



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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN TEDAVİSİNE
YANIT VE DİRENÇTE CYP2C19 VE SLC6A2
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Kevser GÜL

KAYSERİ – 2018



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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN TEDAVİSİNE
YANIT VE DİRENÇTE CYP2C19 VE SLC6A2
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Kevser GÜL

**Danışman
Doç. Dr. Esra DEMİRCİ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TTU-2017-7758 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Esra DEMİRCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Sevgi ÖZMEN'e,

Asistanlığımın ilk dönemleri esnasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a,

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Nöroloji rotasyonlarım sırasında tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum hocalarıma,

Tezin genetik çalışmalarını titizlikle yürüten Doç. Dr. Elif Funda Şener ve Uzman Biyolog Müge Gülcihan ÖNAL' a,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, desteklerini sürekli yanımda hissettiğim annem, babam, ağabeyim Ali Hakan ve kardeşim Beyza' ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Melike Kevser GÜL

Aralık 2018, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı ölçütleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.3.1.Genetik geçiş ve aile çalışmaları.....	8
2.1.3.2.Psikososyal etkenler	9
2.1.3.3.Nörokimyasal etkenler	9
2.1.3.4.Beyinde yapısal ve fonksiyonel etkenler.....	10
2.1.3.5.Nörofizyolojik etkenler	10
2.1.3.6. Nöropsikolojik etkenler.....	11
2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme	11
2.1.4.1. Dikkatsizlik	11
2.1.4.2. Hiperaktivite.....	11
2.1.4.3. Dürtüsellik.....	12
2.1.5. Ayırıcı tanı ve eş tanılar	12
2.1.6. Tedavi.....	12
2.1.6.1. Farmakoterapi	13
2.1.6.1.1. Psikostimulanlar	13
2.1.6.1.2. Psikostimulan dışı ilaçlar	13
2.1.6.2.Psikososyal tedaviler	14
2.2.Atomoksetin	14
2.2.1.Etki mekanizması	14

2.2.2 Atomoksetin kullanımı.....	15
2.2.3. Atomoksetin yan etkileri	15
2.3. Sitokrom P450 Enzimleri	16
2.4. Norepinefrin Transporter	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Kullanılan Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirmeler.....	23
3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	23
3.1.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması	23
3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ).....	24
3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)	24
3.1.5. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF) (Barkley Stimulants' Side Effects Rating SCALE/BSSERS)	24
3.1.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	25
3.2. Genetik Analiz	25
3.2.1. Araştırmada Kullanılan Gereçler	25
3.2.2 Kandan DNA İzolasyonu	26
3.2.3 rs12708954 ve rs3785143 Analizi	26
3.2.4. CYP2C19 Custom Panel MİSeq Çalışma Protokolü	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve KISITLILIKLAR.....	53
6.1. Sonuçlar	53
6.2. Kısıtlılıklar	54
KAYNAKLAR	55
EKLER.....	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	CYP2C19 Enziminin Metabolizmasına Katıldığı İlaçlar, İndükleyicileri ve İnhibitörleri.....	18
Tablo 2.	Farklı Toplumlarda CYP2C19 Yavaş Metabolizör Oranları	19
Tablo 3.	DEHB ve Kontrol Gruplarında Olgu Yaşı ve Kardeş Sayısı Dağılımı	33
Tablo 4.	DEHB ve Kontrol Gruplarında Anne ve Baba Yaş Ortalamaları	34
Tablo 5.	Olgu ve Kontrol Grubuna İlişkin Sosyodemografik Bulgular	34
Tablo 6.	DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Ölçeği Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	35
Tablo 7.	DEHB ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerlerine İlişkin Veriler	35
Tablo 8.	DEHB Olgularının Atomoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerlerine İlişkin Veriler.....	36
Tablo 9.	DEHB Olgularının Öğretmen ve Ebeveyn Connors Değerlendirme Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması	37
Tablo 10.	DEHB ve Kontrol Grubunda rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Dağılımı.....	37
Tablo 11.	rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Hastalık Şiddeti İle İlişkisi	38
Tablo 12.	rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Hastalık Şiddeti Üzerine Etkileri.....	38
Tablo 13.	DEHB Olgularının Tedavi Sonrası Klinik Global İzlenim Ölçeği İyileşme Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular.....	39
Tablo 14.	Erkek ve Kız Olgularda Tedaviye Yanıt Durumunun Dağılımı	39
Tablo 15.	Erkek ve Kız Olgularda Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Tedavi Yanıtının Karşılaştırılması	40
Tablo 16.	rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Tedaviye Yanıt İle İlişkisine Dair Veriler	40
Tablo 17.	rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Tedaviye Yanıt ile İlişkilerine Dair Veriler	42
Tablo 18.	rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Yan Etki İle İlişkisine Dair Veriler.....	43

Tablo 19. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Yan Etki ile İlişisine Dair Veriler	44
Tablo 20. CYP2C19 c.991G>A Polimorfizminin Tedavi Öncesi ve Sonrası CÖDÖ ve CADÖ Puanları ile İlişkisi	45



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Erkek ve Kız Olgularda Tedaviye Yanıt Durumunun Dağılımı.....	39
Şekil 2.	rs12708954 Genotipindeki Olgularda Tedaviye Yanıt Dağılımı	41
Şekil 3.	rs3785143 Genotipindeki Olgularda Tedaviye Yanıt Dağılımı	41
Şekil 4.	rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Olguların Tedaviye Yanıt Dağılımları.....	42
Şekil 5.	rs12708954 Genotipindeki Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımı.....	43
Şekil 6.	rs3785143 Genotipindeki Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımı.....	44
Şekil 7.	rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımları	45

KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
5-HTR	: Serotonin Reseptörü
BKI	: Beden Kitle İndeksi
cDNA	: Komplementer DNA
CGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
CADÖ	: Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği
CÖDÖ	: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
C-max	: Maksimum konsantrasyon
CYP	: Sitokrom P450
CYP2C19	: Sitokrom P450 2C19
CYP2D6	: Sitokrom P450 2D6
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
DB	: Davranım Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik tip
DEHB-DE	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin önde geldiği tip
DEHB-HA	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivitenin önde geldiği tip
DRD4	: Dopamin Reseptörü 4
DSM	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı
EAA	: Eğrinin Altında Kalan Alan
EEG	: Elektroensefalografi
EM	: Extensive Metabolizer
FDA	: Gıda ve İlaç Birliği

GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HAT	: 4-hidroksiatomoksetine
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IM	: Intermediate Metabolizer
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
NE	: Noradrenalin, Norepinefrin
NET/SLC6A2	: Norepinefrin Transporter
NAT	: N-desmetilatatomoksetine
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖÖG	: Özgül Öğrenme Güçlüğü
PM	: Poor Metabolizer
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism(Tek Nükleotid Polimorfizmi)
UM	: Ultra Extensive Metabolizer

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN
TEDAVİSİNE YANIT VE DİRENÇTE CYP2C19 VE SLC6A2
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan, atomoksetin kullanan çocuk ve ergenlerde CYP2C19 enzim geni ve SLC6A2 geninin farklı polimorfizmlerinin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya DEHB tanısı konan 100 hasta ve 80 sağlıklı kontrol dahil edildi. Atomoksetin dozu, 0.5 mg/kg/gün olarak başlandı, 1 haftalık aralıklarla yükseltılarak ve 1.2 mg/kg/gün dozunda titre edildi. Tedaviye yanıt, tedaviye başladıktan 2 ay sonra klinik görüşme, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirildi. Yan etkilerin değerlendirilmesinde Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu kullanıldı. Hasta ve kontrollerden periferik venöz kan örnekleri alındı ve SLC6A2 geni için rs12708954, rs3785143 tek nükleotid polimorfizmleri ve CYP2C19 genotipleri incelendi.

Bulgular: rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin hastalık şiddeti üzerine etkisi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. rs12708954 genotipi ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Tedaviye yanıtın heterozigot bireylerde normal bireylerden daha iyi olduğu ve cinsiyete göre düzeltildiğinde farkın devam ettiği belirlendi. rs3785143'ün tedavi yanıtı ile ilişkisi incelendiğinde; rs12708954'e benzer şekilde, heterozigot bireylerin normal bireylerden daha iyi tedavi yanıtı olduğu görüldü. Her iki grupta da heterozigot olan bireylerde yan etkilerin daha fazla bulunduğu gözlemlendi. CYP2C19 c.991G>A polimorfizmi olmayan bireylerde Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği puanlarında anlamlı düşüş olduğu bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, atomoksetin tedavisi sırasında SLC6A2 ve CYP2C19 genlerindeki polimorfizmlerin tedaviye yanıtı etkileyebileceği tespit edilmiştir. Ancak bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: DEHB, atomoksetin, CYP2C19, SLC6A2

THE ROLE OF CYP2C19 AND SLC6A2 POLYMORPHISMS ON RESPONSE AND RESISTANCE TO ATOMOXETINE TREATMENT IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of CYP2C19 enzyme gene and different polymorphisms of SLC6A2 gene in children and adolescents using atomoxetine with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Materials and Methods: One hundred children with ADHD and 80 healthy controls were included in this study. The dose of atomoxetine was started at 0.5 mg/kg/day and the dose was increased at 1 week intervals and titrated at 1.2 mg/kg/day. Response to treatment evaluated with clinical interview, Clinical Global Impression Scale, Conners' Parent Rating Scale and Conners' Teacher Rating Scale, 2 months after the beginning of the treatment. Barkley Stimulant Side Effect Evaluation Form was used for the evaluation of side effects. Peripheral venous blood samples of the patients and controls were taken and single nucleotide polymorphisms of SLC6A2 gene rs12708954, rs3785143 and CYP2C19 genotyping were analyzed.

Results: When the effect of rs12708954 and rs3785143 genotypes on the severity of the disease was assessed, no significant difference was found between the groups. The relationship between rs12708954 genotype and treatment response was investigated, there was a statistically significant difference between the groups. It was determined that the treatment response was better than the normal individuals in heterozygous individuals and the difference was maintained when corrected according to gender. When the relationship of genotype rs3785143 with treatment response was assessed; similar to rs12708954, heterozygous individuals had better treatment response than normal individuals. Side effects were seen more than others in heterozygous individuals. There was a significant decrease in Conners' Parent Rating Scale and Conners' Teacher Rating Scale scores in individuals without CYP2C19 c.991G> A polymorphism.

Conclusion: In this study, it was found that the polymorphisms of SLC6A2 and CYP2C19 genes have effects on response of the treatment with atomoxetine in Turkish population. However, further studies with extensive population are needed on this subject.

Keywords: ADHD, atomoxetine, CYP2C19, SLC6A2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), akademik ve sosyal işlevlerde bozulmaya yol açan, dikkatin kolayca dağılması, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ya da her ikisiyle birlikte tanımlanan bir bozukluktur. Tanı için, belirtilerin en az 6 aydır devam ediyor olması ve 12 yaşından önce başlaması gerekmektedir (1). Tedavi edilmediği durumda bilişsel, duygusal davranışsal, akademik ve sosyal alanlarda erişkin yaşlara kadar sürebilen problemlere neden olmaktadır (2).

Sitokrom (CYP) enzimleri ilaç metabolizmasında rol oynayan en büyük enzim grubudur. Bu enzimler oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerini gerçekleştirerek, suda eriyebilen metabolitlerin oluşmasını sağlamakta ve ilaçların vücuttan atılmasını hızlandırmaktadır (3). Bu enzimlerin fonksiyonu enzimleri kodlayan gen bölgesindeki varyasyonlar sonucu değişebilmekte, böylece ilacın eliminasyonu ve etkilerinde bireysel farklılıklar görülebilmektedir.

DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar stimulan ve non-stimulan ilaçlar olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Non stimulan gruptan en çok kullanılan atomoksetin, prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir (4). Atomoksetin CYP2D6 ve CYP2C19 enzim yolağı ile metabolize olmaktadır (5).

Atomoksetin metabolizmasından sorumlu CYP2C19 enzimini kodlayan gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlar, bireylerin yavaş, normal, orta düzeyde veya hızlı metabolizör olmalarına sebep olarak ilaç farmakokinetiğini değiştirebilmekte ve

tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir (6,7). Bununla birlikte; atomoksetin etki mekanizmasına aracılık eden norepinefrin transporter (NET, SLC6A2) geni ile ilgili polimorfizmler genellikle tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olarak görülmekte olup şimdiye kadar DEHB ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır (8,9). İlgili yazında, SLC6A2 polimorfizmlerinin, bireylerde atomoksetin tedavisine yanıtta etkisini inceleyen üç araştırma olup, ülkemizde yapılan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmalarda SLC6A2 genindeki bazı SNP'lerin tedaviye iyi cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-12).

Her ne kadar daha önce DEHB etiyolojisi ile ilgili pek çok gen araştırılmış olsa da, tedavisinde kullanılan atomoksetinin genetik düzeyde incelendiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. Literatürde CYP2C19 ve SLC6A2 gen polimorfizmlerinin, atomoksetin yanıtı ile ilişkisini inceleyen toplam dört çalışma olmakla birlikte, ülkemizde bu konuyla ilgili yapılmış araştırma ve literatürde her iki geni birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, DEHB ile takip edilen ve atomoksetin kullanan çocuk ve ergenlerde ilaç biyotransformasyonunda görev alan CYP2C19 enzim geninin ve atomoksetin etki mekanizmasında rol alan SLC6A2 geninin farklı polimorfizmlerinin tedavi yanıtına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı ölçütleri

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bireyin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize olan, çocukluk döneminde başlayan ve yüksek oranda yetişkinlikte de devam eden nörogelişimsel bir psikopatolojidir (1).

İlk defa 1902 yılında Dr. George Still tarafından, aşırı hareketli, odaklanma ve öğrenme güçlükleri olan, bunlara ek olarak davranış problemleri gösteren çocuklarda “ahlaki kontrolün ileri düzeyde yetersizliği” olarak tanımlanan DEHB, literatürde yıllarca farklı isimlerle adlandırılmıştır. Birinci Dünya Savaşı’nda ortaya çıkan viral ensefalit salgınından sonra hiperaktivite, koordinasyon zorluğu, öğrenme güçlüğü, dürtü kontrol problemleri ve öfke belirtilerinin, bu salgının davranışsal bir sonucu olduğu gözlenmiş ve "postensefalitik davranışsal sendrom" olarak tanımlanmıştır. 1947 yılında “minimal beyin zedelenmesi sendromu” şeklinde isimlendirilirken, zaman geçtikçe, herhangi bir nörolojik bozuklukla açıklanamaması sebebiyle “minimal beyin disfonksiyonu” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (13,14). İlerleyen dönemlerde, uyarılma düzeyinin anormal olması ve duygu düzenleme güçlüğüne mevcut olduğu, genetik kökenli bir tablo olduğu şeklinde çeşitli hipotezler kullanılarak bozukluğun sebebi açıklanmaya çalışılmıştır.

DSM-I'de (Psikiyatri Hastalıklarının Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DEHB tanısı ve belirtileri henüz yer bulamamışken, DEHB alt tiplerinden olan hiperaktivite ilk olarak DSM-II'de "hiperkinetik sendrom" olarak adlandırılmıştır. DSM-III'te "dikkat eksikliği bozukluğu" terimi kullanılmış, hiperaktivitesi bulunan ve bulunmayan şekilde alt gruplara ayrılmıştır. 1987'de DSM-III-R'de "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" şeklinde her iki belirti birlikte kullanılmaya başlanmıştır. DEHB, DSM-IV'te "dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları" genel başlığı altında yer almıştır. Son olarak DSM-V'te ise nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında tanımlanmış ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere iki belirti grubunu içerecek şekilde isimlendirilmiştir.

DEHB, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılmasında (ICD-10) hiperaktivite belirtisinin önemi vurgulanarak 'Hiperkinetik Bozukluk' şeklinde adlandırılmıştır (15).

DSM-V tanı ölçütlerine göre, DEHB belirtileri iki grup olacak şekilde ayrılmakta, dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti gruplarının her birinde 9 belirti bulunmaktadır. İki gruptan en az birinde 6 ya da daha fazla semptom bulunması halinde DEHB tanısı konulabilmektedir. 6 ya da daha fazla dikkatsizlik belirtisinin bulunduğu, ancak hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda tanı; dikkat eksikliğinin önde geldiği tip (DEHB-DE), hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının bulunduğu, ancak dikkatsizlik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda hiperaktivite/dürtüsellik önde geldiği tip (DEHB-HA) olarak belirlenir. Her iki belirti grubundan da 6 ve daha fazla belirti varlığında ise tanı bileşik tiptir (DEHB-B) (1).

DSM V'e göre DEHB tanı kriterleri:

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2)'si vardır.

(1) Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı ya da daha fazlası en az altı ay uyumsuzluk doğurucu ya da ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.

- (b) oğu zaman üzerine aldığı gevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
- (c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- (d) oğu zaman yönergeleri izlemez ve okul odevlerini, ufak tefek işleri ya da iř yerindeki gevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- (e) oğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk eker.
- (f) oğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren gevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- (g) oğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.
- (h) oğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.
- (i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.
- (2) Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:
- (a) oğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- (b) oğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- (c) oğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır.
- (d) oğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- (e) oğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından suruluyormuş gibi davranır.
- (f) oğu zaman çok konuşur.

(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.

(h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.

(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da başkalarının yaptıklarının arasına girer.

B. Bozulmaya yol açmış olan dikkatsizlik ve hiperaktif-impulsif belirtilerin çoğu 12 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır.

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

E. Bu belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Olup olmadığını belirtiniz: 314.01(F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

314.00(F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

314.01(F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır. O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk dönemi psikiyatrik hastalıkları arasında en sık bulunan bozukluklardan olup, Amerikan Psikiyatri Birliği bulgularına göre, okul çağı çocuklarının %3-7'sinde görölmektedir (16). 2012 yılında, pek çok çalışmanın dahil edildiği DEHB'nin prevalansı ile ilgili yapılan gözden geçirme çalışmasının neticesinde DEHB sıklığı %5.9-7.1 olarak bulunmuştur (17).

