahatsız etmek
- ☐ Başkalarının işlerine karıştığı yönünde eleştirilme
- ☐ Başkalarının sınırlarına saygı duymakta güçlük
- ☐ Her konu hakkında bir fikir sahibi olmak ve bunu hemen ifade etmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Başkalarının oyununu bölmek
- ☐ Başkalarının konuşmalarını bölmek
- ☐ Her şeye tepki vermek
- ☐ Bekleyememek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Ek ölçüt A

Erişkinlik dönemi:

Yukandaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıdır, ya da onlara kıyasla daha sık yaşar mısınız?

☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi:

Yukandaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde akranınız olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı, ya da bunları yaşıtlarınıza kıyasla daha sık yaşadınız mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Bölüm 3: Belirtiler sonucu yaşanan Bozulma (DSM-IV B, C ve D ölçütleri)

Ölçüt B

Yukanda bahsedilen dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde her zaman var mıydı?

- ☐ Evet (bazı belirtiler yedi yaşından önce de vardı)
- ☐ Hayır

Hayırsa, başlangıç yaşı

Ölçüt C

Yukarıda bahsedilen belirtilerle ilgili olarak hangi alanlarda sorunlar yaşıyorsunuz veya yaşamaktasınız?

Erişkinlik dönemi

İş/Eğitim

- ☐ İş için gerekli eğitimlerin tamamlanmaması
- ☐ İşin eğitim düzeyinin altında olması
- ☐ Bir işyerinden çabuk sıkılmak
- ☐ Çok sayıda kısa süreli işlerde çalışma, sık iş değiştirmeyi alışkanlık haline getirmek
- ☐ İdari işlerde/plan yaparken güçlük çekmek
- ☐ Bir işte terfi edememek
- ☐ İşyerinde yeterli performans gösterememek
- ☐ Kavga ederek ayrılmak ya da işten çıkarılmak
- ☐ Belirtiler sonucu hastalık yardımı/ maluliyet maaşı almak
- ☐ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Diğer:

İlişkiler ve/veya aile

- ☐ İlişkilerde çabuk sıkılmak
- ☐ Ani ve dürtüsel biçimde ilişkilere başlamak/bitirmek
- ☐ Belirtiler nedeniyle ilişkideki dengenin bozuk olması
- ☐ İlişki sorunları, çok tartışmak, samimiyet eksikliği
- ☐ Belirtilerden dolayı boşanma
- ☐ Belirtilerden dolayı cinsellik sorunları
- ☐ Belirtilerden dolayı çocuk yetiştirme sorunları
- ☐ Ev işleri ve/veya ev idaresinde güçlük çekmek
- ☐ Ekonomik sorunlar veya kumar
- ☐ İlişki başlatma korkusu
- ☐ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi

Eğitim

- ☐ Eğitim seviyesinin zeka ya göre beklenenin altında kalması
- ☐ Konsantrasyon sorunları nedeniyle sınıfta kalmak
- ☐ Eğitimi yarım bırakmak/okuldan atılmak
- ☐ Eğitimin tamamlanması için geçen sürenin normalden çok daha uzun olması
- ☐ Zeka düzeyine uygun eğitim almak için çok fazla emek harcamak
- ☐ Ödev yapmakta zorlanmak
- ☐ Belirtiler nedeniyle özel eğitim alınması
- ☐ Davranışlar/konsantrasyon hakkında öğretmenlerin uyarıda bulunması
- ☐ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Diğer:

Aile

- ☐ Kardeşlerle sık sık kavga etmek
- ☐ Sık sık ceza almak veya dayak yemek
- ☐ Çatışmalardan dolayı aile ile az temas kurmak
- ☐ Anababaların yapılandırmasına/kurallarına normalde olduğundan daha uzun süre ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Erişkinlik dönemi (devam)

Sosyal ilişkiler

- ☐ Sosyal ilişkilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ☐ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ☐ Sosyal temaslar başlatmakta güçlük çekmek
- ☐ Olumsuz deneyimlerden dolayı iddiasız olmak, kendini ortaya koyamamak
- ☐ Özenli ve nazik olmamak (örn. kart göndermeyi/kutlama-hastalık- taziyeye vb. konularda empati yapmayı/telefon etmeyi unutmak vs.)
- ☐ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ☐ Boş zamanlarda yeterince rahatlayamamak
- ☐ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ☐ Aşırı spor yapmaktan dolayı yaralanmalar
- ☐ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ☐ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ☐ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Dikkatsizce araba kullanmaktan dolayı kazalarehliyetin alınması
- ☐ Heyecan aramak ve/veya çok fazla risk almak
- ☐ Karakola/adliyeye düşmek
- ☐ Yeme krizleri
- ☐ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ☐ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ☐ Yaşadığı başarısızlıklar nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ☐ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ☐ Eleştiriye aşırı derecede tepki vermek
- ☐ Mükemmeliyetçilik
- ☐ DEHB belirtilerinden dolayı endişeli olmak
- ☐ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi (devam)

Sosyal Temaslar

- ☐ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ☐ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ☐ Sosyal ilişkilere girmekte güçlük çekmek
- ☐ Olumsuz tecrübelerden dolayı iddialı olmamak
- ☐ Az sayıda arkadaşına sahip olmak
- ☐ Dalga geçilmesi
- ☐ Dışlanmak/gruba dahil edilmemek
- ☐ Kabadayılık yapmak
- ☐ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ☐ Boş zamanda yeterince rahatlayamamak
- ☐ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ☐ Birçok spordan dolayı yaralanmalar
- ☐ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ☐ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ☐ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Sansasyon aramak ve/veya çok fazla risk almak
- ☐ Karakola/adliyeye düşmek
- ☐ Başından çok sayıda kaza geçmesi
- ☐ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ☐ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ☐ Başarısızlık tecrübeleri nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ☐ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ☐ Eleştiriye aşırı derecede tepki vermek
- ☐ Mükemmeliyetçilik
- ☐ Diğer:

