

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
CDH13 VE LPHN3 GEN POLİMORFİZMLERİ: KLİNİK
ÖZELLİKLER VE YÖNETİCİ İŞLEVLERLE İLİŞKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet ÖZASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra GÜNEY**

**ANKARA
KASIM 2018**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
CDH13 VE LPHN3 GEN POLİMORFİZMLERİ: KLİNİK
ÖZELLİKLER VE YÖNETİCİ İŞLEVLERLE İLİŞKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet ÖZASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra GÜNEY**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2018-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
KASIM 2018**



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	AHMET ÖZASLAN
Baba Adı	MEHMET
Doğum Yeri/Tarihi	ADANA/07.10.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	11.07.2013-167011
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri:
Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri

JÜRİ KARARI:

Dr. Ahmet Özasan tarafından yapılan tez çalışması,
07.11.2018 tarihinde gerçekleştirilen tez savunma
sınavı sonucunda jüri tarafından BAŞARILI olarak
değerlendirilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Elvan İŞERİ

ÜYE

Doç. Dr. Esra GÜNEY

ÜYE

Prof. Dr. Özden Şükran ÜNERİ

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

CDCV: Yaygın Hastalık Yaygın Varyant

CDH13: Kaderin 13

CDRV: Yaygın Hastalık Nadir Varyant

CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

CNV: Kopya Sayısı Değişkenleri

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlaması (Turkish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-K-SADS-PL)

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

GA: Güven Aralığı

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

GPCR: G Proteini Kenetli Reseptörler

HPA: Hipotalamik Pituiter Adrenal

IMAGE: International Multicentre ADHD Genetics Study

KGİ: Klinik Global İzlenim

KGİ-Ş: Klinik Global İzlenim “Şiddet” alt ölçeği

KGİ-D: Klinik Global İzlenim “Düzelme” alt ölçeği

LPHN3: Latrofilin 3

MTA: Çok Yönlü Tedavi Çalışması

MTF: Metilfenidat

NAA/CR: N-Asetil Aspartat/Kolin Oranı

NCAM1: Nöral Adezyon Molekülü 1

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

OROS-MTF: Osmotik Salınımlı Metilfenidat

OR: Olasılıklar Oranı

SNP: Tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VNTR: Değişken sayıda ardışık tekrarlar (Variable Number of Tandem Repeats)

YİYYDE: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Klinik Özellikler.....	4
2.2. DEHB ve Yönetici İşlevler.....	6
2.3. Etiyoloji.....	9
2.3.1. DEHB’de Genetik Bulgular	12
2.4. DEHB’de Tedavi Yanıtı.....	23
2.4.1. DEHB’de LPHN3 ve CDH13 Genlerinin Tedavi Yanıtıyla ilişkisi....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi:.....	30
3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:.....	31
3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri:.....	31
3.2. Kontrol Grubunun Belirlenmesi:.....	32
3.2.1. Kontrol Örnekleme İçin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:	32
3.2.2. Kontrol Örnekleme İçin Dışlama Kriterleri:.....	33
3.3. Veri Toplama Araçları.....	33
3.4. Genetik Analizi.....	39
3.4.1. Kan Örneğinin Toplanması	39
3.4.2. DNA (deoksiribonükleik asit) Eldesi	39
3.4.3. Real time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonları)	40
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	47
3.6. Etik Kurul Onayı	48
3.7. Bütçe ve Kaynak	48
4. BULGULAR	49
4.1. Sosyodemografik Veriler	49

4.2. Yönetici İşlevlerin Değerlendirilmesi	51
4.3. DEHB ile <i>CDH13</i> Polimorfizmlerinin İlişkisi	53
4.3.1. <i>CDH13</i> rs6565113 SNP Bölgesindeki G/T Polimorfizminin Değerlendirilmesi	53
4.3.2. <i>CDH13</i> rs11150556 SNP Bölgesindeki C/T Polimorfizminin Değerlendirilmesi	54
4.4. DEHB ile <i>LPHN3</i> Polimorfizmlerinin İlişkisi	55
4.4.1. <i>LPHN3</i> rs6551665 SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi	55
4.4.2. <i>LPHN3</i> rs68588066 SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi	57
4.4.3. <i>LPHN3</i> rs1947274 SNP Bölgesindeki A/C Polimorfizminin Değerlendirilmesi	58
4.4.4. <i>LPHN3</i> rs2345039 SNP Bölgesindeki C/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi	61
4.5. <i>CDH13</i> ve <i>LPHN3</i> Gen Polimorfizmlerinin Yönetici İşlevler ile İlişkisi..	62
4.5.1. <i>CDH13</i> geninin rs6565113 A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	62
4.5.2. <i>CDH13</i> geninin rs11150556 C/T Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	63
4.5.3. <i>LPHN3</i> Geni rs6551665 A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	63
4.5.4. <i>LPHN3</i> Geni rs6858066 A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	66
4.5.5. <i>LPHN3</i> Geni rs1947472 A/C Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	68
4.5.6. <i>LPHN3</i> Geni rs2345039 C/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	72
4.6. <i>LPHN3</i> Geninin rs6551665 ve rs1947274 Polimorfizmlerinin DEHB Grubunda Klinik Özelliklerle İlişkileri	74

4.6.1. <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> A/G Polimorfizminin DEHB Grubunda Klinik Özelliklerle İlişkisi	74
4.6.2. <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs1947274</i> A/C Polimorfizminin DEHB Grubunda Klinik Özelliklerle İlişkisi	76
4.7. <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> ve <i>rs1947274</i> Polimorfizmlerinin DEHB Grubunda İlaç Tedavi Yanıtı ile İlişkisi	77
4.7.1. DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> A/G Polimorfizmi ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki	77
4.7.2. <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs1947274</i> A/C Polimorfizminin DEHB Grubunda İlaç Tedavisine Yanıtı ile İlişkisi	79
5. TARTIŞMA.....	81
5.1. DEHB ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik Özellikler.....	82
5.2. DEHB Grubunda Klinik Özellikler	83
5.3. DEHB ile <i>LPHN3</i> Geninin İlişkisi	89
5.4. <i>CDH13</i> ve <i>LPHN3</i> Genlerinin Yönetici İşlevlerle İlişkisi.....	97
5.5. DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> ve <i>rs1947274</i> Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları.....	104
5.6. DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> ve <i>rs1947274</i> Polimorfizmleri ile İlaç Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki	106
6. SONUÇLAR	112
7. KAYNAKLAR:.....	115
8. ÖZET.....	129
9. SUMMARY	131
10. EKLER	133
Ek- 1.	133
Ek-2	137
Ek-3	139
11. ÖZGEÇMİŞ.....	142

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: DEHB ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	49
Tablo 2: DEHB Grubuna Ait Genel Sosyodemografik Veriler	50
Tablo 3: DEHB Grubunun Klinik Özellikleri	51
Tablo 4: DEHB Grubunun Klinik Özellikleri	51
Tablo 5: DEHB Grubu ile Kontrol Grubunun YİYDDE’ye Göre Yönetici İşlevlerinin Değerlendirilmesi	52
Tablo 6: DEHB ve Kontrol Gruplarındaki <i>CDH13</i> geni <i>rs6565113</i> SNP Bölgesindeki Polimorfizm Sıklıkları.....	53
Tablo 7: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>CDH13</i> Geninin <i>rs6565113</i> Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi	54
Tablo 8: DEHB ve Kontrol Gruplarındaki <i>CDH13</i> Geni <i>rs11150556</i> SNP Bölgesindeki Polimorfizm Sıklıkları.....	54
Tablo 9: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>CDH13</i> Geninin <i>rs11150556</i> Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi	55
Tablo 10: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> Polimorfizminin Sıklıkları.....	56
Tablo 11: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında <i>LPHN3</i> <i>rs6551665</i> Genotiplerinin Olasılıklar Oranı	56
Tablo 12: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6551665</i> Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi	57
Tablo 13: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında <i>LPHN3</i> <i>rs6551665</i> Genotiplerinin Erkek Cinsiyete Göre Olasılıklar Oranı	57
Tablo 14: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs68588066</i> Polimorfizminin Sıklıkları.....	58
Tablo 15: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs6858066</i> Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları	58
Tablo 16: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin <i>rs1947274</i> Polimorfizminin Sıklıkları.....	59

Tablo 17: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında <i>LPHN3</i> rs1947274 Genotiplerinin Olasılıklar Oranı	60
Tablo 18: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs1947274 Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları	61
Tablo 19: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında <i>LPHN3</i> rs1947274 Genotiplerinin Erkek Cinsiyete Göre Tahmini Olasılıklar Oranı	61
Tablo 20: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs2345039 Polimorfizminin Sıklıkları.....	62
Tablo 21: DEHB ve Kontrol Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs2345039 Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları	62
Tablo 22: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geni rs6551665 A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	66
Tablo 23: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geni rs6858066 Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	68
Tablo 24: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geni rs1947274 Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	71
Tablo 25: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geni rs2345039 C/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi	74
Tablo 26: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs6551665 Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki	75
Tablo 27: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs1947274 Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki	77
Tablo 28: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs6551665 Polimorfizmi Genotipleri ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki	79
Tablo 29: DEHB Grubunda <i>LPHN3</i> Geninin rs1947274 Polimorfizmi Genotipleri ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: <i>CDH13</i> rs6565113 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği.	41
Şekil 2: <i>CDH13</i> rs11150556 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği	42
Şekil 3: <i>LPHN3</i> rs6551665 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği.	43
Şekil 4: <i>LPHN3</i> rs6858066 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği.	44
Şekil 5: <i>LPHN3</i> rs1947274 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği.	45
Şekil 6: <i>LPHN3</i> rs2345039 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği.	46



1. GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Son yapılan epidemolojik çalışmalarda, DEHB'nin prevalansının dünyada %5.9-%7.1 aralığında olduğu bildirilirken (2), Türkiye'de %12,7 olduğu gösterilmiştir (3). DEHB etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin erken nörogelişimsel süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (4). DEHB tanısı klinik olarak dikkat eksikliği ve/veya hareketlilik/impulsivite belirtileri temel alınarak konulsa da, birçok çalışma yönetici işlev bozukluklarına ilişkin bulguların da klinik görünümde yer aldığını göstermiştir (5). Yönetici işlevler, yüksek düzeyde bilişsel işlevler olarak tanımlanan, tepki kitleme, soyutlama, çalışma belleği, duyguların düzenlenmesi, çevresel koşullara yönelik daha önceden kazanılmış becerilerin uygun hedefe yönelik kullanılması, sözel akıcılık, organizasyon, planlama gibi becerilerdir (6). DEHB'li hastalarda yönetici işlevlerde bozulma olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (5, 7, 8). DEHB tedavisinde farmakolojik tedaviler birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup (9) ülkemizde metilfenidat ve atomoksetin bulunmaktadır. Faraone ve arkadaşları (2005), DEHB'nin kalıtılabilirlik oranının %76 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğunu göstermiştir (10). Multifaktöriyel etiyolojili bozukluklara neden olan etki alanı küçük birçok riskli geni tanımlamada kullanılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-wide Association Studies: GWAS) yöntemi ile DEHB tanılı olgularda yapılmış araştırmalarda, DEHB ile tutarlı biçimde en fazla ilişki

“kaderin 13” (*CDH13*) geninde saptanmıştır (11-14). On altıncı kromozomda yer alan *CDH13* geni, hücre adezyonunda görevli kalsiyum bağımlı bir glikoproteini kodlamaktadır (15). *CDH13*’ün işlevinin nöronal büyüme, dendritik dallanma, sinaps gelişimi ve sinaptik aralığın devamlılığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (16). Güncel bir GWAS’da, *CDH13*’te intronik bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olan *rs6565113*’ün, belirti sayısı değişkenleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12, 17). Yakın zamanda farklı bir metod ile yapılan bir başka çalışmada ise *CDH13*’ün *rs11150556 CC* genotipi DEHB’li gençlerde hiperaktif ve dürtüsellik belirtileriyle daha fazla ilişkilendirilmiştir (18). DEHB’li hastalarda *CDH13*’ün *rs11150556* polimorfizmi yönetici işlevlerden biri olan işitsel bellek fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (19). DEHB tedavisinde tedavi yanıtını araştırmaya yönelik yapılan çalışmalar, taşıyıcılar ve reseptörler gibi ilacın hedefi olan molekülleri şifreleyen genlerdeki değişiklikler üzerine odaklanmıştır (20). Güncel çalışmalarda DEHB’de tedavi yanıtı sıklıkla alfa-2 adrenerjik reseptör geni (*ADRA2A*), katekol-O-metiltransferaz geni (*COMT*), noradrenalin taşıyıcı geni (*SLC6A2*), dopamin D4 reseptör geni (*DRD4*), dopamin taşıyıcı geni (*SLC6A3*) ve latrofilin 3 geni (*LPHN3*) ile ilişkilendirilmiştir (21). Latrofilin 3 geni (*LPHN3*), G-protein bağlı reseptörler ile ilişkili olan *LPHN* alt ailesinin bir üyesidir (22). *LPHN3*’ün beyin dikkat ile ilişkili bölgelerinde eksprese edildiği ve özellikle nörotransmitter ekzositozunun düzenlenmesi için önemli olduğu gösterilmiştir (22). *LPHN3*’ün varyantlarının DEHB ile ilişkili nöronal devrelerin işlevini ve stimulan tedavisine verilen cevabı etkilediği bildirilmiştir (22-24). *LPHN3*’ün *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* polimorfizmleri DEHB etiyojisi

ile ilişkilendirilmiştir ve bu polimorfizmlerin stimulan tedavisine yanıtla güçlü korelasyonlarının olduğu gösterilmiştir (22, 23, 25, 26).

Bu çalışmanın amacı, diğer toplumlarda DEHB ile güncel olarak ilişkilendirilmiş *CDH13* geninde bulunan *rs6565113*, *rs11150556* polimorfizmlerinin ve *LPHN3* geninde bulunan *rs6551665*, *rs6858066*, *rs1947274*, *rs2345039* polimorfizmlerinin, Türk toplumunda DEHB ile anlamlı ilişkilerinin olup olmadığının ve klinik değişkenlerle korelasyonlarının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Özellikler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) son yıllarda klinik araştırmalara en fazla konu olan ve tüm yönleriyle en iyi araştırılmış psikiyatrik bozukluklardan birisidir (27). DEHB; çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin temel bileşenlerinden olan dikkat eksikliği; odaklanmada güçlük, dış uyaranlar ile dikkatin kolay dağılması, verilen görevleri organize etmede zorlanma ve görevin ayrıntılarını kaçırma, plan yapmada zorlanma, dağınıklık, sık hayallere dalma, söylenenleri dinlemede zorluk, unutkanlık ile karakterizedir. Ergenlik ve erişkinlik döneminde dikkat eksikliği, zamanı organize etmede zorluk, dalgınlık, dikkat gerektiren görevlerden kaçınma ya da erteleme olarak görülebilir (28). Hiperaktivite ise yaşa bağlı olarak görünümü değişmekle birlikte, çocuklarda normal gelişim dönemi ile uyumsuz, sıklıkla çevreyi rahatsız eden aşırı fiziksel hareketlilik, yerinde duramama ya da çok konuşma olarak tanımlanır. Hiperaktivite; ergenlikte ve erişkin dönemde huzursuzluk şeklinde kendini gösterebilir (28). Dürtüsellik, bir anda gerçekleşen önceden öngörülemeyen ve bireye zarar verme potansiyeli yüksek olan ani eylemleri ifade eder (1). Dürtüsellik; söz kesme, sıra beklememe, tehlikeye düşünmeden atılma, uzun vadeli sonuçları dikkate almaksızın önemli kararlar verme gibi birden çok alanda farklı görünümde karşımıza çıkabilir. Dürtüsellik sık sık tartışmaya girme, oyunda kuralları bozma, başkalarını rahatsız edecek şekilde konulara müdahil olma gibi sosyal alanda da kişiyi zor duruma

sokabilecek ya da dışlanmasına sebep olacak davranışlar olarak ortaya çıkabilir (1). DEHB tanısı için bu belirtilerin en az iki farklı ortamda (ev, okul ya da iş hayatında gibi) görülmesi, kişinin işlevselliğini bozması ve belirtilerin bir kaçının 12 yaşından önce başlaması gerekmektedir (1).

DEHB belirtileri sıklıkla birçok alandaki işlevsellikte bozulma ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Birçok anne-baba ilk olarak çocuk yürümeye başladığında aşırı motor hareketliliği gözlemlediğini bildirmektedir, ancak belirtilerin dört yaşından önce normal gelişim sürecinde olan davranışlardan ayırt edilmeleri güçtür. DEHB en çok ilkokul yıllarında tanımlanır (1). Akademik zorluklar DEHB'de yaygın bir sorundur ve çoğunlukla çocuğun kliniğe ilk başvuru nedeni olmaktadır (29). DEHB olmayan yaşlıları ile karşılaştırıldığında, DEHB tanısı almış olan çocuklarda ders notlarının belirgin olarak düşük olmasıyla birlikte sınıf tekrarı ve okul bırakma oranları da yüksektir (30). DEHB tanılı çocuklar ile DEHB olmayan kontrollerin kıyaslandığı kontrollü prospektif izlemsel çalışmalar; genellikle DEHB tanılı bireylerin erişkin dönemde eğitim seviyelerinin daha düşük olduğunu, mesleki, sosyal ve duygusal alanda daha fazla zorluk yaşadıklarını göstermektedir (31). DEHB, özellikle ergenler ve yetişkinler için negatif sosyoekonomik sonuçlar ve yüksek suç oranları ile ilişkili olduğu gibi trafik kazaları ve intihar gibi doğal olmayan nedenlerden dolayı artan mortalite ile de ilişkilidir (32).

Çocuk ve ergenlerde DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik bozuklukların genel prevalansı % 40-80 arasında değişmektedir (33). En sık eşlik eden psikiyatrik bozuklukların başında karşıt olma-karşı gelme bozukluğu (KGB) (% 50-60)

görölmekle birlikte, davranım bozukluğu (çocuklarda % 20–50 ve ergenlerde %40-50), depresif bozukluk (%16-26), anksiyete bozuklukları (% 10-40), bipolar bozukluk (%11–75), tik bozukluğu (% 20) ve obsesif kompulsif bozukluğu (% 6-15) sıklıkla DEHB'ye eşlik ettiği bildirilmiştir (33). Ayrıca DEHB'ye sıklıkla öğrenme bozukluklarının da (%25-40) eşlik ettiği gösterilmiştir (34).

2.2. DEHB ve Yönetici İşlevler

Yönetici işlevler; planlama, problem çözme, odaklanma ve sürekli dikkat, çalışma belleği, organizasyon, tepki ketleme, bilişsel esneklik, kavram oluşturma, akıcılık, otoregölasyon ve davranış kontrolü dahil olmak üzere daha yüksek bilişsel işlevlerin çeşitli görevlerini kapsayan bir şemsiye terimdir (35). Yönetici işlevler aynı zamanda düşünce, eylem ve duyguların kontrolüne ilişkin yüksek dereceli bilişsel işlevleri de ifade etmektedir (36). Yönetici işlevlerdeki bozulmalar, yetersiz dikkat ve planlamaya, çözüm stratejilerinin oluşturulması ve uygulanmasına yönelik güçlüklerle, geri bildirimden yararlanma zorluğuna ve düşünme esnekliğinin bozulmasına yol açabilir (37).

Yönetici işlevler nöropsikolojik testler başta olmak üzere birçok farklı araç ile değerlendirilebilir. Geleneksel olarak, çoğu nöropsikolojik test, bilişsel süreçlerin soğuk yönetici işlev olarak adlandırılan bölümünü değerlendirmektedir (38). Soğuk yönetici işlevler duygusal yükten arındırılmış, analitik test koşulları altında ortaya çıkan planlama, bastırma, çalışma belleği, izleme gibi hedefe yönelik, gelecek odaklı beceriler olarak tanımlanmıştır (39). Sıcak yönetici işlevler ise; duygu, motivasyon, anlık tatmin ve uzun vadeli ödöller arasında gerilim yaratan bağlamlarda ortaya çıkan hedefe yönelik, gelecek odaklı bilişsel

süreçler olarak tanımlanmıştır (40). DEHB’de yönetici işlevleri değerlendiren çifte yolak modeline göre; yönetici işlev bozuklukları, duygusal ve motivasyonel süreçlerin, soğuk yönetici işlev süreçleriyle etkileştiği karmaşık günlük durumlarda daha sık görülmektedir (41).

Günümüzde birçok araştırmada, DEHB başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda (örn. antisosyal kişilik bozukluğu, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk) yönetici işlevlerin rolü incelenmiştir (42). Barkley’in (1997) DEHB modeli, çalışma belleği ve ilgili işlevlerde ikincil bozulmaların altında yatan birincil nöropsikolojik bozulma olarak tepki ketlemeyi (yani, baskın tepkinin engellenmesi, devam eden tepkinin durdurulması ve müdahale kontrolü) vurgular (43). DEHB'nin işlevsel çalışma belleği modeline göre, inhibisyon çalışma belleğinin bir alt ürünüdür; çünkü uyarının, yanıt engellenmeden önce çalışma belleği sistemine erişmesi gerekir (44). Hatta bazı araştırmacılar, karmaşık görevleri yerine getirirken bilgileri geçici olarak depolayan ve yöneten çalışma belleğinin bozukluğunu, DEHB’de “çekirdek” bozukluk olarak da önermiştir (45). Birçok araştırma, çalışma belleğinin, akademik becerileri öğrenmek ve edinmek için önemli olduğunu göstermiştir (46, 47). Çalışma belleği işlevlerindeki bozukluğun, DEHB olan ve olmayan çocuklarda öğrenme problemleri ve zayıf okul performansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Son yapılan çalışmalarda DEHB’de yönetici işlev bozukluklarının rolü giderek daha fazla vurgulamaktadır (5, 43, 49). Okul öncesi dönem çocuklarda yürütülen çalışmalarda, DEHB tanılı çocukların akranlarına göre yönetici işlevlerde bozulmalar sergilediği ve okul öncesi dönem DEHB tanılı çocuklarda

görülen baskılama işlevlerindeki bozukluğun ileriki dönemlerde DEHB'ye eşlik eden yönetici işlevlerdeki yetersizliği yordayabileceği belirtilmiştir (50-53). Biderman ve arkadaşlarının (2007) yürüttüğü 7 yıllık takip çalışmasında DEHB tanılı ergenlerin %69'unda erişkinlik dönemlerinde de yönetici işlevlerindeki bozukluğun devam ettiği gösterilmiştir (54). DEHB olan çocuklarda yönetici işlevlerdeki bozuklukların yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği ve bu bozuklukların ergenlik döneminde ve olasılıkla yetişkinlikte de devam ettiği belirtilmiştir (55).

“Tepki ketleme, uyanıklığı sürdürme, bilişsel esneklik, dikkati sürdürme, çalışma belleği, planlama/organizasyon, set değiştirme, sözel akıcılık” işlevlerinde bozukluk ve ertelemeye katlanamama, çalışmalarda DEHB'yle en sık ilişkilendirilen yönetici işlev bozuklukları olarak özetlenebilir (56, 57).

Faraone ve Bonvicini (2014); yönetici işlevler alanında yapılan çalışmaların en tutarlı sonuçlarının, DEHB tanılı hastaların çalışma belleğindeki bozulmaların gösterilmesi olduğunu bildirmiştir (35). Thome ve arkadaşları (2012) tarafından, çalışma belleği ölçümlerinin DEHB'de yönetici işlev bozukluğunun en duyarlı göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (58). DEHB'de motor, bilişsel ve duygusal kontrol de dahil olmak üzere, davranışların çoklu etki alanlarındaki yetersiz yanıt inhibisyonuna dair kanıtlar gösterilmiştir (59). Nigg ve arkadaşları (2005) yürüttükleri meta-analizde, bileşik tip DEHB'li vakaların %35 ila %50'sinde yanıt inhibisyonu işlevlerinde bozukluk olduğunu belirtmişlerdir (60).

Willcut ve arkadaşlarının (2005) 83 çalışmayı incelediği meta-analizde, DEHB'li olguların, sağlıklı kontrollere göre tüm yönetici işlev görevlerinde yetersizlik gösterdiği belirtilmiştir. DEHB'de yönetici işlevleri inceleyen çalışmalarda; yanıt inhibisyonu, planlama/organizasyon, uyanıklık ve çalışma belleği işlevlerinden elde edilen sonuçların DEHB ile en tutarlı ilişkiye sahip olduğu göstermiştir. DEHB'nin karmaşık nöropsikolojisinde yönetici işlevlerden özgün olarak; yanıt inhibisyonu, planlama/organizasyon, uyanıklık ve çalışma belleğinin önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (5).

Yönetici işlevler DEHB'de bir endofenotip (61, 62) olarak önerilse de Sonuga-Barke (2005) birçok DEHB'li bireyin soğuk yönetici işlevlere yönelik testlerde normal sonuçlar verebileceğini belirtmiştir (63). DEHB'deki çoklu yol modelleri tarafından önerildiği gibi, sıcak yöneti işlev süreçlerinin DEHB belirtilerini açıklayan başka bir umut verici endofenotip oluşturabileceğini öne sürmüştür (63).

Yazında yer alan çalışmalar, yönetici işlev bozukluklarının DEHB'ye özgü olmadığını düşündürmektedir. DEHB olan çocuklarda yönetici işlev bozuklukları saptandığında, bunların global bozukluklardan ziyade bir ya da birkaç işlevi kapsayan nitelikte spesifik olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (55, 64, 65).

2.3. Etiyoloji

DEHB, güçlü bir genetik bileşene sahip nörogelişimsel bozukluktur. Faraone ve arkadaşları (2005) DEHB'nin kalıtılabilirlik oranının %76 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğunu göstermiştir (10) ve bu oran ruhsal bozukluklar arasında en yüksek olanlardan biridir. Bununla birlikte, tek başına

genetik faktörler, bozukluğun ortaya çıkışını açıklamamaktadır. DEHB'nin etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu, genetik ve nörobiyokimyasal faktörlerin bu bozukluğun görülme riskinin artmasında rol oynadığı düşünülmektedir (28).

DEHB'nin etiyolojisine yönelik ilk hipotezler, bilişsel işleme, dikkat, motor planlama ve işlem yanıt hızındaki defisitlerin, beyindeki gri ve beyaz cevherin azalmış hacmi ya da işlevi ile bağlantısını gösteren çeşitli araştırmalara dayanmaktadır (66). DEHB'de santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinin ve/veya sinir yollarının etkilenmesi söz konusudur. Yakın zamanda, prefrontal korteks (PFC), kaudat nükleus ve serebellum, DEHB etiyopatogenezinde rol oynayan başlıca alanlar olarak ortaya çıkmıştır (67). Bu alanlar bir nöron ağıyla birbirine bağlanır ve dikkat, düşünce, duygu, davranış ve eylemleri birlikte düzenler (68). Güncel bir metaanalizde; DEHB olan hastalarda tepki kitleme, çalışma belleği ve dikkat gerektiren görevler kullanılarak yapılan fonksiyonel MRG çalışmaları incelenmiş ve tutarlı bir şekilde bu görevler sırasında frontostriatal, frontoparietal ve ventral dikkat ağlarının etkinliğinde azalma olduğu gösterilmiştir (69). DEHB tanılı bireylerin, sağlıklı kontrollere göre toplam beyin hacminin % 3–5 daha küçük olduğu ve bu durumun gri madde ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). DEHB'li hastaların yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının değerlendirildiği meta-analizlerde; en çok sağ globus pallidus, sağ putamen, kaudat nükleus ve serebellum olmak üzere birçok santral sinir sistemi bölgesinin hacimlerde azalmaya sahip oldukları gösterilmiştir (71, 72). DEHB olan bireylerde yapılan görüntüleme çalışmaları, prefrontal korteksin daha yavaş olgunlaştığını (68) ya da daha küçük bir hacme sahip olduğunu ve prefrontal

korteks, kaudat nükleus veya serebellum aktivitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (73). Shaw ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, en yüksek kortikal kalınlığa ulaşma yaşı DEHB olan hastalar için 10,5 yaş ve sağlıklı kontroller için 7.5 yaş olarak bulunmuştur (68).

DEHB'nin etiyopatogenezini açıklamaya yönelik yürütülen bir diğer çalışma alanı ise biyokimyasal çalışmalardır. Bu alanda yapılan çalışmalar, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerin DEHB'nin patofizyolojisinde yer aldığını göstermiştir. Dopaminerjik sistemle ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında, neonatal 6-hidroksi-dopamin lezyonlu farelerin ve dopamin taşıyıcı (DAT) geni işlevi azaltılmış/engellenmiş (knock-down/knock out) farelerin fenotiplerinin, DEHB için yüksek derecede geçerlilik gösterdiği bulunmuştur (74). Noradrenerjik sistem için, dorsolateral prefrontal kortekste alfa-2 adrenerjik reseptörlerin, DEHB'de belirgin bir bulgu olan lökomotor aktivitenin inhibitör kontrolünde yer aldığı bulunmuştur (75). Sistemik kanıtlar DEHB nörobiyolojisinde, dopaminerjik ve noradrenerjik yolların yanı sıra özellikle serotonerjik yolların dahil olduğu diğer sistemlerin de yer aldığını desteklemektedir (76). Şu anki araştırmalar, tek bir nörotransmitter sistemindeki değişikliklerin DEHB nörobiyolojisinin karmaşıklığını açıklayamayacağını göstermektedir.

DEHB yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır ve doğum öncesi çevrenin bu bozukluğun gelişiminde potansiyel bir rol oynayıp oynamadığı önemli bir merak konusudur. Çalışmalar, hamilelikte maternal madde kullanımı, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve prenatal, natal, postnatal komplikasyonlar

gibi DEHB ile ilişkili olduğu düşünölen çok sayıda risk faktörü belirlemiştir (77). Prenatal risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda özellikle ciddi prematüritenin, DEHB ile en güçlü ilişkiye sahip olduğu, düşük doğum ağırlığının etkisine dair kanıtlar daha az olsa da, gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olanlarda prematüriteden bağımsız olarak DEHB riskinin arttığını destekleyen bazı kanıtlar vardır (78).

DEHB etiyoİojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar özellikle genetik, nörokimyasal, beyin görüntöİeme ve çevresel nedenlere odaklanmıştır. DEHB, özellikle katekolaminerjik sistemlerle ilgili olmak üzere bir dizi aday gen ile ilişkilendirilmiştir, ancak her bir genin, bozukluğun gelişim riskinde sadece küçük bir artıştan sorumlu olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca, tüm genomu bir öncül hipotez olmaksızın tarayan, GWAS olarak adlandırılan çalışmalar, mevcut bilgilere yeni bir polimorfizm eklememiştir (14). GWAS'lardan elde edilen yüksek kalıtsal sonuçların yanı sıra ortaya çıkan negatif sonuçlar arasındaki çelişkiler, alternatif etiyoİojik hipotezler için araştırmaları teşvik etmiştir (14). DEHB'nin genetik etiyoİojisini araştırmaya yönelik son dönemde yapılan çalışmaların sayısı artarak devam etmektedir.