DEHB sıklığında yaşla birlikte azalma olduğu bilinmektedir; ancak DEHB'li çocukların % 60-85 kadar büyük bir kısmı ergenlik döneminde de tanı alacak şekilde kriterleri karşılamaya devam etmektedir (18-20). DEHB erkek çocuk ve ergenlerde kız cinsiyete göre daha sık görölmektedir. Toplum temelli örnekleme erkek: kız oranı 3:1 iken klinik örnekleme 8-9:1 düzeyindedir (21). Kız çocuklarda, günlük yaşamda sorunun daha erken fark edilmesini sağlayacak davranış problemlerinin nadir olarak ortaya çıktığı ve DEHB'nin çoğunlukla dikkatsizlik, anksiyete bozuklukları ve depresyon ile seyrettiği bilinmektedir. Erkek çocukların kızlara oranla kliniklere daha sık getirilmesinin sebebi ise bu belirtilerin erkeklerde genellikle yıkıcı davranış bozukluklarıyla birlikte görölmeleridir.

Ölkemizde örneklemini ilkokul birinci sınıftan sekizinci sınıfa kadar olan çeşitli yaş gruplarında öğrencilerin oluşturduğu, DSM-IV tanı ölçütleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılarak yapılan bir araştırmada, DEHB prevalansı dört yıl boyunca değerlendirilmiştir. Aynı katılımcıların dört yıl boyunca DEHB belirtileri incelenmiş ve

DEHB prevalansı ilk yıl için %13.38, ikinci yıl için %12.53, üçüncü yıl için %12.22 ve dördüncü yıl için %12.91 olarak saptanmıştır (22).

2.1.3. Etiyoloji

DEHB etiopatogenezini tek başına aydınlatan bir risk faktörü henüz bulunmamakla birlikte, genetik, nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal, çevresel ve psikososyal faktörlerin DEHB etiolojisinde rolü olduğunu araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır.

2.1.3.1.Genetik geçiş ve aile çalışmaları

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve aday gen çalışmaları DEHB'nin nedenlerinden en önemlisinin genetik faktörler olduğunu göstermekle birlikte, bu geçişin nasıl gerçekleştiğine dair etkili bir kanıt sunmamaktadır.

DEHB tanısı alan çocukların ebeveynlerinde risk 2-8 kat artmış olarak tespit edilmiştir (23). Bu çocukların yakın akrabalarında bozukluğun bulunma oranı %10 ile %35 arasında değişmektedir (24).

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB tanısı alan çocukların kardeşlerinde bu bozukluğun bulunma riskinin 9 kat arttığı bulunmuştur (25). Monozigot ve dizigot ikizlerde DEHB konkordansının incelendiği bir araştırmada konkordans oranları sırasıyla %58 ve %31 olarak tespit edilmiştir (26). 20 ikiz çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde ortalama kalıtılabilirliğin 0,76 olduğu bulunmuş olup, buna göre en fazla kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri DEHB'dir (27).

DEHB' nin genetik zemini aydınlatmak üzere en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir (28). Bununla birlikte, dopamin reseptör 5 geni, dopamin beta hidrosilaz geni, ve sinaptozomal protein 25 (SNAP25) geni, serotonin transporter geni ve serotonin 1B reseptörü ile DEHB arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (27). Bağlantı çalışmalarına bakılacak olursa, genom taraması ile 5p13, 6q, 7p, 11q,12q ve 17p kromozomları DEHB ile bağlantılı bulunmuştur (29). DEHB'de kalıtsal geçişi, tek başına açıklayacak bir gen bulunmamakla birlikte, hedef gen çalışmalarında ADRA2A,

SLC6A3, COMT, BDNF, NOS-1 genlerinin DEHB patogeneğinde, yatkınlık faktörlerinin belirlenmesinde, klinik prezentasyonda ve tedavi cevabında düşük de olsa etkili olabileceği belirlenmiştir (30,31). Bu verilerin tamamı incelendiğinde, DEHB'nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünölmektedir (27).

2.1.3.2.Psikososyal etkenler

DEHB etiopatogeneğinde erken doğum, düşük doğum ağırlığı, annenin gebelikte sigara, alkol, kafein ve madde kullanımı, strese maruz kalması ve psikopatolojisinin bulunması, doğum komplikasyonları gibi prenatal ve perinatal faktörler; toksinler (kurşun, pestisit), beslenme problemleri (gıda katkı maddeleri, besin alerjisi, aşırı şekerli gıdalar, demir, çinko ve esansiyel yağ asidi eksiklikleri), travmatik beyin zedelenmesi, ensefalit, menenjit gibi bazı enfeksiyonlar, aile içi çatışmalar ve düşük sosyoekonomik seviye gibi psikososyal faktörler bulunmaktadır (32).

2.1.3.3.Nörokimyasal etkenler

Katekolaminler, serotonin, GABA, glisin gibi nörotransmisyon sürecinde görevli olan pek çok molekül, DEHB etiolojisini aydınlatmak üzere araştırılmıştır.

DEHB nörobiyolojisi hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki bozuklukların hastalığın oluşumunda etken olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (28). Dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin; dikkat, odaklanma ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi bilişsel işlevlerdeki rolü bilinmektedir (33). Dikkat sistemiyle alakalı iki nöronal sistem bulunmaktadır. Prefrontal sistem ve subkortikal bağlantılarını içeren ön dikkat döngüsü dopaminerjik; seçici dikkatin düzenlenmesinden sorumlu arka dikkat döngüsü ise noradrenerjiktir (34).

DEHB tedavisinde kullanılan psikostimölanların (metilfenidat ve amfetaminler) sinaptik boşlukta dopamin ve norepinefrinin etkisini güçlendirdiği, trisiklik antidepressanların norepinefrin geri alımını inhibe ederek DEHB belirtilerinde düzelme sağladığı, atomoksetinin prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırdığı, bu şekilde DEHB belirtilerinde klinik olarak iyileşme sağladığı farmakolojik çalışmalarla ispatlanmıştır (35).

Noradrenalin ve dopamin dışında serotoninin de bozukluğun oluşmasında rol aldığı iddia edilmiştir. Dikkat ve hafıza süreçleriyle, serotonerjik (5-HT) sinir iletimindeki eksikliklerin bağlantılı olduğu düşünülmektedir (36). Yapılan çalışmalarda, DEHB tanısı alan hastalarda 5-HT reseptörlerini içeren HTR(1B) ve HTR(2A) genleri taranmış ve serotonin sisteminin DEHB'nin ortaya çıkmasında önemli olabileceği ileri sürülmüştür (37,38).

2.1.3.4.Beyinde yapısal ve fonksiyonel etkenler

Beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına göre, henüz DEHB'ye spesifik olan beyin bölgesi bulunamamakla birlikte, bazı bölgelerin işlev kaybının etiyolojiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39).

Castellanos ve arkadaşlarının DEHB'li bireyler ile ilgili yaptığı yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, total beyin ve frontal lob hacimlerinin sağlıklı kontrollerden daha küçük olduğu (40), dorsolateral prefrontal korteks, pallidum, korpus kallosum, kaudat çekirdek, ve serebellum hacimlerinin de anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir (41,42). Bu çalışmanın bir başka sonucu, önceden stimulan tedavisi almamış grupta beyin volümündeki kaybın daha belirgin olduğu yönündedir. İzlemede, DEHB olgularında striatum dışındaki alanlarda hacimsel düşüklüğün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer olduğu, ancak kontrolleri yakalayamadığı tespit edilmiştir (40).

Davranışları kontrol eden merkezlerin beyin travması sonrasında etkilenmesinin bir sonucu olarak DEHB bulgularının gözleendiğine dair çalışmalar da mevcuttur (43). Ayrıca, beynin bölgesel olarak daha küçük hacimli olduğunun tespit edildiği durumlarda DEHB belirtilerinin şiddetinin arttığı gösterilmiştir (42).

2.1.3.5.Nörofizyolojik etkenler

DEHB'li çocuklarda, düzensiz elektroensefalogramın (EEG) varlığı DEHB'nin fizyolojik boyutunun da olduğunu düşündürmektedir. DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarj görülmekte ve bu durum nöronal gelişim ile fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açmaktadır (44).

Nörofizyoloji çalışmaları sonucu DEHB’li çocukların prefrontal kortekslerinde kan akımının azaldığına dair bulgulara da ulaşılmıştır (45).

2.1.3.6. Nöropsikolojik etkenler

Yürütücü işlevler olarak bilinen inhibisyon kontrolü, odaklanma, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk, DEHB tanılı bireylerde görülebilmektedir (46). Bu kişilerde özellikle yanıt inhibisyonu, çalışma belleği, uyanıklık ve planlamada bozukluk olduğu düşünülmektedir (47).

2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme

DEHB klinik bir tanıdır ve tanıyı netleştirmek amacıyla yapılan bir laboratuvar tetkiki veya özgün bir test bulunmamaktadır. Bu sebeple tanıda sıklıkla yardımcı olan; aile ve çocuk ile yapılan psikiyatrik görüşmeler, klinisyenin gözlemi, ebeveyn ve öğretmen ölçekleri ile nöropsikolojik testlerdir.

2.1.4.1. Dikkatsizlik

Dikkat; planlama, öncelikleri saptama, vijilans, belleğin çalışma hızı ve verimi, gerçekleri hatırlama, kısa süreli hafıza, kendini ve davranışlarını kontrol etme, engellenme ve hayal kırıklığı ile baş etme sistemi gibi pek çok faktörle ilişkili bilişsel bir süreçtir (48). Dikkat eksikliği bulunan bireyler, günlük yaşantılarını etkileyecek derecede, verilen görev ve sorumlulukları tamamlamada, kendisiyle konuşulduğunda dinlemede, planlama ve yürütmede zorluk yaşar, unutkanlık ve eşya kaybetme bir başka özellikleridir. Ayrıca ergen yaş grubu ve erişkinlerde yanlış zaman algısı bulunabilmektedir (49).

2.1.4.2. Hiperaktivite

Hiperaktivite, ebeveynler ve öğretmenler tarafından rahatlıkla fark edilebilir. DEHB olgularının kontrol olgularına göre daha hareketli olduğu, aktometre ölçümleriyle nesnel bir şekilde tespit edilebilmektedir (50). Bu belirtiler arasında sürekli hareket halinde olma, yerinde duramama, elleri ve ayakları ile oynama, uzun süre aynı yerde bulunamama, gezinme ya da hareket etme dürtüsü, özellikle daha küçük çocuklarda

koşma ve tırmanma bulunmaktadır. Gürültü yapmadan oynamakta, eğlenmekte ve çalışmakta güçlük çekerler. Bununla birlikte çok konuşmaları da dikkat çekicidir (51).

2.1.4.3. Dürtüsellik

Dürtüsellik, fiziksel olarak bireyin zarar görebileceği aktivitelere girişme, acelecilik, başkalarının konuşmalarının ya da oyunlarının arasına girme şeklinde kliniğe yansımaktadır. Bu davranışlar neticesinde DEHB'li bireyler, iletişim kurdukları kişilerle tartışabilir, arkadaşları tarafından reddedilir ve bu durum kavgalara neden olabilir (52).

2.1.5. Ayırıcı tanı ve eş tanılar

DEHB'nin ayırıcı tanısında majör depresyon ve bipolar affektif bozukluk gibi duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG), mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu (OSB), davranım bozukluğu (DB), karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB), obsesif kompulsif bozukluk, kişilik bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, uyku bozukluğu düşünülmelidir (51). Ayrıca sadece psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılmasının yeterli olmadığı, epilepsi, tiroid fonksiyon bozuklukları, anemi ve işitme ile görme sorunları gibi organik sebeplerle de ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

En sık % 54-84 oranıyla KOKGB ile birlikte bulunabilmekte, ilerleyen dönemlerde çocukların büyük bir bölümünde DB gelişebilmektedir (53). Nörogelişimsel bozuklukların da DEHB ile ilişkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmada, DEHB tanısı alan çocukların % 25-35'inde öğrenme ve dil bozuklukları (54), %50'sinde motor koordinasyon bozukluğu, %2-4'ünde tik bozuklukları gözlenmiştir (55). DEHB OSB içinde en sık Asperger sendromu ile birliktelik göstermektedir (56). DEHB'li olguların eş zamanlı majör depresif bozukluk tanısı alma ihtimali %22, anksiyete bozuklukları için ise bu oran %32'dir (57).

2.1.6. Tedavi

DEHB tedavisinde başlıca tedaviler, farmakoterapi ve psikosoyal yaklaşımlar olarak özetlenebilir.

2.1.6.1. Farmakoterapi

DEHB tedavisinde kullanılmakta olan ajanlar, stimülan ve non-stimülan ilaçlar olarak iki gruba ayrılmaktadır.

2.1.6.1.1. Psikostimulanlar

Psikostimülanlar DEHB tedavisinde etkinliği ispatlanmış en etkili ilaç grubudur. Hastaların %70-80'inde etkin bir semptom kontrolü sağlamaktadır (58). Stimülan grubu ilaçlardan DEHB tedavisi için onay alan iki grup amfetamin ve metilfenidattır. Amfetamin daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden bu katekolaminlerin salınımını arttırarak etki gösterirken; metilfenidat, etkisini dopamin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarının artmasına yol açarak göstermektedir.

Psikostimulanların DEHB'nin ana semptomları olan hiperaktivite, dikkat eksikliği ve dürtüsellik düzeltmeye ek olarak, KOKGB, DB, akademik ve sosyal ilişki zorlukları üzerine de olumlu etkisi bulunmaktadır (58).

2.1.6.1.2. Psikostimulan dışı ilaçlar

Atomoksetin:

DEHB tedavisinde kullanılan selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerinde artışa neden olarak etkisini göstermektedir (4).

Alfa-2 agonistler:

Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından 6 yaş üstü çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde kullanımları onaylanan klonidin ve guanfasin, stimulan tedavisine cevap vermeyen, bu ilaçlarla yan etki gelişen ya da kronik tik bozukluğu olan bireylerde kullanılabilir. Etki boyutları stimulanlara oranla daha düşük olup, stimulanlarla eş zamanlı kullanıldıklarında %25 daha fazla belirti kontrolü sağladığı gözlenmiştir (59,60).

Bu ajanlar haricinde bupropion, modafinil, reboksetin, imipramin, desipramin, omega 3 ve omega 6 yağ asitleri ilk seçenek olmamakla birlikte DEHB tedavisinde kullanılabilir (61-66).

2.1.6.2.Psikososyal tedaviler

Psikososyal tedaviler; eğitim hayatına yönelik düzenlemeler, ebeveyn eğitimleri ve günlük yaşama yönelik davranışçı müdahalelerden oluşmaktadır. Düşünce ve davranışların değiştirilebilmesi için istenen ve istenmeyen davranışların sonuçları gösterilip, iyi davranışın ödül ile pekiştirilmesi davranış tedavisindeki temel amaçtır (67).

DEHB'li çocuklarda yalnızca psikososyal müdahalelerin uygulanması etkinlik açısından istenen seviyede olmamakla birlikte, ilaç tedavileriyle beraber uygulandığında hem hastalığın semptomlarını azaltmakta hem de ilaç dozunun daha az kullanımını sağlamaktadır. Ayrıca karşılıklı ilişki, okul, aile sorunları, duygu regülasyonu ve yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (68).

2.2.Atomoksetin

2.2.1.Etki mekanizması

Atomoksetin DEHB tedavisinde FDA onayı alan ilk stimülan dışı ilaçtır. Merkezi sinir sisteminde presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici ve güçlü bir inhibitörüdür (69). Norepinefrin taşıyıcıları noradrenerjik nöronların plazma membranlarında bulunur ve sinaptik aralıktan nörona geri alınımında rol oynar. Atomoksetinin serotonin, dopamin, kolin, GABA, adenosin transporter dahil olmak üzere birçok nörotransmittere de düşük miktarda affinitesi bulunmaktadır. Etkisini özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini artırarak gösterir (70). Mesolimbik yolakta dopamin seviyesini arttırmaması sebebiyle bağımlılık potansiyeli oldukça düşüktür (71,72).

Atomoksetin ağızdan alındıktan sonra, gastrointestinal sistemden tamamen emilir, emilimi yiyeceklerden etkilenmez (4). Karaciğerde, başlıca sitokrom P450-2D6 enzim yoluyla ile 4-hidroksiatomoksetine (HAT), daha nadir olarak da CYP2C19 enzim yoluyla ile N-desmetilatomoksetine (NAT) dönüştürülmektedir (5). En yüksek plazma düzeyine

1-2 saat içinde ulaşır, yarılanma ömrü 5,2 saattir. Metabolitleri 24 saat içinde üriner yol ile vücuttan atılır (73).

2.2.2 Atomoksetin kullanımı

DEHB uygulama kılavuzlarında atomoksetin için başlangıç dozu 0,5 mg /kg/gün olarak belirlenmiş olup, 2 hafta boyunca titre edilerek 1,2 mg/kg/gün doza çıkılması belirtilmekte, maksimum doz olarak 1,4 mg/kg/gün ya da 100 mg/gün önerilmektedir (70,74). 1,8 mg/kg/gün dozuna çıkıldığında semptom kontrolünün daha iyi olduğu belirtilse de bu doz FDA tarafından onaylanmamıştır (75). Atomoksetinin günde bir kez sabah saatlerinde ya da günde iki kez bölünmüş dozlarda alınması önerilmektedir. Günde tek doz şeklinde alınması kompliyansı artırmakta ancak gastrointestinal sistemle ilgili daha fazla yan etkiye sebep olmaktadır (76). Ayrıca tedavinin ilk haftalarında oluşabilecek sedasyonu önlemek için akşam saatlerinde alınması tercih edilebilir.

Psikostimulanların semptom kontrolü açısından daha etkin olduğu (77) bilinmesine rağmen, madde kötüye kullanımının, anksiyete ve tik bozukluklarının eşlik ettiği DEHB olgularında atomoksetin ilk ilaç olarak kullanılabilir. Stimulanların tedavi sırasında sebep olduğu duygudurum değişikliği ve tik gibi advers etkilerin varlığında da atomoksetin önerilmektedir (78).

Atomoksetin DEHB ile birlikte görülen anksiyete bozukluğunun tedavisinde önemli bir ajandır, ancak yapılan çalışmalar major depresyonda etkinliğine ilişkin kanıt sunmamaktadır (79). Öncesinde stimulan kullanmayan çocuk ve ergenlerde atomoksetinin daha etkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (80).