Erişkinlik dönemi: İki yada daha fazla (2≥) alanda bozulma var mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk ve ergenlik dönemi: İki yada daha fazla (2≥) alanda bozulma var mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

EK-5: DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Atilla Turgay Ölçeği/ATÖ)

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği

1. BÖLÜM

Dikkat Eksikliği Bölümü

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	0	1	2	3
2. Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	0	1	2	3
3. Birisiyle yüzyüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	0	1	2	3
4. Okul ödevlerini ya da işyerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönergeleri anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	0	1	2	3
5. Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/organize etme güçlüğü	0	1	2	3
6. Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	0	1	2	3
7. Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	0	1	2	3
8. Dikkatin kolayca dağılması	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanlık	0	1	2	3

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm

1. bölümde karşılanan kriter sayısı:

1. bölümden elde edilen DEHB puanı:

3. BÖLÜM

DEB/DEHB ile ilişkili özellikler

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3
2. Başlanan bir işi bitirememe ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri takipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da, aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3
7. Herkes tarafından izlenen yolları ve kuralları uygulamamak	0	1	2	3
8. Sabırsızlık; engellenme eşiğinin düşük olması	0	1	2	3
9. Dürtüsellik (düşünmeden hareket etme)	0	1	2	3
10. Kendini güvensiz hissetme	0	1	2	3
11. Duygudurumda sık görülen oynamalar	0	1	2	3
12. Aniden parlama, tepki gösterme	0	1	2	3
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, dayanamama	0	1	2	3
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3
18. Unutkanlık	0	1	2	3
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3
20. Fiziksel saldırganlık	0	1	2	3
21. Alkol kullanımı	0	1	2	3
22. Madde kullanımı	0	1	2	3
23. Yasal güçlük ve sorunlar	0	1	2	3
24. Çökkünlük (depresyon)	0	1	2	3
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	0	1	2	3
26. Sebepsiz yere sinirli ve gergin olma (kaygı)	0	1	2	3
27. İşinden zevk alamama	0	1	2	3
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	0	1	2	3
29. Uzun süredir devam eden mutsuzluk hissi	0	1	2	3
30. Kapasitesiyle uyumlu bir düzeye ulaşamama	0	1	2	3

EK-6 : Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere daldırdım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alıngandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarına pişman olurudum.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyeliime ulaşamadım.					

EK-7 : Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

Ek 1. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

Sayfanın sağında gösterilen açıklamalara göre, kendinizi değerlendirip aşağıdaki soruları yanıtlayınız. Soruları yanıtlarken son 6 ay içinde nasıl hissettiğiniz ve nasıl davrandığınız konusunda sizi en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyunuz.

İsim:					
Tarih:					
	Asla	Nadi-ren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Üzerinde çalıştığınız bir işin/projenin son ayrıntılarını toparlayıp projeyi tamamlamakta sorun yaşar mısınız?					
2. Organizasyon gerektiren bir iş yapmanız zorunlu olduğunda işlerinizi sıraya koymakta ne sıklıkla zorluk yaşarsınız?					
3. Yükümlülüklerinizi ve randevularınızı hatırlamakta ne sıklıkla sorun yaşarsınız?					
4. Çok fazla düşünmeyi ve konsantrasyonu gerektiren bir iş yapmanız gerekiyorsa ne sıklıkla başlamaktan kaçınır ya da geciktirirsiniz?					
5. Uzun bir süre oturmanız gerektiğinde, ne sıklıkla huzursuzlaşıp, kıpırdanır ya da el ve ayaklarınızı kıpırdatırsınız?					
6. Ne sıklıkla kendinizi aşırı aktif ve sanki motor takılmış gibi bir şeyler yapmak zorunda hissedersiniz?					
A BÖLÜMÜ					
7. Sıkıcı veya zor bir proje üzerinde çalışmanız gerektiğinde, ne sıklıkla dikkatsizce hatalar yaparsınız?					
8. Monoton veya tekrarlayıcı bir iş yaparken ne sıklıkla dikkatinizi sürdürmekte güçlük çekersiniz?					
9. Doğrudan sizinle konuşuyor bile olsalar, insanların size söylediklerine yoğunlaşmakta ve dinlemekte ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
10. Evde veya işte eşyaları bulmakta ya da nereye koyduğunuzu hatırlamakta ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
11. Etrafınızdaki hareketlilik ve gürültü ne sıklıkla dikkatinizi dağıtır?					
12. Orada oturmanız beklendiğinde, bir toplantı veya benzer durumda ne sıklıkla yerinizden kalkarsınız?					
13. Ne sıklıkla kendinizi huzursuz, kıpır kıpır hissedersiniz?					
14. Kendinize ait boş zamanınız olduğunda ne sıklıkla gevşemekte ve rahatlamakta güçlük çekersiniz?					
15. Sosyal ortamlarda bulunduğunuzda, ne sıklıkla kendinizi çok konuşurken yakalarsınız?					
16. Bir sohbet ya da görüşmede, ne sıklıkla karşınızdaki kişi cümlesini bitirmeden onun cümlesini bitirdiğinizi fark edersiniz?					
17. Sıraya girmek gerektiğinde, ne sıklıkla sıranızın gelmesini beklemekte güçlük çekersiniz?					
18. Başka bir işle meşgul olduklarında diğer insanları araya girip engeller misiniz?					
B BÖLÜMÜ					

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2009; 10:77-87