2.3.1. DEHB'de Genetik Bulgular

DEHB'nin etiyoİojisinde genetik etmenlerin önemli rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Özellikle dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemdeki varyasyonlar, ilişkilendirme ve bağlantı çalışmalarında incelenmiştir. Moleküler genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, genetik yatkınlığa aracılık eden çok sayıda küçük etkiye sahip karmaşık bir genetik yapıya işaret etmektedir (10).

Kalıtım derecesini değerlendirmenin farklı yolları vardır, klasik yollardan bir tanesi ikiz çalışmalarıdır. İkiz çalışmaları, genetik olarak özdeş olan monozigotik (MZ) ikizlerin ve ayrılmış genlerinin (segregating genes) ortalama % 50'sini paylaşan dizigotik (DZ) ikizlerin genetik benzerlikleri arasındaki farka dayanır (79). Birçok gelişmiş ülkede ikiz doğumların kayıtlarının tutulmaya başlanmasıyla, ikiz çalışmalarının davranışsal özelliklerin kalıtılabilirliğini kanıtlamadaki değeri netlik kazanmıştır (80). 2018 yılında yapılan bir derlemede, DEHB ya da dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite belirtilerinin değerlendirildiği 37 ikiz çalışmasında DEHB'nin ortalama kalıtım oranı % 74 olarak rapor edilmiştir (79). Kalıtılabilirliğin her iki cinsiyette ve DEHB'nin dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik baskın görünümüleri için benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir (79). 2016 yılında İsveç'te 894 DEHB probandı (ailede hastalıktan etkilenmiş ilk kişi) ve 5-17 yaşları arasındaki 1135 kardeş üzerinde yapılan bir çalışmada, DEHB probandlarının kardeşlerinde, sağlıklı kontrollerin kardeşlerine göre DEHB riskinin dokuz kat artmış olduğu gösterilmiştir (81).

Bağlantı analizi çalışmaları, DEHB'de genom çapında uygulanan ilk yöntemdir (79). Bağlantı analizi, belirli bir belirteç “marker” setinin ve özgül bir fenotipin, hastalığın kümелendiği ailelerde ne sıklıkla aktarıldığını inceler. Bu analiz, belirtece bağlı bir fenotipi etkileyen genin varlığını ortaya çıkarır. Bağlantı analiz çalışmalarıyla ilgili bir gözden geçirmede, hangi kromozomal bölgelerin DEHB ile bağlantılı olduğu konusunda ciddi bir anlaşmazlık olduğu ortaya konulmuştur (82). Bugüne kadar DEHB ilgili yapılan dokuz bağımsız bağlantı çalışmasının yedisinin sonucuyla oluşturulan bir meta-analiz, kromozom 16q

39'un distal kısmında DEHB ile ilişkili anlamlı bağlantı olduğunu ortaya çıkarmıştır (83). Hemen hemen tüm DEHB bağlantı çalışmalarında, ya kardeşler ya da akraba evliliği olmayan küçük aileler seçilmiştir. Diğer bir yaklaşım, çok nesilli popülasyon gruplarındaki bağlantıyı değerlendirmektir. Arcos-Burgos ve arkadaşları (2010), bu stratejiyi kullanarak Kolombiya'dan 16 çok nesilli aileyi inceledikleri bir çalışmada bu tarz ailelerin bazılarında, *4q13.2*, *5q33.3*, *8q11.23*, *11q22* ve *17p11* kromozomlarında bağlantıyı destekleyen kanıtlar bulmuşlar ve bağlantı bölgelerinden bazılarının *LPHN3* geniyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (22). Bağlantı analizlerinin dezavantajı, küçük etki büyüklüğündeki varyantlar için bağlantı tespit edememesidir (84).

DEHB etiyolojisini araştırmaya yönelik yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunu moleküler genetik çalışmalar oluşturmaktadır. DEHB'nin ilk moleküler genetik çalışmaları, aday gen çalışmalarıdır. Aday gen çalışması, DEHB'nin mekanizması hakkında “bilgiye dayalı tahmine” dayanmaktadır. Bu tahminlerle, genellikle DEHB patofizyolojisini açıklamaya yönelik bir nörobiyolojik mekanizmaya atıfta bulunulur. DEHB'yi tedavi eden ilaçlar dopaminerjik veya noradrenerjik aktarımı hedeflediğinden, birçok çalışma bu yollardaki “aday genleri” incelemiştir. Gizer ve arkadaşlarının (2009) yayınladıkları bir metaanalizde, DEHB ile ilişkili olabilecek sekiz aday gen varyantından; serotonin taşıyıcı geni (*5HTT*), dopamin taşıyıcı geni (*DAT1*), D4 dopamin reseptör geni (*DRD4*), D5 dopamin reseptör geni (*DRD5*), serotonin 1B reseptör geni (*HTR1B*) ve *SNAP25* genlerinin DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerinin olduğu gösterilmiştir (85). Dopamin taşıyıcı geninin

(*SLC6A3*), 3'-untranslated bölgesinde yer alan 40 baz çiftli değişken sayıda ardışık tekrarlı (VNTR) düzenleyici polimorfizmini inceleyen çalışmalarda, bu polimorfizmin on tekrarlı (10R) allelinin gençlerde (82), dokuz tekrarlı (9R) allelinin erişkinlerde DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

GWAS'lar, çok küçük etiyolojik etkilere sahip ortak DNA varyantlarını tespit etmek için tüm genomu tarar. GWAS analizleri ayrıca, DEHB'nin kalıtılabilirliğinin çoğunun, her biri çok küçük etkilere sahip birçok ortak varyantın poligenik etkilerinden kaynaklandığını da göstermiştir (79). GWAS yüz binlerce, hatta milyonlarca tek nükleotid polimorfizmini (SNP) analiz eder. DEHB'nin yüksek kalıtılabilirliğini açıklayan genetik risk varyantlarını tanımlamak zor olmuştur. Geniş örneklemli güncel bir çalışmada DEHB'de, ortak değişkenler için SNP kalıtılabilirliğinin 0.22 olduğu tahmin edilmiştir (87).

GWAS'lardan elde edilen bulgular, DEHB'nin moleküler genetik çalışmaları için bir dizi yeni ve ümit vaat eden olasılıkları göstermektedir. Bugüne kadar DEHB'de yapılan GWAS'lardan elde edilen en umut verici bulgular, glukoz-fruktoz oksidoredüktaz alanı 1 (*GFOD1*) ve *CHD13* içerisindeki lokusları içermektedir (80). *GFOD1*, beyinde yüksek oranda zenginleştirilmiş bir glukoz-fruktoz oksidoredüktaz domain 1 proteinini kodlarken, bunun önemi de belirsizliğini korumaktadır (88). 4 farklı GWAS'ta ortak bulgu olan *CDH13* (89), hücre-hücre adezyonu yoluyla nöral gelişim, sinaptik plastisite ve nöral hücre büyümesine aracılık eden kalsiyum bağımlı bir protein olan cadherin-13'ü kodladığı için ilgi çekicidir (90). Demontis ve arkadaşları (2017) yaptıkları 20.183 DEHB'li hasta ve 35.191 kontrol içeren 12 GWAS'ın meta-analizinde;

çeşitli gen bölgelerini ön plana çıkartmıştır. Çalışmanın sonuçlarında bu gen bölgelerinden ikisinin nörogelişimsel süreçlerle ilişkisi daha önceden belirlenen *DUSP6* ve *FOXP2* gen bölgelerinin olmasının özellikle dikkate değer olduğu ve bu bulguların DEHB'nin nörogelişimsel yönünü vurguladığı belirtilmiştir (91). *DUSP6*'nın sinapslarda dopamin seviyelerini etkileyerek nörotransmitter homeostazisini düzenlediği gösterilmiştir (92). *FOXP2* daha önce konuşma ve dil bozuklukları etiyolojisinde araştırılmış ve Ribases ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir araştırmada DEHB'li erişkinler ile ilişkilendirilmiştir (79).

Moleküler genetik çalışmalar, DEHB ve geniş bir psikiyatrik hastalık yelpazesi arasındaki genetik örtüşmeyi desteklemektedir. Poligenik risk skoru (PRS), GWAS'lardan elde edilen genotip verilerini, bir bozukluğa ya da özelliğe olan genetik yatkınlığını ölçerek tek bir değişken olarak özetlemektedir (93). Martin ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları bir çalışmada DEHB tanılı vaka örnekleminde elde edilen poligenik risk skorunun, genel popülasyonda da hem dikkat eksikliği hem de hiperaktiviteyi predikte edebileceği öne sürülmüştür (94). DEHB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla sıklıkla bir arada olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, DEHB için bildirilen genetik riskin DEHB'ye ne derecede özgü olduğu da önemlidir. DEHB ile ilişkili GWAS'lardan elde edilen PRS ile otizm spektrum bozukluğu (OSB), bipolar bozukluk, depresyon gibi birçok psikiyatrik bozukluk için yapılan GWAS'lardan elde edilen PRS'ler arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (79). Popülasyona dayalı ikiz çalışmalardan elde edilen bulgular, DEHB ve otistik özellikler (rg aralığı 0,54–87), öğrenme güçlüğü (rg aralığı 0.31-41), karşıt olma-karşı gelme ve davranım

bozuklukları (rg aralığı 0.46-74), anksiyete bozukluğu (rg aralığı 0.45-58) ve depresyon (rg aralığı 0.34-77) da dahil olmak üzere diğer çocukluk dönemi psikiyatrik bozuklukları arasında orta ila güçlü genetik korelasyonlar bildirmiştir (95).

Daha önce psikiyatrik bozuklukla yapılan genetik ilişki çalışmaları, bir gen ve bir hastalık durumu arasındaki ilişkiyi incelemek için, tek veya sınırlı sayıda genetik belirteç kullanarak, aday gen yaklaşımıyla (önceden belirlenmiş gen), yaygın hastalık yaygın varyant (CDCV) hipotezini izlemiştir. Mikro-array teknolojilerindeki gelişmeler (yüksek verimli genotipleme), hipotez içermeyen tasarımlarda hastalar ve kontroller arasındaki genom çapında farklılıkları araştırmak için güçlü bir araç sağlamış ve alternatif bir hipotez olarak yaygın hastalık nadir varyant (CDRV) hipotezini ortaya çıkarmıştır (96). CDRV yaklaşımı, genom çapında kopya sayısı değişkenleri (CNV) kullanılarak araştırılmış ve tüm psikiyatrik bozukluklarda CDCV hipotezinin aksine sınırlı sayıda SNP analizi çalışması yapılmıştır (89). CNV'ler, insan genomunun yaklaşık % 13'ünü oluşturan büyük nadir kromozom yapısal anormallikleridir (97). Rekombinasyon veya replikasyon temelli olayların sonucu olan bu varyasyonlar, çeşitli psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde rol oynamaktadır (98, 99). CNV'ler sıklıkla bir genin ya da birden fazla genin bir kısmını kapsayan geniş bir genomik segmenti sildiğinden ya da kopyaladığından, genellikle genin işleyişinde belirgin etkilere sahiptir. Bugüne kadar çocukluk çağında DEHB için yürütülen CNV-GWAS'larından bir tanesi hariç her çalışmada, DEHB hastalarında kontrollerle kıyaslandığında, daha büyük etkiye sahip, geniş, nadir

CNV'ler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (79). Jarick ve arkadaşları (2012) 489 DEHB hastası ve 1285 kontrolle yürüttükleri bir çalışmada, DEHB hastalarında parkinson proteini 2 geninde (*PARK2*) nadir CNV'leri bulmuşlardır (100). Lesch ve arkadaşları (2011), DEHB olan 99 çocuk ve ergenden oluşan bir örnekleme Nöropeptid Y'yi (*NPY*) barındıran 7p15.2-15. kromozomunda 3 Mb duplikasyon dahil olmak üzere birkaç CNV bulmuşlardır (101). Williams ve arkadaşları (2012) DEHB hastalarının alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptör geninde (*CHRNA7*) duplikasyon olduğunu ve bulgunun Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yürütülen dört farklı bağımsız kohort çalışmada tekrarlandığını göstermişlerdir (102).

DEHB'nin karmaşık fenotipik yapısı (heterojen klinik özellikler, gelişimsel seyir ve sonuç, yüksek komorbid belirtiler ve bozukluklar) ve yüksek derecede poligenik etiyolojiye sahip genetik yapısı, küçük etkilere katkıda bulunan hem yaygın hem de nadir varyantlarla açıklanabilir (103). Bu tür etkilerin güvenilir bir şekilde algılanması için büyük örneklemelere ihtiyaç duyulduğu olduğu ve mevcut DEHB genetik çalışmalarının görece küçük örneklemelerinin, diğer psikiyatrik bozukluklar için mevcut olanlarla karşılaştırıldığında, ek bir zorluk yaratmakta olduğu görülmektedir (103).

2.3.1.1. CDH13 Geni

CDH13, çok çeşitli dokularda önemli rolleri olan kalsiyum bağımlı hücre adezyon moleküllerini kodlayan bir grup gen olan kaderin süper ailesine aittir (104). *CDH13*, 16q23.3 kromozomunda bulunur ve büyük bir kalsiyum bağımlı transmembran adezyon molekül ailesine ait olan kaderin-13'ü kodlar (15). Ancak

kaderin-13 transmembran ve sitozolik bölgelerden yoksundur ve bir glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantısı ile hücre membranına bağlanır (15). Kaderin-13'ün bu özelliği, klasik kaderinlerden farklı bir sinyal molekülü olarak kritik bir role sahip olmasını sağlar (16).

Kadherin-13, ilk olarak tavuk embriyosunun sinir sisteminde keşfedilmiştir (105). Takeuchi ve arkadaşları (2000), CDH13'ü eksprese eden spesifik hücre tipleri ile ilgili olarak, insan piramidal ve piramidal olmayan nöronlarında, astrositlerin yanı sıra cajal, sepet ve purkinje hücrelerinde pozitif boyanma göstermişlerdir (90). Paradis ve arkadaşları (2007), GABAerjik ve glutamaterjik sinapslarda kaderin-13'ün varlığını göstermişlerdir (106). Kadherin-13 ekspresyonu murin 5 HT nöronlarında, substansia nigra (SN), ventral tegmental alan (VTA) ve locus seruleus (LC) dahil olmak üzere katekolaminerjik hücre kümelerinde de saptanmıştır (16).

Kadherin-13 kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon proteinleri ailesinin bir üyesi ve nöral hücre büyümesinin düzenleyicisidir (107). Kadherin-13'ün orta beyin ve telensefalondaki geniş dağılımı, nöral devrelerin kurulmasında ve korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (90). Kaderin-13'ün fonksiyonları potansiyel olarak aksonal büyüme, dendritik dallanma, sinaptik gelişim ve sinaptik temasların korunması ile ilişkili olabilir (16).

DEHB yazınında 13 ayrı GWAS'dan ortaya çıkan en umut verici genetik bulgulardan biri *CDH13* genidir (89). *CDH13* içindeki SNP'ler, üç bağımsız genom çapındaki incelemenin en önemli bulguları arasında yer almıştır (12-14). *CDH13*-DEHB ilişkisi, 2003-2008 yılları arasında yürütülen yedi GWAS

taramasının meta-analizi ile daha da pekiştirilmiştir (83) ve DEHB ve kromozom 16q23.1'in ($p = 0.00034$) belirgin olarak bağlantılı olduğu gözlenmiştir (89). *CDH13*-DEHB bağlantı ilişkisi sadece DEHB ile sınırlı kalmamakla birlikte *CDH13*'ün dışadönük kişilik gibi, DEHB ile ilişkili kişilik özellikleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (108). Diğer GWAS'lerden elde edilen bulgular ayrıca, *CDH13*'ün sıklıkla DEHB ile birlikte görülebilen madde bağımlılığı ya da alkol bağımlılığına yatkınlıkta da rol oynadığını düşündürmektedir (109-111).

Lasky-Su ve arkadaşları (2008) aile temelli bir ilişki testi ve kantitatif özellikli GWAS analizi (DEHB kliniği ve belirti ölçümlerinden elde edilen 6 özelliğe dayalı olarak) kullanarak, *CDH13*'teki *rs6565113*'ün DEHB'nin tüm alt görünümünde, çok konuşma ve dikkati sürdürmekte zorlanma belirtileri başta olmak üzere tüm belirti sayısı değişenleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (12). Arias-Vásquez ve arkadaşları (2011) DEHB endofenotipleri olarak bilişsel görevleri kullanarak DEHB ve *CDH13* arasındaki ilişkiyi incelemek için alternatif bir yaklaşım uygulayarak (19), uluslararası çoklu alan DEHB genetiği (IMAGE) projesindeki 190 Hollandalı DEHB probandında üç yönetici işlevi (yanıt inhibisyonu, sözel ve görsel uzaysal çalışma belleği) incelemişlerdir. Bu analiz, *CDH13* içinde ya da genin 20 kb yukarısında ya da altında bulunan 2.632 SNP üzerinde odaklanmıştır. Bu çalışmanın, sonuçları *CDH13*'ün *rs11150556*'sının sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (19). Ayrıca aynı çalışmada *CDH13*'ün *rs11150556* genotiplerine bakıldığında DEHB olan çocuk ve ergenlerde hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiş ve *CDH13 rs11150556 CC* genotipinin, DEHB'li bireylerin erken

yaşam dönemlerinde artmış hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerine yatkınlığını artırdığını öne sürülmüştür (19).

Bu bulgular gelecekteki çalışmalar için *CDH13*'ün DEHB'ye yatkınlıktaki önemini vurgulamaktadır. Bu araştırmada *CDH13*'ün *rs6565113* ve *rs11150556* SNP'lerinin DEHB'li çocuk ve ergenlerde klinik seyir ve yönetici işlevlerle olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.3.1.2. *LPHN3* Geni

Son zamanlarda, kromozom 4q üzerinde yer alan Latrofilin 3 (*LPHN3*) geninin ortak varyantlarının, çeşitli toplumlarda DEHB'ye yatkınlığı artırdığı bulunmuştur (22). *LPHN*'lerin yedi transmembran bölgesi, 19 aminoasit içeren sinyal peptidi ve serin/treonin açısından zengin glikozilasyon bölgesi içeren uzun N-terminal hücre dışı dizileri vardır (112).

Latrofilin 3, nörotransmitter ekzositozunun düzenlenmesi ve sinaptik gelişimde (113) önemli olduğu gösterilen G-proteini kenetli reseptörlerin (GPCR'ler) *LPHN* alt ailesinin beyine özgü bir üyesidir (114). Küçük G proteinleri, hücre içi sinyal iletimi için kritik rol oynayan sinapslarda oldukça zengindir (115). *LPHN*'nin $G\alpha_{q/11}$ bağlı sinyal iletimine aracılık ettiği gösterilmiştir (114). Sinyal iletimi sonrası, fosfolipaz C aktive edilir ve hücre içi Ca^{2+} depolarının boşalmasıyla, norepinefrin ekzositozu gerçekleşir. Aynı zamanda, nörotransmitterin vezikül aracılı salınımı için gerekli olan majör presinaptik diaçilgliserol reseptörü olan UNC-13'ün, ekzositozun *LPHN*'ye bağlı regülasyonunda rol oynadığı da gösterilmiştir (116, 117).

LPHN3 mRNA'larının, insanda amigdala, kaudat nükleus, serebellum ve serebral kortekste anlamlı ekspresyon gösterdiği ve *LPHN3* duyarlılık haplotipini taşıyan bireylerin, sol lateral ve medial talamusta ve ayrıca sağ striatumda önemli ölçüde azalmış NAA/Cr oranı sergilediği raporlanmıştır (22). Lange ve arkadaşları (2012) *LPHN3*'ün işlevselliğindeki azalmanın, zebra balıklarında seçici olarak dopaminerjik sistemin gelişimini etkilediğini ve aşırı motor hareketliliği ve dürtüsellliği tetiklediğini göstermişlerdir (118). *LPHN3*'ün, özellikle prefrontal korteks, amigdala, mezolimbik bölgeler gibi DEHB'de rol oynayan beyin bölgelerinde eksprese olması (119), DEHB belirtileri ile fonksiyonel ilişkisini araştıran hipotezleri güçlendirmektedir.

Arcos-Burgos ve arkadaşları (2004) Kolombiya'dan (Paisa) elde edilen bir toplumda bir bağlantı analizi gerçekleştirmiş ve 4q13.2 (*LPHN3*'ün yakınlarında) ile DEHB arasında bir ilişki bulmuşlardır (120). *LPHN3*'ün SNP'leri ile DEHB arasındaki ilişki, Paisa toplumunda ve dünya çapında beş farklı toplumda 2627 DEHB'li hasta ve 2531 kontrol ile ayrıntılı haritalama yaklaşımlarıyla doğrulanmıştır (22). Arcos-Burgos ve arkadaşları (2010) *LPHN3*'ün rs6551665, rs1947274, rs2345039 polimorfizmlerinin DEHB'ye yatkınlığı artırdığını göstermişlerdir (22). Jain ve arkadaşları (2012), *LPHN3* geninde bulunan bazı SNP'lerin (özellikle rs6551665) *DRD2* ve *NCAM1* genlerini içeren 11q bölgesinden gelen SNP'ler ile etkileştiğini ve DEHB gelişme riskini artırdığını bildirmişlerdir (121). Hwang ve arkadaşları (2015) yürüttükleri, 150 DEHB'li çocuk ve 322 sağlıklı bireyden oluşan bir vaka kontrol çalışmasında, *LPHN3*'ün rs6551665'inin GG genotipi ve G allelinin DEHB ve kontrol gruplarıyla anlamlı

ilişkisi olabileceğini göstermişlerdir (23). Ribases ve arkadaşları (2011) İspanya’da 334 DEHB’li yetişkin ve 334 sağlıklı birey ile yürüttükleri vaka kontrol çalışmasında *LPHN3*’ün *rs2122643*, *rs1868790*, *rs6858066*, *rs4860106*, *rs13115125* SNP’lerinin DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerinin olduğunu ve *rs6858066*’nin özellikle DEHB’nin bileşik görünümü ile ilişkilendirilebileceğini bildirmişlerdir (26). Choudhry ve arkadaşları (2012), DEHB probandlarını (bir ya da daha fazla çocuğunda DEHB tanısı olan) içeren 380 ailenin katılımıyla yürüttükleri aile temelli ilişkilendirme çalışmasında *LPHN3*’ün *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066*, *rs2345039* polimorfizmlerinin, gebelik sürecinde strese maruz kalanlarda istatistiksel olarak daha fazla aktarıldığını göstermiştir (122). Acosta ve arkadaşları (2016) MTA çalışmasına katılanlardan 205 DEHB’li ve 134 sağlıklı katılımcının oluşturduğu, 2016 yılında yürüttükleri bir vaka kontrol çalışmasında; *LPHN3*’ün *rs2345039* polimorfizmini DEHB ile ilişkilendirmiş ve bu polimorfizmin DEHB’nin bileşik tip görünümünün belirtilerinin ergenlikte devam etmesiyle karakterize bir DEHB fenotipi gelişimine zemin hazırladığını öne sürmüşlerdir (123). Bu bulgular gelecekteki çalışmalar için *LPHN3*’ün DEHB’ye yatkınlıktaki önemini vurgulamaktadır. Son zamanlarda *LPHN3*, hem DEHB’ye yatkınlık hem de DEHB tedavisinde kullanılan ajanların farmakogenetiği ile ilişkilendirilmiştir.

2.4. DEHB’de Tedavi Yanıtı

Farmakogenetik çalışmalar, nöropsikiyatrik hastalıklarda farmakolojik tedavi alanında umut vadeden bir çalışma alanıdır. Farmakogenetik çalışmalar çoğunlukla, belirli bir hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçları metabolize eden

enzimatik yollardan, molekülü taşıyan proteinlerden ya da ilacın etkilediği reseptörlerden yola çıkarak, bu mekanizmalar ile ilişkili olduğu düşünülen gen varyantlarının hastalığın kliniği (örn. yan etkiler, tedavi etkinliği) ile ilişkisini araştırmaktadır.

Son on yılda, DEHB tedavisinde çoğunlukla metilfenidat (MTF) yanıtı ile bağlantılı olarak, ilaç duyarlılığını belirleyen genetik faktörler de yoğun bir şekilde çalışılmıştır (124), çünkü DEHB hastalarının sadece % 65-70'i metilfenidat tedavisinden faydalanmaktadır (9). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların temel alındığı farmakogenetik çalışmaların birçoğunda yüz güldürücü sonuçlar alınsa da, şu ana kadar yapılan çalışmalarda ilaçların klinik cevaptaki ve en uygun dozdaki farklılıklarının genetik temelleri yeterince aydınlatılamamıştır (125). Kereszturi ve arkadaşları (2008) DEHB tanılı 173 çocuk ve ergen ile 284 sağlıklı katılımcı ile yürüttükleri vaka kontrol çalışmasında DEHB tanılı grupta katekol O-metiltransferaz (*COMT*)'ın *Val158Met* polimorfizminin yüksek aktiviteli *Val-alleli* ve *Val/Val* genotipinin sağlıklı popülasyona göre daha sık olduğunu göstermişlerdir (126). Ayrıca 2 ay boyunca metilfenidat tedavisi alan 122 DEHB tanılı çocuğun DEHB Derecelendirme Ölçeği (ADHD-RS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği -Şiddet (KGI-Ş) puanlarına göre metilfenidat tedavisine yanıtları değerlendirildiğinde, *Val/Val* genotipine sahip olanların metilfenidata daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (126). Nemoda ve arkadaşlarının (2009) 122 Macar DEHB'li çocukta karboksil esteraz 1 geninin (*CES1*) *Gly143Glu* polimorfizminin ve metilfenidat tedavisine yanıtın farmakogenetik analizini yaptıkları çalışmada; metilfenidat tedavisine yanıt ile nadir görülen *CES1 143Glu*

varyantı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *Glu-alleli* taşıyan hastalarda, belirtilerin azalması için daha düşük dozlarda metilfenidat tedavisinin gerekebileceği öne sürülmüştür (127). Kim ve arkadaşları (2011) daha önce ilaç kullanmamış 102 DEHB'li hastaya 12 hafta boyunca OROS-MTF tedavisi uygulamış ve tedavi sonuçlarını Klinik Global İzlenim Ölçeği -Düzelme (KGİ-Düzelme) ile değerlendirmişlerdir. *BDNF* geninin *Val66Met* polimorfizminin *Val* allelinin homozigot olmasının DEHB tedavisinde OROS-MTF'ye daha iyi yanıt ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmüşlerdir (128). Park ve arkadaşları (2013), DEHB tanısı alan ilaç kullanmamış 115 çocukta *ADRA2A* geninin *Msp I* veya *Dra I* genotiplerinin metilfenidat yanıtı ile ilişkisini araştırmışlardır. 8 hafta boyunca metilfenidat verdikleri açık etiketli çalışmada, DEHB'nin görünüm tiplerine (bileşik görünüm, dikkatsizlik önde görünüm) göre de değerlendirme yapıldığında *Msp I* veya *Dra I* genotipleri ve KGİ-D ile ölçülen tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterememişlerdir (129). Song ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada (2014) DEHB tanısı alan 139 çocuk ve ergende *SLC6A2* geninin *rs192303*, *rs3785143* varyantları, *SNAP-25* geninin *rs3746544* (1065 T> G) ve *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274* ve *rs2345039* varyantlarının OROS-MTF tedavisine yanıt ile ilişkilerini incelemişlerdir. 8 hafta boyunca OROS-MTF tedavisi alan çocuk ve ergenlerden *SNAP-25* geninin 1065 T> G varyantı ya da *SLC6A2* geninin *rs192303* varyantı olanların OROS-MTF tedavisine klinik değerlendirme ölçek puanlarına göre daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda *SLC6A2* ve *SNAP 25* genleri ile OROS-MTF tedavisine yanıt arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (130). Kim ve

arkadaşları (2016) yürüttükleri bir çalışmada DEHB tanılı hastalarda iki NMDA alt birimi gen polimorfizmi (*GRIN2B* rs2284411 ve *GRIN2A* rs2229193) ile metilfenidat tedavisine yanıt arasındaki olası ilişkiyi araştırmışlardır. 6-17 yaşları arasında toplam 75 DEHB'li hastaya 6 ay boyunca metilfenidat tedavisi uygulandığında, *GRIN2B*'nin rs2284411 CC genotipine sahip hastaların anlamlı olarak metilfenidat tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini göstermişlerdir (131). Angyal ve arkadaşlarının (2018), 122 DEHB tanılı çocuk ve 486 sağlıklı katılımcı ile yürüttükleri vaka kontrol çalışmasında; *NET* geninin rs28386840, rs2242446, rs3785143, rs3785157, rs5569, rs7194256 polimorfizmlerinin DEHB Derecelendirme Ölçeği (ADHD-RS) ölçümlerine göre metilfenidat tedavi yanıtıyla olası ilişkisi araştırılmıştır. Genetik analizler sonucunda hiçbir polimorfizm ile tedavi yanıtı anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir. Aynı çalışmada bu bulguların yanı sıra intronik rs3785143 polimorfizminin dikkatsizlik belirtileri ile anlamlı ilişki gösterdiği öne sürülmüştür (132).

DEHB tedavisinde kullanılan stimulan olmayan bir ajan olan atomoksetin ile ilgili farmokogenetik çalışmalar stimulan grubu ilaçlara oranla daha az olmasına karşın, özellikle noradrenarjik yolaktaki aday genler ile ilişkili olmak üzere akademik yazında önem kazanmaya başlamıştır. Ramoz ve arkadaşları (2009) 6 hafta boyunca atomoksetin (günde 0.5-1.8 mg / kg) ile tedavi edilen 265 DEHB'li çocukta, *NET/SLC6A2* geninin SNP varyantlarının atomoksetin tedavisi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. ADHD-RS 4 ve KGI-Ş skorları üzerinden yapılan değerlendirmede; *NET / SLC6A2* geninin 20 SNP'si ile atomoksetin tedavisinin klinik etkinliği arasında anlamlı ilişkiler olduğu gösterilmiştir (133). Fang ve

arkadaşları (2015) DEHB tanılı 72 hastaya 8-12 hafta boyunca atomoksetin (1.2-1.4 mg / kg) tedavisinin verildiği prospektif açık etiketli çalışmada, dopamin beta hidroksilaz (*DBH*) geninin sekiz farklı SNP'sinin atomoksetin tedavisine verilen yanıtlara etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada *DBH* geninin *rs1076150*, *rs2873804*, *rs1548364* ve *rs2519154* polimorfizmleri ADHD-RS-IV ölçümlerine göre tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur. İleri analizlerde özellikle *rs2519154*'ün, DEHB tedavisinde atomoksetine yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (134).