2.2.3. Atomoksetin yan etkileri

Atomoksetin tedavisi esnasında; ağız kuruluğu (%16-55), iştahsızlık (%12-50), bulantı (%12-40), yorgunluk (%16-25), uyku problemleri (%17-35), agresyon (%35), baş dönmesi (%6-15) gibi yan etkiler görülebilmektedir. Doz ayarlaması yapıldıktan sonra veya tedavinin ilerleyen dönemlerinde bu yan etkiler azalarak kaybolmakla birlikte, bazı yan etkiler devam edebilir. Yan etkilerin devam etmesi durumunda tedavi sonlandırılmalı ve alternatif bir ajana geçilmelidir (81).

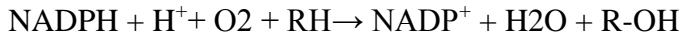
Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan DEHB'li hastalarda atomoksetin başlanırken dozun %25-50 oranında düşük tutulması önerilmektedir (82). Atomoksetinin kalp tepesi ve kan basıncında yükselmeye sebep olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır, ancak ritim bozukluğu ya da QT mesafesinde uzamaya rastlanmadığı belirtilmiştir (83).

Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi uygulama kılavuzunda atomoksetin kullanan çocuklarda intihar riskinin oldukça düşük olduğu belirtilmesine karşın, özellikle tedavinin ilk zamanlarında takip edilmesi önerilmektedir (84).

2.3. Sitokrom P450 Enzimleri

Sitokrom P450 enzimleri, ilaç biyotransformasyonu ve metabolizmasında rol oynayan sistemlerden biridir. Steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler ve diğer birçok doğal bileşik gibi karsinogenlerin, ksénobiyotiklerin metabolizmasından da sorumlu olan "heme-thiolate" yapısında enzimlerden oluşmaktadır ve elektron transport zincirinde terminal oksidaz olarak etki etmektedir (85).

CYP enzimleri ile katalizlenen reaksiyon aşağıdaki gibidir:



Sitokrom enzimi Fe^{+3} durumunda iken substrat ile kompleks yapar. Daha sonra NADPH sitokrom P450 redüktaz enzimi aracılığıyla NADPH'dan çıkan bir elektron substrat sitokrom P450 enzim kompleksine aktarılır. Böylece Fe^{+3} , Fe^{+2} 'ye indirgenir. İndirgenmiş substrat sitokrom P450 enzim kompleksi O_2 ile birleşerek daha da indirgenir. Diğer O_2 atomu ise su oluşumuna katılır. Sonuç olarak enzim substrat- O_2 kompleksi meydana gelir. Substratın kompleksten ayrılmasıyla enzim tekrar serbest hale geçer ve diğer reaksiyona hazır hale gelir (86).

Normal popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla varyantın her birinin, %1'den daha fazla bulunması genetik polimorfizm olarak tanımlanmaktadır (87).

İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimin her iki allelinde de ekspresyonunun bütünüyle kaybına sebep olan genetik farklılıkları taşıyan kişiler yavaş metabolizör (YM, PM) bireylerdir. Bu bireylerde ilaç metabolizmasının yavaşlamasına bağlı olarak

eliminasyon hızı düşer ve toksisite görülebilir. Her iki alleli de yabancı tip (wild type) olup normal fonksiyonlu enzim kodlayan bireyler homozigot hızlı metabolizör (homozigot HM, EM) bireylerdir. Bir alleli yabancı tip (wild type) diğer alleli varyant olan bireyler ise heterozigot hızlı metabolizörler (heterozigot HM, EM) olarak gruplandırılır. Bazen de gen duplikasyonu ve promotor bölge mutasyonu sonucu enzim ekspresyonunun artışı neticesinde sentezlenen enzim miktarı artar ve ilacın eliminasyonu hızlanır. Bu bireyler çok hızlı metabolizör (ÇHM, UM) olarak adlandırılır. En az tamamiyle bir veya iki kısmi yetersiz allele sahip kişiler ise orta düzeyde metabolizör (IM) olan bireylerdir (88-90).

İnsan genomundaki polimorfizmler ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. İnsanda genetik polimorfizm gösteren, ilaç ve ksenobiyotiklerin metabolizmasından sorumlu sitokrom enzimlerinin genetik yapısının ve fonksiyonel durumlarının tedavi öncesinde bilinmesi; tedavinin uygunluğu, verilen ilaç dozunun ayarlanması ve gelişebilecek yan etkiler açısından önceden bilgi sahibi olmayı sağlayarak, tedavinin bireyselleştirilmesi konusunda klinik açıdan fayda sağlayabilmektedir.

CYP2C19 gen ailesi

CYP2C19 enzimi 10'nuncu kromozomda (10q24.1-24.3) bulunan CYP2C19 geni tarafından kodlanır (91). Bu gende bulunan 9 ekzon 490 aminoasitlik enzimin kodlamaktadır. Genetik polimorfizm gösteren bu enzim ilaçların yaklaşık olarak %10'unun metabolizmasından sorumludur (89). Daha çok hepatositler olmak üzere akciğerler, gastrointestinal kanal mukozası ve lümeni, böbrekler, plazma, eritrositler, cilt, santral sinir sistemi, oral mukoza, gingiva ve plasenta gibi yapılarda bulunur (92,93).

Kişiler arasında S-mefenitoinin hidrosilasyonun farklılık göstermesinin bilinmesiyle, CYP2C19 gen polimorfizmi ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. CYP2C19 proton pompa inhibitörleri, antineoplastik, antidepresan, antihipertansif ve antitrombotik gibi pek çok ilacın oksidatif biyotransformasyonunda görev almaktadır. CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçlar Tablo 1' de gösterilmektedir.

Tablo 1. CYP2C19 Enziminin Metabolizmasına Katıldığı İlaçlar, İndükleyicileri ve İnhibitörleri (94)

Metabolize Olan İlaçlar		İndükleyiciler	İnhibitörler
Amitriptilin	Siklofosfamid	Rifampin	Amiodaron
Diazepam	Sitalopram S-	Deksametazon	Ketokonazol
Diklofenak	Mefenitoin	Fenobarbital	Ritonavir
Heksobarbital	Teniposid		Felbamat
İmipramin	Tolbutamid		Lovastatin
İndometazin	Varfarin		Simetidin
Klomipramin	Lansoprazol		Fluoksetin
Mefobarbital	Omeprazol		Omeprazol
Moklobemid	Pantoprazol		Tiklopidin
Nelfinavir			Fluvastatin
Nilutamid			Paroksetin
Primidon			Topiramet
Progesteron			Lansoprazol
Proguanil			Sertralin
Propranolol			

Bugüne kadar CYP2C19 için 28 mutant allel tanımlanmıştır. Normal aktiviteli allel CYP2C19*1 (wild tip)' dir. Aktivite azalmasına ya da tamamen yokluğuna sebep olan mutant alleller ise CYP2C19*2 (m1), CYP2C19*3 (m2), CYP2C19*4 (m3), CYP2C19*5 (m4), CYP2C19*6 (m5), CYP2C19*7 (m6) ve CYP2C19*8 (m7)'dir (95-99).

CYP2C19 enzimi açısından yavaş metabolizör bireyler farklı etnik gruplar arasında değişik oranlarda görülmektedir (Tablo 2). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda, yavaş metabolizör oranı yaklaşık %1, genotipten sorumlu mutasyon CYP2C19*2 (m1) olarak bulunmuştur (100,101).

Tablo 2. Farklı Toplumlarda CYP2C19 Yavaş Metabolizör Oranları

Populasyon	Yavaş Metabolizör(%)	Kaynak
Türkler	0.99	(100)
Türkler	0.94	(101)
Kafkaslar	2.1	(102)
Zenci Amerikalılar	3.6	(103)
Filipinliler	23.0	(102)
Suudi Arabistanlılar	2.0	(102)
Çinliler	11.0	(96)
Kuzey Hintliler	11.0	(104)
Koreliler	16.0	(105)
Japonlar	23.6	(106)
Etiyopyalılar	5.2	(107)
Estonyalılar	2.2	(108)

Çok sayıda aktif alleli olan bireylerin, ilaçları daha hızlı ve kısa sürede metabolize etmesinden dolayı, kullanılan ilaç dozu ile tedavide istenilen etkiye ulaşamayabilmekte ve bu klinisyenleri doz ayarlama konusunda zorlamaktadır. Aktif CYP2C19 allelleri eksik olan bireylerde ise enzim aktivitesinin düşmesi ve substratların daha yavaş metabolize edilmesi neticesinde, plazma düzeyinin yükselmesine bağlı pek çok yan etki görülebilmektedir. Özellikle proton pompa inhibitörleri ve antitrombotik ilaçlarla yapılan çalışmalarda, bu ilaçların daha etkin kullanımı için, metabolizmalarından sorumlu CYP2C19 enzimi genotiplendirmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak atomoksetinle yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Yapılan bir çalışmada gönüllülere tek doz 40 mg atomoksetin verilmesi sonrası, CYP2C19 açısından yavaş metabolize eden grupta normal ve orta düzeyde metabolize edenlere göre C_{max} değeri daha yüksek, atomoksetin yarılanma zamanı daha uzun, konsantrasyon zaman eğrisinde eğrinin altında kalan alan (EAA) daha fazla ve klirens daha düşük olarak bulunmuştur. EAA, CYP2C19 PM genotipinde sırasıyla CYP2C19EM ve CYP2C19IM'ye göre 1.79 ve 1.52 kat artmış olarak saptanmıştır. CYP2C19*2 veya *3 allelini taşıyanlarda atomoksetin hepatik eliminasyonu azalmış, bu katılımcılarda serum atomoksetin seviyesi yükselmiş ve NAT konsantrasyonu düşük tespit edilmiştir. HAT açısından C_{max} ve EAA'nın yükselmiş olması PM'lerde, metabolizmanın CYP2D6 üzerinden alternatif yola kaydığını düşündürmektedir (6).

10 hasta ile yapılan bir başka çalışmada atomoksetin tedavisi esnasında CYP2C19 ve CYP2D6 genotiplerine birlikte bakılmış, 4 hasta CYP2C19 genotipi açısından IM olarak bulunmuş ancak sadece 1 hastada tedavi yan etkiler sebebiyle stoplanmıştır. Tedavisi sonlandırılan katılımcı aynı zamanda CYP2D6 IM olarak bulunmuştur. Kalan 3 hasta ise CYP2D6 EM olup tedaviye iyi cevap vermiş ve yan etki gelişmemiştir (7).

2.4.Norepinefrin Transporter

Atomoksetinin başlıca etki mekanizması yukarıda da belirtildiği gibi, norepinefrin transporter inhibisyonudur, böylece sinaptik aralıkta norepinefrin ve dopamin düzeylerini artırarak etki etmektedir. Noradrenalinin primer yıkım mekanizmasından sorumlu NET, noradrenerjik nöronların plazma membranında bulunur ve görevi noradrenalin(NE), sinapstan presinaptik nörona taşımaktır (109,110). NET blokajı yapan kokain, desipramin, venlafaksin, bupropion, reboksetin de sinaptik aralıkta NE düzeyini artırarak etki etmektedir (111-113).

NET/SLC6A2 geni 16q12.2' de lokalizedir ve 617 aminoasitlik bir protein kodlamaktadır (114). DEHB ile kesin ilişkisi olduğu ispatlanan hiçbir SNP bulunmamaktadır. Yapılan ilk çalışmalar böyle bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir (8,115). Sonraki çalışmalarda SNP rs3785157, rs998424, rs3785143, rs11568324 ve rs28386840' ın DEHB gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9,116-118). Bu gendeki mutasyonların DEHB'nin etiolojisindeki rolü araştırılmasına rağmen tedavisinde kullanılan atomoksetine yanıt ve dirençte etkisini inceleyen sadece 3 çalışma bulunmaktadır.

Ramoz ve ark, 160 ve 105 DEHB'li çocuk içeren iki farklı grupta, SLC6A2 ve CYP2D6 polimorfizmlerinin, atomoksetin tedavisine yanıtta etkili olup olmadığını incelemiştir. Hastalar 6 hafta boyunca atomoksetin (0,5-1,8 mg/kg/gün) ile tedavi edilmiş, SLC6A2 için 108 SNP ve CYP2D6 için 6 farklı mutant allel bakılmıştır. Tedaviye cevap vermeyen grupla karşılaştırıldığında, CYP2D6 ile anlamlı ilişki bulunmazken, iyi cevap veren grupta 20 SNP istatistiki olarak anlamlı bulunmuş ve tedaviye en iyi yanıt verenlerin, rs12708954'in A alleli ve rs3785152 taşıyıcıları olduğu gösterilmiştir (10). 20 SNP'in norepinefrin transporter geninin 4 ila 9. ekzonu arasında yer alması nedeniyle, bu bölge tedaviye cevapla ilişkili kısım olarak tanımlanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada Asya populasyonunda, atomoksetin tedavisine rs3785143 C alleli taşıyıcılarının iyi yanıt verdiği, T allelinin ise tedaviye dirençten sorumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada rs2279805' in remisyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Hindistan' da yapılan toplamda 64 katılımcının olduğu bir çalışmada olgular iki farklı gruba ayrılmış, gruplardan biri metilfenidat diğeri atomoksetin ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre rs28363170 ve rs3785143'ün tedavi cevabında major rol oynadığı, metilfenidat tedavisine rs28363170 10R ve rs3785143 T alleli taşıyıcılarının daha iyi yanıt verdiği, atomoksetin tedavisine ise rs28363170 9R ve rs3785143 C alleli taşıyıcılarının iyi yanıt verdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada rs3785143 T alleli taşıyıcılarında, atomoksetin tedavisi sırasında iştahsızlık ve irritabilite daha fazla raporlanmıştır (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı, 2017/419 karar no ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup aynı zamanda Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2017-7758 kodlu proje ile desteklenmiştir. Araştırmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş, DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış; 6-15 yaş aralığında 100 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Olgular ailelerinden yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya alınmıştır. Psikiyatrik eş tanısı olan, zeka geriliği bulunan hastalar, bilinen nörolojik, metabolik, endokrinolojik hastalığı olan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu olarak ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan, 6-14 yaş aralığında, zeka geriliği bulunmayan, herhangi bir psikiyatrik ve kronik hastalığı bulunmayan 80 çocuk ve ergen dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, yarı yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından tüm çocuklara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) yapılarak mevcut DSM-V tanıları belirlenmiştir. Ayrıca OSB ve ÖÖG tanıları da dışlanmıştır.

DEHB grubuna atomoksetin dozu 0,5 mg/kg/gün olarak başlanmış, 1 hafta aralıklarla doz artışına gidilerek, 1,2 mg/kg/gün olarak titre edilmiştir. Genel olarak bakıldığında optimum doza ulaşmak için geçen süre 4-6 hafta civarındadır. Bu nedenle tedavi başlangıcından 2 ay sonra tedaviye yanıt ve yanıtızsızlık değerlendirilmiş ve olgular 4 ay boyunca takip edilmiştir. Klinik görüşmenin yanı sıra Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)'ne göre iyileşme puanının 2 veya 1 e düşmesi ve Connors Derecelendirme Ölçeği Ebeveyn ve Öğretmen Formu ile tedavi etkinliği değerlendirilmiştir.

Örneklerin analizi Erciyes Üniversitesi GENKÖK merkezinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan hasta ve kontrollerden 3 cc periferik venöz kan örneği EDTA lı tüpe alınıp; DNA izolasyon kitleri ile DNA'lar izole edilip, -80 C'de örnekler saklanmıştır.

3.1. Kullanılan Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirmeler

3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen yarı-yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir. Formda çocuğa ait yaş, cinsiyet, akademik başarı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, tıbbi özgeçmiş bilgileri, anne ve babanın yaşı, eğitim durumu, birliktelik hali, akrabalık derecesi ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır.

3.1.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması

ÇDŞG-ŞY, Kauffman ve arkadaşları tarafından 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur ve Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T (Türkçe versiyonu), ÖÖG, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (119).

3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

CADÖ, toplamda 48 maddeden oluşmaktadır ve psikopatoloji sorgulayan alt testlerden oluşmaktadır. Bu alt testler dikkat eksikliği, hiperaktivite, KOKGB ve kaygı bozukluğu belirtilerini sorgulamaktadır. CADÖ'nün Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (120). Sorular, ana babalar tarafından yanıtlanmaktadır ve 4'lü likert skalasından oluşmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır.

3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

CÖDÖ, Conners tarafından öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (121). Ölçeğin ilk formu 39 madde içerirken daha sonraki çalışmalar sonrası 28 madde içeren kısa formu geliştirilmiştir (122). CÖDÖ'nün kısa formu kullanılarak birçok Türkçe uyarlama çalışmaları yapılmıştır (123). Dereboy ve ark. yaptıkları çalışmada, CÖDÖ'nün "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozukluklarını" taramak amacıyla kullanılabileceğini belirtilmiştir (124). Öğretmenler tarafından verilen ve ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğu göstermektedir. Sorular öğretmenlerden tarafından 4'lü likert skalası üzerinde doldurulmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır.

3.1.5. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF) (Barkley Stimulants' Side Effects Rating SCALE/BSSERS)

Barkley tarafından geliştirilmiş olan bu ölçekte, stimulan tedavisiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler sıklık ve şiddetleri açısından sorgulanmaktadır. Ölçekte 17 semptom sorgulanmakta ve sorular anne babalar tarafından 10'lu likert skalası üzerinden yanıtlanmaktadır. 7'nin üzerindeki skorlar yan etkinin "şiddetli" olduğunu göstermektedir (125).

3.1.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur (126).

Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir; 1: çok fazla iyileşti, 2: oldukça iyileşti, 3: minimal iyileşme, 4: değişiklik yok, 5: minimal kötüleşme, 6: oldukça kötüleşti, 7: çok fazla kötüleşti.