Farmakogenetik çalışmalar özellikle DEHB gibi toplumda yüksek sıklıkta görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bozuklarda tedaviye yanıtın öngörülmesi için nesnel ve güvenilir belirteçlerin sağlanmasına yardımcı olabilir (21). DEHB'nin farmakogenetik çalışmalarında umut vaaden sonuçlar alınsa da kesin bir yargı olmaması nedeniyle mevcut bilgiler yeni çalışmalar ile desteklenmelidir.

2.4.1. DEHB'de LPHN3 ve CDH13 Genlerinin Tedavi Yanıtıyla ilişkisi

DEHB'de farmakogenetik ilk araştırmalar, dopaminerjik sistem üzerinde metilfenidat etkisine dayanılarak yapılmıştır (82). *DAT1* ve *DRD4* genleri kapsamlı olarak çalışılmış olmasına rağmen, metilfenidatın farmakogenetiğindeki rolleri belirsizliğini korumaktadır (135). DEHB'ye yatkınlık oluşturan ya da DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların metabolizmasında rol oynayan genlerle birçok farmakogenetik araştırma yapılmış, ancak ilaç yanıtını güvenilir bir şekilde yordayabileceklerine dair bir kanıt bulunamamıştır (125, 136). Bu nedenle, DEHB

yatkınlığı ve ilaç tedavisine yanıt ile ilişkili aday genlerin araştırılması aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Son zamanlarda, yeni bir gen olan *LPHN3*, hem DEHB'ye yatkınlık hem de metilfenidat farmakogenetiği ile ilişkilendirilmiştir (137). Arcos-Burgos ve arkadaşları yürüttükleri geniş katımlı aile temelli bağlantı çalışmasında (2010), *LPHN3* rs6551665'in DEHB tedavisinde metilfenidatın yanıt etkinliğiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada *LPHN3* rs6551665'in G alleli taşıyıcılarında, dikkat eksikliği belirtilerinin metilfenidata daha iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir (22). Buna karşın Labbe ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları bir çalışmada, *LPHN3* geni rs6551665 varyantının DEHB'de metilfenidat tedavisine yanıtla negatif ilişkili olduğu fakat *LPHN3* geninin rs6858066 polimorfizminin G allelinin DEHB'de metilfenidat tedavisinde artmış yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Ribas ve arkadaşlarının (2011) 334 erişkin DEHB'li hastayı değerlendirdiği çalışmada *LPHN3* geninin rs6858066 polimorfizminin DEHB'de daha iyi metilfenidat tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Gomez-Sanchez ve arkadaşlarının (2017) 204 DEHB tanılı çocuk ve ergende 12 ay boyunca metilfenidat kullanımının etkinliğini değerlendirdiği prospektif çalışmada, *LPHN3* geninin rs1868790 polimorfizmi ile uzun dönemde metilfenidat yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (139). Choudhry ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan aile temelli ilişkilendirme çalışmasında, *LPHN3* geninin rs6551665 ve rs1947274 polimorfizmlerinin KGİ-D ve Conners Ebeveyn Derecelendirme ölçeklerinin sonuçlarına göre metilfenidat yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şu ana kadar bizim bildiğimiz kadarıyla

CDH13 geni ile DEHB farmokogenetiği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır (122).

Türkiye’de *CDH13* ve *LPHN3* genlerinin DEHB ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında bu araştırmada DEHB olan çocuk ve ergenlerde *CDH13* *rs6565113* ve *rs11150556*, *LPHN3* *rs6551665*, *rs6858066*, *rs1947274*, *rs2345039* polimorfizmlerinin sıklığının kontrol grubu ile karşılaştırılması ve bu polimorfizmlerinin DEHB’de klinik seyir, tedavi yanıtı ve yönetici işlevlerle olası ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi:

Araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 10/01/2018-10/06/2018 tarihleri arasında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileriyle (örn. dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, acelecilik, sabırsızlık, dürtüsellik) başvuran, DSM-V tanı kriterlerine göre ve “Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması” (ÇDŞG-ŞY-T) doğrultusunda DEHB tanısı alan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 6-18 yaş aralığındaki gönüllülerden oluşturulmuştur. Nörolojik hastalığı olanlar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu dışında psikiyatrik hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmamıştır. Araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF) ve genetik olur formu, yönetici işlevlerin değerlendirilmesi için, “Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri” (YİYDDE) verilmiş, çalışma için hazırlanmış olan sosyodemografik veri formu katılımcının kendisinden ve ebeveynlerinden alınan bilgiler ile doldurulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan genetik analiz için venöz kandan 5ml örnek alınmıştır. Hasta grubundaki katılımcılara ayrıca DEHB baskın görünümü, bulguların şiddeti gibi klinik özelliklerin değerlendirilmesi için Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) verilmiştir. Hekim kendi klinik değerlendirmesine göre DEHB grubundaki her katılımcı için Klinik Global İzlenim Ölçeği’nin (KGİ) “şiddet” (KGİ-Ş) alt

ölçeğini skorlamıştır. 12. haftadaki kontrol vizitlerinde, rutin olarak uygulanan tedavilerin etkililiği, KGİ'nin “düzeltme” skorları (KGİ-D) ve tedavi öncesi ve 12.hafta CÖDÖ ölçek puan farkları üzerinden değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalarda tedavi etkililiğinde KGİ-D ölçek puanının 1 ya da 2 olması ve/veya CÖDÖ puanlarında başlangıca göre % 25'lik azalma olması referans kabul edilmiştir (140, 141). Bu çalışmada tedavi etkililiği, CÖDÖ başlangıç ve 12. hafta puanları dikkate alınarak yapılan hesaplamada %25'lik azalma olması ve 12. hafta KGİ-D ölçek puanlarının 1 ya da 2 olması referans alınarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

3.1.1. DEHB Grubuna Dahil Etme Kriterleri:

1. Klinik değerlendirmede DSM-5 tanı kriterlerine göre ve ÇDŞG-ŞY-T uygulaması sonrası DEHB tanısı almış 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenler
2. Nörolojik, metabolik ya da fiziksel hastalığı olmayan çocuk ve ergenler (serebral palsy, tuberos sklerosis, fenilketonüri vb.)
3. Ailesinin ve çocuğun çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onam formunun ailesi ve çocuk tarafından imzalanması olarak belirlenmiştir

3.1.2. DEHB Grubundan Dışlama Kriterleri:

1. ÇDŞG-ŞY-T değerlendirmesi ve DSM 5 tanı kriterlerine göre DEHB haricinde ek psikiyatrik tanısı olduğu saptanan çocuk ve ergenler
2. Nörolojik, metabolik ya da fiziksel hastalığı olan çocuk ve ergenler (serebral palsy, tuberos sklerosis, fenilketonüri vb.)

3. Ailesinin ve çocuğun çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması olarak belirlenmiştir.

3.2. Kontrol Grubunun Belirlenmesi:

Kontrol grubu DEHB grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 6-18 yaş aralığında çocuk ve ergenlerden oluşturulmuştur. GÜTF Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne ergenlik sorunları, aile içi ilişki sorunları, okulla ilgili uyum sorunları ya da benzeri danışmanlık gerektiren sorunlarla başvuran ya da GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel çocuk polikliniklerine çeşitli nedenler ile başvuran ancak yapılan klinik inceleme ve psikometrik testler sonrasında herhangi bir psikiyatrik bozukluk, nörolojik ya da metabolik bir hastalık tanısı almayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edenlere BGOF ve Genetik olur formu verilmiş, sosyodemografik veri formları doldurulmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna YİYDDE ölçekleri verilerek yönetici işlevleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülerden gen analizi yapılması için venöz kandan 5ml örnek alınmıştır.

3.2.1. Kontrol Örnekleme İçin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Psikiyatrik değerlendirme sonrasında herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olma,
2. Bilinen nörolojik, metabolik ya da fiziksel hastalığı olmama
3. Son 3 ay içerisinde psikiyatrik ilaç kullanmama

4. Ailesinin ve çocuğun çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onam formunun ailesi ve çocuk tarafından imzalanması olarak belirlenmiştir.

3.2.2. Kontrol Örnekleme İçin Dışlama Kriterleri:

1. Psikiyatrik değerlendirme sonrasında herhangi bir tanı almış olma
2. Bilinen nörolojik, metabolik ya da fiziksel hastalığı bulunma
3. Son 3 ay içerisinde psikiyatrik ilaç kullanma
4. Ailesinin ve çocuğun çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması olarak belirlenmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

1-) Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T):

Psikiyatrik tanıları belirlemek için kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Şimdiki ve yaşam boyu psikopatoloji ataklarını değerlendiren formu DSM-IV'e uygun olarak Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş ve geçerli ve güvenilir bir tanı aracı olduğu bildirilmiştir (142). Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından Türkçe'ye çevirisi yapılmış ve çocuk psikiyatrisinde sık görülen birçok hastalık açısından güvenilir bir tanı aracı olduğu belirtilmiştir (143). Bu çalışmada DEHB tanı koyma sürecinde ve ek psikiyatrik tanıların ekartasyonunda kullanılmıştır.

2-) Sosyodemografik Veri Formu: Bu çalışma için hazırlanmış olup, hasta ve kontrol gruplarındaki çocuk ve ergenlerin kendileri ve ebeveynleri ile yapılan görüşmeden alınan bilgiler ile doldurulmuştur. Katılımcının; yaşı, eğitim durumu

(sınıfı), kilosu, DEHB baskın görünümü, DEHB için katılımcının varsa kullandığı ilaç ve dozu, kontrol vizitlerinde, tedavide yapılan değişiklikler ve görülen yan etkiler her olgu için ilgili forma kaydedilmiştir.

3-) Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğinin Kısa Formu (CÖDÖ; Conners Teacher Rating Scale): Conners (1969) tarafından geliştirilen, Goyotte ve arkadaşları (1978) tarafından tekrar gözden geçirilen bu ölçek, Dereboy ve arkadaşları (2007) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır. CÖDÖ çocuklarda görülen davranış sorunlarını saptamada tarama aracı ve tanılamada yardımcı araç olarak, ayrıca tedavi etkinliğini izlemek ve derecelendirmek amaçlarıyla kullanılmaktadır. Çocukların sınıf içindeki tutum ve davranışlarını değerlendirmektedir. CÖDÖ'deki 3 alt ölçekten Dikkat Eksikliği/Edilgenlik (DE/E) altında 8, Hiperaktivite (H) altında 8, Davranım Sorunu (DS) altında 7 madde bulunmaktadır. CÖDÖ'deki maddeler 4 dereceli ölçek üzerinden değerlendirilmektedir. Hiçbir zaman "0", nadiren "1", sıklıkla "2", her zaman "3" olarak puanlanmaktadır. Bu çalışmada polimorfizmlerin klinik özelliklerle olası ilişkilerini incelemek amacıyla kullanılmıştır.

4-) Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri Ölçeği (YİYDDE; Behavioral Rating Inventory of Executive Functions): Gioia ve arkadaşları (2002) tarafından geliştirilmiştir. YİYDDE 5 ile 18 yaş aralığındaki bireylerde yönetici işlevleri, günlük hayattaki karmaşık problem çözme becerileri ve uyumsal davranışlar temelinde ölçmede kullanılmaktadır (144). Öğretmen Formu (YİYDDE-Ö) ve Ebeveyn Formunda (YİYDDE-E) 86'sar madde bulunmaktadır. Maddeler 8 alt ölçek altında düzenlenmiştir. Ülkemizde DEHB'li

hastalarda kullanımı için geçerlilik güvenilirlik çalışması Bakar ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır (145). YİYDDE ebeveyn ve öğretmen formlarında yer alan 86 soru, teorik ve görgül çalışmalar ile desteklenmiş olan 8 adet alt ölçeği, (Planlama/örgütlenme, Çalışma Belleği, Başlatma, Malzeme örgütlenme, İzleme, Bastırma, Set Değiştirme, Duygusal Kontrol) 2 kapsamlı indeksi (Davranışsal Düzenleme İndeksi, Üstbiliş İndeksi) ve her iki indeksi beraber değerlendiren Global Yönetici Puanını içermektedir (146).

YİYDDE'nin alt ölçekleri ve indeksleri kısaca aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (147, 148).

1.Bastırma: Bireyin kendi davranışını uygun zamanda durdurma becerisini ölçer (yani, bir dürtüyü bastırma, direnç gösterme ya da eyleme dökmeme kabiliyeti).

2. Set Değiştirme: Koşulların gerektirdiği üzere bir durumdan, bir aktiviteden veya bir probleme bakış açısından diğerine özgürce hareket etme yeteneğini ölçer. Set Değiştirmenin önemli yönleri arasında; geçiş yapabilme, problemi esnek bir şekilde çözebilme, dikkati farklı yöne kaydırabilme, odaklanılan bir düşünce ya da konudan diğerine kayabilme becerisi bulunmaktadır.

3. Duygusal Kontrol: Duygusal alandaki yönetici işlevlerin görünümünü ifade eder ve duygusal tepkileri ayarlayabilme yeteneğini ölçer. Zayıf duygusal kontrol, duygusal labilite ya da duygusal patlayıcılık olarak ifade edilebilir. Bu alanda zorlukları olan bireyler, görünüşte küçük olaylara karşı aşırı duygusal tepkilere sahip olabilirler.

4. Başlatma: Bir görev veya etkinliğe başlamak ve fikir oluşturmak, tepki veya problem çözme stratejileri oluşturmakla ilgili bağımsız öğeler içerir. Başlatma

sorunları tipik olarak belirli bir göreve uygunsuzluğu veya ilgisizliği yansıtmaz. Başlatma sorunları olan bireyler genellikle bir görevde başarılı olmak isterler, ancak başlayamazlar. Bireyler, bir göreve ya da faaliyete başlamak için kapsamlı istekler ya da ipuçlarına ihtiyaç duymakla birlikte, görevlere ya da işlere başlama ile ilgili sıkıntıları sıklıkla bildirirler.

5. Çalışma Belleği: bir görevi tamamlama ya da bir yanıt oluşturma amacıyla bilgileri akılda tutma kapasitesini yansıtır. Çalışma belleği, çok adımlı aktivitelerin gerçekleştirilmesi, bir dizi eylemin veya karmaşık talimatların uygulanması dahil olmak üzere çeşitli günlük bilişsel faaliyetler için çok önemlidir. Çalışma belleği sorunları olan bireyler, birkaç dakika gibi kısa sürede bile zihinlerine tutmak istedikleri şeyleri unutabilir ya da verilen talimatları nasıl ya da hangi sırayla yapılacağını karıştırabilirler.

6. Planlama/Örgütlenme: duruma göre mevcut ve geleceğe yönelik görev taleplerini yönetme yeteneğini ölçer. Bu ölçeğin planlama bileşeni, gelecekteki olayları tahmin etme, talimat veya hedefleri uygulama ve bir görevi veya faaliyeti yürütmek için gelecekteki uygun adımları geliştirebilme yeteneği ile ilgilidir. Planlama genellikle bir dizi eylemi veya yanıtı birlikte sıralama veya bağlantılandırmayı gerektirir. Bu ölçeğin örgütlenme bileşeni, bir hedefe ulaşmak için gereken bilgiye, eylemlere ya da materyallere düzen getirme yeteneği ile ilgilidir. Örgütlenme problemleri olan bireyler genellikle görevleri gelişigüzel bir şekilde ele alır ya da fazla bilgi ile kolayca bunalırlar. Kendi çevrelerinde veya kişisel eşyalarında düzeni korumakta zorlanabilirler.

7. İzleme: Bu ölçek, kendini izleme ve görev izleme işlevini içerir. Kendini izleme, kişisel veya sosyal anlamda kendi kendini izleme işlevini veya kendi davranışlarını ve başkaları üzerindeki etkisini takip etme derecesini ölçer. Kendini izleme ile ilgili sorunlar, kişinin kendi sosyal davranışını ve bunun başkaları üzerinde yaratabileceği etkiyi değerlendirememesi veya farkında olmaması olarak tanımlanmıştır. Görev İzleme, görev odaklı problem çözme işlevini ölçer. Görev İzleme ile ilgili problemler, problem çözme gibi faaliyetler sırasında kendi hatalarını farketme veya değerlendirmede eksiklik olarak tanımlanmıştır.

8. Malzeme Örgütlenme: Kişinin çalışma alanı, oyun alanı gibi yaşadığı ortamı ya da çekmece, çanta, dolap gibi saklama alanlarının düzenlenme organizasyonunu sürdürme becerisini ölçer. Bu ölçek doğrudan bir yönetici işlev alt alanını ele almamakla birlikte, çevreyle ilişkileri düzenleme yeteneğinin yönetici işlev yeteneklerini kısmen yansıttığı düşünülmektedir.

9. Davranışsal Düzenleme İndeksi: Bastırma, set değiştirme ve duygusal kontrol alt ölçeklerinin oluşturduğu indekstir.

10. Üstbiliş İndeksi: Başlatma, çalışma belleği, planlama/organize etme, malzeme örgütlenme, izleme ölçeklerinin oluşturduğu indekstir.

11. Global Yönetici Puanı: Davranışsal düzenleme indeksi ve üstbiliş indeksi birlikte değerlendirilerek ölçekten elde edilen toplam puandır.

Bu çalışmada YİYDDE ölçeği, DEHB ve kontrol gruplarında yönetici işlevleri değerlendirmede ve polimorfizmlerin yönetici işlevlerle olası ilişkilerini incelemek amacıyla kullanılmıştır.

5-) Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ): KGİ ölçeği, Guy (1976) tarafından her yaşta tüm psikiyatrik bozukluklarda, klinik araştırma amaçlı hastanın genel işlevselliğini değerlendiren kısa bir ölçektir (149). Psikopatolojinin şiddetinin 1’den 7’ye kadar derecelendirildiği ‘şiddet’ (KGİ-Ş) bölümü ve yedi puanlık ölçümü olan tedavinin başlangıcından bu yana olan değişimin derecelendirildiği ‘düzelme’ (KGİ-D) bölümleri vardır. Klinik Global İzlenim ölçeği tüm psikiyatrik hastalıklarda geçerliliği olan klinik pratikte kullanımı kolay ve iyi bilinen bir araştırma derecelendirme aracıdır (150). KGİ-Ş derecelendirmesi temel olarak klinisyenin klinik deneyimi bağlamında değerlendirilmek istenilen hastalığın belirtilerinin, işlevselliğe olan etkisine dayanmaktadır (150). KGİ-Ş tedavi etkililiği değerlendirilecek olan tedavi ajanı kullanılmadan önce (tedavi başlangıcında) hastanın hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılır. KGİ-D ile klinisyen, hastanın düzelme derecesini ilaç tedavisi başladıktan sonraki her görüşmede, hastanın genel klinik durumunu, tedavi öncesi dönemle karşılaştırarak derecelendirir (150). KGİ-D alt ölçeğinde ise klinisyen “Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?” sorusuna göre “1=çok düzeldi”, “2=oldukça düzeldi”, “3=biraz düzeldi”, “4=hiç değişiklik yok”, “5=biraz kötüleşti”, “6=oldukça kötüleşti” ve “7=çok kötüleşti” hastanın düzelme derecesini belirler. Klinik araştırmalarda DEHB’de uygulanan tedavilerin etkililiğini değerlendirirken KGİ-D puanının 1 ya da 2 olması “tedaviye iyi yanıt verme”, 3 ve üzeri olması “tedaviye zayıf yanıt verme” olarak belirlenmiştir (140, 151). Başlangıç görüşmesinde elde edilen KGİ-Ş puanı bu değerlendirmeyi yapmak için iyi bir temel teşkil eder (152). Bu çalışmada

polimorfizmlerin klinik özelliklerle olası ilişkilerini incelemek amacıyla kullanılmıştır.

3.4. Genetik Analizi

Bu tez çalışması GÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Laboratuvarında yapıldı.

3.4.1. Kan Örneğinin Toplanması

5 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20 °C'de saklanmıştır.

3.4.2. DNA (deoksiribonükleiksit) Eldesi

DNA izolasyonu, hasta ve kontrollerin kan örneklerinden spin kolon (MN Macherey-Nagel, Germany) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA örnekleri spektrofotometrede (NanoDrop, ND 1000, USA) ölçülmüştür.

EDTA'lı tüplere alınan 5 ml. kan 15 ml'.lik steril tüpe alınıp üzerine 15 ml'ye tamamlayacak şekilde önceden hazırlanmış otoklavlanmış soğuk bidistile su konulup 2-3 dakika hızlı olarak karıştırılıp ve 3- 200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atılıp pelletin üzerine tekrar soğuk su ilave edilerek santrifüj yapıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. En son boşaltmadan sonra üzerlerine 35µl Proteinaz K (20 mg/ml), 1500 µl lysis buffer (10mM Tris HCl, 400mM NaCl, 2mM Na₂EDTA pH: 8.2), 1000 µl SDS (%10) konuldu. Hafif hafif köpürtmeden alt üst edilerek çalkalandı. Bir gece 37°C de bekletildikten sonra üzerlerine 1000 µl Amonyum asetat (10mM) eklenip 20 kez aşağı yukarı hızla karıştırıldıktan sonra 10 dakika oda ısısında bırakıldı. 3500 rpm de 15 dakika santrifüj edildikten

sonra süpernatant başka 15 ml tüpe aktarıldı ve tüpün içindekinin iki katı kadar absolü etanol konularak, görünür hale gelen DNA'lar önceden içerisine 250µl TE (10 mM Tris-HCl, 1mM EDTA) konan ependorflara pipet ucuyla alınarak konuldu. 1 gün oda sıcaklığında bekletilip çözünmesi sağlanan DNA'lar sonra derin dondurucuya kaldırıldı (-20°C). Elde edilen DNA'lar hem agaroz jel elektroforezinde değerlendirildi hem de DNA saflığını ve miktarını ölçmek için spektrofotometrede ölçüldü.

3.4.3. Real time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonları)

CDH13 geninde *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmleri ile *LPHN3* geninde *rs6551665*, *rs6858066*, *rs1947274* ve *rs2345039* polimorfizmleri Real time PCR ile aşağıdaki şartlara göre çalışılmıştır:

	<i>G/T</i> <i>rs6565113</i> 1	<i>C/T</i> <i>rs11150556</i> 1	<i>A/G</i> <i>rs6551665</i> 1	<i>A/G</i> <i>rs6858066</i> 1	<i>A/C</i> <i>rs1947274</i> 1	<i>C/G</i> <i>rs2345039</i> 1
		M Miks	M Miks			
dH2O	10,92	10,12	10,72	10,92	11,72	10,92
Hot Start						
Taq	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
10X Buffer	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
MgCl2						
25mM	3	3	3	3	3	3
dNTP						
25mM	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
DMSO	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
EvaGreen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
P1						
(10pmol)	1	1,4	1,1	1	0,6	1
P2 (10						
pmol)	1	1,4	1,1	1	0,6	1
	9,08	9,88	9,28	9,08	8,28	9,08

3.4.3.1. *CDH13* rs6565113 SNP Bölgesindeki G/T Polimorfizminin Belirlenmesi

CDH13 geninde G/T yanlış anlamlı mutasyonunu içeren rs6565113 SNP bölgesi için

"RS6565113OP1 CATGTACAGAATGTGTAATGGTCAAGTC

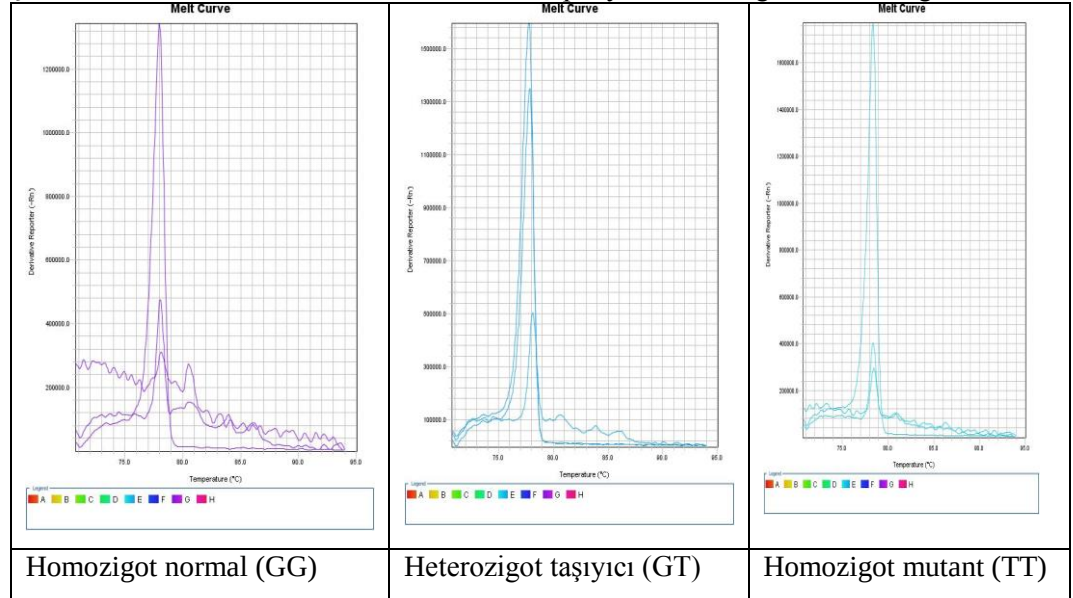
RS6565113TP2 GTAAAGTACGGTGACTACAGCTCACTA

RS6565113CP2 AAGTACGGTGACTACAGCTCACTG

RS6565113GP2 AAGTACGGTGACTACAGCTCACTC" spesifik

primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabanıl tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 1). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 1: *CDH13* rs6565113 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



3.4.3.2. *CDH13* rs11150556 SNP Bölgesindeki C/T Polimorfizminin Değerlendirilmesi

CDH13 geninde C/T yanlış anlamalı mutasyonunu içeren rs11150556 SNP bölgesi için

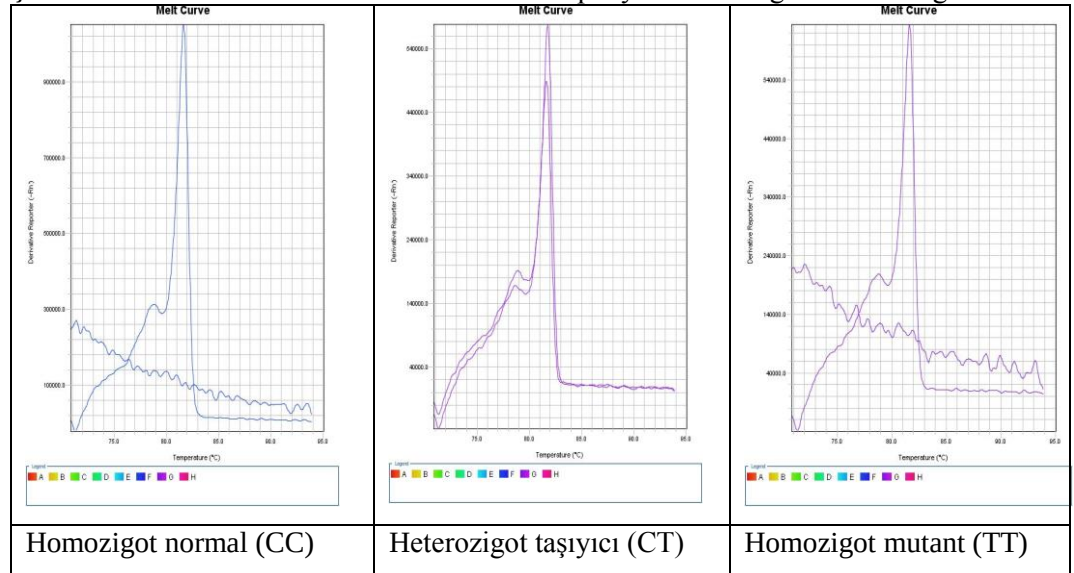
“RS11150556OP1 AGCCATAGAAACACAAGTTAGATGAGTG

RS11150556TP2 TTAAAATGAGGTGAAACTCACATATGAAAGA

RS11150556CP2 TTAAAATGAGGTGAAACTCACATATGAAATG”

spesifik primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabanıl tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 2). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 2: *CDH13* rs11150556 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



3.4.3.3. *LPHN3* rs6551665 SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi

LPHN3 geninde A/G yanlış anlamalı mutasyonunu içeren rs6551665 SNP bölgesi için

“RS6551665OP1

CTCTCACTGAACAAAGACAGATTAGAG

RS6551665AP2

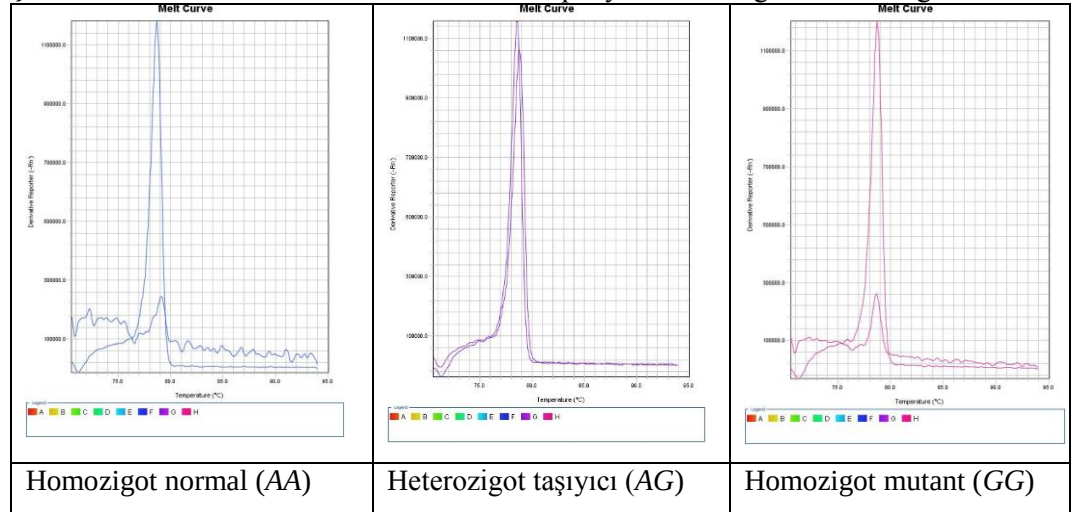
CACACTAGATGCCAGTAGCACTCATT

RS6551665GP2

CACTAGATGCCAGTAGCACTCATC” spesifik

primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabancı tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 3). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 3: *LPHN3* rs6551665 Mutant/Yabancı Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



3.4.3.4. *LPHN3* rs6858066 SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi

LPHN3 geninde A/G yanlış anlamalı mutasyonunu içeren rs6858066

SNP bölgesi için

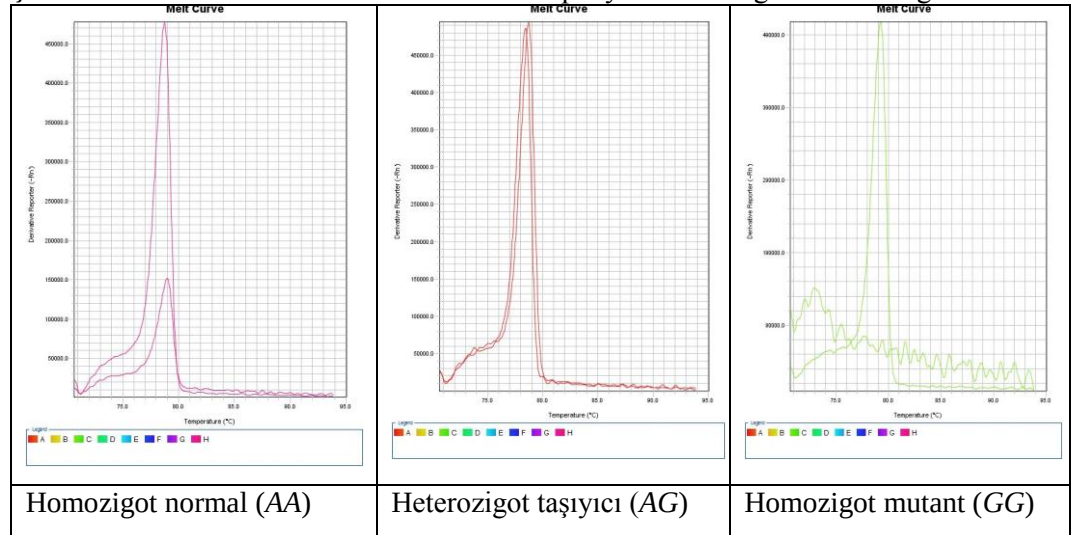
“RS6858066AP1 GGTAGTCTTACATAGCAGTAAATGGAAGTA

RS6858066GP1 GTAGTCTTACATAGCAGTAAATGGAAGTG

RS6858066OP2 CTGTGCCACAGAGAGATGTCTAC” spesifik

primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabanıl tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 4). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 4: *LPHN3* rs6858066 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



3.4.5.5. *LPHN3* rs1947274 SNP bölgesindeki A/C Polimorfizminin Değerlendirilmesi

LPHN3 geninde A/C yanlış anlamalı mutasyonunu içeren rs1947274

SNP bölgesi için

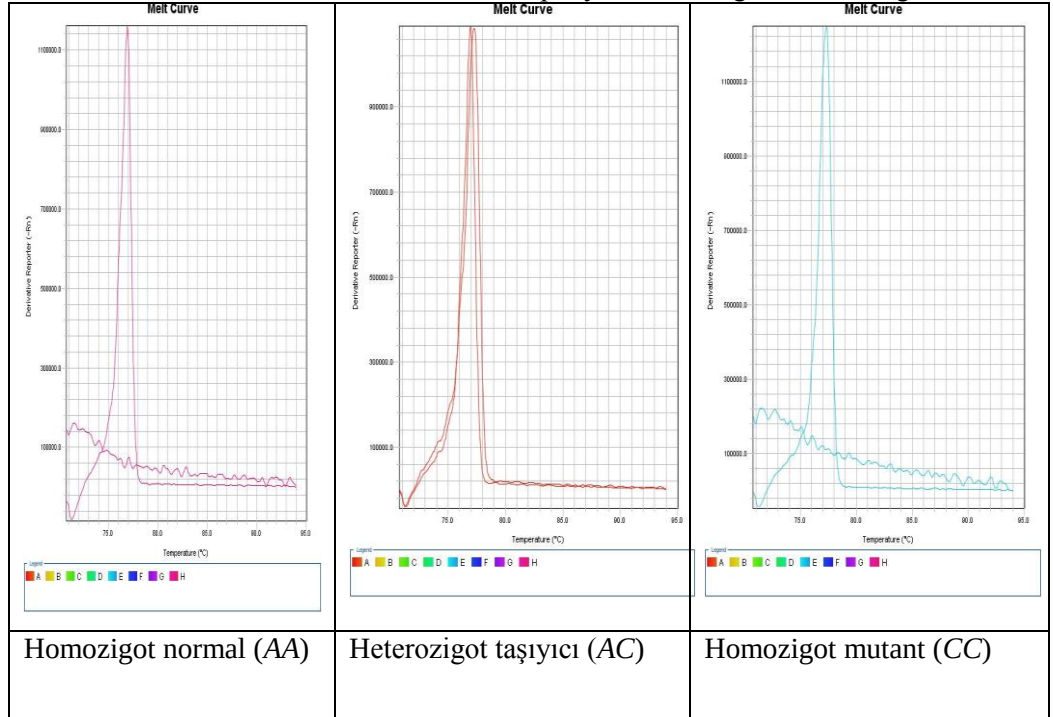
“RS1947274OP1 CTGAATAATGTCTGCAGTCAAGTTAATGATC

RS1947274AP2 CACTAATATGTCTGTTCTACTACAATAGCTAT

RS1947274YCP2 CTAATATGTCTGTTCTACTACAATAGCTAG” spesifik

primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabanıl tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 5). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 5: *LPHN3* rs1947274 Mutant/Yabanıl Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



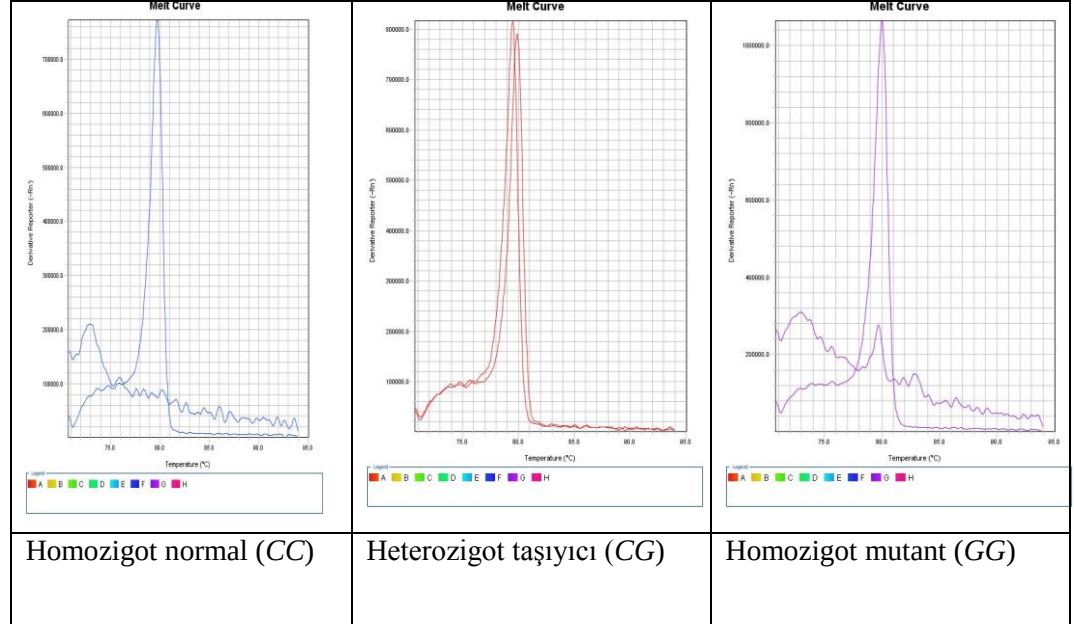
3.4.3.6. *LPHN3* rs2345039 SNP Bölgesindeki C/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi

LPHN3 geninde C/G yanlış anlamalı mutasyonunu içeren rs2345039 SNP bölgesi için

“RS2345039GP1 AATGGAAAGAGGTAGGAGATCAGATG
RS2345039CP1 AATGGAAAGAGGTAGGAGATCAGATC
RS2345039OP2 TCCTATATCACCATCTCCTTCTCTTTC” spesifik

primerlerle Real time PCR yapıldı. Amplifiye edilecek PCR ürünleri probalar ile işaretlendi. Mutant/Yabancı tip ayrımı melting curve teknolojisi ile yapıldı (Şekil 6). Analiz ise özel bir yazılım ile yapıldı. Bu arada kontrol DNA kullanılarak elde edilecek sonuçlar doğrulandı. PCR aşaması negatif ve pozitif kontroller ile ayrıca doğrulandı. Sonuçlar Hardy Weinberg analizi ile değerlendirildi.

Şekil 6: *LPHN3* rs2345039 Mutant/Yabancı Tip Ayrımı Melting Curve Grafiği



3.5. İstatistiksel Yöntem

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler, kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. Hasta ve kontrol grubunda allel dağılımlarının Hardy Weinberg eşitliğine uygunluğu Ki-Kare (χ^2) yöntemiyle araştırılmıştır. Olası haplotipler belirlenerek, sıklıklarının analizi Haploview program yardımıyla değerlendirilmiştir. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi, üç grup arasında yapılan karşılaştırma analizlerinde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tek Değişkenli Binary Logistik Regresyon Analizleri ile riskli genotiplerin DEHB üzerindeki etkisi tahmini olasılıklar oranı (Odds Ratio) hesaplanarak sunulmuştur.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma T.C. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 10.01.2018 tarihli ve 2012- KAEK-15/1580 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.7. Bütçe ve Kaynak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalında yapılan genetik analiz amacıyla, tüketime yönelik özel malzeme kapsamında alınan laboratuvar malzemelerinin toplam tutarı 17.658 Türk Lirasıdır. Bu araştırma bedeli, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (proje kod no: 01/2018-17) desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 120 DEHB'li vaka, 126 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. DEHB grubunun yaş ortalaması $116,97 \pm 29,63$ (73-211) ay; kontrol grubunun ise $123,08 \pm 34,71$ (74-199) aydır. Hem DEHB grubunda hem kontrol grubunda yaş aralığı, 6-18 yaştır. DEHB grubunda 99 (%79,2) erkek olgu bulunmakta iken kontrol grubunda 62 (%74,7) erkek gönüllü yer almaktadır. DEHB ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). DEHB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve p değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. DEHB grubuna ilişkin diğer sosyodemografik veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: DEHB ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	DEHB Grubu (n:120)	Kontrol Grubu (n:126)	P
Yaş (ay)			
Ort $\pm$ SS	116,97 $\pm$ 29,63	123,08 $\pm$ 34,71	0,174 ¹
Ortanca (min-maks)	115 (73-211)	122 (74-199)	
Cinsiyet			
Erkek (n, %)	95/79,2	94/74,6	0,396 ²
Kız (n, %)	25/20,8	32/25,4	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Mann Whitney U testi ² Pearson Ki-kare

Tablo 2: DEHB Grubuna Ait Genel Sosyodemografik Veriler

Özellik	Sayı (n:120)	Yüzde (%)
El Tercihi		
<i>Sağ</i>	99	82,5
<i>Sol</i>	21	17,5
Aile Yapısı		
<i>Evli</i>	105	87,5
<i>Boşanmış</i>	12	10
<i>Tek Ebeveyn</i>	3	2,5
Ebeveynler Arası Akrabalık		
<i>Var</i>	18	15
<i>Yok</i>	102	85
Soygeçmişte DEHB öyküsü		
<i>Var</i>	43	35,8
<i>Yok</i>	77	64,2

Sütun yüzdesi kullanılmıştır

DEHB grubundaki katılımcılara uygulanan yarı yapılandırılmış görüşme, DSM-5 tanı kriterleri, ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan klinik değerlendirme ölçeklerine göre katılımcıların; 88'i (%73,3) bileşik görünüm, 26'sı (%21,7) dikkat eksikliği baskın görünüm, 6'sı (%5) ise hiperaktivite dürtüsellik baskın görünüm olarak değerlendirilmiştir. DEHB grubunda hastalık şiddetini değerlendirmek için KGİ-Ş ve CÖDÖ klinik değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır. DEHB grubunun tedavi öncesi KGİ-Ş skorunun ortalaması $5,12 \pm 0,89(3-7)$ 'dir. DEHB grubundaki 120 olgunun 82'si (%68,3) metilfenidat, 31'i (%25,8) atomoksetin kullanmıştır ve 7'si (%5,8) ilaçsız takip edilmiştir. Bu çalışmada tedavi etkililiği, CÖDÖ başlangıç ve 12. hafta puanları dikkate alınarak yapılan hesaplamada %25'lik azalma olması ve 12. hafta KGİ-D ölçek puanlarının 1 ya da 2 olması referans alınarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. DEHB grubunun tedavi öncesi CÖDÖ puanının ortalamasının $35,53 \pm 8,73(18-63)$, 3. ay CÖDÖ puanının ortalamasının $23,7 \pm 8,82(10-55)$ olduğu saptanmıştır. KGİ-D puanlarına göre (≤ 2) tedaviye yanıt veren olguların sayısı 76 (%63,3)'dır. CÖDÖ toplam

puanındaki azalmaya göre 89 (%74,2) olgu tedaviye yanıt vermiştir. DEHB grubunun kliniğine ilişkin veriler özetlenmiştir (Tablo 3, Tablo4).

Tablo 3: DEHB Grubunun Klinik Özellikleri

Özellik	Sayı (n:120)	Yüzde %
DEHB Baskın Görünüm		
<i>Dikkat eksikliği</i>	26	21,7
<i>Hiperaktivite/dürtüsellik</i>	6	5
<i>Bileşik</i>	88	73,3
Tedavi Durumu		
<i>Metilfenidat</i>	82	68,4
<i>Atomoksetin</i>	31	25,8
<i>İlaçsız takip</i>	7	5,8
CÖDÖ'ye göre %25 azalma		
<i>Var</i>	89	74,2
<i>Yok</i>	31	25,8
KGİ-D'ye göre 1 ya da 2 alanlar; ≤2		
<i>Var</i>	76	63,3
<i>Yok</i>	44	35,7
Yan etki		
<i>Var</i>	Sayı (n:113)	Yüzde %
<i>Var</i>	38	33,6
<i>Yok</i>	75	66,4

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ^a:CÖDÖ başlangıç ^b:CÖDÖ 12 hafta takip puanları

Tablo 4: DEHB Grubunun Klinik Özellikleri

	Ort± ss	Ortanca (min-maks)
KGİ-Ş	5,12±0,89	5,00 (3-7)
CÖDÖ^a	35,53±8,73	34 (18-63)
CÖDÖ^b	23,70±8,82	22 (10-55)
Metilfenidat mg/kg doz	0,944±1,24	0,71 (0,41-1,1)
Atomoksetin mg/kg doz	1,190±0,074	1,20 (0,99-1,33)

^a:CÖDÖ başlangıç ^b:CÖDÖ 12.hafta kontrol puanları

4.2. Yönetici İşlevlerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların yönetici işlevleri YİYDDE Anne/Baba alt ölçeği ile değerlendirildi. Tablo 5'te DEHB grubu ile kontrol grubunun YİYDDE Anne/Baba alt ölçek puanlarının karşılaştırması Mann

Whitney U testi kullanılarak sunulmuştur. DEHB grubu ile kontrol grubu YİYDDE ölçeğinin tüm alt ölçek (planlama/örgütlenme, çalışma belleği, başlatma, malzeme örgütlenme, izleme, bastırma, set değiştirme, duygusal kontrol, davranışsal düzenleme indeksi, üstbiliş indeksi global yönetici puanı) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 5: DEHB Grubu ile Kontrol Grubunun YİYDDE'ye Göre Yönetici İşlevlerinin Değerlendirilmesi

YİYDDE Anne/Baba Alt ölçekler	DEHB Grubu n: 120	Kontrol Grubu n: 126	P
Bastırma (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	22,13 $\pm$ 4,33 22,00 (11,00-30,00)	13,96 $\pm$ 2,69 14,00 (10,00-19,00)	<0,001¹
Set Değiştirme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	17,11 $\pm$ 3,10 18,00 (9,00-24,00)	13,26 $\pm$ 2,96 13,00 (8,00-20,00)	<0,001¹
Duygusal Kontrol (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	21,46 $\pm$ 4,61 21,00 (10,00-30,00)	15,10 $\pm$ 4,05 15,00 (9,00-30,00)	<0,001¹
Davranışsal Düzenleme İndeksi (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	60,70 $\pm$ 9,99 62,00 (38,00-84,00)	41,97 $\pm$ 8,47 42,00 (11,00-67,00)	<0,001¹
Başlatma (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	17,77 $\pm$ 3,18 18,00 (10,00-24,00)	11,70 $\pm$ 2,92 11,00(8,00-20,00)	<0,001¹
Çalışma Belleği (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	22,43 $\pm$ 3,67 23,00 (13,00-30,00)	15,18 $\pm$ 3,35 15,00 (9,00-23,00)	<0,001¹
Planlama/Örgütlenme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	27,99 $\pm$ 4,49 29,00 (13,00-36,00)	18,10 $\pm$ 3,84 18,00 (8,00-27,00)	<0,001¹
Malzeme Örgütlenme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	13,17 $\pm$ 2,66 13,00 (6,00-18,00)	9,11 $\pm$ 3,41 9,00 (4,00-18,00)	<0,001¹
İzleme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	18,36 $\pm$ 2,89 19,00 (11,00-24,00)	11,90 $\pm$ 5,15 11,0 (7,00-61,00)	<0,001¹
Üstbiliş İndeksi (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	99,75 $\pm$ 13,74 101,00 (64,00-130,00)	65,85 $\pm$ 12,28 64,50 (45,00-98,00)	<0,001¹
Global Yönetici (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	160,45 $\pm$ 21,75 162,00 (106,00-214,00)	107,83 $\pm$ 19,26 107,50 (73,00-165,00)	<0,001¹

¹: Mann Whitney U analizi

Bu sonuçlara göre DEHB grubunun; planlama/örgütlenme, çalışma belleği,

başlatma, malzeme örgütleme, izleme, bastırma, set değiştirme, duygusal kontrol, davranışsal düzenleme indeksi, üstbiliş indeksi ve global yönetici puanları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$; Mann Whitney U analizi).

4.3. DEHB ile *CDH13* Polimorfizmlerinin İlişkisi

4.3.1. *CDH13* rs6565113 SNP Bölgesindeki G/T Polimorfizminin

Değerlendirilmesi

Bu araştırmada *CDH13* geninin rs6565113 polimorfizminin hem genotipleri hem de allel sıklıkları dikkate alındığında, DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 6). Ayrıca DEHB ve kontrol grubunda rs6565113 polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları, değerlendirilmiş olup bu polimorfizm için DEHB açısından cinsiyetin etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 6: DEHB ve Kontrol Gruplarındaki *CDH13* geni rs6565113 SNP Bölgesindeki Polimorfizm Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
GG	23 (19,2)	30 (23,8)	0,450 ¹
GT	65 (54,2)	70 (55,6)	
TT	32 (26,7)	26 (20,6)	
Allel sıklığı	%		0,230 ¹
G/ T	0,46/0,54	0,52/0,48	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi

Tablo 7: DEHB ve Kontrol Grubunda *CDH13* Geninin *rs6565113* Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	GG	18 (21,7)	23 (24,5)	0,613 ¹
	GT	51 (53,7)	49 (52,1)	
	TT	26 (27,4)	22 (23,4)	
	Allel sıklığı	%		0,35 ¹
	G/ T	0,46/0,54	0,50/0,50	
Kız	GG	5 (20)	7 (21,9)	0,524 ¹
	GT	14 (56)	21 (65,6)	
	TT	6 (24)	4 (12,5)	
	Allel sıklığı	%		0,48 ²
	G/ T	0,55/0,45	0,50/0,50	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ² Fisher Ki-kare testi

4.3.2. *CDH13* *rs11150556* SNP Bölgesindeki C/T Polimorfizminin

Değerlendirilmesi

Bu çalışmada *CDH13* geninin *rs11150556* polimorfizminin hem genotipleri hem de allel sıklıkları dikkate alındığında, DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 8). Ayrıca DEHB ve kontrol grubunda *rs11150556* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları değerlendirilmiş olup, bu polimorfizm için DEHB açısından cinsiyetin etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 8: DEHB ve Kontrol Gruplarındaki *CDH13* Geni *rs11150556* SNP Bölgesindeki Polimorfizm Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
CC	34 (28,30)	38 (30,2)	0,870 ¹
CT	62 (51,70)	61 (48,4)	
TT	24 (20,00)	27 (21,4)	
Allel sıklığı	%		0,96 ¹
C/T	0,54/0,46	0,54/0,46	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi

Tablo 9: DEHB ve Kontrol Grubunda *CDH13* Geninin *rs11150556* Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	CC	29 (30,50)	30 (31,90)	0,930 ¹
	CT	48 (50,50)	45 (47,90)	
	TT	18 (18,90)	19 (20,20)	
	Allel sıklığı	%		0,99 ¹
	C/ T	0,56/0,44	0,56/0,44	
Kız	CC	5 (20,00)	8 (25,00)	0,880 ¹
	CT	14 (56,00)	16 (50,00)	
	TT	6 (24,00)	8 (25,00)	
	Allel sıklığı			0,83 ²
	C/T	0,50/0,50	0,50/0,50	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ²: Fisher Ki-kare testi

4.4. DEHB ile *LPHN3* Polimorfizmlerinin İlişkisi

4.4.1. *LPHN3* *rs6551665* SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin Değerlendirilmesi

Çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmi dikkate alındığında, DEHB ve kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesindeki A/G polimorfizminin genotip dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0.049) (Tablo 10). DEHB ve kontrol grubunda allel dağılımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). A alleli risk alleli olarak kabul edildiğinde, GG genotipi ile AG genotipi arasında (p:0,012) ve AA+AG genotipleri ile GG genotipi arasında (p:0,018) istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca DEHB grubu ve kontrol grubunda olasılıklar oranı hesaplandığında, AA+AG referans genotip kabul edildiğinde GG genotipine sahip olanlarda DEHB sıklığının 2,806 kat artmış olduğu saptanmıştır (OR: 2,806; %95 GA:1,119-7,033) (Tablo 11).

Tablo 10: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* Polimorfizminin Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
AA	54 (45,00)	55 (43,7)	0,049¹ AA&AG:0,39 ^{1a} AA&GG:0,092 ^{2a} AA+AG&GG:0,018 ^{2b} GG&AG:0,012 ^{2b}
AG	49 (40,80)	64 (50,8)	
GG	17 (14,20)	7 (5,6)	
Allel sıklığı	%		0,39 ¹
A/G	0,65/0,35	0,69/0,31	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ² Fisher Ki-kare testi, ^a G alleli risk alleli kabul edilir.

^b A alleli risk alleli kabul edilir.

Tablo 11: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında *LPHN3 rs6551665* Genotiplerinin Olasılıklar Oranı

Genotip	OR	%95 GA	P
AA ¹	1		
AG	0.780	(0,460-1,323)	0,356
GG	2,474	(0,950-6,440)	0,064
AA+AG ¹	1		
GG	2,806	(1,119-7,033)	0,028

OR: Olasılıklar Oranı, GA: Güven aralığı $p < 0,05$ ¹: Referans Genotip

DEHB ve kontrol grubunda *rs6551665* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirilmiştir. Kız cinsiyetinde *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin hem genotiplerinin hem de allel sıklıkların DEHB ve kontrol grubundaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Erkek cinsiyetinde ise *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubundaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0,046$) (Tablo 12). A alleli risk alleli olarak kabul edildiğinde AG genotipi ile GG genotipi arasında; G ya da A alleli risk alleli olarak kabul edildiğinde AA genotipi ile GG genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, $p: 0,014$, $p: 0,024$). Erkek cinsiyetinde *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin allel sıklıkların DEHB ve kontrol grubundaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). DEHB ve kontrol grubunda erkek cinsiyet dağılımına göre tahmini

olasılıklar oranı hesaplanmıştır. AA referans genotip alındığında GG genotipine sahip erkeklerde DEHB sıklığının 3,051 kat; AA+AG referans genotip alındığında GG genotipine sahip erkeklerde DEHB sıklığının 3,197 kat arttığı gözlenmiştir (sırasıyla OR: 3,051 %95 GA:1,092-8,527; OR: 3,197 %95 GA:1,201-8,512). Kızlarda yapılan logistik regresyon analizi sonucuna göre rs6551665 polimorfizminin hastalık üzerine etkisi gözlenmemiştir (Tablo 13).

Tablo 12: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin rs6551665 Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	AA	39 (41,10)	42 (44,70)	0,046¹ AA&AG:0,77 ¹ AG&GG:0,014 ^{2a} GG&AA:0,024 ^{2ab}
	AG	39 (41,10)	46 (48,90)	
	GG	17 (17,90)	6 (6,40)	
	Allel sıklığı	%		0,12 ¹
	A/G	0,62/0,38	0,69/0,31	
Kız	AA	15 (60,00)	13 (40,60)	0,271 ¹
	AG	10 (40,00)	18 (56,30)	
	GG	0 (0)	1 (3,10)	
	Allel sıklığı	%		0,25 ¹
	A/G	0,80/0,20	0,69/0,31	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ² Fisher Ki-kare testi, ^a G alleli risk alleli kabul edilir. ^b A alleli risk alleli kabul edilir.

Tablo 13: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında *LPHN3* rs6551665 Genotiplerinin Erkek Cinsiyete Göre Olasılıklar Oranı

Genotip	OR	%95 GA	P
AA ¹	1		
AG	0,913	(0,496-1,680)	0,770
GG	3,051	(1,092-8,527)	0,033
AA+AG ¹	1		
GG	3,197	(1,201-8,512)	0,020

OR: olasılıklar oranı, GA: Güven aralığı p<0,05 ¹: Referans Genotip

4.4.2. *LPHN3* rs68588066 SNP Bölgesindeki A/G Polimorfizminin

Değerlendirilmesi

Bu çalışmada *LPHN3* geninin rs68588066 polimorfizminin hem genotipleri hem de allel sıklıkları dikkate alındığında DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı görülmüştür (p>0,05)

(Tablo 14). Ayrıca DEHB ve kontrol grubunda *rs68588066* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları değerlendirilmiş olup bu polimorfizm için DEHB açısından cinsiyetin etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 14: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs68588066* Polimorfizminin Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
AA	20 (16,70)	25 (19,8)	0,797 ¹
AG	65 (54,20)	67 (53,2)	
GG	35 (29,20)	34 (27,0)	
Allel sıklığı	%		0,55 ¹
A/G	0,44/0,56	0,46/0,54	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır¹: Pearson Ki-kare testi

Tablo 15: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs68588066* Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	AA	18 (18,90)	19 (20,20)	0,952 ¹
	AG	50 (52,60)	50 (53,20)	
	GG	27 (28,40)	26 (26,60)	
	Allel sıklığı	%		0,76 ¹
	A/G	0,45/0,55	0,47/0,53	
Kız	AA	2 (8,00)	6 (18,80)	0,510 ¹
	AG	15 (60,00)	17 (53,10)	
	GG	8 (32,00)	9 (28,10)	
	Allel sıklığı	%		0,55 ²
	A/G	0,38/0,62	0,45/0,55	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır¹: Pearson Ki-kare testi²: Fisher Ki-kare testi

4.4.3. *LPHN3* *rs1947274* SNP Bölgesindeki A/C Polimorfizminin

Değerlendirilmesi

Çalışmada *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmi SNP bölgesindeki A/C dikkate alındığında *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotip dağılımları DEHB ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0.021$) (Tablo 16). DEHB ve kontrol grubunun allel

dağılımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). A alleli risk alleli olarak kabul edildiğinde CC genotipi ile AC genotipi arasında ($p:0,005$) ve AA+AC genotipleri ile CC genotipi arasında ($p:0,009$) istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunduğu saptanmıştır. A alleli ya da C alleli risk alleli kabul edildiğinde AA genotipi ile CC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,024$). Ayrıca DEHB ve kontrol grubu genotiplerinin sıklıklarına göre olasılıklar oranı hesaplanmıştır. Buna göre, AA referans genotip kabul edildiğinde CC genotipine sahip olanlarda DEHB sıklığının 2,817 kat; AA+AC referans genotip kabul edildiğinde CC genotipine sahip olanlarda DEHB sıklığının 3,198 kat; AC genotipi referans alındığında CC genotipine sahip olanlarda DEHB sıklığının 3,616 kat artmış olduğu saptanmıştır (sırasıyla; OR: 2,817 %95 GA:1,095-7,248; OR: 3,198 %95 GA:1,292-7,915; OR: 3,616 %95 GA:1,408-9,301) (Tablo 17).

Tablo 16: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs1947274* Polimorfizminin Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
AA	53 (44,20)	55 (43,7)	0,021¹ AC&CC:0,005 ^{2a} AC+AA&CC:0,009 ^{2a} AA&AC:0,35 ^{1b} AA&CC:0,024 ^{2ab}
AC	48 (40,00)	64 (50,8)	
CC	19 (15,80)	7 (5,6)	
Allel sıklığı	%		0,44 ¹
A/C	0,64/0,36	0,69/0,31	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ² Fisher Ki-kare testi, ^a: A alleli risk alleli kabul edilir.

^b: C alleli risk alleli kabul edilir.

Tablo 17: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında *LPHN3* rs1947274 Genotiplerinin Olasılıklar Oranı

Genotip	OR	%95 GA	P
AA ¹	1		
AC	0,778	(0,4576-1,324)	0,355
CC	2,817	(1,095-7,248)	0,033
AA+AC ¹	1		
CC	3,198	(1,292-7,915)	0,012
AC ¹	1		
AA	1,285	(0,755-2,186)	0,355
CC	3,616	(1,408-9,301)	0,008

OR: olasılıklar oranı, GA: Güven aralığı p<0,05 ¹: Referans Genotip

DEHB ve kontrol grubunda *rs1947274* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirilmiştir. Kız cinsiyetinde *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Erkek cinsiyetinde ise *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,021). A alleli risk alleli kabul edildiğinde AC genotipi ile CC genotipi arasında, AA+AC genotipi ile CC genotipi arasında; A alleli ya da C alleli risk alleli olarak kabul edildiğinde AA genotipi ile CC genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, p:0,011, p:0,009, p:0,021). Her iki cinsiyete göre allel sıklıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 18). DEHB ve kontrol grubunda erkek cinsiyette genotiplerin dağılımına göre olasılıklar oranı hesaplanmıştır. AA referans genotip alındığında, CC genotipine sahip erkeklerde DEHB sıklılığının 3,5 kat; AA+AC referans genotip alındığında, CC genotipine sahip erkeklerde DEHB sıklılığının 3,667 kat; AC referans genotip alındığında, CC genotipine sahip erkeklerde DEHB sıklılığının 3,883 kat arttığı saptanmıştır (sırasıyla OR: 3,500 %95

GA:1,265-9,680; OR: 3,667 %95 GA:1,393-9,651; OR: 3,833 %95 GA:1,391-10,561) (Tablo 19).

Tablo 18: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs1947274* Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	AA	38 (40,00)	42 (44,70)	0,021 ¹ AC&CC:0,011 ^{2a} AC+AA&CC:0,009 ^{2a} AA&CC:0,021 ^{2ab} AA&AC:0,38 ^{1b}
	AC	38 (40,00)	50 (48,90)	
	CC	19 (20,00)	26 (6,40)	
	Allel sıklığı	%		0,25 ¹
	A/C	0,6/0,4	0,69/0,31	
Kız	AA	15 (60,00)	13 (46,60)	0,271 ¹
	AC	10 (40,00)	18 (56,30)	
	CC	0 (0)	1 (3,10)	
	Allel sıklığı	%		0,55 ²
	A/C	0,8/0,2	0,69/0,31	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹ Pearson Ki-kare testi ² Fisher Ki-kare testi, , ^a: A alleli risk alleli kabul edilir.