3.2. Genetik Analiz

3.2.1. Araştırmada Kullanılan Gereçler

Demirbaş Malzemeler

1. Soğutmalı Santrifüj Cihazı (Sigma)
2. Santrifüj Cihazı (Sigma)
3. Vortex Cihazı (Heidolph)
4. Isıtıcı Blok TH2 (HLC Biotech)
5. Mikropipet (Gilson)
6. Shaker (Eppendorf)
7. BioSpec Nano (Shimadzu)
8. Rotor-Gene Q
9. MiSeq /ILLUMINA Yeni Nesil DNA Dizileme Cihazı
10. Buzdolabı (+4 ve -20)

Sarf Malzemeleri

1- 0,1 ml Tüp

2- 0,2 ml Tüp

3- 1,5 ml Tüp

4- Pipet Uçları

3.2.2 Kandan DNA İzolasyonu

İzolasyona başlamadan önce ısıtıcı blok 56 °C' ye ayarlanır. 1.5'luk tüpün dibine 20 µL Proteinaz K eklenir. 200 µL kan, sonrasında 200 µL Buffer AL eklenir. 15 saniye vortexlenir. 56° C'de 10 dakika inkübe edilir. 200 µL %96 Ethanol eklenir. 15 saniye vortexlenir. Kısa bir spin yapılır. Örneğin tamamı filtreli tüpe konulur. 8000 rpm ya da 6000 X g 'de 1 dakika santrifüj yapılır. Filtre temiz kolona alınır. 500 µL Buffer AW1 eklenir. 8000 rpm ya da 6000 X g 'de 1 dakika santrifüj yapılır. Filtre temiz kolona alınır. 500 µL Buffer AW2 eklenir. 8000 rpm ya da 6000 X g'de 1 dakika santrifüj yapılır. Kolondaki süzüntü dökülür, filtre tekrar takılır. 14000 rpm ya da 20000 X g'de 2 dakika santrifüj yapılır. Filtre isim yazılı 1.5'luk tüpe alınır. 100 µL Buffer AE (elution) eklenir. 2 dakika beklenir. 8000 rpm ya da 6000 X g 'de 1 dakika santrifüj yapılır. Nanodrop'ta 2 µL konsantrasyonu ölçülür.

3.2.3 rs12708954 ve rs3785143 Analizi

1. Bütün tüpler spin ve kısa santrifüj yapılır.
2. rs12708954 ve rs3785143 içeren primer ve probe reaksiyon miksi aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde her bir hasta ve kontrol için hazırlanır.

Bileşen	Hacim
qPCR Master Miks	10 µl
Primer/probe Miks	1 µl
RNase free water	4 µl
DNA	5 µl

3. Her bir reaksiyon için 15 µl reaksiyon miksi dağıtılır.
4. 5 µl DNA örneği eklenir.
5. Pozitif kontrol dilüe edilerek 5 µl eklenir.
6. WT kontrol dilüe edilerek 5 µl eklenir.
7. PCR programı aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde kurulur.

Step	Sıcaklık	Süre	
qPCR Enzim Aktivasyonu	95 °C	2 dk	
Denatürasyon	95 °C	10 sn	10 siklus
Ekstansiyon	60 °C	60 sn	
Denatürasyon	95 °C	10 sn	35 siklus
Ekstansiyon	60 °C	60 sn	

3.2.4. CYP2C19 Custom Panel MiSeq Çalışma Protokolü

(100 örnek için)

a. DNA Dilüsyonu

Hazırlık aşamasında DNA oda sıcaklığına getirilir. Low TE eğer donmuş ise oda sıcaklığında eritilir ve en az 45 dakika oda sıcaklığında bekletilir.

1. DNA' lar qubit ile ölçülür. HS sensitivity Qubit® boyası ile ölçümler yapılır.
2. Her bir örnek için Low TE ile 4ng/ul olacak şekilde dilüsyonları yapılır. (Son hacim 15 ul)
3. Dilüe DNA' lar tekrar ölçülür. DNA' lar istenilen miktara gelene kadar ölçümleri tekrarlanır.

b. Amplifikasyon

Hazırlık aşamasında 5X Ampliseq HiFi mix (Kırmızı kapak) buz üzerinde çözülür, alt üst edilir, kısa spin yapılır. 2X Ampliseq Custom Panel oda sıcaklığında çözülür. Kısa vorteks ve spin yapılır.

PCR Programı (AMP):

Kapak sıcaklığı: 105 °C

Son Volume : 10ul

99 °C 2dk

21 siklus:

99 °C 15 sn

60 °C 4 dk

10°C' de en fazla 24 saat bekletilebilir.

1. PCR tüpleri her bir örnek için aşağıdaki gibi hazırlanır;

5X Ampliseq HiFi mix 5 ul

DNA (2-200 ng) ≤ 7,5 ul

Toplam hacim 12,5 ul'e nükleazsız su ile tamamlanır.

2. Hazırlanan mix'ten 96'lık platelere her bir hastadan 2 kuyucuğa dağıtılır. (Örneğin, bir hasta için 5 ul A1'e, 5 ul A2'e konulur. Böylelikle 2 gen için mix dağıtılmış olur.)

3. Platedeki ilk 6 sıraya, her bir kuyucuğa 5 ul 2x Ampliseq panel pool 1, diğer 6 sıraya pool 2 eklenir.

4. Miksler çok iyi pipetaj yapılır. Plate seal ile kapatılıp, kısaca spin yapılır.

5. AMP programına PCR cihazına yerleştirilir.

Bu aşamada en fazla 24 saat 10°C' de, -20°C' de ise daha uzun süre bekletilebilir.

c. Fragmentasyon

Hazırlık aşamasında FuPa reagent buzda çözülür, kısa spin yapılır. Switch solüsyon oda sıcaklığında çözülür. Vorteks ve kısa spin yapılır.

PCR Programı (FUPA):

Kapak sıcaklığı: 105 °C

Son Volume : 22ul

50 °C 10 dk

55 °C 10 dk

62 °C 20 dk

10⁰C' de en fazla 1 saat bekletilebilir.

1. İkinci altındaki örnekler (10 ul) birinci sıradaki örnekler ile birleştirilir. Toplam hacim 20 ul olur.
2. Her bir kuyucuğa 2 ul FuPA reagent eklenir.
3. Miksler çok iyi pipetaj yapılır. Plate seal ile kapatılıp, kısaca spin yapılır.
4. FUPA programına PCR cihazına yerleştirilir.

Bu aşamada örnekler daha uzun süre bekletilecek ise -20⁰C' de saklanır.

d. Etiketleme

Hazırlık aşamasında Switch Solüsyonu ve Ampliseq CD indeks oda sıcaklığında çözülür. Vorteks ve kısa spin yapılır. DNA Ligase buzda çözülür. Kısa spin yapılır. Agencourt AmPure XP® Bead oda sıcaklığına getirilir.

PCR Programı (LIGATE):

Kapak sıcaklığı: 105⁰C

Son Volume : 30ul

22⁰C 30 dk

68⁰C 5 dk

72⁰C 5 dk

10⁰C' de en fazla 24 saat bekletilebilir.

1. Birleştirilen örneklerin üzerine aşağıdaki gibi sırasıyla ekleme yapılır.

a. Switch solüsyonu 4 ul

b. Ampliseq CD indeksleri 2 ul

c. DNA ligase 2 ul

Toplam hacim 30 ul'e tamamlanmış olur.

2. Plate seal ile kapatılıp, kısa bir vorteks ve spin yapılır.

3. LIGATE programına PCR cihazına yerleştirilir.

Bu aşamada örnekler daha uzun süre beklenecek ise -20⁰C' de saklanır.

e. Kütüphanelerin Saflaştırılması ve Amplifikasyonu

Hazırlık olarak 1X Lib Amp Amp Mix buz üzerinde çözülür. Alt üst edilir, kısa spin yapılır. 10X Library Amp Primers oda sıcaklığında çözülür. Kısa vorteks, spin yapılır. Agencourt AmPure XP® Bead oda sıcaklığına getirilir %70'lik EtOH taze olarak hazırlanması gerekir.

1. Her bir kuyucuğa 30 ul Agencourt AmPure XP® Bead eklenir. En az 10 kez pipetaj yapılır.
2. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılır.
3. Manyetik standa yerleştirilir. En az 2 dakika ya da tamamen temiz olana kadar bekletilir.
4. Supernatant atılır. Üzerlerine 150 ul %70'lik EtOH eklenir. 30 saniye beklenir. Plate standdan kesinlikle oynatılmaz.
5. Supernatant atılır. Üzerlerine tekrar 150 ul %70'lik EtOH eklenir. 30 saniye beklenir.
6. Supernatant atılır. Plate kapatılır, kısa bir spin yapılır ve hemen tekrar manyetiğe yerleştirilir.
7. Kalan EtOH tamamen alınır. 10 dakika oda sıcaklığında kurumaya bırakılır.

Bu sırada elüsyon için kullanılacak miks hazırlanır.

PCR Programı (AMP_7):

Kapak sıcaklığı: 105 °C

Son Volume : 50ul

98 °C 2dk

7 siklus:

98 °C 15 sn

64 °C 1dk

10°C'de en fazla 24 saat bekletilebilir.

8. Her bir örnek için aşağıdaki gibi miks hazırlanır;

1X Lib Amp mix 45 ul

10X Library Amp primers 5 ul

9. Plate manyetik standdan alınır. Her bir kuyucuğa 50 ul miks eklenir.

10. Plate kapatılıp, kısaca vorteks spin yapılır.

11. AMP_7 programına PCR cihazına yerleştirilir.

Bu aşamada örnekler daha uzun süre beklenecek ise -20°C ' de saklanır.

f. Kütüphanelerin İkinci Saflaştırılması

Hazırlık aşamasında Agencourt AmPure XP® Bead oda sıcaklığına getirilir. %70'lik EtOH taze olarak hazırlanması gerekir. Low TE oda sıcaklığında en az 45 dakika bekletilir.

1. Her bir kuyucuğa 25 ul bead eklenir ve iyi pipetaj yapılır.

2. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılır.

3. Manyetik standda yerleştirilir. Yaklaşık 5 dakika tamamen temiz olana kadar bekletilir.

4. Tüm supernatant (yaklaşık 75 ul) yeni plate' e aktarılır.

5. Üzerlerine 60 ul bead eklenir. En az 10 kez pipetaj yapılır.

6. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyon yapılır.

7. Manyetik standda yerleştirilir. Yaklaşık 5 dakika tamamen temiz olana kadar bekletilir.

8. Supernatant atılır. Üzerlerine tekrar 150 ul %70'lik EtOH eklenir. 30 saniye beklenir.

9. Supernatant atılır. Üzerlerine tekrar 150 ul %70'lik EtOH eklenir. 30 saniye beklenir.

10. Supernatant atılır. Kalan EtOH tamamen alınır. 5 dakika oda sıcaklığında kurumaya bırakılır.

11 Plate manyetik standdan alınarak her bir kuyucuğa 30 ul Low TE eklenir.

12. Plate kapatılır ve vorteks, spin yapılır.

13. Manyetik standda yerleştirilir. Yaklaşık 5 dakika kadar bekletilir.

14. 27,5 ul supernatant yeni PCR tüplerine aktarılır.

Kütüphaneler Miseq/ ILLUMINA protokolüne göre 2nm olarak hesaplanıp, cihaza yüklenir. Çıkan fastqlar Basespace'in Variant Interpreter Programı ile analiz edilir.

3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences-SPSS for Windows, 22.0) kullanılarak analiz edildi. Verilerin özet istatistikleri birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değer olarak verildi. Verilerin dağılımına Shapiro Wilk Testi ve Q-Q Plot Normality ile bakıldı. Dağılımları normal olan veriler için parametrik testler, dağılımları normal olmayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım sağlayan sürekli değişkenlerin grupla kıyaslanmasında Independent Sample t Testi, normal dağılmayan değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U Testi, bağımlı tekrarlayan değişkenlerde Paired Sample t testi kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik verilerin kıyaslanmasında ve ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki Kare Testi, Fisher's Exact Testi, Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi ve Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, DSM-5 ölçütlerine göre tanı alan 100 DEHB' li çocuk ve ergen ile, herhangi bir psikiyatrik tanısı ve bilinen nörolojik, metabolik ve endokrinolojik hastalığı bulunmayan 80 çocuk ve ergen dahil edildi. Her iki grup olgu yaşı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Kardeş sayısı bakımından kıyaslandığında kontrol grubunda kardeş sayısının daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. DEHB ve Kontrol Gruplarında Olgu Yaşı ve Kardeş Sayısı Dağılımı

	DEHB		Kontrol		Karşılaştırma
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Olgu yaşı (yıl)	8	6-16	9	6-15	p=0.427
Kardeş sayısı	2	1-4	2	1-5	p=0.010

Mann Whitney U testi

DEHB ve kontrol grubunu oluşturan çocuk ve ergenler cinsiyet, anne ve baba yaşı, babanın eğitim düzeyi, ebeveynlerin birliktelik ve akrabalık durumları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin annelerinin eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4,5).

Tablo 4. DEHB ve Kontrol Gruplarında Anne ve Baba Yaş Ortalamaları

	DEHB ort ±ss	Kontrol ort ±ss	Karşılaştırma
Anne Yaşı (yıl)	35.59±6.51	36.23±4.91	p=0.479
Baba Yaşı (yıl)	39.39±6.39	39.81±5.40	p=0.655

Independent sample t test

Tablo 5. Olgu ve Kontrol Grubuna İlişkin Sosyodemografik Bulgular

		DEHB grubu (n=100)		Kontrol grubu (n=80)		p değeri
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	75	75	57	71	p>0.05
	Kız	25	25	23	29	
Annenin mesleği	Ev hanımı	92	92	51	63.75	p=0.002
	İşçi	1	1	8	10	
	Memur	3	3	6	7.5	
	Öğretmen	0	0	9	11.25	
	Diğer	4	4	6	7.5	
Annenin eğitim düzeyi	Okuryazar değil	2	2	2	2.5	p=0.006
	İlkokul	38	38	16	20	
	Ortaokul	19	19	11	13.75	
	Lise	30	30	30	37.5	
	Üniversite	10	10	21	26.25	
Yüksek lisans	1	1	0	0		
Babanın mesleği	Çalışmıyor	4	4	3	3.75	p=0.010
	Memur	11	11	13	16.25	
	İşçi	25	25	13	16.25	
	Öğretmen	4	4	13	16.25	
	Mühendis	2	2	7	8.75	
	Esnaf	17	17	19	23.75	
	Diğer	37	37	12	15	
Babanın eğitim düzeyi	Okuryazar değil	1	1	0	0	p=0.146
	İlkokul	30	30	17	21.25	
	Ortaokul	22	22	17	21.25	
	Lise	26	26	21	26.25	
	Üniversite	19	19	24	30	
Yüksek lisans	2	2	1	1.25		
Ebeveyn birliktelik durumu	Birlikte	97	97	78	97.5	p=0.944
	Boşanmış	3	3	2	2.5	
Ebeveyn akrabalık durumu	Yok	94	94	78	97.5	p=0.135
	Var	6	6	2	2.5	

X² testi

DEHB'li çocuk ve ergenler alt tipler açısından incelendiğinde; olguların %77'si DEHB Bileşik tip, %23'ü Dikkat eksikliği baskın tip olarak bulundu. Cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında; kız olguların %76'sı DEHB-Bileşik alt tip (n=19), %24'ü DEHB Dikkat eksikliği baskın tip (n=6), erkek olguların %77,3'ü DEHB-Bileşik alt tip (n=58), %22.6'si DEHB Dikkat eksikliği baskın tip (n=17) tanısı aldı.

DEHB grubu CGI' ya göre hastalık şiddeti açısından incelendiğinde; hafif düzeyde 5 hasta, orta düzeyde 14 hasta, belirgin düzeyde 48 hasta ve ağır düzeyde 33 hasta olduğu bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Ölçeği Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Klinik Global İzlenim Ölçeği Şiddet Skalası	n (100)	%
Hafif düzeyde hasta	5	5
Orta düzeyde hasta	14	14
Belirgin düzeyde hasta	48	48
Ağır düzeyde hasta	33	33

DEHB ve kontrol grubu boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi (BKI) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. DEHB ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerlerine İlişkin Veriler

	DEHB grubu tedavi öncesi (n=100)		Kontrol grubu (n=59)		p değeri
Boy (cm) (ort ±ss)	134.59 ±14.97		135.42 ±14.75		0.734*
Kilo (kg) (Median / Min-max)	30	15-81	31	15-72	0.946**
Beden Kitle İndeksi(kg/m ²) (Median / Min-max)	16.9	12.6-28.4	17	13.6-30.7	0.742**

* Independent sample t test

** Mann Whitney U testi

Olguların almış olduğu tedavi dozları incelendiğinde, ortalama 36.12 ± 13.57 mg/kg/gün dozunda atomoksetin kullanımı olduğu belirlendi.

DEHB grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy, vücut ağırlığı ve BKİ bakımından kıyaslandığında, vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, boy değerleri ortalamasının anlamlı olarak arttığı, BKİ'nin ise anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. DEHB Olgularının Atomoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerlerine İlişkin Veriler

	DEHB grubu tedavi öncesi (n=63)		DEHB grubu tedavi sonrası (n=63)		p değeri
Boy (cm) (ort \pm ss)	133.95 \pm 14.32		135.16 \pm 14.50		0.001*
Kilo (kg) (Median / Min-max)	30	15-81	28	16-83	0.383**
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) (Median / Min-max)	16.9	12.6-28.4	16.3	12.9-29	0.013**

*Paired samples t test

** Wilcoxon signed rank test

DEHB olguları tedavi öncesi ve sonrası CÖDÖ ve CADÖ ölçek puanları açısından incelendiğinde, CÖDÖ puanının tedavi öncesi ortalama 36.83 ± 16.54 , tedavi sonrası 28.77 ± 13.51 olduğu, CADÖ puanının tedavi öncesi ortalama 53.64 ± 21.69 , tedavi sonrası 47.09 ± 21.65 olduğu bulundu. Bu veriler doğrultusunda, Connors Öğretmen ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği puanları tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ölçek puanlarının tedavi sonrasında düştüğü belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. DEHB Olgularının Öğretmen ve Ebeveyn Conners Değerlendirme Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

	DEHB grubu tedavi öncesi ort ±ss	DEHB grubu tedavi sonrası ort ±ss	p değeri
Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği Puanı (n=54)	36.83±16.54	28.77±13.51	0.001
Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Puanı (n=51)	53.64±21.69	47.09±21.65	0.001

Paired samples t test

DEHB grubunda tedavi sırasında görülen yan etkiler değerlendirildiğinde; en sık görülen yan etkilerin iştahsızlık (n=16) ve karın ağrısı (n=5) olduğu, hiçbirinin tedaviyi sonlandıracak ya da değiştirecek şiddette olmadığı saptandı.

rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin DEHB ve kontrol grupları arasındaki dağılımları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. DEHB ve Kontrol Grubunda rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Dağılımı

Gen Polimorfizmi	DEHB Grubu (n/%)	Kontrol Grubu (n/%)	Karşılaştırma
rs12708954*			
CC	64(%64)	55(%68.75)	p=0.492
CA	32(%32)	24(%30)	
AA	4(%4)	1(%1.25)	
rs3785143**			
CC	79(%79)	60(%75)	p=0.499
CT	20(%20)	20(%25)	
TT	1(%1)	0(%0)	

Pearson X² testi

*CC:Normal CA:Heterozigot AA:Homozigot

Allel sıklığı C/A:0.8/0.2(DEHB grubu) 0.84/0.16(Kontrol grubu)

**CC:Normal CT:Heterozigot TT:Homozigot

Allel sıklığı C/T:0.89/0.11(DEHB grubu) 0.88/0.12(Kontrol grubu)

rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin hem birbirinden bağımsız hem de birlikte hastalık şiddeti üzerine etkisi incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11,12).