^b: C alleli risk alleli kabul edilir.

Tablo 19: DEHB ile Kontrol Grubu Arasında *LPHN3 rs1947274* Genotiplerinin Erkek Cinsiyete Göre Tahmini Olasılıklar Oranı

Genotip	OO	%95 GA	P
AA ¹	1		
AC	0,913	(0,494-1,687)	0,772
CC	3,500	(1,265-9,680)	0,016
AA+AC ¹	1		
CC	3,667	(1,393-9,651)	0,009
AC ¹	1		
AA	1,095	0,593-2,024	0,772
CC	3,833	1,391-10,561	0,009

OR: Olasılıklar Oranı, GA: Güven aralığı p<0,05 ¹: Referans Genotip

4.4.4. *LPHN3 rs2345039* SNP Bölgesindeki C/G Polimorfizminin

Değerlendirilmesi

Bu çalışmada *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin hem genotipleri hem de allel sıklıkları dikkate alındığında DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadığı görülmüştür (p>0,05) (Tablo 20). Ayrıca DEHB ve kontrol grubunda *rs2345039* polimorfizminin genotipleri ve allel

sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları değerlendirilmiş olup bu polimorfizm için DEHB açısından cinsiyetin etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 20: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs2345039* Polimorfizminin Sıklıkları

Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
CC	43 (35,80)	44 (34,9)	0,229 ¹
CG	54 (45,50)	67 (53,2)	
GG	23 (19,20)	15 (11,9)	
Allel sıklığı	%		0,47 ¹
C/G	0,58/0,42	0,62/0,38	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹: Pearson Ki-kare testi

Tablo 21: DEHB ve Kontrol Grubunda *LPHN3* Geninin *rs2345039* Polimorfizminin Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	Genotip	DEHB Grubu n:120 (%)	Kontrol Grubu n:126 (%)	P
Erkek	CC	31 (32,60)	33 (35,10)	0,140 ¹
	CG	44 (46,30)	51 (54,30)	
	GG	20 (21,10)	10 (10,60)	
	Allel sıklığı	%		0,18 ¹
	C/G	0,56/0,44	0,62/0,38	
Kız	CC	12 (48,00)	11 (34,40)	0,580 ¹
	CG	10 (40,00)	16 (50,00)	
	GG	3 (12,00)	5 (15,60)	
	Allel sıklığı	%		0,55 ²
	C/G	0,68/0,32	0,59/0,41	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır ¹: Pearson Ki-kare testi ²: Fisher Ki-kare testi

4.5. *CDH13* ve *LPHN3* Gen Polimorfizmlerinin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

4.5.1. *CDH13* geninin *rs6565113* A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

CDH13 geninin *rs6565113* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki GG, GA ve AA genotiplerine göre gruplandırılarak Kruskal Wallis analizi kullanılarak incelenmiştir. Yapılan analizlerde hem DEHB grubunda hem de kontrol grubunda *CDH13* geninin

rs6565113 polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.5.2. *CDH13* geninin *rs11150556* C/T Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

CDH13 geninin *rs11150556* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki *CC*, *CT* ve *TT* genotiplerine göre gruplandırılarak Kruskal Wallis analizi kullanılarak incelenmiştir. Yapılan analizlerde hem DEHB grubunda hem de kontrol grubunda *CDH13* geninin *rs11150556* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.5.3. *LPHN3* Geni *rs6551665* A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

Yapılan analizlerde DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki *AA*, *AG* ve *GG* genotiplerine göre gruplandırılarak Kruskal Wallis analizi kullanılarak incelenmiştir.

LPHN3 geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE Anne/Baba ölçeğinin; Set Değiştirme ($p:0,006$), Duygusal Kontrol ($p:0,002$), Davranışsal Düzenleme İndeksi ($p:0,009$), Planlama/Örgütlenme ($p:0,028$), ve Global Yönetici Puanı ($p:0,006$) alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Set Değiştirme puanlarına göre *AA*, *AG*, *GG* genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, *AA* genotipi

ile AG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,002$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Duygusal Kontrol puanlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında AA genotipi ile AG genotipi arasında ve AG genotipi ile GG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla, $p:0,001$, $p: 0,025$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının hem AA genotipine sahip olguların puanlarından hem de GG genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Davranışsal Düzenleme İndeksi puanlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında AA genotipi ile AG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,002$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Planlama/Örgütlenme puanlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında AA genotipi ile AG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,008$).

Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Global Yönetici Puanı skorlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında AA genotipi ile AG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,002$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 22).

Kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki Kruskal Wallis analizi kullanılarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22: DEHB Grubunda *LPHN3* Geni *rs6551665* A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

YİYDDE Anne/Baba Alt ölçekler	AA	AG	GG	P
Bastırma (Ort ± Ss) Ortanca (min-Maks)	22,64 ±4,45 23 (13-30)	21,73 ±3,62 22 (11-29)	21,58 ±5,70 23 (12-30)	0,53 ¹
Set Değiştirme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	17,87 ±3,07 18 (10-22)	16,14 ±2,84 16 (9-22)	17,52 ±3,31 18 (11-24)	0,006¹ AA&AG: 0,002 ² AA&GG: 0,540 ² AG&GG: 0,084 ²
Duygusal Kontrol (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	22,72 ±4,44 23 (10-30)	19,69 ±4,43 19 (10-29)	22,58 ±4,18 21 (16-30)	0,002¹ AA&AG: 0,001 ² AA&GG: 0,766 ² AG&GG: 0,025 ²
Davranışsal Düzenleme İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	63,24 ±10,23 65,50 (38-80)	57,55 ±8,52 57 (41-72)	61,70 ±11,16 62 (43-84)	0,009¹ AA&AG: 0,002 ² AA&GG: 0,483 ² AG&GG: 0,191 ²
Başlatma (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	18,01 ±3,35 18 (10-24)	17,4 ±2,94 18 (10-23)	17,94 ±3,39 17 (12-23)	0,71 ¹
Çalışma Belleği (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	23,03 ±3,30 23 (15-29)	21,67 ±4,00 22 (13-30)	22,70 ±3,60 23 (14-30)	0,32 ¹
Planlama/Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	29,05 ±4,42 30 (17-36)	26,91 ±4,23 28 (13-33)	27,70 ±4,92 29 (17-36)	0,028¹ AA&AG: 0,008 ² AA&GG: 0,294 ² AG&GG: 0,414 ²
Malzeme Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	13,37 ±2,86 13 (6-18)	12,83 ±2,35 13 (8-18)	13,52 ±2,87 14 (6-18)	0,28 ¹
İzleme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	18,92 ±2,75 19 (12-24)	17,77 ± 2,80 18 (11-22)	18,29 ±3,34 19 (13-23)	0,16 ¹
Üstbiliş İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	102,40 ±14,20 103 (64-124)	99,67 ±12,46 99 (65-117)	100,17 ±14,76 101 (69-130)	0,066 ¹
Global Yönetici (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	165,64 ±22,32 166 (111-204)	154,22 ±18,67 157 (106-188)	161,88 ±24,73 162 (112-214)	0,015¹ AA&AG: 0,004 ² AA&GG: 0,513 ² AG&GG: 0,194 ²

¹ Kruskal Wallis testi ²: Mann Whitney U

4.5.4. *LPHN3* Geni *rs6858066* A/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

Yapılan Kruskal Wallis analizinde DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki AA, AG ve GG genotiplerine göre gruplandırılarak incelenmiştir.

LPHN3 geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE Anne/Baba alt ölçeğinin; Duygusal Kontrol ($p:0,022$) ve Davranışsal Düzenleme İndeksi ($p:0,024$) alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Duygusal Kontrol puanlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AG genotipi arasında ve AG genotipi ile GG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla, $p:0,047$, $p: 0,017$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının hem AA genotipine sahip olguların puanlarından hem de GG genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Düzenleme İndeksi puanlarına göre AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AG genotipi ile GG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,006$). Buna göre AG genotipine sahip olguların puanlarının GG genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 23: DEHB Grubunda *LPHN3* Geni *rs6858066* Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

YİYDDE Anne/Baba Alt ölçekler	AA	AG	GG	P
Bastırma (Ort ± Ss) Ortanca (min-Maks)	21,70 ±5,76 22 (12-30)	21,67 ±3,63 22 (11-30)	23,20 ±4,52 23 (13-30)	0,20 ¹
Set Değiştirme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	16,85 ±3,31 18 (11-24)	16,80 ±2,98 17 (9-22)	17,85 ±3,17 18 (10-22)	0,13 ¹
Duygusal Kontrol (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	22,70 ±3,34 23 (18-30)	20,43 ±4,54 20 (10-29)	22,68±4,98 24 (10-30)	0,022¹ AA&AG: 0,047² AA&GG: 0,680² AG&GG: 0,017²
Davranışsal Düzenleme İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	61,25 ±10,83 63 (43-84)	58,89 ±8,90 59 (41-80)	63,74 ±10,90 67 (38-80)	0,024 ¹ AA&AG: 0,381² AA&GG: 0,220² AG&GG: 0,006²
Başlatma (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	17,65 ±3,78 17,5 (11-23)	17,53 ±2,89 18 (10-24)	18,28 ±3,35 19 (10-24)	0,53 ¹
Çalışma Belleği (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	22,15 ±4,53 23 (13-30)	21,93 ±3,52 22 (14-30)	23,51 ±3,26 24 (15-29)	0,11 ¹
Planlama/Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	27,50 ±4,85 29 (17-36)	27,60 ±4,39 28 (13-36)	29,00 ±4,45 30 (17-36)	0,28 ¹
Malzeme Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	12,55 ±2,99 13 (6-18)	13,24 ±2,46 13 (6-18)	13,40 ±2,84 13 (6-18)	0,48 ¹
İzleme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	17,90 ±3,22 19 (13-23)	18,21 ±2,77 19 (11-23)	18,91 ±2,91 19 (12-24)	0,54 ¹
Üstbiliş İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	97,75 ±16,11 101 (69-130)	98,55 ±12,44 100 (64-124)	103,11 ±14,42 103 (67-124)	0,17 ¹
Global Yönetici (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	159,00±25,61 163,5 (112-214)	157,44 ±18,64 160 (106-204)	168,85 ±23,98 171 (111-204)	0,052 ¹

¹Kruskal Wallis testi ²:Mann Whitney U

4.5.5. *LPHN3* Geni *rs1947472* A/C Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

Yapılan Kruskal Wallis analizinde DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki AA, AC ve CC genotiplerine göre gruplandırılarak incelenmiştir.

LPHN3 geninin *rs1947472* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE Anne/Baba alt ölçeğinin; Set Değiştirme (p:0,003), Duygusal Kontrol

($p:0,001$), Davranışsal Düzenleme İndeksi ($p:0,002$), Planlama/Örgütlenme ($p:0,016$), Üst Biliş İndeksi ($p:0,028$) ve Global Yönetici Puanı ($p:0,003$) alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Set Değiştirme puanlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında ve AC genotipi ile CC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p:0,001$, $p:0,046$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının hem AA genotipine sahip olguların puanlarından hem de CC genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Duygusal Kontrol puanlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında ve AC genotipi ile CC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla, $p:0,001$, $p: 0,011$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının hem AA genotipine sahip olguların puanlarından hem de CC genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Düzenleme İndeksi puanlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,001$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip

olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Planlama/Örgütlenme puanlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,005$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Üst Biliş İndeksi puanlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,008$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Global Yönetici Puanı skorlarına göre AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, AA genotipi ile AC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,001$). Buna göre AC genotipine sahip olguların puanlarının AA genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu

saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24: DEHB Grubunda *LPHN3* Geni *rs1947274* Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

YİYDDE Anne/Baba Alt ölçekler	AA	AC	CC	P
Bastırma (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	22,81 $\pm$ 4,33 23 (13-30)	21,37 $\pm$ 3,65 21,5 (11-28)	22,10 $\pm$ 5,65 24 (12-30)	0,23 ¹
Set Değiştirme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	17,90 $\pm$ 3,09 18 (10-22)	16,06 $\pm$ 2,83 16 (9-22)	17,57 $\pm$ 3,15 18 (11-24)	0,003¹ AA&AC: 0,001 ² AA&CC: 0,470 ² AC&CC: 0,046 ²
Duygusal Kontrol (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	22,79 $\pm$ 4,45 23 (10-30)	19,54 $\pm$ 4,42 19 (10-29)	22,63 $\pm$ 3,94 23 (16-30)	0,001¹ AA&AC: 0,001 ² AA&CC: 0,720 ² AC&CC: 0,011 ²
Davranışsal Düzenleme İndeksi (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	63,50 $\pm$ 10,13 66 (38-80)	56,95 $\pm$ 8,40 56 (41-72)	62,31 $\pm$ 10,74 64 (43-84)	0,002¹ AA&AC: 0,001 ² AA&CC: 0,540 ² AC&CC: 0,058 ²
Başlatma (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	18,17 $\pm$ 3,19 18 (10-24)	17,20 $\pm$ 3,11 18 (10-23)	18,10 $\pm$ 3,28 18 (12-23)	0,40 ¹
Çalışma Belleği (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	23,07 $\pm$ 3,32 23 (15-29)	21,50 $\pm$ 3,96 22 (13-30)	23,00 $\pm$ 3,51 23 (14-30)	0,15 ¹
Planlama/Örgütlenme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	29,11 $\pm$ 4,44 30 (17-36)	26,81 $\pm$ 4,26 28 (13-33)	27,84 $\pm$ 4,65 29 (17-36)	0,016¹ AA&AC: 0,005 ² AA&CC: 0,240 ² AC&CC: 0,290 ²
Malzeme Örgütlenme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	13,41 $\pm$ 2,87 13 (6-18)	12,89 $\pm$ 2,34 13 (8-18)	13,21 $\pm$ 2,87 13 (6-18)	0,38 ¹
İzleme (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	19,01 $\pm$ 2,69 19 (12-24)	17,66 $\pm$ 2,88 18 (11-22)	18,31 $\pm$ 3,16 19 (13-23)	0,10 ¹
Üstbiliş İndeksi (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	102,79 $\pm$ 14,05 103 (64-124)	96,10 $\pm$ 12,69 98 (65-117)	100,47 $\pm$ 13,96 101 (69-130)	0,028¹ AA&AC: 0,008 ² AA&CC: 0,380 ² AC&CC: 0,220 ²
Global Yönetici (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	166,30 $\pm$ 22,01 167 (111-204)	153,06 $\pm$ 18,80 156,5 (106-188)	162,78 $\pm$ 23,54 165 (112-214)	0,003¹ AA&AC: 0,001 ² AA&CC: 0,544 ² AC&CC: 0,071 ²

¹Kruskall Wallis testi ²:Mann Whitney U

4.5.6. *LPHN3* Geni *rs2345039* C/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

Yapılan Kruskal Wallis analizinde DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasındaki ilişki *CC*, *CG* ve *GG* genotiplerine göre gruplandırılarak incelenmiştir.

LPHN3 geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE Anne/Baba alt ölçeğinin; Çalışma Belleği ($p:0,019$), Üst Biliş İndeksi ($p:0,033$) ve Global Yönetici Puanı ($p:0,029$) alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Çalışma Belleği puanlarına göre *CC*, *CG*, *GG* genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, *CC* genotipi ile *CG* genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,004$). Buna göre *CG* genotipine sahip olguların puanlarının *CC* genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Üst Biliş İndeksi puanlarına göre *CC*, *CG*, *GG* genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, *CC* genotipi ile *CG* genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,011$). Buna göre *CG* genotipine sahip olguların puanlarının *CC* genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

YİYDDE Anne/Baba Global Yönetici Puanı skorlarına göre *CC*, *CG*, *GG* genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, *CC* genotipi ile *CG* genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,009$). Buna göre *CG* genotipine sahip olguların puanlarının *CC* genotipine sahip olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 25).

Kontrol grubundaki *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotip grupları ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 25: DEHB Grubunda *LPHN3* Geni *rs2345039* C/G Polimorfizminin Yönetici İşlevler ile İlişkisi

YİYDDE Anne/Baba Alt ölçekler	CC	CG	GG	P
Bastırma (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	22,81 ±4,41 23 (13-30)	21,81 ±3,92 22 (11-30)	21,56 ±5,57 22 (12-30)	0,42 ¹
Set Değiştirme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	17,90 ±3,06 18 (10-22)	16,63 ±3,04 17 (9-22)	16,78 ±3,14 18 (11-24)	0,060 ¹
Duygusal Kontrol (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	22,04 ±5,04 22 (10-30)	20,88 ±4,51 20 (11-29)	21,73 ±3,97 23 (10-30)	0,32 ¹
Davranışsal Düzenleme İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	62,76 ±10,68 66 (38-80)	59,31 ±9,01 58,5 (41-80)	60,08 ±10,62 62 (41-84)	0,11 ¹
Başlatma (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	18,39 ±3,20 19 (10-24)	17,29 ±2,96 18 (10-24)	17,73 ±3,54 18 (11-23)	0,26 ¹
Çalışma Belleği (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	23,62 ±3,14 24 (15-29)	21,59 ±3,66 22 (14-30)	22,17 ±4,15 54 (13-30)	0,019¹ CC&CG: 0,004² CC&GG: 0,200² CG&GG: 0,380²
Planlama/Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	29,11 ±4,21 30 (17-36)	27,16 ±4,52 28 (13-36)	27,82 ±4,69 29 (17-36)	0,099 ¹
Malzeme Örgütlenme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	13,62 ±2,71 14 (6-18)	13,09 ±2,52 13 (6-18)	12,52 ±2,82 12 (6-18)	0,17 ¹
İzleme (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	18,97 ±2,79 19 (12-24)	18,07 ±2,87 19 (11-22)	17,91 ±3,05 19 (13-23)	0,40 ¹
Üstbiliş İndeksi (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	103,74 ±13,55 106 (67-124)	97,24 ±12,83 99 (64-124)	98,17 ±14,99 101 (69-130)	0,033¹ CC&CG: 0,011² CC&GG: 0,110² CG&GG: 0,600²
Global Yönetici (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	166,51 ±22,28 171 (111-204)	156,55 ±19,51 160 (106-204)	158,26 ±24,11 162 (112-214)	0,029¹ CC&CG: 0,009² CC&GG: 0,110² CG&GG: 0,570²

¹ Kruskal Wallis testi ²:Mann Whitney U

4.6. *LPHN3* Geninin *rs6551665* ve *rs1947274* Polimorfizmlerinin DEHB

Grubunda Klinik Özelliklerle İlişkileri

4.6.1. *LPHN3* Geninin *rs6551665* A/G Polimorfizminin DEHB Grubunda

Klinik Özelliklerle İlişkisi

DEHB grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotiplerin, DEHB baskın görünümü, “KGİ-Ş, CÖDÖ başlangıç” puanları ile

ilişkileri AA, AG, GG genotiplerine göre gruplandırılarak incelenmiştir. *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotipler ile KGİ-Ş puanları dışındaki klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotipler KGİ-Ş puanlarına göre karşılaştırıldığında tüm grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,012$). AA, AG, GG genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında, AA genotipi ile AG genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,005$). Buna göre AG genotipine sahip bireylerin KGİ-Ş puanlarının AA genotipine sahip bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca AG genotipi ile GG genotipi, KGİ-Ş puanları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ($p>0,05$), klinik olarak AG genotipine sahip bireylerin GG genotipine sahip bireylere göre KGİ-Ş puanları daha düşüktür (Tablo 26).

Tablo 26: DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

Klinik Özellikler ve Ölçek puanları	AA	AG	GG	P
Baskın Görünüm (n)				
<i>Dikkat Eksikliği</i>	11	14	1	0,125 ¹
<i>Hiperaktivite/dürtüsellik</i>	0	4	2	
<i>Bileşik</i>	43	31	14	
KGİ-Ş (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	5,33 $\pm$ 0,91 5,00 (3-7)	4,48 $\pm$ 0,84 5,00 (3-7)	5,29 $\pm$ 0,77 5,00 (4-7)	0,012² AA&AG:0,005³ AG&GG:0,053³ AA&GG:0,742³
CÖDÖ^a (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	36,09 $\pm$ 8,77 35,00 (18-55)	35,40 $\pm$ 8,74 34,00 (20-58)	34,11 $\pm$ 8,94 32,00 (25-63)	0,449 ²
CÖDÖ^b (Ort $\pm$ Ss) Ortanca (min-maks)	24,94 $\pm$ 8,41 23,00 (13-50)	22,10 $\pm$ 8,73 22,00 (10-54)	24,41 $\pm$ 10,09 20,00 (17-55)	0,201 ²

¹: Pearson Ki-kare testi ²: Kruskal Wallis testi ³: Mann Whitney U analizi ^a:CÖDÖ tedavi öncesi ^b:CÖDÖ 12.hafta kontrol puanları

4.6.2. *LPHN3* Geninin *rs1947274* A/C Polimorfizminin DEHB Grubunda Klinik Özelliklerle İlişkisi

DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmine ait genotipler ile DEHB baskın görünümü, “KGİ-Ş, CÖDÖ başlangıç” puanları arasındaki ilişki AA, AC, CC genotiplerine göre gruplandırılarak incelenmiştir. *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmine ait genotipler ile KGİ-Ş puanları dışındaki diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmine ait genotipler KGİ-Ş puanlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,012$). AA, AC, CC genotipleri kendi arasında ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında, AA genotipi ile AC genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,005$). Buna göre AC genotipine sahip bireylerin KGİ-Ş puanlarının AA genotipine sahip bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca AC genotipine sahip bireyler ile CC genotipine sahip bireylerin KGİ-Ş puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ($p>0,05$), klinik olarak AC genotipine sahip bireylerin CC genotipine sahip bireylere göre KGİ-Ş puanları daha düşüktür (Tablo 27).

Tablo 27: DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs1947274* Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

Klinik Özellikler ve Ölçek puanları	AA	AC	CC	P
Baskın Görünüm (n)				
<i>Dikkat Eksikliği</i>	11	14	1	0,112 ¹
<i>Hiperaktivite/dürtüsellik</i>	0	3	3	
<i>Bileşik</i>	42	31	15	
KGI-Ş (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	5,34±0,91 5,00 (3-7)	4,85±0,85 5,00 (3-7)	5,26±0,73 5,00 (4-7)	0,012² AA&AC:0,005³ AC&CC:0,055 ³ AA&CC:0,587 ³
CÖDÖ^a (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	36,01±8,83 35,00 (18-55)	35,06±8,58 34,00 (20-58)	35,36±9,22 32,00 (25-63)	0,730 ²
CÖDÖ^b (Ort ± Ss) Ortanca (min-maks)	25,00±8,48 23,00 (13-50)	22,27±8,77 22,00 (10-54)	23,73±9,73 19,00 (17-55)	0,228 ²

1: Pearson Ki-kare testi 2: Kruskal Wallis testi 3: Mann Whitney U analizi ^a:CÖDÖ tedavi öncesi

^b:CÖDÖ 12.hafta kontrol puanları

4.7. *LPHN3* Geninin *rs6551665* ve *rs1947274* Polimorfizmlerinin DEHB

Grubunda İlaç Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

Çalışmanın bu bölümünde DEHB grubu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilen *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin, tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere ilaçsız takip edilen grubun (n:7) verilerinin istatistiksel analiz için yetersiz olması nedeniyle sadece metilfenidat (n:82) ya da sadece atomoksetin (n:31) kullanan olgular (n:113) ile analizler gerçekleştirilmiştir. Tedaviye verilen yanıt, CÖDÖ toplam puanlarındaki %25 ve üzeri azalma ya da KGI-D skorlarının 3. ay değerlendirmesinde 2 ve altı olmasına göre “iyi”, olmamasına göre “zayıf” olarak değerlendirildi.

4.7.1. DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* A/G Polimorfizmi ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki

DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotipler ile tedavi etkililiğini değerlendiren parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi.

LPHN3 geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotipler ile hem metilfenidat kullanan grubun hem de atomoksetin kullanan grubun tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmi ile metilfenidat ya da atomoksetin kullanan grup birlikte değerlendirildiklerinde de hem CÖDÖ hem de KGİ-D'ye göre tedavi yanıtı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). İlaç tedavisi alan grup (n:113) ile tüm genotipler arasındaki ilişki KGİ-D'ye göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir ($p:0,052$). *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin DEHB'de riskli genotip olarak belirlediğimiz GG genotipi ile AG+AA genotipleri arasında KGİ-D'ye göre ilaç yanıtı açısından anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,027$). Aynı grupların KGİ-D'ye göre metilfenidata yanıtı incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,023$). Bu sonuçlara göre *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin GG genotipinin metilfenidata zayıf yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 28: DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* Polimorfizmi Genotipleri ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki

	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)	P
CÖDÖ'de %25 azalmaya göre				
<i>İlaç Yanıtı iyi</i>	36 (72,0)	38 (82,6)	11 (64,7)	0,260 ¹
<i>İlaç Yanıtı zayıf</i>	14 (28,0)	8 (17,4)	6 (35,3)	
<i>Metilfenidata iyi yanıt</i>	24 (75,0)	30 (81,1)	9 (69,2)	0,651 ¹
<i>Metilfenidata zayıf yanıt</i>	8 (25,0)	7 (18,9)	4 (30,8)	
<i>Atomoksetine iyi yanıt</i>	12 (66,7)	8 (88,9)	2 (50,0)	0,298 ¹
<i>Atomoksetine zayıf yanıt</i>	6 (33,3)	1 (11,1)	2 (50,0)	
KGİ- D'de ≤2 puanlara göre				
<i>İlaç Yanıtı iyi</i>	32 (64,0)	36 (78,2)	8 (47,0)	0,052 ¹ AA+AG&GG: 0,027 ²
<i>İlaç Yanıtı zayıf</i>	18 (36,0)	10 (21,8)	9 (53,0)	
<i>Metilfenidata iyi yanıt</i>	22 (68,8)	29 (78,4)	6 (46,2)	0,094 ¹ AA+AG&GG: 0,023 ²
<i>Metilfenidata zayıf yanıt</i>	10 (31,2)	8 (21,6)	7 (53,8)	
<i>Atomoksetine iyi yanıt</i>	10 (55,6)	7 (77,8)	2 (50,0)	0,473 ¹
<i>Atomoksetine zayıf yanıt</i>	8 (44,4)	2 (22,2)	2 (50,0)	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır. b ¹:Pearson kıkare ²: Süreklilik Düzeltmesi kıkare

4.7.2. *LPHN3* Geninin *rs1947274* A/C Polimorfizminin DEHB Grubunda İlaç Tedavisi Yanıtı ile İlişkisi

DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmine ait genotipler ile tedavi etkililiğini değerlendiren parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmine ait genotipler ile hem metilfendat kullanan grubun hem de atomoksetin kullanan grubun tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Metilfenidata ya da atomoksetin kullanan grup birlikte değerlendirildiklerinde, *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmi ile hem CÖDÖ hem de KGİ-D'ye göre tedavi yanıtı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 29).

Tablo 29: DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs1947274* Polimorfizmi Genotipleri ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki

	AA n (%)	AC n (%)	CC n (%)	P
CÖDÖ'de %25 azalmaya göre				
<i>İlaç Yanıtı iyi</i>	36 (72,0)	36 (81,8)	13 (68,4)	0,411 ¹
<i>İlaç Yanıtı zayıf</i>	14 (28,0)	8 (18,2)	6 (31,6)	
<i>Metilfenidata iyi yanıt</i>	24 (75,0)	28 (80,0)	11 (73,3)	0,835 ¹
<i>Metilfenidata zayıf yanıt</i>	8 (25,0)	7 (20,0)	4 (26,7)	
<i>Atomoksetine iyi yanıt</i>	12 (66,7)	8 (88,9)	2 (50,0)	0,298 ¹
<i>Atomoksetine zayıf yanıt</i>	6 (33,3)	1 (11,1)	2 (50,0)	
KGİ- İ'de ≤2 puanlara göre				
<i>İlaç Yanıtı iyi</i>	32 (64)	34 (77,3)	10 (52,6)	0,129 ¹
<i>İlaç Yanıtı zayıf</i>	18 (36)	10 (22,7)	9 (47,4)	
<i>Metilfenidata iyi yanıt</i>	22 (68,8)	27 (77,1)	8 (53,3)	0,244 ¹
<i>Metilfenidata zayıf yanıt</i>	10 (31,2)	8 (22,9)	7 (46,7)	
<i>Atomoksetine iyi yanıt</i>	10 (55,6)	7 (77,8)	2 (50,0)	0,473 ¹
<i>Atomoksetine zayıf yanıt</i>	8 (44,4)	2 (22,2)	2 (50,0)	

Sütun yüzdesi ¹:pearson kıkare

5. TARTIŞMA

DEHB, çocukluk çağında sık görülen nörogelişimsel bozukluklardandır (1). DEHB; özellikle görülme sıklığının yıllar içerisinde artması ve tedavide ilaç tedavilerinin son yıllarda yaygınlaşması nedeniyle, üzerinde pek çok araştırmanın yürütüldüğü bir bozukluktur (153). Akademik yazın incelendiğinde, çocukluk döneminde tanı konulmuş DEHB'li bireylerin yaklaşık % 65'inde kısmi remisyon da dahil olmak üzere DEHB belirtilerinin devam etmekte olduğu gösterilmiştir (154). Bu nedenle DEHB, uzun dönem etkileri de olan bir psikiyatrik rahatsızlık olarak görülmeye başlanmıştır (155). DEHB'nin süregenleşmesi; DEHB'nin şiddeti, belirti sayısı, baskın görünümü, akrabalarda DEHB varlığı, psikososyal sorunlar, psikiyatrik komorbiditeler ve/veya ebeveynlerin psikopatolojisi ile ilişkili olabilir (156). Özellikle tedavi edilmediği durumlarda alkol-madde kullanımı, düşük akademik başarısızlık gibi birçok yaşam alanında işlevsellik kaybına neden olmaktadır (157, 158). DEHB çok yaygın ve ciddi morbiditelere sebebiyet verebilen bir bozukluk olmasına rağmen etyopatogenezi yeterince aydınlatılabilmiş değildir (159). DEHB'nin etiyolojisini anlamak için bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, insan genomunun, DEHB ve/veya fenotiplerinin gelişme riski ile ilişkisini araştırmaya odaklanmıştır (35). Özellikle dopaminerjik genlerdeki varyasyonlar, aynı zamanda noradrenerjik ve serotonerjik sistemdeki genetik varyasyonlar, ilişkilendirme ve bağlantı çalışmalarında incelenmiştir (160). Potansiyel aday genler arasında en çok araştırılanların başında, dopamin taşıyıcısı (DAT) geni, dopamin reseptörü D4 (*DRD4*) geni, dopamin β hidroksilaz (*DBH*) geni ve serotonin taşıyıcısı (*5-HTT*) genleri gelmiştir (85). DEHB'de diğer

bir önemli çalışma alanı ise DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetiği ile birlikte bunların güvenlik, etkililik, tolerans ve tedavi sonuçları üzerine yoğunlaşan çalışmalardır (161). Klinikte hastalar arasında gözlenen tedavi yanıtlarındaki farklılıklara hangi mekanizmaların neden olduğunu inceleyen alan ise farmakogenetik çalışmalardır (124). Bu veriler ışığında, çalışmamızda yapısal proteinleri kodlayan *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmleri, *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs6858066*, *rs1947274*, *rs2345039* polimorfizmleri ile DEHB arasındaki olası ilişkiler incelenmiştir. Bu polimorfizmlerin DEHB hastalarında yönetici işlevler ile ilişkisi ve 12 hafta süreyle yapılan klinik takipte tedavi yanıtı üzerindeki olası etkileri incelenmiştir.