Tablo 11. rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Hastalık Şiddeti İle İlişkisi

Gen Polimorfizmi	Hastalık Şiddeti (n/%)				Karşılaştırma
	Hafif	Orta	Belirgin	Ağır	
rs12708954					
CC	3(%60)	5(%45.5)	19(%59.4)	17(%56.7)	p=0.091
CA	2(%40)	6(%54.5)	11(%34.4)	12(%40)	
AA	0(%0)	0(%0)	2(%6.2)	1(%3.3)	
rs3785143					
CC	4 (%80)	8(%72.7)	27(%84.4)	22(%73.3)	p=0.114
CT	1(%20)	3(%27.3)	5(%15.6)	7(%23.3)	
TT	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%3.3)	

Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi

Tablo 12. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Hastalık Şiddeti Üzerine Etkileri

rs12708954/rs3785143	Hastalık Şiddeti (n/%)				Karşılaştırma
	Hafif	Orta	Belirgin	Ağır	
CC/CC	2(%40)	3(%27.3)	17(%53.1)	12(%40)	p=0.961
CC/CT	0(%0)	1(%9.1)	2(%6.2)	4(%13.3)	
CA/CC	3(%60)	6(%54.5)	8(%25)	9(%30)	
CA/CT	0(%0)	1(%9.1)	3(%9.4)	3(%10)	
CC/TT	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%3.3)	
AA/CC	0(%0)	0(%0)	2(%6.2)	1(%3.3)	

Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi

Hastalar tedaviye yanıt bakımından değerlendirildiğinde; çok düzelen 1 hasta, oldukça düzelen 36 hasta, biraz düzelen 11 hasta bulunmakta olup, 31 hastanın tedaviye cevap vermediği belirlendi (Tablo 13).

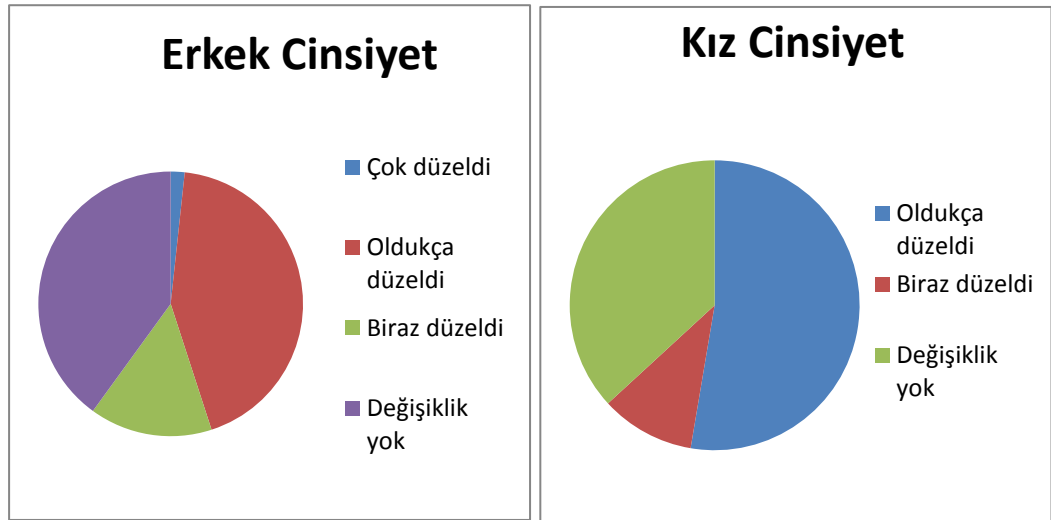
Tablo 13. DEHB Olgularının Tedavi Sonrası Klinik Global İzlenim Ölçeği İyileşme Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Klinik Global İzlenim Ölçeği Düzeltme Skalası	n (79)	%
Çok düzeldi	1	1.3
Oldukça düzeldi	36	45.6
Biraz düzeldi	11	13.9
Değişiklik yok	31	39.2

Erkek cinsiyette çok düzelen 1 hasta, oldukça düzelen 26 hasta, biraz düzelen 9 hasta tedaviden fayda görmeyen 24 hasta olduğu gözlemlendi. Kız cinsiyet içinse bu rakamlar; oldukça düzelen 10 hasta, biraz düzelen 2 hasta, tedaviye yanıt vermeyen 7 hasta olarak belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14. Erkek ve Kız Olgularda Tedaviye Yanıt Durumunun Dağılımı

Klinik Global İzlenim Ölçeği Düzeltme Skalası	Erkek (n/%) (n=60)	Kız (n/%) (n=19)
Çok düzeldi	1(% 1.7)	0(%0)
Oldukça düzeldi	26(%43.3)	10(%52.7)
Biraz düzeldi	9(%15)	2(%10.5)
Değişiklik yok	24(%40)	7(%36.8)



Şekil 1. Erkek ve Kız Olgularda Tedaviye Yanıt Durumunun Dağılımı

Erkek ve kız DEHB'liler tedavi yanıtı açısından kıyaslandığında her iki cinsiyet arasında farklılık bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Erkek ve Kız Olgularda Klinik Global İzlenim Ölçeğine Göre Tedavi Yanıtının Karşılaştırılması

Cinsiyet	Tedaviye Yanıt (n/%)		Karşılaştırma
	CGI' de <3	CGI' de ≥3	
Erkek	28(%71.8)	32(%80)	p=0.394
Kız	11(%28.2)	8(%20)	

Pearson X² testi

rs12708954 genotiplerinin tedaviye yanıt ile ilişkisi incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Heterozigot bireylerde normal bireylere göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu, cinsiyete göre düzeltildiğinde farkın devam ettiği belirlendi. rs3785143 genotiplerinin tedaviye yanıt ile ilişkisi incelendiğinde; rs12708954 ile benzer şekilde heterozigot bireylerin normal bireylere göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu görüldü (Tablo 16).

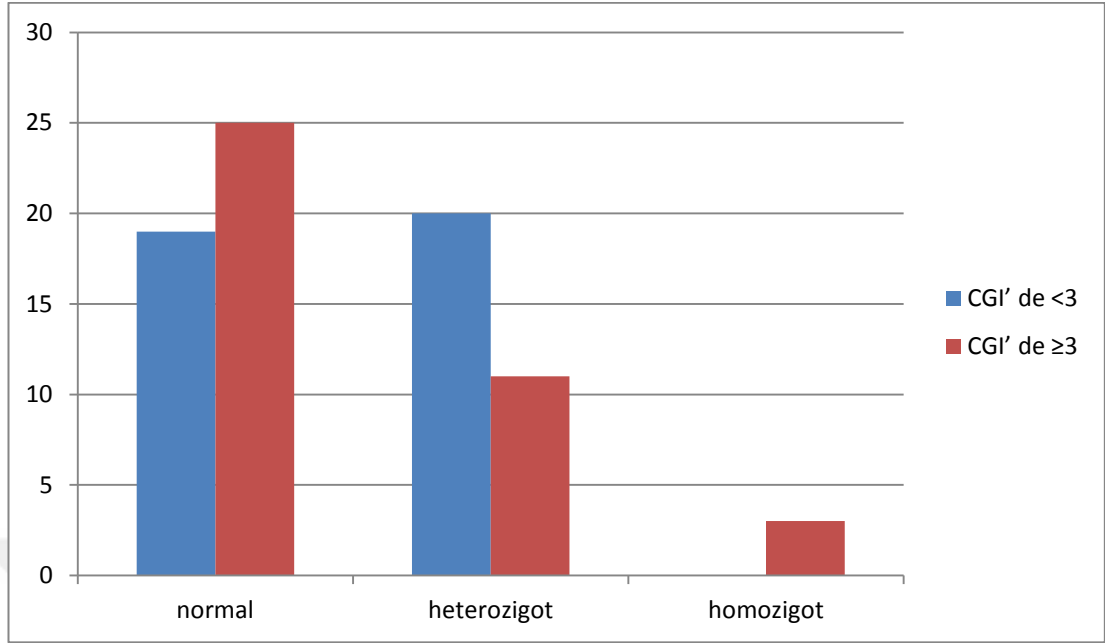
Tablo 16. rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Tedaviye Yanıt İle İlişkisine Dair Veriler

Gen Polimorfizmi	Tedaviye Yanıt (n/%)		Karşılaştırma
	CGI' de <3	CGI' de ≥3	
rs12708954			p=0.019*
CC	19(%48.7)a	25(%64.1)a	
CA	20(%51.3)b	11(%28.2)b	
AA	0(%0)a,b	3(%7.7)a,b	
rs3785143			p=0.015
CC	27(%69.2)a	34(%87.2)a	
CT	12(%30.8)b	4(%10.3)b	
TT	0(%0)a,b	1(%2.6)a,b	

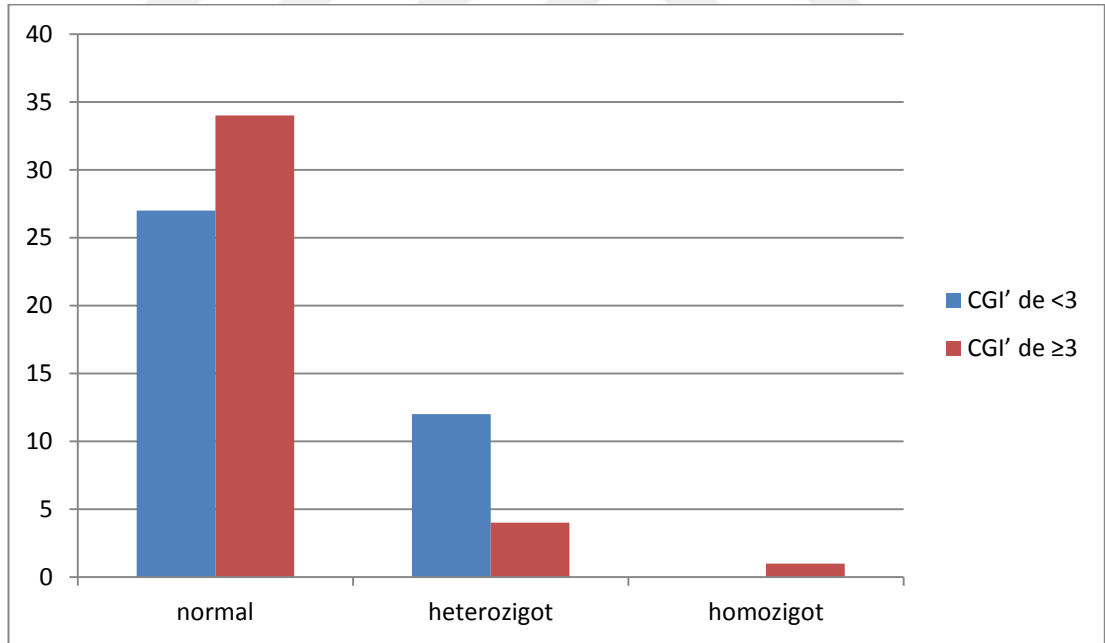
Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi

**Lojistik Regresyon Analizi*

b' deki tedavi yanıtı a'dan yüksek



Şekil 2. rs12708954 Genotipindeki Olgularda Tedaviye Yanıt Dağılımı



Şekil 3. rs3785143 Genotipindeki Olgularda Tedaviye Yanıt Dağılımı

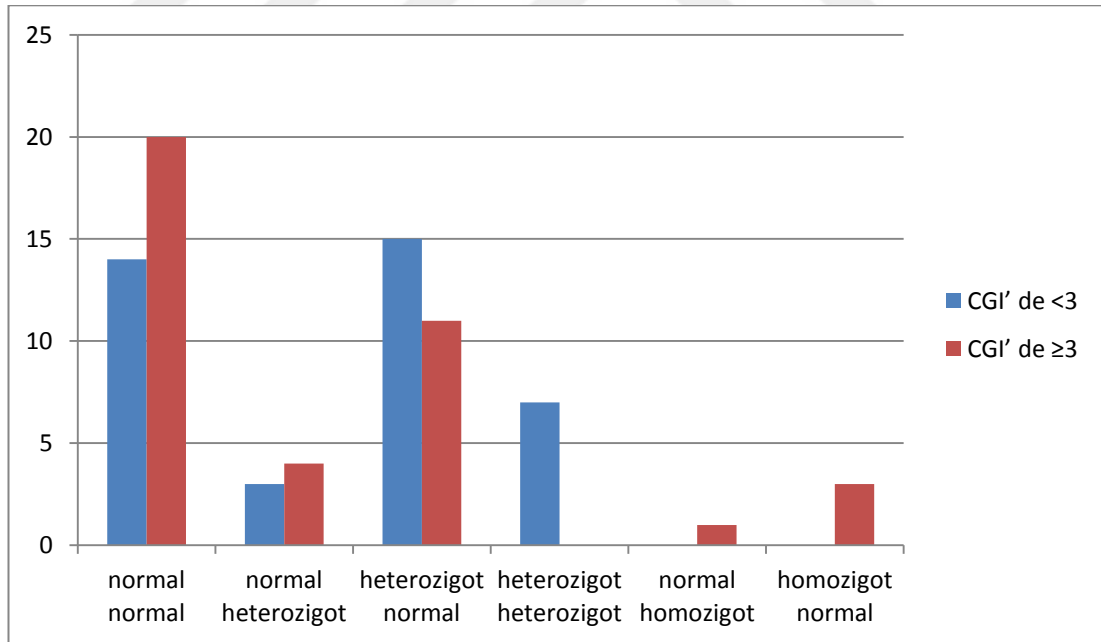
rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin tedaviye yanıt üzerine etkileri birlikte incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Her iki polimorfizmde heterozigot olan bireyler ile rs12708954 polimorfizminde heterozigot,

rs3785143 polimorfizminde normal olan bireylerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Tedaviye Yanıt ile İlişkilerine Dair Veriler

rs12708954/rs3785143	Tedaviye Yanıt (n/%)		Karşılaştırma
	CGI' de <3	CGI' de ≥3	
CC/CC	14(%35.9)a	20(%51.3)a	p=0.001
CC/CT	3(%7.7)a	4(%10.3)a	
CA/CC	15(%38.5)a,b	11(%28.2)a,b	
CA/CT	7(%17.9)b	0(%0)b	
CC/TT	0(%0)a	1(%2.6)a	
AA/CC	0(%0)a	3(%7.7)a	

*Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi
b ve a,b' deki tedavi yanıtı a'dan yüksek*



Şekil 4. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Olguların Tedaviye Yanıt Dağılımları

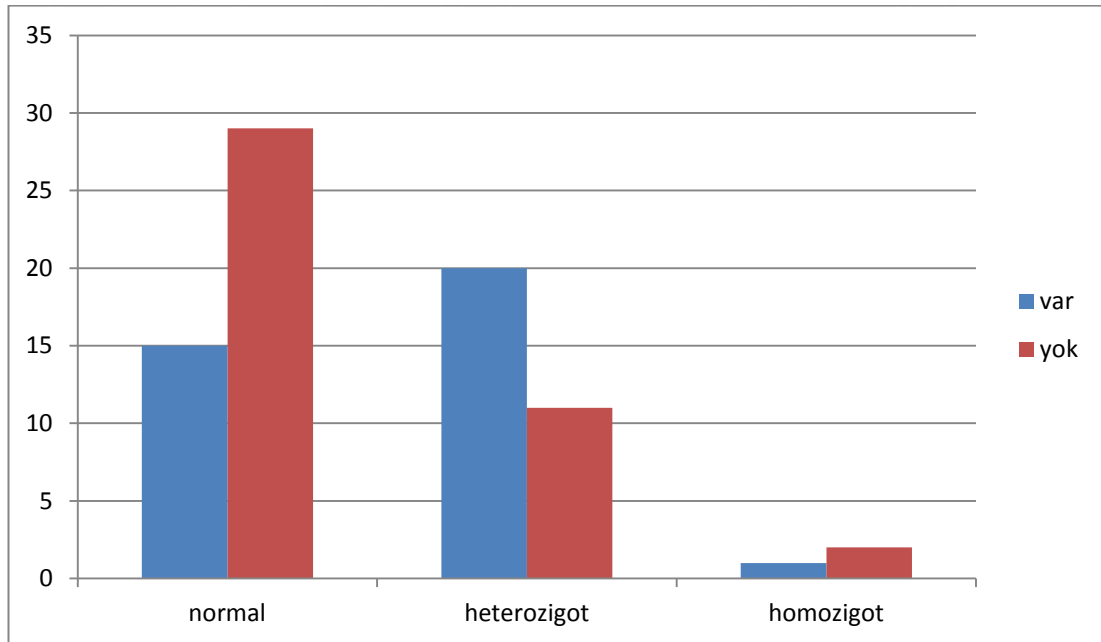
rs12708954 genotiplerinin tedavi sırasında gelişen yan etkiler ile ilişkisine bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Heterozigot bireylerde normal bireylere göre daha fazla yan etki geliştiği belirlendi. rs3785143 genotiplerinin tedavi

sırasında gelişen yan etkiler ile ilişkisi incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. rs12708954 genotipiyle benzer şekilde heterozigot bireylerde yan etkilerin normal bireylere göre daha fazla geliştiği görüldü (Tablo 18).

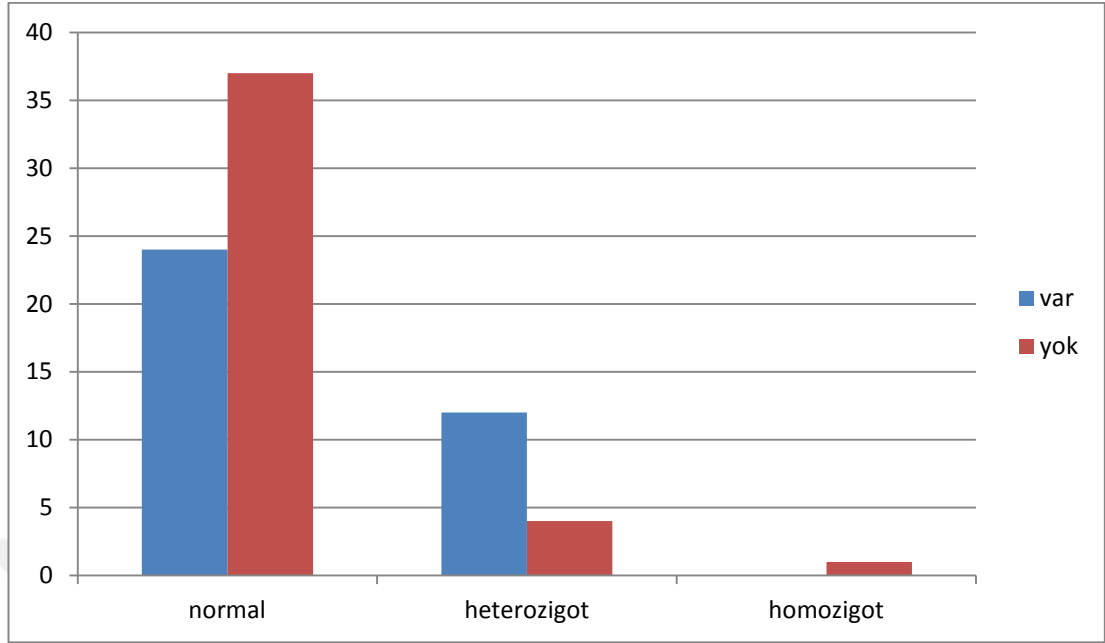
Tablo 18. rs12708954 ve rs3785143 Genotiplerinin Yan Etki İle İlişkisine Dair Veriler

Gen Polimorfizmi	Yan Etki (n/%)		Karşılaştırma
	Var	Yok	
rs12708954			p=0.008
CC	15(%41.7)a	29(%69)a	
CA	20(%55.6)b	11(%26.2)b	
AA	1(%2.8)a,b	2(%4.8)a,b	
rs3785143			p=0.004
CC	24(%66.7)a	37(%88.1)a	
CT	12(%33.3)b	4(%9.5)b	
TT	0(%0)a,b	1(%2.4)a,b	

*Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi
b' deki yan etki düzeyi a' dan yüksek*



Şekil 5. rs12708954 Genotipindeki Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımı



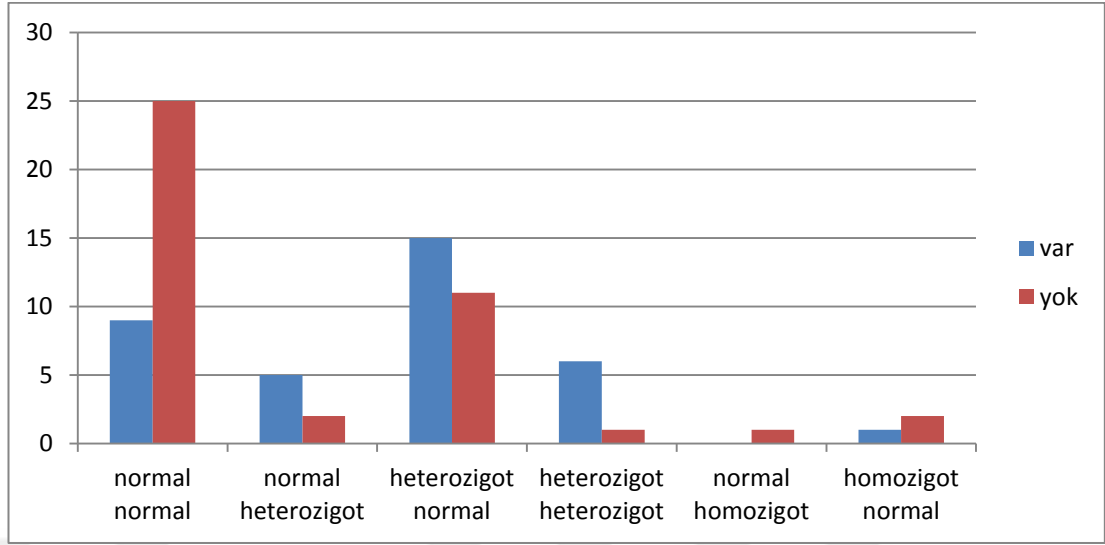
Şekil 6. rs3785143 Genotipindeki Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımı

rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin tedavi sırasında gelişen yan etkiler üzerine etkileri birlikte incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Her iki polimorfizmde heterozigot olan bireylerde, her iki polimorfizmde normal olan bireylere göre tedavi sırasında daha fazla yan etki geliştiği belirlendi (Tablo 19).

Tablo 19. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Yan Etki ile İlişisine Dair Veriler

rs12708954/rs3785143	Yan Etki (n/%)		Karşılaştırma
	Var	Yok	
CC/CC	9(%25)a	25(%59.5)a	p=0.001
CC/CT	5(%13.9)a,b	2(%4.8)a,b	
CA/CC	15(%41.7)a,b	11(%26.2)a,b	
CA/CT	6(%16.7)b	1(%2.4)b	
CC/TT	0(%0)a,b	1(%2.4)a,b	
AA/CC	1(%2.8)a,b	2(%4.8)a,b	

Monte Carlo Testi, Bonferroni Düzeltmesi
b'deki yan etki düzeyi a' dan yüksek



Şekil 7. rs12708954 ve rs3785143 Genotipleri Birlikte Değerlendirildiğinde Olgularda Gelişen Yan Etki Dağılımları

CYP2C19 c.991G>A polimorfizminin DEHB'li grupta cinsiyet ve yan etki üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu polimorfizmi taşımayan olgularda, başlangıçla kıyaslandığında tedavi sonrasında CÖDÖ ve CADÖ puanlarının anlamlı olarak düştüğü belirlendi. Aynı polimorfizmi taşıyan bireylerde atomoksetin tedavisi sonrası ölçek puanlarında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 20).

Tablo 20. CYP2C19 c.991G>A Polimorfizminin Tedavi Öncesi ve Sonrası CÖDÖ ve CADÖ Puanları ile İlişkisi

CYP2C19 c.991G>A Polimorfizmi	ort ±ss			Karşılaştırma
	CADÖ	TÖ	TS	
Var	CADÖ	TÖ	56.27±16.64	p=0.699
		TS	53.90±26.65	
	CÖDÖ	TÖ	36.00±12.57	p=0.108
		TS	30.58±14.10	
Yok	CADÖ	TÖ	52.92±23.01	p=0.042
		TS	44.22±20.06	
	CÖDÖ	TÖ	37.07±17.63	p=0.001
		TS	28.54±13.51	

Paired samples t test TÖ: Tedavi Öncesi TS: Tedavi Sonrası

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçların metabolizmasına ve etkinliğine yönelik bireyler arasında farklılıkları araştıran genetik temelli polimorfizm çalışmalarının arttığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla DEHB' nin etiolojisi ve metilfenidat tedavisine yanıtta SLC6A2 polimorfizmlerinin etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda SNP rs3785157, rs998424, rs3785143, rs11568324 ve rs28386840' ın DEHB gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9,116-118). Yapılan bir çalışmada G1287A GG genotipindeki bireylerin, diğer çalışmada ise rs28386840 T alleli taşıyıcılarının metilfenidat tedavisine daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir (127,128). Ayrıca tedavi yanıtının CGI ile değerlendirildiği bir çalışmada rs192303 polimorfizminin iyi yanıt ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (129). Ancak atomoksetin tedavisine yanıt ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızda; çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından DEHB' nin tedavisinde kullanılan atomoksetinin metabolizmasında rol oynayan CYP2C19 enzim geninin ve ilacın etkinliğinden sorumlu NET geninin bireysel farklılıklarının saptanması, bu genlerdeki polimorfizmlerin tedaviye yanıt ve dirençte rolünün gösterilmesi ve böylece ilaç seçimi, doz ayarlama gibi konularda klinisyenlere yarar sağlanması hedeflenmiştir. Çalışmada elde edilen veriler literatür çerçevesinde yorumlanıp tartışılmıştır.

Olguların kıyaslanabilirliğinde yaş ve cinsiyet etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla; hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından benzer olan çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sosyodemografik veriler incelendiğinde; cinsiyet, anne ve baba yaşı, babanın eğitim düzeyi, ebeveynlerin birliktelik ve akrabalık durumları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda annenin eğitim düzeyinin, anne ve baba çalışma durumunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu DEHB' nin düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (130). İlgili literatür incelendiğinde DEHB'nin erkeklerde kızlara göre 3 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (21). Bu veriyle uyumlu olarak çalışmamızda erkek:kız oranı 3:1 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan DEHB'li çocuklar alt tipler açısından kıyaslandığında, yazınla uyumlu olarak DEHB-Bileşik alt tipin DEHB- Dikkat Eksikliği alt tipinden daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (14).

DEHB ve kontrol grubu arasında boy, vücut ağırlığı ve BKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veri olguların karşılaştırılabilir olduğunu destekler niteliktedir. DEHB'li olgular tedavi öncesi ve sonrası boy, kilo ve BKİ açısından kıyaslandığında, tedavi sonrasında vücut ağırlığında değişiklik gözlenmezken, boy uzunluklarının arttığı, BKİ değerlerinin düştüğü bulunmuştur. Spencer ve arkadaşlarının DEHB tanılı 1312 çocuk ve ergende 5 yıllık atomoksetin kullanımını değerlendirdiği çalışmada, atomoksetin kullanan çocuklarda, olguların BKİ' lerinde başlangıç değerlerine göre azalma olduğu saptanmış, bu azalmanın küçük yaş grubu dikkate alındığında ergenlikle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (131). Başka bir çalışmada olağan dozlarda atomoksetin ile 2 yılın üzerinde tedavi edilen hastaların ortalama büyüme oranları, ilk 6 ay boyunca ağırlık için orta düzeyde, boy için hafif düzeyde azalmıştır. Ancak, takip eden 18 ay boyunca, oranlar ağırlık ve boy için beklendiği gibi olmuştur. 2 yıllık tedaviden sonra, ortalama ağırlık ve boy, yaş ile cinsiyet açısından beklenen değerlere yakın bulunmuştur (132). Çalışmamızda boy uzunluğunda artışın devam ettiği gözlenmiştir. DEHB gurubunun yaş ortalaması dikkate alındığında, iki aylık sürede beklenen boy uzamasının yaklaşık 1 cm (0,5 cm/ay) olduğu düşünüldüğünde, bu durumun atomoksetin tedavisinin etkisinden ziyade normal büyüme fizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (133).

Olguların tedaviye yanıtı hem CGI hem de Conners Öğretmen ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçekleri ile değerlendirilmiştir. DEHB' li bireylerin, 2 aylık atomoksetin tedavisi sonrası CADÖ ve CÖDÖ puanları hesaplandığında, her iki ölçek puanında başlangıca göre anlamlı düşüş gözlenmiştir. 2007 yılında atomoksetinin

etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılan bir meta analizde, CADÖ ve CÖDÖ ve CGI puanları tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş ve bu analize alınan çalışmalarda ölçek puanlarında tedavi sonrasında anlamlı dūřuř olduğu bulunmuştur (134).

Çalışmaya alınan olguların 2 ay boyunca ortalama 36.12 ± 13.57 mg /kg/gün dozunda atomoksetini iyi tolere ettiği, yan etkilerin hafif düzeyde olduğu, hiçbir yan etkinin tedaviyi değiştirecek ya da sonlandıracak şiddette olmadığı gözlenmiştir. Konuyla ilgili olarak Jackie Y. W. Cheng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde, atomoksetin tedavisi esnasında en sık 6 yan etkinin görüldüğu, bunların; iştah azlığı, sersemlik, karın ağrısı, kusma, dispepsi ve baş dönmesi olduğu belirlenmiştir (134). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak katılımcılar tarafından en sık iştahsızlık (%20.5) daha sonra karın ağrısı (%6.4) yan etki olarak bildirilmiştir.

SLC6A2 Geni Polimorfizmleri

DEHB ve kontrol grubunda gen dağılımına bakıldığında, rs12708954 CC genotipinde 64 hasta (%64) 55 kontrol (%68.75); rs3785143 CC genotipinde 79 hasta (%79) 60 kontrol(%75) olduğu bulunmuştur. Dağılımların her iki grupta benzer olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada DEHB ile rs3785143 ilişkisi tespit edilmiş (116) ve sonrasında yapılan iki farklı araştırmayla bu birlikteliğin varlığı doğrulanmıştır (117,135). rs12708954' ün DEHB ile ilişkisine dair literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda rs12708954' ün DEHB'li grupta cinsiyetle ilişkisi araştırıldığında, erkek cinsiyette ekspresyonunun daha fazla olduğu, rs3785143 için benzer bir veri olmadığı gözlenmiştir. Sengupta ve arkadaşlarının 412 DEHB' li çocukta alt tip ve cinsiyetin SLC6A2 ile ilişkisini inceleyen çalışmasında, rs3785143' ün kız cinsiyetle ve aynı zamanda kız cinsiyetteki DEHB alt tipleriyle ilişkili olduğu, aynı durumun erkek cinsiyet için geçerli olmadığı raporlanmıştır (136). Bu alışma ile bizim çalışmamız arasındaki farklılık toplumdaki gen havuzunun çeşitliliği ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda alt tipler ile ilişki değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda kız hasta sayısının kısıtlılığı da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda olguların hastalık şiddeti CGI ile klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin hem birbirinden bağımsız hem de birlikte

hastalık şiddeti üzerine etkisi incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bilgi doğrultusunda hastalık şiddeti, araştırılan gen polimorfizmlerinden etkilenmiyor görünmekle birlikte bu konuda yapılacak geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda SLC6A2 geni rs12708954 SNP' in tedavi yanıtına etkisi incelendiğinde; heterozigot genotipteki olguların, normal genotipteki olgulara göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu görülmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili tek çalışma 2009 yılında Ramoz ve arkadaşları tarafından yapılmış, NET ve CYP2D6 gen polimorfizmlerinin atomoksetin tedavisine yanıtta etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma için birbirinden bağımsız iki örneklem alınmış, 6 haftalık atomoksetin tedavisi sonrası 118 SNP araştırılmıştır. İlk örnekleme olguların tamamına yakınının, ikinci örnekleme ise olguların yaklaşık yarısının beyaz ırkta olduğu, olguların %85.3' ünü erkeklerin oluşturduğu, yaş ortalamalarının 10.3 ± 2.2 olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışma örnekleminde KOKGB, DB, ayrılık kaygısı bozukluğu ve majör depresyon DEHB' ye eşlik etmektedir. Çalışmada CYP2D6 ile tedavi yanıtı arasında ilişki bulunmazken, ilk çalışma örnekleminde 15 farklı SNP atomoksetin cevabıyla ilişkili bulunmuş, tedaviye en iyi yanıt verenlerin rs12708954 A alleli taşıyıcıları olduğu gösterilmiştir. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, cevap ile en güçlü ilişkinin rs3785152 ile ilgili olduğu, ayrıca bu SNP' in beyaz ırktaki tedavi yanıtına spesifik olduğu görülmüştür. Ayrıca atomoksetin cevabı ile ilişkili 20 SNP'in norepinefrin transporter geninin 4 ila 9. ekzonu arasında yer alması nedeniyle, bu bölge tedaviye cevapla ilişkili kısım olarak tanımlanmıştır (10). Araştırmamızda elde edilen sonuçlar rs12708954 polimorfizminin tedavi yanıtı ile olan ilişkisini destekler niteliktedir. Bu araştırmayla kıyaslandığında, etnik köken açısından fark bulundurmaması, komorbiditenin dışlanmış olması, kontrol grubunun varlığı çalışmamızın üstünlüğünü gösterir niteliktedir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ile rs3785143 arasındaki ilişki incelendiğinde, rs12708954 ile benzer şekilde heterozigot bireylerin normal bireylere göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu görülmüştür. Bu konu ile ilgili literatürde 2 çalışma bulunmakta olup, 2012 yılında Li Yang ve arkadaşları tarafından yapılan, DEHB' li olgulara KOKGB, DB, tik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal ve özgül fobinin eşlik ettiği bir çalışmada Asya popülasyonunda SLC6A2, ADRA2A, ADRA1A ile ilişkili 12 SNP araştırılmıştır. Olgulara atomoksetin 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanıp 1.2 mg/kg/gün

olarak titre edilmiş, lüzumu halinde 1.4 mg/kg/gün dozuna yükseltilmiştir. Ardışık olarak 3 gün ya da toplamda 10 gün ilaç almayan olgular çalışma dışı bırakılarak 101 olgu gen analizine alınmıştır. Tedaviye rs3785143 C alleli taşıyıcılarının iyi yanıt verdiği, T allelinin ise tedaviye dirençten sorumlu olduğu bulunmuştur (11). Çalışmamızda da bu araştırmayla uyumlu olarak erkek ve kız olgular arasında tedavi yanıtının farklı olmadığı görülmüştür. Yine yakın zamanda dopamin ve norepinefrin genlerinin DEHB tedavisi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, ayrı ayrı atomoksetin ve metilfenidat tedavisine yanıtlar incelenmiştir. Toplamda 64 katılımcının olduğu, olguların bir kısmına davranış problemlerinin eşlik ettiği bu çalışmada 10 yaşından küçük 39 olguya metilfenidat, 10 yaşından büyük 25 olguya atomoksetin tedavisi başlanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre rs28363170 ve rs3785143'ün tedavi cevabında major rol oynadığı, metilfenidat tedavisine rs28363170 10R ve rs3785143 T alleli taşıyıcılarının daha iyi yanıt verdiği, atomoksetin tedavisine ise rs28363170 9R ve rs3785143 C alleli taşıyıcılarının iyi yanıt verdiği bulunmuştur (12). Yukarıda değinilen her iki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda genotipleme allel taşıyıcılığında ziyade normal, homozigot, heterozigot şeklinde değerlendirilmiştir. rs3785143 ile atomoksetin tedavisindeki ilişki doğrultusunda çalışmamızın sonuçlarının farklılıklarında etnisite, çalışma örnekleminin büyüklüğü, metodoloji farklılıkları gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda sadece komorbidite bulunmayan DEHB' li hastaların bulunması farklılıkların bir nedeni olup; diğer çalışmalardan bu yönüyle ayrılmaktadır. Bu noktada komorbiditeyle ilgili yapılan, DEHB' ye eşlik eden DB' de NET gen polimorfizmini inceleyen bir çalışmada 6 farklı SNP incelenmiş, rs3785143 T allelinin bu grupta ilişkisinin varlığı tespit edilmiştir (137). Bu çalışmada da diğer belirtilen 2 çalışmada olduğu gibi DB komorbiditesi bulunması, tedaviye yanıtta rs3785143 C allellerinin çalışmamızdan farklı oluşunun önemli bir nedeni olabilir. Ayrıca çalışmamızda genotiplerin tedaviye yanıtı birlikte incelendiğinde; her iki polimorfizmde de heterozigot olan bireyler ile rs12708954 polimorfizminde heterozigot, rs3785143 polimorfizminde normal olan bireylerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, bahsi geçen iki SNP' in birlikte tedavi yanıtına etkisinin incelendiği literatürdeki ilk çalışma olma özelliği göstermektedir.

rs12708954 genotiplerinin tedavi sırasında gelişen yan etkiler ile ilişkisi incelendiğinde; heterozigot bireylerde normal genotipteki bireylere göre daha fazla yan etki geliştiği görülmüştür. İlgili SNP ile yapılan tek çalışmada olguların atomoksetin yanıtına bakılmış; ancak genotiplerin yan etki ile ilişkisi değerlendirilmemiştir (10). rs3785143 genotiplerinde benzer şekilde, heterozigot bireylerde yan etkiler normal bireylere göre daha sık bildirilmiştir. 2016 yılında Hindistan’ da yapılan pilot çalışmada; rs3785143 genotipindeki T alleli taşıyıcılarında, atomoksetin tedavisi sırasında iştahsızlık ve irritabilite daha fazla raporlanmış olup (12) çalışmamız bu noktada literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda iki SNP birlikte değerlendirildiğinde, her ikisinde de heterozigot olan bireylerde yan etkilerin daha sık olduğu belirlenmiştir.