Bu araştırma *CDH13* ve *LPHN3* genlerinin belirtilen polimorfizmlerinin Türk toplumunda DEHB’de incelendiği ilk çalışmadır.

5.1. DEHB ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik Özellikler

Bu çalışmada DEHB grubunun yaş ortalaması $116,97 \pm 29,63$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $123,08 \pm 34,71$ ay olarak bulunmuştur. DEHB ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu tez çalışmasındaki grupların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, DEHB grubunun %79,2’sini, kontrol grubunun %74,7’sini erkek olgular oluşturmaktadır. DEHB ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer olması gruplar arası yapılacak karşılaştırmalarda çalışmanın güvenilirliğini artırmıştır. Yazında yer alan toplum

temelli çalışmalarda DEHB'nin erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü (erkek/kız 2:1)(1), bu oranın klinik örnekleme daha da arttığı (erkek/kız 7-8:1) belirtilmiştir (162). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda erkek/kız oranının 4:1 olması yazın bilgisiyle uyumludur.

5.2. DEHB Grubunda Klinik Özellikler

Çalışmamızda DEHB grubundaki olguların DSM-5 tanı ölçütlerine göre son 6 ay içerisindeki klinik görünümünün dağılımlarına bakıldığında, %73,3'ü bileşik görünüm, %21,7'si dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm ve %5'i hiperaktivite/dürtüsellik baskın olduğu görünüm olarak saptanmıştır. DEHB, klinik belirtilerine göre DSM-4'de "dikkat eksikliği baskın tip", "hiperaktivite baskın tip" ve "bileşik tip" olmak üzere üç alt tip halinde sınıflandırılmıştır (163). DSM-5'te ise tanımlanan üç alt tipte değişiklik yapılmamış, fakat "alt tip" yerine "görünüm" ifadesi kullanılmıştır (1). Akademik yazında hem ülkemizde (164) hem de dünyada (165) klinik örnekleme yürütülen çalışmalarda DEHB'nin en fazla bileşik alt tipi görülmekte, bunu sırasıyla dikkat eksikliği baskın tip ve hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip izlemektedir. Bizim çalışmamız klinik görünüm dağılımları açısından akademik yazın ile uyumludur.

Bu çalışmada DEHB grubunda hastalık şiddeti Klinik Global İzlenim (KGİ) ölçeğinin "şiddet" alt ölçeği, tedavi yanıtı ise "düzelme" alt ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Bu alanda ve ülkemizde yapılan ve bileşik tip DEHB olan hastalarda atomoksetin ve metilfenidatın yönetici işlevlere etkisini inceleyen bir çalışmada, DEHB grubunun KGİ-Ş ortalaması $5 \pm 0,77$ olarak hesaplanmıştır (166). Avusturalya'da atomoksetin ile metilfenidatın DEHB'nin temel belirtilerine

olan etkilerini kıyaslayan yedi çok merkezli açık etiketli çalışmanın meta analizinde, KGİ-Ş ortalaması $4,9\pm0,8$ olarak hesaplanmıştır (141). Bizim çalışmamızda DEHB grubunun başlangıç KGİ-Ş puanı $5,12\pm0,89$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki DEHB grubunun hastalık şiddetinin KGİ-Ş puanlarına göre değerlendirildiğinde, ülkemizde ve dünyada yürütülen klinik çalışmalarda DEHB şiddetiyle uyumlu olduğu söylenebilir. KGİ-D DEHB’de uygulanan tedavilerin etkililiğinin değerlendirilmesinde klinik araştırmalarda en sık kullanılan araçlardan birisidir (129, 133, 140, 167). Ülkemizde DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde OROS-MTF ile hızlı salınımlı metilfenidatın tedavi etkinliğini karşılaştıran sekiz haftalık bir izlem çalışmasında, KGİ-D puanının 1 ya da 2 olması tedaviye iyi yanıt olarak, 2 puanın üstü ise zayıf yanıt olarak kabul edilmiştir (168). Çalışmada haftalık izlem sonunda OROS-MTF kullanan grubun %80,8’inin, hızlı salınımlı metilfenidat kullanan grubun %59,6’sının KGİ-D puanlarına göre tedaviye iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (168). Ülkemizde DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde OROS-MTF ile atomoksetinin tedavi etkinliğini değerlendiren, KGİ-D puanlarının 2 ve altı olmasının tedaviye iyi yanıt olarak kabul edildiği 12 haftalık izlem çalışmasında, OROS-MTF kullananların %83,3’ünün, atomoksetin kullananların %63,6’sının tedaviye iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (169). Amerika’da çok merkezli yürütülen, DEHB tanılı çocuklarda OROS-MTF ile atomoksetinin tedavi etkinliğini değerlendiren ve KGİ-D kullanılarak yapılan 3 haftalık izlem çalışmasında, 3. haftanın sonunda OROS-MTF kullananların %68,6’sının, atomoksetin kullananların %52,8’inin tedaviye iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (140). Bizim çalışmamızda 12 haftalık izlem

sonucunda KGİ-D puanlarının 2 ve altı olması tedaviye iyi yanıt olarak değerlendirildiğinde, tedavi yöntemi ayırt etmeksizin olguların %63,3'ünün tedaviye iyi yanıt verdiği saptanmıştır. KGİ-D puanlarına göre sadece metilfenidat kullanan grubun tedavi yanıtı değerlendirildiğinde metilfenidat kullananların %69,5'inin, sadece atomoksetin kullanan grubun tedavi yanıtı değerlendirildiğinde atomoksetin kullananların %61,2'sinin tedaviye iyi yanıt verdiği saptanmıştır. Bu verilere göre bizim çalışmamızda elde edilen bulgular hem ülkemizde hem de dünyada yapılan çalışmalar ile uyumludur.

DEHB ile ilgili yürütülen klinik çalışmalarda, CÖDÖ hem tarama hem de tedavi etkililiğini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir araçtır (170-172). Tedavi etkililiğini değerlendiren çalışmalarda CÖDÖ başlangıç ve takip puanları arasındaki farkın %25 ile 40 arasında olmasının tedavi etkinliği olarak kabul edilebileceği önerilmiştir (171). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada, 12 hafta sonunda CÖDÖ puanlarında %25'lik azalma tedavi etkililiği olarak kabul edildiğinde, DEHB tanılı çocukların %69,2'sinde DEHB'nin temel belirtilerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (173). Bizim çalışmamızda 12 haftalık takip sonucunda CÖDÖ puanlarında %25 azalmayı etkililik kabul ettiğimizde, DEHB grubunun %74,2'sinde tedavilerin etkili olduğunu söyleyebiliriz. Bu oranlar bu alanda yapılan daha önceki çalışma sonuçları ile uyumludur.

Yönetici işlevlerdeki yetersizlikler, DEHB'yi anlamada önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir ve DEHB'de yönetici işlevleri değerlendirmek için derecelendirme ölçeklerinin kullanılması önemli klinik yararlar sağlar (174). Geleneksel soğuk yönetici işlev ölçümleri sessiz ve yapılandırılmış bir test

ortamında nispeten basit yanıtlara dayanırken, YİYDDE “gerçek dünya” durumunda yönetici işlev performansını yansıtır (36). Egeland and Fallmyr (2010) YİYDDE’nin alt ölçekleri olan Duygusal Düzenleme ve Set Değiştirmenin sıcak yönetici işlevleri değerlendirdiğini öne sürmüştür (175). Amerika’da yürütülen bir çalışmada DEHB tanılı ergenler ile sağlıklı kontrollerin yönetici işlevleri YİYDDE ölçeğinin Çalışma Belleği, Bastırma, Davranışsal Düzenleme İndeksi, Üst Biliş İndeksi ve Global Yönetici Puanı alt ölçekleriyle kıyaslandığında, DEHB tanılı ergenlerin tüm alt ölçeklerde kontrol grubundan daha yüksek puanlar aldıkları gösterilmiştir (176). Norveç’te yürütülen bileşik tip ve dikkat eksikliği baskın tip DEHB’li çocukların sıcak ve soğuk yönetici işlevlerinin incelendiği bir çalışmada, DEHB grubunun YİYDDE ölçeğinin tüm alt test puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (36). Türkiye’de DEHB tanılı erkek çocuklar ile kontrol grubunun yönetici işlevleri YİYDDE ölçeğinin tüm alt testleriyle karşılaştırılmış ve DEHB grubunun YİYDDE ölçeğinin tüm alt test puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (145). Bizim çalışmamız da bu alanda yapılan önceki çalışmaları destekler niteliktedir. DEHB grubundaki çocukların YİYDDE ölçeğinin tüm alt ölçek puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu akademik yazın ile uyumludur.

5.2. DEHB ile *CDH13* Geninin İlişkisi

DEHB’nin çekirdek belirtileri dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik olarak tanımlanmış olmakla birlikte klinik olarak heterojen bir yapıdadır. Çeşitli aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları ile DEHB’nin yüksek oranda kalıtsal bir

bozukluk olduğu gösterilmiş olmasına karşın, tahmini kalıtılabilirliğin küçük bir bölümünü açıklayan düşük etki gücüne sahip az sayıda varyant belirlenmiştir (18). Günümüze kadar birçok GWAS yapılmıştır. Bu GWAS'ların sonucunda genom seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olmamasına rağmen, DEHB etiyolojisine yönelik çalışmalarda, ekstraselüler matriks düzenlenmesi, nöronal migrasyon, adezyon molekülleri, nörotransmisyon ve hücre iletişimi ile ilişkili genlerin araştırılması önerilmiştir (17, 177). Bugüne kadar DEHB'nin etiyolojisine yönelik yürütülen GWAS'larda gösterilen *CDH13* gen bölgesindeki SNP'ler bu çalışmaların en çok umut veren bulgularındandır (89). Lasky-Su ve arkadaşlarının (2008) yürüttükleri bir GWAS çalışmasında *CDH13* geninin *rs655113* SNP bölgesi DEHB'nin toplam belirti sayısı ile ilişkilendirilmiştir (12). Poelmans ve arkadaşlarının (2011) DEHB ile ilişkili 5 ayrı GWAS'ı birlikte inceledikleri çalışmalarında *CDH13* geninin *rs6565113* SNP bölgesi gelecekte yürütülecek farmakogenetik çalışmalar için önerilen gen bölgelerinden en popüleridir (18, 177). Salatino-Oliveira ve arkadaşları (2015) *CDH13* geninin *rs11150556* SNP bölgesinin CC genotipine sahip DEHB'li çocuk ve ergenlerin daha fazla hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri sergilediğini göstermiştir (25).

Bu çalışmada *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* SNP bölgelerinin DEHB ve kontrol grubundaki dağılımları araştırılmıştır. *CDH13* geninin *rs6565113* SNP bölgesinin allel sıklıkları, DEHB grubunda G alleli için 0,46; T alleli için 0,54; kontrol grubunda G alleli için 0,52; T alleli için 0,48 olarak belirlenmiştir. Ayrıca her iki grupta allel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. *CDH13* geninin *rs6565113* polimorfizminin

genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Salatino-Oliveira ve arkadaşlarının (2015) Brezilya’da yürüttükleri çalışmada *rs6565113*’ün allel dağılımı DEHB grubunda G alleli için %46, T alleli için %54; kontrol grubunda G alleli için %47, T alleli için %53 olarak belirlenmiş, DEHB grubu ile kontrol grubunu *rs6565113*’ün genotip gruplarının dağılımlarına göre karşılaştırdıklarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (18). Lasky Su ve arkadaşlarının (2008) çalışma evrenini yedi farklı Avrupa ülkesinden katılımcıların oluşturduğu aile temelli GWAS’ta DEHB grubunda *rs6565113*’ün minimum allel sıklığı (G alleli) 0,47 olarak saptanmıştır (12). Tüm bu veriler ışığında bizim çalışmamızda elde edilen *CDH13* geninin *rs6565113* polimorfizminin allel sıklıkları Avrupa ve Güney Amerika toplumlarında yapılan sonuçlarından elde edilen sıklıklara benzerdir.

Çalışmamızda *CDH13* geninin *rs11150556* SNP bölgesinin allel sıklıkları, DEHB grubunda C alleli için 0,54; T alleli için 0,46; kontrol grubunda C alleli için 0,5; T alleli için 0,46 olarak belirlenmiştir. Ayrıca her iki grupta alel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. *CDH13* geninin *rs11150556* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Salatino-Oliveira ve arkadaşlarının (2015) Brezilya’da yürüttükleri çalışmada ise *rs11150556*’nın allel sıklıkları DEHB grubunda C alleli için %55, T alleli için %45; kontrol grubunda C alleli için %55, T alleli için %45 olarak belirlenmiş, DEHB grubu ile kontrol grubu *rs11150556*’nın genotip gruplarının dağılımlarına

göre karşılaştırdıklarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (18). Tüm bu veriler ışığında bizim çalışmamızda elde edilen *CDH13* geninin *rs11150556* allel sıklığı Brezilya toplumunda saptanan sıklık oranları ile benzerdir.

Bizim çalışmamızda *CDH13* geninin *rs11150556* polimorfizminin genotiplerinin ve allel sıklıklarının DEHB ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmlerinin genotiplerinin ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımlarını inceleyen ilk çalışmadır. *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmlerinin allel sıklıklarının Türkiye’de ilk defa inceleniyor olması nedeniyle belirlenen allel sıklıkları gelecekteki çalışmalara ışık tutabilir.

5.3. DEHB ile *LPHN3* Geninin İlişkisi

DEHB, hem etiyolojide hem de klinik görünümde heterojen nörogelişimsel bir bozukluktur. Latrofilin 3, serebral korteks, serebellum, kaudat çekirdek ve amigdalada lokalize, beyin bölgelerine özgü G-protein bağlı reseptördür (114). Latrofilin 3’ün DEHB patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen beyin bölgelerinde (122) gösterilmesi ilgi çekicidir. Yakın zamanda yürütülen aile temelli bir bağlantı çalışmasında, 4. kromozom üzerinde yer alan *LPHN3* geninin ortak varyantlarının, çeşitli toplumlarda DEHB’ye yatkınlığı artırdığı bulunmuştur (22). İspanya’da yürütülen vaka kontrol çalışmasında *LPHN3*’ün *rs1868790*, *rs6813183* ve *rs12503398* polimorfizmlerinin bileşik tip DEHB ile anlamlı ilişkileri gösterilmiştir (26). Choudhry (2012), Kanada’da yürüttüğü bir çalışmada, DEHB için *LPHN3*’ün *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* ve

rs2345039 polimorfizmleri ile prenatal dönemde maternal strese maruziyet arasında etkileşim olduğunu bildirmiştir (122). Kore’de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin GG genotipi ve G alleli taşıyıcılarında DEHB sıklığının arttığı gösterilmiştir (23). Acosta ve arkadaşları (2016) MTA çalışmasındaki katılımcıların 16 yıllık izlemleri sonucunda, *LPHN3*’ün *rs2345039* polimorfizmini, çocukluk döneminde DEHB’nin bileşik alt tip belirtileri baskın olanların, bu belirtilerinin ergenlikte devamı ile ilişkilendirmiştir (123).

Bu çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs6858066*, *rs1947274* ve *rs2345039* SNP bölgelerinin DEHB ve kontrol gruplarındaki dağılımları incelenmiştir.

Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin allel sıklıkları, DEHB grubunda A alleli için 0,65; G alleli için 0,35; kontrol grubunda A alleli için 0,69; G alleli için 0,31 olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta allel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. Acosta ve arkadaşlarının (2016) Amerika’da yürüttüğü çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin G alleli sıklığı DEHB grubunda 0,44, kontrol grubunda 0,40 olarak saptanmıştır (123). Brezilya’da yürütülen bir başka çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin G alleli sıklığı, DEHB grubunda 0,40, kontrol grubunda ise 0,34 olarak saptanmıştır (25). Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada’da sadece vaka grubunda yürüttüğü çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin minör allel sıklığı DEHB grubunda 0,40 (G alleli) olarak saptanmıştır (138). Hwang ve arkadaşlarının (2015) Güney

Kore’de yürüttüğü çalışmada ise *LPHN3* geninin *rs6551665* SNP bölgesinin allel sıklıkları DEHB grubunda A alleli için %68,3, G alleli için %31,7; kontrol grubunda A alleli için %75,6, G alleli için %24,4 olarak belirlenmiştir (23). Aynı çalışmada DEHB grubu için G alleli risk alleli olarak belirlenmiştir (23). Bu bulgular doğrultusunda bizim çalışmamızda elde ettiğimiz *LPHN3* geninin *rs6551665* allel sıklıkları ile farklı toplumlardaki oranlar benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda, Hwang ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, DEHB ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı farklılık saptanmamış olmasının, çalışmamızdaki örneklem sayısının daha kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabileceği ya da ırksal farklılıkların bir yansıması olabileceği düşünülmüştür.

LPHN3 geninin *rs6551665* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımları incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DEHB grubu ve kontrol grubunda olasılıklar oranı hesaplandığında, GG genotipine sahip olanlarda DEHB görülme sıklığının kontrol grubuna göre 2,80 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında (2015) genotip dağılımları arasında anlamlı fark bulunmuştur, GG genotipine sahip olanlarda DEHB görülme sıklığının kontrol grubuna göre 2,95 kat arttığı ve G alleli taşıyanlarda DEHB görülme sıklığının kontrol grubuna göre 1,44 kat arttığı bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızın sonuçları, DEHB ve kontrol gruplarındaki dağılımlara göre *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin GG genotipi ile DEHB arasında bir ilişki olduğunu bildiren Hwang ve arkadaşlarının (2015) sonuçları ile uyumludur (23).

Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *G* allelinin DEHB ve kontrol gruplarında dağılım sıklıkları açısından farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için olasılıklar oranı hesaplanmamıştır. Bu sonuçlar DEHB ve kontrol grubundaki dağılımlara göre DEHB ile *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *G* alleli arasında bir ilişki olduğunu ileri süren farklı toplumlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumsuzdur (22, 23). Bu açıdan değerlendirdiğimizde çalışmamızda, homozigot *GG* genotipine sahip olmanın bir risk olabileceği kabul edilmekle birlikte, tek başına *G* alleli risk alleli olarak belirlenmemiştir. Bu bulguların daha geniş bir örneklemede desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubunda *rs6551665* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları değerlendirildiğinde, allel sıklıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, DEHB grubunda *GG* genotipine sahip erkek olguların sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Kız cinsiyete bakıldığında, genotiplerin dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda iki grup arasında erkek cinsiyete göre olasılıklar oranı hesaplandığında; *GG* genotipine sahip erkeklerde DEHB görülme sıklığının kontrol grubuna göre 3,197 kat artmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla doğrultusunda erkek cinsiyette *GG* genotipi ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu söylenebilir. Kız cinsiyete göre dağılımlarda gruplar arası farklılık olmadığı için olasılıklar oranı hesaplanmamıştır. Bu sonuçların cinsiyete göre farklılık göstermesi DEHB'nin erkek cinsiyette daha sık görülmesi ile ilişkili

olabilir (178). Ayrıca bu farklılığın sebebinin çalışmamızda kız cinsiyetteki örneklemin daha kısıtlı olmasının bir sonucu da olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6858066* SNP bölgesinin allel dağılımları, DEHB grubunda A alleli için 0,44; G alleli için 0,56; kontrol grubunda A alleli için 0,46; G alleli için 0,54 olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta allel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada’da yürüttüğü çalışmada *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin minör allel sıklığı DEHB grubunda 0,49 (G alleli) olarak saptanmıştır (138). Bizim çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin genotiplerinin ve allel sıklıklarının DEHB ve kontrol grubunda dağılımları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ribases ve arkadaşları (2011) İspanya’da yürüttükleri bir çalışmada bileşik tip DEHB ve kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin genotiplerinin dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır (26). Bu çalışmada elde ettiğimiz *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin DEHB grubundaki allel sıklıkları çeşitli toplumlarda yapılan önceki çalışmalardan farklıdır. Bu farklılık birkaç nedenden kaynaklanabilir. Yazında ulaşabildiğimiz çalışmalarda DEHB’de *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait tek allel sıklığının Kanada toplumuna özgü olması nedeniyle ırklar arası farklılıktan söz edilebilir. Ayrıca Kanada’da yürütülen çalışmada sadece DEHB’li olgular çalışmaya dahil edilmiş olup plasebo-kontrol çalışma olması, baskın görünüm, tedavi yanıtı gibi bir çok klinik özelliğe göre olguları gruplandırması gibi çalışma dizaynına ilişkin farklılıklar bu durumu açıklayabilir.

Gelecekteki çalışmalarda daha fazla örneklem sayısı ile *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin DEHB'nin klinik görünümleri arasındaki ilişki değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada *LPHN3* geninin *rs1947274* SNP bölgesinin allel dağılımları, DEHB grubunda A alleli için 0,64, C alleli için 0,36; kontrol grubunda A alleli için 0,69, C alleli için 0,31 olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta allel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. Acosta ve arkadaşlarının (2016) Amerika'da yürüttüğü bir çalışmada *LPHN3* geninin *rs1947274* C alleli sıklığı DEHB grubunda 0,44; kontrol grubunda 0,41 olarak saptanmıştır (123). Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada'da yürüttüğü farklı bir çalışmada DEHB grubunda minör allel sıklığı 0,41 (C alleli) olarak saptanmıştır (138). Bu verilere göre, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin allel sıklıkları, farklı toplumlarda elde edilen allel sıklıkları ile benzerdir.

LPHN3 geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerinin DEHB ve kontrol grubunda dağılımları incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulunan bu anlamlı farkın, *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin CC genotipine sahip olguların iki grup arasındaki dağılımının farklılığından kaynaklandığı belirlenmiştir. DEHB grubunda CC genotipine sahip olgular kontrol grubuna göre 3,1 kat fazla saptanmıştır. Bu bilgiler ışında bu çalışmanın sonuçları *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki saptayan Arcos Burgos ve arkadaşlarının (2010) çok merkezli aile temelli çalışmasının sonuçları ile uyumludur (22). Bu

çalışmanın *LPHN3* geninin *rs1947274* CC genotipinin DEHB ile ilişkisini gösteren ilk çalışma olması nedeniyle gelecek çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir. DEHB ve kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs1977274* polimorfizminin genotipleri ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları değerlendirildiğinde allel sıklıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, DEHB grubunda CC genotipine sahip erkek olguların sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Kız cinsiyete bakıldığında, genotiplerin dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda iki grup arasında erkek cinsiyete göre olasılıklar oranı hesaplandığında; DEHB grubunda CC genotipine sahip olgular kontrol grubuna göre 3,6 kat fazla saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, erkek cinsiyette CC genotipi ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu söylenebilir. Kız cinsiyete göre dağılımlarda gruplar arası farklılık olmadığı için olasılıklar oranı hesaplanmamıştır. Bu sonuçlarında *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminde olduğu gibi cinsiyete göre farklılık göstermesi DEHB'nin erkek cinsiyette daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir (178). Ayrıca benzer şekilde kız cinsiyetteki örneklemin daha küçük olmasının bir sonucu olabilir. Çalışmadaki cinsiyete göre farklılık gösteren bu bulgular daha geniş örneklem ile yapılan çalışmalarla desteklenmelidir. Bu çalışma *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin DEHB'de erkek cinsiyet ile ilişkisini gösteren yazındaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs2345039* SNP bölgesinin allel dağılımları, DEHB grubunda C alleli için 0,58; G alleli için 0,42; kontrol grubunda C alleli için 0,62; G alleli için 0,38 olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki

grupta allel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadığı gözlenmiştir. *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin genotiplerinin ve allel sıklıklarının DEHB ve kontrol grubundaki dağılımları incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Acosta ve arkadaşlarının (2016) Amerika’da yürüttüğü bir çalışmada, *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin allel sıklıklarının dağılımının DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (123). Aynı çalışmada Acosta ve arkadaşları, C allelinin sıklığını DEHB grubunda 0,62; kontrol grubunda 0,44 olarak saptamışlardır (123). Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada’da yürüttüğü çalışmada DEHB grubunda minör allel sıklığı 0,45 (G alleli) olarak saptanmıştır (138). Bu veriler doğrultusunda bizim çalışmamızda elde ettiğimiz *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin DEHB grubundaki allel dağılımı yazında yer alan önceki çalışmalar ile benzerdir (123, 138). Ancak, Acosta ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bu çalışmada DEHB ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İki çalışmanın allel sıklıklarındaki bu farklılık örneklemeleri oluşturan olguların ırksal farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışma; şu ana kadar Asya toplumunda *LPHN3* geninin *2345039* polimorfizmini DEHB’li olgularda araştıran ilk çalışma olması nedeniyle yazında yer alan allel sıklıklarındaki farklılığa toplumsal farklılıkların etkisinin gelecek çalışmalarda araştırılmasında yarar vardır. Bu çalışmanın DEHB grubu, DEHB’nin tüm baskın görünümelerini içermesine karşın, Acosta ve arkadaşlarının çalışması sadece, çocukluk çağında gözlenen bileşik tip DEHB belirtilerini 16 yıl sonra izlemde de devam ettiren seçkin bir DEHB grubundan oluşmaktadır.

Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin genotiplerinin DEHB grubunun baskın görünümündeki dağılımı incelenmemiştir. Gelecekteki çalışmalarda daha fazla örneklem sayısı ile *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmi ile DEHB'nin klinik görünümü arasındaki ilişki araştırılabilir.

Bizim çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin genotiplerinin ve allel sıklıklarının DEHB ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla *LPHN3* geninin *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin genotiplerinin ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımlarını inceleyen yazındaki ilk çalışmadır.

LPHN3 geninin *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin allel sıklıklarının Türkiye'de ilk defa araştırılıyor olması nedeniyle, belirlenen allel sıklıkları gelecekteki çalışmalara öncü olabilir. Bu çalışma ayrıca *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin cinsiyete göre allel sıklıklarının araştırıldığı ilk çalışmadır. Gelecekteki çalışmalarda daha fazla örneklem sayısı ile Türk toplumunda *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274*, *6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin allel dağılımlarının araştırması yapılabilir.

5.4. CDH13 ve LPHN3 Genlerinin Yönetici İşlevlerle İlişkisi

Aday gen çalışmalarında, DEHB'nin gelişimine katkıda bulunan nörotransmitterlerin biyosentezi, salınımı, iletimi ve metabolizmasında rol oynayan birçok gen tanımlanmıştır (85). Bununla birlikte, bu genler, DEHB'nin fenotipik varyasyonu üzerinde sadece % 3.3'lük bir etkiye sahiptir ve ortalama

kalıtsallığın % 4.3'ünü açıklamaktadır (10, 159, 179). Son yıllarda, DEHB ile ilgili yürütülen GWAS'lar, nöronal gelişim ile ilişkili bazı genlerin DEHB ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (14, 83). DEHB'nin nöropsikolojisinde yönetici işlev bozuklukları çok önemli bir rol almaktadır. Birçok araştırmacı yönetici işlev bozukluklarının DEHB'nin endofenotipi olabileceğini öne sürmektedir (5, 61). DEHB ile ilişkilendirilen dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik yollar ile bağlantılı birçok aday gen, yönetici işlevlerle de ilişkilendirilmiştir (180). Yang ve arkadaşları (2017) tarafından GWAS yöntemi kullanılarak yürütülen bir araştırmada DEHB'de yanıt inhibisyonu ile ilişkili önemli bir gen bölgesi tespit edilmiştir (181). Sun ve arkadaşları (2018) tarafından DEHB'li olgularla yürütülen bir GWAS'ta yönetici işlev bozukluğu ile ilişkili gen bölgeleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda *rs852004* polimorfizmi ile YİDDE ölçeğinin toplam skorları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Tanımlayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri ile bu ilişkinin inhibisyon ve izleme alt ölçeğinden kaynaklandığı saptanmıştır (182).

Arias-Vásquez ve arkadaşları (2011) 190 Hollandalı DEHB tanılı 6-17 yaş arası çocuk ve ergende, *CDH13* geni ile ilişkilendirilen 2632 SNP bölgesinin, DEHB ile en tutarlı bağlantılara sahip olduğu gösterilen (5) çalışma belleği ve inhibisyon işlevleriyle ilişkisini incelemişlerdir. Sözel çalışma belleği görevi, görsel uzamsal çalışma belleği görevi ve inhibisyon görevlerine göre yönetici işlevleri değerlendirdikleri çalışmada, *CDH13* geninin *rs11150556* polimorfizmi, DEHB olan çocuklarda sözel çalışma belleği (VWM) performansı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada *rs11150556* polimorfizminin CC genotipinin

taşıyıcılarının, *CT* ve *TT* taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak kötü bir performans sergiledikleri saptanmıştır (19). Aynı çalışmada *CDH13* geninin *rs6565113* polimorfizmi ile yönetici işlevler arasında ilişki saptanmamıştır (19). *CDH13*'ün DEHB'de gözlenebilen bellek ve öğrenme süreçlerindeki yetersizlik ve motor hiperaktivite gibi belirtilerle ilişkilendirilen hipokampal GABAerjik ara nöron aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (89). *CDH13* geninin insan beyinde prefrontal korteks, talamus, mezensefalon ve medullada ifadelendiği ortaya konulmuştur (90).

Bizim çalışmamızda DEHB grubunda *CDH13* geninin *rs6565113* polimorfizmine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu daha önce *CDH13* geninin *rs6565113* polimorfizmi ile DEHB olan olgularda inhibisyon ve çalışma belleği işlevleri arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma olan Arias-V'asquez ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (19).