CYP2C19 Polimorfizmi

SLC35A2 (Solute Carrier Family 35 Member A2) geni tarafından kodlanan protein çok geçişli bir zar proteindir. Görevi UDP-galaktozu sitozolden golgi veziküllerine taşımaktır. Bu gendeki mutasyonlar konjenital glikozilasyon bozukluğu tip II’ ye neden olmaktadır (138). Konjenital glikozilasyon bozuklukları, dismorfik yüz, hipotoni, demiyelinizan nöropati, nöbetler ve mental retardasyonla giden nadir herediter hastalıklardandır (139,140).Daha çok nörolojik bulguları olsa da herhangi bir organ tutulumuyla da seyredilmekte olup, 2 vakada 991. nükleotid konumundaki guaninin adenine değişimi (G→A) sonucu, Val331Ile aminoasit değişikliği bulunmaktadır (138,141).

SLC35A2 ve CYP2C19 genlerinde aynı polimorfizmlerin bulunması ve SLC35A2 genindeki mutasyonların glikozilasyon bozukluklarına yol açması, DEHB’ li çocuklarda da glikozilasyonla ilgili sorunların olabileceğini akla getirmiştir. Nitekim 2010 yılında Pivac ve arkadaşları tarafından yapılan DEHB’ li çocuklar, OSB’ si bulunan çocuk ve erişkinler ile kontrol grubundan oluşan çalışmada 46 farklı plazma glikanına bakılmış, OSB’ li grupta anlamlı sonuç bulunmazken, DEHB’ li çocuklarda bir glikan hariç bütün glikanların dallanmasında artış görülmüştür (142).

Çalışmamızda değerlendirilen CYP2C19 gen polimorfizmi ekzon 7’ de bulunan missense mutasyon sonucu cDNA dizisinin 991. nükleotid konumundaki guaninin adenine değişimi (G→A) ile ortaya çıkmakta (rs3758581) ve aminoasit değişikliğine

neden olmaktadır (Val331ile). Dünya popülasyonunda bu polimorfizmin görülme oranı %5.92 iken (143) çalışmamızda DEHB' li grupta sıklığı %19 olarak bulunmuştur. DEHB grubunda ilgili polimorfizm taşıyıcılarında cinsiyet ve yan etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda önemli bir sonuç olarak, tedavi öncesi ile kıyaslandığında polimorfizm taşımayanlarda tedavi sonrasında CÖDÖ ve CADÖ puanlarının anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Bahsi geçen polimorfizm ile ilgili literatürde herhangi bir araştırma bulunmamaktadır ve çalışmamız bu konuda ilk olma özelliği göstermektedir. Bu polimorfizm DEHB' de görülen glikozilasyon bozukluklarının bir nedeni olabileceği gibi, taşıyıcılığı da tedaviye yanıtızlıkta belirleyici faktörlerden biri olabilir. Bununla birlikte bu konuda yapılacak geniş örneklemlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve KISITLILIKLAR

Çalışmamızda, 6-15 yaş aralığında DEHB tanısı almış hastalarda atomoksetin tedavisine yanıt ve dirençte CYP2C19 ve SLC6A2 polimorfizmlerinin rolü araştırılmıştır. Elde edilen veriler hem kontrol grubuyla kıyaslanarak hem de DEHB' li olgularda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

6.1. Sonuçlar

- 1) Çalışmamızda rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin DEHB ve kontrol grupları arasındaki dağılımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- 2) rs12708954 ve rs3785143 genotiplerinin hem birbirinden bağımsız hem de birlikte hastalık şiddeti üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır.
- 3) rs12708954 açısından heterozigot bireylerde normal bireylere göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Aynı yanıt rs3785143 polimorfizmi için de geçerli bulunmuştur.
- 4) rs12708954 polimorfizmi açısından heterozigot bireylerde normal bireylere göre daha fazla yan etki geliştiği belirlenmiştir. Benzer şekilde rs3785143 polimorfizminde heterozigot bireylerde de yan etkiler daha fazla olarak bulunmuştur.
- 5) CYP2C19 c.991G>A polimorfizminin DEHB'li grupta cinsiyet ve yan etki gelişimi ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

6) Bu polimorfizmi taşımayan olgularda, tedavi öncesiyle kıyaslandığında tedavi sonrasında CÖDÖ ve CADÖ puanlarının anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir. Aynı polimorfizmi taşıyan bireylerde atomoksetin tedavisi sonrası ölçek puanlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

6.2. Kısıtlılıklar

- 1) Çalışmaya alınan DEHB’li çocuk ve ergen sayısının yetersiz olması,
- 2) Kontrol grubuna alınan çocuk ve ergen sayısının kısıtlı olması,
- 3) Kız cinsiyetindeki olgu sayısının kısıtlı olması,
- 4) DEHB alt gruplarının değerlendirilmemiş olması,
- 5) Her iki gen için de değerlendirilen polimorfizm sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. 2013.
2. Moriyama TS, Verin RE, Fuentes J, Polanczyk GW. Attention deficit hyperactivity disorder. In: IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Geneva 2012.
3. Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clin Belg.* 1996;51(4):254–60.
4. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. Vol. 29, *Drugs of the Future.* 2004. p. 1235–44.
5. Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, Wrighton SA. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(3):319–23.
6. Choi CI, Bae JW, Lee YJ, Lee HI, Jang CG, Lee SY. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Feb;34(1):139–42.
7. Ter Laak MA, Temmink AH, Koeken A, Van 'T Veer NE, Van Hattum PRM, Cobbaert CM. Recognition of impaired atomoxetine metabolism because of low CYP2D6 Activity. *Pediatr Neurol.* 2010 Sep;43(3):159–62.
8. De Luca V, Muglia P, Jain U, Kennedy JL. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) geneMnII polymorphism and adult ADHD. *Am J Med Genet.* 2004 Jan 1;124B(1):38–40.
9. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 2005 Apr 5;134 B(1):67–72.
10. Ramoz N, Boni C, Downing AM, et al. A Haplotype of the Norepinephrine Transporter (Net) Gene Slc6a2 is Associated with Clinical Response to Atomoxetine in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacology.* 2009 Aug;34(9):2135–42.
11. Yang L, Qian Q, Liu L, Li H, Faraone S V., Wang Y. Adrenergic

- neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in attention-deficit hyperactivity disorder children. *J Neural Transm.* 2013 Jul 25;120(7):1127–33.
12. Ray A, Maitra S, Chatterjee M, et al. Dimorphic association of dopaminergic transporter gene variants with treatment outcome: Pilot study in Indian ADHD probands. *Meta Gene.* 2017 Feb 1;11:64–9.
 13. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(8):978–87.
 14. Barkley, R. A., & Murphy, K. R. Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook (3rd ed.). New York, NY, US: Guilford Press.2006.
 15. Americans N, Article S, Haghiri H, et al. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Vol. 55, IACAPAP e-Textbook of child and adolescent Mental health. 2013.
 16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington DC. 2000.
 17. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. Vol. 9, Neurotherapeutics. 2012. p. 490–9.
 18. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The Adolescent Outcome of Hyperactive Children Diagnosed by Research Criteria: I. An 8-Year Prospective Follow-up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(4):546–57.
 19. Biederman J, Faraone S, Milberger S, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(5):437–46.
 20. Claude D, Firestone P. The development of ADHD boys: A 12-year follow-up. *Can J Behav Sci / Rev Can des Sci du Comport.* 1995;27(2):226–49.
 21. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942–8.
 22. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2013;7(1):1–10.
 23. Faraone S V., Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;44(10):951–8.

24. Wicks-Nelson R, Israel AC. Behavior disorders of childhood. *Behav Disord childhood*. 2000;
25. Chen W, Zhou K, Sham P, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1450–60.
26. Sherman DK, McGue MK, Iacono WG. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: A comparison of teachers' and mothers' reports. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):532–5.
27. Faraone SV., Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 57, *Biological Psychiatry*. 2005. p. 1313–23.
28. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. Vol. 32, *Journal of Pediatric Psychology*. 2007. p. 631–42.
29. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry*. 2006 Feb 11;11(2):196–205.
30. Ozturk O, Basay BK, Buber A, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Psychiatry Investig*. 2016;13(5):518–25.
31. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. Vol. 219, *Psychiatry Research*. 2014. p. 10–24.
32. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? Vol. 54, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2013. p. 3–16.
33. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: Both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. Vol. 64, *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003. p. 230–1.
34. Rohde L a, Halpern R. Recent advances on attention deficit / hyperactivity disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Apr;80(2 Suppl):61–70.
35. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder an update. Vol. 28, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008. p. S39–45.
36. Zepf FD, Gaber TJ, Baurmann D, et al. Serotonergic neurotransmission and

- lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Availability of tryptophan influences attentional performance. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Aug 3;13(7):933–41.
37. F. AA. *Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder.* Pediatric Psychopharmacology New York: Oxford University Press 2003.
 38. McCracken JT. A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991 May;3(2):201–9.
 39. Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL. Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2012;202(2):150–4.
 40. Castellanos FX. Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Jama.* 2002;288(14):1740.
 41. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Jul;53(7):607–16.
 42. Castellanos F, Giedd JN, Berquin PC, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Mar;58(3):289–95.
 43. Thaler NS, Allen DN, Park BS, McMurray JC, Mayfield J. Attention processing abnormalities in children with traumatic brain injury and attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential impairment of component processes. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010 Nov 9;32(9):929–36.
 44. Ettinger AB [Ed], Kanner AM [Ed]. *Psychiatric issues in epilepsy: A practical guide to diagnosis and treatment.* Psychiatric issues in epilepsy: A practical guide to diagnosis and treatment. 2001.
 45. Yıdız Ö, Ağaoğlu B, Berk F, Komsuoğlu S, Coşkun A KI. Evaluation of Cerebral Blood Flow and Electrical Activity in ADHD. *J Clin Psy.* 2008;11(2):53-60.
 46. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. Vol. 3, *Nature Reviews Neuroscience.* 2002. p. 617–28.
 47. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the

- executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1336–46.
48. Anonymous. Attention Deficit Disorder: The Unfocused Mind in Children and Adults. Vol. 40, Adolescence. 2005. 861-862 p.
 49. Rey JM, Omigbodun OO. International dissemination of evidence-based practice, open access and the IACAPAP textbook of child and adolescent mental health. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9(1).
 50. Aysev AS, Taner YI. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 2006.
 51. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. 2015.
 52. Normand S, Schneider BH, Lee MD, Maisonneuve MF, Kuehn SM, Robaey P. How do children with ADHD (Mis)manage their real-life dyadic friendships? A multi-method investigation. *J Abnorm Child Psychol*. 2011;39(2):293–305.
 53. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York NY US Guilford Press. 2006.
 54. Pliszka SR, Carlson CL, Swanson JM. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. *ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management*. 1999. 325-x, 325 p.
 55. Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, et al. Comorbid problems in ADHD: Degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J Abnorm Child Psychol*. 2009;37(6):793–804.
 56. Ke X-Y, Zou B, Jia J. Attention Deficit and Hyperactivity Symptoms in School Children with Asperger Syndrome. *Chinese Ment Heal J*. 2007;21(2):86–9.
 57. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children & adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2.
 58. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Jan;14(1):11–28.
 59. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An

- updated systematic review of the literature. Vol. 34, *Clinical Psychology Review*. 2014. p. 218–32.
60. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jan;51(1):74–85.e2.
 61. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A Controlled Clinical Trial of Bupropion for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb;158(2):282–8.
 62. Boellner SW, Earl CQ, Arora S. Modafinil in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder:a preliminary 8-week, open-label study. *Curr Med Res Opin*. 2006 Dec 2;22(12):2457–65.
 63. Cohen-Yavin I, Yoran-Hegesh R, Strous RD, Kotler M, Weizman A, Spivak B. Efficacy of reboxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with intolerance to methylphenidate: An open-label, 8-week, methylphenidate-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Jul;32(4):179–82.
 64. Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: A randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009 Mar;12(5):394–401.
 65. Doğangün B, Yavuz M. “Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.” *Türk Pediatr Arşivi* 46. 2011;
 66. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Harmatz JS. A Double-Blind Placebo Controlled Study of Desipramine in the Treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989 Sep 1;28(5):777–84.
 67. Kelly DP, Aylward GP. Attention deficits in school-aged children and adolescents: Current issues and practice. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39(3):487–512.
 68. Kutlu A, Durak FS. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi yaklaşımları: bütünlüyci yaklaşımlar. 2015;1(1):87-95. *Turkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top*. 2015;1(1):87–95.
 69. Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, Baker N, May D, Burke WJ. An Open-Label Trial of Tomoxetine in Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(2):167–70.

70. Unni JC. Atomoxetine. *Indian Pediatr.* 2006 Jul;43(7):603–6.
71. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology.* 2006 May;50(6):755–60.
72. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Vol. 44, *Clinical Pharmacokinetics.* 2005. p. 571–90.
73. Turgay A. Atomoxetine in the treatment of children, adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Therapy.* 2006;3(1):19–38.
74. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1896–901.
75. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - First upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry, Suppl.* 2004;13(1).
76. Rains A, Scahill L. Nonstimulant medications for the treatment of ADHD. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* 2006 Feb;19(1):44–7.
77. Wigal S, McGough J, McCracken JT, Clark T, Mays D, Tulloch S. Analog classroom study of amphetamine XR and atomoxetine for ADHD. Presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington, DC, October 2004.
78. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(SUPPL. 3):3–7.
79. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine Treatment for Pediatric Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Comorbid Anxiety Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(9):1119–27.
80. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry.* 2008 Jun;165(6):721–30.
81. Greenhill LL, Newcorn JH, Gao H, Feldman PD. Effect of two different methods of initiating atomoxetine on the adverse event profile of atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(5):566–72.

82. Chalon SA, Desager JP, DeSante KA, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(3):178–91.
83. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 1:50–5.
84. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with reactive attachment disorder of infancy and early childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(11):1206–19.
85. Nelson DR. The cytochrome p450 homepage. *Hum Genomics.* 2009;4(1):59–65.
86. Lewis DFV, Pratt JM. The P450 catalytic cycle and oxygenation mechanism. Vol. 30, *Drug Metabolism Reviews.* 1998. p. 739–86.
87. Gardiner SJ. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):521–90.
88. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: Pharmacokinetic and therapeutic implications. Vol. 46, *Clinical Pharmacokinetics.* 2007. p. 271–9.
89. Zhou S-F. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):761–804.
90. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Jan 1;369(1):89–104.
91. Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, et al. Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype–phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May 11;68(5):629–36.
92. Alván G. Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam Clin Pharmacol.* 1991;5(3):209–28.
93. Kayaalp SO. İlaçların Biyotransformasyonu, RTY Tıbbi Farmakoloji, Ankara Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 7. baskı, 1. Cilt. 1994. 97 p.
94. Yüksel N (2000) Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Tedavisi. Çizgi Tıp Yayınevi Ankara, s. 218-219.
95. De Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-

- mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem.* 1994 Jun 3;269(22):15419–22.
96. de Morais SMF, Goldstein JA, Xie HG, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a chinese population. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Oct;58(4):404–11.
 97. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Apr;281(1):604–9.
 98. Ferguson RJ, Morais SM, Benhamou S, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: Mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Jan;284(1):356–61.
 99. Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ, Ghanayem BI, Brosen K, Benhamou S, et al. A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Aug;290(2):635–40.
 100. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Aug;66(2):185–92.
 101. Basci N, Brosen K, Bozkurt A, Isimer A, Sayal A, Kayaalp S. S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxidation: genetic polymorphisms in a Turkish population. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 Nov;38(5):463–5.
 102. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics.* 1997 Feb;7(1):59–64.
 103. Xie HG, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Wood AJ. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation in populations of African descent. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Sep;48(3):402–8.
 104. Lamba JK, Dhiman RK, Kohli KK. Genetic polymorphism of the hepatic cytochrome p450 2C19 in North Indian subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1998 Apr;63(4):422–7.