Bu çalışmada DEHB grubunda *CDH13* geninin *rs1110556* polimorfizminin genotipler ile YİYDDE ölçeğinin alt test puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu daha önce DEHB grubunda *rs1110556* polimorfizmi ile sözel çalışma belleği işlevleri arasında ilişkiyi saptayan Arias-V'asquez ve arkadaşlarının sonuçları ile farklılık göstermektedir (19). Çalışmamızda *rs1110556* polimorfizminin genotipleri ile YİYDDE'nin hiçbir alt testi arasında ilişki saptanmamış olması birkaç nedenden kaynaklanıyor olabilir. Örneklem sayımızın kısıtlı olması YİYDDE ölçeği puanları ile genotip dağılımları arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Arias-V'asquez

ve arkadaşları DEHB’de en sık görülen yönetici işlev bozukluğu olan inhibisyon ve çalışma belleği işlevlerini performansa dayalı ölçüm araçları ile değerlendirirken, bizim çalışmamızda “doğal ortamdaki” (144) yönetici işlevleri değerlendiren YİYDDE ölçeğinin tercih edilmesi sonuçlar arası farklılık yaratmış olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmlerine ait genotipler ile YİYDDE ölçeğinin tüm alt test puanları arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotiplerinin YİYDDE ölçeğinin; Set Değiştirme, Duygusal Kontrol, Davranışsal Düzenleme İndeksi, Planlama/Örgütlenme ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin AG genotipine sahip olanlarda, AA genotipine göre daha iyi Set Değiştirme işlevine sahip olduğu söylenebilir. Çalışmamızdaki DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin AG genotipine sahip olanlarda diğer genotip gruplarına göre daha iyi Duygusal Kontrol işlevi sergiledikleri söylenebilir. Bu sonuçlar DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin AG genotipine sahip olanlarda Davranışsal Düzenleme İndeksi puanlarının düşük olmasını açıklayabilir. Çalışmamızın DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin AG genotipi taşıyıcılarının, AA genotipine göre daha iyi Planlama/Örgütlenme işlevine sahip olduğu söylenebilir. Tüm bu sonuçlar, DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin AG genotipine sahip olguların AA genotipine sahip

olgulara göre, Global Yönetici Puanının daha düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİYDDE ölçeğinin; Duygusal Kontrol ve Davranışsal Düzenleme İndeksi puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizminin AG genotipine sahip olanların diğer genotiplere sahip olanlara göre daha iyi Duygusal Kontrol işlevi sergilediği söylenebilir. Bu bulgular, DEHB grubunda AG genotipine sahip olanlarda Davranışsal Düzenleme İndeksi puanlarının GG genotipine göre düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİYDDE ölçeğinin; Set Değiştirme, Duygusal Kontrol, Davranışsal Düzenleme İndeksi, Planlama/Örgütlenme, Üstbilis İndeksi ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizminin AC genotipine sahip olanlarda, diğer genotiplere göre daha iyi Set Değiştirme işlevine sahip olduğu söylenebilir. DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizminin AC genotipine sahip olanlarda, diğer genotip gruplarına göre daha iyi Duygusal Kontrol işlevi sergiledikleri söylenebilir. Bu sonuçlar DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizminin AC genotipinde Davranışsal Düzenleme İndeksi puanlarının düşük olmasını açıklayabilir. Çalışmamızın DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizminin AC genotipine sahip olanların, AA genotipine göre daha iyi Planlama/Örgütlenme işlevine sahip olduğu söylenebilir.

Bu sonuçlar AC genotipinin, Üstbiliş İndeksinde AA genotipine sahip olanlara göre daha düşük puan almış olmasına neden olmuş olabilir. Tüm bu sonuçlar, DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin AC genotipine sahip olguların, AA genotipine sahip olgulara göre Global Yönetici Puanının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİDDE ölçeğinin; Çalışma belleği, Üstbiliş İndeksi ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin CG genotipine sahip olanların, CC genotipine sahip olanlara göre daha iyi Çalışma Belleği işlevine sahip olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar CG genotipine sahip olanların, Üstbiliş İndeksinde CC genotipine sahip olanlara göre daha düşük puan almış olmasını da açıklayabilir. Tüm bu sonuçlar, DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin CG genotipine sahip olguların, GG genotipine sahip olgulara göre Global Yönetici Puanının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Ayrıca kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerine ait genotipler ile YİDDE ölçeğinin tüm alt test puanları arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

Choudry ve arkadaşları tarafından (2012) DEHB’de bir endofenotip olarak yönetici işlevlerin değerlendirildiği aile temelli ilişkilendirme çalışmasında, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmi ile yönetici işlevlerden planlama, organizasyon ve görsel uzamsal çalışma belleği arasında ilişki gösterilmiştir (122). Fallgatter ve arkadaşları (2012) *LPHN3* geninin DEHB ile ilişkilendirilmiş

haplotiplerinin, DEHB’de kantitatif EEG ölçümleri eşliğinde sürekli performans testi ile değerlendirilen bilişsel yanıt kontrolü ile ilişkisi olabileceğini öne sürmüştür (160). Mastronardi ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen, kapalı toplumlarda DEHB ile ilişkilendirilen gen bölgeleriyle, DEHB’nin nöropsikolojik endofenotiplerinin incelendiği bağlantı ve ilişkilendirme çalışmasında; *LPHN3* gen bölgesi ile Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi arasında ilişki saptanmıştır (183). Arcos Burgos ve arkadaşları (2010) postmortem çalışmalarda *LPHN3*’ün insan beyninde prefrontal korteks, amigdala, serebellum ve kaudat nükleusta yüksek oranda ifadelendiğini göstermiştir (22). Bu bölgeler DEHB etiyolojisinde rol oynamalarının yanı sıra yönetici işlevlerle de ilişkilendirilmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları DEHB’de yönetici işlevler ile *LPHN3* geni arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir. Yönetici işlevler fonksiyonel farklılaşmalara göre kategorize edildiğinde; duygusal yükten bağımsız çalışma belleği, dikkat, zamanlama gibi yönetici işlevlerin bilişsel yönlerini içeren bölümü soğuk yönetici işlevler olarak ayrılmıştır (184). DEHB’de araştırılan yönetici işlevlerin çoğunluğu soğuk yönetici işlevlerdir ve dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkilendirilmişlerdir (62). Sıcak yönetici işlevler ise duygusal kontrol, motivasyon gibi duygusal yük içerir ve orbital ve medial prefrontal korteks ile ilişkilendirilmiştir (62). YİYDDE alt ölçeklerinden Set Değiştirme ve Duygusal Kontrol sıcak yönetici işlevleri değerlendiriirken; İnhibisyon, İzleme, Başlatma, Planlama/Organizasyon, Malzeme Örgütlenme ve Çalışma Belleği alt ölçekleri soğuk yönetici işlevleri değerlendirmektedir (175). Bu çalışmada DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotiplerinin, Duygusal Kontrol

işlevleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotiplerinin, DEHB grubunda sadece sıcak yönetici işlevlerle bağlantılı olabileceği söylenebilir. DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotiplerinin çalışma belleği işlevleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizminin genotip dağılımlarının DEHB grubunda sadece soğuk yönetici işlevlerle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamız bizim bildiğimiz kadarıyla DEHB’de *LPHN3* geni polimorfizmleri ile YİDDE ile ölçülen çocuğun günlük hayattaki yönetici becerilerine dayalı olarak anne-baba tarafından değerlendirilen yönetici işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmada DEHB’nin baskın görünümüne göre yönetici işlevlerin değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca kontrol grubunun DEHB grubunun DEHB olmayan akrabaları ile oluşturulmaması, yönetici işlevleri DEHB’nin bir endofenotipi olarak araştırmamızı engellemiştir. Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular daha geniş örneklemelerde yürütülecek araştırmalar ile desteklenmelidir.

5.5. DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* ve *rs1947274*

Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları

Çalışmamızda DEHB grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımlarına göre anlamlı ilişki saptadığımız *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin genotip dağılımlarıyla, DEHB grubunun klinik özellikleri arasındaki ilişkisi incelenmiştir.

LPHN3 geninin *rs6551665* polimorfizminin genotipleri arasında DEHB'nin klinik görünümleri ve CÖDÖ puanları açısından farklılık saptanmamıştır. *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin genotipleri arasında KGI-Ş ölçeğine göre DEHB şiddeti açısından fark bulunmuştur. Bizim bulgularımıza göre DEHB grubunda *rs6551665* polimorfizminin AG genotipine sahip olguların DEHB şiddetinin, AA ve GG genotipine sahip olgulara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

LPHN3 geninin *rs1947274* polimorfizminin genotipleri arasında DEHB'nin klinik görünümleri ve CÖDÖ puanları açısından farklılık saptanmamıştır. *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotipleri arasında KGI-Ş ölçeğine göre DEHB şiddeti açısından fark saptanmıştır. DEHB şiddetinin, *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin AC genotipine sahip olgularda, AA genotipine ve CC genotipine sahip olgulara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Bizin saptamalarımıza göre, *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri ile DEHB şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmada, Choudry ve arkadaşları (2012) *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin A allelini DEHB için risk alleli olarak belirlemişlerdir. Her iki polimorfizm için A allelinin fazla taşınması, Connors Ebeveyn Ölçeği ve Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeğinin dışa vurum alt ölçeklerine göre daha şiddetli DEHB kliniği ile ilişkilendirilmiştir (122). *LPHN3* geninin DEHB alt tipleriyle ilişkisini inceleyen çalışmalarda ise, bu genin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (23, 24, 26, 121, 123).

Bizim bulgularımız DEHB şiddeti ile *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri arasında ilişki olduğunu gösteren Choudry ve arkadaşlarının çalışmasıyla kısmen uyumludur (122). Çalışmamızda bu polimorfizmlerin, DEHB şiddeti ile genotip düzeyinde ilişkisi gösterilmiştir, Choudry ve arkadaşları ise alleler üzerinden değerlendirme yaparak DEHB şiddeti ile arasında ilişki saptamışlardır (122). Bu durum çalışmaların örneklemine oluşturan farklı etnik toplulukların olması ya da çalışmalar arası metodolojik farklılıklar ile açıklanabilir.

Çalışmamız Türk toplumunda *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin DEHB'nin klinik özellikleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Gelecek çalışmalarda, genotip grupları ile DEHB alt görünümleri ve şiddeti arasındaki ilişkinin, yaş ya da cinsiyet gibi faktörler göz önüne alınarak değerlendirilmesinde yarar vardır.

5.6. DEHB Grubunda *LPHN3* Geninin *rs6551665* ve *rs1947274*

Polimorfizmleri ile İlaç Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki

Moleküler genetik çalışmalar, klinik belirteçler göz önüne alınarak DEHB tedavisini düzenlemek için, kişilerarası ilaç yanıtından sorumlu olan ilgili genetik belirteçlerin tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (21). Ayrıca, DEHB etiyolojisinde aday gösterilen monoaminerjik genler içindeki polimorfizmler, çelişen kanıtlarla da olsa DEHB'de kullanılan ilaçların tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (21, 185). Arcos Burgos ve arkadaşlarının (2010) *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin DEHB'de metilfenidat tedavisine yanıt ile ilişkili olduğunu göstermesiyle (22) birlikte, süregelen birçok çalışmada *LPHN3*'ün birçok

polimorfizminin DEHB’de metilfenidat tedavi yanıtı ile ilişkisi gösterilmiştir (25, 121, 122, 130, 138, 139).

Bu çalışmada DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin genotiplerinin metilfenidat tedavisine yanıt ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. DEHB grubunda atomoksetin tedavisi alanları *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin genotiplerine göre gruplandırdığımızda; gruplar arasında tedavi yanıtı açısından ilişki saptanmamıştır. DEHB grubunda riskli genotip olarak saptadığımız *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipine sahip olgularla, diğer genotiplere sahip olguların KGİ-D ölçeğine göre metilfenidat tedavisine yanıtları değerlendirildiğinde, *GG* genotipine sahip olguların metilfenidat tedavisine daha zayıf yanıt verdiği saptanmıştır. DEHB grubunda ilaç tedavisi alanları, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin genotiplerine göre gruplandırdığımızda; gruplar arasında KGİ-D ölçeğine göre klinik olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Sonuçlarımız, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipine sahip olguların KGİ-D ölçeğine göre ilaç tedavi yanıtının diğer genotip gruplarından daha zayıf olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada’da yürüttükleri *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmiyle DEHB’de metilfenidat tedavisi yanıtı arasında ilişki gösteren çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (138) . Labbe ve arkadaşlarının (2012) Kanada’da yürüttükleri çalışmada, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *G* allelinin DEHB’de metilfenidat tedavisine zayıf yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Farklı olarak bizim çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipi ile metilfenidat tedavisi yanıtı

arasında ilişki gösterilmiş, bu ilişki *G* alleli ile yinelenmemiştir. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Arcos Burgos ve arkadaşlarının (2010) aile temelli ilişkilendirme çalışmasında, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminde *G* alleleline sahip olmak DEHB’de metilfenidat tedavisine iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir (22). Choudry ve arkadaşlarının (2012) yürüttüğü aile temelli ilişkilendirme çalışmasında, *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274* ve *rs6858066* polimorfizmlerinin DEHB için risk alleli olarak kabul ettikleri (sırasıyla) “A,A,G” allelleriyle oluşturulan AAG haplotipine sahip DEHB’li olguların KGİ-D’ye göre metilfenidat tedavisine zayıf yanıt verdikleri gösterilmiştir (122). Yazında *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmiyle DEHB’de metilfenidat tedavi yanıtı arasında ilişki gösterilmeyen çalışmalar da mevcuttur. Song ve arkadaşlarının Güney Kore’de (2014) *SNAP-25*, *SCLA6A2* ve *LPHN3* genlerinin DEHB’de OROS-MTF tedavisine yanıt ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki gösterilmemiştir (130). Bruxel ve arkadaşlarının (2015) Brezilya’da yürüttüğü çalışmada, ise *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki gösterilememiştir (25). Gomez-Sanchez ve arkadaşlarının (2017) İspanya’da DEHB’de metilfenidat tedavisinin uzun dönem (12 ay) sonuçlarıyla, DEHB farmakogenetiğinde aday gösterilen genler arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmalarında, *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmi ile metilfenidat kullanımının uzun dönem etkileri arasında ilişki saptanmamıştır (139).

Çalışmalarda elde edilen farklı bulgular, çalışmaların örnekleminin farklı etnik kökenlerden oluşturulmasından kaynaklanabileceği gibi çalışmalardaki vaka seçimi, örneklem büyüklüğü gibi metodolojik değişkenlerde bu farklılıklara neden olabilir.

Bizim çalışmamızda tedavi yanıtını değerlendirmek için kullandığımız iki ölçeğe göre tedavi yanıtları farklı bulunmuştur. CÖDÖ, DEHB belirtilerinin öğretmen tarafından değerlendirilmesiyle puanlandırılan bir ölçektir ve DEHB’de tedavi yanıtını değerlendirmek için klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılır. CÖDÖ’ye göre tedavi yanıtı değerlendirilirken öğretmenin öznel görüşü sonuçları üzerine etkilidir (186). KGİ-D ise klinisyen tarafından DEHB’de tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile puanlanır ve DEHB’de tedavi yanıtını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. KGİ-D değerlendirmesinde ise elde edilen veriler doğrultusunda klinisyenin öznel görüşü sonuçlar üzerinde etkilidir (186). Yazın incelendiğinde tedavi yanıtının değerlendirmek için birçok yöntem olsa da tedavi yanıtını nesnel ve güvenilir şekilde değerlendirmek için en iyi yaklaşım konusunda açık bir fikir birliği olmadığı belirtilmiştir (186).

Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipine sahip olan olguların metilfenidat tedavisine zayıf yanıt verdiği saptanmıştır. Yazında *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmi ile metilfenidat yanıtı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda tutarlı olmayan sonuçların elde edilmesi bu konu üzerine gelecekte daha ileri çalışmaların yapılmasına zemin hazırlamaktadır.

Çalışmamızda DEHB için riskli genotip olarak belirlediğimiz *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipine sahip atomoksetin tedavisi alan olguların sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığı için *GG* genotipi ile diğer gruplar arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda DEHB grubunda metilfenidat tedavisi alanları *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerine göre gruplandırıdığımızda; gruplar arasında tedavi yanıtı ile ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde DEHB grubunda atomoksetin tedavisi alanları *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerine göre gruplandırıdığımızda; genotip grupları ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotipleri ile tüm tedavi yanıtı arasında da ilişki gösterilmemiştir. Bu sonuçlar, daha önce Labbe ve arkadaşlarının Kanada’da (2012), Song ve arkadaşlarının Güney Kore’de (2014) yürüttükleri ve *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizmi ile DEHB’de metilfenidat tedavisi yanıtı arasında ilişki gösterilmeyen çalışmaların sonuçları ile uyumludur (130, 138). Bu bulgulardan farklı olarak, Choudry ve arkadaşlarının yürüttüğü (2012) aile temelli ilişkilendirme çalışmasında, *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274* ve *rs6858066* polimorfizmlerinin DEHB için risk alleli olarak kabul ettikleri (sırasıyla) “A,A,G” allelleriyle oluşturulan AAG haplotipine sahip DEHB’li olguların KGI-D’ye göre metilfenidat tedavisine zayıf yanıt verdikleri gösterilmiştir (122). Sonuçlar arasındaki farklılıklar birkaç nedenle açıklanabilir. Bizim çalışmamızın örneklemini ile diğer çalışmaların örneklemelerinin etnik köken açısından birbirinden farklı olması farklı bulgulara yol açabilir. Choudry ve arkadaşlarının Kanada’da (2012),

Song ve arkadaşlarının Güney Kore’de (2014) , Bruxel ve arkadaşlarının (2015) Brezilya’da yürüttükleri çalışmalarda eş tanılar ekarte edilmemiştir (25, 122, 130). Bizim örneklemimizin eştanılar dışlandıktan sonra sadece DEHB tanısı alan olgularla oluşturulmuş olması farklı sonuçların nedeni olabilir.

LPHN3, özellikle norepinefrin olmak üzere nörotransmitterlerin ekzositozunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilen LPHN alt ailesinin bir üyesidir (114, 187, 188). Bu bilgi doğrultusunda *LPHN3* geni ile DEHB’de atomoksetin tedavisine yanıt arasında ilişki olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin, atomoksetin tedavisi ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu duruma DEHB grubunda atomoksetin tedavisi alanların sayısının kısıtlı olması neden olmuş olabilir. Ayrıca DEHB grubunun baskın görünümlere göre ayrıca değerlendirilmemiş olması sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Yazın araştırıldığında DEHB’de atomoksetin tedavisi ile *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bakımdan bizim çalışmamız DEHB’de atomoksetin tedavisi ile *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri arasında ki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir. Bizim bulgularımız gelecek çalışmalarda *LPNH3*’ün *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmleri dahil olmak üzere daha fazla polimorfizm ile örneklem sayısı artırılarak desteklenebilir. Çalışma ayrıca Türkiye’de *LPHN3* geninin DEHB’de tedavi yanıtıyla ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle Türk toplumunda bu alanda yürütülecek çalışmalara öncül olabilir.

6. SONUÇLAR

1. DEHB ve kontrol gruplarının yönetici işlevleri YİYDDE ölçeği kullanılarak karşılaştırıldığında bu ölçeğin tüm alt ölçeklerinde DEHB'li olguların daha yüksek puanlar aldıkları saptanmıştır.
2. DEHB ve kontrol gruplarında *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556*, *LPHN3* geninin *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerinin genotip dağılımları ve allel sıklıkları yönünden, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar cinsiyete göre değerlendirildiğinde yinelenmiştir.
3. Çalışmamızda *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin genotip dağılımları ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar erkek cinsiyeti için de yinelenmiştir. *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizminin *GG* genotipine ve *rs1947274* polimorfizminin *CC* genotipine sahip olmanın DEHB için risk oluşturduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar erkek cinsiyeti için de yinelenmiştir.
4. Çalışmada *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin allel sıklıklarının DEHB ve kontrol gruplarındaki dağılımları arasında fark yoktur. Bu sonuçlar cinsiyete göre değerlendirildiğinde yinelenmiştir.
5. Çalışmamızda *CDH13* geninin *rs6565113* ve *rs11150556* polimorfizmlerine ait genotiplerin YİYDDE ölçeğinin tüm alt test puanları benzerdir.
6. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* polimorfizmine ait genotiplerinin YİYDDE ölçeğinin; Set Değiştirme, Duygusal

Kontrol, Davranışsal Düzenleme İndeksi, Planlama/Örgütlenme ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

7. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6858066* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİYDDE ölçeğinin; Duygusal Kontrol ve Davranışsal Düzenleme İndeksi puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

8. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs1947472* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİYDDE ölçeğinin; Set Değiştirme, Duygusal Kontrol, Davranışsal Düzenleme İndeksi, Planlama/Örgütlenme, Üstbilis İndeksi ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

9. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs2345039* polimorfizmine ait genotiplerinin, YİYDDE ölçeğinin; Çalışma belleği, Üstbilis İndeksi ve Global Yönetici Puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

10. Çalışmamızda kontrol grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665*, *rs1947274*, *rs6858066* ve *rs2345039* polimorfizmlerine ait genotiplerin YİYDDE ölçeğinin tüm alt test puanları benzerdir.

11. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin genotipleri arasında KGI-Ş ölçeğine göre DEHB şiddeti açısından fark bulunmuştur.

12. Çalışmamızda DEHB grubunda *LPHN3* geninin *rs6551665* GG genotipine sahip olguların diğer genotiplere sahip olgulara göre metilfenidat tedavisine daha zayıf yanıt verdiği saptanmıştır.

13. Çalışmamızda DEHB grubunda metilfenidat tedavisi alanları *LPHN3* geninin *rs1947274* polimorfizminin genotiplerine göre gruplandırdığımızda; gruplar arasında tedavi yanıtı açısından fark saptanmamıştır.

14. Çalışmamızda DEHB grubunu *LPHN3* geninin *rs6551665* ve *rs1947274* polimorfizmlerinin genotiplerine göre gruplandırdığımızda; gruplar arasında atomoksetin tedavisine yanıtı açısından fark saptanmamıştır.



7. KAYNAKLAR:

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
2. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
3. ERCAN ES. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda epidemiyolojik veriler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2010;6(2):1-5.
4. Güney E, Ceylan MF, İşeri E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aday gen çalışmaları. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry*. 2014;3(4):664-82.
5. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1336-46.
6. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
7. Martel M, Nikolas M, Nigg JT. Executive function in adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(11):1437-44.
8. Ozonoff S, Jensen J. Brief report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999;29(2):171-7.
9. Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacological interventions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2008;17(2):439-58.
10. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
11. Manolio TA, Rodriguez LL, Brooks L, Abecasis G, Group GCR. New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *Nature genetics*. 2007;39(9):1045.
12. Lasky- Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome- wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1345-54.
13. Lesch K-P, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of neural transmission*. 2008;115(11):1573-85.
14. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch K-P, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(9):884-97.
15. Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Pfaff D, Erne P, Resink TJ. A guide and guard: the many faces of T-cadherin. *Cellular signalling*. 2009;21(7):1035-44.

16. Rivero O, Sich S, Popp S, Schmitt A, Franke B, Lesch K-P. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):492-507.
17. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human genetics*. 2009;126(1):13-50.
18. Salatino- Oliveira A, Genro JP, Polanczyk G, Zeni C, Schmitz M, Kieling C, et al. Cadherin- 13 gene is associated with hyperactive/impulsive symptoms in attention/deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2015;168(3):162-9.
19. Arias- Vásquez A, Altink ME, Rommelse N, Slaats-Willemse D, Buschgens C, Fliers E, et al. CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. *Genes, Brain and Behavior*. 2011;10(8):844-51.
20. Stein MA, McGough JJ. The pharmacogenomic era: promise for personalizing attention deficit hyperactivity disorder therapy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2008;17(2):475-90.
21. Myer N, Boland J, Faraone S. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD. *Molecular psychiatry*. 2017.
22. Arcos-Burgos á, Jain M, Acosta M, Shively S, Stanescu H, Wallis D, et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular psychiatry*. 2010;15(11):1053.
23. Hwang IW, Lim MH, Kwon HJ, Jin HJ. Association of LPHN3 rs6551665 A/G polymorphism with attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children. *Gene*. 2015;566(1):68-73.
24. Acosta M, Velez J, Bustamante M, Balog J, Arcos-Burgos M, Muenke M. A two-locus genetic interaction between LPHN3 and 11q predicts ADHD severity and long-term outcome. *Translational psychiatry*. 2011;1(7):e17.
25. Bruxel E, Salatino- Oliveira A, Akutagawa- Martins G, Tovo- Rodrigues L, Genro J, Zeni C, et al. LPHN3 and attention- deficit/hyperactivity disorder: a susceptibility and pharmacogenetic study. *Genes, Brain and Behavior*. 2015;14(5):419-27.
26. Ribases á, Ramos- Quiroga J, Sanchez- Mora C, Bosch R, Richarte V, Palomar G, et al. Contribution of LPHN3 to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes, Brain and Behavior*. 2011;10(2):149-57.
27. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Jama*. 1998;279(14):1100-7.
28. Nag S, Snowling M. School underachievement and specific learning difficulties. IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. 2012.
29. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):989-1002.

30. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* 2012;10:99.
31. Parker J, Wales G, Chalhoub N, Harpin V. The long-term outcomes of interventions for the management of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Psychol Res Behav Manag.* 2013;6:87-99.
32. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116407.
33. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *European child & adolescent psychiatry.* 2017;26(12):1443-57.
34. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: Implications of DSM-5 for assessment and treatment. *Journal of learning disabilities.* 2013;46(1):43-51.
35. Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the diagnosis of ADHD—promising directions. *Current psychiatry reports.* 2014;16(11):497.
36. Skogli EW, Egeland J, Andersen PN, Hovik KT, Øie M. Few differences in hot and cold executive functions in children and adolescents with combined and inattentive subtypes of ADHD. *Child Neuropsychology.* 2014;20(2):162-81.
37. Anderson VA, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Catroppa C. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental neuropsychology.* 2001;20(1):385-406.
38. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology.* 2008;23(2):201-16.
39. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology.* 2000;41(1):49-100.
40. Zelazo PD, Qu L, Müller U, Schneider W. Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development. *Young children’s cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind.* 2005:71-93.
41. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2003;27(7):593-604.
42. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review.* 2006;16(1):17-42.

43. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*. 1997;121(1):65.
44. Kofler MJ, Rapport MD, Bolden J, Altro TA. Working memory as a core deficit in ADHD: Preliminary findings and implications. *The ADHD Report*. 2008;16(6):8-14.
45. Rapport MD, Chung K-M, Shore G, Isaacs P. A conceptual model of child psychopathology: Implications for understanding attention deficit hyperactivity disorder and treatment efficacy. *Journal of Clinical Child Psychology*. 2001;30(1):48-58.
46. Gathercole SE, Pickering SJ, Ambridge B, Wearing H. The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Developmental psychology*. 2004;40(2):177.
47. Alloway TP, Alloway RG. Investigating the predictive roles of working memory and IQ in academic attainment. *Journal of experimental child psychology*. 2010;106(1):20-9.
48. Alloway TP, Elliott J, Place M. Investigating the relationship between attention and working memory in clinical and community samples. *Child Neuropsychology*. 2010;16(3):242-54.
49. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1996;37(1):51-87.
50. Mahone EM, Pillion JP, Hiemenz JR. Initial development of an auditory continuous performance test for preschoolers. *Journal of Attention Disorders*. 2001;5(2):93-106.
51. Berlin L, Bohlin G, Rydell A-M. Relations between inhibition, executive functioning, and ADHD symptoms: A longitudinal study from age 5 to 8½ years. *Child Neuropsychology*. 2004;9(4):255-66.
52. Byrne JM, DeWolfe NA, Bawden HN. Assessment of attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers. *Child Neuropsychology*. 1998;4(1):49-66.
53. DuPaul GJ, McGoeys KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;40(5):508-15.
54. Biederman J, Petty C, Fried R, Doyle A, Spencer T, Seidman L, et al. Stability of executive function deficits into young adult years: A prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;116(2):129-36.
55. Weyandt LL, Willis WG, Swentosky A, Wilson K, Janusis GM, Chung HJ, et al. A review of the use of executive function tasks in externalizing and internalizing disorders. *Handbook of executive functioning*: Springer; 2014. p. 69-87.
56. Stefanatos GA, Baron IS. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychology Review*. 2007;17(1):5-38.

57. Fried R, Hirshfeld-Becker D, Petty C, Batchelder H, Biederman J. How informative is the CANTAB to assess executive functioning in children with ADHD? A controlled study. *Journal of Attention Disorders*. 2015;19(6):468-75.
58. Thome J, Ehlis A-C, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P, et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(5):379-400.
59. Wodka EL, Mark Mahone E, Blankner JG, Gidley Larson JC, Fotedar S, Denckla MB, et al. Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2007;29(4):345-56.
60. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1224-30.
61. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, et al. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005;46(7):774-803.
62. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in cognitive sciences*. 2006;10(3):117-23.
63. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1231-8.
64. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67:21-6.
65. Wodka EL, Mostofsky SH, Prahme C, Gidley Larson JC, Loftis C, Denckla MB, et al. Process examination of executive function in ADHD: Sex and subtype effects. *The Clinical Neuropsychologist*. 2008;22(5):826-41.
66. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *European journal of paediatric neurology*. 2012;16(5):422-33.
67. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(2):209-25.
68. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch J, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(49):19649-54.
69. Cortese S, Kelly C, Chabernaude C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(10):1038-55.

70. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15020.
71. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.
72. Frodl T, Skokauskas N. Meta- analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):114-26.
73. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;99(2):211-6.
74. van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007;31(4):597-618.
75. Ma C-L, Arnsten AF, Li B-M. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical α 2-adrenoceptors in monkeys. *Biological psychiatry*. 2005;57(2):192-5.
76. Russell VA. Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Current protocols in neuroscience*. 2011;54(1):9.35. 1-9.. 25.
77. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(1):3-16.
78. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Current psychiatry reports*. 2017;19(1):1.
79. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*. 2018;1.
80. Grimm O, Kittel- Schneider S, Reif A. Recent developments in the genetics of ADHD. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2018.
81. Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja- Halkola R, Sandin S, et al. Familial aggregation of attention- deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(3):231-9.
82. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics*. 2010;33(1):159-80.
83. Zhou K, Dempfle A, Arcos- Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta- analysis of genome- wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1392-8.
84. Thompson E. Linkage analysis. *Handbook of statistical Genetics*. 2007:1141-67.
85. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*. 2009;126(1):51-90.

86. Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):656.
87. Finucane HK, Bulik-Sullivan B, Gusev A, Trynka G, Reshef Y, Loh P-R, et al. Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics. *Nature genetics*. 2015;47(11):1228.
88. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2014;13(2):397-406.
89. Hawi Z, Tong J, Dark C, Yates H, Johnson B, Bellgrove MA. The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018;177(2):168-80.
90. Takeuchi T, Misaki A, Liang SB, Tachibana A, Hayashi N, Sonobe H, et al. Expression of T- cadherin (CDH13, H- Cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *Journal of neurochemistry*. 2000;74(4):1489-97.
91. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *BioRxiv*. 2017:145581.
92. Mortensen OV. MKP3 eliminates depolarization-dependent neurotransmitter release through downregulation of L-type calcium channel Cav1.2 expression. *Cell Calcium*. 2013;53(3):224-30.
93. Lewis CM, Vassos E. Prospects for using risk scores in polygenic medicine. *Genome Medicine*. 2017;9:96.
94. Martin J, Hamshere ML, Stergiakouli E, O'Donovan MC, Thapar A. Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biological psychiatry*. 2014;76(8):664-71.
95. Brikell I, Larsson H, Lu Y, Pettersson E, Chen Q, Kuja-Halkola R, et al. The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Molecular Psychiatry*. 2018:1.
96. Hawi Z, Cummins T, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarraï W, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*. 2015;20(3):289.
97. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual review of medicine*. 2010;61:437-55.
98. Kenny E, Cormican P, Furlong S, Heron E, Kenny G, Fahey C, et al. Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*. 2014;19(8):872.
99. Lyon GJ, Jiang T, Van Wijk R, Wang W, Bodily PM, Xing J, et al. Exome sequencing and unrelated findings in the context of complex disease

research: ethical and clinical implications. *Discovery medicine*. 2011;12(62):41.

100. Jarick I, Volckmar A-L, Pütter C, Pechlivanis S, Nguyen TT, Dauvermann MR, et al. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*. 2014;19(1):115.
101. Lesch K-P, Selch S, Renner T, Jacob C, Nguyen T, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular psychiatry*. 2011;16(5):491.
102. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2):195-204.
103. Shadrin AA, Smeland OB, Zayats T, Schork AJ, Frei O, Bettella F, et al. Novel loci associated with attention-deficit/hyperactivity disorder are revealed by leveraging polygenic overlap with educational attainment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(2):86-95.
104. Ranscht B, Dours-Zimmermann MT. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron*. 1991;7(3):391-402.
105. Ranscht B, Bronner-Fraser M. T-cadherin expression alternates with migrating neural crest cells in the trunk of the avian embryo. *Development*. 1991;111(1):15-22.
106. Paradis S, Harrar DB, Lin Y, Koon AC, Hauser JL, Griffith EC, et al. An RNAi-based approach identifies molecules required for glutamatergic and GABAergic synapse development. *Neuron*. 2007;53(2):217-32.
107. Patel SD, Chen CP, Bahna F, Honig B, Shapiro L. Cadherin-mediated cell-cell adhesion: sticking together as a family. *Current opinion in structural biology*. 2003;13(6):690-8.
108. Terracciano A, Sanna S, Uda M, Deiana B, Usala G, Busonero F, et al. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Molecular psychiatry*. 2010;15(6):647.
109. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(7):773-84.
110. Uhl GR, Drgon T, Johnson C, Li CY, Contoreggi C, Hess J, et al. Molecular genetics of addiction and related heritable phenotypes: genome-wide association approaches identify “connectivity constellation” and drug target genes with pleiotropic effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1141(1):318-81.
111. Uhl GR, Drgon T, Liu Q-R, Johnson C, Walther D, Komiyama T, et al. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(3):345-55.

112. Sugita S, Ichtchenko K, Khvotchev M, Südhof TC. α -Latrotoxin Receptor CIRL/Latrophilin 1 (CL1) Defines an Unusual Family of Ubiquitous G-protein-linked Receptors G-PROTEIN COUPLING NOT REQUIRED FOR TRIGGERING EXOCYTOSIS. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(49):32715-24.
113. O'Sullivan ML, Martini F, von Daake S, Comoletti D, Ghosh A. LPHN3, a presynaptic adhesion-PCR implicated in ADHD, regulates the strength of neocortical layer 2/3 synaptic input to layer 5. *Neural development*. 2014;9(1):7.
114. Rahman MA, Ashton AC, Meunier FA, Davletov BA, Dolly JO, Ushkaryov YA. Norepinephrine exocytosis stimulated by α -latrotoxin requires both external and stored Ca^{2+} and is mediated by latrophilin, G proteins and phospholipase C. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 1999;354(1381):379-86.
115. Lopez de Maturana R, Sánchez-Pernaute R. Regulation of corticostriatal synaptic plasticity by G protein-coupled receptors. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2010;9(5):601-15.
116. Brose N, Rosenmund C, Rettig J. Regulation of transmitter release by Unc-13 and its homologues. *Current opinion in neurobiology*. 2000;10(3):303-11.
117. Willson J, Amliwala K, Davis A, Cook A, Cuttle MF, Kriek N, et al. Latrotoxin receptor signaling engages the UNC-13-dependent vesicle-priming pathway in *C. elegans*. *Current Biology*. 2004;14(15):1374-9.
118. Lange M, Norton W, Coolen M, Chaminade M, Merker S, Proft F, et al. The ADHD-susceptibility gene *lphn3*. 1 modulates dopaminergic neuron formation and locomotor activity during zebrafish development. *Molecular psychiatry*. 2012;17(9):946.
119. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clinical psychology review*. 2006;26(4):433-44.
120. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13. 2, 5q33. 3, 11q22, and 17p11. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(6):998-1014.
121. Jain M, Vélez JI, Acosta MT, Palacio L, Balog J, Roessler E, et al. A cooperative interaction between LPHN3 and 11q doubles the risk for ADHD. *Molecular psychiatry*. 2012;17(7):741.
122. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Fortier ME, Thakur GA, Bellingham J, et al. LPHN3 and attention- deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012;53(8):892-902.
123. Acosta MT, Swanson J, Stehli A, Molina BS, Team M, Martinez AF, et al. ADGRL 3 (LPHN 3) variants are associated with a refined phenotype of ADHD in the MTA study. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2016;4(5):540-7.

124. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS drugs*. 2010;24(2):99-117.
125. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):407-19.
126. Kereszturi E, Tarnok Z, Bogнар E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol- O- methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1431-5.
127. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):731-3.
128. Kim B-N, Cummins TD, Kim J-W, Bellgrove MA, Hong S-B, Song S-H, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(10):1399-410.
129. Park S, Kim J-W, Kim B-N, Hong S-B, Shin M-S, Yoo H-J, et al. No significant association between the alpha-2A-adrenergic receptor gene and treatment response in combined or inattentive subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(05):169-74.
130. Song J, Kim SW, Hong HJ, Lee MG, Lee BW, Choi TK, et al. Association of SNAP-25, SLC6A2, and LPHN3 with OROS methylphenidate treatment response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neuropharmacology*. 2014;37(5):136-41.
131. Kim JI, Kim J-W, Park J-E, Park S, Hong S-B, Han DH, et al. Association of the GRIN2B rs2284411 polymorphism with methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(8):1070-7.
132. Angyal N, Horvath EZ, Tarnok Z, Richman MJ, Bogнар E, Lakatos K, et al. Association analysis of norepinephrine transporter polymorphisms and methylphenidate response in ADHD patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018.
133. Ramoz N, Boni C, Downing AM, Close SL, Peters SL, Prokop 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;34(9):2135.
134. Fang Y, Ji N, Cao Q, Su Y, Chen M, Wang Y, et al. Variants of dopamine beta hydroxylase gene moderate atomoxetine response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(8):625-32.
135. Polanczyk G, P Bigarella M, H Hutz M, Augusto Rohde L. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(22):2462-73.
136. Bruxel EM, Akutagava- Martins GC, Salatino- Oliveira A, Contini V, Kieling C, Hutz MH, et al. ADHD pharmacogenetics across the life cycle:

new findings and perspectives. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(4):263-82.

137. Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2010;2(3):139-47.
138. Labbe A, Liu A, Atherton J, Gizenko N, Fortier MÈ, Sengupta SM, et al. Refining psychiatric phenotypes for response to treatment: contribution of LPHN3 in ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2012;159(7):776-85.
139. Gomez-Sanchez CI, Carballo JJ, Riveiro-Alvarez R, Soto-Insuga V, Rodrigo M, Mahillo-Fernandez I, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: long-term effects. *Scientific reports*. 2017;7(1):10391.
140. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS® methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in therapy*. 2005;22(5):498-512.
141. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, van Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *Journal of attention disorders*. 2011;15(8):674-83.
142. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(7):980-8.
143. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2004.
144. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychology*. 2002;8(4):249-57.
145. Bakar EE, Taner YI, Soysal AS, Karakas S, Turgay A. Behavioral rating inventory and laboratory tests measure different aspects of executive functioning in boys: A validity study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(4):302-16.
146. Brocki K, Fan J, Fossella J. Placing neuroanatomical models of executive function in a developmental context. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1129(1):246-55.
147. Batan SN, Öktem-Tanör Ö, Kalem E. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanterinin (YİYDDE) sağlıklı bir Türk örnekleme güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *İlköğretim Online*. 2011;10(3).
148. Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. Assessment of executive functioning using the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF). *Handbook of executive functioning*: Springer; 2014. p. 301-31.

149. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, and Welfare. 1976:534-7.
150. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28.
151. Abikoff H, Gallagher R, Wells KC, Murray DW, Huang L, Lu F, et al. Remediating organizational functioning in children with ADHD: immediate and long-term effects from a randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2013;81(1):113.
152. Dunlop BW, Gray J, Rapaport MH. Transdiagnostic clinical global impression scoring for routine clinical settings. *Behavioral Sciences*. 2017;7(3):40.
153. Huang Y-S, Tsai M-H. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *Cns Drugs*. 2011;25(7):539-54.
154. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
155. Goodman DW. Sustained treatment effect in attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on long-term placebo-controlled randomized maintenance withdrawal and open-label studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:121-30.
156. Group MC. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-61.
157. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, Van Den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196(3):235-40.
158. Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32(6):643-54.
159. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human molecular genetics*. 2006;15(14):2276-84.
160. Fallgatter AJ, Ehlis A-C, Dresler T, Reif A, Jacob CP, Arcos-Burgos M, et al. Influence of a Latrophilin 3 (LPHN3) risk haplotype on event-related potential measures of cognitive response control in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):458-68.
161. Rajeh A, Amanullah S, Shivakumar K, Cole J. Interventions in ADHD: A comparative review of stimulant medications and behavioral therapies. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:131-5.
162. Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard V-A, Marino T, Cole H, et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(6):1083-9.
163. Association AAP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

164. Tahiroglu AY, Avci A, Firat S, Seydaoglu G. Dikkat eksikligi hiperaktivite bozuklugu: Alt tipleri*/Attention deficit hyperactivity disorder: Sub-types. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6(1):5.
165. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Bouvard M, et al. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(4):249-57.
166. Ince Tasdelen B, Karakaya E, Oztop DB. Effects of atomoxetine and osmotic release oral system-methylphenidate on executive functions in patients with combined type attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(6):494-500.
167. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73-e84.
168. Ardic UA, Ercan ES, Ercan E, Yuce D, Basay BK. Osmotic release oral system methylphenidate is more effective than immediate release methylphenidate: a retrospective chart review in Turkish children with attention deficit hyperactivity disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2014;24(4):342-9.
169. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry & Human Development*. 2011;42(3):257-69.
170. Çetin FH, TORUN YT, TANER YI. Atomoxetine versus oros methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A six-month follow up study for efficacy and adverse effects. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2015;35(2):88-96.
171. Hazell P, Lewin T, Sly K. What is a clinically important level of improvement in symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2005;39(5):354-8.
172. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18(1):48-58.
173. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Torun YT, Iseri E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry research*. 2015;229(1-2):310-7.
174. Toplak ME, Bucciarelli SM, Jain U, Tannock R. Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*. 2008;15(1):53-72.
175. Egeland J, Fallmyr Ø. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF): Support for a distinction between emotional and behavioral regulation. *Child Neuropsychology*. 2010;16(4):326-37.

176. Mahone EM, Cirino PT, Cutting LE, Cerrone PM, Hagelthorn KM, Hiemenz JR, et al. Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2002;17(7):643-62.
177. Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(4):365-77.
178. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):339-46.
179. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Functions*. 2006;2(1):27.
180. Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;123:45-54.
181. Yang L, Chang S, Lu Q, Zhang Y, Wu Z, Sun X, et al. A new locus regulating MICALL2 expression was identified for association with executive inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*. 2017.
182. Sun X, Wu Z, Cao Q, Qian Y, Liu Y, Yang B, et al. Genetic variant for behavioral regulation factor of executive function and its possible brain mechanism in attention deficit hyperactivity disorder. *Scientific reports*. 2018;8(1):7620.
183. Mastronardi CA, Pillai E, Pineda DA, Martinez AF, Lopera F, Velez JI, et al. Linkage and association analysis of ADHD endophenotypes in extended and multigenerational pedigrees from a genetic isolate. *Molecular Psychiatry*. 2015;21:1434.
184. Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. *Blackwell handbook of childhood cognitive development*. 2002:445-69.
185. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs*. 2015;29(2):131-51.
186. Adamo N, Seth S, Coghill D. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: assessing outcomes. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015;8(4):383-97.
187. Silva JP, Suckling J, Ushkaryov Y. Penelope's web: using α - latrotoxin to untangle the mysteries of exocytosis. *Journal of neurochemistry*. 2009;111(2):275-90.
188. Davletov BA, Meunier FA, Ashton AC, Matsushita H, Hirst WD, Leliana VG, et al. Vesicle exocytosis stimulated by α - latrotoxin is mediated by latrophilin and requires both external and stored Ca^{2+} . *The EMBO Journal*. 1998;17(14):3909-20.

8. ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri

DEHB etiyopatogenezinde genetik faktörler büyük rol oynamaktadır. DEHB'nin genetik etiyolojisine yönelik güncel çalışmalar, santral sinir sisteminin gelişiminde ve işlevinde önemli yeri olan yapısal proteinleri kodlayan genler üzerine odaklanmıştır. CDH13 geni nöronal büyüme ve sinaps gelişiminde rol alırken, LPHN3 geni nörotransmitter ekzositozu ve nöronal iletişimde rol oynamaktadır. Bu çalışmada CDH13 geninin rs6565113, rs11150556 polimorfizmleri ve LPHN3 geninin rs6551665, rs6858066, rs1947274, rs2345039 polimorfizmleriyle DEHB arasındaki ilişkilerinin araştırılması, ayrıca bu polimorfizmlerin DEHB'nin klinik özellikleri ve yönetici işlevlerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, DSM V'e göre DEHB tanısı konmuş 6-18 yaş arası 120 olgu ve 126 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Hastaların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinin ardından venöz kan örneği alınmış ve genetik analiz yapılmıştır. Tüm olgulara Yönetici İşlevlere Yönelik Davranışları Değerlendirme Envanteri (YİYDDE) verilmiştir. DEHB'li olgulara başlangıçta Klinik Global İzlenim "Şiddet" (KGİ-Ş) ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) verilmiş ve 12 haftalık takip sürecinin sonunda CÖDÖ ve Klinik Global İzlenim "düzeltme" (KGİ-D) ölçekleri uygulanmıştır. DEHB grubundaki olgular kontrol grubuna göre YİYDDE ölçeğinin tüm alt ölçeklerinde daha yüksek puan almıştır. DEHB ve kontrol grubu arasında LPHN3 geninin rs6551665 ve rs1947274

polimorfizmlerinin genotip dağılımları açısından anlamlı fark saptanmıştır. LPHN3 geninin; rs6551665 polimorfizminin GG genotipine, rs1947274 polimorfizminin CC genotipine sahip olmanın DEHB için risk oluşturduğu saptanmıştır. LPHN3 geninin araştırılan tüm polimorfizmleri ile YİYDDE ölçeğinin en az bir alt ölçeği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. LPHN3 geninin rs6551665 ve rs1947274 polimorfizmleriyle KGİ-Ş ölçeğine göre DEHB şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. DEHB grubunda LPHN3 geninin rs6551665 GG genotipine sahip olguların KGİ-D ölçeğine göre metilfenidat tedavisine daha zayıf yanıt verdiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, CDH13, LPHN3, Yönetici İşlevler, Tedavi Yanıtı

9. SUMMARY

CDH13 and LPHN3 Gene Polymorphisms in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Their Relation With Clinical Characteristics and Executive Functions

Genetic factors play a major role in the etiopathogenesis of ADHD. Recent studies on the genetic etiology of ADHD have focused on genes encoding structural proteins that have an important role in the development and function of the central nervous system. CDH13 gene is involved in neuronal growth and synapse development, while the LPHN3 gene plays a role in neurotransmitter exocytosis and neuronal communication. In this study, it is planned to investigate the relationship between polymorphisms rs6565113, rs11150556 polymorphisms of CDH13 gene and the polymorphisms of the LPHN3 gene rs6551665, rs6858066, rs1947274, rs2345039. In addition, it is planned to examine the relationship between these polymorphisms with ADHD's clinical features and executive functions. A total of 120 patients aged between 6 and 18 years diagnosed with ADHD according to DSM V and 126 healthy controls who applied to Gazi University Department of Child and Adolescent Mental Health and Diseases were included in this study. After detailed clinical evaluation, venous blood sample was taken and genetic analysis was performed. All subjects were given the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) scale. Clinical Global Impression "Severity" scale (CGI-S) and Conners Teacher Rating Scale (CTRS) were given to the subjects with ADHD and CTRS and Clinical Global Impression "Improvement" scale (CGI-I) were applied at the end of the

12-week follow-up period. Patients in the ADHD group scored higher on all subscales of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) scale than the control group. There was a significant difference between the ADHD and control groups in terms of genotype distributions of rs6551665 and rs1947274 polymorphisms of LPHN3 gene. It was determined that having GG genotype of rs6551665 polymorphism and the CC genotype of rs1947274 polymorphism of LPHN3 gene posed a risk for ADHD. A significant relationship was found between all investigated polymorphisms of the LPHN3 gene and at least one subscale of the BRIEF scale. A significant relationship was found between the polymorphisms rs6551665 and rs1947274 of the LPHN3 gene and the severity of ADHD according to the CGI-S scale. In the ADHD group, according to the CGI-I scale, It was found that cases with the GG genotype of rs6551665 of the LPHN3 gene responded weaker to methylphenidate treatment.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, CDH13, LPHN3, Executive Functions, Response to Treatment

10. EKLER

Ek- 1.

İLAÇ DIŞI ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri” isimli bir araştırmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Araştırma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Araştırmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu araştırmaya katılacak?

DEHB çocukluk çağında %5-7 oranında görülen dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile günlük yaşamda ve okul yaşamında zorluklara yol açan bir bozukluktur. Sıklıkla okul döneminde tanı konur erişkinlikte %30-50 iyileşme gözlenebilir. Çocukluk döneminde işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bu bozukluğa yol açan nedenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı DEHB'ye yol açan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkı sağlamaktır. Çalışmaya 150 DEHB tanılı ve 100 sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmesi planlanmıştır.

Bu araştırma kapsamında elde edilen veriler hiçbir şekilde sizin isminiz belirtilerek açıklanmayacaktır. Araştırmaya katılmama ya da kabul ettikten sonra vazgeçme hakkına sahiptir. Forma isminizi ve telefon numaranızı yazmanızı sizlere daha kolay ulaşabilmemiz açısından önemle rica ediyoruz. Teşekkürler.

Bu araştırmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır ve gönüllülüğe dayanmaktadır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin araştırmayı ve soruları

cevaplamayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya araştırmadan ayrılırsanız, herhangi bir şekilde zarar görmeyeceksiniz.

Bana önerilen araştırma yöntemi dışında başka alternatif yöntemler var mı?

Araştırılan bu konu ile ilgili farklı formlar ve eğitim programları bulunmaktadır. Bu araştırmada kullanılan formlar diğerlerinden farklı olarak kolay cevaplanabilen sorulardan oluşmaktadır. Ayrıca bu araştırmada araştırmacılar tarafından hazırlanan eğitim programı da kısa ve kolay anlaşılabilir niteliktedir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Bu araştırmada, sizden EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Bunun dışında yapmanız gereken herhangi bir şey bulunmamaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Bu çalışma sırasında size zarar verecek riskli bir durum yoktur. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Elde edeceğimiz bilgiler ile çocuğunuzun bu çalışmada yer alması DEHB'ye yol açan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Araştırmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Kişisel bilgileriniz, araştırmacılar tarafından araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır. Ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca

araştırmacılar tarafından gizli tutulacaktır ve hiç bir yerde bu bilgiler sunulmayacak ya da geçmeyecektir. Araştırmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Araştırma sonuçları araştırma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da araştırma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Esra Güney
GÖREVİ : . Doç. Dr.
TELEFON : 03122025426
ADI : Ahmet Özaslan
GÖREVİ : Arş. Gör. Dr
TELEFON : 05442712768

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi olan Dr. Esra Güney tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun hastamın tıbbi bakımına ve hekim ve hemşire ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan hastam adına çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*). Ayrıca hastamın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından hastam araştırma dışı da tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde,

şahsıma her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda bana gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sorunum olduğunda ya da araştırma ile ilgili ek bilgiye gereksinimim olduğunda; herhangi bir saatte, 05442712768'den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde hastamın katılmasını kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın Adı-Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Sorumlu araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Esra Güney Doç. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi C blok 4. Kat Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel: 03122025426

İmza:

Tarih:02/01/2018

Ek-2



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1580
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

10.01.2018

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

"Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri" adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.


Op. Dr. Ömer Faruk FANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1117
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Esra Güney
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜ(SÜ) UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒ Uzmanlık Tezi
		Diğer ise belirtiniz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DÜZENLENEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU EBEVEYN-ÇOCUK			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr. Ömer Faruk DENER
İmza:

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

ASLI GİBİDİR
Zeliha ÖZBİLGE
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

Ek-3

Form-3

GAZİ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ PİROTOKOLU

Proje Kod No : 01/2018-17
Proje Yöneticisi : DOÇ.DR. Esra GÜNEY
Proje Adı : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3 Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri
Projenin Verildiği Birim : Tıp Fakültesi

TARAFLAR

1. Resmi Gazete'nin 10.04.2002 tarih ve 24722 sayılı nüshasında yayınlanan 2547 sayılı Kanun'un 4684 sayılı Kanun'la değişik 58. maddesi gereğince kurulan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) İta Amiri Prof. Dr. Nizami AKTÜRK ile yukarıda Adı ve Soyadı yazılı Proje Yöneticisi DOÇ.DR. Esra GÜNEY arasında aşağıdaki şartlarla bir araştırma projesi protokolü yapılmıştır.

SÖZLEŞMENİN KONUSU

2. Bu sözleşmenin konusu, ekli araştırma projesi başvuru formunda ayrıntıları verilmiş olan projenin Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesidir.

PROJE YÖNETİCİSİNİN GÖREVLERİ

3. Projenin Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nde belirtilen esaslara bağli kalarak protokole ekli araştırma projesi başvuru formunda belirtilen program içinde, protokoldeki süre, amaç ve şartlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasından proje yöneticisi sorumludur.

Desteklenmesi kabul edilmiş projenin amaç, kapsam, süre, program, araştırmacılar ve bütçesinde Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

Proje Yöneticisinin emekli olması veya Üniversiteden herhangi bir sebeple ayrılması halinde, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu proje yöneticilik görevini ilgili birimin (Bölüm, Yüksekokul veya Fakülte) önerisiyle proje personelinin birine veya başka öğretim üyesine verir.

ARAÇ, GEREÇ VE DONANIM

4. Yurt içinden veya yurt dışından temin edilerek projeye tahsis edilen sarf malzemesi dışındaki, demirbaş niteliğindeki her türlü teçhizat Gazi Üniversitesi'nin malı olup ayniyat kaydına müteakip ilgili birimin ayniyat mutemedine zimmetlenir.

RAPORLAR

5. Proje Yöneticisi projenin yürürlükte olduğu yılların 30 Haziran ve 31 Aralık tarihlerine kadar proje çalışmalarının gidişi ve proje harcama durumlarıyla ilgili altı aylık dönemlerde birer gelişme raporunu ve ayrıca istenildiğinde projeye ilişkin ayrıntılı bilgileri ilgili birimin Uzmanlar Grubuna vermekle yükümlüdür.

6. BAP Komisyonunun gerekli görmesi halinde, BAP Komisyonu Başkanı projeye ilgili çalışmaları yerinde inceleyebilir

veya inceleyebilir. Bu durumlarda proje yöneticisi projeye ilgili her türlü teknik, idari ve mali bilgileri ve belgeleri incelemeye hazır bulundurmak ve incelemeyi kolaylaştıracak bütün yardımları yapmakla yükümlüdür.

7. Proje yöneticisi projenin sona ermesini izleyen **3 ay içerisinde** Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nin 13. maddesinde belirtilen esaslar dahilinde hazırlanacak, tüm araştırma sonuçlarını içeren Kesin Raporu, ayrıca araştırma devam ederken bilimsel toplantılara sunulan bildiri metinleri ile varsa ara yayınların birer örneğini de ilgili birimin Uzmanlar Grubuna vermekle yükümlüdür.

Proje kapsamında yapılacak yayınlarda çalışmanın Gazi Üniversitesi tarafından desteklendiğinin açık bir şekilde belirtilmesi zorunludur.

GÜVENLİK ÖNLEMLERİ

8. Proje yöneticisi, proje yerinde kazaları önleme ve sağlık şartları bakımından gerekli her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından ve etik kurallarının uygulanmasından sorumludur.

Klinik veya canlı hayvan türleri üzerinde uygulanacak deneysel çalışmalarda ilgili Etik Kurul(lar)dan onay alınması zorunludur. Bu konuda tüm sorumluluk proje yöneticisine aittir.

GİZLİLİK

9. Proje yöneticisi, projeye ilgili olarak elde edilecek bilgilerin gizliliğinin korunması bakımından Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na karşı sorumludur. Ulusal güvenlik, milli ekonomi ve ülke çıkarları aleyhine kullanılabilecek proje sonuçları üzerinde proje yöneticisi ve yardımcı araştırmacılar tarafından haber ya da beyanat verilemez ve yayın yapılamaz.

MUTEMET ELİ İLE HARCAMALAR

10. Harcamalar ilgili birimlerin (Fakülte/Y.Okul) avans ve kredi işlemleri için görevlendirilen mutemetler tarafından alınacak avansın kanıtlayıcı evrak karşılığı yapılır. Verilen bu avansın usulüne uygun olarak mahsubu yapılmadan yeniden avans verilmez.

PATENT HAKLARI

11. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmek suretiyle ele alınan bir projenin sonucunda 17.07.1963 tarih ve 278 sayılı Kanun'un 2/a maddesine göre bir iktisadî meydana gelmesi halinde, bu iktisadî Kanun'un 21. maddesi uyarınca Gazi Üniversitesi'ne ait olacaktır. Ancak Gazi Üniversitesi bu iktisadî dolaylı usulüne uygun olarak istihsal edineceği patentli satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'unu iktisadî yapanlara verecektir.

Bilgisayarlarla ilgili araştırmalarda yazılan programlar CD veya disketleri ile teslim edilir.

DESTEK MİKTARI

12. Projeye, ayrıntıları protokolde ekli, araştırma projesi öneri formunda belirtilen ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabul edilen toplam 17.700 TL destek sağlanacak olup, bu destek bütçenin serbest bırakıldığı oranda kullanılabilecektir.

ÖDEMENİN KESİLMESİ, HARCAMALARIN GERİ ALINMASI VE TAZMİNAT

13. Protokol gereğince yapılan ödemelerin, protokol şartlarına uygun olarak kullanılmadığının gelişme raporlarındaki

ayrıntılı bilgilerden veya yapılan incelemelerden anlaşılmaması, proje gelişme raporlarının öngörülen tarihlerde verilmemesi veya proje yöneticisinin Gazi Üniversitesinden ayrılması hallerinde başkaca bir uyarıya gerek kalmadan protokol gereğince yapılan ödemeler her zaman durdurulabilir. Başka talepler saklı kalmak üzere verilmiş araç, gereç ve donanım derhal geri alınır ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından gerekli görüldüğü takdirde, proje başka bir araştırmacıya veya araştırma grubuna verilebilir. Projenin bu yolla sonuçlanması ile sağlanacak yararlarından proje ile ilişkisi kesilenler hiçbir hak talep edemezler.

Projenin durdurulması veya yönetmelik ve yasal gereklerin yerine getirilmeden bırakılması halinde, proje yöneticisi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından proje kapsamında yapılan yoluluk, hizmet alımı ve tüketim malzemesi harcamalarını, uygulamada bulunan yasal faizi ile birlikte Bilimsel Araştırma Projelerine geri ödemekle yükümlüdür. Bu durumda desteklenen proje iptal edilmiş ve protokol feshedilmiş sayılacaktır.

YÜRÜRLÜK SÜRESİ

14. Bu protokol 28.05.2018 tarihinden 27.02.2019 tarihine kadar yürürlüktedir.

PROTOKOL SÜRESİNİN UZATILMASI

15. Protokol süresinin uzatılması; proje yöneticisi tarafından protokol süresinin bitimi tarihinden en az 1 (bir) ay önce varsa ilgili Uzmanlar Grubu'na yoksa Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teklif edilmesi ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nca uygun görülmesine bağlıdır.

Ek süre 1 (bir) yılı, ek ödenek ise proje toplamı bütçesinin % 50'sini geçemez.

YETKİLİ MERCI

16. Anlaşmazlık halinde yetkili merci, Ankara Mahkemeleri ve İcra Daireleridir.

PROJE YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. ESRA GÜNEY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Adına

Prof. Dr. Nizami AKTÜRK
Rektör Yardımcısı

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ahmet

Soyadı: ÖZASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: ADANA, 07.10.1989

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, 2018

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013,

Gaziantep Kolej Vakfı Lisesi 2007,

Dr. Nülfir Mustafa Özyurt İlköğretim Okulu 2003,

Atatürk İlköğretim Okulu, 2000

Yabancı Dili: İngilizce (orta)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği

Türkiye Psikiyatri Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Uzmanlık Tezi: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDH13 ve LPHN3

Gen Polimorfizmleri: Klinik Özellikler ve Yönetici İşlevlerle İlişkileri

(Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2018-

17 proje numarası ile desteklenmiştir),

Yayınlar

-

Bildiriler ve Posterleri

Prof. Dr. Selahattin Şenol 4. Bahar Okulu 29 Mart- 1 Nisan 2018, Ankara

- **Özaslan A**, Güney E, Ergün MA., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda CDK5 ve ITGA1 Gen Polimorfizmleri: Türk Toplumunda sıklıkları ve Yönetici İşlevlerle ilişkileri. Özetler Kitabı Sözel Bildiri No: s/16, sayfa 152-55.

- **Özaslan A**, Işık Taner Y, Depresif Bozukluk İle Takipli Ergende Sertralin Kullanımıyla İlişkili Servikal Distoni. Özetler Kitabı Poster no: p6, 60-62.

28. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi Mayıs 2018,

İstanbul

- **Özaslan A**, Güney E, Gülbahar Ö, Arslan B, Büyüktaşkın D, Güveli Bozkurt M, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Olan Hastalarda Serum Heat Shock Protein-70 (Hsp-70) Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Bildiri Kitabı Sözel Bildiri No: s/24, sayfa 204.

- İşeri E, Güney E, Sarıpınar EG, **Özaslan A**. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğuna Eşlik Eden Özgül Öğrenme Güçlüğü'nün D-Cpt Sonuçlarına Etkilerinin Değerlendirilmesi. Bildiri Kitabı Poster Bildirisi No: P-025, sayfa 297.