105. Roh HK, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Cha YN, Bertilsson L. Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. *Pharmacogenetics*. 1996 Oct;6(5):441–7.
106. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit*. 1998 Jun;20(3):243–7.
107. Persson I, Aklillu E, Rodrigues F, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. *Pharmacogenetics*. 1996 Dec;6(6):521–6.
108. Marandi T, Dahl ML, Kiiwet RA, Rågo L, Sjöqvist F. Debrisoquin and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotypes in an Estonian population. *Pharmacol Toxicol*. 1996 May;78(5):303–7.
109. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*. 1991 Mar 28;350(6316):350–4.
110. Zavosh A, Schaefer J, Ferrel A, Figlewicz DP. Desipramine treatment decreases 3H-nisoxetine binding and norepinephrine transporter mRNA in SK-N-SHSY5Y cells. *Brain Res Bull*. 1999 Jul 1;49(4):291–5.
111. Tellioglu T, Robertson D. Genetic or acquired deficits in the norepinephrine transporter: Current understanding of clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2001 Nov 19;3(29):1–10.
112. Trendelenburg U. The TiPS lecture: Functional aspects of the neuronal uptake of noradrenaline. *Trends Pharmacol Sci*. 1991 Sep;12(C):334–7.
113. Amara SG, Sonders MS. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. Vol. 51, *Drug and Alcohol Dependence*. 1998. p. 87–96.
114. Gelernter J, Kruger S, Pakstis AJ, et al. Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics*. 1993;18(3):690–2.
115. Cho S-C, Kim J-W, Kim B-N, et al. No Evidence of an Association between Norepinephrine Transporter Gene Polymorphisms and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*. 2008;57(3):131–8.
116. Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: Association signals in DRD4, DAT1

- and 16 other genes. *Mol Psychiatry*. 2006 Oct 8;11(10):934–53.
117. Kim JW, Biederman J, McGrath CL, et al. Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry*. 2008 Jun;13(6):624–30.
 118. Young JL. Siblings of adolescents with ADHD who themselves have ADHD are more likely to have psychiatric comorbidities than are unaffected siblings or controls without ADHD. Vol. 14, *Evidence-Based Mental Health*. 2011. p. 90.
 119. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). *Turkish J Child Adolesc Ment Heal* 2004;11(3)109-16.
 120. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors ana baba derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X. Ulusal Psikoloji Kongresi; 1998; Ankara.
 121. Connors CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *Am J Psychiatry*. 126(6):884–8.
 122. Connors C. Connors complete and abbreviated teacher rating scale. *Psychopharmacol Bull* 1973.
 123. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Derneği* 2007;18(1); 48-58.
 124. Dereboy Ç, Şener Ş, Dereboy İ, Sertcan Y. Connors öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması-2. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 1997;4:10-8.
 125. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990 Aug;86(2):184–92.
 126. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. *Natl Inst Ment Heal Psychopharmacol Res Branch, Div Extramur Res Programs*. 1976;
 127. Song J, Song D-H, Jung K, Cheon K-A. Norepinephrine transporter gene (SLC6A2) is involved with methylphenidate response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Mar;26(2):107–13.

128. Angyal N, Horvath EZ, Tarnok Z, et al. Association analysis of norepinephrine transporter polymorphisms and methylphenidate response in ADHD patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018 Jun;84:122–8.
129. Song J, Kim SW, Hong HJ, et al. Association of SNAP-25, SLC6A2, and LPHN3 with OROS methylphenidate treatment response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(5):136–41.
130. Al-Ghannami SS, Al-Adawi S, Ghebremeskel K, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and parental factors in school children aged nine to ten years in Muscat, Oman. *Oman Med J*. 2018 May;33(3):193–9.
131. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB, et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Oct;17(5):689–700.
132. Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Ruff D, Michelson D, Biederman J. Effects of Atomoxetine on Growth After 2-Year Treatment Among Pediatric Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2005 Jul 1;116(1):e74–80.
133. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji*. 1. basım. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları Aralık 2003:8-35*.
134. Cheng JYW, Chen RYL, Ko JSN, Ng EML. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Oct 19;194(2):197–209.
135. Xu X, Hawi Z, Brookes KJ, et al. Replication of a rare protective allele in the noradrenaline transporter gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec 5;147B(8):1564–7.
136. Sengupta S, Grizenko N, Thakur G, et al. Differential association between the norepinephrine transporter gene and ADHD: role of sex and subtype. *J Psychiatry Neurosci*. 2012 Mar 1;37(2):129–37.
137. Liu L, Cheng J, Li H, Yang L, Qian Q, Wang Y. The possible involvement of genetic variants of NET1 in the etiology of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbid with oppositional defiant disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Jan;56(1):58–66.
138. Ng BG, Buckingham KJ, Raymond K, et al. Mosaicism of the UDP-galactose

- transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2013 Apr 4;92(4):632–6.
139. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):453–66.
 140. Haeuptle MA, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat.* 2009 Dec;30(12):1628–41.
 141. Westenfield K, Sarafoglou K, Speltz LC, et al. Mosaicism of the UDP-Galactose transporter SLC35A2 in a female causing a congenital disorder of glycosylation: a case report. *BMC Med Genet.* 2018 Jun 15;19(1):100.
 142. Pivac N, Knežević A, Gornik O, et al. Human Plasma Glycome in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorders. *Mol Cell Proteomics.* 2011 Jan;10(1):M110.004200.
 143. <https://varsome.com/variant/hg19/CYP2C19%3Ac.991G%3EA>.

EKLER

EK 1. Araştırma Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (EK 1) (15.05.2016)			
ARAŞTIRMANNI AÇIK ADI	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nda atomoksetin tedavisine yanıt ve dinçte CYP2C19 ve SLC6A2 polimorfizmlerinin rolü		
VARSA ARAŞTIRMANNI PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Melikgözü/KAYSERİ	
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11	
	FAKS	0 352 437 52 85	
	E-POSTA	byanca@erciyes.edu.tr	
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI İNVAH / ADI / SOYADI	Yrd. Doc. Dr. Emin Demirdağ	
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kayseri	
	VARSA İDARI SORUMLU İNVAH ADI / SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ İNVAH/AD/ SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ		
	ARAŞTIRMANNI FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	
Genel amaçlı ilaç poliyemesi		<input type="checkbox"/>	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi cihazlar ile cihazların performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>	
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>	
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Testi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanı
Önvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruben DÖŞÜNSEL
İmza:

ASLI GİBİDİR



Funda HASCİMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) DEHB Grubu Çocuk İçin

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Grubu Çocuk İçin)

BİLGİLENDİRME BÖLÜMÜ:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yapılacak olan, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nda Atomoksetin Tedavisine Yanıt ve Dirençte CYP2C19 ve SLC6A2 Polimorfizmlerinin Rolü” isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda atomoksetin etken maddeli ilacı parçalayan enzimlerin bireysel farklılığının tedaviye olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışma sırasında size klinik görüşme ve okul değerlendirmesi sonrası tanı konduktan sonra atomoksetin tedavisi başlanacak; ön kol toplar damarınızdan 3 cc kan örneği alınacak ve alınan kanda CYP2C19 ve SLC6A2 genleri için genetik laboratuvarında analiz yapılacak ve tedavi etkinliği hem sizinle olan görüşmemizle hem de öğretmeninizden alınacak değerlendirmeyle ölçülecektir.

Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak; sizin bireysel olarak tanınmanızı sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinin aydınlatılmasına, bu bozukluğa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 200 çocuğun katılması planlanmaktadır. Tanı konduktan sonra tedavi başlanacak, tedavi etkinliği değerlendirilecek, görüşmeler yüz yüze yapılacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bir sorun olduğu takdirde 24 saat süreyle Dr. Melike Kevser Gül’ü (5392186730) arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan veya uygulanabilecek tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

Tarih:

Velinin Adı-soyadı:

.....

İmza:

Araştırmacı Adı-soyadı:

.....

İmza:

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı-soyadı:

.....

İmza:

Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) Kontrol Grubu Çocuk İçin

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Sağlıklı Grup Çocuk İçin)

BİLGİLENDİRME BÖLÜMÜ:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yapılacak olan, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nda Atomoksetin Tedavisine Yanıt ve Dirençte CYP2C19 ve SLC6A2 Polimorfizmlerinin Rolü” isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda atomoksetin etken maddeli ilacı parçalayan enzimlerin bireysel farklılığının tedaviye olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışma sırasında siz kontrol grubuna alınacaksınız, herhangi bir psikiyatrik hastalığınızın olup olmadığının tespiti için yapılandırılmış bir görüşme yapılacak ve ön kol toplar damarınızdan 3 cc kan alınacak, alınan kanda CYP2C19 ve SLC6A2 genleri için genetik laboratuvarında analiz yapılacak ve hasta grubu ile kıyaslanacaktır.

Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak; sizin bireysel olarak tanınmanızı sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinin aydınlatılmasına, bu bozukluğa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 200 çocuğun katılması planlanmaktadır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 30 dakikadır ve görüşme tek seansta tamamlanacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bir sorun olduğu takdirde 24 saat süreyle Dr. Melike Kevser Gül’ü (5392186730) arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan veya uygulanabilecek tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

Tarih:

Velinin Adı-soyadı:

.....

İmza:

Araştırmacı Adı-soyadı:

.....

İmza:

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı-soyadı:

İmza:

Ek 4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) DEHB Grubu Ebeveyn İçin

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Grubu Ebeveyn İçin)

BİLGİLENDİRME BÖLÜMÜ:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yapılacak olan, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nda Atomoksetin Tedavisine Yanıt ve Dirençte CYP2C19 ve SLC6A2 Polimorfizmlerinin Rolü” isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda atomoksetin etken maddeli ilacı parçalayan enzimlerin bireysel farklılığının tedaviye olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışma sırasında çocuğunuza klinik görüşme ve okul değerlendirmesi sonrası tanı konduktan sonra atomoksetin tedavisi başlanacak; ön kol toplar damarından 3 cc kan örneği alınacak ve alınan kanda CYP2C19 ve SLC6A2 genleri için genetik laboratuvarında analiz yapılacak ve tedavi etkinliği hem sizinle olan görüşmemizle hem de öğretmeninden alınacak değerlendirmeyle ölçülecektir.

Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak; çocuğunuzun bireysel olarak tanınmasını sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinin aydınlatılmasına, bu bozukluğa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu araştırmaya çocuğunuzla birlikte 200 çocuğun katılımı planlanmaktadır. Tanı konduktan sonra tedavi başlanacak, tedavi etkinliği değerlendirilecek, görüşmeler yüz yüze yapılacaktır. Çocuğunuzla ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bir sorun olduğu takdirde 24 saat süreyle Dr. Melike Kevser Gül’ü (5392186730) arayabilirsiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kendi isteğinizle gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çocuğunuz çalışmadan çıkarılabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çocuğunuzun çalışmadan çıkarılması, size ya da yakınlarınıza uygulanan veya uygulanabilecek tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Çocuğumun söz konusu araştırmaya katılmasını, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum”.

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

Tarih:

Velinin Adı-soyadı:

İmza:

.....

Araştırmacı Adı-soyadı:

İmza:

.....

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı-soyadı:

İmza:

.....

Ek 5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF) Kontrol Grubu Ebeveyn İçin

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Sağlıklı Kontrol Grubu Ebeveyn İçin)

BİLGİLENDİRME BÖLÜMÜ:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yapılacak olan, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nda Atomoksetin Tedavisine Yanıt ve Dirençte CYP2C19 ve SLC6A2 Polimorfizmlerinin Rolü” isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda atomoksetin etken maddeli ilacı parçalayan enzimlerin bireysel farklılığının tedaviye olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışma sırasında çocuğunuz kontrol grubuna alınacak, herhangi bir psikiyatrik hastalık olup olmadığının tespiti için yapılandırılmış bir görüşme yapılacak ve ön kol toplar damarından 3 cc kan alınacak, alınan kanda CYP2C19 ve SLC6A2 genleri için genetik laboratuvarında analiz yapılacak ve hasta grubu ile kıyaslanacaktır.

Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak; çocuğunuzun bireysel olarak tanınmasını sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinin aydınlatılmasına, bu bozukluğa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu araştırmaya çocuğunuzla birlikte 200 çocuğun katılması planlanmaktadır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 30 dakikadır ve görüşme tek seansta tamamlanacaktır. Çocuğunuzla ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bir sorun olduğu takdirde 24 saat süreyle Dr. Melike Kevser Gül’ü (5392186730) arayabilirsiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kendi isteğinizle gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çocuğunuz çalışmadan çıkarılabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çocuğunuzun çalışmadan çıkarılması, size ya da yakınlarınıza uygulanan veya uygulanabilecek tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Çocuğumun söz konusu araştırmaya katılmasını, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum”.

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

Tarih:

Velinin Adı-soyadı:

İmza:

.....

Araştırmacı Adı-soyadı:

İmza:

.....

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı-soyadı:

İmza:

.....

Ek 6. Sosyodemografik Veri Formu

Adı- Soyadı:

Yaş:

Cinsiyeti:

Eğitim düzeyi:

Okul başarısı:

Tanı:

Kardeş sayısı:

Kaçıncı Çocuk:

Yaşadığı yer:

Anne yaş:

Anne eğitim: yok İlkokul İlköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Anne meslek:

Baba yaş:

Baba eğitim: yok İlkokul İlköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Baba meslek:

Anne-Baba akrabalık:

Anne- Baba birliktelik: Birlikte Boşanmış Anne ile Boşanmış Baba ile
Boşanmış büyükanne-baba Diğer

Daha önce tedavi:

Herhangi bir fiziksel hastalık veya kullandığı ilaç:

Yapılan Testler:

K-SADS:

WISC-R:

Ek 7. Connors Öğretmen Değerlendirme Ölçeği

CONNERS ÖĞRETMEN DEĞ. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI:..... TARİH :...../...../.....	Hiçbir zaman	Nadiren	sıklıkla	Her zaman
	0	1	2	3
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.				
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.				
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Aniden patlar, ne yapacağı belli olmaz.				
6. Eleştiriyi kaldıramaz.				
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.				
8. Diğer çocukları rahatsız eder.				
9. Hayallere dalar.				
10. Somurtur, surat asar.				
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.				
12. Kavgacıdır.				
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.				
14. Hareketlidir, durmak-oturmak bilmez.				
15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.				
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.				
17. Görüldüğü kadarıyla arkadaşlık grubuna alınmıyor.				
18. Görüldüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.				
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.				
20. Görüldüğü kadarıyla liderlik				

özelliğinden yoksundur.				
21. Başladığı işin sonunu getiremez.				
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.				
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.				
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.				
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.				
26. Zorluklardan hemen yılar.				
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.				
28. Zor öğrenir.				
Uygulayan :.....				
İmza :.....				

Ek 8. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği

CONNERS EBEVEYN DEĞERLENDİRME. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI :	Hiçbi r zama n	nadire n	Sıklıkl a	Her zama n
TARİH :...../...../.....	0	1	2	3
1. Eli boş durmaz sürekli bir şeylerle oynar.				
2. Büyüklere karşı arsız ve küstah davranır.				
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.				
5. Her şeye karışır ve her şeyi yönetmek ister.				
6. Bir şeyler çiğner veya emer.(parmak, giysi, örtü vb.)				
7. Sık sık ve kolayca ağlar.				
8. Her an sataşmaya hazırdır.				
9. Hayallere dalar.				
10. Zor öğrenir.				
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.				
12. Ürkektir.(yeni durum, insan ve yerlerden)				
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.				
14. Zarar verir.				
15. Yalan söyler, masallar uydurur.				
16. Utangaçtır.				
17. Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.				
18. Yaşıtlarından farklı konuşur.(çocuksu, kekeleme, zor anlaşılma)				
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22. Çalma huyu vardır.				
23. Söz dinlemez, isteksiz ya da zorla dinler.				
24. Başkalarına göre endişelidir.(yalnız kalma, hastalık, ölüm konusunda)				
25. Başladığı bir işin sonunu getiremez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.				
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.				
29. Kaba ve acımasızdır.				
30. Yaşına göre daha çocuksudur.				
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre toplayamaz.				
32. Baş ağrıları olur.				
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz, uymaz.				
35. Sürekli kavgaya eder.				

36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızlık, yemek sırasında sofradan sık sık kalkma)				
41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır.(uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı ve kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir.				
47. İtilip kakılmaya müsaittir.				
48. Dışkılama sorunları vardır.(sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)				
UYGULAYAN:.....				
İMZA :.....				

Ek 9. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

BARKLEY STIMULAN YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU

Çocuğun Adı/Soyadı: doğum tarihi: bugünün tarihi:
Çocuğun cinsiyeti: Kız / erkek

Aşağıdaki belirtilerin her birini çocuğunuzun son bir haftası için değerlendirin (En yaklaşık olanı işaretleyin). Belirtinin şiddetini değerlendirirken aşağıdaki notlamayı kullanınız:

(0= hiç yok; 1=çok nadir; 2= arada bir; 3= bazen; 4=zaman zaman; 5=orta şiddette;
6=sık sık; 7= çok fazla; 8= aşırı düzeyde; 9= hemen her zaman)

1. Uykuya dalma zorluğu.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. İştah azlığı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Huysuzluk.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Hemen ağlayır/verme.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Tedirginlik.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Mutluzluk/üzgünlük.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Baş ağrısı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Karın ağrısı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Kabuslar.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Hayale dalar gitme (dalgınlık)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Suskunluk (başkalarıyla pek konuşmama)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Kendi alemindelik (başkalarına ilgisizlik)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Serserilik hali.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Tırnak yeme.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Aşırı mutluluk hali.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Baş dönmesi.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Tikler (göz kırpma, yutkunma vb.)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Aşağıdaki bölüm doktorunuz tarafından doldurulacaktır

Şu anda kullandığı ilaç:

Ne zamandır kullanıyor:

Doz ve kullanım saatleri: saat/doz:...../.....
saat/doz:...../.....
saat/doz:...../.....

Son üç haftadır ilaç kullanımı düzenli mi? ()evet ()hayır

Ek 10. Klinik Global İzlenim Ölçeği

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

Ek 11. Tez Onay Sayfası

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Melike Kevser Gül, 18/12/2018 tarihinde yapılan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Atomoksetin Tedavisine Yanıt ve Dirençte CYP2C19 ve SLCA6A2 Polimorfizmlerinin Rolü" Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İşbu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Doç. Dr. Esra Demirci

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi Özmen

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Altun